

V 消化管がんに対する現代の標準的治療 ～外科的治療を中心に～

猶本良夫*, 山辻知樹, 白川靖博, 高岡宗徳, 藤原康宏,
田辺俊介

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・腫瘍外科学

キーワード：消化管がん, 標準治療, 食道がん, 胃がん, 大腸がん

Current standard of surgical treatment in gastrointestinal cancers

Yoshio Naomoto*, Tomoki Yamatsuji, Yasuhiro Shirakawa, Munenori Takaoka,
Yasuhiro Fujiwara, Shunsuke Tanabe

Department of Gastroenterological Surgery, Transplant, and Surgical Oncology, Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Science

はじめに

当院は岡山県がん診療連携拠点病院としての責務があり、当科では特に消化器がん治療に積極的に取り組み、手術療法を中心に、放射線・化学療法など補助療法と併せて治療成績向上を目指すべく、日々研鑽している。本稿では消化器がん、特に食道がん、胃がん、大腸がんについて現在の標準的治療及び当科における取り組みについて概説する。

食道がん

1. 外科的治療

本稿では、頸胸腹部のうち最も高頻度な胸部食道がんに対する標準的根治手術を中心に概説する。胸部食道がんに対しては右開胸開腹食道切除郭清術を標準術式とし、適応は内視鏡治療の適応のない Stage I, Stage II, T4を除いた Stage III が主である。

また近年、手術侵襲や術後疼痛の軽減を目的とした鏡視下手術も施設により取り入れられている。以下、治療別に、内視鏡的治療、標準開胸開腹手術、Salvage手術、そして当科における取り組みについて挙げる。

1) 内視鏡的治療 EMR/ESD

壁深達度 T1 (EP, LPM) かつ周在性 2/3 以下の食

道表在がんはリンパ節転移の頻度が極めて低く、内視鏡的治療 (EMR・ESD) の絶対的適応である¹⁾。最近では、従来施行されていた EMR (内視鏡的粘膜切除術) にかわり、様々なデバイスを用いた ESD (内視鏡的粘膜下層切開剥離術) を施行している。当科でも2003年より ESD を導入し、比較的大きな病変も一括切除が可能になった。内視鏡的治療の絶対的適応とならない表在がんは、リンパ節転移の頻度が高くなる T1a (MM), T1b 症例であり、基本的にはリンパ節郭清を伴う食道亜全摘術が標準治療となるが、外科的治療を望まない症例や全身状態不良で手術困難な症例では、粘膜下層に達していても、内視鏡的治療が施行されることがある¹⁾。治療方針決定アルゴリズムを図 1 に示す。

2) 通常開胸開腹手術

内視鏡切除症例と、M1あるいはT4 (気管・気管支, 大動脈), N4の超進行食道がんを除いた症例が標

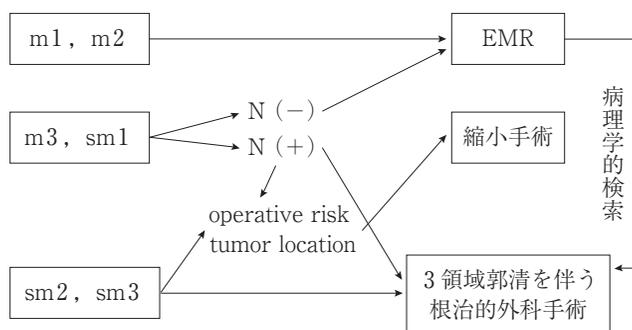


図 1 食道癌治療方針のアルゴリズム (幕内博康：消化器外科 2001改変)

平成20年 2月受理

*〒700-8558 岡山市鹿田町 2-5-1

電話：086-235-7255 FAX：086-221-8775

E-mail：ynaomoto@md.okayama-u.ac.jp

準的根治術（右開胸開腹食道亜全摘術）の対象となる。T4が疑われた症例でも、肺や胸管といった合併切除可能な臓器への浸潤や、化学療法あるいは化学放射線療法による術前治療が奏効し down staging 可能であった症例は、標準的根治術の適応となり得る。

