

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療切除の意義

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
	臍頭十二指腸切除	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

臍頭十二指腸切除も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

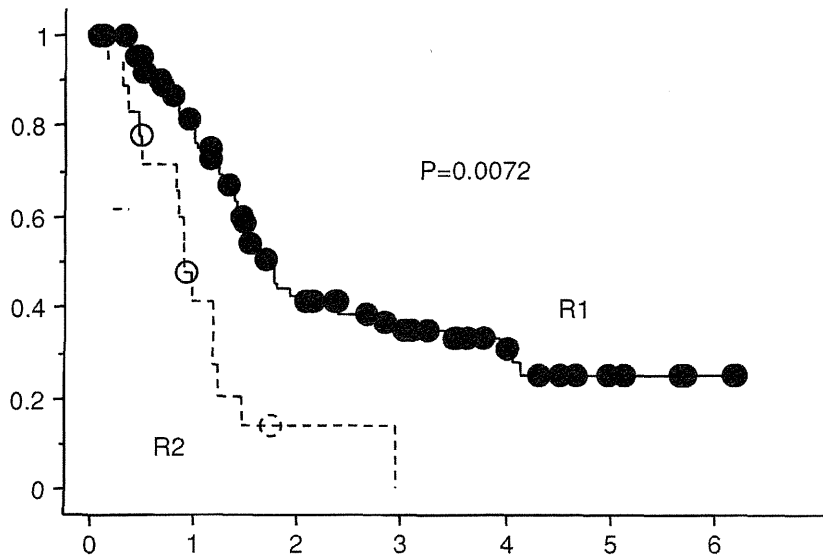


図1 CY1 切除症例における根治度別の生存曲線

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

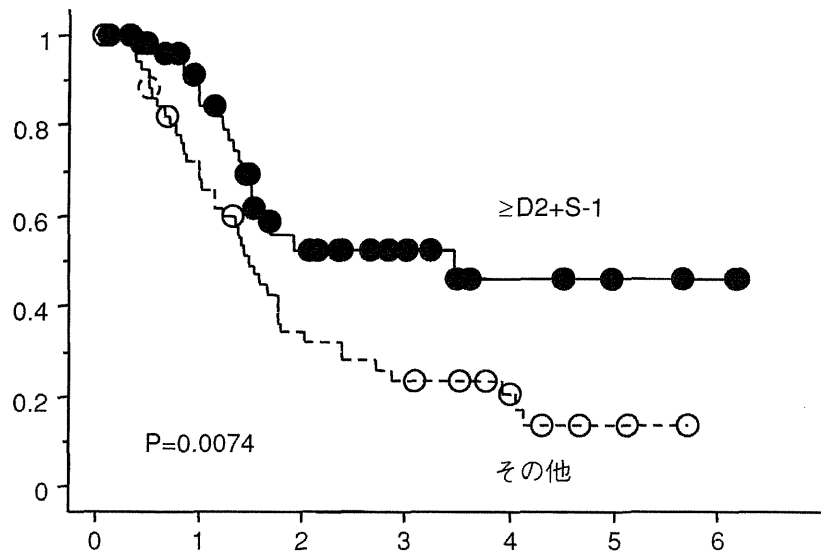


図2 CY1, R1 切除例中 \geq D2 郭清, 術後 S-1 投与症例の生存曲線

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 であり肉眼的治療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

特

..... Stage IV胃癌における外科治療の有用性.....

集

Stage IV胃癌における胃切除後の化学療法： 「昔ながらの戦略」の実力は？

小寺泰弘*1 藤原道隆*2 伊藤誠二*3 大橋紀文*1
中尾昭公*1

Surgery as A Part of Multimodal Treatment for Stage IV Gastric Cancer: A Classic Approach: Kodera Y*1, Fujiwara M*2, Ito S*3, Ohashi N*1 and Nakao A*1 (*1Department of Surgery II, *2Department of Endoscopic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine1, *3Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center Chuo Hospital)

Treatment for stage IV cancer remains controversial, but there is a trend that gastrectomy, detrimental for quality of life, should be reserved for those with possibility for cure. Development of effective chemotherapy and more accurate preoperative staging using sophisticated imaging studies and even the staging laparoscopy, found more patients being treated by oncologists. The current manuscript describes two recent trials: One treating curatively resected patients who turned out to be positive for peritoneal washing cytology (CY1), and the other treating gastrectomized patients who were perioperatively diagnosed as Stage IV cancer by postoperative chemotherapy. Median survival time exceeded 700 days in both of the trials, and treatment of CY1 was considered successful, whereas S-1/CDDP combination was considered too toxic to be given postoperatively, with the relative drug intensity of 40% both for S-1 and CDDP. Although surgeons are inclined not to perform gastrectomy for Stage IV cancer due to the dismal prognosis, detrimental effect of gastrectomy and aggressive metastatic potential of advanced gastric cancer, the definite effect of chemotherapy against micrometastasis may encourage surgeons to treat resectable cancer in their way even when presence of micrometastasis is strongly suspected. Although we have shown how far we can go with the “surgery-first” strategy in this report, the optimal time to perform surgery in the multimodal treatment for advanced gastric cancer remains a compelling issue for future investigations.

Key words: Gastric cancer, Chemotherapy, Multimodal treatment, Stage IV

Jpn J Cancer Clin 56(4): 283~289, 2010

はじめに

画像診断の精度が低く、審査腹腔鏡も行われていなかった時代には、進行胃癌であっても明らか

に切除不能でない限り、まず開腹し、旧分類のP3など高度な転移がない限り胃切除を行い、その上で可能な限りの化学療法を追加するのが一般的な治療方針であった。近年、審査腹腔鏡等を施行して積極的に高精度の術前診断に努める方向となり¹⁾、Stage IVであればまず化学療法が考慮されるようになった。しかし、審査腹腔鏡でも腹腔内すべてをくまなく観察することはできないし、また、全身麻酔の手術であることには変わりがない

*1 名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科

*2 名古屋大学大学院医学系研究科画像情報外科

*3 愛知県がんセンター中央病院消化器外科

いので、さまざまな理由からこれを行わない方針もありうる。ゆえに、開腹時、あるいは病理検索の後に Stage IV であることが判明し、術後の治療が first line の化学療法となることは現在でもまれではない。いわゆる「昔ながらの戦略」ということになるが、これは化学療法から入る新規な戦略に明らかに劣るものなのだろうか。現時点では、わが国の胃癌は専門病院で主に治療されるような特殊な疾患ではない。われわれは、胃癌に特段の関心をもって手術枠、病床をさくことができない一般病院の立場から、術中あるいは術後に Stage IV と判明した症例に対する術後治療を臨床試験で評価してきたので、その「実力」について報告する。

