

瘍学的に広範囲なリンパ節郭清を否定するものではない。事実、最近報告されたオランダの15年追跡のデータではD2郭清群で有意に胃癌による死亡率が低下していた³⁾。

2) 予防的拡大郭清の検証

わが国では欧米の成績と比較して術後合併症や手術死亡の発生率が著しく低率であり、リンパ節郭清が安全確実に実施できるため、胃癌治療ガイドラインにおいてもD2郭清が標準治療(定型手術)と位置づけられている。むしろより広範囲な郭清により手術成績の向上が得られるとする考えから、D2郭清に対してD2+大動脈周囲リンパ節郭清の優越性を検証する臨床試験が日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)にて実施された(JCOG9501)⁴⁾。対象は肉眼的深達度SSからSIで根治切除可能な進行胃癌で、術中登録によりD2郭清群とD2+大動脈周囲リンパ節郭清群に無作為に割り付けられた。その結果は研究者の予想に反して、両群で生存期間にまったく差を認めなかった(図1)。この結果をうけて、胃癌治療ガイドラインの速報版では「根治可能な進行胃癌に対して予防的郭清としての大動脈周囲リンパ節郭清は行うべきでない」とされている。

2. 上部胃癌に対する術式選択

1) 食道浸潤胃癌

近年、欧米では下部食道腺癌ならびに噴門部癌が急速な勢いで増加している。わが国においても

食道胃接合部癌は増加傾向にあり、食道浸潤を伴う胃癌に対する治療方針の決定に難渋する場合が少なくない。以前は、食道に1cm以上浸潤している場合は積極的に左開胸・開腹を行い、徹底的な下縦隔郭清を伴う拡大手術が推奨されていた。しかし、手術機器の進歩に伴い食道胃接合部から7~8cmまでは経腹的に安全に吻合することが可能となったこと、縦隔郭清を行っても縦隔リンパ節転移陽性例の予後が不良であることなどから、JCOGにおいて経裂孔的アプローチに対する左開胸・開腹によるアプローチの優越性を検証する臨床試験が実施された(JCOG9502)⁵⁾。対象はMPからSIの深達度で、3cm未満の食道浸潤を有する症例とし、術前登録により開腹経裂孔的アプローチ群(開腹群)と左開胸・開腹群(開胸・開腹群)に割り付けられた。165例が集積された時点で中間解析が実施され、これ以上試験を継続しても開胸・開腹群が開腹群を上回る可能性はきわめて低いことが指摘され、試験が中止され結果が公表された。

その結果を図2に示すが、有意差はないものの開胸・開腹群が開腹群より劣るものであった。この結果から、現時点では3cm未満の食道浸潤を伴う胃癌に対しては開胸をせずに経裂孔的に切除することが推奨されている。これはあくまでもおもにSiewert分類のType II, IIIの腫瘍に対しての結果であり、Type Iの腫瘍に対しては開胸(右)にて切除することの有用性が報告されている⁶⁾。

2) 脾 摘

上部胃癌においても一つ議論の対象となっているのが脾摘である。以前は胃全摘を行う際にはほぼ全例に脾臓、脾尾部の合併切除が行われていた。その後、脾臓を温存しても確実に脾動脈幹リンパ節を郭清可能な術式が開発されたため、現在では上部の進行胃癌に対しては胃全摘、脾摘、D2郭清が標準的な術式と考えられている。しかし、欧米では脾摘が術後合併症のリスク因子であるとされており¹²⁾、わが国においても脾臓の温存により術後合併症を減らす可能が示唆されている。そこで、JCOGでは深達度MP以深(脾、脾

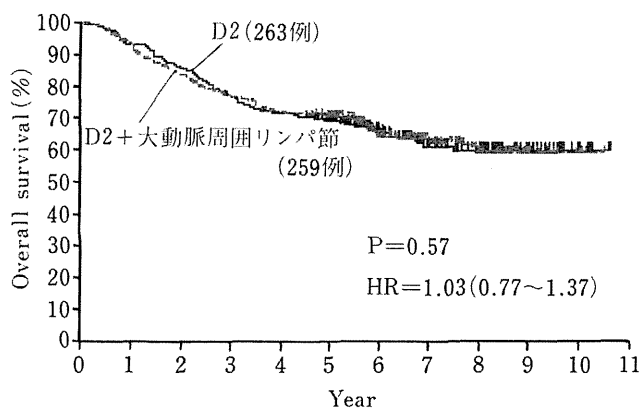


図1 JCOG9501の結果(文献4より)

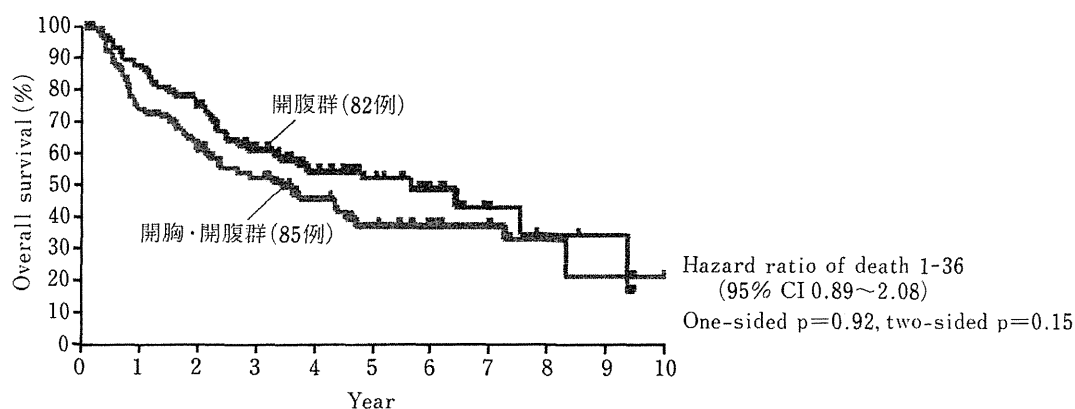


図2 JCOG9502の結果(文献5より)

浸潤例，食道浸潤3 cm以上，大彎病変，4型胃癌を除く)の上部胃癌を対象として，脾臓温存群の脾摘群に対する非劣性を検証する無作為化比較試験を実施した(JCOG0110)⁷⁾。2009年3月までに505例の登録を終了し，現在結果の解析中である。遅くとも2014年には結果が公表されるものと思われるが，結果が公表されるまでは，上部の進行胃癌に対しては脾摘が標準術式である。また，本試験の除外基準にかかる症例では脾門部リンパ節転移が高率であるため，試験結果の是非に関わらず今後も脾摘が必要となるものと思われる。

3) 大網盲嚢切除

わが国では以前は進行胃癌の手術に際しては必ず大網盲嚢切除を行っていた。しかし，恐らく1990年以降次第に行われなくなってしまい，現在では大網は切除しても盲嚢切除は行わないのが標準的術式と考えられている。しかし，最近になって，比較的小規模な多施設共同で行われた無作為化比較第II相試験において，盲嚢切除の有用性が示された。そこで，JCOGでは深達度SS，SEの症例を対象として，標準治療である盲嚢温存に対する盲嚢切除の優越性を検証する臨床第III相試験を企画中である。

3. 腹腔鏡下胃切除

胃癌に対する腹腔鏡下手術は，近年急速な勢いで普及しているが，いまだ開腹手術に対してその有用性は検証されておらず，慣れない手技によっ

て術後合併症が増えることも懸念されている。

JCOGでは腹腔鏡下胃切除術の安全性を確認する目的で臨床第II相試験を実施した⁸⁾。その結果はまだ正式に発表されていないが，腹腔鏡下胃切除術の安全性が確認できたため，引き続いて腫瘍学的妥当性を検証するための臨床第III相試験が企画された(図3)。第II相試験と同様，T1N0，T1N1，T2(MP)N0，幽門側胃切除で根治切除可能な症例を対象として，開腹手術に対する腹腔鏡下手術の非劣性を検証する試験である。Primary endpointは全生存期間で，予定登録数は920例とわけて大規模な試験となっている。

またJCOGとは別に腹腔鏡下胃切除術研究会によって，深達度MP~SSの症例を対象としてD2郭清を開腹と腹腔鏡下で行う臨床第II/III相試験が進行中である。これら二つの臨床試験グループでは早期胃癌と進行胃癌に対する標準治療に対する考え方，腹腔鏡下手術の位置づけがまったく異なっている。同じ国内で標準治療が異なるのは大いに問題であり，さらに今後結果が出た場合の解釈も困難となることが予想される。実地臨床に混乱を与えないような配慮が切望される。現時点では腹腔鏡下胃切除はガイドラインではあくまでも臨床研究として位置づけられており，十分な経験を積んだ専門医(日本内視鏡外科学会の技術認定医など)のいる施設においてのみ実施されるべきであると思われる。