一般に開胸→開腹の順に手術を進め、吻合を行う方法が行われる。開腹操作を先行して開胸下に胸腔内吻合を行う場合もある。縦隔内リンパ節郭清とともに食道亜全摘を行い、食道再建を行う術式が標準である。リンパ節郭清については、頸部郭清を追加しない場合には胸腹部の操作のみで手術が可能であるが、郭清範囲についてはいまだ議論のなされる点である。病変占拠部位によってリンパ節転移分布が異なる点、頸・胸・腹の3領域に広範にリンパ節転移が認められる点があり、本邦では3領域郭清が広く普及しているが、3領域郭清と2領域郭清の治療成績を RCT にて比較検討した報告は国内外を含めて未だ無いので、標準的治療としての郭清範囲は定まっていないのが現状である。

食道再建臓器として標準的に用いられる臓器は胃である。吻合が1カ所ですむ点、腹部リンパ節郭清が同時にできる点で手術侵襲が最も軽度である。胃が使えない場合は結腸や空腸を使用する。再建経路は、胸壁前、胸骨後、後縦隔経路に分類される。再建経路別の利点・欠点があり、各症例に最も適切な再建経路を選択すべきである。

外科手術における根治性の向上と周術期管理の進歩により手術治療成績は向上してきている。近年の本邦での胸部食道がんに対する手術単独による stage 別の治療成績は、5年全生存率で Stage I では80%を超え、Stage II～IIIでも50%を超えると報告されている。しかしながら、特に Stage II 以上の症例では手術単独では決して高い生存率とはいえず、補助療法の併用を含めた集学的治療を必要としているのが現状である。

3) Salvage 手術

食道がんにおける化学放射線療法（CRT）は有力な治療法の一つであるが、CRT 単独での局所制御は難しい症例が多く、局所制御目的に外科的切除：Salvage 手術を行う事がある。根治切除が可能であれば局所再発などに伴う致死的合併症の頻度の減少を期待できる。しかし Salvage 手術では、呼吸器合併症、再建消化管合併症、循環器合併症、感染合併症の全てが多く、致死的な合併症の発生も頻度が高いといわれ、その適

応には十分慎重な検討を要する必要がある。

4) 当科における最近の取り組み

当科においては、以前より、下部食道の早期がん症例を中心に、施行可能な症例に対しては、迷走神経を温存し下部食道胃噴門部切除、空腸間置再建術を選択している。この術式により、胃機能を温存し、術後体重減少等の QOL の低下を回避する事を可能にしている²⁾。

さらに当科は、high volume center として多くの症例を経験し、一般市中病院では手術困難な事が多い胃切除後症例、あるいは胃がん合併症例など、胃管再建不能な症例に対して数多くの結腸再建術を施行してきた。これらの経験を踏まえて、今後は通常の胸部食道がんに対しても、術後 QOL を高めるべく胃機能を温存し結腸を用いて食道再建術を行う適応を拡大しつつある。

2. 食道がんに対する放射線療法

米国 RTOG を中心とした放射線照射単独 vs. 化学放射線療法の比較試験（RTOG85-01）において、放射線療法単独群（64Gy）に比べ、化学放射線療法群（CDDP+5FU(FP) 2 コース+50Gy、その後 FP2 コース）が、生存期間中央値（9.3ヵ月 vs. 14.1ヵ月）および3年生存率（0% vs. 27%）において有意に勝っていた³⁾。この結果から根治目的の放射線療法単独の意義は薄くなり、放射線療法に FP を併用した化学放射線療法が標準治療の一つとして考えられるようになってきた。

食道がんに対する放射線単独照射はリスクの高い症例や高齢者にたいする palliative な目的で行われたり、手術拒否例表在がんの根治目的で行われたりしているが、一定の見解は得られていない。

3. 食道がんに対する化学放射線療法

前述した RTOG85-01の結果を受けて高用量の放射線照射（64.8Gy）と標準用量（50.4Gy）の比較試験 RTOG94-05/INT0123が行われた。両群共に同じ FP2 コース併用とし、高用量の優位性が期待されたが、全生存期間においても time to first failure においても高用量の優位性は全く認められず、むしろ標準線量に劣る傾向であった⁴⁾。この結果として、欧米においては標準線量50.4Gy に FP2 コースの同時併用を行う化学放射線療法が標準的治療であると認識されるようになった。