1 ● 化学療法が進歩すると手術適応は拡大するか

とは言え、スキルス胃癌に限れば、その治療成績は特段に不良で、そもそも治癒切除に至るケースが少なく、これに至った場合でも治癒は困難であった。1991～2000年に愛知県がんセンターで切除したスキルス胃癌を検討すると、CY1症例で3年を超える生存例は1例もなく、非切除例とまったく変わらない治療成績であったため²⁾、2000年代前半期には狭窄、出血などが無いCY1症例には切除しないという選択肢も提示せざるを得なかった。さらにわれわれは、分子生物学的手法を用いて、画像上切除可能と考えられるスキルス胃癌47例のうち83%に腹腔内遊離癌細胞が存在し、そのうち実際に77%が腹膜再発していることをつきとめた³⁾。したがって、スキルス胃癌に限っては、審査腹腔鏡は必須と考えていた。その後、ティーエスワン(S-1)をはじめとする新規抗癌剤の威力を知るに至り、ますます手術適応が狭まった感もあったが、その一方で、化学療法が奏効することを想定した場合の減量手術の意義が再度問われることになった。すなわち、ある程度奏効する薬剤が出てきたために、スキルス胃癌に限ってのこととは言え、CY1程度で非切除としてしまってもよいのかという疑念が新たに生じてきたのである。

2 ● 腹腔洗浄細胞診陽性(CY1)例の治療

胃癌治癒切除後の再発形式としてもっとも多い腹膜転移の制御は外科医の悲願であったが、ACTS-GCではS-1による補助化学療法が腹膜転移再発を有意に抑えていることが示された⁴⁾。腹腔洗浄細胞診は優れた予知因子であり、CY1症例の治療成績は従来はきわめて不良⁵⁾で、旧分類のP1同様、あるいはそれよりさらに不良でP2以上に匹敵するなどの報告が見られている。われわれは関連病院とともに、実地臨床レベルの治療を検証するための臨床試験を行うNPO法人Chubu Clinical Oncology Group (CCOG)を立ち上げ、その初めての臨床試験として、CY1を唯一の非治癒因子とする症例に対するS-1単独療法の第二相試験CCOG0301を行った⁶⁾。S-1が保険適応となり一定の効果が実感されつつあった当時、一般の臨床医にとってCY1症例にS-1を投与するのは日常的な診療の範囲であったと思われるが、その治療成績を前向き研究でみておく意義はあると考えて試験を実施した。なお、CY1に加え軽微な腹膜播種を伴った症例も、これを全切除できれば適格とした。郭清度はD2を原則とした。第二相試験とは言え測定可能病変はないので、エンドポイントは生存期間におかざるを得なかった。同様な症例におけるS-1登場以前の愛知県がんセンターでの成績をヒストリカルコントロールとし、試験治療の2年生存率の90%信頼区間の下限がヒストリカルコントロールの90%信頼区間の上限を上回ることを示すデザインとした。この結果、S-1の内服により46%の2年生存率が得られ、設定した仮説を満たすとともに、その後のフォローアップで術後5年の段階でも20%程度の生存者が得られていることが判明した(図1)。なお、切除可能な腹膜転移を有するかどうかは治療成績には影響しなかった(図2)。CCOG0301におけるS-1療法は補助化学療法という位置づけではなかったので、治療の終了規定を設けておらず、プロトコール上は可能な限りS-1を継続するというようになっていた。予想以

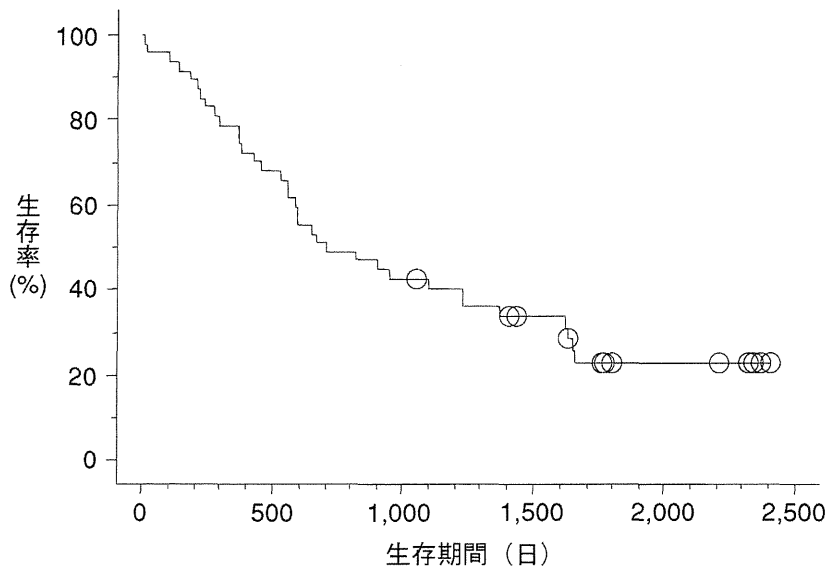


図1 CY1 に対する S-1 単剤療法の生存期間 (n = 47, 生存期間中央値 : 705 日)

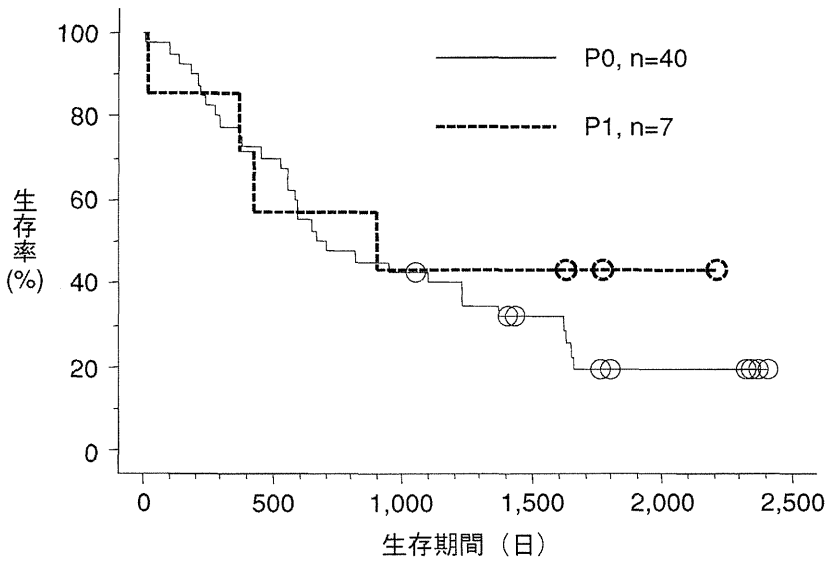


図2 CY1 に対する S-1 単剤療法の生存期間
切除可能な腹膜播種を少量有していても、治療成績は変わらない。

上の効果のため、長期生存例では患者と協議の上個別に中止時期を考える必要が生じたのはうれしい誤算であった。登録例の30%をスキルス胃癌が占めており、これらの中にも長期生存例がみられたことから、かつては切除すべきではないと考えていたスキルス胃癌のCY1例についても再考が必要と考えた。

