

REFERENCES

- Maruyama K, Kaminishi M, Hayashi K, Isobe Y, Honda I, Katai H, et al. Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry. *Gastric Cancer*. 2006;9:51–66.
- Isobe Y, Nashimoto A, Akazawa K, Oda I, Hayashi K, Miyashiro I, et al. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer*. 2011;14:301–16.
- Maehara Y, Hasuda S, Koga T, Tokunaga E, Kakeji Y, Sugimachi K. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg*. 2000;87:353–7.
- Shiraishi N, Inomata M, Osawa N, Yasuda K, Adachi Y, Kitano S. Early and late recurrence after gastrectomy for gastric carcinoma. Univariate and multivariate analyses. *Cancer*. 2000;89:255–61.
- Adachi Y, Oshiro T, Mori M, Maehara Y, Sugimachi. Prediction of early and late recurrence after curative resection for gastric carcinoma. *Cancer*. 1996;77:2445–8.
- Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer patients. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22:63–8.
- Sierzega M, Kolodziejczyk P, Kulig J. Impact of anastomotic leakage on long-term survival after total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *Br J Surg*. 2010;97:1035–42.
- Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer*. 2002;5:1–5.
- Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Chen JH, Li AF, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:309–15.
- Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg*. 1987;11:418–25.
- Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg*. 1989;210:596–602.
- Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:2069–77.
- Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet*. 1995;345:745–8.
- Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet*. 1996;347:995–9.
- Branagan G, Finnis D. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1021–6.
- Bell SW, Walker KG, Rickard MJ, Sinclair G, Dent OF, Chapuis PH, et al. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. *Br J Surg*. 2003;90:1261–6.
- Walker KG, Bell SW, Rickard MJ, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH, et al. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg*. 2004;240:255–9.
- Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JW, Seto CL. Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:8–15.
- Hirai T, Yamashita Y, Mukaida H, Kuwahara M, Inoue H, Toge T. Poor prognosis in esophageal cancer patients with postoperative complications. *Surg Today*. 1998;28:576–9.
- Ancona E, Cagol M, Epifani M, Cavallin F, Zaninotto G, Castoro C, et al. Surgical complications do not affect longterm survival after esophagectomy for carcinoma of the thoracic esophagus and cardia. *J Am Coll Surg*. 2006;203:661–9.
- Rizk NP, Bach PB, Schrag D, Bains MS, Turnbull AD, Karpeh M, et al. The impact of complications on outcomes after resection for esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2004;198:42–50.
- Junemann-Ramirez M, Awan MY, Khan ZM, Rahamim JS. Anastomotic leakage post-esophagogastrectomy for esophageal carcinoma: retrospective analysis of predictive factors, management and influence on longterm survival in a high volume centre. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:3–7.
- Lerut T, Moons J, Coosemans W, Van Raemdonck D, De Leyn P, Decaluwe H, et al. Postoperative complications after transthoracic esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction are correlated with early cancer recurrence: role of systematic grading of complications using the modified Clavien classification. *Ann Surg*. 2009;250:798–807.
- Kodera Y, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Nashimoto A, Kurita A. Identification of risk factors for the development of complications following extended and superextended lymphadenectomies for gastric cancer. *Br J Surg*. 2005;92:1103–9.
- Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:453–62.
- Sasako M. Risk factors for surgical treatment in the Dutch Gastric Cancer Trial. *Br J Surg*. 1997;84:1567–71.
- Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumors*. 7th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
- Japanese Gastric Cancer A. Japanese Classification of Gastric Carcinoma—2nd English Edition. *Gastric Cancer*. 1998;1:10–24.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250:187–96.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205–13.
- Jiang X, Hiki N, Nunobe S, Fukunaga T, Kumagai K, Nohara K, et al. Postoperative outcomes and complications after laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Ann Surg*. 2011;253:928–33.
- Lee JH, Park do J, Kim HH, Lee HJ, Yang HK. Comparison of complications after laparoscopy-assisted distal gastrectomy and open distal gastrectomy for gastric cancer using the Clavien-Dindo classification. *Surg Endosc*. 2012;26:1287–95.
- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357:1810–20.
- Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:4387–93.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:11–20.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345:725–30.
- Sietses C, Beelen RH, Meijer S, Cuesta MA. Immunological consequences of laparoscopic surgery, speculations on the cause

- and clinical implications. *Langenbecks Arch Surg.* 1999;384: 250–8.
38. Goldfarb Y, Sorski L, Benish M, Levi B, Melamed R, Ben-Eliyahu S. Improving postoperative immune status and resistance to cancer metastasis: a combined perioperative approach of immunostimulation and prevention of excessive surgical stress responses. *Ann Surg.* 2011;253:798–810.
39. Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v50–4.
40. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:439–49.
41. Sano T, Sasako M, Shibata T, Yamamoto S, Tsuburaya A, Nashimoto A, et al. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma (JCOG0110): Analyzes of operative morbidity, operation time, and blood loss. *J Clin Oncol.* 2010;28:15 s (suppl; abstr 4020).

Intra-abdominal infectious complications following gastrectomy in patients with excessive visceral fat

Norihiko Sugisawa · Masanori Tokunaga ·
Yutaka Tanizawa · Etsuro Bando ·
Taiichi Kawamura · Masanori Terashima

Received: 15 May 2011 / Accepted: 11 September 2011 / Published online: 13 October 2011
© The International Gastric Cancer Association and The Japanese Gastric Cancer Association 2011

Abstract

Background Excessive visceral fat may be a better predictor of the development of postoperative morbidity after gastrectomy than body mass index (BMI). The aim of the present study was to clarify the most appropriate fat parameter to predict pancreas-related infection and anastomotic leakage following gastrectomy.

Methods The study was performed in 206 patients who underwent curative gastrectomy at the Shizuoka Cancer Center between April 2008 and March 2009. Relationships between fat parameters, including visceral fat area (VFA), and early surgical outcomes were investigated. The risk factors for pancreas-related infection and anastomotic leakage were identified using univariate and multivariate analyses.

Results There was no strong association between any of the fat parameters and operating time, intraoperative blood loss, the number of lymph nodes retrieved, or the duration of the postoperative hospital stay. Pancreas-related infection occurred in 18 patients (8.7%), whereas anastomotic leakage was observed in 10 patients (4.9%). Of all the fat parameters, only VFA was found to be an independent risk factor for both pancreas-related infection and anastomotic leakage, with odds ratios (95% confidence intervals) of 1.015 (1.005–1.025) and 1.010 (1.000–1.021), respectively.

Conclusions Excessive visceral fat, represented by the VFA, was found to be an independent risk factor for both pancreas-related infection and anastomotic leakage following gastrectomy.

Keywords Gastric cancer · Gastrectomy · Visceral fat · Postoperative complication

Introduction

Surgery is the only treatment strategy that offers the hope of a cure for gastric cancer patients. In Japan, in which the rates of gastric cancer are greater than those in Western countries, gastrectomy with D2 lymph node dissection is a well-established and widely accepted procedure [1, 2]. Although two large randomized controlled trials in Europe failed to demonstrate the efficacy of this procedure, due, in part, to increased postoperative morbidity and mortality [3, 4], recent reports suggest that gastrectomy with D2 lymph node dissection may be beneficial in certain patients [3–6]. One of the reasons for the unfavorable outcomes of gastrectomy with D2 lymph node dissection in the European studies may have been the higher proportion of obese patients in those studies.

Body mass index (BMI) is a simple index of weight-for-height that is commonly used to classify obesity. In Japan, the median BMI of gastric cancer patients, as well as that of the general population, has increased in recent years [7]. Although a relationship between BMI and postoperative morbidity has been reported previously, it remains contentious whether a high BMI is really associated with an increased rate of postoperative morbidity [8–12]. Recently, several reports have suggested that visceral fat area (VFA) is more strongly associated with postoperative intra-abdominal infectious complications, including pancreas-related infection and anastomotic leakage, than BMI [13, 14]. However, this issue is also contentious.

N. Sugisawa · M. Tokunaga · Y. Tanizawa · E. Bando ·
T. Kawamura · M. Terashima (✉)
Division of Gastric Surgery, Shizuoka Cancer Center,
1007 Shimonagakubo, Nagaizumi-cho, Sunto-gun,
Shizuoka 411-8777, Japan
e-mail: m.terashima@sccchr.jp

Therefore, in the present study we investigated the relationships between various fat parameters, including VFA, and early surgical outcomes following gastrectomy to clarify the most appropriate fat parameter to predict the development of pancreas-related infection and anastomotic leakage.

Methods

Patients

Between April 2008 and March 2009, a total of 217 patients underwent open distal or total gastrectomy with curative intent for primary gastric cancer at Shizuoka Cancer Center, Shizuoka, Japan. Patients who underwent splenectomy, distal pancreatic resection, and cholecystectomy were included in the study, whereas seven patients who underwent combined resection of other organs (liver, colon, and adrenal gland) and four patients who had synchronous cancer in other organs (colon, rectum, and kidney) were excluded from the study. Therefore, data from 206 patients were analyzed in the present study.

Lymph node station number, the degree of lymph node dissection, and pathological stage were determined on the basis of the *Japanese classification of gastric carcinoma* [15] and the *Gastric cancer treatment guidelines in Japan* [16]. Gastrectomy with D2 lymph node dissection was performed in patients with advanced gastric cancer, whereas D1 plus beta lymph node dissection (i.e., D1 + numbers 7, 8a, 9) was performed in patients with early gastric cancer.