一方わが国では、根治手術が困難な局所進行食道が

んに対しては化学放射線療法が多く施設でなされている。JCOG 消化器がん内科グループにおいて Clinical Stage II, III 食道扁平上皮がんに対する化学放射線療法の第II相試験 (JCOG9906) が行われた。治療成績は CR 率68% (完全 CR 率62%)，3年生存45%，5年生存37%であり，全国調査レベルの食道がん手術成績とほぼ同等，high volume center での成績よりは若干劣っていた⁵⁾。

EMR 適応外の Clinical Stage I については JCOG 食道がんグループの第II相試験 (JCOG9708) が行われ，その良好な結果を受けて手術療法との比較試験 (JCOG0502) が進行中である⁶⁾。

当科では放射線科と共同で Clinical Stage III, IV の局所進行食道がんおよび Stage I, II の食道がんを対象として Docetaxel+CDDP の併用化学療法に放射線の同時併用療法を行う第I相臨床試験が進行中である。

また化学放射線療法は有害事象として急性期の食道炎，口内炎，嘔気・嘔吐，食欲低下，骨髄抑制，腎機能低下などが起こりえる。治療数ヵ月後からは胸水，心嚢液貯留，不整脈，放射線性肺臓炎，食道狭窄などの晩期合併症に注意する。

4. 食道がんに対する化学療法

単独のレジメンとしても 5FU+CDDP (FP) が標準的であり，明らかにこれを超える治療法はまだ無い。蓄積毒性を下げるためわが国で開発された Nedaplatin があり，CDDP と効果は同等であるといわれている⁷⁾。

Docetaxel はこれまで second line として使われることが多く，Paclitaxel や TS-1 は臨床試験中である。

5. 食道がんに対する術前・術後補助化学療法

欧米では術前化学療法あるいは化学放射線療法が多く行われてきたが，手術単独に比して明らかに良好な結果は得られていなかった。わが国では Pathological Stage II, III に対して術後補助化学療法 (FP2 コース) が，手術単独に比べ無再発生存を延長する結果が JCOG9204 によって得られ，広く受け入れられている⁸⁾。

続いて Clinical Stage II, III に対して術前補助化学療法 (術前 FP2 コース) vs. 術後補助化学療法 (術後 FP2 コース) の比較試験 (JCOG9907) が行われ，本年1月 ASCO-GI (2008 Gastrointestinal Cancers Symposium) にて術前補助化学療法群が優位に生存期間を延長することが提示された。今後は術前化学療法が食道がん治療の標準となる可能性がある。

6. 食道がんに対する緩和療法

治療後再発症例，高齢者や全身状態不良の症例で積極的治療が困難な症例に対して適切な緩和療法を選択すべきである。進行食道がんとその転移による食道狭窄に対する食道ステント，気道狭窄に対する気管ステントは臨床症状の改善効果が高い。オピオイドを用いても疼痛コントロール困難な骨転移に対して局所に放射線照射を行うこともある。

胃がん

1. 胃の特性と解剖

胃の粘膜上皮から発生した悪性腫瘍である。進行するにつれ胃壁の深い部分まで進み，さらに周囲の臓器にも浸潤していく。最近では，胃粘膜に存在するヘリコバクターピロリは発生に関与すると言われている。

早期胃がんとは，粘膜または粘膜下層にとどまるがんのことで，リンパ節転移の有無は問わない。したがって，粘膜内がんの2～5%，粘膜下層がんの15～20%にリンパ節転移を認める。進行胃がんとは，がんが固有筋層より深く浸潤したものを呼ぶ (図2)。