3 ● 胃切除術後に S-1/シスプラチン (CDDP) 療法は可能か

S-1 の効果が示されたとはいえ、Stage II より Stage III が、Stage II/III より CY1 が予後不良である事実に変わりはない。現在進行・再発胃癌における全生存期間で S-1 単独治療にまさることがわかっているレジメンは S-1/CDDP のみである⁷⁾。このレジメンは近年 Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の第二相試験で術前補助

表1 CCOG0703 (Stage IV術後のS-1/CDDPの認容性試験)の対象症例の背景因子

患者の背景 (n=31)		
年齢	平均値(範囲)	61.5(34~73)
性別	男性/女性	22/9
PS (ECOG)	0/1	21/10
pT	T2/T3/T4	2/18/10
pN (胃癌取扱い規約)	N0/N1/N2/N3/NX	1/10/14/5/1
pN (TNM)	N0/N1/N2/N3/NX	1/9/8/12/1
肝転移	H0/H1	29/2
腹膜転移	P0/P1	23/8
M (TNM)	M0/M1	15/16
細胞診	CY0/CY1	8/20

化学療法に応用され有望とみなされたため、肉眼型が3型(径8cm以上)、および4型の胃癌を対象に、術前補助化学療法の有無を比較するランダム化試験が展開されている状況である。このレジメンは術前に用いる場合にはほぼ問題ないと考えられているが、術後に行おうとする際の認容性については十分な評価がなされていなかった。われわれはこれを検証するために再度CCOGで臨床試験(CCOG0703)を行った⁸⁾。

将来的にはStage IIIの補助化学療法に用いることも視野に入っているとはいえ、CCOG0703ではStage IVの切除例を対象とした。CY1, P1以外にH1症例やN3症例も適格とし、手術は根治度Cで可とし、郭清度についての規定は設けなかった。主要評価項目は、S-1/CDDP療法を術後に5コースfull doseで行った場合を100%として、実際にプロトコル治療内で投与可能であったS-1, CDDPの総量の比率、すなわちrelative dose intensityとした。31例を集積したが、外科医が術前診断をもとに胃切除に踏み切った症例が対象であるため、軽微なP1,あるいはCY1症例が多い結果となった(表1)。ある程度予測されたことではあったが、5コース施行可能であったのは7例、27%に過ぎず、施行コース数中央値は2コース、relative dose intensityはS-1で37%, CDDPで40%であった。安全性を担保するためにプロトコルの中止基準を相当厳しくしたことも一因と思われ、有害反応の程度や頻度

は進行・再発胃癌で成功を収めたランダム化試験, SPIRITS trial⁷⁾ でみられたものと大きく異なるものではなかった(図3, 4)。ただし、消化器毒性、倦怠感などは、Gradeとしては同等であっても、術後の患者に対する影響の方が大きい印象は否めなかった。全症例の生存期間中央値は813日(図5)であり、先のCY1症例に対するS-1単剤療法とほぼ等しいものであった。すなわちこれが、現時点での「昔ながらの戦略の実力」である。

なお、S-1/CDDP療法中に増悪中止となった4例と5コースの投与が可能であった7例を除く20例中の14例では、S-1/CDDP中止後にS-1単剤による化学療法が継続できていた。また、S-1/CDDP療法を5コース完遂できた症例の成績は良好であった(図6)。以上より、Stage IVとわかっている症例に、術後にS-1/CDDP療法を行うことを前提に手術を先行させるのは現実的ではないが、術中、術後にStage IVが判明した場合にまずS-1/CDDP療法を試み、施行不可能と確認されてからS-1療法に切り替える選択肢はあり得ると思われる。なお、本試験終了後にアプレピタント、パロノセトロンといった新規制吐剤が登場しており、これらを使用した場合に認容性が向上する可能性は否定できない。現在CCOGでは、こうした制吐剤を駆使して今一度術後S-1/CDDP療法の認容性を検証する臨床試験を検討している。一方、JCOGではStage IIIを対象に術後補助化学療法としてのS-1/CDDPの認容性試験を施行し、1コース目をS-1単剤とし、2コース目からCDDPを加えることにより、認容性が向上したと報告している⁹⁾。こうした工夫も今後は考慮されるべきであろう。

4 ● 考 察

胃癌は3通りの転移経路で拡がる悪性度の高い疾患であり、遠隔転移が1箇所でもあれば、同一、あるいは別の転移経路からすでに広がっていた微小転移が増殖して多発転移再発することが懸念され、切除は敬遠されがちである。また、胃切除によるQOL低下は顕著であり、術後は化学