Fat measurement

Multidetector computed tomography (MDCT) was performed in all patients prior to surgery. Patients were examined while in the supine position, with their arms stretched above their heads, at the end of inspiration, using a CT scanner (Aquilion; Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan). Parameters for scanning were: tube voltage, 120 kVp; scan time, 0.5 s; and reconstruction slice thickness, 2 mm. The tube current was determined automatically by the CT automatic exposure control system. The images obtained were transferred to a Ziosation workstation (Ziosoft, Tokyo, Japan), which was used to quantify the total fat area (TFA), subcutaneous fat area (SFA), and VFA at the level of the umbilicus. In the present study, relationships between early surgical outcomes following gastrectomy and TFA, VFA, SFA, and BMI, as the fat parameters, were investigated.

Definition of early surgical outcomes

Operating time, intraoperative blood loss, the number of lymph nodes retrieved, postoperative morbidity and

mortality, and the duration of the postoperative hospital stay were investigated as early surgical outcomes.

Patients with Grade II or greater complications based on the Clavien-Dindo classification were defined as having postoperative morbidity [17]. In the present study, pancreas-related infection was diagnosed on the basis of the definitions of the International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF) [18]. Diagnosis of anastomotic leakage was confirmed by radiological examination using contrast media. Postoperative mortality was defined as any death within 30 postoperative days (PODs).

Statistical analysis

Spearman's rank correlation coefficient was used to evaluate relationships between individual fat parameters (BMI, TFA, SFA, and VFA) and early surgical outcomes (operating time, intraoperative blood loss, number of lymph nodes retrieved, postoperative hospital stay). Relationships between individual fat parameters and the categorical variables of pancreas-related infection and anastomotic leakage were evaluated using logistic regression.

To identify independent risk factors for each of the intra-abdominal infectious complications, a multivariate logistic regression model with forward selection was used, with BMI, TFA, SFA, VFA, age, sex, operating time, intraoperative blood loss, number of lymph nodes retrieved, surgical procedure (total or distal gastrectomy), type of lymph node dissection (D2 or D1 plus beta), and splenectomy (yes or no) included as covariates.

All statistical analyses were performed using SPSS version 13.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). All continuous data are presented as medians (ranges). $P < 0.05$ was considered significant.

Results

Patients' characteristics

The patients' characteristics are given in Table 1. Total gastrectomy was performed in 48 patients, 29 of whom also underwent splenectomy for the removal of splenic hilar lymph nodes. Additional pancreateosplenectomy was performed in 2 of the 48 patients. The remaining 158 patients underwent distal gastrectomy. D2 lymph node dissection was performed in 111 patients, whereas 95 patients underwent D1 plus beta lymph node dissection.

Table 2 lists the early surgical outcomes of all patients. Postoperative complications were observed in 55 patients (26.7%). The incidence of pancreas-related infection and anastomotic leakage was 8.7% and 4.9%, respectively. Five patients had both pancreas-related infection and

Table 1 Clinocopathological characteristics of patients

Age (years)	65.9 (39–89)
Sex (male/female)	146/60
Diabetes mellitus (<i>n</i>)	17
Individual fat parameter	
BMI (kg/m ²)	23 (16.0–32.3)
TFA (cm ²)	198 (6.9–505.8)
SFA (cm ²)	107.4 (3.0–266.9)
VFA (cm ²)	90.5 (3.6–262.5)
Surgical procedure (<i>n</i>)	
Total gastrectomy	48
Distal gastrectomy	158
Lymph node dissection (<i>n</i>)	
D2	111
D1 plus beta	95
Splenectomy (<i>n</i>)	
Yes	29
No	177
Pathological stage (<i>n</i>)	
IA	88
IB	48
II	44
IIIA	15
IIIB	9
IV	2

Unless indicated otherwise, values are means, with ranges given in parentheses

BMI body mass index, *TFA* total fat area, *SFA* subcutaneous fat area, *VFA* visceral fat area

Table 2 Early surgical outcomes of 206 patients

Operating time (min)	194 (103–489)
Intraoperative blood loss (mL)	265 (13–2606)
No. of lymph nodes retrieved	37 (8–109)
Postoperative complications	55 (26.7%)
Pancreas-related infection	18 (8.7%)
Anastomotic leakage	10 (4.9%)
Postoperative hospital deaths	1 (0.5%)
Duration of postoperative hospital stay (days)	11 (7–87)

Values are presented as either median with ranges in parentheses or as the number of patients in each group, with percentages in parentheses

anastomotic leakage. Both of the two patients who underwent distal pancreatectomy had pancreas-related infection. Postoperative mortality was observed in one patient (0.5%). This patient had undergone distal gastrectomy with D2 lymph node dissection, and anastomotic leakage developed on POD 7. This patient died suddenly on POD 9 due to a pulmonary embolism.

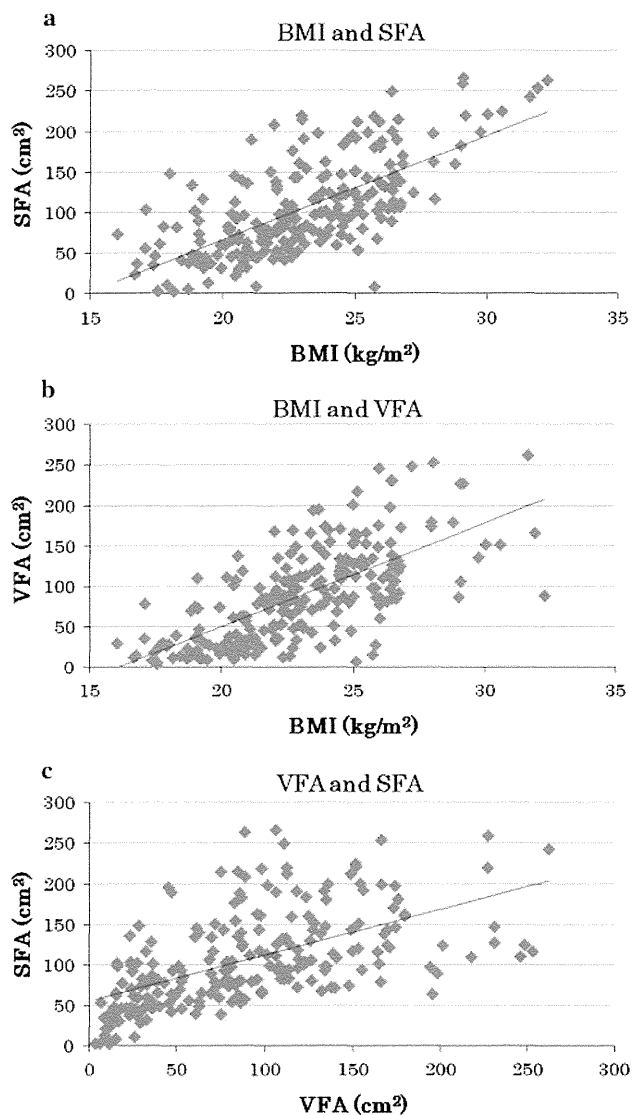


Fig. 1 Correlations between **a** superficial fat area (*SFA*) and body mass index (*BMI*); $R = 0.672$, $P < 0.001$, **b** visceral fat area (*VFA*) and *BMI*; $R = 0.683$, $P < 0.001$, and **c** *SFA* and *VFA*; $R = 0.555$, $P < 0.001$. Significant associations were observed for all comparisons

Relationships between fat parameters and early surgical outcomes

Figure 1 shows the correlations between *SFA*, *VFA*, and *BMI*. Significant correlations were found between *SFA* and both *BMI* and *VFA*, as well as between *VFA* and *BMI*. Correlation coefficients for each of the fat parameters and operating time, intraoperative blood loss, number of lymph nodes retrieved, and postoperative hospital stay are given in Table 3. Although *VFA* was weakly associated with prolonged operating time (correlation coefficient 0.304) and increased intraoperative blood loss (correlation coefficient 0.371), no significant relationships were observed for any of the fat parameters and operation time,

Table 3 Relationship between fat parameters and early surgical outcome data

	Intraoperative blood loss	Operating time	No. of lymph nodes retrieved	Postoperative hospital stay
BMI	0.295 (<0.001)	0.235 (0.001)	-0.196 (0.005)	0.011 (0.872)
TFA	0.322 (<0.001)	0.250 (<0.001)	-0.134 (0.055)	0.103 (0.139)
SFA	0.199 (0.004)	0.153 (0.028)	-0.022 (0.756)	0.025 (0.726)
VFA	0.371 (<0.001)	0.304 (<0.001)	-0.197 (0.005)	0.155 (0.026)

Values are the correlation coefficients, with *P* values given in parentheses

BMI body mass index, *TFA* total fat area, *SFA* subcutaneous fat area, *VFA* visceral fat area

Table 4 Identification of risk factors for the development of pancreas-related infection and anastomotic leakage, determined using univariate analysis