リンパ節転移の頻度は深達度が深くなるほど高率となり (図3)，肝転移や腹膜転移を伴うこともある。

2. 胃がんに対する外科的治療の基本的考え方

胃がんの治療にあたる際，まず重要なことは内視鏡検査及び生検による病理組織検査にて組織型などの確定診断を得て，さらに CT 検査や上部消化管造影検査を施行して病変の広がりやリンパ節及び遠隔転移の有無を正確に評価することである。進行度評価は胃がん取扱い規約による Stage 分類を行い，各 Stage 別に胃がん治療ガイドライン (日本胃がん学会編) が定めた日常診療における標準治療に則り，治療方針を決定する⁹⁾。

早期胃がんのうち，肉眼的進達度が粘膜固有層 (M)

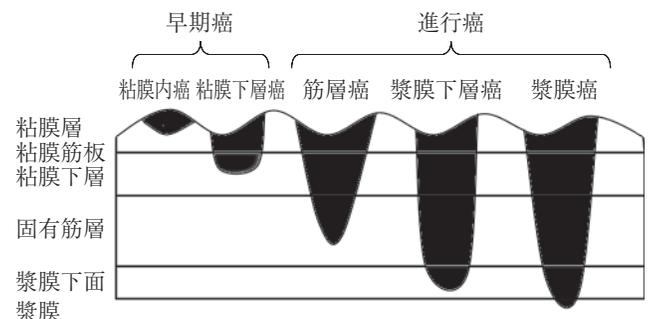


図2 胃癌の深達度

に留まり、長径2 cm以下で組織型が分化型(pap, tub1, tub2)で病巣内に潰瘍を伴わない症例に対しては、内視鏡的粘膜切除法(Endoscopic mucosal resection: EMR)が推奨される。近年内視鏡的切開剥離法(Endoscopic submucosal dissection: ESD)の急速な普及により、2 cmを超える粘膜病変に対しても一括切除が可能となってきた。深達度が粘膜下層へ達するもの(SM)や脈管侵襲が陽性の場合にはリンパ節郭清を伴う胃切除術が必要となる⁹⁾。

通常、胃がんの治療は手術療法が基本となる。幸いなことに、胃がんに対する外科治療は世界で日本が最先進国であり、世界の標準的治療法を確立している。

手術療法は大きくわけて標準的手術、縮小手術、拡大手術などがある。これらの手術をそれぞれの“がん”の進み具合に応じて使いわけられるわけである⁹⁾。この関係を図示すると、図4のようになる。

1) 標準手術

標準手術とは、通常の進行“がん”に対して行われる治療法で標準的の外科治療と考えられているものである。胃がんの場合は、胃切除に加えて、第2群までのリンパ節郭清を行う手術をいう。リンパ節郭清手技は日本ではよく普及しており、まず安全に行うことができる。胃の切除範囲は胃内の“がん”のある部位により異なるが、胃を全部とる胃全摘術、胃の十二指腸側を切除する幽門側胃切除術、胃の食道側を切除する噴門側胃切除術に分けることができる。

2) 縮小手術

前述のごとく、早期胃がんでもリンパ節転移は存在するため、必要十分なリンパ節郭清をする必要がある。

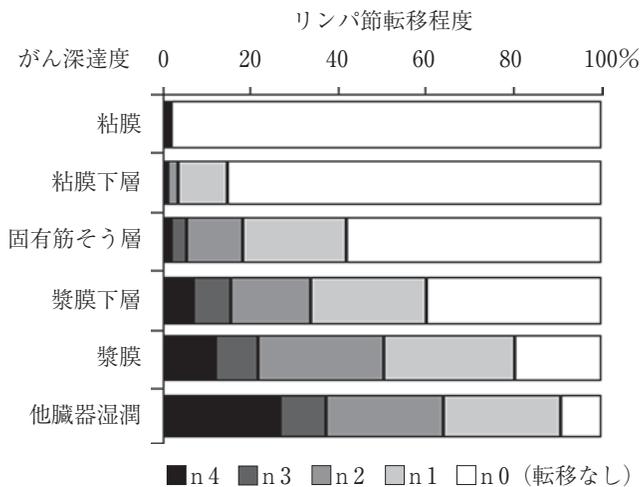


図3 胃癌の深達度とリンパ節転移率

早期胃がんは根治する可能性の高い“がん”であるので、慎重に治療する必要がある。しかし、早期胃がんのうちのある条件を満たすものでは、リンパ節転移はあってもその頻度が非常に低く、縮小した手術でも十分に治癒させることが可能である。