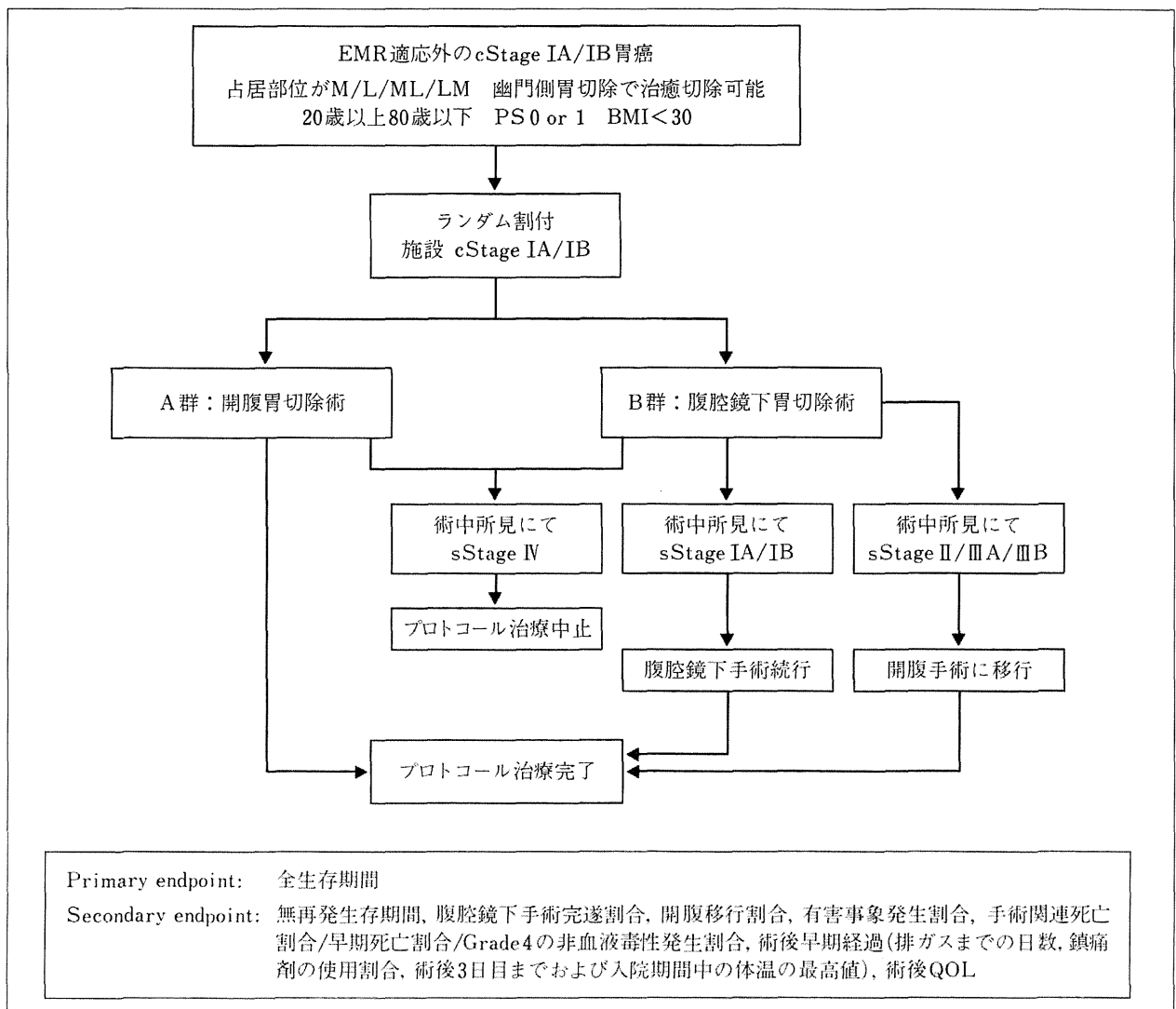


図3 JCOG0912 プロトコール概要

4. 減量手術

根治切除不能例に対して行われる手術の中で、出血や狭窄などの切迫症状を改善するために行われる手術を緩和手術、切迫症状を伴わない症例に対して腫瘍量を減らすことを目的に行われる手術を減量手術と分類される。減量手術の有用性に関しては明確なエビデンスが存在せず、現在 JCOGにて化学療法単独(対象治療)に対する減量手術+化学療法の優越性を検証する臨床第 III 相試験(JCOG0705)が実施されている(図4)⁹⁾。

II. 術前・術後補助療法

1. 欧米の現況

欧米とわが国では胃癌手術の質が著しく異なるため、補助療法に関しても、異なった治療方針がとられている。米国においては、一部の専門的施設を除くと、D1 ないしは D0 が標準的術式となっているため、術後の局所再発が高率に発生する。そのため、術後放射線化学療法群と手術単独群を比較する臨床試験(INT 0116/SWOG9008)が実施され、術後放射線化学療法群において有意な生存期間の延長が得られた¹⁰⁾。放射線照射による腎障害など晩期毒性が問題となるもの、米国におい

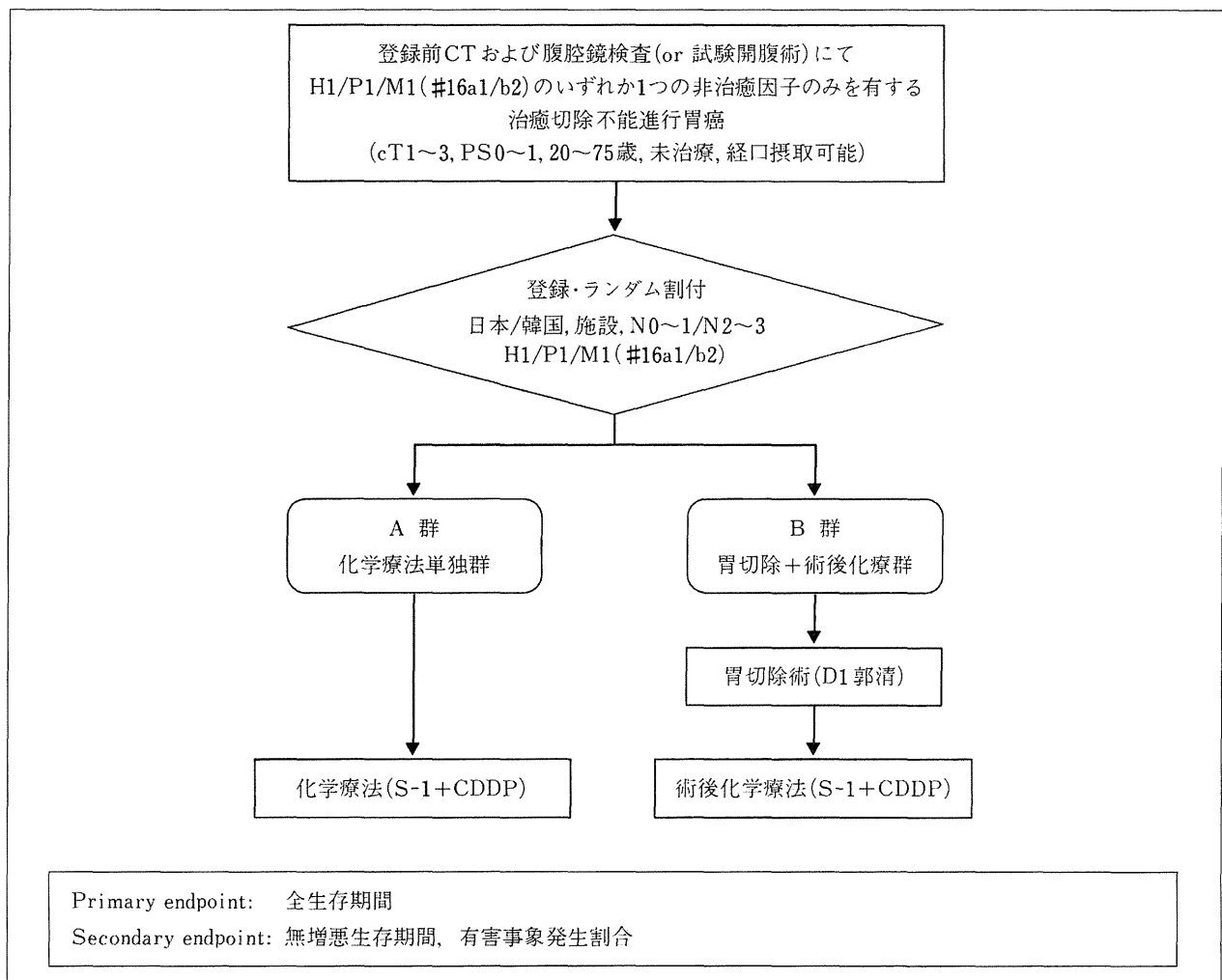


図4 JCOG0705 プロトコール概要

ては術後放射線化学療法が進行胃癌の標準治療と位置づけられている。

一方、英国においては、進行再発胃癌に対して標準治療と考えられていた epirubicin, cisplatin (CDDP), 5-fluorouracil(5-FU)の併用療法(ECF)を術前、術後に3コース施行する術前・術後化学療法群と手術単独群を比較する臨床第III相試験が実施され(MAGIC試験)、術前・術後化学療法群において有意な生存期間の延長効果が証明された¹¹⁾。現在、英国では術前・術後化学療法が標準治療と考えられており、さまざまな併用療法に関する臨床試験がさらに実施されている。英国とわが国では手術の質が異なっているため、生存率の直接的比較は意味を有しないが、術前化学療法という治療戦略そのものには有効性が期待される。

2. わが国における標準治療

ACTS-GC(Adjuvant Chemotherapy Trial of S-1 for Gastric Cancer)

治癒切除後の微小遺残腫瘍による再発の予防を目的として、これまでさまざまな術後補助化学療法の臨床試験が実施されてきたが、単独の試験で術後補助化学療法による延命効果は証明できず、メタ解析においてのみその有用性が示唆されているに過ぎなかった。しかし、2001年から開始された Satge II, IIIの胃癌根治切除例を対象とした、手術単独群に対するS-1投与群(術後1年間S-1投与)の優越性を検証した大規模な臨床試験(ACTS-GC)の結果により、有意な差を持ってS-1投与群の生存期間延長効果が証明された(図5)¹²⁾。この結果を受けてガイドライン速報版では、「胃癌術

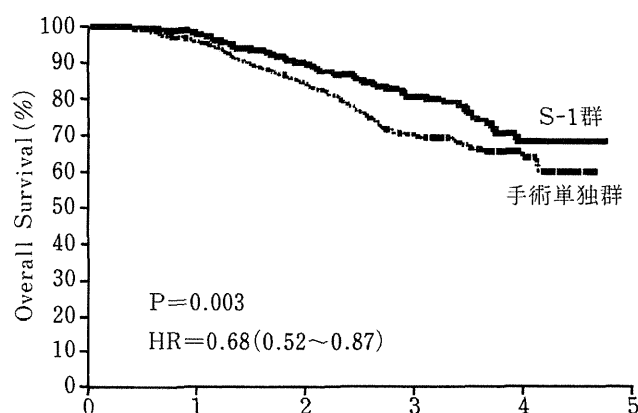


図5 ACTS-GCの結果(文献12より)

後補助化学療法としてのS-1投与は安全にして有効であり、Stage II, III胃癌手術後の標準治療になると考えられた」とされている。

現在、この結果を受けてさらなる治療成績の向上を目指した術後併用療法に関する検討、完遂率の向上を目指した副作用軽減の試みなどがいくつかが実施されているが、いまだ第III相試験にて検証すべきレベルには達していない。