	Pancreas-related infection			Anastomotic leakage		
	Odds ratio	95% CI	<i>P</i>	Odds ratio	95% CI	<i>P</i>
BMI (kg/m ²)	1.318	1.121–1.548	0.001	1.156	0.946–1.411	0.156
TFA (cm ²)	1.009	1.004–1.014	0.001	1.003	0.997–1.009	0.291
SFA (cm ²)	1.008	1.001–1.016	0.035	0.999	0.987–1.010	0.802
VFA (cm ²)	1.016	1.008–1.025	0.001	1.010	1.000–1.021	0.042
Age (years)	0.978	0.934–1.023	0.332	0.997	0.937–1.061	0.923
Sex (male or female)	2.335	0.655–8.323	0.191	1.681	0.346–8.158	0.519
Intraoperative blood loss (mL)	1.002	1.001–1.003	0.001	1.001	1.000–1.002	0.227
Operating time (min)	1.010	1.003–1.018	0.007	1.006	0.996–1.016	0.234
No. of lymph nodes retrieved	0.987	0.954–1.021	0.458	0.961	0.912–1.012	0.133
Surgical procedure (total or distal)	5.574	2.094–14.841	0.001	2.303	0.622–8.526	0.212
Lymph node dissection (D2 or D1)	3.555	1.137–11.110	0.029	1.300	0.356–4.751	0.692
Splenectomy (yes or no)	7.515	2.729–20.694	0.001	0.667	0.081–5.468	0.706

CI confidence interval, *BMI* body mass index, *TFA* total fat area, *SFA* subcutaneous fat area, *VFA* visceral fat area

intraoperative blood loss, the number of lymph nodes retrieved, or the duration of the postoperative hospital stay.

Risk factors for intra-abdominal infectious complications

Tables 4 and 5 list the results of univariate and multivariate analyses used to identify risk factors for intra-abdominal infectious complications. On the basis of the univariate analysis, all fat parameters, operating time, intraoperative blood loss, surgical procedure, type of lymph node dissection, and splenectomy affected the development of pancreas-related infection. Multivariate analysis revealed that VFA, intraoperative blood loss, and splenectomy were independent risk factors for pancreas-related infection, with odds ratios (95% confidence intervals) of 1.015 (1.005–1.025), 1.001 (1.000–1.003), and 7.125 (2.083–24.372), respectively. With regard to anastomotic leakage, both univariate and multivariate analyses revealed VFA as a risk factor for the development of anastomotic leakage, with an odds ratio (95% confidence interval) on multivariate analysis of 1.010 (1.000–1.021).

Table 5 Multivariate analysis identification of independent risk factors for the development of pancreas-related infection

	Odds ratio	95% CI	<i>P</i>
VFA (cm ²)	1.015	1.005–1.025	0.004
Intraoperative blood loss (mL)	1.001	1.000–1.003	0.009
Splenectomy (yes or no)	7.125	2.083–24.372	0.002

CI confidence interval, *VFA* visceral fat area

In order to justify the use of correlation analysis to find risk factors for the surgical complications, it was mandatory to prove that the fat components did not relate to outcomes in binomial fashion. To do so, we divided the patients into 4 groups according to the VFA (<35.8, 35.8–85.6, 85.6–126.5, and >126.5 cm²), and looked at the incidence of surgical complications in each group. Pancreas-related complications were observed in 0, 2, 8, and 8 patients, respectively, in these 4 groups, showing that the relationship between VFA and surgical complications was not binomial.

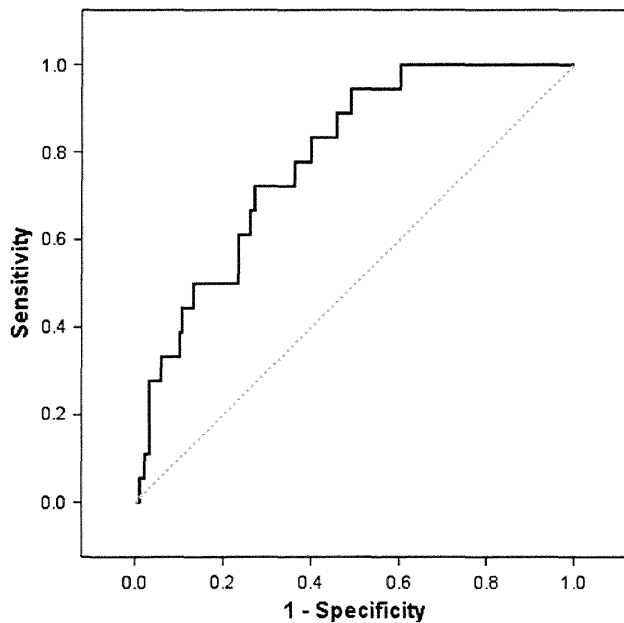


Fig. 2 Receiver operating characteristic (ROC) curve to identify the appropriate cut-off value of VFA to predict pancreas-related infection. The area under the curve (AUC) was 0.787 and the threshold of VFA was 113.6 cm³ with sensitivity of 72.2% and specificity of 62.9%

The cut-off value for VFA as an indicator of pancreas-related infection

Figure 2 shows the receiver operating characteristic (ROC) curve used to identify the appropriate cut-off value of VFA to predict pancreas-related infection. The area under the curve (AUC) was 0.787 and the threshold of VFA was 113.6 cm² with sensitivity of 72.2% and specificity of 62.9%.

Discussion

The incidence of postoperative morbidity following gastrectomy with lymph node dissection (D2 or more) has been reported to be 17–21% in eastern Asia [19, 20] and 21–46% in Europe [3, 4, 21–25]. Previous studies of the risk factors for postoperative morbidity indicate that obesity, defined as BMI > 25 kg/m², is one of the most important [8–10]. The recent development of specific computer software has enabled the easy calculation of the amount of visceral fat, and some authors have suggested that the VFA may be a better predictor of the development of postoperative morbidity than the BMI [13, 14].

Of all morbidities, intra-abdominal infectious complications, including pancreas-related infection and anastomotic leakage, are potentially fatal complications; thus, in the present study, we investigated independent risk factors

for both of these complications. Although Tokunaga et al. [13] have reported that excessive visceral fat is a risk factor for postoperative intra-abdominal infectious complications and Tanaka et al. [14] have reported that the amount of visceral fat affects the development of pancreas-related infection, independent risk factors for both complications had not been investigated simultaneously in previous studies. In the present study, we determined the factors affecting the development of both pancreas-related infection and anastomotic leakage.

The results of the present study indicate that a high VFA is associated with the development of both pancreas-related infection and anastomotic leakage following gastrectomy. To date, the risk factors for anastomotic leakage after gastrectomy have not been completely clarified [26]. Both Ser et al. [27] and Kang et al. [28] have reported that anastomotic leakage may occur in cases in which there is excess tension and pressure on the anastomotic site and that these conditions are more frequently observed in patients with excessive visceral fat because the thick mesentery creates tension on the anastomosis. In addition, a deeper surgical field in these patients, and preoperative comorbidities, such as cardiovascular disease or diabetes mellitus, which are frequently seen in obese patients, may affect the development of anastomotic leakage [29–31].

In the present study, pancreas-related infections were observed in 18 patients (8.7%), with splenectomy, intraoperative blood loss, and VFA identified as independent risk factors. Splenectomy is a well-known and widely accepted risk factor, because manipulation of the tail of the pancreas during the procedure increases the risk of pancreas-related infection [6, 14, 31]. In Europe, the final results of the Dutch D1D2 trial recommended D2 gastrectomy. However, they also recommended that the spleen should be preserved, because of increased morbidity and mortality after splenectomy [32]. In Japan, though the current standard treatment for upper-third gastric cancer is a total gastrectomy with splenectomy, a recent randomized controlled trial revealed a high incidence of postoperative complications after splenectomy [33]. We should await final survival analysis of this study before we conclude whether or not the spleen has to be preserved. Distal pancreatectomy has been thought to be correlated with pancreas-related complications. In the present study, actually, both of the two patients with pancreatectomy had this complication. However, the number was so small that further analysis could not be done.

In the present study, excessive visceral fat also increased the incidence of pancreas-related infection. It has been proposed that excessive visceral fat makes it difficult to find the border between the pancreas and lymph nodes, which may result in intraoperative pancreatic injury [13, 14]. Our ROC analysis revealed that a VFA of 113.6 cm²

was an appropriate cut-off value. Careful surgery will be required particularly in these patients having a VFA of 113.6 cm² or more.

Although the present study identified a significant relationship between intraoperative blood loss and pancreas-related infection, others have reported that increased bleeding does not affect the incidence of pancreas-related infection [34, 35]. We believe that increased bleeding may have created difficulties in identifying the border between the pancreas and lymph nodes, as occurs in patients with excessive visceral fat, thus contributing to an increased incidence of pancreas-related infection.

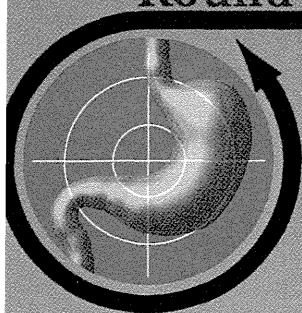
Preoperative co-morbidities have also been considered to affect the incidence of postoperative complications. Also, poor nutritional status due to advanced primary gastric cancer may be associated with a high incidence of postoperative complications. However, in the present study, the patients' preoperative nutritional status (performance status, serum albumin level) and co-morbidities (diabetes mellitus, hypertension) were not associated with the incidence of intra-abdominal infectious complications (data not shown).