縮小手術には、胃の切除範囲を少なくする場合・リンパ節郭清範囲を少なくする場合・胃周囲の自律神経を温存する場合があります。これらを組み合わせて、治癒が得られ、しかもできるかぎり術前に近い胃機能の得られる術式を行う。

当科では、詳細な術前評価から、これらの縮小手術の適応を決定し、根治性を損なわない確実な縮小手術を積極的に行っている。特に低侵襲でありながら、根治切除も求められ、かつ社会復帰前の期間も短縮できるといったメリットを備えた腹腔鏡による胃切除も積極的にを行い良好な成績を取っている。

また、胃を再建する場合には、代用胃として空腸パウチを形成するなど、術後の食事摂取量ができるかぎり術前と同等で、体重減少を抑える工夫を加えている。

3) 拡大手術

我が国では、ある程度以上進行した胃がんに対して、標準手術を行っても治療成績はある一定限度以上にあがらないため、拡大手術をして、その成績を上げようとする努力がなされてきた。

拡大手術とは、腹部大動脈周囲リンパ節郭清、左上腹部内臓全摘術、臍頭十二指腸切除などがある。

JCOG9501では通常の2群郭清(D2)とD2郭清に大動脈周囲リンパ節郭清を加えた拡大郭清術の比較試験が行われた。手術死亡率は両群ともに0.8%であった。合併症はD2群9%、D2+大動脈周囲リンパ節郭清群20%と後者に有意に多く、5年生存率はD2群69.2%、D2+大動脈周囲リンパ節郭清群70.3%であり、両群に有意差を認めなかった。つまり肉眼的に治癒切除可能な進行胃がんにおいては、合併症率が高く

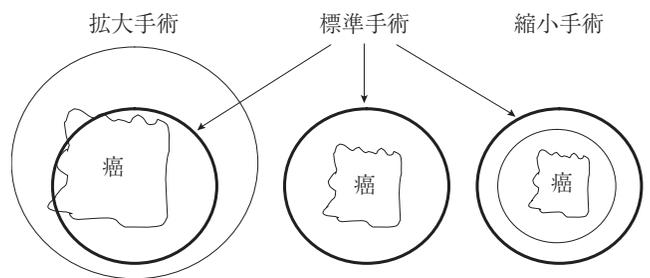


図4 拡大、標準、縮小手術のシェーマ

生存率に寄与しないD2+第動脈周囲リンパ節郭清を否定された¹⁰⁾。

また左上腹部内臓全摘は脾などを温存しても十分にリンパ節郭清を行える術式の開発にて，次第に行われなくなってきている。

3. 補助療法

治癒切除後の微小遺残腫瘍による再発予防を目的として種々の単剤及び多剤併用での化学療法の臨床試験が行われてきた。わが国で施行された大規模臨床試験においてエビデンスがあると結論付けられたものはStage II, IIIの胃癌根治切除例を対象とした1年間のTS-1内服投与である。ACTS-GCにおいて，手術単独群に比しTS-1投与群において10%以上の有意な生存期間延長効果が証明された(Overall survival: 手術単独群 vs TS-1内服群=70.1% vs 80.5%; $p = 0.0024$, Relapse-free survival: 手術単独群 vs TS-1内服群=60.1% vs 72.2%; $p < 0.0001$)。Stage II, IIIの根治切除例に対して術後1年間のTS-1投与による補助化学療法が標準的治療と位置付けられている¹¹⁾。

切除不能進行・再発胃癌に対する治療法として，現行のガイドラインでは特定のレジメンを推奨していないが，昨年ASCOにて報告されたJCOG9912試験において，5-FU持続静注を対照治療とした場合のTS-1単独内服療法が同等の生存延長効果を示した¹²⁾。さらに，SPIRITS試験においてTS-1単剤を対

