

図7 郭清完了の様子

本症例ではNo.16 a2 inter に肉眼的にあきらかな転移があり，腹腔神経節を合併切除した。

し，幽門側胃切除の場合は，臍を引き下げるか，背面を剥離して逆に頭側に引き上げるしかなく，視野はやや不良である。

横行結腸間膜を尾側に牽引して，腹腔動脈幹のやや尾側付近で筋膜を切開すると左腎静脈が現れる。さらにその背側で，テーピングされた左腎動脈も確認できる。左副腎静脈の流入部を確認して，これに沿って頭側に筋膜を切開し，左副腎の右縁をあきらかにしていく。ここから，No.16 b1 latero を郭清するさいのように，左副腎右縁から

背側に向けて疎な結合組織を剥離すると，大動脈周囲リンパ節が存在する組織と，左の Gerota 筋膜に包まれた臓器とを分けることができる。大動脈から直接分岐する副腎動脈が存在したり，神経節と副腎とを結ぶ神経が存在するので，これらを切離しつつ，まずは郭清すべき組織を大動脈側に付けていく。

この領域のリンパ節郭清は，No.16 a2 inter と同様，転移がなければ神経を温存する層で行い，転移がある場合には部分的にでも神経を合併切除

する。しかし、そもそもこの領域では神経とリンパ節との区別が容易でない場合も多い。腹腔神経節、上腸間膜動脈神経叢から剝がし取るようにリンパ節を郭清していく。この部位でも腹腔動脈幹と上腸間膜動脈間には左胃動脈、脾動脈に沿ったリンパを受け、大動脈周囲リンパ節と連絡するリンパ節があり、これを含めて郭清を進める。右側からのアプローチでテーピングしておいた左腎動脈を目標にして左腎静脈を牽引して視野を保ちながら郭清するが、左副腎静脈の存在もあり、左副腎の内背側や動脈の背側などはやや郭清が困難である。視野を保ちながらこれらの領域を徹底郭清するには、左副腎を切除するか、左腎を脱転して背側から郭清するのがよい。

すべての郭清が終了した様子を図7に示す。



おわりに

以上、大動脈周囲リンパ節郭清についてその適応と解剖、手技の実際を概説した。

2012年にがん研有明病院消化器外科で胃癌に対して胃切除術が行われた患者は543名で、そのうち系統的大動脈周囲リンパ節郭清が行われた患者は3名であった。胃外科を専門とする者でも本術式を経験できる機会は少なく、その習得は困難をきわめる。誠に微力ながら、本稿が高度に進行した胃癌に立ち向かう若手外科医の一助になれば幸いである。

文献

- 1) Sasako M et al : D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. N Engl J Med 31 : 453-462, 2008
- 2) Yoshikawa T et al : A phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 (S) and cisplatin (P) followed by D3 gastrectomy for gastric cancer (GC) with extensive lymph node metastasis (ELM) : survival results of JCOG0405 (Abstract). JCO 29 : 70, 2011
- 3) 佐藤達夫ほか：リンパ系局所解剖カラーアトラス 癌手術の解剖学的基盤，佐藤達夫編，南江堂，1-17, 1997

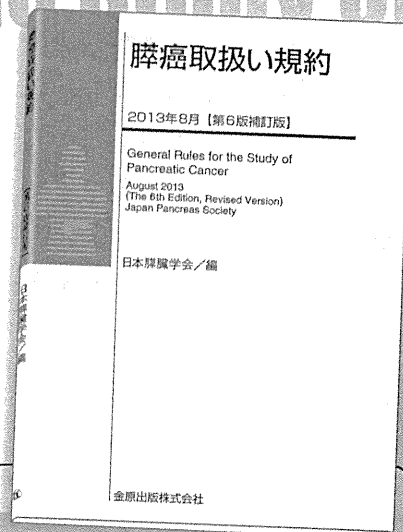
WHO分類の改訂に伴い、内分泌腫瘍に関する記載を変更した!

膵癌取扱い規約

2013年8月【第6版補訂版】

日本膵臓学会／編

2010年に消化器腫瘍のWHO分類が改訂され、膵 neuroendocrine tumoursの新分類が発表された。これに対応した本規約の英語版(第3版)を2011年に発行したが、今回、日本語版においても第6版の内分泌腫瘍(endocrine neoplasms)に関する記載を英語版と同様にWHOの神経内分泌腫瘍(neuroendocrine neoplasms)の分類に基づいて変更し、第6版補訂版として発行するものである。



主な内容

I. 緒言(目的および対象を含む)

II. 記載法の原則

III. 所見の記載法

1. 原発巣の記載
腫瘍占居部位/病巣の数と大きさ(TS)/
肉眼型分類/膵局所進展度(T)
2. 転移の記載
リンパ節転移(N)/遠隔転移(M)
3. 進行度(Stage)

IV. 外科的治療

1. 手術の種類
2. 膵切除術式の記載
切除術式の種類/合併切除/再建術式の種類
3. 切除断端および剥離面における
癌浸潤の有無の判定
膵切除断端(PCM)/胆管切除断端(BCM)/
膵周囲/離面(DPM)
4. リンパ節郭清度の分類(D)
5. 局所癌遺残度の評価(R)

V. 治療成績

1. 患者数
2. 予後調査
3. 死因
4. 再発形式
5. 生存率

VI. 切除材料の取扱いと検索方法

1. 切除膵(または摘出膵)の取扱い
2. 切り出し方法
膵頭十二指腸切除標本の場合/
体尾部切除標本の場合/膵全摘標本の場合
3. 腹腔細胞診の実施方法

VII. 膵腫瘍の組織所見

1. 膵腫瘍の組織型分類
上皮性腫瘍/非上皮性腫瘍
2. 癌の間質量
3. 癌の浸潤増殖様式(INF)
4. リンパ管侵襲(ly)
5. 静脈侵襲(v)
6. 膵内神経浸潤(ne)
7. 主膵管内進展(mpd)
8. 組織型分類の説明
上皮性腫瘍/非上皮性腫瘍

附 図 外分泌腫瘍 内分泌腫瘍

分化方向の不明な上皮性腫瘍 膵管上皮の過形成、化生 など

付 TNM分類(UICC)第6版(2002)

読者対象 消化器外科, 消化器内科, 腫瘍内科, 放射線科, 病理科

◆ B5判 80頁 ◆ 定価(本体3,600円+税) ISBN978-4-307-20315-9

2013・8

 金原出版

〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14 TEL03-3811-7184(営業部直通) FAX03-3813-0288



本の詳細、ご注文等はこちらから

▶ <http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

胃 癌

— 日本における進行胃癌に対する術前術後補助化学療法 —

大橋 学 佐野 武 陳 勁松
布部 創也 比企 直樹 山口 俊晴

消化器外科 2014年4月 第37巻第4号 通巻第460号

へるす出版

胃 癌

— 日本における進行胃癌に対する術前術後補助化学療法 —

Pre- or post-operative adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer in Japan

大橋 学* 佐野 武* 陳 勁松**

Manabu Ohashi

Takeshi Sano

Keisho Chin

布部 創也* 比企 直樹* 山口 俊晴*

Souya Nunobe

Naoki Hiki

Toshiharu Yamaguchi

●要旨●進行胃癌に対するS-1による術後補助化学療法の有効性がACTS-GCにより確立された。そして、この試験結果から次の課題が明らかになった。Stage IIについては1年間であるS-1の投与期間短縮の可能性が考えられ、現在臨床試験が進行中である。Stage IIIについてはS-1による治療では効果が不十分である可能性があり、S-1+ α のレジメンによる術後あるいは術前補助化学療法が考慮され、第III相臨床試験も行われている。また、4型や高度リンパ節転移を伴う胃癌など、予後不良な胃癌に対する術前補助化学療法の臨床試験も進行中である。

● key words : 進行胃癌, ACTS-GC, S-1+ α , 術後補助化学療法, 術前補助化学療法

はじめに

本邦において、胃癌に対して手術と化学療法とを組み合わせることによって生存率を改善させようという試みは、1950年代終わりから全国規模の多施設共同研究で行われてきた。術後補助化学療法と手術単独、あるいは化学療法同士のさまざまな比較研究が行われてきたが、補助化学療法は有効なのか、そしてもっとも有効なレジメンは何なのかは長年の研究でも結論は出ないままであった。このような状況下、1999年に日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)が、漿膜浸潤陰性の患者ではmitomycin, 5-FU, UFTを用いた術後補助化学療法が、手術単独に比して予後を改善させないことを示した¹⁾。そして、早期胃癌に関しては手術単独でも予後が良好であり、今後補助化学療法の研究対象にはならないと結論した。この結果を受けて行われたN・SAS-GC(National Surgical Adjuvant Study of Gastric Cancer)試験は、漿膜浸潤陰性の進行胃癌でリンパ節転移を有する患者に対しては、UFTの内服が予後を改善させる可能性を示唆した²⁾。

胃癌に対する補助化学療法の効果に手ごたえを感じつつ、ついにわれわれはACTS-GCの結果を知ることになる。以下、本邦における術前化学療法の最近の知見を述べる。

術後補助化学療法

1. ACTS-GC 試験

現在と将来の胃癌の術後補助化学療法について考えるとき、まず十分に理解しておかなくてはいけないのがACTS-GC(Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer)である³⁾。ACTS-GCは、胃癌に対してD2郭清が行われ、病理学的にStage II、またはIIIと診断された患者を対象にし、手術単独に対するS-1を用いた術後補助化学療法の全生存期間における優越性を検証した第III相臨床試験である。2001年10月～2004年12月まで、全国109施設から1,059名が登録された(図1)。観察期間中央値3年の段階で第1回の中間解析が行われ、効果・安全評価委員会はS-1による術後補助化学療法の有効性が確認されたとして、試験の中止と早期公表を勧告した。この勧告に従い、2007年ASCO-GIならびに“N. Engl. J. Med.”に発表された結果では、3年全生存率は手術単独群で70.1%、S-1群で80.1%、3年無再発生存率はそれぞれ