3. 術前化学療法

化学療法によってまず腫瘍縮小や微小転移の消滅を図り、ついで遺残した原発巣や転移巣を切除する集学的治療である。奏効率、切除率で近接効果を評価するが、生存率による延命効果が最終的な評価基準となる。日常診療としては推奨されず

あくまでも臨床試験として実施されているが、適応には切除可能例に対する場合と切除不能例に対する場合がある。切除可能例を対象とした場合、病変が進行する可能性や、術後合併症の増加、経済的・精神的負担の増加が懸念されるので、当面は標準治療を実施しても著しく予後不良な症例が良い適応となるものと思われる。

表1にJCOGで実施されたもしくは実施中の術前化学療法の一覧を提示したが、JCOGでは大型3型並びに4型胃癌、bulky N2, N3胃癌を臨床試験における術前化学療法の適応と考えている¹³⁾¹⁴⁾。現在、臨床第III相試験(JCOG0501)が進行中であるが(図6)、2011年までに316例の登録が必要であり、その後3年間の追跡期間後に結果が公表される予定である。

4. 切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法

1) わが国における標準治療

切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法は最近著しい進歩が認められている。以前は生存期間の中央値(median survival time: MST)はおおよそ6~9ヵ月であり、国内外の臨床試験成績からも特定のレジメンを推奨することはできないとされていた。しかし、その後わが国で実施された二つの臨床試験の結果が報告されている。一つはJCOG9912試験であり、5-FU持続静注を対照治療として、S-1の非劣性、CDDP+irinotecan

表1 JCOGにおいて計画された術前化学療法の臨床試験

試験	Phase	対象症例	レジメン	症例登録
0001	第II相	Bulky N2/N3	CDDP + CPT (2x) followed by D3	終了 ¹⁴⁾
0002	第II相	Type 4	TS-1 (2x) followed by D2	終了 ¹³⁾
0210	第II相	Type 4 / Type 3 ≥ 8 cm	TS-1 + CDDP (2x) followed by D ≥ 2	終了
0405	第II相	Bulky N2/N3	TS-1 + CDDP (2x) followed by D3	終了
0501	第III相	Type 4 / Type 3 ≥ 8 cm	TS-1 + CDDP (2x) followed by D ≥ 2 (+ adj. S-1) vs: surgery alone (+ adj. S-1)	進行中

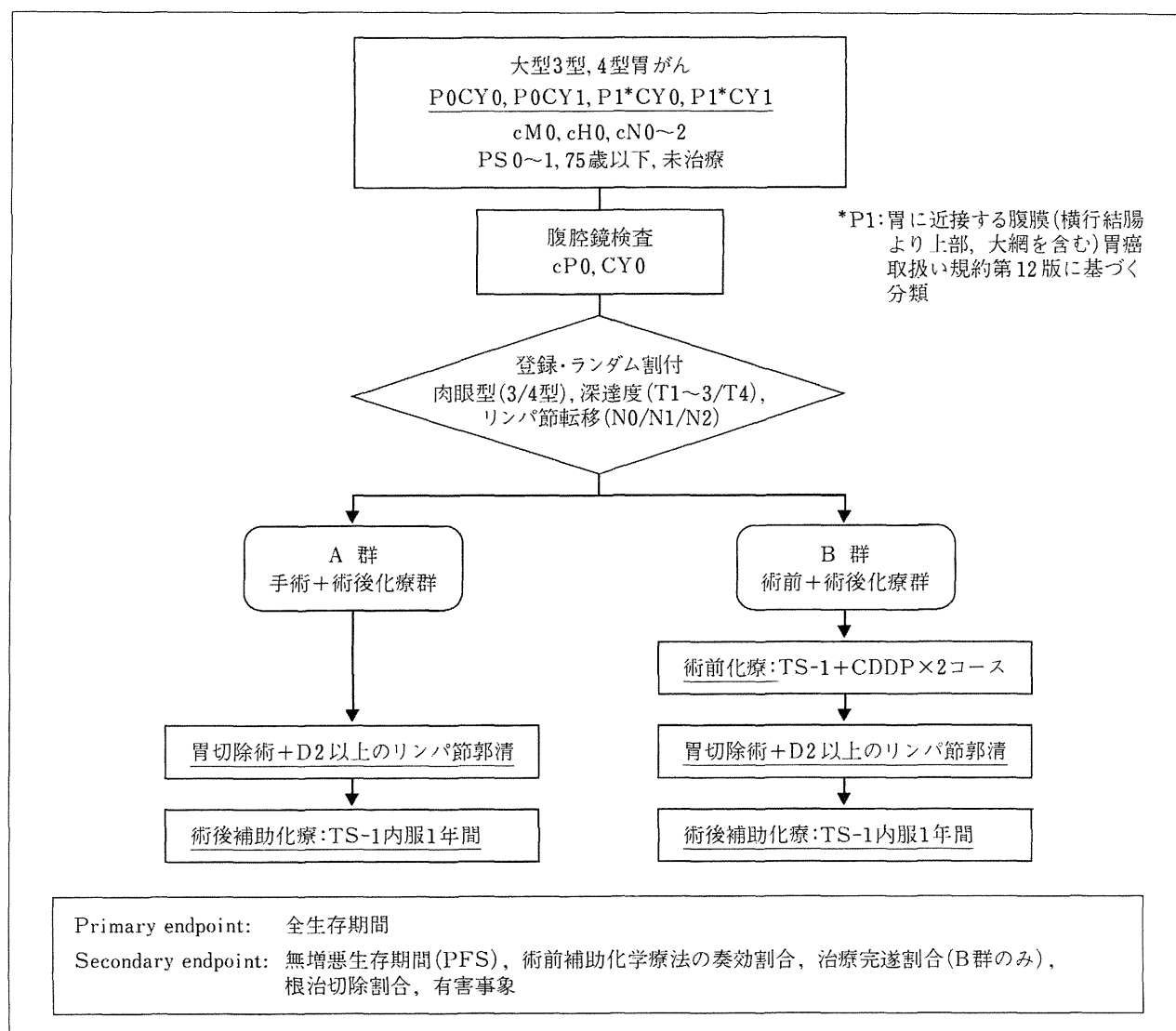


図6 JCOG0501 プロトコール概要

(CPT)の優越性について検討された。その結果、CDDP+CPTの優越性は証明されなかった(その後の長期 follow 後の解析では証明された)が、S-1の非劣性は証明された¹⁵⁾。この結果から S-1 が標準治療として推奨されると結論づけられた。もう一つの臨床試験はこの S-1 単剤を対照治療として、S-1+CDDPの優越性について検討され(SPIRITS 試験)、S-1 単剤の MST11.0月に対して CDDP 併用群の MST は13.0月であり有意差をもって良好であった¹⁶⁾。この結果から、現時点では、年齢や腎機能などに問題のない症例に対する一次治療としては S-1+CDDP が標準治療と位置づけられている。

CDDP 以外の S-1 との多剤併用療法に関する検討では、CPT との併用に関しても検討されたが、S-1 単剤に比べ奏効率では優れていたが、生存期間の優越性を証明することはできなかった¹⁷⁾。Docetaxel との併用療法に関しても JACCRO GC-03 試験で検討されているが、現在最終解析待ちの段階で、2010年中には結果が報告されるものと思われる¹⁸⁾。

2) 分子標的治療

進行・再発胃癌に対する分子標的治療の臨床第 III 相試験としては抗 HER2 抗体(trastuzumab)を使用した試験と、抗 VEGF 抗体(vebatizumab)を使用した二つの国際共同試験が終了している。

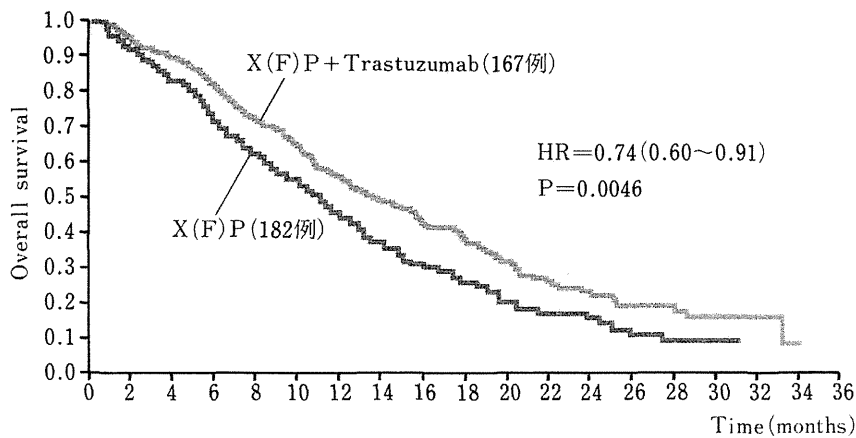


図7 ToGA試験の結果(文献19より)

Trastuzumabを使用した臨床試験(ToGA試験)は3,807例の胃癌患者をスクリーニングし、HER2陽性進行胃癌584例を対象として、5-FU(F)もしくはcapecitabine(X)にCDDPを併用する対照群(X(F)P群)に対するX(F)P+trastuzumabの優越性を検証する試験で、primary endpointは全生存期間とした。その結果が2009年ASCOに報告されたが、trastuzumabの併用によりMSTが11.1から13.8に有意に延長(HR:0.74, $p=0.0046$)し、胃癌に対して初めて分子標的治療薬の有用性が証明された(図7)¹⁹⁾。

一方、vebatizumabを併用した臨床試験(AVAGAST)は、進行胃癌760例を対象として、XP+bevacizumabとXP+placeboを比較する多施設共同二重盲検無作為比較試験として実施された。Primary endpointは同様に全生存期間である。2008年11月に症例集積を終了し、2010年に最終解析が実施されたが、残念ながら2010年2月23日にbevatizumabの上乗せが有意に生存期間を延長するという主要評価項目が達成されなかった旨のプレスリリースが公表された。詳細は今後の報告を待たなければならないが、胃癌に対する抗VEGF抗体を使用した治療の有効性は認められなかった。