In conclusion, excessive visceral fat, represented by the VFA, was found to be an independent risk factor for both pancreas-related infection and anastomotic leakage following gastrectomy. Greater diligence during surgery is necessary for patients with excessive visceral fat, particularly if splenectomy has to be performed simultaneously.

References

- Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg.* 1987;11:418–25.
- Sasako M, McCulloch P, Kinoshita T, Maruyama K. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Br J Surg.* 1995;82:346–51.
- Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JTM, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet.* 1995;345:745–8.
- Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. *Lancet.* 1996;347:995–9.
- Bonekamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJH. Extend lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:908–14.
- Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer.* 1999;79:1522–30.
- Kubo M, Sano T, Fukagawa T, Katai H, Sasako M. Increasing body mass index in Japanese patients with gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2005;8:39–41.
- Inagawa S, Adachi S, Oda T, Kawamoto T, Koike N, Fukao K. Effect of fat volume on postoperative complications and survival rate after D2 dissection for gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2000;3:141–4.
- Tsujinaka T, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Kurokawa Y, Nashimoto A, et al. Influence of overweight on surgical complications for gastric cancer: results from a randomized control trial comparing D2 and extended paraaortic D3 lymphadenectomy (JCOG9501). *Ann Surg Oncol.* 2007;14:355–61.
- Ojima T, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ishida K, et al. Influence of overweight on patients with gastric cancer after undergoing curative gastrectomy. *Arch Surg.* 2009;144(4):351–8.
- Gretschel S, Christoph F, Bembenek A, Estevez-Schwarz L, Schneider U, Schlag PM. Body mass index does not affect systematic D2 lymph node dissection and postoperative morbidity in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:363–8.
- Lee JH, Paik YH, Lee JS, Ryu KW, Kim CG, Park SR, et al. Abdominal shape of gastric cancer patients influences short-term surgical outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1288–94.
- Tokunaga M, Hiki N, Fukunaga T, Ogura T, Miyata S, Yamaguchi T. Effect of individual fat areas on early surgical outcomes after open gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg.* 2009;96:496–500.
- Tanaka K, Miyashiro I, Yano M, Kishi K, Motoori M, Seki Y, et al. Accumulation of excess visceral fat is a risk factor for pancreatic fistula formation after total gastrectomy. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1520–5.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma—2nd English edition. *Gastric Cancer.* 1998;1:10–24.
- Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer.* 2002;5:1–5.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205–13.
- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005;138:8–13.
- Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy—Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *J Clin Oncol.* 2004;22:2767–73.
- Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Shia LT, Whang-Peng J. Randomized clinical trial of morbidity after D1 and D3 surgery for gastric cancer. *Br J Surg.* 2004;91:283–7.
- de Manzoni G, Verlati G, Guglielmi A, Laterza E, Genna M, Cordiano C. Prognostic significance of lymph node dissection in gastric cancer. *Br J Surg.* 1996;83:1604–7.
- Smith BR, Stabile BE. Aggressive D2 lymphadenectomy is required for accurate pathologic staging of gastric adenocarcinoma. *Am Surg.* 2006;72:849–52.
- Marrelli D, Pedrazzani C, Neri A, Corso G, DeStefano A, Pinto E, et al. Complications after extended (D2) and superextended (D3) lymphadenectomy for gastric cancer: analysis of potential risk factors. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:25–33.
- Danielson H, Kokkola A, Kiviluoto T, Siren J, Luohimo J, Kivilaakso E, et al. Clinical outcome after D1 vs D2–3 gastrectomy for treatment of gastric cancer. *Scand J Surg.* 2007;96:35–40.
- Degliuli M, Sasako M, Ponti A, Calvo F. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer.* 2004;90:1727–32.
- Sierzega M, Kolodziejczyk J, Kulig J, Polish Gastric Cancer Study Group. Impact of anastomotic leakage on long-term

- survival after total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *Br J Surg*. 2010;97:1035–42.
27. Ser KH, Lee WJ, Lee YC, et al. Experience in laparoscopic sleeve gastrectomy for morbidly obese Taiwanese: staple-line reinforcement is important for preventing leakage. *Surg Endosc*. 2010;24:2253–9.
 28. Kang KC, Cho GS, Han SU, Kim W, Kim HH, Kim MC, et al. Comparison of Billroth I and Billroth II reconstructions after laparoscopy-assisted distal gastrectomy: a retrospective analysis of large-scale multicenter results from Korea. *Surg Endosc*. 2011;25:1953–61.
 29. Grotenhuis BA, Wijnhoven BPL, Hötte GJ, van der Stok EP, Tilanus HW, van Lanshot JJB, et al. Prognostic value of body mass index on short-term and long-term outcome after resection of esophageal cancer. *World J Surg*. 2010;34:2621–7.
 30. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med*. 1993;119:655–60.
 31. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881–7.
 32. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, Van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:439–49.
 33. Sano T, Sasako M, Shibata T, Yamamoto S, Tsuburaya A, Nashimoto A, et al. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma (JCOG0110): Analyses of operative morbidity, operation time, and blood loss. *J Clin Oncol* 2010;28:15s (suppl; abstr 4020).
 34. Katai H, Yoshimura K, Fukagawa T, Sano T, Sasako M. Risk factors for pancreas-related abscess after gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2005;8:137–41.
 35. Nobuoka D, Gothda N, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Kinoshita T. Prevention of postoperative pancreatic fistula after total gastrectomy. *World J Surg*. 2008;32:2261–6.



胃癌補助化学療法の方角性 —Post ACTS-GC—

本座談会では、胃癌補助化学療法について、特にACTS-GC試験のエビデンスを踏まえ、今後どのような方向に進むべきかを検討する。世界における胃癌補助療法の現状、ACTS-GC試験の総括、Stage IIおよびStage III症例に対する今後の課題と方向性、術後補助化学療法後の再発例の治療について、この分野のエキスパートの先生方をお招きして見解を伺った。

〈司会〉

北川雄光

Yukou KITAGAWA



慶應義塾大学外科学教授

瀧内比呂也

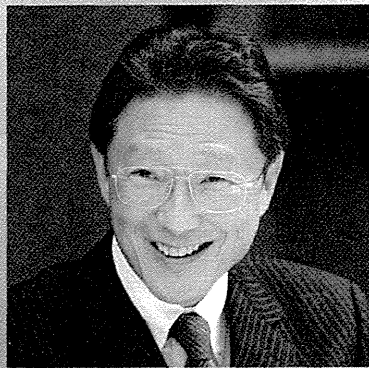
Hiroya TAKIUCHI



大阪医科大学化学療法センター教授

笹子三津留

Mitsuru SASAKO



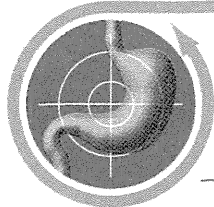
兵庫医科大学上部消化管外科
主任教授

小寺泰弘

Yasuhiko KODERA



名古屋大学消化器外科学教授



胃癌補助化学療法の方向性 —Post ACTS-GC—



北川雄光

Yuko KITAGAWA
慶應義塾大学外科学教授

【経歴】

1986年、慶應義塾大学医学部卒業。
1993～96年、カナダ・プリティッシュ
コロンビア大学へ留学。2005年、慶應
義塾大学外科専任講師。2007年より
現職。

【趣味】水泳、スキー、ゴルフ

1 世界における胃癌補助 化学療法の現状

1. わが国に欧米のエビデンスを 導入できるか

北川(司会) 本日の座談会では胃癌補助化学療法について、わが国と世界の現状、特にACTS-GC試験のエビデンスを踏まえ今後どのような方向に進むべきかを、この分野のエキスパートの先生方に伺います。まず世界における胃癌補助化学療法の現状について、瀧内先生からご紹介いただきます。
瀧内 世界における胃癌補助化学療法は大きく2つに大別でき、欧米のエビデンスとアジアのエビデンスがあります。まず、欧米のエビデンスについてご紹介します。欧米のエビデンスに関しては、米国で行われたintergroup0116試験(INT-0116試験)と英国を中心に行われたMAGIC試験をどのように解釈するかが重要なポイントです。

INT-0116試験は、わが国の標準術式であるD2手術と異なり、D0/D1が患者対象群の約90%を占めていました。また、術後化学放射線療法の効果は限局的で、局所再発のみを抑え、遠隔転移への抑制効果はありませんでした。したがってINT-0116試験は、不適切な手術をした場合の局所制御効果があったという解釈で、わが国の研究者の意見はほぼ一致しています。

MAGIC試験では、5年生存率は手術単独群で23%、術前・術後化学療法群は36%であり、13%の上乗せがありました。しかしながら、この36%

という値はINT-0116試験の手術単独群の5年生存率と同程度であり、本試験における手術のクオリティに疑問が残ります。MAGIC試験で興味深かったことは、英国、オーストラリア、カナダ、香港などの標準的治療であるECFレジメンを術前後に各3コース施行した場合、術前のコンプライアンスが良好で、術後では著しく低下していたことです。このことから、胃癌の補助療法を考案する際には、術前での施行がより効果的である可能性が示唆されたことは興味深い点として挙げられると思います。