* がん研有明病院消化器センター消化器外科

** 同消化器内科

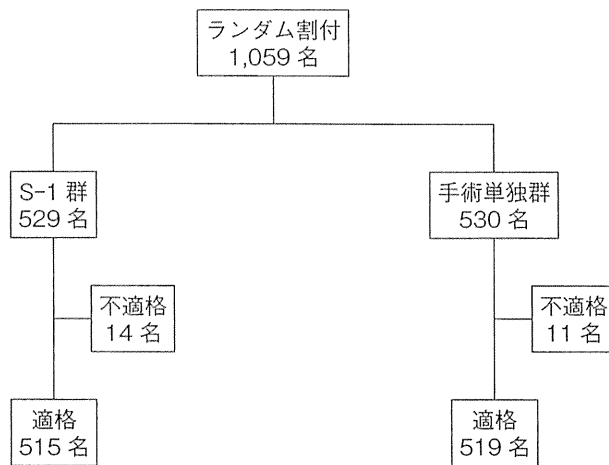
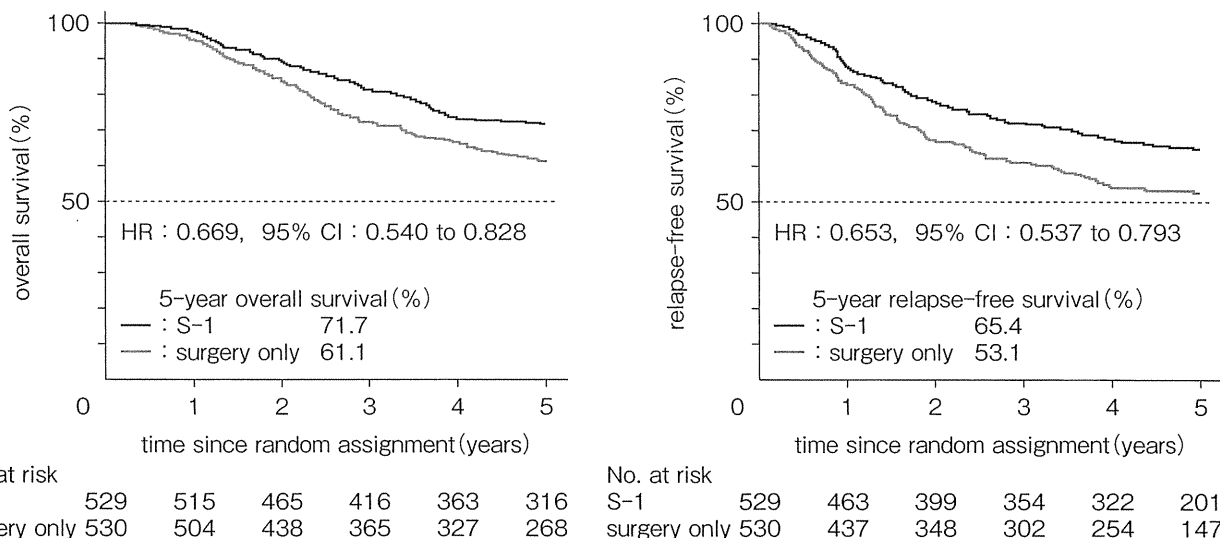


図1 ACTS-GCにおける各群の患者割付

1,059名の患者が登録され、S-1群に529名、手術単独群に530名が割り付けられた。しかし、洗浄細胞診の未施行や、他臓器癌の存在のためそれぞれ14名、11名が不適格となった。よって適格患者はS-1群に515名、手術単独群に519名となった



[文献4)より引用]

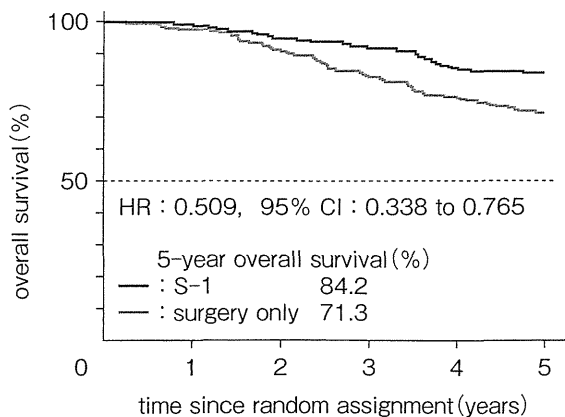
図2 ACTS-GCにおける全患者の生存曲線

5年全生存率は手術単独群で61.1%、S-1群で71.7%、5年無再発生存率は、手術単独群で53.1%、S-1群で65.4%と、いずれもS-1群が優れていた

れ59.6%、72.2%で、S-1群が手術単独群に比して優れていた³⁾。また、有害事象についてはGrade 3または4の血液毒性は0.2~1.7%、非血液毒性においても、もっとも高頻度であった食欲不振で5.8%と、重篤な有害事象の発現が低いことがわかった。これらの結果に基づいて、病理学的Stage IIまたはIII胃癌に対するS-1による補助化学療法が国内の一般診療でも開始された。

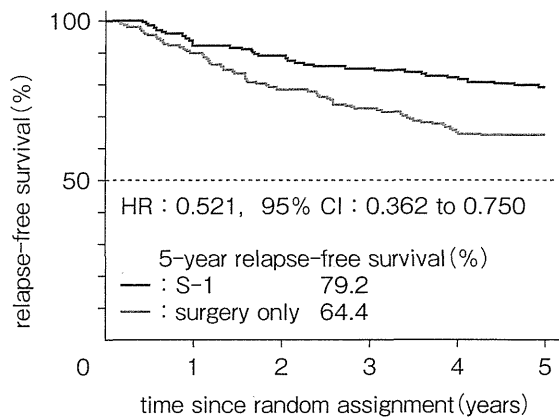
その後2010年の欧州臨床腫瘍学会、日本癌治療学会で、さらに2011年には“J. Clin. Oncol.”に主要評価項目である5年全生存率が発表された⁴⁾。それによ

ると、全患者における5年全生存率は手術単独群で61.1%、S-1群で71.7%、5年無再発生存率は、手術単独群で53.1%、S-1群で65.4%と、いずれもS-1群が優れていた(図2)。Stage別では、Stage IIでは、手術単独群で71.3%、S-1群で84.2%、無再発生存率では手術単独群では64.4%、S-1群で79.2%であった(図3)。Stage IIIでは、Stage IIIAで5年全生存率は各群で57.3%、67.1%、無再発生存率は各群で50.0%、61.4%、Stage IIIBで、5年全生存率は44.1%、50.2%、無再発生存率は34.4%、37.6%であった(図4)。



No. at risk		0	1	2	3	4	5
S-1	232	229	219	208	188	163	
surgery only	233	226	206	183	162	140	

a: 全生存曲線



No. at risk		0	1	2	3	4	5
S-1	232	212	199	182	170	101	
surgery only	233	206	176	154	132	82	

b: 無再発生存曲線

[文献4)より引用]

図3 ACTS-GCにおけるStage IIの生存曲線

Stage IIでは、手術単独群で71.3%、S-1群で84.2%、無再発生存率では手術単独群は64.4%、S-1群で79.2%であった。いずれも有意にS-1群が良好であった

以上のACTS-GCの結果は、長年行われてきた科学的にその有効性が証明できる術後補助化学療法の開発にきわめて明快な回答を導き出した。現在ではS-1による補助化学療法は、病理学的Stage IIまたはIIIの胃癌患者に対するD2郭清を伴う胃切除術後の標準治療として確立している。

2. Post ACTS-GC

しかし、上記ACTS-GCの結果からStage別に次なる課題が見えてきたことも事実である。

1) Stage II

ACTS-GCではStage IIにおいてS-1を1年間継続できた患者の割合は61.1%であった。しかし、5年全生存率のハザード比は0.509と手術単独群を大きく上回る生存期間が得られた。この結果は、Stage IIにおけるS-1の補助化学療法としての効果は、1年間より短い内服期間でも得られる可能性を示している。そもそも、術後の補助化学療法の継続期間を1年間とする明確な根拠もない。また、有害事象に関しても、Grade 2以上の非血液毒性の出現頻度は食欲不振19.9%、下痢15.9%と比較的高い。よって、もしもS-1の内服期間が短縮できて、効果が同じであれば患者のメリットは大きいと考えられる。

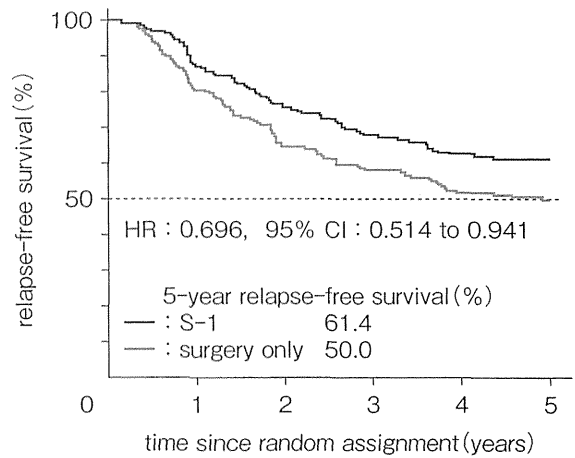
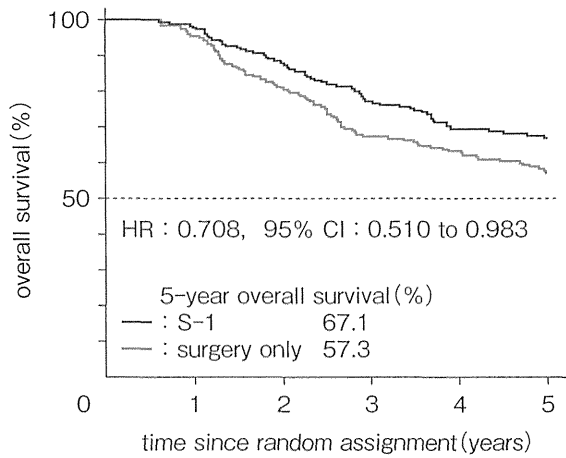
2) Stage III