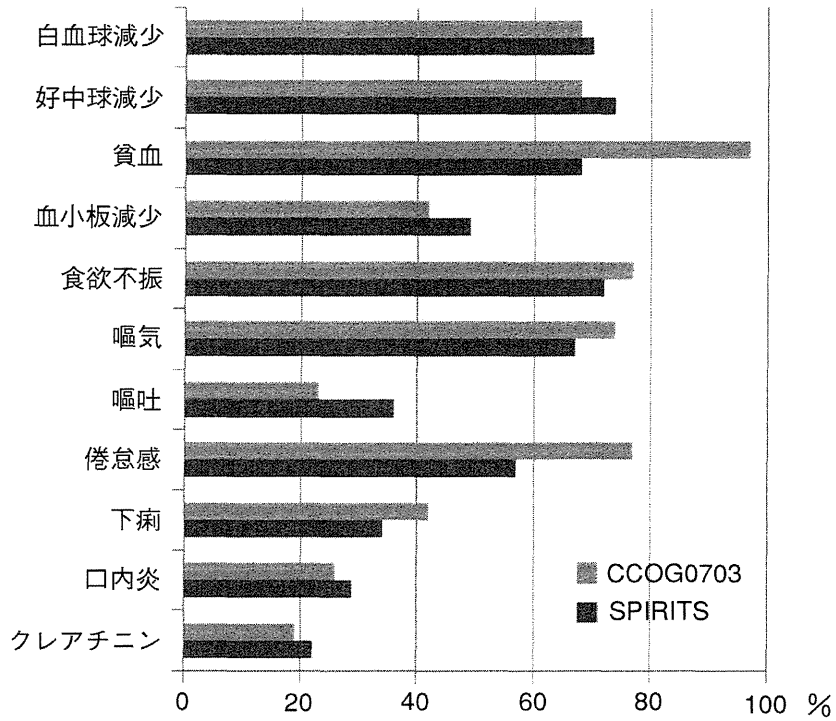


図3 CCOG0703 (Stage IV術後のS-1/CDDPの認容性試験)とSPIRITS trialにおけるS-1/CDDO併用による有害反応(全Grade)

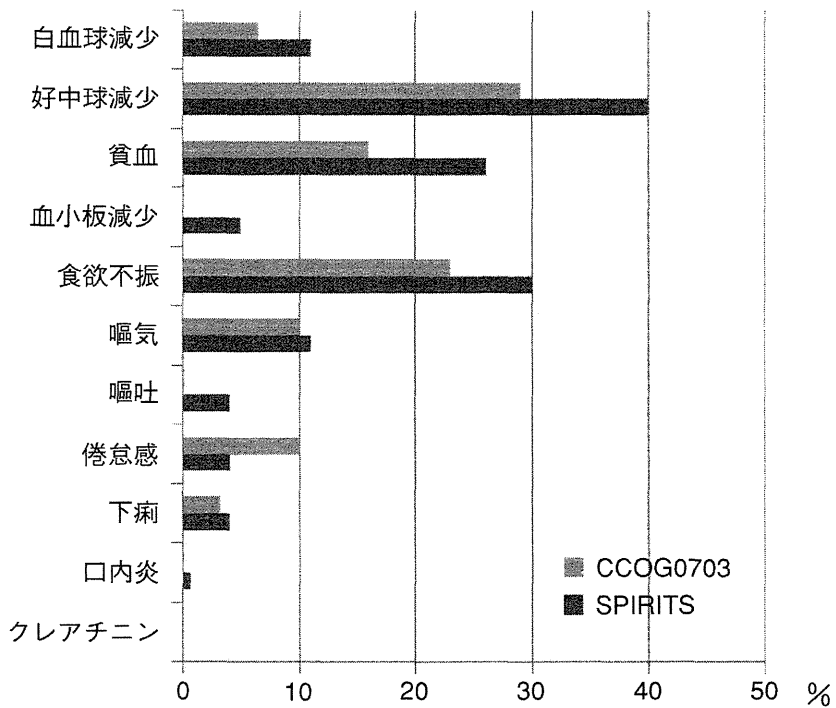


図4 CCOG0703 (Stage IV術後のS-1/CDDPの認容性試験)とSPIRITS trialにおけるS-1/CDDO併用による有害反応(Grade 3以上)

療法に対するコンプライアンスが低下することも知られている。近年、画像診断の発達や審査腹腔鏡の普及の結果、遠隔転移が高精度に術前診断されるようになり、以前であれば果敢に開腹されて

いたような胃癌であっても手術適応がないと判断され、化学療法が行われるケースが増えている。化学療法では治癒があり得ないため「手術をしなれば奇跡は起こせない」といった見解もあった

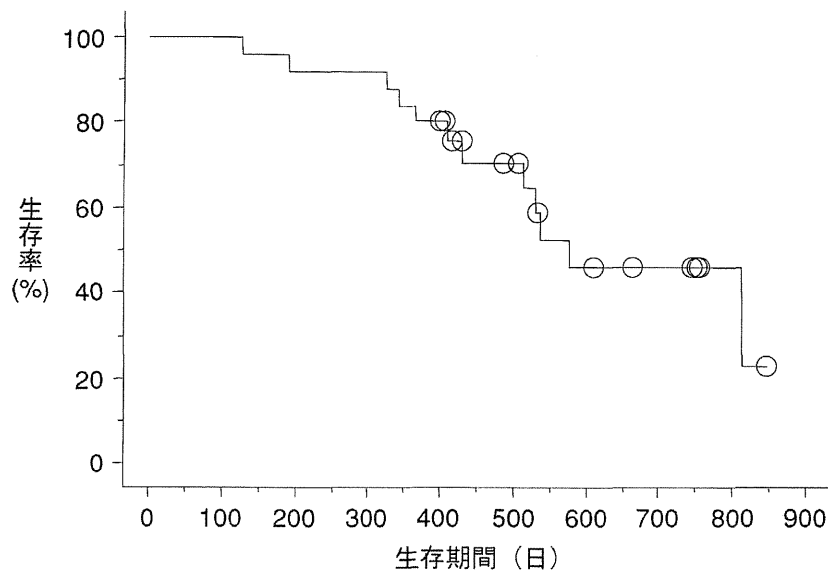


図5 CCOG0703 (Stage IV術後のS-1/CDDPの認容性試験)における生存曲線(n=31, 生存期間中央値813日)

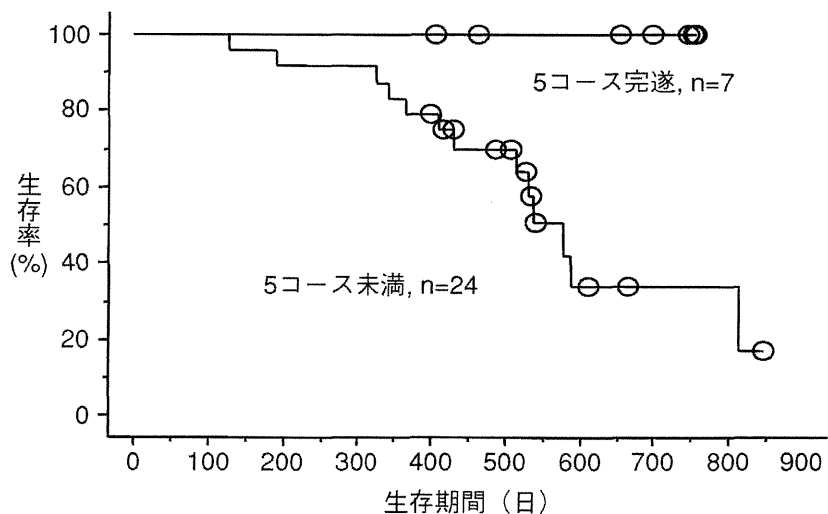


図6 CCOG0703 (Stage IV術後のS-1/CDDPの認容性試験)におけるコース完遂例と非完遂例の生存曲線

が、実際、姑息切除の治療成績はきわめて不良であること、臨床試験で化学療法のみで治療した場合の5年生存率も0%ではなかったことから、高度進行胃癌の手術適応決定に際しては冷静な判断がなされるようになった。