2. アジアでのエビデンス： CLASSIC試験

瀧内 次にアジアのエビデンスについてご紹介します。

北川 アジアからのデータは、手術単独群の治療成績が欧米と異なるので、手術のクオリティが確保されている点を考慮した上で、どのような解釈ができますか。最近ではアジアからはCLASSIC試験などの報告がありますね。

瀧内 CLASSIC試験は2011年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)で報告されました。ACTS-GC試験のエンドポイントは全生存率(overall survival: OS)であったのに対し、CLASSIC試験のエンドポイントは無病生存率(disease free survival: DFS)でした。CLASSIC試験の3年DFSは手術単独群で60%であり、ACTS-GC試験の3年無再発生存率(relapse free survival: RFS)が59.6%と同程度であり、韓国では手術のクオリティが確保されて

いると言えます。CLASSIC試験はXELOX(カペシタビン+オキサリプラチン)群と手術単独群との比較であるので、補助療法としてのプラチナ製剤の位置付けを考える上で、重要な試験であると思います。

2 ACTS-GC試験の総括

1. ACTS-GC試験で明らかになったこと

北川 では次に、わが国における重要なエビデンスとなったACTS-GC試験について、笹子先生から総括をお願いします。

笹子 ACTS-GC試験の5年経過後の解析が*Journal of Clinical Oncology*誌に掲載されましたが、確実に言えることは、TS-1単剤の術後治療がD2を行うわが国ではfeasibleであり、手術単独に対して明らかに勝る治療であるということです。

先程、瀧内先生のお話でCLASSIC試験の話題が出ましたが、胃痛において過去にピボタルスタディで3年DFSを主要評価項目にした試験はありません。GASTRICグループによるメタアナリシスで、3年DFSは5年OSのサロゲートになる可能性は示唆されますが、CLASSIC試験はOSの観察期間がまだ十分ではないので最終報告を待って検討する必要があると思います。また、ACTS-GC試験ではN3症例(UICC第6版)が対象に含まれていましたが、CLASSIC試験では対象ではなく、ACTS-GC試験に予後不良と

推定される症例が若干多く含まれているなど、患者背景が異なっていることにも注意が必要です。

CLASSIC試験との対比で分かったことは、再発形式の違いです。CLASSIC試験は血行性転移の抑制が目立ちますが、ACTS-GC試験は主に腹膜播種とリンパ節再発を抑制しています。ACTS-GC試験はStageごとにハザード比が上昇する傾向がありましたが、CLASSIC試験ではDFSでのハザード比はどのStageも同程度で、Stage IIは0.55、Stage IIIAは0.56、Stage IIIBは0.57です。これはプラチナ製剤の併用による効果と考えられます。

2. 今後検証すべき課題とは

北川 今後検証すべき課題として、どのようなことが考えられますか。

笹子 ACTS-GC試験の治療期間は1年間ですが、本当に1年間の治療が必要かどうかについて今後検討する必要があります。CLASSIC試験の治療期間は、欧米の大腸癌などの術後補助化学療法と同様、6ヵ月間の治療です。またStage IIIに対しては、治療成績のさらなる向上が求められ、基本的には2剤併用療法になると思います。一方で術後補助化学療法の対象を考えた場合、T1でリンパ節転移の個数の多いStage IIは、術後補助化学療法の対象としなくてよいのかという問題もあります。ただ、T1でもリンパ節転移が8個も9個あるような症例には、術後補助化学療法が必要であるとする臨床医はたくさんいま



瀧内比呂也

Hiroya TAKIUCHI

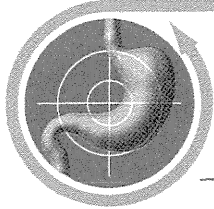
大阪医科大学化学療法センター教授

【経歴】

1985年、大阪医科大学卒業。1992年、医学博士(大阪医科大学)。1995年、大阪医科大学第二内科学教室助手。1996～97年、M.D. Anderson Cancer Center G.I. Oncology(Prof. Ajani)へ留学。1999年、大阪医科大学第二内科学教室講師。2006年、同大学附属病院化学療法センター長。2008年、同大学第二内科学教室准教授。2009年、同大学化学療法センター教授。2011年、同大学附属病院薬剤部部長を兼任。

【趣味】ワインとグルメ

【座右の銘】愚直の一念



胃癌補助化学療法の方向性 — Post ACTS-GC —



笹子三津留

Mitsuru SASAKO

兵庫医科大学上部消化管外科主任教授

【経歴】

1978年、東京大学医学部卒業。1984年、医学博士。同年、フランス政府給費留学生として1年間パリ大学医学部へ留学。1987年から国立がんセンター病院外科勤務。同中央病院外科医長を経て、1997年より外来部長。1997年、国立がんセンター田宮賞受賞。1989年、オランダ・ライデン大学教授(1990年より客員教授)。1992年、オランダ外科学会金メダルを受賞。国立がんセンター副院長を経て、2007年より兵庫医科大学外科教授に就任。

【趣味】音楽、スポーツ観戦、ゴルフ

【座右の銘】一生懸命

すので、検証すべき課題の1つです。補助化学療法の実施時期についても、Stageが進めば議論になると思います。術前なのか、術後なのか、術前+術後なのかということです。

北川 リンパ節転移の個数が比較的多い表在性の癌に対し、先生方は臨床でどのようにされていますか。

笹子 私はESDの対象から外れる早期がんには全例でD2を実施していますのでどんなに転移個数が多くても、術後補助化学療法は実施していません。患者さんには情報提供というスタンスで「どうしても再発に対して不安が大きければ術後補助化学療法は治療選択肢のひとつです」と説明しています。

北川 笹子先生は、日常臨床でも基本的にはACTS-GC試験の対象症例と同様の対象の患者さんに限って術後補助化学療法を施行しているということですね。

笹子 はい、そうです。

小寺 私も基本的にはACTS-GC試験の対象症例と同様ですが、T1でも転移個数が多い場合には、患者さんに術後補助化学療法を提案します。

北川 瀧内先生、メディカルオンコロジストの立場から、いかがでしょうか。

瀧内 JCOG 8801試験のサブセット解析の結果から、T1症例は術後補助化学療法の対象から除外してきた経緯があります。しかしながら、旧規約(胃癌取扱い規約第13版)のT1N2症例であれば、私は患者さんに術後補助化学療法を強く勧めます。

先程の笹子先生のお話の中で、

CLASSIC試験とACTS-GC試験では転移、再発抑制部位の相違について説明がありました。それに付け加えて興味深いことは、ACTS-GC試験では組織型を問わず効果がみられましたが、CLASSIC試験では残念ながら組織型別の解析結果は報告されていません。1つ言えることは、TS-1はDIF製剤ですから、その違いを反映している可能性があります。

3 Stage II 症例に対する 今後の課題と方向性

北川 薬剤の投与期間について、ACTS-GC試験は1年間投与、CLASSIC試験は6ヵ月投与ですが、仮にStage IIであれば治療期間を短縮できる可能性について、先生方のご見解はいかがでしょうか。

小寺 他癌腫の術後補助化学療法の実施期間は6ヵ月が多いのですが、胃癌の場合、以前から日常臨床では、1年以上の術後補助化学療法を実施することがほとんどでした。ACTS-GC試験でStage IIに対して素晴らしく良好な結果が報告されました。Stage IIに対して、今以上の治療ベネフィットを追い求めることが難しければ、逆に治療期間を6ヵ月に短縮したとしても1年間の投与と遜色ないかどうかを検討することは重要な課題だと思います。

北川 ACTS-GC試験の結果をみて、Stage IIに対して今以上の治療効果の上乗せは可能でしょうか。

笹子 いろいろな議論があると思います。ただ良好な治療成績のStage IIに対して、さらにtoxicな薬剤の併用

を検討するのは、何よりもまずStage IIIでの併用療法のエビデンスが確立してからの検討事項になると思います。

瀧内 CLASSIC試験でXELOXによるStage IIの3年DFSのハザード比は0.55、ACTS-GC試験の5年RFSのハザード比は0.52ですから、Stage IIにはプラチナ併用のメリットはなく、むしろTS-1単剤の方が良好であると考えられます。Stage IIに対して、さらにtoxic agentをTS-1に併用する必要はないと思います。そうすると議論の論点は、患者さんのQOLを考慮しながら治療期間の設定が焦点になると思われまふ。そうした場合、その検討は非劣性試験になると思いますが、1年間投与群と6ヵ月投与群の比較が1つの評価ポイントになると思います。

北川 投与方法はいかがでしょうか。

瀧内 標準は4週投与2週休薬ですが、4週投与が難しい患者さんもいます。4週投与が難しい場合は、2週投与1週休薬も治療オプションであると思ひます。

笹子 ACTS-GC試験では、2週投与1週休薬に変更した症例も多数含まれています。

北川 そうなると、投与期間は1年間にして、投与方法を変更して検討するというのも1つの考え方でしょうか。

笹子 それは分かりません。ただ他癌腫での術後補助化学療法のエビデンスの状況からみて、投与期間を6ヵ月とする考え方で検討することは可能と思われまふ。そのためには、まずは良好な治療成績が期待されるStage IIでの検討が妥当であると思われまふ。その次に治療期間を短縮するのであれば、

より強い化学療法を選択するという考え方もあります。JCOGでは同じ投与方法でTS-1の4コース(6ヵ月間投与) vs. 8コース(1年間投与)を比較する試験を計画しています。