ACTS-GCの最終生存成績を分析すると、Stage IIIはStage IIに比してS-1の補助化学療法としての効果は低く、とくにStage IIIBではほぼ期待できな

い可能性があることがわかった。この結果は、Stage IIIに対してはより強力なレジメンによる術後補助療法が考慮される必要があることを意味している。あるいは、術後の補助療法を行うにあたっては胃切除後早期であることから毒性が強く出現することが予想され、より強力な化学療法を術前に行うという選択肢もある。

3. Stage IIに対する戦略

Stage IIにおいてはS-1による補助化学療法の期間を短縮できる可能性がある。胃癌にはないが、結腸癌では補助化学療法の期間と生存割合との関係が検討されている。まず、手術単独に比して、5-FU+levamisoleを1年間投与する補助化学療法の生存における優越性が示されたが、補助化学療法を完遂できた患者は70%であった⁵⁾。また、他の試験では、1年間投与と6カ月間投与の間に生存期間の差はなく、6カ月投与に対する9カ月投与の優越性も証明されなかった⁶⁾。これらの報告から、結腸癌では6カ月間の補助化学療法が標準的とされている。ACTS-GCにおいて、各時期でのS-1によるプロトコール治療が継続されている割合は、3カ月で87.4%、6カ月で77.9%、9カ月で70.8%、12カ月で65.8%であった。この結果と結腸癌での補助化学療法の期間とを合わせると、Stage II胃癌において6カ月間のS-1による補助化学療法は、1年間の治療と同等の有効性を発揮する可能性は十分にあると考えられる。

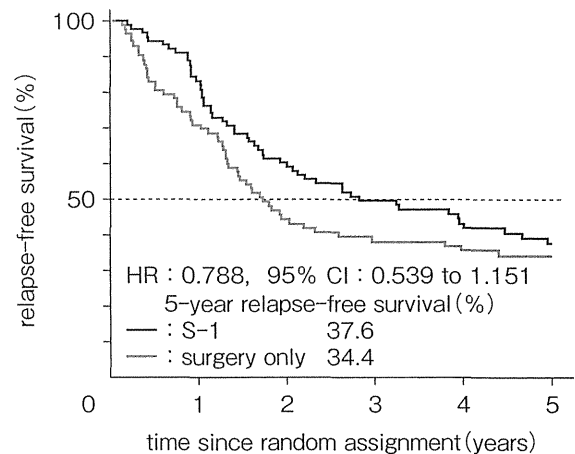
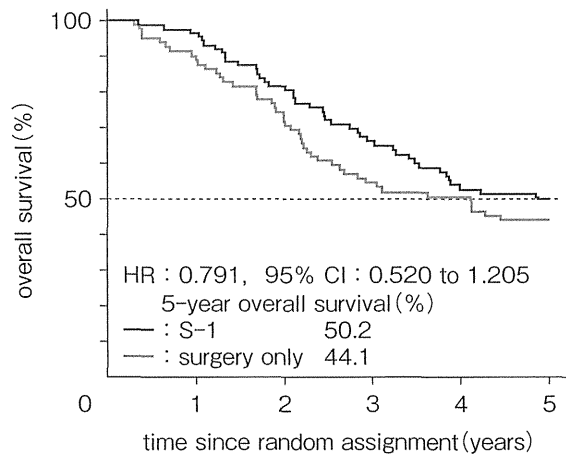


No. at risk						
S-1	194	189	167	146	126	113
surgery only	203	193	164	131	119	93

No. at risk						
S-1	194	168	142	126	114	78
surgery only	203	163	130	112	92	48

a : Stage IIIA の全生存曲線

b : Stage IIIA の無再発生存曲線



No. at risk						
S-1	89	85	70	55	43	35
surgery only	83	75	59	44	40	31

No. at risk						
S-1	89	74	51	40	32	17
surgery only	83	59	36	31	28	16

c : Stage IIIB の全生存曲線

d : Stage IIIB の無再発生存曲線

[文献4)より引用]

図4 ACTS-GCにおけるStage IIIの生存曲線

Stage IIIでは、Stage IIIAで5年全生存率は手術単独群で57.3%、S-1群で67.1%、無再発生存率は各群で50.0%、61.4%、Stage IIIBで、5年全生存率は44.1%、50.2%、無再発生存率は34.4%、37.6%であり、いずれも差はなかった

JCOG 胃がんグループでは、病理学的 Stage II 胃癌に対する S-1 の投与期間短縮の意義を検証するために、「病理学的 Stage II 胃癌に対する S-1 術後補助化学療法の期間短縮の意義を検討するランダム化比較第 III 相試験」を行っている。この研究は、『胃癌取扱い規約第 14 版』での病理学的 Stage II (T1N2 または N3 および T3N0 は除く) 胃癌で、D1+ または D2 郭清を伴う胃切除術が行われた患者を対象にし、術後 8

コースの S-1 補助化学療法に対する 4 コースの S-1 補助化学療法の無再発生存期間における非劣性を検証する第 III 相試験である (図 5)。予定登録患者数は 1,000 名で、2011 年 12 月から 5 年間の登録期間と 5 年間の追跡期間が予定されている。主要評価項目を無再発生存期間、副次的評価項目を全生存期間、治療成功期間、時点ごとの治療継続割合、有害事象発生割合などとしている。

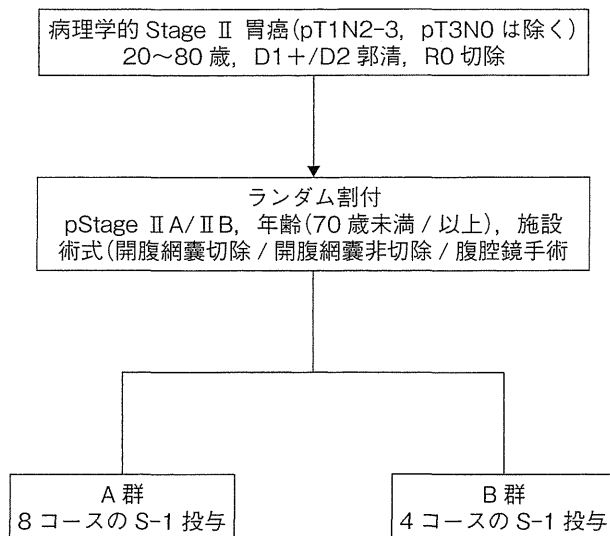


図5 「病理学的 Stage II 胃癌に対する S-1 術後補助化学療法の期間短縮の意義を検討するランダム化比較第 III 相試験」の研究シェーマ

4. Stage III に対する戦略

Stage III において、S-1 単剤による術後補助化学療法では効果が不十分であるとする、それを解決する戦略としては、①術後補助化学療法を S-1 と他の薬剤との併用で行う、② S-1 と他の薬剤との併用療法を術前に行う、が想定できる。

1) S-1+CDDP (SP) 療法

SP 療法は、SPIRITS (S-1 Plus cisplatin versus S-1 In RCT In the Treatment of Stomach cancer) 試験⁷⁾によって進行・再発胃癌に対して S-1 単剤による治療よりも全生存期間中央値、無増悪生存期間において優れていることが証明された。この結果に基づいて、D2 郭清を伴う胃切除術が施行され病理学的な Stage III 胃癌に対して、術後補助化学療法として S-1 単剤よりも強力な治療として SP 療法を行う臨床第 II 相試験が JCOG の数施設で行われた⁸⁾。主要評価項目は SP 療法の 3 コース完遂割合である。当初のプロトコールは、SP 療法を 3 週間施行後 2 週休薬を 1 コースとして 3 コース行い、その後は S-1 単剤を 4 週投与、2 週休薬で術後 1 年間継続するものであった。しかし、SP 療法の 1 コース目の完遂割合が 71% と低率であったためプロトコールを改訂し、1 コース目を S-1 単剤とし、2 コース目から 3 コース SP 療法を施行することにした。また、day8 の CDDP 投与基準の好中球数の緩和や、CDDP 投与後の食欲不振に対して、dexamethasone を予防投与することにした。これによって、Grade 3 または 4 の食欲不振は 28% から 8% に減じ、SP 療法の完遂割合も 57% から 81% に改

善した。以上より、D2 郭清を伴う胃切除を施行された病理学的 Stage III 胃癌に対して、1 コース目を S-1 単剤投与として、2~4 コースを SP 療法、5 コース目以降 1 年目まで S-1 単剤投与が、忍容性があるレジメンであると結論された。

2) S-1+oxaliplatin (SOX) 療法

(1) 進行・再発胃癌に対する SOX 療法

オキサリプラチン (L-OHP) は本邦で開発された第 3 世代の白金錯体系抗悪性腫瘍薬であり、CDDP と交叉耐性をもたないという研究結果が得られている。現在本邦では「治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌」、「結腸癌における術後補助化学療法」、「治癒切除不能な膀胱癌」が効能・効果として承認されている。

SOX 療法は、SP 療法に比して安全面に優れていると考えられ、とくに腎障害については CDDP より少なく、大量輸液を要さないことから外来通院治療が可能になるというメリットがある。進行・再発胃癌に対する SOX 療法の第 II 相臨床試験の結果では、奏効割合 59%、MST は 16.5 カ月であった。Grade 3 または 4 の有害事象として、白血球減少は 4%、好中球減少は 22% であったが、血小板減少が 13% に認められた。SP 療法では発現の多い食欲不振は 6% であった。また、L-OHP に特徴的な感覚性神経障害は 89% に出現したが、Grade 3 または 4 は 4% であった。以上より進行・再発胃癌に対する SOX 療法は高い有効性と優れた忍容性があることが示された⁹⁾。