5. 現在の標準治療と今後の展望

進行胃癌に対する標準的手術は、D2郭清を伴

う胃全摘もしくは幽門側胃切除である。予防的郭清としての大動脈周囲リンパ節郭清は推奨されない。上部胃癌に対しては、JCOG0110の結果がでるまでは脾摘を伴う脾門部リンパ節郭清が標準と考えられる。また、食道浸潤が3cm未満の症例に対しては原則として開腹経裂孔的アプローチが推奨される。漿膜浸潤を伴う進行胃癌に対して大網盲嚢切除を施行しても良いと思われるが、標準的治療としては推奨されない。切迫症状が存在せず、非治癒因子を有する症例に対する減量手術の意義は証明されていないので、非切除、化学療法が標準的治療と思われる。早期胃癌に対しては、明確なエビデンスはないもののガイドライン上はリンパ節郭清の縮小が推奨されており、幽門温存胃切除や噴門側胃切除も適応となる。腹腔鏡下手術に関しては、あくまでも臨床研究として実施されるべきもので、現時点ではその対象は早期胃癌に限定すべきと思われる。

今後は、症例数が増加してくるとと思われる食道胃接合部癌に対する至適切除・郭清範囲に関する研究や、早期胃癌に対する機能温存手術、縮小手術の妥当性に関する検証などが必要であろう。

補助化学療法に関しては、Stage II, IIIの根治切除例に関しては術後1年間のS-1投与が標準治療である。Stage IIIなどの予後不良例に対してはさらなる治療成績の向上を目指した治療法の開発が必要であるが、多剤併用療法を胃切除後に

施行することはかなり困難と思われる。毒性の上乗せがない分子標的治療薬であれば術後治療への上乗せも可能であるかもしれない。むしろ、より強力な化学療法を術前に施行することのほうが現

実的である可能性が高い。3剤併用療法の術前化学療法への応用が現在検討中である。今後は分子標的治療による個別化治療も検証すべき課題であると思われる。

文 献

- 1) Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al: Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 340: 908-914, 1999.
- 2) Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, 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* 79: 1522-1530, 1999.
- 3) Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al: Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 11: 439-449, 2010.
- 4) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al: D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 359: 453-462, 2008.
- 5) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al: Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7: 644-651, 2006.
- 6) Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al: Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 347: 1662-1669, 2002.
- 7) Sano T, Yamamoto S, Sasako M: Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma: Japan clinical oncology group study JCOG 0110-MF. *Jpn J Clin Oncol* 32: 363-364, 2002.
- 8) Kurokawa Y, Katai H, Fukuda H, et al: Phase II study of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0703. *Jpn J Clin Oncol* 38: 501-503, 2008.
- 9) Fujitani K, Yang HK, Kurokawa Y, et al: Randomized controlled trial comparing gastrectomy plus chemotherapy with chemotherapy alone in advanced gastric cancer with a single non-curable factor: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0705 and Korea Gastric Cancer Association Study KGCA01. *Jpn J Clin Oncol* 38: 504-506, 2008.
- 10) Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345: 725-730, 2001.
- 11) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355: 11-20, 2006.
- 12) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357: 1810-1820, 2007.
- 13) Kinoshita T, Sasako M, Sano T, et al: Phase II trial of S-1 for neoadjuvant chemotherapy against scirrhous gastric cancer (JCOG 0002). *Gastric Cancer* 12: 37-42, 2009.
- 14) Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, et al: Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 96: 1015-1022, 2009.
- 15) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 10: 1063-1069, 2009.
- 16) 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: 215-221, 2008.
- 17) Tsuburaya A, Narahara H, Imamura H, et al: Updated result on the 2.5-year follow-up of GC0301/TOP-002: Randomized phase III study of irinotecan plus S-1 (IRI-S) versus S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 27: 15s. (abstr 4544), 2009.
- 18) Fujii M: Chemotherapy for advanced gastric cancer: ongoing phase III study of S-1 alone versus S-1 and docetaxel combination (JACCRO GC03 study). *Int J Clin Oncol* 13: 201-205, 2008.
- 19) Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al: Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 27: 15s. (abstr LBA4509), 2009.

特

..... Stage IV胃癌における外科治療の有用性

集

腹腔洗浄細胞診陽性例に対する肉眼的治癒切除の意義

寺島 雅典*¹ 坂東 悦郎*¹ 徳永 正則*¹ 谷澤 豊*¹
 川村 泰一*¹ 近藤 潤也*¹ 杉沢 徳彦*¹ 瀧 雄介*¹
 大島 令子*¹ 茂木 陽子*¹ 三木 祐一朗*¹ 山川 雄士*¹
 幕内 梨恵*¹ 絹笠 祐輔*² 金本 秀行*² 上坂 克彦*²
 安井 博史*³ 朴 成和*⁴

Significance of R1 Resection in Patients with Positive Peritoneal Cytology: Terashima M*¹, Bando E*¹, Tokunaga M*¹, Tanizawa Y*¹, Kawamura T*¹, Kondo J*¹, Sugisawa N*¹, Taki Y*¹, Ohsima N*¹, Motegi Y*¹, Miki Y*¹, Yamakawa Y*¹, Makuuchi M*¹, Kinugasa Y*², Kanemoto H*², Uesaka K*², Yasui H*³ and Boku N*⁴ (*¹Division of Gastric Surgery, *²Division of Gastrointestinal Surgery, *³Division of Medical Oncology, Shizuoka Cancer Center, *⁴Department of Internal Medicine, St. Marianna University, School of Medicine Hospital)

Positive peritoneal cytology (CY1) is regarded as M1 disease and classified into stage IV. However, it is still controversial whether the prognosis in patients with CY1 is same as hepatic metastasis or peritoneal seeding or not. In order to determine the optimal treatment strategy for patients with CY1, we retrospectively evaluated the results of patients with CY1. A total of 123 patients with M1 (CY1) without other non-curative factors and underwent gastrectomy were included in this study. There was a significant difference of survival between R1 and R2 resection. In the multivariate analysis in patients underwent R1 resection, N-factor, D2 lymph node dissection, and adjuvant chemotherapy with S-1 were selected as independent prognostic factor. The median survival time and 5-year survival rate in patients underwent R1 resection with D2 lymphadenectomy and adjuvant S-1 treatment were 42 months and 46%, respectively. In patients with positive peritoneal cytology without other non-curative factors, D2 lymph node dissection to achieve R1 resection and adjuvant chemotherapy using S-1 is recommended.

Key words: Gastric cancer, Peritoneal cytology, D2 lymph node dissection, R1 resection, Adjuvant chemotherapy

Jpn J Cancer Clin 56(4): 291~295, 2010

はじめに

以前からわが国においては腹腔洗浄細胞診に関する研究が広く行われており、腹腔洗浄細胞診陽性例はきわめて予後が不良であることが報告され

てきた^{1,2)}。これらの研究結果を受けて1999年に発行された胃癌取扱い規約第13版から腹腔細胞診(CY)が規定され、細胞診陽性(CY1)はすなわちStage IVであり、肉眼的な根治切除が行われても根治度Cに分類される事になった³⁾。最近改訂されたTNM分類第7版においても洗浄細胞診によるステージングが導入され、細胞診陽性は肝転移や腹膜転移と同様に遠隔転移(M1)に分類され、residual tumorにおいても肉眼的な根治切除が行われたとしてもR1 (microscopic

*1 静岡県立静岡がんセンター胃外科

*2 静岡県立静岡がんセンター消化器外科

*3 静岡県立静岡がんセンター消化器内科

*4 聖マリアンナ医科大学病院腫瘍内科

residual tumor) に分類される⁴⁾。今回改訂された胃癌取り扱い規約第14版⁵⁾でも同様の分類が採用されている。しかし、CY1が他の遠隔転移と同様の予後を示すか否かについては疑問であり、特にわが国においてはS-1の開発以降^{6,7)} CY1であっても術後のS-1投与により長期生存する症例もしばしば経験する。これまで当施設においても他に非治癒因子の無いCY1症例に対しては可能な限り肉眼的治癒切除(R1)を行い、術後S-1を投与してきた。

そこで、今回CY1単独によるStage IV症例に対する至適な治療戦略を検索する目的で、これまでのR1切除症例の治療成績について検討した。

1 ● 対象と方法

2002年10月から2009年6月までに当科で治療を行った胃癌2,299例中、他に非治癒因子が無く腹腔洗浄細胞診にてCY1と診断され、切除が施行された123例を対象とした。

これらの症例において、臨床病理学的因子、生存期間並びに多変量解析による予後因子の解析について検討した。

臨床病理学的因子に関しては胃癌取り扱い規約第13版に準じて記載したが、腫瘍の遺残(R)のみは同第14版⁵⁾に準じた。

生存曲線はKaplan-Meier法にて作成し、生存期間の解析にはCoxの比例ハザードモデルを用いた。

2 ● 結果

1) CY1切除症例の臨床病理学的因子

CY1切除症例の臨床病理学的因子の検討(表1)では、一般の胃癌と比較して、女性の割合が比較的高く、当然の事ながらT3以深の症例が大多数を占めていた。93%の症例でリンパ節転移を伴っており、肉眼的には3型、4型の症例が3/4を占めており、組織学的には約2/3の症例が未分化型であった。

実際に行われた治療内容(表2)では、癌の進行度を反映してか胃全摘の症例が59%を占め、

表1 CY1切除症例の背景因子

年齢	65.8±10.6	組織型	
性別		分化型	33
男性	78	未分化型	90
女性	45	肉眼型	
胃壁深達度		0	2
T1	1	1	4
T2	22	2	23
T3	88	3	65
T4	12	4	28
リンパ節転移程度		5	1
N0	9	腹腔洗浄細胞診	
N1	35	Class IV	11
N2	63	Class V	112
N3	16		

表2 CY1切除症例に実施された治療内容

切除術式	幽門側胃切除	46
	胃全摘	73
	膵頭十二指腸切除	4
郭清程度	D1+α	32
	D1+β	23
	D2	66
	D3	1
根治度(TNM)	R1	105
	R2	18
術後S-1投与	あり	95
	なし	28

膵頭十二指腸切除も4例に施行されていた。リンパ節郭清に関しては、D2以上の郭清が実施された症例が約半数を占める一方、残りの半数の症例ではD1+αやβに留まっていた。その結果、根治度に関しては85%の症例でR1切除が可能であった。