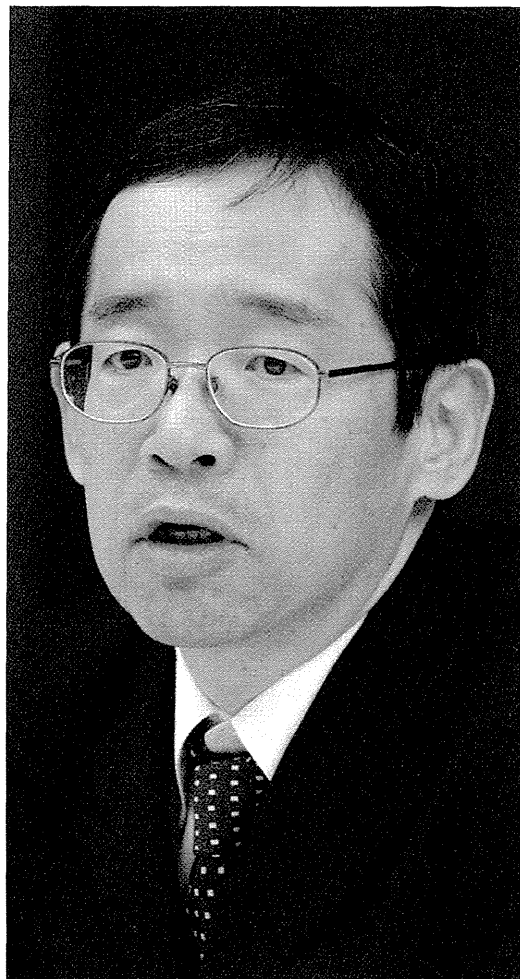
4 Stage III症例に対する今後の課題と方向性

1. 術後補助化学療法の強化は可能か

北川 ACTS-GC試験のサブセット解析の結果から、Stage IIIに対してはさらなる治療効果の上乗せを期待したいところですが、これについてご意見を伺ひます。

笹子 ACTS-GC試験とCLASSIC試験との違いは、単剤と2剤併用、つまりプラチナ製剤の併用があるかどうかです。

TS-1の併用薬を考えた場合、進行再発胃癌の標準治療がTS-1 + シスプラチン(SP)療法なので、やはりプラチナ製剤が基本であると考えられますが、SP療法なのか、将来的にはTS-1 + オキサリプラチン(SOX)療法の方がよりよいのかという課題もあります。ただ術後の患者さんは摂食量が落ちていることに留意する必要があり、さらにSP療法では腎機能障害に留意することが必要です。また、ハイドレーションの必要性もあり、外来での投与は難しく、短期とはいえ入院が必要です。手術で癌を根治切除できたのに、術後補助化学療法の薬剤投与のために入退院を幾度か繰り返してもらう方法を日常臨床として確立できるか



小寺泰弘

Yasuhiro KODERA
名古屋大学消化器外科学教授

【経歴】

1985年、名古屋大学医学部卒業。
1994年、医学博士。1994～2001年、愛知県がんセンター消化器外科医長を経て、2002年に名古屋大学消化器外科助手、2004年に同講師、2008年に同准教授、2011より現職。

【趣味】音楽、スポーツ観戦、飲酒
【座右の銘】God helps those who help themselves

どうかは検討の余地があると思います。

SOX療法は進行再発胃癌で開発中のレジメンであり、十分なエビデンスはまだありませんが、仮に進行再発胃癌においてSP療法との非劣性が検証され、さらに術後補助化学療法としてfeasibleであることが示せれば、第Ⅲ相試験のアームの1つとして考えられます。さらにSOX療法の場合、外来で施行できるので患者さんにとっても利点は大きいと思います。

北川 SP療法は進行再発胃癌の標準治療ですから、SP療法に勝てなかった治療法は、補助化学療法の候補にならないと考えてよいでしょうか。

瀧内 転移性あるいは進行癌の治療で標準になったレジメンを補助化学療法に応用していくのが基本的な考え方ですので、標準治療ではないレジメンは候補にはなりえないというのがメディカルoncologistの考えです。

進行再発胃癌を対象としたSOX療法のSP療法に対する非劣性を証明する試験(G-SOX試験)の症例集積が完了しました。その結果は1年半後に発表される予定です。SOX療法の有効性が確認されれば、臨床的にも科学的にも受け入れられやすい治療レジメンになると考えています。

北川 G-SOX試験の結果を待つのが賢明で、今あわてて臨床試験をデザインすることはやめた方がよいということ

ですね。

2. SP療法の忍容性について

北川 胃癌術後のSP療法の忍容性について、小寺先生のご経験からいかがでしょうか。

小寺 進行再発胃癌でエビデンスがあるレジメンを術後補助化学療法として施行することが基本ですが、胃癌は胃切除後に摂食量が減少する疾患ですので、術後のコンプライアンスは確かに悪くなります。StageⅣの症例を対象として、SP療法5コースを目標に忍容性試験を行ったところ、完遂できたのは31名中7名でした。

しかしその後、1コース目はTS-1単剤で開始し、2コース目からシスプラチン(CDDP)を上乗せすることでfeasibilityが向上したという報告があります。また、パロノセトロンなどの新しい制吐剤で悪心・嘔吐のコントロールは格段によくなっています。

北川 SP療法を日常臨床で術後に施行する場合、何か工夫されていることはありますか。

笹子 われわれは日常臨床でTS-1単剤でも投与継続が難しい症例を経験しています。そこで、まずTS-1単剤の治療継続が難しい症例をスクリーニングすることが必要であると考え、1コース目はTS-1単剤で開始し、様子を見てCDDPを上乗せできる症例には併

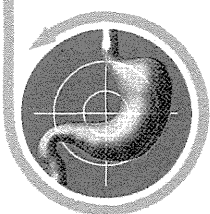
用します。

北川 SP療法以外のレジメンを術後補助化学療法として用いるのはいかがでしょうか。

瀧内 進行再発胃癌を対象としたSTART試験ではTS-1±ドセタキセル(DTX)療法が検討された結果、優越性は検証されませんでした。サブセット解析の結果、層別化因子の1つであった腹膜播種症例において良好であることが示されました。そのため、腹膜播種症例を対象としてTS-1+DTX療法の補助化学療法を検討してはどうかという意見もあります。しかし、私の見解は補助化学療法に用いるには、START試験のエビデンスだけでは不十分であると思います。

笹子 SP療法を凌駕するような魅力はないですね。

小寺 治療レジメンのパワーを示すだけであれば、OSでなくても、PFSもひとつの指標として検討してもよいと考えています。START試験はOSでの優越性を示すことができませんでしたが、PFSでは有意差が示されていることから、TS-1+DTX療法はTS-1単剤よりも若干パワーがあることが示されたと思います。日常臨床ではSP療法が使えない状況も生じるわけですから、その際の治療選択肢として、TS-1単剤以外にも備えておくことも重要だと思います。



胃癌補助化学療法の方向性 — Post ACTS-GC —

3. 術前補助化学療法への展開

北川 術前補助化学療法はコンプライアンスがよく、ある程度の治療効果が期待でき、二次治療や三次治療に進む上での治療選択の情報にもなります。実際に食道癌では、術後補助化学療法から術前補助化学療法にシフトしてきています。ACTS-GC試験の結果からStage III胃癌ではさらなる治療効果を期待したい点を考慮すると、今後の術前補助化学療法はどのように推奨されるでしょうか。

小寺 現在、術前補助化学療法の第III相試験が1つ進行中です。第II相試験で良好な結果が得られたサブセットを対象とした試験なので、結果に期待しています。

日常臨床ではその施設が胃癌をどれだけ専門的に治療しているかによって、術前化学療法に対する見解が分かれると思います。胃癌を熱心に治療している施設では種々の検査をして手術前に正確な診断がついて、その中で対象症例を分けていくことができますし、術前に入院して何回か薬剤を投与することも患者さんに説明しやすいでしょう。しかし、一般の病院でそこまでの対応ができるのか疑問です。やはり今まで通り、まず手術をして病理診断結果を見て、正確にステージングした後、治療方針を考えるというスタイルの方が受け入れられやすいと思います。

笹子 食道癌では、術前補助化学療法は標準治療ですか。

北川 食道癌は現在ガイドラインの改訂中で、術前FP (5-FU + CDDP)

療法と術後FP療法を比較検討した結果が公表されていますが、エビデンスレベルAは難しいという意見が出ています。というのも、手術単独群とFP療法による術後補助化学療法群を比較したJCOG 9204 試験ではN0群に化学療法を施行してもベネフィットがなかったため、術前FP群と術後FP群を比較したJCOG 9907 試験では術後補助化学療法群でN0症例には化学療法を施行しませんでした。そのため両群間のdose intensityに差が生じて、それが2群間の差になったという指摘があります。しかし、術後補助化学療法群でpN0であったために、プロトコールに沿って化学療法が行われなかった患者さんの予後は良好で、この指摘は的を得ていません。むしろ、大きな侵襲を伴う手術の補助療法は術前の方が忍容性が高いことが示されたわけです。