SP 療法との無増悪生存期間における非劣性を検証する第 III 相臨床試験でも、SOX 療法の無増悪生存期間中央値 5.5 カ月に対して、SP 療法では 5.4 カ月で非劣性が示された¹⁰⁾。奏効割合では SOX 療法で 55.7%、SP 療法で 52.2% と差はなかった。また、Grade 3 または 4 の有害事象は、好中球減少では SOX 療法で 19.5%、SP 療法で 41.5%、血小板減少では 9.5%、10.4%、発熱性好中球減少は 0.9%、6.9%、感覚性神経障害は 4.4%、0% であった。コースごとの入院期間は SOX 療法で 0.85 日、SP 療法で 6.0 日であった。以上より、SOX 療法は SP 療法に対して有効性の点で劣ることはなく、忍容性についても優れている。とくに外来治療が可能な点にメリットがあり、進行・再発胃癌に対する新しいファーストラインの治療となり得ることが示された。

(2) 補助化学療法としての SOX 療法

以上の進行・再発胃癌の結果から、SOX 療法が SP 療法に劣らない有効性と、とくに外来化学療法が可能

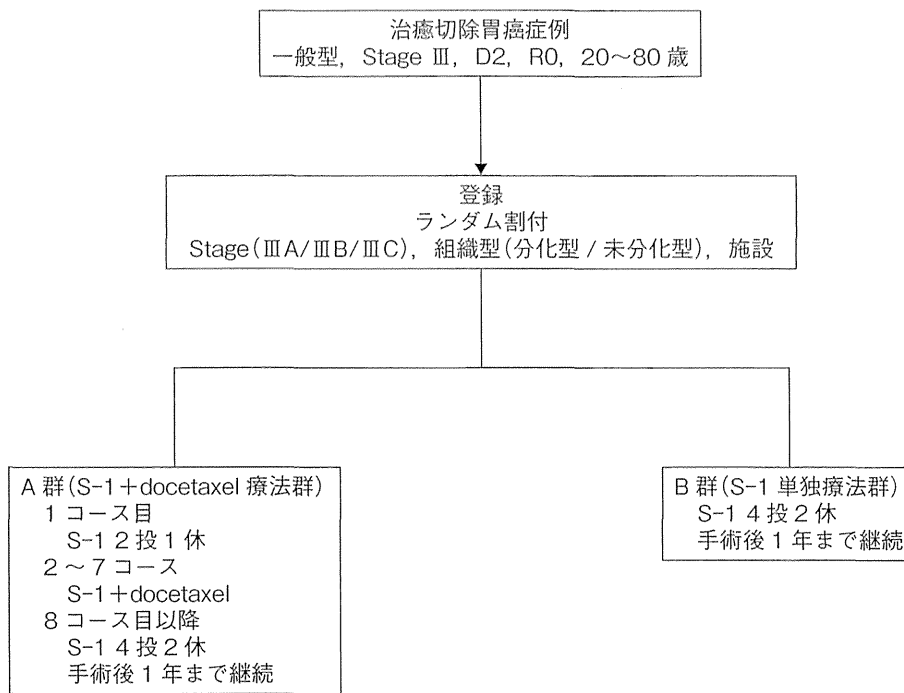


図6 「Stage IIIの治癒切除胃癌に対する術後補助化学療法としてのTS-1+Docetaxel併用療法とTS-1単独療法のランダム化比較第Ⅲ相試験 (GC-07, START-2)」の研究シェーマ

であるという点でSP療法よりも優れていることが明らかになった。しかし、D2郭清を伴う根治的な胃切除後の忍容性は明らかではない。現在、企業主導の治験として胃切除後の補助化学療法としてのSOX療法の忍容性を検証する臨床第Ⅱ相試験が行われている。この試験で忍容性が確認されれば、Stage III胃癌に対する術後補助化学療法として有望な候補になり得る。

3) S-1+docetaxel (DS) 療法

進行・再発胃癌に対するDS療法のS-1に対する優越性は、日本がん臨床試験推進機構 (JACCRO) によるSTART (GC-03) 試験によって検証された¹¹⁾。しかし、主要評価項目であった全生存期間において、S-1に対するDS療法の優越性は証明されなかった。しかし、副次的評価項目である治療成功期間中央値はS-1で4.2カ月に対し、DS療法で5.36カ月であり、有意にDS療法で良好であった。また、サブセット解析では、測定可能病変を含まない患者におけるS-1でのMSTは11.7カ月に対して、DS療法は17.5カ月と有意にDS療法で良好であった。また、DS療法の有害事象は、Grade 3または4の白血球減少が21.9%、好中球減少は29.0%、発熱性好中球減少は2.9%、食欲不振は14.5%であった。これらの結果は、積極的にDS療法を術後補助化学療法の候補と考えるものではないが、測定不能病変に対してはDS療法がS-1を上

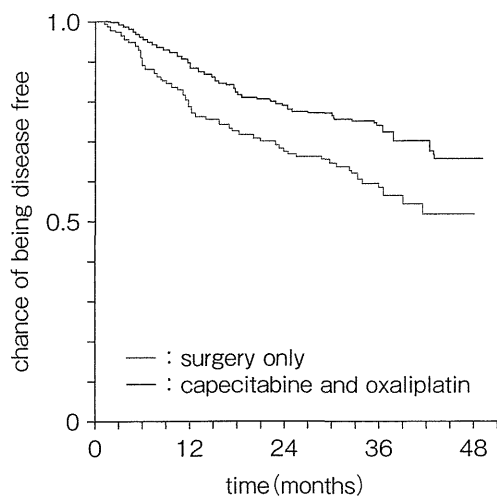
回ったことや、補助療法として行われたDS療法の忍容性のデータから、再発形式として腹膜転移が多い進行胃癌術後の補助化学療法としての有効性を検証する価値があるものと考えられた。

以上の背景から、JACCROにおいて「Stage IIIの治癒切除胃癌に対する術後補助化学療法としてのTS-1+Docetaxel併用療法とTS-1単独療法のランダム化比較第Ⅲ相試験 (GC-07, START-2)」が開始された。この試験はD2郭清を伴う胃切除術でR0となった病理学的Stage IIIの胃癌患者を対象にして、DS療法のS-1に対する術後補助化学療法としての優越性を検証するものである (図6)。主要評価項目は3年無再発生存期間で、目標患者数は1,100名、登録期間は2013年4月から3年間、観察期間は最終患者登録後5年間、総研究期間8年間である。

4) capecitabine+L-OHP (XELOX) 療法

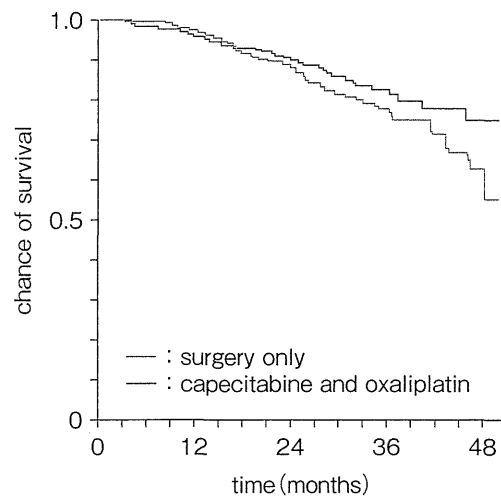
(1) CLASSIC (capecitabine and oxaliplatin adjuvant study in stomach cancer) 試験

韓国、中国、台湾の共同研究として行われたD2郭清を伴う胃切除術後の、XELOX療法による術後補助化学療法の有用性を検証した第Ⅲ相臨床試験である。対象は上記手術によりR0が得られた病理学的Stage IIまたはⅢの患者であり、1,035名が登録された。登録患者は、520名がXELOX群、515名が手術単独群



number at risk		0	12	24	36	48
surgery only	515	353	211	58	6	
capecitabine and oxaliplatin	520	409	246	73	10	

a: 全生存曲線



number at risk		0	12	24	36	48
surgery only	515	443	288	112	12	
capecitabine and oxaliplatin	520	451	306	120	16	

b: 無再発生存曲線

[文献12)より引用・改変]

図7 CLASSIC試験の生存曲線

主要評価項目である3年の無病生存率はXELOX群74%、手術単独群59%で有意にXELOX群が良好であった

に無作為に割り付けられた。主要評価項目は3年無病生存率で、副次的評価項目は5年全生存期間、安全性であった。2012年に“Lancet”で中間解析の結果が報告された¹²⁾。それによると、3年の無病生存率はXELOX群74%、手術単独群59%で有意にXELOX群が良好であった(図7)。また、Stage別に比較しても、全StageでXELOX群が有意に良好であった。XELOX群でのGrade3または4の有害事象の発生頻度は56%であり、主な有害事象は、好中球減少は22%、血小板減少8%、悪心8%、嘔吐7%であった。また、末梢神経障害は全グレードで56%に発生したが、Grade3または4では2%であった。これらの有害事象で、XELOX群の90%の患者で投与量の変更がなされた。以上の結果から、XELOX療法はStageIII胃癌に対する補助化学療法として大いに期待できると考えられた。

2013年の第15回世界消化器癌学会で本試験の最終的な5年間の治療成績が発表された。それによると、5年生存率はXELOX群で78%、手術単独群で69%と有意にXELOX群が優れていた。しかし、Stage別にみると、StageIIでは有意差があったが、StageIIIでは有意差がなかったとのことであった。この結果は、プラチナ製剤併用の術後補助化学療法でもStageIII胃癌に対しては効果不十分である可能性を示してい

る。

(2) 本邦における術後補助化学療法としてのXELOX療法

以上より、XELOX療法は東アジアにおける進行胃癌術後の患者には有効で、忍容性のある治療である。しかし、わが国の胃癌患者に対しては未経験である。現在、企業主導の治験として、進行胃癌術後の補助化学療法としてのXELOX療法の第II相臨床試験が進行中である。