2) CY1症例における根治度別の生存期間の検討

CY1症例における生存転帰の解析では、治癒切除の程度で最も大きな差が認められた(図1)。R1切除例の生存期間中央値(MST)は20.5月であったのに対し、R2切除例では11.0月と著明に短縮しており有意な差が認められた。R因子が最も重要な予後因子であり、R2切除例は少数例のみであったため以降予後因子の解析はR1切除

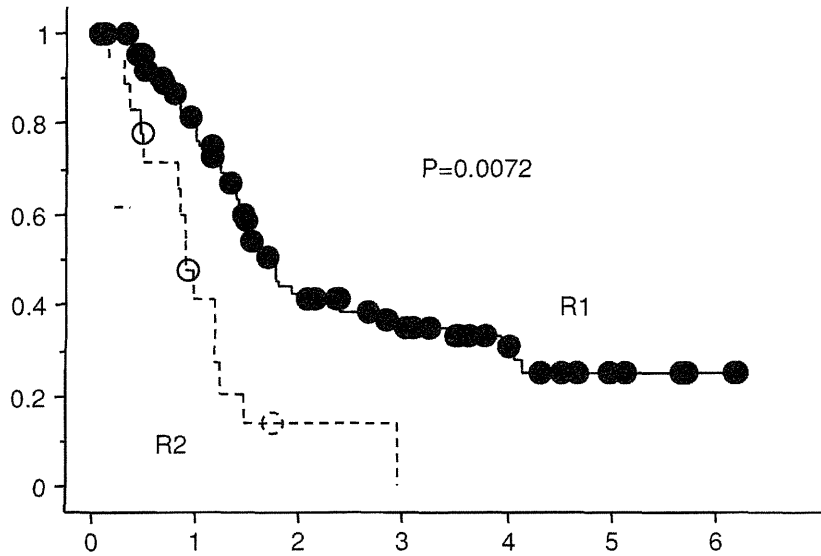


図1 CY1切除症例における根治度別の生存曲線

例に限って検討した。

3 CY1, R1 切除例における生存期間の検討

表3にCY1でかつR1切除が可能であった症例における臨床病理学的因子と生存期間との関連について単変量解析, 多変量解析の結果を示した。単変量解析の結果では, 壁深達度, リンパ節転移程度では有意な差が認められず, リンパ節郭清程度 (<D2 vs ≥D2), 術後S-1投与の有無のみで有意な差が認められた(表3)。

一方, 多変量解析の結果では, リンパ節転移程度, リンパ節郭清程度, 術後S-1投与が有意な独立した予後因子として選択された。

4 CY1, R1 切除, >D2 郭清, 術後 S-1 投与症例の生存曲線

上記の解析の結果で良好な予後を示すと思われる, >D2 郭清が施行され, 術後 S-1 が投与された症例の生存曲線に関して検討した(図2)。D2以上の郭清が施行されてかつ術後 S-1 が投与された症例のMSTは42月で, 5年生存率は46%であった。

3 考 察

これまでCY1症例はきわめて予後が不良であり, 腹膜播種を有する症例と同程度の生存期間を

表3 CY1, R1 切除例における臨床病理学的因子と生存期間との関連

臨床病理学的因子	単変量解析		多変量解析	
	HR	p 値	HR	p 値
性別				
男性	1.000		1.000	
女性	0.906	0.7094	0.956	0.8726
壁深達度				
T1, T2	1.000		1.000	
T3, T4	1.471	0.2043	1.783	0.0877
リンパ節転移				
N0, N1	1.000		1.000	
N2, N3	1.324	0.2938	1.919	0.0264
組織型				
分化型	1.000		1.000	
未分化型	1.063	0.8260	1.027	0.9283
リンパ節郭清程度				
D1, D1+α, D1+β	1.000		1.000	
D2, D3	0.572	0.0308	0.476	0.0059
術後 S-1 投与				
なし	1.000		1.000	
あり	0.498	0.0154	0.430	0.0102

示すと認識されてきた^{1,2)}。そのため, 胃癌取り扱い規約においても第13版以降は, CY1すなわちStage IVであり, 仮に肉眼的に根治切除がなされても根治度Cに分類される事になった。したがって胃癌治療ガイドラインにおいても, 化学療法, 放射線治療, 緩和手術, 対症療法が日常診療として推奨されており, これはつい最近改訂さ

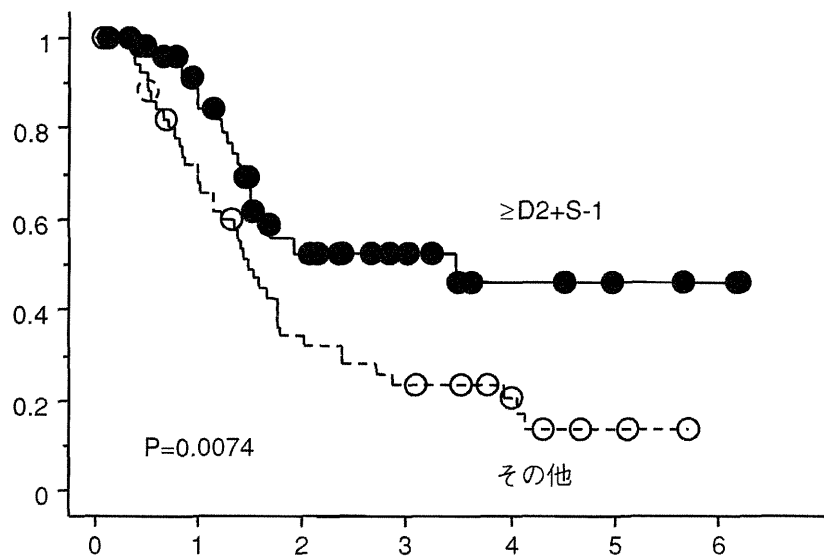


図2 CY1, R1 切除例中 \geq D2 郭清, 術後 S-1 投与症例の生存曲線

れた第3版でも同様の扱いである⁸⁾。

しかし, その後わが国において開発された S-1 が胃癌に対して優れた抗腫瘍効果を示す事が確認され, 進行再発胃癌⁶⁾のみならず, Stage II, III の根治切除例に対する補助化学療法においても有効性が証明されるようになった⁷⁾。CY1 症例に対して至適な補助療法は確立されていなかったため, 当院では S-1 単独による化学療法 (原則として1年間) が施行されていた。

CY1 切除例の背景因子の解析では, これまで報告されてきた結果^{1,2)}と同様に, 肉眼型が3型, 4型の進行胃癌で, 未分化型で漿膜浸潤陽性の腫瘍が大半を占めていた。

これらの症例における予後因子の解析では, リンパ節転移の程度とともに, リンパ節郭清程度, 根治度, 術後 S-1 投与が予後因子として選択された。つまり, CY1 は Stage IV であり肉眼的治癒切除を行っても根治切除にはならないとは言え, その予後は他の遠隔転移を有する症例とは明らかに異なっており, 可能な限り腫瘍遺残量の少ない手術を施行する事が重要と思われた。また, 術後 S-1 を投与する事により有意に生存期間の延長が認められる事から, Stage II, III の根治切除例と同様, CY1 症例においても術後 S-1 投与の有効性が示唆された結果である。寺本ら⁹⁾は CY1 の予後予測性に関して検討し, 他に非治療因子の無い CY1 症例は, 他の Stage IV と同様に

扱うべきではないと結論している。また, 岩下ら¹⁰⁾は CY1 症例の予後因子に関して検討し, P0CY1 の症例では D2 以上の郭清により R1 切除を目指し, 術後化学療法を行う事により良好な予後が得られる可能性を示唆している。いずれも今回のわれわれの検討結果を支持するものである。

もちろん, 今回の検討は retrospective な解析であるため, 様々な bias が生じていることは否めない。CY1 と言っても全身状態が比較的良好で, 腫瘍量が少ない症例に限って D2 以上の郭清がなされ, 術後の S-1 投与が実施されていた可能性も否定できない。CY1 症例に対して至適な治療戦略が確立されていない現状では, curative intent で開腹手術に望んだ場合には可及的に肉眼的根治切除を目指して, その後 S-1 による化学療法を施行する事が推奨される。しかし, この治療法が最善であるという根拠は無い。中川ら¹¹⁾は CY1 症例に対して術前化学療法を施行する事により 78% の症例で CY の陰性化が得られる事を報告している。術前診断で CY1 の高危険群に対しては審査腹腔鏡を施行し, CY1 であれば術前化学療法を施行する事により治療成績の向上が得られる可能性もある。また, CY1 症例は抗癌剤の腹腔内投与の良い適応である事も示唆されている¹²⁾。このように CY1 単独で Stage IV に分類される症例に対しては, 様々な治療法により治療

成績の向上が得られる可能性が残されている。今後、前向き臨床試験により至適な治療戦略の確立が切望される。

文 献

- 1) Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y et al: Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* **178**: 256-262, 1999
- 2) Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al: Peritoneal washing cytology: prognostic value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potentially curative resection. *J Surg Oncol* **72**: 60-64, 1999
- 3) 日本胃癌学会：胃癌取扱い規約第13版，金原出版，東京，1999
- 4) International Union Against Cancer: TNM Classification of malignant tumors. Seventh edition. (Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C, editors), Wiley-Blackwell, New Jersey, USA, 2009
- 5) 日本胃癌学会：胃癌取扱い規約第14版，金原出版，東京，2010
- 6) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* **10**: 1063-1069, 2009
- 7) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* **357**: 1810-1820, 2007
- 8) 日本胃癌学会：胃癌治療ガイドライン第3版，金原出版，東京，2010
- 9) 寺本典弘，西村理恵子，山本珠美他：胃癌 UICC-TNM Stage III / IVにおける術中腹腔洗浄細胞診の予後予測性の検討。日本臨床細胞学会誌 **47**: 14-19, 2008
- 10) 岩下俊光，末原伸泰，阿南敬生・他：腹腔内洗浄細胞診陽性胃癌の予後因子の検討。日臨外会誌 **71**: 619-626, 2010
- 11) 中川 悟，梨本 篤，藪崎 裕：腹腔内細胞診陽性胃癌に対する術前化学療法の意義。癌と化療 **33**: 1774-1776, 2006
- 12) 岩崎善毅，大橋 学，布部創也・他：POCY1胃癌症例に対する術後 S-1+CDDP 療法-CDDP の全身療法と腹腔内投与。癌と化療 **35**: 2009-2011, 2008

Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer

D. Takahari · T. Hamaguchi · K. Yoshimura · H. Katai · S. Ito · N. Fuse ·
T. Kinoshita · H. Yasui · M. Terashima · M. Goto · N. Tanigawa ·
K. Shirao · T. Sano · M. Sasako

Received: 25 April 2010 / Accepted: 13 August 2010
© Springer-Verlag 2010

Abstract

Purpose To evaluate the feasibility of S-1 plus cisplatin as adjuvant chemotherapy for stage III gastric cancer after curative resection.