笹子先生、胃癌患者にとって、よりベネフィットがあるのは、術前補助化学療法と術後補助化学療法のどちらでしょうか。

笹子 施行する化学療法の治療強度が強くなればなるほど、術前補助化学療法の方がメリットは大きいと思います。現在、大型(8cm以上)3型と4型胃癌を対象として、術前SP療法を検討する第III相試験のJCOG 0501試験を行っています。経口摂取量が減少している症例が含まれていますが、SP療法1コース終了時には、食事が以前よりも食べられるようになった患者さんを多数経験します。術前はそういった意味でもfeasibilityが圧倒的

によいのが特長です。

またbulky nodal disease (腫大リンパ節)やpara aorta (大動脈周囲リンパ節)といった高度リンパ節転移例を対象にしたJCOG 0405試験では、SP療法の術前補助化学療法を2コース行っただけで、ほぼ同じ対象にイリノテカン(CPT-11) + CDDPを投与したときの2倍以上の3年生存率が示されています。ですからStage IIIでも術前にSP療法を2コース行うだけで術後補助化学療法はしないというレジメンは、1つのアームになる可能性はあると思います。

ただ、術前補助化学療法を施行する上でステージングが不正確になることが問題です。現在の診断方法でStage IIIとしたときの正診率の確認が必要ですし、少なくともStage Iが混入することはないことを踏まえた上で、試験に進みたいと思っています。

北川 つまり、術前補助化学療法は1つのオプションですが、術前診断の精度を担保しないとバイアスが入ることですね。

瀧内 食道癌における術前補助化学療法の臨床試験を見ると、Stage IIに効果がある一方でStage IIIには効いていません。つまりFP療法では、進行したStageの制御はほとんどできないと言えます。そういった意味で、JCOG 0501試験でどういった結果が出るか興味があります。もしJCOG 0501試験で術前補助化学療法に意味がないと解釈できる結果が出れば、当然ながら2剤併用療法よりも3剤併用療法にいくでしょう。

北川 3剤併用療法とすれば、DCS (DTX + CDDP + TS-1)は有望でしょうか。

笹子 DCS療法は今までの第Ⅱ相試験などでfeasibleだということが分かっており、奏効率も進行再発胃癌で約80%と非常に高いですから、ひとつの有力な候補です。ただ術後補助化学療法としては厳しい治療法ですので、術前補助化学療法として検討されることになると思います。

5 術後補助化学療法後の再発例の治療

北川 術後補助化学療法後の再発例をどうするかについて、ご意見を願います。

瀧内 この問題はACTS-GC試験のエビデンスが出てから新たに生じた課題です。最近、ACTS-GC試験の後解析データが出て、手術単独群とTS-1投与群の再発後生存期間に差がなく、TS-1投与群の中で、再発後にTS-1を再投与できた症例の予後は手術単独群と同程度でした。となると今後は、TS-1術後補助化学療法を施行した再発症例に対しTS-1を再度投与すべきか否かについて、前向きに検討していく必要があると思います。一次

治療、二次治療の考え方ですが、術後補助化学療法中のTS-1内服中に再発した場合の次の治療は、二次治療になります。TS-1投与中止からの間隔が6ヵ月以上あれば、臨床試験上の取り扱い是一次治療と考えてよいと思います。

ACTS-GC試験のデータで、TS-1投与終了後の再発時期が6ヵ月以上の症例では、TS-1を含む治療を行った場合のMSTは15.2ヵ月です。SPIRITS試験のMSTはTS-1群が11ヵ月、SP群が13.0ヵ月ですから、SPIRITS試験よりも良好なデータが示されています。間隔が6ヵ月以上ある場合には、一次治療としてSP療法の選択はリーズナブルであるというのが私の意見です。

北川 では、6ヵ月以内の再発例はいかがでしょうか。

瀧内 それは議論の余地があります。しかし、6ヵ月以内の再発例でもTS-1を含む治療の症例のMSTは、症例数は少ないながら13.4ヵ月であり、SPIRITS試験のMSTに匹敵します。二次治療の第Ⅱ相試験のMSTを凌駕する生存が確保されているので、TS-1を服用できるのであれば、間隔が6ヵ月以内の症例に対してもTS-1を含む治療を試す価値はあるでしょう。臨床試験を立

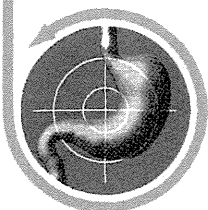
案する場合、TS-1を含む治療(TS-1/CDDP)をひとつのスタンダードとして、タキサン系薬剤やCPT-11との比較が考えられます。

北川 小寺先生はどのようにお考えですか。

小寺 TS-1による術後補助化学療法を開始してから、再発症例数が減った印象があります。一方で再発した患者さんの治療は難しいという印象を持っていたので、ACTS-GC試験の後解析で、TS-1投与後でもTS-1を含んだ治療でMSTがほとんど変わらないというデータには驚きました。

日常臨床として、治療不応例は6ヵ月以降の再発例でも、これまでは二次治療として治療した方がよいと思っていました。今後は前向きのいろいろな臨床試験を試みる価値があるかもしれません。

北川 本座談会ではACTS-GC試験のデータを中心に、術後補助化学療法の対象症例や投与期間、治療成績向上のためのレジメン、さらに術前補助化学療法の可能性などについて先生方のご見解を伺いました。多岐にわたり議論いただき、今後の胃癌補助化学療法の方向性を明らかにできたと思います。本日はありがとうございました。



胃癌補助化学療法の方向性 — Post ACTS-GC —



S-1+CDDP による進行胃癌に対する術前化学療法 of 検討

石山 泰寛 稲木 紀幸 野 宏成 松 永 正 北村 祥貴
山本 道宏 小竹 優範 黒川 勝 伴登 宏行 山田 哲司*

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(13): 2517-2519, December, 2012]

Clinicopathological Characteristics of Ten Cases of Advanced Gastric Carcinoma after S-1 Combined with Cisplatin Administered as Neoadjuvant Chemotherapy: Yasuhiro Ishiyama, Noriyuki Inaki, Hironari No, Masashi Matsunaga, Hirota Kita-mura, Michihiro Yamamoto, Masanori Kotake, Masaru Kurokawa, Hiroyuki Bando and Tetsuji Yamada (Dept. of Gastroenterological Surgery, Ishikawa Prefectural Central Hospital)

Summary

Objective: Although neoadjuvant chemotherapy (NAC) has been recognized as an important option for improving the clinical outcome of patients with advanced gastric carcinoma, convincing evidence that it prolongs life and brings about a good prognosis are both lacking. We retrospectively evaluated the efficacy and safety of NAC in ten patients with advanced gastric cancer. Methods: A total of ten patients with advanced gastric cancer, who received NAC with the combination of S-1 and cisplatin in our hospital from April 2008 to March 2010, were retrospectively investigated. Results: A total of 5 patients responded to neoadjuvant chemotherapy, and 2 patients showed a complete regression of the primary gastric carcinoma. Four of the 5 patients who responded had solid-type poorly-differentiated adenocarcinoma. Conclusion: NAC with the combination of S-1 and cisplatin was suggested to be effective for advanced gastric carcinoma, especially for solid-type poorly-differentiated adenocarcinomas (por1). Key words: Neoadjuvant chemotherapy, Advanced gastric carcinoma, S-1 and cisplatin. (Received Jan. 5, 2012/Accepted May 23, 2012)

要旨 目的: 進行胃癌に対して, 化学療法を用いて治癒切除をめざす試みが行われている。当院での進行胃癌に対する術前化学療法の安全性と有効性について検討した。対象: 2008 年~2010 年に当院で S-1+CDDP 併用療法を施行した進行胃癌 10 例を対象とした。適応は画像上明らかな漿膜浸潤がある症例, Bulky N2 または N3 転移を有する症例, 根治術後に癌細胞が遺残する可能性が高い症例とした。結果: 治療成績は down stage が得られた症例 5 例 (50%) であった。組織学的に Grade I b 以上の効果を認めた症例は 5 例であった。Grade I b 以上の組織学的効果を示した症例の 5 例中 4 例は充実型低分化腺癌 (por1) であった。結語: 進行胃癌に対する術前化学療法は有効であることが示唆された。特に組織型が por1 で, S-1+CDDP に対する感受性が最も高いと考えられる。

緒 言

根治手術が困難な進行胃癌症例の治療成績は満足のものではない。しかし近年, 根治切除が不可能な進行胃癌症例に術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy: NAC) 施行後, 切除を行い長期生存が得られた症例も散見されるようになり, 今後 NAC が進行胃癌に対する標準的治療となる可能性もある^{1,2)}。S-1+CDDP による NAC を施行した 10 例を経験したので, 本稿では文献的考察を加えて報告する。

I. 対象と方法

対象は, 2008~2010 年に当院で進行胃癌に対して S-1+CDDP 併用療法により NAC を施行した 10 例である。NAC のレジメンは, S-1 80 mg/body/day を 3 週間投与後に 2 週間休薬, CDDP 60 mg/m² は S-1 開始 8 日目に行いこれを 1 コースとし, 原則は 2 コースとした。NAC の適応は, 腹部造影 CT にて明らかな漿膜浸潤あるいはそれ以上ある症例, または Bulky N2 または N3 の転移を有する症例など, 根治術後に癌細胞が遺残する可能性