照治療として，TS-1+シスプラチン併用投与による有意な生存期間の延長が認められた(中央値: TS-1 vs TS-1+シスプラチン=11.0月 vs 13.0月)^{13,14)}。今後切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療として従来のTS-1単剤治療だけでなく，TS-1をベースとする多剤併用療法が広く臨床の場で提示されるものと思われる。またそれらの結果を基に胃癌治療ガイドラインも改定予定となっている。

放射線治療については，術後放射線化学療法が進行胃癌の標準治療と位置付けられている米国と異なり，わが国においてその意義は乏しいと考えられている。その理由としてはわが国における手術の質及び成績が欧米とは著しく異なり，局所再発率も極めて低率であることが考えられる。

高齢者の胃癌に対する治療方針の決定にあたっては，臓器機能や意識レベルを暦年齢でなく実年齢で評価し，耐術能が十分に保たれていれば，定型手術でも十分に耐術可能である。ただし，術後のせん妄や肺合併症の発生には十分な注意が必要である。また，化学療法に関しても個々の症例の身体的状態に応じて治療法を選択する必要がある。

当院における胃癌術後5年生存率(他病死含む)を図5に示す。

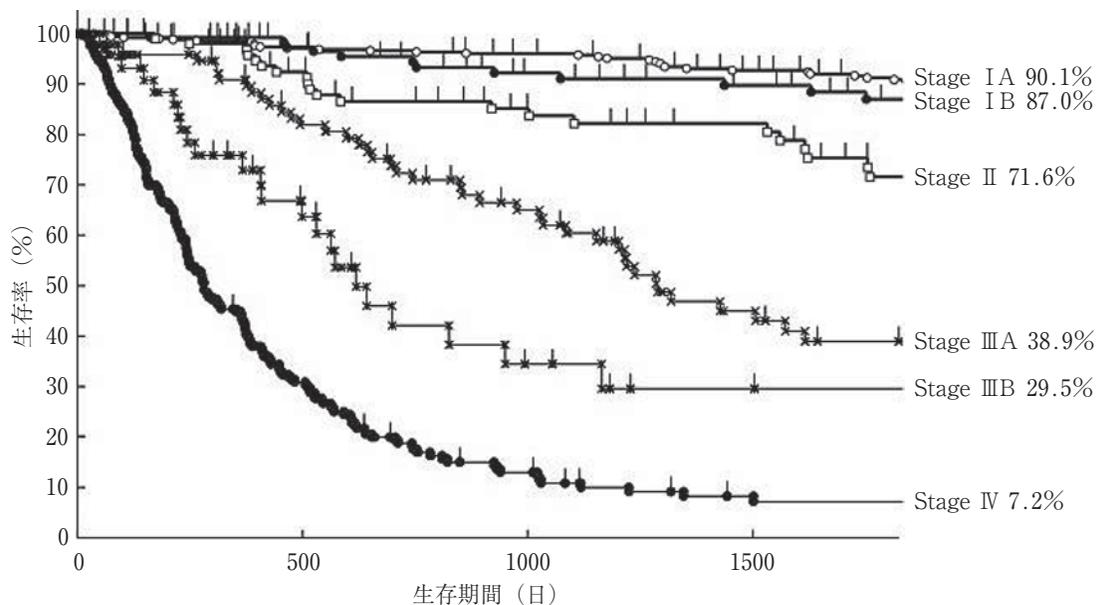


図5 当院における胃癌生存率

大腸がん

1. 外科的治療

大腸がんの手術は、がんの進展度に応じた過不足の無い手術をすることが最も大切であり、多くの選択肢がある。

1) 腹腔鏡下手術

内視鏡的治療が困難な早期の大腸がんや、一部の進行大腸がんに対しては早期退院が可能な腹腔鏡補助下手術（低侵襲手術）が選択される。近年ではリンパ節郭清についても開腹手術と同等に行うことができるようになってきている。