一方、優れた薬剤の登場により補助化学療法のエビデンスが得られたことから、微小転移に対する抗癌剤の効果が実感されたので、微小転移を恐れて手術を控える消極策に代わり、手術の前後に微小転移に対する攻撃を加え治癒に持ち込む戦略にも考慮の余地が出てきた。また、補助化学療法後の再発巣よりは、化学療法未施行の切除可能な

転移巣の方がむしろ希望を抱けるとすら考えられる。逆説的だが、化学療法のみでは滅多に治癒に至らない現状では、化学療法の進歩のおかげで高度進行胃癌に対する手術療法の適応がむしろ増えたと言えることもできる。

こうした中、今回われわれは、あえて手術を治療の最初に持ってくる「昔ながらの戦略」を模索したが、手術がStage IV胃癌に対する集学的治療のパーツにすぎない以上、これを行うのに最も適した時期については、今後とも臨床試験での検証が必要と考えている。

文 献

- 1) Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H: Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* **10**: 29-31, 2007
- 2) Kodera Y, Yamamura Y, Ito S, et al: Is Borrmann type IV gastric carcinoma a surgical disease? An old problem revisited with reference to the result of peritoneal washing cytology. *J Surg Oncol* **78**: 175-181, 2002
- 3) Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, et al: Detection of disseminated cancer cells in linitis plastica-type gastric carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* **34**: 525-531, 2004
- 4) 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
- 5) Kodera Y, Yamamura T, 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
- 6) Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, et al: A phase II study of radical surgery followed by postoperative chemotherapy with S-1 for gastric carcinoma with free cancer cells in the peritoneal cavity (CCOG0301 study). *Eur J Surg Oncol* **35**: 1158-1163, 2009
- 7) 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
- 8) Kodera Y, Ishiyama A, Yoshikawa T, et al: A feasible study of postoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin (CDDP) for gastric carcinoma (CCOG0703). *Gastric Cancer* **13**: 197-203, 2010
- 9) Takahari D, Hamaguchi T, Yoshimura K, et al: Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*: in press

Gastric Cancer Eastern Experience

Mitsuru Sasako, MD

KEYWORDS

- Gastric cancer surgery • D2 dissection • Stage migration
- Quality of lymphadenectomy • Quality of postoperative care
- Splenectomy

GUIDELINES FOR THE STANDARD TREATMENT OF GASTRIC CANCER

Several guidelines are used for cancer therapy throughout the world. In the Japan Gastric Cancer Association (JGCA) guideline, standard surgery for T2 to T4 curable gastric cancer is defined as more than two-thirds gastrectomy with D2 dissection.¹ In the 2010 European Society of Medical Oncology's guideline, the standard surgery for curable gastric cancer is the D2 gastrectomy.² Of note, this is the first time this society has clearly advocated for the D2 approach. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines, commonly followed in the United States, recommend that gastric resections include regional lymphadenectomy to include the perigastric lymph nodes (D1) and those along the named vessels of the celiac axis (D2), with a goal of examining at least 15 or more lymph nodes.³

STAGE-SPECIFIC RESULTS OF RESECTED GASTRIC CANCER IN THE WEST AND EAST

The JGCA-maintained registry analyzed a total of 11,261 patients who underwent gastric resection in 2001.⁴ The 5-year overall survival (OS) by UICC TNM stage (sixth version) was as follows: stage IA, 91.8%; stage IB, 84.6%; stage II, 70.5%; stage IIIA, 46.6%; stage IIIB, 29.9%; stage IV, 16.6%. Although the standard treatment at that time was surgery alone⁵, an unknown proportion of those undergoing surgery may also have received adjuvant treatment either through enrollment into clinical trials or by doctor's or patient's choice.

Another available source of information regarding gastric cancer survival is obtained through single-institution reporting. Five-year OS after a total gastrectomy of 881 patients undergoing a total gastrectomy between 1995 and 2001 at Asan Medical Center, Korea, was 94.6%, 90.8%, 76.7%, 55.7%, 41.3%, and 15.4% for stage IA, IB, II, IIIA, IIIB, and IV, respectively.⁶ From another Korean institution, National Seoul University Hospital, the results of 10,783 consecutive patients who were surgically treated

COI: The author has nothing to disclose in connection with this article.

Department of Surgery, Hyogo College of Medicine, 1-1, Mukogawacho, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan

E-mail address: msasako@hyo-med.ac.jp

Surg Oncol Clin N Am 21 (2012) 71–77

doi:10.1016/j.soc.2011.09.013

1055-3207/12/\$ – see front matter © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

surgonc.theclinics.com

between 1970 and 1996 were reported. Five-year OS was 92.9%, 84.2%, 69.3%, 45.8%, 29.6%, and 9.2% for stage IA, IB, II, IIIA, IIIB, and IV, respectively.⁷ Differences in these results seem attributable mainly to the period of inclusion and improvement over time. Selection bias hampers straight comparison with nationwide registry.

The nationwide results of the United States by the National Cancer Data Base (NCDB) were reported for the cohort treated between 1985 and 1996.⁸ Stage-specific OS was 78%, 58%, 34%, 20%, 8%, and 7% for stage IA, IB, II, IIIA, IIIB, and IV, respectively (**Table 1**). More recent data, after the results of Intergroup study 0116 (INT 0116), have yet to be published in medical journals. According to the report by Enestvedt and colleagues,⁹ 36.8% of patients surgically staged from IB to III underwent adjuvant chemoradiotherapy after gastric resection between 2001 and 2006 in the state of Oregon. Stage-specific 5-year OS was approximately 13%, 13%, and 5% for stage IB, II, and III, respectively. These results are unacceptably poor, explained by the extremely low percentage of proper adjuvant treatment, correct staging, or adequate surgery. With this kind of data base it is not easy to obtain the precise details of patients' background, and comparison is not easy.