術前補助化学療法

胃癌の術前化学療法の利点は、①臨床上に検出できない微小転移を早期に治療できる、②胃切除が行われていないので化学療法のコンプライアンスが高い、③根治切除の境界病変に対して病巣の縮小により根治切除が可能になる、逆に④根治切除の境界病変に対して手術適応がないことを判断できる、⑤組織学的な効果判定が可能であり、感受性がわかる、などがあげられる。

一方で最大のデメリットとしては、病理学的な最終診断がない状態で治療を開始しなくてはならず、過大治療が行われる可能性がある点である。

切除可能な進行胃癌は、①通常の手術で容易に切除

可能なもの、②通常の手術で切除可能であるが予後不良なもの、③かろうじて切除は可能であるが予後不良なもの、に大別できる。①については、まずD2郭清を伴う胃切除術を行い、その後による補助化学療法を行う対象になる。②は大型3型や4型胃癌、③は高度リンパ節転移がある胃癌を含むが、現在はこの②、③に対して臨床試験として術前補助化学療法が行われている。また、①の一部についても、前述したように術後補助化学療法では効果の限界がみえつつあり、術前補助化学療法の適応が考えられている。また、ACTS-GCの結果により、術後の補助化学療法の有効性が証明されたので、現在進行中、あるいはこれから試験が行われる術前補助化学療法は術後補助化学療法を伴っており、術前後補助化学療法となる。

1. 通常の手術で容易に切除可能な胃癌に対する術前補助化学療法

術後補助化学療法の項で述べたが、病理学的 Stage III胃癌については、現在使用している薬剤を用いた術後補助化学療法では効果が十分ではない可能性がある。よって術前補助化学療法の利点①、②の点から、このような対象に対しても術前補助化学療法を行うことが想定できる。しかし、問題点として、術前補助化学療法のデメリットとしてあげたように、術前の臨床診断で対象患者を選択しなければならず、術前化学療法を必要としない Stage の患者に対して過大治療を行ってしまう場合があり得る。

このような理由から、Stage IIIの患者に術前補助化学療法を施行する場合は、術前診断の精度が担保されていないとてはならない。JCOGでは術前検査により深達度MP以深、明らかな遠隔転移がないと診断された進行胃癌を対象にして、現行の術前診断法の正確さを把握することを目的とした臨床試験を行っている(JCOG1302-A)。予定登録患者数は1,000名で、主要評価項目は、術前深達度SS以深と診断された胃癌に含まれる病理学的 Stage I胃癌の割合としている。先行して行われた単施設における検討では、術前検査で深達度SS以深と診断された胃癌の病理学的 Stage IIIの割合は60.3%、病理学的 Stage IIIの感度は94.1%、病理学的 Stage Iの混入割合が3.2%であった。この結果は、他の設定と比較して病理学的 Stage Iの混入が少なく、病理学的 Stage IIIに対する感度がとくに高かった。本臨床試験では、多施設、多数例でも同様の結果が得られるか再現されるかを検証する

ものである。もしこの研究で、術前に病理学的 Stage III胃癌を高い感度で診断でき、Stage I胃癌の混入を最小限に抑えることを確認できれば、Stage III胃癌でS-1単剤による術後補助化学療法に対する術前補助化学療法の優越性を第III相臨床試験で検証する予定である。

また、Yoshikawaらは、Stage III胃癌に対して、術前2コースのSP療法に対する4コースの有効性、SPに対するpaclitaxel+CDDPの有効性を2×2ファクトリアルデザインで比較するランダム化第II相臨床試験を行っている(COMPASS試験)。主要評価項目は3年全生存率である。登録は終了しており追跡中である¹³⁾。奏効割合と有害事象についての報告では、SP療法4コース群のみでCRが10%得られたが、重篤な有害事象発現の増加はなかった¹⁴⁾。また、漿膜浸潤胃癌に対して、術前2コースのSP療法に対する4コースの有効性、SP療法に対するdocetaxel+CDDP+S-1(DCS)療法の有効性を2×2ファクトリアルデザインで比較するランダム化第II相臨床試験、COMPASS-D試験も行っている¹⁵⁾。

2. 通常の手術で切除可能であるが予後不良な胃癌に対する術前補助化学療法

JCOGでは大型3型と4型胃癌に対して以下の術前補助化学療法の有効性を検証する臨床試験を行った。

1) 4型胃癌に対する術前TS-1単剤療法の第II相試験(JCOG0002-DI)

根治切除可能な4型胃癌に対して、S-1単剤の術前補助化学療法の有効性と安全性を評価する第II相臨床試験である。主要評価項目である2年全生存率は59%で、期待された60%に達することができず、4型胃癌に対するS-1単剤による術前補助化学療法は無効であった¹⁶⁾。

2) 根治切除可能な大型3型・4型胃癌に対する術前TS-1+CDDP併用療法の安全性確認試験(JCOG0210)、根治切除可能な大型3型・4型胃癌に対する術前TS-1+CDDP併用療法による第III相試験(0501)

JCOG0210は、大型3型、4型胃癌を対象にして、SPによる術前補助化学療法の有効性と安全性を評価する第II相臨床試験である。根治切除割合が62%と仮説をクリアした¹⁷⁾ので、手術単独を対照にした第III相臨床試験(JCOG0501)が開始された。途中、ACTS-GCの有効中止があり、術後のS-1による補助

化学療法が追加された。よって、JCOG0501は2コースのSP療法による術前補助化学療法後に胃切除を行い、その後S-1による術後補助化学療法を行う試験治療の、胃切除術とその後のS-1による補助化学療法を行う治療に対する3年全生存割合における優越性を検証する試験となった。昨年患者登録を終了し、追跡中である。

3. かろうじて切除は可能であるが予後不良な胃癌に対する術前補助化学療法

1) 高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する術前CPT-11+CDDP療法+外科切除の第II相臨床試験(JCOG0001)

腹膜転移や他の遠隔転移がなく、大動脈周囲リンパ節転移や脾上縁のバルキーリンパ節に対して、術前補助化学療法としてCPT-11+CDDP療法を行う第II相試験である。予定登録患者数は60名であったが、55名の登録の段階で3名の治療関連死亡が認められ、登録中止となった。主要評価項目であった3年全生存率は27%で期待値を上回り、有効ではあるが毒性が強く、患者選択と管理が重要であるとされた¹⁸⁾。

2) 高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する、術前TS-1+CDDP併用療法+外科切除の第II相臨床試験(JCOG0405)

JCOG0001と同じ、大動脈周囲リンパ節転移または脾上縁のバルキーリンパ節転移を有する胃癌に対して、SP療法を術前補助化学療法として行い、その後D3郭清を伴う胃切除術を行う第II相臨床試験である。53名が登録され、主要評価項目である根治切除割合は88%（期待値65%）であった。3年全生存率は58.8%とヒストリカルコントロールの10%、JCOG0001の27%を大きく上回った。以上より、大動脈周囲リンパ節転移、脾上縁のバルキーリンパ節転移を有する胃癌に対しては、SP療法を行った後にD3郭清を伴う胃切除術を行うことが、暫定的な標準治療として位置づけられている。

3) 高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する術前Docetaxel+CDDP+S-1の第II相臨床試験(JCOG1002)

JCOG0001, 0405と同じ対象に、SP療法よりも有効性が高い可能性があるdocetaxel+CDDP+S-1(DCS)療法を術前補助化学療法として行う第II相臨床試験である。主要評価項目は術前化学療法の奏効割合であり、患者の登録を終了し、追跡中である。

おわりに

以上、胃癌に対する術前術後補助化学療法の国内における最近の知見を概説した。手術に対する化学療法の上乗せ効果の研究は、先達の長い努力に支えられ、ACTS-GCによって大きく前進した。そして、現在はこの結果を踏まえさらなる前進を続けている。今後は新たな抗癌剤、分子標的薬の開発で、前進とともに個別化というもう1つのディメンションへの進歩を続けていくことであろう。進行胃癌に立ち向かう外科医は、質の高い手術は、質の高い化学療法があって真価を発揮することを銘記しておかなくてはならない。そのためには、手術手技の鍛錬とともに、化学療法の知見も常にアップデートしておく必要がある。

文 献

- 1) Nakajima, T., Nashimoto, A., Kitamura, M., Kito, T., Iwanaga, T., Okabayashi, K. and Goto, M.: Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer. *Lancet*, 354: 273~277, 1999.
- 2) Nakajima, T., Kinoshita, T., Nashimoto, A., Sairenji, M., Yamaguchi, T., Sakamoto, J., Fujiya, T., Sasako, M. and Ohashi, Y.: National Surgical Adjuvant Study of Gastric Cancer Group: Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *Br. J. Surg.*, 94: 1468~1476, 2007.
- 3) Sakuramoto, S., Sasako, M., Yamaguchi, T., Kinoshita, T., Fujii, M., Nashimoto, A., Furukawa, H. and Nakajima, T.: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N. Engl. J. Med.*, 357: 1810~1820, 2007.
- 4) Sasako, M., Sakuramoto, S., Katai, H., Kinoshita, T., Furukawa, H., Yamaguchi, T., Nashimoto, A., Fujii, M., Nakajima, T. and Ohashi, Y.: Five year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J. Clin. Oncol.*, 29: 4387~4393, 2011.
- 5) Moertel, C. G., Fleming, T. R., Macdonald, J. S., Haller, D. G., Laurie, J. A., Goodman, P. J., Ungerleider, J. S., Emerson, W. A., Tormey, D. C., Glick, J. H., Veeder, M. H. and Mailliard, J. A.: Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 322: 352~358, 1990.
- 6) Andre, T., Quinaux, E., Louvet, C., Colin, P., Gamelin, E., Bouche, O., Achille, E., Piedbois, P., Tubiana-Mathieu, N., Boutan-Laroze, A., Flesch, M., Lledo, G., Raoul, Y., Debrix, I., Buyse, M. and de Gramont, A.:

- Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients : Final results of gercor c96.1. *J. Clin. Oncol.*, 25 : 3732~3738, 2007.
- 7) Koizumi, W., Narahara, H., Hara, T., Takagane, A., Akiya, T., Takagi, M., Miyashita, K., Nishizaki, T., Kobayashi, O., Takiyama, W., Toh, Y., Nagaie, T., Takagi, S., Yamamura, Y., Yanaoka, K., Orita, H. and Takeuchi, M. : 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) Takahari, D., Hamaguchi, T., Yoshimura, K., Katai, H., Ito, S., Fuse, N., Kinoshita, T., Yasui, H., Terashima, M., Goto, M., Tanigawa, N., Shirao, K., Sano, T. and Sasako, M. : Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 67 : 1423~1428, 2011.
- 9) Koizumi, W., Takiuchi, H., Yamada, Y., Boku, N., Fuse, N., Muro, K., Komatsu, Y. and Tsuburaya, A. : Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for gastric cancer (G-SOX study). *Ann. Oncol.*, 21 : 1001~1005, 2010.
- 10) Higuchi, K., Koizumi, W., Yamada, Y., Nishikawa, K., Gotoh, M., Fuse, N., Sugimoto, N., Nishina, T., Amagi, K., Chin, K., Niwa, Y., Negoro, Y., Imamura, H., Tsuda, M., Fujii, H., Yamaguchi, K., Yasui, H., Hamada, C. and Hyodo, I. : Randomized phase III study of S-1 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin for first-line treatment of advanced gastric cancer. *J. Clin. Oncol.*, 30 (Suppl., 34) : Abstr. 60, 2012.
- 11) Koizumi, W., Kim, Y. H., Fujii, M., Kim, H. K., Imamura, H., Lee, K. H., Hara, T., Chung, H. C., Satoh, T., Cho, J. Y., Hosaka, H., Tsuji, A., Takagane, A., Inokuchi, M., Tanabe, K., Okuno, T., Oguma, M., Yoshida, K., Takeuchi, M., Nakajima, T. : JACCRO and KCSG Study Group : Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer : A randomized study (START). *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 140 : 319~328, 2014.
- 12) Bang, Y. J., Kim, Y. W., Yang, H. K., Chung, H. C., Park, Y. K., Lee, K. H., Lee, K. W., Kim, T. H., Noh, S. I., Cho, J. Y., Mok, Y. J., Kim, Y. H., Ji, J., Yeh, T. S., Button, P., Sirzen, F. and Noh, S. H. : CLASSIC trial investigators : Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC) : A phase III open-label, randomized controlled trial. *Lancet*, 379 : 315~321, 2012.
- 13) Yoshikawa, T., Tsuburaya, A., Morita, S., Kodera, Y., Ito, S., Cho, H., Miyashita, Y. and Sakamoto, J. : A comparison of multimodality treatment : Two or four courses of paclitaxel plus cisplatin or S-1 plus cisplatin followed by surgery for locally advanced gastric cancer : A randomized phase II trial (COMPASS). *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 40 : 369~372, 2010.
- 14) Yoshikawa, T., Tanabe, K., Nishikawa, K., Ito, Y., Matsui, T., Kimura, Y., Hirabayashi, N., Mikata, S., Iwahashi, M., Fukushima, R., Takiguchi, K., Miyashiro, I., Morita, S., Miyashita, Y., Tsuburaya, A. and Sakamoto, J. : Induction of a pathological complete response by four courses of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer : Early results of the randomized phase II COMPASS trial. *Ann. Surg. Oncol.*, 21 : 213~219, 2014.
- 15) Yoshikawa, T., Taguri, M., Sakamoto, S., Kunisaki, C., Fukunaga, T., Ito, S., Cho, H., Tanabe, K., Nishikawa, K., Matsui, T., Morita, S. and Tsuburaya, A. : A comparison of multimodality treatment : Two and four courses of neoadjuvant chemotherapy using S-1/CDDP or S-1/CDDP/Docetaxel followed by macroscopically resectable serosa-positive gastric cancer : A randomized phase II trial (COMPASS-D trial). *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 42 : 74~77, 2012.
- 16) Kinoshita, T., Sasako, M., Sano, T., Katai, H., Furukawa, H., Tsuburaya, A., Miyashiro, I., Kaji, M. and Ninomiya, M. : Phase II trial of S-1 for neoadjuvant chemotherapy against scirrhous gastric cancer (JCOG0002). *Gastric Cancer*, 12 : 37~42, 2009.
- 17) Iwasaki, Y., Sasako, M., Yamamoto, S., Nakamura, K., Sano, T., Katai, H., Tsujinaka, T., Nashimoto, A., Fukushima, N. and Tsuburaya, A. : Gastric Cancer Surgical Study Group of Japan Clinical Oncology Group : Phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancer (JCOG0210). *J. Surg. Oncol.*, 107 : 741~745, 2013.
- 18) Yoshikawa, T., Sasako, M., Yamamoto, S., Sano, T., Imamura, H., Fujitani, K., Oshita, H., Ito, S., Kawashima, Y. and Fukushima, N. : Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *Br. J. Surg.*, 96 : 1015~1022, 2009.

縮小手術のための画像診断のポイント

画像による胃癌のリンパ節転移診断

Clinical diagnosis of lymph node metastases of gastric cancer patients

国立がん研究センター中央病院胃外科

深川剛生 森田信司 藤原久貴 和田剛幸 片井 均

【ポイント】

- ◆ CT スキャンによるリンパ節転移の有無について、術前診断の正診率は進行癌の場合 60% 程度である。リンパ節転移個数についての診断はより困難となる。
- ◆ 早期胃癌 (cT1 症例) の病理学的リンパ節転移例は、術前にはほとんど診断されていない。
- ◆ 安易な縮小手術を行わないことと、慎重な術中判断が重要である。

臨外 69(13) : 1438~1442, 2014

はじめに

胃癌のリンパ節転移度は、原発巣の胃壁への深達度とならんで進行度 (ステージ) を決定する重要な因子である。胃癌取扱い規約第 13 版¹⁾ までは解剖学的位置と原発巣の存在部位によってリンパ節の群分類が規定され、1 群、2 群、3 群がそれぞれ N1, N2, N3 と評価された。第 14 版²⁾ では、欧米で用いられている TNM 分類に準じて、所属リンパ節におけるリンパ節転移の個数を転移度の評価の対象とすることになった。ただし、術前にリンパ節転移の個数を正確に診断することは困難で、個数によるリンパ節転移度は、術後の予後をよく反映するという意義はあるものの、外科治療としてはリンパ節転移の解剖学的把握は依然重要である。

CT スキャンによるリンパ節転移診断

胃癌の術前リンパ節転移診断は現在、おもに造影 CT にて行われている。多くの施設で multi-detector CT (MDCT) が使用され、転移診断基準は、短径 8 mm 以上、円形に近く、高度な濃染・不均一な濃染・壊死、の場合に転移を考慮する、とされている^{3,4)}。

集簇しているリンパ節は大きさに関係なく転移と診断されることが多い。しかし胃癌の場合、大きさ 2 mm のリンパ節転移もありうる⁵⁾ので、腫大していないリンパ節についての診断は難しい。また逆に、造影剤による濃染があっても炎症性リンパ節であることはしばしばある。転移診断基準を大きいサイズのリンパ節とすると、転移陽性診断自体はよく当たり、陽性的中率 (positive predictive value : PPV) と特異度 (specificity) は向上するが、転移と診断されなかったリンパ節のなかに転移リンパ節が多く含まれることになり、感度 (sensitivity) は下がる。一方、転移診断基準のサイズを下げると、小さいリンパ節転移も含まれるようになり、実際の転移陽性リンパ節の多くを拾えるが、転移陰性のリンパ節も拾い上げてしまうことになり、感度は上昇するが、陽性的中率と特異度は下がる (表 1)。結局、リンパ節の大きさを基準とした診断には限界がある。現在、消化管腫瘍診断領域では、3DCT による診断能の向上についての議論が多いが⁶⁾、外科医の立場からすると、リンパ節の解剖学的位置の把握は容易になるが、転移診断に貢献する部分は少ない。PET-CT についてもリンパ節転移の検出感度は 30~40% という報告が多く、CT 診断と大きな差がないとされている⁷⁾。当施設でも胃癌術前検査には PET-CT

表1 リンパ節転移診断基準と正診率・感度・特異度

	病理 N (+)	病理 N (-)	計
臨床 N (+)	A	C	A+C
臨床 N (-)	B	D	B+D
	A+B	C+D	A+B+C+D

正診率: $A+D/A+B+C+D$, 病理 N (+) の感度: $A/A+B$, 病理 N (+) の特異度: $D/C+D$, 病理 N (+) の PPV: $A/A+C$

表2 術前術後リンパ節転移診断の比較: 転移度 (2009~2010年, 進行胃癌)

		病理 N 診断				
		N0	N1	N2	N3	計
臨床 N 診断	N0	46	27	19	22	114
	N1	12	21	17	31	81
	N2	1	4	6	18	29
	N3	0	0	0	1	1
	計	59	52	42	72	225

表3 術前術後リンパ節転移診断の比較: 転移の有無 (2009~2010年, 進行胃癌)

		病理 N 診断		
		N0	N+	計
臨床 N 診断	N0	46	68	114
	N+	13	98	111
	計	59	166	225

表4 術前術後リンパ節転移診断の比較 (CT 幅: 5 mm スライス)

	病理 N (+)	病理 N (-)	計
臨床 N (+)	44	6	50
臨床 N (-)	53	41	94
	97	47	144

正診率: 59% (85/144), 病理 N (+) の感度: 45% (44/97), 病理 N (+) の特異度: 87% (41/47), 病理 N (+) の PPV: 88% (44/50)

表5 術前術後リンパ節転移診断の比較 (CT 幅: 1 mm スライス)