2) 開腹手術

Stage IIの一部、Stage IIIの大部分の大腸がんでは、開腹による標準手術が選択される。シェーマを図6に示す¹⁵⁾。標準術式には、回盲部切除術、右半結腸切除術、横行結腸手術、左半結腸手術、S状結腸手術、低位前方切除術、腹会陰式直腸切断術などがあり、がんの部位に合わせて手術法が選択される。またリンパ節郭清については通常3群まで施行している。さらにこれまで人工肛門を作らざるを得なかった下部直腸がんにおいては、肛門機能を温存し人工肛門を作らない手術（外括約筋温存肛門管吻合：ISR等）を積極的に取り組んでいる。

3) 進行大腸がんに対する手術

大腸においては高度に進展したがんでも手術で完全にとりきれれば予後が期待でき、仙骨や骨盤内臓器を含めた拡大手術や肝転移に対する合併切除も泌尿器科、婦人科、肝胆膵外科と協力して積極的に行なっ

ている。さらに、進行大腸がん治療においては、手術療法のみでなく、総合的な治療が求められる場合も多く、PETを用いた診断・補助化学療法・放射線化学療法等を含め複合的な治療にあたっている。

2. 化学療法

大腸がん化学療法は治癒切除後の再発を抑制する目的で行われる術後補助化学療法と切除不能および再発がんに対する化学療法に大別される。

1) 術後補助化学療法

主要臓器機能が保たれている症例を対象に行うことが原則である。本邦ではStage III大腸がんに対して術後6ヶ月間の5FUおよびleucovorin (5FU/LV)療法が標準治療として行われている¹⁶⁾。Stage II症例に対する補助下学療法の有用性に関して検証されたものがないが¹⁷⁾、ASCOのガイドラインではhigh risk症例では考慮しても良いことになっている。また経口抗がん剤であるUFTやCapecitabineが5FU/LV療法と同等の有用性が報告されている。

2) 切除不能および再発大腸がんに対する化学療法

昨年VEGFを標的とした分子標的薬剤であるBevacizumabが認可され、大きく進歩した分野である。5FU/LVにOxaliplatinを付加するFOLFOX療法、Irinotecan (CPT-11)を付加するFOLFIRI療法を行うことが従来の標準治療となっていたが、この2療法にBevacizumabを付加する療法により、生存期間の延長が認められるようになった^{18,19)}。このBevacizumabを用いた治療法が、現時点での標準的治療法である。ただし、Bevacizumabは消化管穿孔や血栓症などの重篤な合併症が判明しており、当院のような化学療法治療に精通した施設のみで投与可能となっていることに留意が必要である。

今後EGFRを標的とする新規分子標的薬の登場も近づいており、この分野はやっと欧米の先進治療に近づいてきた感がある。またいずれの治療法も外来にて通院しながら行えるため、日常生活ならびに社会復帰でき、非常に有用な治療法であるといえる。今後の展望としては従来からの細胞障害性薬物と分子標的薬の組み合わせによるさらなる治療効果の向上を期待したい。