OVERALL SURVIVAL IN VARIOUS CLINICAL TRIALS IN THE WEST AND EAST

To know exactly the stage-specific OS by surgery alone, the most reliable way is to analyze the results of the surgery-alone arm of clinical trials that have evaluated some kind of new treatment in comparison with a surgery-alone arm as control. Since 2007, when the results of INT-0116,¹⁰ the MAGIC trial,¹¹ and ACTS-GC¹² became available, it has become difficult to carry out a randomized controlled trial (RCT) having surgery alone as control.

In Japan the results of the surgery-alone arm of the ACTS-GC study, in which 1059 patients were enrolled, are available. In this trial, only stage II and IIIA/IB by the Japanese classification were included. These patients can be restaged by UICC TNM classification. Some patients in stage III in the Japanese classification were classified as stage IV by TNM classification. Five-year OS was 70.8%, 56.2%, 40.1%, and 42.7% for UICC stage II, IIIA, IIIB, and IV, respectively in the surgery-only group.¹³ In the Dutch Gastric Cancer Study, the 5-year OS was 81%, 61%, 42%, 28%, 13%, and 28%, for stage IA, IB, II, IIIA, IIIB, and IV, respectively.¹⁴ Although the Italian Gastric Cancer Study was a phase 2 study, they reported stage-specific survival due to a larger number of patients included.¹⁵ As shown in **Table 2**, their results are somewhere between those of the ACTS-GC and the Dutch study.

	JGCA Registry	SNUH	NCDB
Period	2001	1970–1996	1985–1996
Stage IA	91.8	92.9	78
Stage IB	84.6	84.2	58
Stage II	70.5	69.3	34
Stage IIIA	46.6	45.8	20
Stage IIIB	29.9	29.6	8
Stage IV	16.6	9.2	7
Total patients	11261	10783	49756

Abbreviations: JGCA, Japan Gastric Cancer Association; NCDB, National Cancer Data Base; SNUH, Seoul National University Hospital.

	ACTS-GC ¹³	Dutch D1 vs D2 ¹⁴	Italian P2 ¹⁵
Stage IA		81 (69)	95.0 (53)
Stage IB		61 (64)	87.5 (22)
Stage II	70.2 (278)	42 (66)	57.5 (31)
Stage IIIA	56.2 (153)	28 (72)	42.5 (37)
Stage IIIB	40.1 (53)	13 (39)	22.5 (25)
Stage IV	42.7 (35)	28 (18)	2.5 (23)
Total patients	519	328	191

Numbers in parentheses show number of patients for each stage.

Abbreviation: ACTS-GC, Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer.

In other clinical trials,¹⁶⁻¹⁹ stage-specific OS cannot be obtained in publications but they would not be reliable, if available, because of the small numbers in each stage in these trials as compared with the ACTS-GC. Careful comparison of the patients' background may suggest some difference in these results. **Table 3** shows the background of the patients enrolled in the surgery-alone arm of these studies. Compared with the results of Western trials, much better OS are shown in Japanese trials (see **Table 3**).

STAGE MIGRATION: FACT AND SOURCE OF MIGRATION

Stage migration is a hampering factor when trying to compare the stage-specific results of different countries where the accuracy of staging is different. Wider lymph node dissection and more accurate lymph retrieval from the specimen result in more accurate staging, which in turn results in better stage-specific survival. Bunt and colleagues²⁰ evaluated the effect of stage migration in the Dutch study where D1 and D2 dissection were compared. If the patients who underwent D2 dissection were restaged abandoning the information about N2 level, 72 of 214 (34%) would have a different stage due to stage migration. Using the reported Japanese stage-specific survival results, calculated stage-specific survival by D2 staging is better in each stage than that of calculated stage-specific survival if N2 information is not used for staging. Especially in stage IIIA and IIIB, as much as 15% difference could be expected between these two staging systems. In the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study 9501 where D2 and D2+ para-aortic node dissection were compared, similar stage migration was observed. However, the incidence of para-aortic node metastasis (8.8%) is much smaller than that of N2 nodes, therefore only 8.5% of the entire patient cohort who underwent D3 dissection could have been restaged by abandoning the N3 information.²¹

In the Dutch study it was found that not only the extent of nodal dissection but also the way of retrieving nodes and the effort of pathologists resulted in stage migration.²² Similarly, how the resected stomach is examined may be a source of stage migration. If the deepest part of the region is not histologically examined, earlier T stage would be attributed to these lesions.

SPLENECTOMY

In both the Dutch and the Medical Research Council (MRC) study comparing D1 with D2 surgery, splenectomy was found to be more relevant than D2 itself, due to higher

Table 3 Comparison of patients' characteristics, background, treatment, and 5-year overall survival in the surgery-alone arm of clinical trials						
	JCOG 9206-2 ¹⁶	JCOG 9501 ¹⁷	INT-0116 ¹⁰	MAGIC ¹¹	EORCT 40954 ¹⁸	FNCLCC/FFCD ¹⁹
No. of patients	133	523	275	253 (204)	72 (68)	110 (98)
Tumor location (%)						
L/M/U/W	39/44/37/12	217/206/100/0	154/69/50/0	NA	15/18/39	NA
Histological type (%)						
Dif/undif	43/88	204/316	77/128/70	NA	39/33	NA
pT stage (1/2/3/4)	2/39/88/4	23/257/230/13	22/63/168/22	16/55/106/16	4/30/24/7	27///58 ^a
% pT3/4	69%	46%	65%	63%	48%	68%
pN (±)	101/32	348/175	231/44	114/42	52/13	68/17
% Node positive	76%	67%	84%	73%	80%	80%
Median size	5.5	5.5	NA	5.0	NA	NA
Surgery <D2/≥D2 (%)	0/132	0/523	254/20	70/96	5/63	NA
R0 resection	100%	100%	100%?	66%	67%	74%
5-Year OS	61%	70%	~25%	23%	~50%	24%

Abbreviations: Dif, differentiated; L/M/U/W, Distal part/Middle part/Proximal part/Whole stomach; NA, not available; OS, overall survival; undif, undifferentiated.