	病理 N (+)	病理 N (-)	計
臨床 N (+)	21	8	29
臨床 N (-)	14	8	22
	35	16	51

正診率: 57% (29/51), 病理 N (+) の感度: 60% (21/35), 病理 N (+) の特異度: 50% (8/16), 病理 N (+) の PPV: 72% (21/29)

は含まれていない。

国立がん研究センター中央病院にて2009~2010年に術前に進行胃癌 (深達度 MP 以深) と診断された225例について, 術前・術後病理 N 診断の比較を表2に示す。術前・術後 N 診断の正診率は32.9% (74/225) でしかない。N の有無だけに簡略化すると表3の結果となり, 正診率は64% (144/225) と上昇する。N (+) の PPV は88.3% (98/111) と高いが, 感度

は59% (98/166) と高くない。N0と診断された114例中68例 (60%) がN (+) であり, これでは全くあてにならないといってもよく, 前述したような基準によるCT診断の限界を示している。と同時に, 決められた範囲の予防的リンパ節郭清を常にきちんと行うことの重要性を示している。

当院の放射線診断医 (1人) に2005年進行胃癌症例の術前CTのレビューを依頼した結果を次に示す

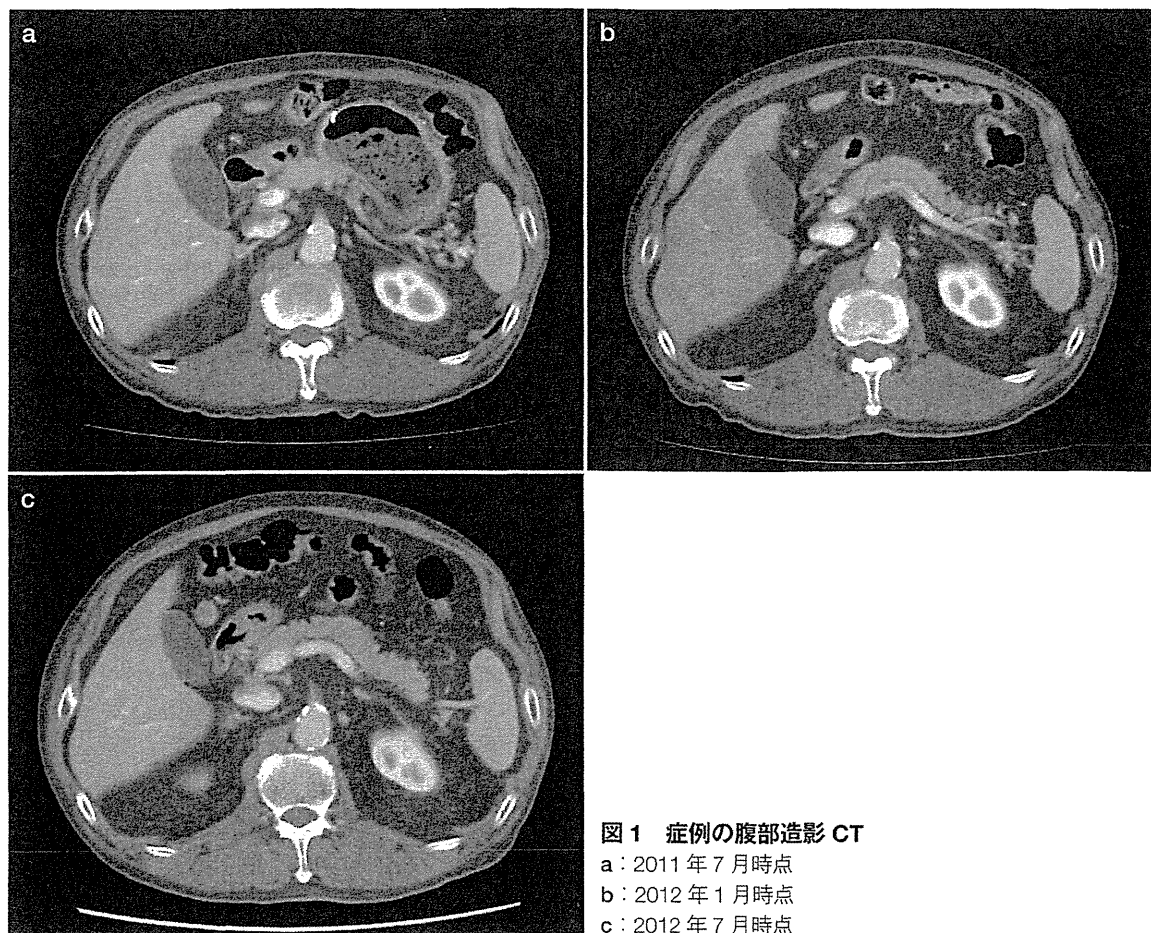


図1 症例の腹部造影 CT

a : 2011年7月時点
 b : 2012年1月時点
 c : 2012年7月時点

(表4, 5). 現在, 術前 CT はすべて1 mm スライスで行っているが, 当時は5 mm の場合もあった. 正診率は約60%で2009~2010年の結果と同様であった. 同一症例での比較ではないため正確な評価ではないが, スライス幅が1 mm の場合でも診断精度は必ずしも上昇しないようである. 5 mm 幅では集簇して見えたリンパ節が, 1 mm 幅だと分離して一つ一つのリンパ節のサイズが小さくなるため状況が異なることも一つの理由である. 余談ではあるが, 主病巣の深達度については1 mm スライスの方が正診率は向上する傾向にあった.

症例検討

77歳, 男性. 生検での確定診断が困難な早期胃癌に対して2011年4月, 診断的内視鏡切除(ESD)が行われた. その結果, 粘膜病変はなくsm層に1.8 mmの微小胃癌が存在し(組織型: moderately diff. adenocarcinoma, 深達度 sm2 : 1,100 μm), 非治癒切

除として追加手術(リンパ節郭清を伴う胃切除手術)を考慮したが, 患者が希望せず経過観察となった. 2011年7月(図1a), 2012年1月(図1b)の腹部造影CTでは明らかなリンパ節転移は認めなかったが, 2012年7月(図1c)のCTにてリンパ節転移が疑われ手術を施行した. 病理結果ではCTで描出されていたNo.6リンパ節に転移を1個認めた. この症例のように術前にリンパ節を経時的に観察する機会には, 化学療法施行例を除いて多くない. 経過から考えて図1aに認められる小リンパ節はその時点ですでに転移だったと考えられ, 図1bではわずかに増大がみられるものの転移を強く疑う所見ではなかった. つまり病理学的にリンパ節に転移があるとしても, 癌細胞の細胞量が多くなればリンパ節腫大には至らないということである. 後述する早期胃癌のリンパ節転移がほとんど術前に診断できていないのは, 細胞量が少ないため診断可能なサイズまで大きくなっていないためと考えられる.

この症例はESD非治癒切除の1年以上後に手術が

表6 術前術後リンパ節転移診断の比較 (cT1 症例全体)

	病理 N (-)	病理 N (+)	計
臨床 N (-)	1,860	289	2,149
臨床 N (+)	6	8	14
	1,866	297	2,163

表8 術前術後リンパ節転移診断の比較 (cT1b 症例)

	病理 N (-)	病理 N (+)	計
臨床 N (-)	926	227	1,153
臨床 N (+)	5	7	12
	931	234	1,165

表10 術後病理深達度とリンパ節転移の関係 (cT1a 症例)

病理深達度	病理 N(-)	病理 N1(+)	病理 N2(+)	計
M	544	7	7	558
SM	360	32	7	399
MP	23	3	0	26
SS	6	3	2	11
SE	2	2	0	4
	935	47	16	998

行われたが、幸いにして転移リンパ節は1個にとどまり治癒が期待できる。ESD 非治癒症例後の手術の検討では7%にリンパ節転移が認められた⁸⁾。理論的には、それ以外の症例は追加手術を行わなくても治癒できるはずである(微小転移の問題は解決されていないが)。しかし安易に経過観察をした場合、リンパ節転移が顕現化してからの手術時にはすでに広範に転移が広がっている可能性もあるので、ESD 非治癒切除症例に対しては、治療が完結していないという認識のうえで、原則通り追加手術をきちんと行うべきである。

cT1 症例におけるリンパ節転移の検討

国立がん研究センター中央病院胃外科において2000~2008年に術前に早期胃癌と診断され手術が行われたcT1症例は2,163例あり、そのうち術前CT検査にてリンパ節転移陽性と診断された症例は14例と少なかった(表6)。病理学的にリンパ節転移があった症例は297例だが、97.3%(289例)は術前検査でリンパ節転移なしと診断されている。全くといっていいほど当てにならない。この傾向はcT1a(M)、

表7 術前術後リンパ節転移診断の比較 (cT1a 症例)

	病理 N (-)	病理 N (+)	計
臨床 N (-)	934	62	996
臨床 N (+)	1	1	2
	935	63	998

表9 術前術後リンパ節転移診断の比較 (cT1 症例)

	病理 N(-)	病理 N1(+)	病理 N2(+)	計
臨床 N (-)	1,860	212	77	2,149
臨床 N (+)	6	6	2	14
	931	234	79	2,163

表11 術後病理深達度とリンパ節転移の関係 (cT1b 症例)

病理深達度	病理 N(-)	病理 N1(+)	病理 N2(+)	計
M	375	9	6	390
SM	436	102	32	570
MP	75	30	11	116
SS	39	28	7	72
SE	6	4	7	17
	931	171	63	1,165

cT1b(SM)に分けても同様である(表7, 8)。このような術前リンパ節転移診断の不正確性は、前述した進行癌の場合よりもさらに惨憺たる結果である。ガイドラインにおける治療法選択アルゴリズムではcN0とcN(+)で区別がなされているが、この現状をみると、本当にその区別に意義があるのか再考が必要であろう。