Methods Japanese patients with stage III gastric cancer who underwent gastrectomy with D2 lymph node resection were enrolled. Treatment consisted of 3 cycles of S-1 (80 mg/m²/day, b.i.d.) for 21 days followed by a 14-day

rest, and cisplatin (60 mg/m² iv) on day 8. After that, S-1 monotherapy was given on days 1–28 every 6 weeks until 1-year postsurgery. After protocol amendment, the first chemotherapy cycle consisted of S-1 monotherapy; cisplatin was added to cycles 2, 3, and 4, followed by S-1 monotherapy up to 1-year postsurgery. The primary endpoint was the completion rate of three cycles of S-1 plus cisplatin.

D. Takahari (✉)
Department of Clinical Oncology,
Aichi Cancer Center Hospital, 1-1 Kanokoden,
Chikusa-ku, Nagoya, Aichi 464-8681, Japan
e-mail: dtakahari@aichi-cc.jp

T. Hamaguchi
Gastrointestinal Oncology Division,
National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

K. Yoshimura
Translational Research Center,
Graduate School of Medicine Kyoto University,
Kyoto, Japan

H. Katai
Gastric Surgery Division, National Cancer Center Hospital,
Tokyo, Japan

S. Ito
Department of Gastroenterological Surgery,
Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan

N. Fuse
Division of Gastrointestinal Oncology
and Digestive Endoscopy, National Cancer Center
Hospital East, Kashiwa, Japan

T. Kinoshita
Division of Surgical Oncology,
National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan

H. Yasui
Division of Gastrointestinal Oncology,
Shizuoka Cancer Center, Shizuoka, Japan

M. Terashima
Division of Gastric Surgery,
Shizuoka Cancer Center, Shizuoka, Japan

M. Goto
Cancer Chemotherapy Center,
Osaka Medical College, Takatsuki, Japan

N. Tanigawa
Department of General and Gastroenterological Surgery,
Osaka Medical College, Takatsuki, Japan

K. Shirao
Department of Medical Oncology,
Oita University Faculty of Medicine, Yufu, Japan

T. Sano
Department of Surgery, Cancer Institute Hospital,
Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan

M. Sasako
Department of Surgery, Hyogo College of Medicine,
Nishinomiya, Japan

Results A total of 63 enrolled patients have been evaluated. Grade 3/4 toxicities included neutropenia (40%), anorexia (28%), and febrile neutropenia (4%) before protocol amendment ($n = 25$), and neutropenia (37%), anorexia (8%), and febrile neutropenia (3%) after amendment implementation ($n = 38$). Excluding ineligible cases, treatment completion rates were 57% (12/21) before and 81% (30/37) after the protocol amendment.

Conclusions The amended S-1 plus cisplatin is more feasible than the original protocol because of early dose reduction of S-1 prior to cisplatin addition and greater recovery time from surgery prior to cisplatin. This treatment should be considered as a feasible experimental arm for the next postoperative adjuvant phase III trial.

Keywords Adjuvant chemotherapy · Gastric cancer · S-1 · Cisplatin

Introduction

Gastric cancer (GC) remains a major health problem with approximately 8,03,000 deaths worldwide in 2004, although the mortality rate has steadily decreased in recent years [1]. The primary treatment for GC is surgery, which is almost always curative in early GC (stage I) patients, who have a >90% 5-year survival rate. However, locally advanced (stage II–III) GC often recurs, even after curative resection is performed. Therefore, it is very important to develop adjuvant chemotherapy regimens that can improve survival in GC patients with stage II–III disease after surgical resection.

Until recently, several randomized controlled trials of postoperative adjuvant chemotherapy for GC were conducted [2–12]. Although most of them have failed to show clinical benefit in particular multi-agent anthracycline or cisplatin-based regimens, a recent meta analysis showed that postoperative adjuvant chemotherapy was associated with reduced risk of death compared with surgery alone [13].

S-1 (TS-1, Taiho Pharmaceutical Co.) is an orally active combination of tegafur (a prodrug that is converted by cells to fluorouracil), gimeracil (an inhibitor of dihydropyrimidine dehydrogenase, which degrades fluorouracil), and oteracil (inhibits the phosphorylation of fluorouracil in the gastrointestinal tract, thereby reducing the toxic gastrointestinal effects of fluorouracil) [14] approved in Japan, Korea, Singapore, and China for GC. In 2007, the Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer (ACTS-GC) trial demonstrated the efficacy of S-1 for stage II–III GC patients who underwent curative resection with D2 lymphadenectomy [15]. S-1 improved the 3-year overall survival (OS) rate from 70.1% for surgery alone to 80.1%,

with a low incidence of adverse events and good compliance with treatment for 3 months in 87.4% and for 6 months in 77.9%. However, the 3-year OS rates in stage IIIA and stage IIIB patients receiving S-1 were 77.4 and 63.4%, respectively, which are less satisfactory compared with the rate for stage II (90.7%). Therefore, further investigation into more effective treatments for patients with stage III GC is urgently needed.

Meanwhile, for metastatic or recurrent GC, the phase III trial comparing S-1 alone to S-1 plus cisplatin (S-1 Plus cisplatin vs. S-1 In RCT In the Treatment for Stomach cancer; SPIRITS trial) showed that S-1 plus cisplatin resulted in a significantly higher response rate, longer progression-free survival (PFS), and longer OS [16]. Another phase III trial (the First-Line Advanced Gastric Cancer Study; FLAGS trial) showed that S-1 plus cisplatin was associated with fewer toxic effects and demonstrated noninferiority compared with infusional fluorouracil and cisplatin [17]. Therefore, S-1 plus cisplatin is now considered to be one of the standard regimens for metastatic or recurrent GC, as well as a candidate for an experimental arm in the next adjuvant chemotherapy trial.

Before comparing S-1 monotherapy with S-1 plus cisplatin in a phase III trial, we first evaluated the feasibility of S-1 plus cisplatin as adjuvant chemotherapy for stage III GC after curative resection, to confirm that S-1 plus cisplatin can safely be used.

Patients and methods

Eligibility criteria

The following eligibility criteria were employed: (1) histologically proven adenocarcinoma of the stomach; (2) \geq D2 lymphadenectomy, with complete resection of the primary tumor (R0 surgery); (3) stage IIIA/IIIB disease (T2, N2; T3, N1–2; or T4, N0–1 [Japanese classification]); (4) ECOG performance status 0–1; (5) age 20–75 years; (6) no prior chemotherapy or radiotherapy; (7) able to be enrolled 4–8 weeks after surgery; (8) sufficient oral food intake; (9) adequate organ function (white blood cells [WBCs] $\geq 3,000/\text{mm}^3$ and $\leq 1,20,000/\text{mm}^3$, neutrophils $\geq 1,500/\text{mm}^3$, hemoglobin ≥ 8.0 g/dl, platelets $\geq 1,00,000/\text{mm}^3$, aspartate aminotransferase [AST] and alanine aminotransferase [ALT] levels ≤ 100 IU/l, total serum bilirubin ≤ 2.0 mg/dl, serum creatinine concentration ≤ 1.2 mg/dl, estimated creatinine clearance ≤ 60 ml/min, normal electrocardiogram); and (10) written informed consent obtained from the patient. Disease stage was classified according to Japanese Gastric Cancer Association guidelines [18]. The protocol was approved by the institutional review board at each participating center.

Treatment and toxicity assessment

Treatment according to the original protocol was begun 4–8 weeks after surgery with 3 cycles of S-1 plus cisplatin (“S-1+ cisplatin [SP] step”) followed by S-1 monotherapy (“S-1 step”) up to 1 year after surgery. In the “SP step”, each cycle consisted of 40 mg/m² of S-1 taken orally twice daily for 21 days plus a 2-hour infusion of 60 mg/m² of cisplatin on day 8. Each cycle was administered at 5-week intervals. In the “S-1 step”, 40 mg/m² of S-1 was taken orally twice daily as monotherapy for 28 days at 6-week intervals. All patients received 5-HT₃ antagonists and dexamethasone on administration of cisplatin as antiemetics.

Patients were assessed before registration, on days 1, 8, and 15 during the “SP step”, and every 2 weeks during the “S-1 step”. The baseline assessment included physical examination and laboratory tests. Patients were monitored for adverse effects throughout the treatment period, in addition to receiving follow-up for treatment-related adverse effects. Toxicity was assessed according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0.

For adverse effects, the subsequent chemotherapy cycle was delayed until patient recovery, which included the following parameters: WBCs $\geq 3,000/\text{mm}^3$, neutrophils $\geq 1,500/\text{mm}^3$, hemoglobin ≥ 8.0 g/dl, platelets $>75,000/\text{mm}^3$, AST or ALT levels ≤ 100 IU/l, total serum bilirubin level ≤ 2.0 mg/dl, and serum creatinine concentration <1.5 mg/dl. Nonhematological toxicities, excluding stomatitis, alopecia, pigmentation changes, nail changes, and watery eyes, were required to be grade 0/1. Cisplatin administration was delayed and administered within 1 day of recovery of the following parameters: WBCs $\geq 3,000/\text{mm}^3$, neutrophils $\geq 1,500/\text{mm}^3$, platelets $>75,000/\text{mm}^3$, and serum creatinine <1.5 mg/dl. Both S-1 and cisplatin doses were reduced in the event of grade 4 leukopenia or neutropenia, grade 3/4 thrombocytopenia, serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl, or other drug-related nonhematological grade 3/4 toxicities. For level -1 dose reduction, S-1 was reduced from 120 to 100 mg/day, from 100 to 80 mg/day, or from 80 to 50 mg/day, while cisplatin was reduced from 60 to 50 mg/m². Dose reduction was permitted twice. When dose-limiting toxicities as described previously occurred again at level -2 (S-1 reduced from 100 to 80 mg/day or from 80 to 50 mg/day [if the -1 level of S-1 was already 50 mg, the patient was withdrawn from the study]; cisplatin administration reduced from 50 to 40 mg/m²), the patient was withdrawn from the study. A patient was also withdrawn from the study whenever the beginning of the subsequent cycle was delayed by toxicity for more than 3 weeks. When cisplatin administration was delayed beyond day 15, the cisplatin portion of the cycle was skipped.