* 石川県立中央病院・消化器外科

表 1 患者背景 1

	Sex/Age	pre-TNM	Histological type	Reason	Course	Drug reaction
1	F/59	T4aN2M0 stage III B	por1	Resection impossible	2	Grade 2
2	F/60	T4aN2M0 stage III B	por2	Lymph node swelling	2	non
3	F/60	T3N2H0 stage III A	por1	Lymph node swelling	2	non
4	F/50	T4aN2M0P1 stage IV	por2	Disseminated metastasis	3	non
5	M/68	T4aN2M0 stage III B	por1	Resection impossible	2	Grade 1
6	M/54	T4aN2M1 stage IV	pap	Lymph node swelling	2	non
7	M/83	T4aN2M0 stage III B	tub2	Resection impossible	2	non
8	M/80	T3N2M0 stage III A	tub2	Lymph node swelling	1	Grade 2
9	F/58	T4aN2M0P1 stage IV	por1	Resection impossible	2	Grade 2
10	M/62	T3N3M0 stage III B	por1	Lymph node swelling	6	non

表 2 患者背景 2

	Primary lesion	Lymph node	post-TNM	Lymph node number
1	PR (72%)	PR (72%)	T3N1M0 stage II B	1/49
2	PR (42%)	PD (0%)	T1aN0M0 stage IA	0/55
3	PR (83%)	PR (80%)	T2N1M0 stage II A	1/92
4	SD (23%)	PD (0%)	T4aN2M0P1 stage IV	5/19
5	PR (58%)	SD (25%)	T1aN0M0 stage IA	0/52
6	SD (22%)	PD (0%)	T4aN3M1 stage IV	10/59
7	PR (38%)	PR (64%)	T4aN3M0P1 stage IV	5/19
8	SD (13%)	PD (7%)	T4aN2M0 stage III B	23/40
9	SD (11%)	PD (16%)	T4aN3M0P1 stage IV	17/54
10	PR (64%)	PR (90%)	T1aN0M0 stage IA	0/54

が高い症例とした。臨床病期、臨床病理学的分類、薬物療法後の組織学的効果判定基準については、胃癌取扱い規約第 14 版に従った³⁾。外科的切除を行った原発巣、リンパ節は標本整理を行った後、ホルマリン固定、パラフィン包埋を行い組織の薄層切片を作製した。これらの組織標本に対して効果判定、リンパ節の評価を行った。

II. 結 果

NAC を施行した進行胃癌症例 10 例の平均年齢は 60 (±23) 歳、性別は男性 5 名、女性 5 名であった。NAC の完遂率は 90% (9/10 例) で、1 例は肺炎による発熱により 1 コースのみで終了とした。また、1 例は特発性血小板減少症を合併していたため 6 コース施行した。その他の 8 例は 2 コース施行した。NAC 施行前の臨床病期 (cStage) は stage III A 2 例、stage III B 5 例、stage IV が 3 例であった (表 1)。術前の病理組織学分類の内訳は pap 1 例、tub2 2 例、por1 5 例、por2 が 2 例であった。病理組織学標本を用いた胃癌原発巣の組織学的効果判定の結果は、Grade 2-3 例、Grade 3 が 2 例であった (表 1)。Grade 2 以上の症例は por1 4 例、por2 が 1 例と、充実性低分化腺癌 (por1) が他の組織型と比較して多かった (表 2)。副作用に関しては、National Cancer Institute (NCI) による Common Terminology Criteria for Adverse

表 3 術前化学療法の胃癌原発巣に対する組織学的効果

Pathological effect	Cases (%)
Grade 3	2 cases (20%)
Grade 2	3 cases (30%)
Grade 1a	3 cases (30%)
Grade 0	2 cases (20%)

Events (CTCAE) に準じた Grade 2 以上の食欲不振 2 例、発熱 1 例を認めた。発熱症例に関しては好中球の減少などは認めなかった。特発性血小板減少症併発症例においては、血小板低下などの合併症は認めなかった。効果判定方法は、化学療法前の腹部造影 CT と術前直前の腹部造影 CT にて判定し、胃癌取扱い規約第 14 版に従った。化学療法後に画像上 PR を認めた症例は 6 例あった (表 3)。down stage は、術前評価と術後の最終診断と比較すると 5 例 (50%) で得られた。術後再発、増悪症例は 1 例であった。手術成績に関しては、幽門側胃切除術を施行した 4 例で手術時間の中央値 225 (165~365) 分、出血量の中央値 227 (30~310) mL であった。合併症はなかった。胃全摘術を施行した 6 例は手術時間の中央値 212.5 (170~390) 分で、出血量の中央値 333 (90~695) mL であった。術後合併症は肺炎の 1 例であった。いずれの症例も D2 以上のリンパ節郭清を伴う根治手術を施行した。術後は全例、現在生存中である。

Ⅲ. 考 察

進行胃癌に対する術前化学療法は原発巣、転移巣の縮小による根治度の向上が期待できると考える。切除不能・再発進行胃癌症例に対する S-1/CDDP 併用療法は、S-1 単独療法より生存期間、無増悪生存期間とも有意な延長が認められたという報告がある⁴⁾。また藪崎ら⁵⁾は、高度進行胃癌あるいは非治癒因子を有し根治切除不能と診断された胃癌症例に対する S-1+CDDP による術前化学療法の奏効率 62.2%、治癒切除率は 70.8%と良好であったと報告している。特に、リンパ節転移巣では 90.5%の奏効率を認め、リンパ節転移巣に対する高い奏効率がみられている。Koizumi ら⁶⁾も、リンパ節に関しては 76%と高い奏効率を報告している。本報告でも、リンパ節転移に対しては 10 例中 7 例 (70%) の奏効率を認めた。しかし、いずれの報告も奏効率は 100%ではなく、術前診断で治癒切除が可能な症例に対する術前化学療法は注意が必要である。これを踏まえ、当院では 1 コースごとに上部内視鏡と腹部 CT 検査を行い、効果が認められない場合、または増悪がみられる場合はすぐに手術できるようにしている。

また、術前化学療法の効果予測因子の検討が必要と考える。吉村ら⁷⁾の報告によると、進行胃癌に対して S-1+CDDP による術前化学療法を施行した 164 例のうち、原発巣に Grade 3 の組織学的効果を示した症例は 9 例であった。その 9 症例中 5 例 (55.6%) が充実型低分化腺癌 (por1) と最も多かった。さらに、Grade 2 以上の組織学的効果を示した症例は 29 例中 19 例 (65.5%) と、por1 が他の組織型に比較し高率であった。本報告でも、表 4 に示すように Grade 3 の組織学的効果を示した症例は 2 例とも組織型は por1 だった。Grade 2 の組織学的効果を示した症例は、3 例中 2 例の組織型が por1 だった。Ninomiya ら⁸⁾は、高度進行胃癌患者に対して FLEP (5-fluorouracil, leucovorin, etoposide, cisplatin) を施行し、NAC が著効し 5 年以上生存した 5 例中 4 例の組織型が por1 であったと報告している。これらの理由としては、por2, sig などは組織学的特徴として間質に線維化が目立ち一般に血管成分は少ないとされている。tub1, tub2 は間質が血管に富んでいるが、基底膜が比較的よく発達している。これらに対して por1 は、基底膜の発達が悪く間質の毛細血管が比較的よく発達しているため、por2, sig, tub1, tub2 などの組織型に比較して薬

表 4 胃癌原発巣にて Grade 2 以上の組織学的効果を示した症例の各組織学別の割合

Histology type	Response cases (%) (>Grade 2)
por1	4 cases (80%)
por2	1 cases (20%)

剤の到達性が良好である可能性があるといわれている⁹⁾。ゆえに、組織型 por1 は効果が得られやすいという報告は今後の効果予測因子の検討に役立つと思われる。

結 語

当院における S-1+CDDP による NAC 後、原発巣の組織学的効果が Grade 2 以上の症例を 50%で認め、NAC が進行胃癌の根治切除に役立っていることが示唆された。組織型 por1 であることなど効果予測因子がさらに検討され、今後の治療に活かされることが期待される。

本論文の要旨は第 72 回日本臨床外科学会総会 (横浜) で発表した。

文 献

- 1) Igaki H, Kato H, Ando N, et al: A randomized trial of post-operative adjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II/III squamous cell carcinoma of esophagus. *J Clin Oncol, ASCO Meeting Proceedings* 4510 (suppl): 2008.
- 2) Nakajima T, Ota K, Ishihara S, et al: Combined intensive chemotherapy and radical surgery for incurable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 4(3): 203-208, 1997.
- 3) 日本胃癌学会/編: 胃癌取扱い規約. 第 14 版, 金原出版, 東京, 2010.
- 4) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 9(3): 215-221, 2008.
- 5) 藪崎 裕, 梨本 篤, 田中乙雄: 高度進行胃癌に対する術前化学療法としての TS-1/CDDP 併用療法の意義. *癌と化学療法* 30(12): 1933-1940, 2003.
- 6) Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, et al: Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 89(12): 2207-2212, 2003.
- 7) 吉村文博, 櫻井洋一, 稲葉一樹: S-1+CDDP を用いた術前化学療法による原発巣の病理組織学的完全寛解症例に関する臨床的検討. *癌と化学療法* 37(11): 2087-2092, 2010.
- 8) Ninomiya Y, Yanagisawa A, Kato Y, et al: Histological indications of a favorable prognosis with far-advanced gastric carcinomas after preoperative chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 125(12): 699-706, 1999.