病理学的転移度を旧規約の解剖学的N1, N2に分けて解析をすると、N2症例も79例(3.6%)含まれていることがわかる(表9)。その内訳はNo.7:40例、No.8a:25例、No.9:16例、No.11p:15例、No.12a:3例となっている。現行ガイドラインでは、幽門側胃切除の場合、D1がNo.7まで、D1+がNo.8aおよびNo.9を含み、D2がさらにNo.11p, 12aを含むと定義されている。cT1症例全例にD2を行う必要はないと思われるが、D1だけにとどめるとするとNo.8a, 9が郭清されないので、D1+程度の郭清が妥当と考えられるがどうだろうか。

cT1症例のリンパ節転移診断の問題は、深達度に対する術前診断の精度とも無関係ではない。今回の検討で、病理学的深達度pT1症例は1,917例で88.6%の正

診率であった。わが国の消化器内視鏡診断の正確性には目を見張るものがあるが、診断の正確性には限界があり、cT1 症例にも 1 割程度の病理学的進行胃癌（本来 D2 を行うべき症例）が混入し、そうした症例にはリンパ節転移が多く認められている（表 10, 11）。特に cT1b 症例の場合、2 割近く（17.6%）が進行癌であるため注意を要する。

早期胃癌症例のリンパ節転移陽性頻度はよく知られたエビデンスであるが、早期胃癌と診断された場合、リンパ節転移はごく少ないからという決めつけ・思い込みは危険である。改めてそのことを念頭に置いて治療にあたるべきである。手術においては、いわゆる第 1 群リンパ節（peri-gastric node）の郭清をおろそかにしないことがまず重要で、術中に目立つリンパ節腫大を発見した場合は、躊躇することなく術中迅速診断を行って方針を吟味すべきである。さらに第 2 群リンパ節転移の頻度をどう考えるか。約 4% はもちろん高頻度とはいえないが、対象にしているのが予後が良いと考えられている早期胃癌なので、安易な縮小手術もたらす不十分なリンパ節郭清（局所制御）によって再発を生じることはあってはならないことであろう。しかも内視鏡による術前診断にも正確性の限界があることから、原発巣を術中によく触知し、術前診断に反して厚みがある場合には、進行癌としてしかるべきリンパ節郭清を行ったほうが無難である。

術前診断の精度を見直す

JCOG（Japan Clinical Oncology Group）では、ステージⅢ進行胃癌をターゲットとした術前化学療法を含む臨床試験を企画するにあたって、現行の診断精度（深達度とリンパ節転移度）についての前向き観察研究を行っている（JCOG1302A）。臨床試験の適格規準を狭く絞ると登録症例におけるステージⅢの割合は高くなるが、適格規準外のステージⅢ患者の治療開発が取り残される。逆に、適格規準の間口を広げると、結果的にステージⅢ患者の多くを取り込むことになるが、逆にステージⅡの患者が多く入ってきてしまう。いわゆる trade off の状況になってくる。その大きな理由が、術前リンパ節転移診断の精度の低さである。現実問題としては、最低限ステージⅠの混入をできるだけ少なく抑えることが必要である。本試験は多施設による前向きなデータ収集となるので、現行の胃癌術前診断精度についてのまとまった成績が出るだろう。

おわりに

本特集の企画趣旨にあまりに素晴らしい文章が記載されているので転載する。「早期胃癌の手術術式は、その診断が容易ではなかった時代に、せつかく早期に診断され本来であれば治るべき患者さんを一例たりとも失ってはならないとの強い信念と倫理観のもとに確立されたものである」（本誌扉ページ、p 1429 参照）。早期胃癌でもある一定の頻度でリンパ節転移は存在するものの、現時点での術前リンパ節転移診断には限界があるので、リンパ節転移陽性例を術前に把握することは困難である。胃癌手術の場合、基本的には所属リンパ節の系統的郭清をきっちり行うので、術前リンパ節転移診断はそれほど重要ではない、と考える診断医もいる⁹⁾。患者サイドからすると、癌が治るという前提（思い込み）があるからこそ、それなら縮小手術や低侵襲手術にしてほしい、という論理がある。外科医としては、早期胃癌だからリンパ節転移はまあ少ないだろう、という見込みで、安易な縮小手術を選択することは常に戒めなければならない（決して、高を括ってはいけないのである）。

文献

- 1) 日本胃癌学会編：胃癌取扱い規約 第 13 版，金原出版，1999
- 2) 日本胃癌学会編：胃癌取扱い規約 第 14 版，金原出版，2010
- 3) 桐生 茂，大友 邦：CT 検査・MRI 検査による転移・進展の診断。胃外科の要点と盲点 第 2 版，文光堂，2009，pp 76-81
- 4) Ba-Ssalamah A, Prokop M, Uffmann M, et al: Dedicated Multidetector CT of the Stomach: Spectrum of Diseases. Radiographics 23: 625-644, 2003
- 5) Noda N, Sasako M, Yamaguchi N, et al: Ignoring small lymph nodes can be a major cause of staging error in gastric cancer. Br J Surg 85: 831-834, 1998
- 6) 飯沼 元，富松英人，斉藤 博，他：胃癌診断の現況と将来放射線診断（デジタル X 線診断・CT 診断）。胃と腸 40: 37-47, 2005
- 7) Yang QM, Kawamura T, Itoh H, et al: Is PET-CT suitable for predicting lymph node status for gastric cancer? Hepatogastroenterology 55: 782-785, 2008
- 8) Oda I, Gotoda T, Fukagawa T, et al: Treatment strategy after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer. Br J Surg 95: 1495-1500, 2008
- 9) 丸山雅一：胃癌の術前診断の進め方。癌の臨 45: 575-580, 1999

FUKAGAWA Takeo, et al
国立がん研究センター中央病院胃外科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

ORIGINAL ARTICLE – GASTROINTESTINAL ONCOLOGY

Phase II Study of Docetaxel and S-1 (DS) as Neoadjuvant Chemotherapy for Clinical Stage III Resectable Gastric Cancer

Eiji Oki, MD, PhD, FACS¹, Yasunori Emi, MD, PhD², Tetsuya Kusumoto, MD, PhD³, Yoshihisa Sakaguchi, MD, PhD³, Manabu Yamamoto, MD, PhD⁴, Noriaki Sadanaga, MD, PhD², Mototsugu Shimokawa, PhD⁵, Takeharu Yamanaka, PhD⁵, Hiroshi Saeki, MD, PhD¹, Masaru Morita, MD, PhD¹, Ikuo Takahashi, MD, PhD⁶, Naoki Hirabayashi, MD⁷, Kenji Sakai, MD⁸, Hiroyuki Orita, MD, PhD⁹, Shinichi Aishima, MD, PhD¹⁰, Yoshihiro Kakeji, MD, PhD, FACS¹¹, Kazuya Yamaguchi, MD, PhD¹², Kazuhiro Yoshida, MD, PhD¹², Hideo Baba, MD, PhD, FACS¹³, and Yoshihiko Maehara, MD, PhD, FACS¹

¹Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan; ²Department of Surgery, Saiseikai Fukuoka General Hospital, Fukuoka, Japan; ³Department of Gastroenterological Surgery, Kyushu National Medical Center, Fukuoka, Japan; ⁴Department of Gastroenterological Surgery, National Kyushu Cancer Center Hospital, Fukuoka, Japan; ⁵Center of Clinical Research, National Kyushu Cancer Center Hospital, Fukuoka, Japan; ⁶Department of Surgery, Matsuyama Red Cross Hospital, Matsuyama, Japan; ⁷Department of Surgery, Hiroshima City Asa Hospital, Hiroshima, Japan; ⁸Department of Clinical Oncology, Saiseikai Kumamoto Hospital, Kumamoto, Japan; ⁹Department of Surgery, National Beppu Medical Center, Beppu, Japan; ¹⁰Department of Anatomic Pathology, Pathological Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan; ¹¹Department of Gastrointestinal Surgery, Kobe University, Kobe, Japan; ¹²Department of Surgical Oncology, Gifu University, Gifu, Japan; ¹³Department of Gastroenterological Surgery, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

ABSTRACT

Background. We conducted a phase II trial to evaluate the efficacy and safety of preoperative chemotherapy with docetaxel (DTX) plus S-1 for resectable advanced gastric cancer.

Patients and Methods. A total of 47 patients from 14 centers were centrally registered. Patients received DTX (35 mg/m²) on days 1 and 15, and daily oral administration of S-1 (80 mg/m²/day) for days 1–14 every 4 weeks for two courses, followed by gastrectomy with D2 lymphadenectomy. The primary endpoint was pathological response rate (pRR). This study was registered in the UMIN clinical trial registry (UMIN000000875).

Results. The primary endpoint pRR was 47 % (90 % confidence interval (CI), 34–60 %; $p < 0.0001$). The

response rate to preoperative chemotherapy using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) was 34 %. Forty-six patients (98 %) underwent surgery, and curative resection was performed in 44 patients. Thirty-seven patients completed the protocol treatment. The most common toxicities of neoadjuvant chemotherapy were grade 3/4 neutropenia (42 %), febrile neutropenia (4 %), grade 2 anorexia (21 %), and fatigue (15 %). Treatment-related death and operative mortality was not observed in this study.

Conclusions. The combination of docetaxel and S-1 was well tolerated. This is promising as a preoperative chemotherapy regimen for patients with potentially resectable advanced gastric cancer.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1245/s10434-014-3594-9) contains supplementary material, which is available to authorized users.

© Society of Surgical Oncology 2014

First Received: 3 December 2013;

Published Online: 7 March 2014

E. Oki, MD, PhD, FACS

e-mail: okieiji@surg2.med.kyushu-u.ac.jp

Gastric cancer, the most common malignant tumor arising in the gastrointestinal tract, is the second leading cause of cancer-related death in the world.¹ The standard approach for locally advanced gastric cancer is to achieve R0 resection and treat it with adjuvant chemotherapy.^{2–5} Although gastrectomy with D2 lymph node dissection, the so-called extended dissection in Japan, Taiwan, Korea, and several other countries, has now been foregone, peritoneal metastases, lymph nodes metastases, and liver metastases are