Protocol amendment

During enrollment, some toxicity was reported during the first cycle of SP, especially neutropenia and anorexia. To minimize patient risk, the Data and Safety Monitoring Committee recommended that patient enrollment be halted and that an interim analysis be conducted using the first 25 registered cases (see “Results”). After the analysis, we decided to amend the protocol.

Treatment according to the amended protocol was begun 4–6 weeks after surgery as in the ACTS-GC trial, and consisted of the following: (1) The first cycle of chemotherapy consisted of S-1 monotherapy, and cisplatin was added to cycles 2, 3, and 4. After that, S-1 monotherapy was administered up to 1 year after surgery; (2) The dose of S-1 in the first SP cycle was reduced in case of severe toxicity during the first cycle of S-1 monotherapy; (3) The criterion for delaying cisplatin administration was changed from a neutrophil count of $<1,500/\text{mm}^3$ to $<1,200/\text{mm}^3$; (4) Dexamethasone was recommended for treatment-induced nausea with 20 mg on day 8 (the day of cisplatin administration) and 16 mg on days 9 and 10.

Statistical analysis

The primary endpoint was the rate of completion of 3 cycles of S-1 plus cisplatin; secondary endpoints were the rate of completion of 2 cycles of S-1 plus cisplatin, the proportion of patients receiving treatment according to protocol, and adverse events. Treatment completion was defined as administration of S-1 for more than 14 days in each cycle plus administration of cisplatin. Completion rate of S-1 plus cisplatin was evaluated in all eligible patients. Toxicity was evaluated among patients who received more than one cycle of S-1 plus cisplatin.

In the present trial, the rate of treatment completion was expected to be lower than compliance in the ACTS-GC trial because of the addition of cisplatin. Moreover, if the rate of treatment completion using 3 cycles of S-1 plus cisplatin were lower than 50%, this regimen would be considered inappropriate for adjuvant therapy and would not be evaluated in a phase III trial. Assuming a null hypothesis of 50% for the rate of completion of 3 cycles and an alternative hypothesis of 70%, and using a 1-sided alpha of 0.1 and a statistical power of 0.1, it is necessary to enroll a minimum of 44 patients. Therefore, the target enrollment was 50 patients, in order to make accommodations for ineligible patients.

After protocol amendment, a minimum of 33 patients is needed for a 1-sided alpha of 0.1 and a statistical power of 0.2. Therefore, 38 more patients were added to allow for ineligible patients. Statistical analysis was performed independently for patients enrolled before and after amendment.

Table 1 Patient characteristics

Characteristic	Original (<i>n</i> = 25)	Amended (<i>n</i> = 38)
Median age, years (range)	60 (47–72)	62 (40–74)
Gender		
Male	16	25
Female	9	13
PS (ECOG)		
0	17	26
1	8	12
Pathological type		
Intestinal	14	5
Diffuse	11	33
Type of gastrectomy		
Total	8	13
Distal	16	25
Proximal	1	0
T stage		
pT1	2	0
pT2	8	9
pT3	14	28
pT4	1	1
N stage ^a		
pN0	1	0
pN1	10	8
pN2	14	30
Cancer stage ^a		
IB	1 ^b	0
II	2 ^b	0
IIIA	17	16
IIIB	5	21
IV	0	1 ^b

Original before protocol amendment, *Amended* after protocol amendment, *PS* performance status, *ECOG* Eastern Cooperative Oncology Group

^a Japanese classification; ^b excluded after enrollment

Results

Patient characteristics

From August 2007 to July 2009, 63 patients (25 patients in the original protocol/38 patients in the amended protocol) were accrued from 5 Japanese hospitals. To date, all 63 patients have finished the “SP step” and have been evaluated. Clinical characteristics are summarized in Table 1. The median age was 60/62 (original/amended protocol) years (range, 47–72/40–74 years), and the following types of resection were performed: total gastrectomy (*n* = 8/13), distal gastrectomy (*n* = 16/25), and proximal gastrectomy (*n* = 1/0). In the original protocol, 17 patients had stage

Table 2 Toxicities

Toxicities	Original (<i>n</i> = 25)		Amended (<i>n</i> = 38)	
	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
<i>(A) Hematological toxicities</i>				
Leucopenia	19 (76)	1 (4)	26 (68)	2 (5)
Neutropenia	20 (80)	10 (40)	30 (79)	14 (37)
Anemia	23 (92)	5 (20)	35 (92)	3 (8)
Thrombocytopenia	10 (40)	1 (4)	17 (45)	1 (3)
Febrile Neutropenia	1 (4)	1 (4)	1 (3)	1 (3)
<i>(B) Nonhematological toxicities</i>				
Anorexia	23 (92)	7 (28)	34 (89)	3 (8)
Nausea	17 (68)	2 (8)	31 (82)	1 (3)
Vomiting	7 (28)	0 (0)	8 (21)	0 (0)
Diarrhea	13 (52)	0 (0)	24 (63)	1 (3)
Fatigue	17 (68)	0 (0)	34 (89)	2 (5)
Stomatitis	2 (8)	0 (0)	8 (21)	0 (0)
AST	5 (20)	0 (0)	10 (40)	0 (0)
ALT	5 (20)	0 (0)	8 (36)	0 (0)
Total bilirubin	6 (30)	0 (0)	22 (22)	0 (0)
Creatinine	5 (20)	0 (0)	11 (10)	0 (0)

Original before protocol amendment, *Amended* after protocol amendment, *AST* aspartate aminotransferase, *ALT* alanine aminotransferase

IIIA disease and 5 had stage IIIB disease; whereas 16 had stage IIIA and 21 had stage IIIB disease in the amended protocol. After enrollment, 4 patients were deemed ineligible during the original protocol because of confirmed stage II disease (*n* = 2), stage IB disease (*n* = 1), and cancer other than GC (*n* = 1), and 1 patient was considered ineligible during the amended protocol because of pathological stage IV (*n* = 1) disease.

Toxicity

A total of 202 cycles from the 63 cases were assessable for toxicity (Table 2). Under the original protocol (*n* = 25), neutropenia was the most common hematological toxicity, with grade 3/4 neutropenia observed in 10 patients (40%). Additional grade 3/4 hematological toxicities included anemia in 5 patients (20%), and leucopenia, thrombocytopenia, and febrile neutropenia in 1 patient (4%) each. Grade 3/4 anorexia was the most frequent nonhematological toxicity (*n* = 7 [28%]), followed by nausea (*n* = 2 [8%]). There was no grade 3/4 creatinine elevation seen.

Under the amended protocol (*n* = 38), the frequency of grade 3/4 neutropenia was similar to the original; it was seen in 14 patients (37%). Grade 3/4 anemia decreased to 3 patients (8%), and the frequencies of grade 3/4 leukopenia (*n* = 2

[5%]), thrombocytopenia ($n = 1$ [3%]), and febrile neutropenia ($n = 1$ [3%]) were also similar to the original. Among nonhematological toxicities, grade 3/4 anorexia was remarkably reduced to 3 patients (8%) and nausea also decreased to 1 patient (3%). The incidences of grade 3/4 fatigue and diarrhea slightly increased to 2 (5%) and 1 (3%) patients, respectively. There was no grade 3/4 creatinine elevation seen. There were no treatment-related deaths occurring within 30 days after completion of “SP step” treatment.

Compliance

As mentioned previously, 4 and 1 patients were determined to be ineligible after enrollment in the original and amended protocols, respectively, and therefore 21 and 37 patients were analyzed for compliance, respectively. Under the original protocol, 57% (12/21; 95% CI 34–78%) achieved treatment completion with 3 cycles of S-1 plus cisplatin, and 76% (16/21; 95% CI 53–92%) achieved treatment completion with 2 cycles. The proportion of patients receiving treatment according to protocol was 57% (12/21; 95% CI 34–78%). Of note, 6/21 (29%) patients did not complete the first cycle of the “SP step”. Reasons for not completing the first cycle included neutropenia on the day of cisplatin administration (day 8) in 3 patients, anorexia in 2 patients, and infection in 1. Dose reductions of S-1 and cisplatin were required once in 9 (43%) and 8 (38%) patients, respectively, and twice in 1 (5%) and 1 (5%) patients, respectively. There were 6 patients (29%) withdrawn from treatment as follows: 3 because of toxicity (neutropenia), 2 because of patient refusal of additional treatment because of toxicity, and 1 because of refusal of additional treatment for other reasons.

Under the amended protocol, 81% (30/37; 95% CI 65–92%; $P < 0.001$ under the null hypothesis) achieved treatment completion with 3 cycles of S-1 plus cisplatin, and 95% (35/37; 95% CI 82–99%) achieved treatment completion with 2 cycles. The proportion of patients receiving treatment according to protocol was 78% (29/37; 95% CI 62–90%). The number of patients not completing the first cycle of the “SP step” was remarkably decreased to only 1 (3%) patient. There were 10 (27%) patients requiring S-1 dose reduction after the first chemotherapy cycle of S-1 monotherapy. Dose reductions of S-1 and cisplatin were required once in 12 (32%) and 8 (22%) patients, respectively, and twice in 7 (19%) and 6 (16%) patients, respectively. Withdrawal of treatment occurred in 2 (5%) patients as follows: one because creatinine elevation did not recover and the other because of patient refusal of additional treatment because of toxicity.