^a T1 + 2///T3 + 4: numbers of T1 and T2 versus T3 and T4.

postoperative mortality.^{23,24} In these trials, the protocol required the surgeons to carry out a splenopancreatectomy in case of a total gastrectomy in the D2 arm. Therefore, the majority of those who underwent total gastrectomy received splenectomy and distal pancreatectomy. Because of misunderstanding of the Japanese classification and definition of D category, even some patients who underwent a distal gastrectomy received splenectomy in these trials, which resulted in high mortality due to remnant stomach necrosis.²³

Moreover, the worse prognosis of the D2 group was attributed to splenectomy in MRC trials comparing two groups of patients who underwent splenectomy or not.²⁵ However, it is known that prognosis of tumors located in the upper part of the stomach is worse than that of distally located tumors. The larger the tumor, the more frequently they require a total gastrectomy. These factors, biology of proximal tumor and size of tumors, seem to strongly affect the survival results. To avoid such bias, only an RCT comparing a total gastrectomy with and without splenectomy can provide a proper conclusion to this question. The JCOG performed an RCT to evaluate the noninferiority of spleen-preserving total gastrectomy to a pancreas-preserving total gastrectomy with splenectomy for patients who had T2 or deeper tumors in the proximal part of the stomach, requiring a total gastrectomy.²⁶ Sano and colleagues²⁷ reported more blood loss and higher morbidity after splenectomy, but no difference in mortality in experienced surgeons' hands. Long-term results are awaited.

IMPACT OF D2 DISSECTION ON THE RESULTS OF ADJUVANT TREATMENT

In the INT-0116 study, subgroup analysis by extent of lymphadenectomy revealed that the effect of adjuvant chemoradiation depends on the type of lymphadenectomy. Due to the limited number of those undergoing D2 dissection in this study, interaction between treatment effect and type of lymphadenectomy was not statistically significant, but those with D2 dissection did not show any benefit of adjuvant chemoradiation. These results were later transformed into the correlation between Maruyama Index (a computer program-based probability calculation of nodal residual disease) and the survival results of the patients in this study.²⁸ Dikken and colleagues²⁹ reported the influence of the extent of lymphadenectomy on the pattern of recurrence and OS in comparison with chemoradiotherapy. The investigators suggested that effect of chemoradiotherapy depends on type of lymphadenectomy, and that postoperative adjuvant chemoradiotherapy might compensate nonradical surgery for better local control.

Historically only two pivotal studies were able to show the benefit of adjuvant chemotherapy, the ACTS-GC study¹² and the CLASSIC study.³⁰ In these studies, all patients underwent D2 dissection as local control. The effect of radiotherapy added to adjuvant chemotherapy is being tested in two clinical trials.³¹ The CRITICS trial is a European study launched in the Netherlands, wherein the effect of postoperative chemoradiotherapy (capecitabine + cisplatin with 45 Gy radiation) is compared with postoperative chemotherapy alone in the course of European standard perioperative treatment (preoperative chemotherapy comprising 3 courses of epirubicin + cisplatin + capecitabine and D1+ surgery followed by postoperative chemotherapy [same as the preoperative one]). This study is still open for accrual.³¹ Another study is the ARTIST trial, a Korean single-institutional study, which compares postoperative adjuvant therapy by capecitabine + cisplatin with or without simultaneous radiotherapy. All patients should undergo D2 dissection. Four hundred and fifty-eight patients were enrolled between October 2004 and April 2008, and the short-term results, mainly concerning the safety profile, were reported in ASCO-GI 2009.³² The final results are yet to be reported.

SUMMARY

In the East, D2 dissection shows much better results than less extended surgery followed by adjuvant treatment. Adjuvant chemotherapy without radiotherapy show significantly better survival results than surgery alone only when D2 dissection is applied. Without good local control, including regional lymph node metastasis, cure rate cannot be high.

REFERENCES

1. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver.3). *Gastric Cancer* 2011;14:113–23.
2. Okines A, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v50–4.
3. Version 2. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf. Accessed October 19, 2011.
4. Isobe Y, Nashimoto A, Akazawa K, et al. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer*. DOI:10.1007/s10120-011-0085-6. [Epub ahead of print].
5. Sasako M. The gastric cancer treatment guideline. In: Kaminishi M, Takubo K, Mafune K, editors. *The diversity of gastric cancer*. Tokyo: Springer; 2005. p. 235–41.
6. Cheong O, Kim BS, Yook JH, et al. Modified radical lymphadenectomy without splenectomy in patients with proximal gastric cancer: comparison with standard D2 lymphadenectomy for distal gastric cancer. *J Surg Oncol* 2008;98:500–4.
7. Kim JP, Lee JH, Kim SJ, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998;1:125–33.
8. Hundahl S, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy. *Cancer* 2000;88:921–32.
9. Enestvedt CK, Diggs BS, Shipley DK, et al. A population-based analysis of surgical and adjuvant therapy for resected gastric cancer: are patients receiving appropriate treatment following publication of the Intergroup 0116 results? *Gastrointest Cancer Res* 2009;3:233–8.
10. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725–30.
11. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11–20.
12. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810–20.
13. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II/III gastric cancer; ACTS-GC. *J Clin Oncol* 2011. DOI:10.1200/JCO.2011.36.5908. [Epub ahead of print].
14. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340:908–14.
15. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004;90:1727–32.
16. Miyashiro I, Furukawa H, Sasako M, et al. 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 Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9206-2. *Gastric Cancer* 2011;14(3):212–8.
17. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008;359:453–62.
 18. Schumacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010;28:5210–8.
 19. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715–21.
 20. Bunt AM, Hermans J, Smit VT, et al. Surgical/pathological stage migration confounds comparisons of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries. *J Clin Oncol* 1995;13:19–25.
 21. Yoshikawa T, Sasako M, Sano T, et al. Stage migration caused by D2 dissection with para-aortic lymphadenectomy for gastric cancer from the results of a prospective randomized controlled trial. *Br J Surg* 2006;93:1526–9.
 22. Bunt AM, Hermans J, van de Velde CJ, et al. Lymph node retrieval in a randomized trial on Western-type versus Japanese-type surgery in gastric cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2289–94.
 23. Sasako M. Risk factors for surgical treatment in the Dutch gastric cancer trial. *Br J Surg* 1997;84:1567–71.
 24. Cuschieri A, Fayers P, Craven J, 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.
 25. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resection for gastric cancer: long-term results of the MRC randomised surgical trial. *Br J Cancer* 1999;79:1522–30.
 26. 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* 2002;32:363–4.
 27. Sano T, Sasako M, Shibata T, 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):305s.
 28. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, et al. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol* 2002;9:278–86.
 29. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2430–6.
 30. Bang Y. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer: results of the phase III CLASSIC trial. *J Clin Oncol* 2011;29(18s):780s.
 31. Den Dulk M, Verheij M, Cats A, et al. The essentials of locoregional control in the treatment of gastric cancer. *Scand J Surg* 2006;95:236–42.
 32. Lee J, Kang W, Lim D, et al. Phase III trial of adjuvant capecitabine/cisplatin (XP) compared with capecitabine/cisplatin/RT (XPRT) in resected gastric cancer with D2 nodal dissection (ARTIST trial): safety analysis. Abstract, 2011 gastrointestinal Cancer Symposium (ASCO-GI). Richmond: Cadmus Professional Communications, a Cenveo Company.