3. 当科における特色

最後に、当科の大腸がん診療における特色としては、中四国唯一の遺伝性大腸がん専門のカウンセリング外来をもち、遺伝性大腸がんの診断治療に当たっている

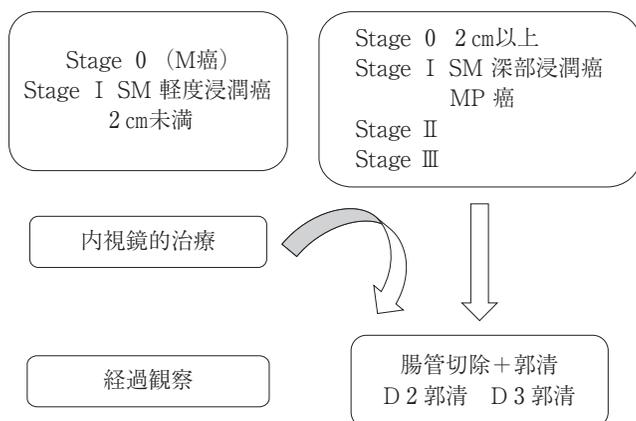


図6 Stage 0～Stage III 大腸癌の治療方針シェーマ（大腸癌治療ガイドライン改変）

ことが挙げられる。さらに、研究面においては早期病変の画期的な診断法を開発し、臨床応用を始めつつあるところである。

文 献

- 1) 日本食道疾患研究会編：食道癌診断・治療ガイドライン 2007年4月版，金原出版，東京（2007）。
- 2) 猶本良夫，白川靖博，田辺俊介，藤原康宏，山辻知樹，羽井佐実，田中紀章：食道癌に対する機能温存手術のメリット・デメリット，医学書院，東京（2008）。
- 3) al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B: Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* (1997) 15, 277-284.
- 4) Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP: INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* (2002) 20, 1167-1174.
- 5) 室 圭，大津 敦，石倉 聡，滝内比呂也，宮田佳典，斎藤 博，金子和弘，小松嘉人，石塚直樹：難治性癌に対する化学療法の工夫（食道）Clinical Stage II, III 食道癌に対する放射線化学療法の第II相臨床試験（JCOG9906）中間報告。日癌治療会誌（2004）39, 361.
- 6) 山名秀明，加藤抱一，安藤暢敏，福田治彦，日月裕司，小西敏郎，神津照雄：日本食道学会全国登録委員会：cT1N0M0食道癌の治療（全国登録データと JCOG9708から）。日外会誌（2005）106, 68.
- 7) 室 圭：特集「各種悪性腫瘍に対する新規抗悪性腫瘍薬の臨床試験の評価」進行および切除後再発食道癌に対するNedaplatin+5FU併用療法の第II相臨床試験—JCOG 9905—。癌の臨床（2004）50, 269-275.
- 8) Ando N, Iizuka T, Ide H, Ishida K, Shinoda M, Nishimaki T, Takiyama W, Watanabe H, Isono K, Aoyama N, Makuuchi H, Tanaka O, et al.: Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study — JCOG9204. *J Clin Oncol* (2003) 21, 4592-4596.
- 9) 日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン医師用 2004年4月版，金原出版，東京（2004）。
- 10) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Furukawa H, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K: Randomized phase III trial of standard D2 versus D2+ para-aortic lymph node (PAN) dissection (D) for clinically M0 advanced gastric cancer: JCOG9501. *J Clin Oncol* (2006) 24, LBA4015.
- 11) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, et al.: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* (2007) 357, 1810-1820.
- 12) Boku N, Yamamoto S, Shirao K, Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, Yamaguchi K, Kimura A, Ohtsu A: Gastrointestinal Oncology Study Group/Japan Clinical Oncology Group: Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). *J Clin Oncol* (2007) 25, LBA4513.
- 13) Narahara N, Koizumi W, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O; TS-1 Advanced Gastric Cancer (AGC) Clinical Trial Group: Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1+ cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer (The SPIRITS trial) SPIRITS: S-1 plus cisplatin vs S-1 in RCT in the treatment for stomach cancer. *J Clin Oncol* (2007) 25, 4514.
- 14) 宮下光世，小泉和三郎，榑原啓之，原 拓央，高木正和，秋谷寿一，高金明典，西崎 隆，小林 理：再発消化管癌に対する治療 上部消化管 進行（切除不能/再発）胃癌 TS-1/TS-1+CDDP 第III相比較試験（SPIRITS trial）。日癌治療会誌（2007）42, 283.
- 15) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン医師用 2005年版，金原出版，東京（2005）。
- 16) Hotta T, Takifuji K, Arii K, Yokoyama S, Matsuda K, Higashiguchi T, Tominaga T, Oku Y, Yamaue H: Clinical impact of adjuvant chemotherapy on patients with stage III colorectal cancer: I-LV/5FU chemotherapy as a modified RPMI regimen is an independent prognostic factor for survival. *Anticancer Res* (2006) 26, 1425-1432.
- 17) Schippinger W, Samonigg H, Schaberl-Moser R, Greil R, Thodtmann R, Tschmelitsch J, Jagoditsch M, Steger GG, Jakesz R, Herbst F, Hofbauer F, Rabl H, et al.: A prospective randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with stage II colon cancer. *Br J Cancer* (2007) 97, 1021-1027.
- 18) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, et al.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* (2004) 350, 2335-2342.
- 19) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* (2007) 25, 1539-1544.