The relative dose intensities (RDIs) of S-1 were 0.67 in the original and 0.78 in the amended protocol, and for cisplatin were 0.65 and 0.81, respectively.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first report on a safety analysis of S-1 plus cisplatin treatment for stage III GC patients who have undergone curative resection with D2 lymphadenectomy. The overall frequencies of major toxicities under the original protocol were almost similar to those of the SPIRITS trial [16] (neutropenia 40 vs. 40%; anemia 20 vs. 26%; and anorexia 28 vs. 30% in this study and the SPIRITS trial, respectively). However, the completion rate of 3 cycles of S-1 plus cisplatin as a primary endpoint (57%) and RDI of S-1 or cisplatin were unexpectedly low in this study. Among the 9 patients who could not complete the 3 cycles of S-1 plus cisplatin, 6 patients could not complete treatment even during the first cycle, mainly because of neutropenia on day 8 and anorexia. We found that toxicity of chemotherapy was more likely to occur during the first cycle.

Therefore, to improve the completion rate of the treatment, we decided to amend the protocol by establishing S-1 monotherapy as the first cycle of chemotherapy, followed by 3 cycles of S-1 plus cisplatin. Although it might be possible that efficacy is decreased by changing the first cycle to S-1 monotherapy, we prioritized complying with postoperative adjuvant chemotherapy, which might also be important in improving survival [19, 20].

In our amended protocol, not only was cisplatin administration omitted in the first cycle, but also the dose of S-1 in subsequent combination cycles was reduced if there were severe toxicities during the “first-cycle” administration of S-1 monotherapy. In addition, the neutropenia count for delaying cisplatin administration was also changed, from $<1,500/\text{mm}^3$ to $<1,200/\text{mm}^3$. As a result, 81% of patients achieved treatment completion with 3 cycles of S-1 plus cisplatin with improved RDIs of both S-1 (0.78 from 0.65) and cisplatin (0.81 from 0.65). The frequency of grade 3/4 anorexia and nausea also decreased, from 28 to 8% and 8 to 3%, respectively, although we do not use Substance P inhibitor in both protocol because it was not approved in Japan at that time.

The actual cause of the poor compliance during the early post-gastrectomy course in this study was not discovered. There are several reports about the effect of gastrectomy on S-1 pharmacokinetics [21–23], although this issue remains controversial. Kim et al. reported that total gastrectomy significantly increased the maximum concentration and the areas under the curves of plasma fluorouracil and 5-chloro-2,4-dihydropyridine (CDHP) after S-1 administration, which may be one explanation for the toxicity seen in this study [23]. Additionally, there may be a hidden cause, such as relatively poor nutritional status due to gastrectomy, although this study included patients with sufficient oral intake and adequate organ function.

Although this was not a randomized study, in comparison with the original protocol, the amended protocol was more feasible, with a higher completion rate and higher RDIs. Relapse-free survival and overall survival were not reached in this study; therefore, it is difficult to speculate that the addition of 3 cycles of cisplatin might improve the prognosis compared with S-1 alone. Now in Japan, another feasibility study of S-1 plus docetaxel as postoperative adjuvant chemotherapy is ongoing [24]. The addition of any other agent to S-1 as an adjuvant chemotherapy needs to be validated in a randomized phase III trial with S-1 as the control arm.

In conclusion, the postoperative adjuvant S-1 plus cisplatin regimen of the amended protocol is more feasible than the original protocol, because of (1) early dose reduction of S-1 prior to cisplatin addition (2) greater recovery time from surgery prior to cisplatin. It should be regarded as a feasible experimental arm for the next adjuvant phase III trial comparing this S-1 plus cisplatin regimen and S-1 alone as adjuvant chemotherapy for stage III GC patients who have undergone curative resection with D2 lymphadenectomy.

Acknowledgments We thank Mr. Yushi Nagai and Ms. Michiyo Tada for help in collecting and organizing the database. We received no financial support.

Conflicts of interest T. Sano has received lecture fees from Taiho Pharmaceutical (Tokyo, Japan). All other authors declared no conflicts of interest.

References

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>
2. Cirera L, Balil A, Batisse-Alentorn E et al (1999) Randomized clinical trial of adjuvant mitomycin plus tegafur in patients with resected stage III gastric cancer. *J Clin Oncol* 17:3810–3815
3. Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M et al (1999) Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. *Lancet* 354:273–277
4. Neri B, Cini G, Andreoli F et al (2001) Randomized trial of adjuvant chemotherapy versus control after curative resection for gastric cancer: 5-year follow-up. *Br J Cancer* 84:878–880
5. Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L et al (2002) Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomised study by the Italian trials in medical oncology (ITMO) group. *Ann Oncol* 13:299–307
6. Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H et al (2003) Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, fluorouracil, and cytosine arabinoside followed by oral fluorouracil in serosa-negative gastric cancer: Japan clinical oncology group 9206-1. *J Clin Oncol* 21:2282–2287
7. Chipponi J, Huguier M, Pezet D et al (2004) Randomized trial of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Am J Surg* 187:440–445
8. Popiela T, Kulig J, Czupryna A et al (2004) Efficiency of adjuvant immunochemotherapy following curative resection in patients with locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 7:240–245
9. Bouche O, Ychou M, Burtin P et al (2005) Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801). *Ann Oncol* 16:1488–1497
10. Nitti D, Wils J, Santos GD et al (2006) Randomized phase III trials of adjuvant FAMTX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. A combined analysis of the EORTC GI group and the ICCG. *Ann Oncol* 17:262–269
11. De Vita F, Giuliani F, Orditura M et al (2007) Adjuvant chemotherapy with epirubicin, leucovorin, 5-fluorouracil and etoposide regimen in resected gastric cancer patients: a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM 9602 Study). *Ann Oncol* 18:1354–1358
12. Nakajima T, Kinoshita T, Nashimoto A et al (2007) Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 94:1468–1476
13. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group (2010) Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 303:1729–1737
14. Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H et al (1996) Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs* 7:548–557
15. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al (2007) Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357:1810–1820
16. Koizumi W, Narahara H, Hara T et al (2008) S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 9:215–221
17. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G et al (2010) Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 28(9):1547–1553
18. Japanese Gastric Cancer Association (1998) Japanese classification of gastric carcinoma, 2nd english ed. *Gastric Cancer* 1:10–24
19. Cascinu S, Labianca R, Barone C et al (2007) Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 99:601–607
20. Ellenberg SS, Sun W (2007) Adjuvant therapy for gastric cancer: how negative results can help patients. *J Natl Cancer Inst* 99:580–582
21. Tsuruoka Y, Kamano T, Kitajima M et al (2006) Effect of gastrectomy on the pharmacokinetics of 5-fluorouracil and gimeracil after oral administration of S-1. *Anticancer Drugs* 17:393–399
22. Kochi M, Fujii M, Kanamori N et al (2007) Effect of gastrectomy on the pharmacokinetics of S-1, an oral fluoropyrimidine, in resectable gastric cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 60:693–701
23. Kim WY, Nakata B, Hirakawa K (2007) Alternative pharmacokinetics of S-1 components, 5-fluorouracil, dihydrofluorouracil and alpha-fluoro-beta-alanine after oral administration of S-1 following total gastrectomy. *Cancer Sci* 98:1604–1608
24. Kinura Y, Tamura S, Fujitani K et al (2010) Phase II study of adjuvant S-1 plus docetaxel for stage III gastric cancer patients after curative D2 gastrectomy(OGSG0604). In: 2010 Gastrointestinal cancers symposium abstr #100

Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with intraperitoneal and intravenous cisplatin followed by oral fluorouracil (UFT) in serosa-positive gastric cancer versus curative resection alone: final results of the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9206-2

Isao Miyashiro · Hiroshi Furukawa · Mitsuru Sasako · Seiichiro Yamamoto · Atsushi Nashimoto · Toshifusa Nakajima · Taira Kinoshita · Osamu Kobayashi · Kuniyoshi Arai · The Gastric Cancer Surgical Study Group in the Japan Clinical Oncology Group

Received: 9 October 2010 / Accepted: 15 December 2010 / Published online: 19 February 2011
© The International Gastric Cancer Association and The Japanese Gastric Cancer Association 2011

Abstract

Purpose To evaluate the survival benefit of adjuvant chemotherapy after curative resection in serosa-positive gastric cancer, a multicenter phase III clinical trial was conducted in Japan.

Patients and methods From January 1993 to March 1998, 268 patients were randomized to adjuvant chemotherapy (135 patients) or surgery alone (133 patients). All patients underwent gastrectomy with D2 or greater lymph node dissection. The chemotherapy regimen consisted of intraperitoneal cisplatin soon after abdominal closure, postoperative intravenous cisplatin (day 14) and 5-fluorouracil (day 14–16), and daily oral FU (UFT) starting 4 weeks

after surgery for 12 months. The primary endpoint was overall survival. Relapse-free survival and site of recurrence were secondary endpoints.

Results Fifty-two patients (38.5%) in the adjuvant chemotherapy arm completed the chemotherapy regimen. There were 4 (1.49%) treatment-related deaths, 1 in the surgery-alone and 3 in the adjuvant chemotherapy arm (2 did not receive chemotherapy). Grade 4 toxicity was observed in 3 patients in the surgery-alone and 2 patients in the adjuvant chemotherapy arm. There was no significant difference in 5-year overall survival (62.0% adjuvant chemotherapy vs. 60.9% surgery-alone, $P = 0.482$) and 5-year relapse-free survival rates (57.5% adjuvant chemotherapy vs. 55.6% surgery-alone; $P = 0.512$).

Conclusion There was no benefit in overall and relapse-free survival with this adjuvant chemotherapy regimen for

Presented at: 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI), Hollywood, FL, January 2005.

I. Miyashiro (✉)
Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan
e-mail: miyashir@biken.osaka-n.ac.jp

H. Furukawa
Department of Surgery, Sakai City Hospital, Sakai, Japan

M. Sasako
Department of Surgery, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan

S. Yamamoto
Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo, Japan

A. Nashimoto
Department of Surgery, Niigata Cancer Center Hospital, Niigata, Japan

T. Nakajima
Department of Surgery, Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan

T. Kinoshita
Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan

O. Kobayashi
Department of Surgery, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan

K. Arai
Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo, Japan