“...for several reasons, these two ‘positive’ studies will have no impact on treatment in the near future”

bevacizumab; in the GeparQuinto study, ER-negative tumors received the lion's share of the gain. As the investigators acknowledged in their discussions, there is no easy way to reconcile these disparate findings.

The large size of these trials and the importance of these groups mean that NSABP B-40 and GeparQuinto are significant test cases for the question: can neoadjuvant therapy define new standards of care in the absence of adjuvant data? Because of the relative speed and efficiency of neoadjuvant studies, and because each patient generates an informative study end point in the short term, neoadjuvant trials have been proffered as a way to accelerate drug discovery and approval in breast cancer. But, for several reasons, these two ‘positive’ studies will have no impact on treatment in the near future.

First, consider the end point of pCR within the breast. Although pCR has been shown to be a prognostic marker for longer-term disease-free survival (DFS),^{6,7} the relationship between a step-wise improvement in pCR and any subsequent clinical gains is unclear. How much gain would a 4–6% absolute improvement in pCR—as seen in these collective experiences—translate into with respect to DFS or overall survival? No one knows. Meanwhile, the clinically assessable end points that might matter to patients, the toxicity of the experience and the chance at breast conservation, were either worse or unchanged in these two trials.^{3,4}

Second, the focus on pCR within the breast may prove too narrow a surrogate. Studies have shown that even among women with pCR in the breast, the presence of residual cancer in the lymph nodes is a powerful and adverse prognostic factor.^{6,7} For this reason, panelists at the National Cancer Institute State-of-the-Science Conference on Preoperative Therapy in 2007 recommended that “the preferred definition of pCR is the absence of residual invasive cancer within both the breast and lymph nodes.”⁸ As shown in Table 1, neither study showed that adding bevacizumab to chemotherapy achieved a significant improvement in the rate of pCR if both the breast and the nodes were factored into the definition.

The real dilemma posed by these results is to understand how to translate gains in a

neoadjuvant treatment model into a decision about the suitability of treatment as standard adjuvant therapy. There are many barriers to this approach: the questions of short-term versus long-term benefit; the unknown relationship between incremental improvement in pCR and subsequent benefit in DFS; the different ways that treatments are employed in neoadjuvant versus adjuvant trials; the uncertain effects in various subgroups defined by grade, hormone-receptor status, HER2 status or molecular features; the impact of effective adjuvant therapies, particularly endocrine therapies; and the late adverse effects of therapy. It has been recently argued that the role for neoadjuvant trials in breast cancer is to make sure oncologists “don't pick the loser,”⁹ that is, to use the neoadjuvant model to winnow out the ineffective agents before committing the intellectual, clinical and financial resources required of large, adjuvant trials. But nothing is easy for bevacizumab and breast cancer. Despite a collective experience with over 3,000 patients—hardly a small screening effort—it is unclear how to interpret the neoadjuvant results from NSABP B-40 and GeparQuinto when it comes to bevacizumab. Given the narrow difference in rates of pCR, the bearable but real increase in adverse effects with treatment, and the inconclusive data on how bevacizumab affects the natural history of advanced-stage breast cancer, the neoadjuvant data are insufficient for making bevacizumab a standard of current care. Only time, for maturation of long-term results from these two trials and other related studies analyzing the adjuvant role of bevacizumab, will settle the issue.

Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, 450 Brookline Avenue, Boston, MA 02215, USA.
hburstein@partners.org

Competing interests

The author declares no competing interests.

1. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Docket No. FDA-2010-N-0621. Proposal to withdraw approval for the breast cancer indication for AVASTIN (bevacizumab). Decision of the Commissioner [online], <http://www.fda.gov/downloads/NewsEvents/Newsroom/UCM280546.pdf> (2011).
2. Ocaña, A., Amir, E., Vera, F., Eisenhauer, E. A. & Tannock, I. F. Addition of bevacizumab to chemotherapy for treatment of solid tumors: similar results but different conclusions. *J. Clin. Oncol.* **29**, 254–256 (2011).
3. Bear, H. D. *et al.* Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **366**, 310–320 (2012).
4. von Minckwitz, G. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **366**, 299–309 (2012).
5. von Minckwitz, G. *et al.* Impact of treatment characteristics on response of difference breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res. Treat.* **125**, 145–156 (2011).
6. Kuerer, H. M. *et al.* Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **17**, 460–469 (1999).
7. Bear, H. D. *et al.* Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J. Clin. Oncol.* **24**, 2019–2027 (2006).
8. Gralow, J. R. *et al.* Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J. Clin. Oncol.* **26**, 814–819 (2008).
9. Chia, S. K. Don't pick the loser: lessons from the GeparQuinto trial. *Lancet Oncol.* **13**, 112–113 (2012).

GASTROINTESTINAL CANCER

Adjuvant chemotherapy after D2 gastrectomy for gastric cancer

Takaki Yoshikawa and Mitsuru Sasako

In the CLASSIC study, capecitabine–oxaliplatin was an effective chemotherapy after D2 gastrectomy for stage II–IIIB gastric cancer. We compared these data with the ACTS-GC study, which was the only pivotal study proving the benefit of adjuvant chemotherapy in these patients. Long-term survival data from CLASSIC are awaited with interest.

Yoshikawa, T. & Sasako, M. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **9**, 192–194 (2012); published online 28 February 2012; corrected online 15 March 2012; doi:10.1038/nrclinonc.2012.23

Surgery in combination with adjuvant treatment is the globally accepted standard of care for stage II and III resectable gastric cancer. However, there are three different

approaches to adjuvant treatment: in the USA, surgery followed by chemoradiotherapy is the standard protocol based on results from the INT-0116 trial;¹ in the UK