

特集・手術不能進行胃癌への化学療法をどう行うか

胃癌の化学療法に用いられる主な薬剤とその使い方

今後期待される新しい薬剤

兵頭一之介*

Summary

進行胃癌に対して殺細胞効果を示す抗癌剤としてはオキサリプラチン、カペシタビン、塩酸ゲムシタビンなど海外から有望な治療成績が報告されている。現在、癌薬物療法においてもっとも注目されているのは腫瘍増殖あるいはアポトーシスに関連する分子を標的とした薬剤である。上皮細胞増殖因子、血管新生因子、細胞周期調整因子などの分子標的薬の開発が進んでいる。いまだ胃癌に対して実用化されたものはないが、早期の臨床試験において有望な結果が得られつつある。

Key Words

新規抗癌剤／分子標的薬／胃癌／化学療法

はじめに

胃癌に対する薬物療法は、これまでフルオロウラシル (5-FU) を中心に多くの抗がん剤が使用されてきた。わが国では塩酸イリノテカン (CPT-11)、ティーエスワン® (S-1)、ドセタキセル、パクリタキセルなどの新規抗癌剤は世界に先駆けて承認され、既に臨床において活用されている。しかし胃癌治療に対する標準的化学療法は定まっておらず、これらの薬剤を用いた第III相試験がわが国をはじめ世界中で実施されており、従来の5-FU を超える延命効果を示す治療法開発の期待が高まっている。ここでは次世代を担う開発中の新規抗癌剤と分子標的治療薬について

解説する。

胃癌に対して研究が進められている新規抗癌剤

1. ペメトレキセド：Pemetrexed (アリムタ：Alimta)

多標的抗葉酸剤で thymidylate synthase, dihydrofolate reductase, glycinamide ribonucleotide formyl transferase, aminimidazole carboxamide ribonucleotide formyl-transferase などの酵素を阻害するプリン、ピリミジン代謝の抑制剤である。最近、イタリアと米国で実施された進行胃癌に対する第II相試験結果が報告された¹⁾。最初の6

* 国立病院機構四国がんセンター臨床研究部長 (ひょうどう いちのすけ)

例において重篤な白血球減少と嘔吐や下痢の消化器症状を認め、このうち2例は治療関連死亡で試験は一時中止された。その後、本剤の毒性が葉酸の補給により著明に軽減されることが明らかとなり、これを併用して試験が再開された。奏効率は21%で有害反応も許容範囲に抑えられたとされている。現在、オキサリプラチンとの併用が検討されている。本薬剤は、これまでに葉酸とビタミンB₁₂の補給のもと、悪性中皮腫、非小細胞肺癌などでも研究が進み、その有効性が報告されている。

2. E7070

新規のスルホンアミド系薬剤で用量と暴露時間に依存性の抗腫瘍効果を有している。G₁-S期で細胞周期を止めアポトーシスを誘導する。ヨーロッパを中心に様々なスケジュールで第I相試験が実施され、好中球減少と血小板減少が最も頻度の高い用量制限毒性(Dose limiting Toxicity: DLT)と報告されている²⁾。

3. エドテカリン: Edotecarin, テザシタピン: Tezacitabine, イロフルベン: Irofulven

エドテカリン(J-107088)はインドールカルバゾール化合物NB-506の誘導体で、優れたトポイソメラーゼI阻害剤である³⁾。テザシタピンはシトシンアラビノシド(Ara-C)、塩酸ゲムシタピンの次世代のヌクレオシド誘導体で、非可逆的RNR阻害を目的に作成された⁴⁾。イロフルベン(MGI-114)は色覚や視野異常の特異なDLTを有する半合成化合物である⁵⁾。これら新規化合物は米国でフッ化ピリミジン系薬剤に耐性を示す既治療例あるいは初回治療の進行胃癌患者を対象に臨床試験が進行中である。

分子標的治療薬

様々な細胞増殖のシグナル経路を遮断する目的で開発が進められ、臨床的にも次々と成功を収めている。

1. 上皮細胞増殖因子受容体(Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR)を標的とした薬剤

EGFRに対するモノクローナル抗体(anti-EGFR mAbs)とEGFRチロシンキナーゼに対する低分子阻害剤(Tyrosine kinase inhibitor: TKI)がある。anti-EGFR mAbsはEGFRの細胞外ドメインに結合し、本来のリガンドであるEGFやTGF(Transfoming growth factor)- α などの内因性増殖因子に対して拮抗阻害する。EGFR-TKIはレセプターの細胞内ドメインに存在するチロシンキナーゼATP結合部位に作用し、これを阻害する。両者とも結果としてEGFRを介する下流のRas, Aktなどの細胞増殖にかかわるシグナル伝達系を遮断する。腫瘍細胞障害の機序は抗体依存性あるいは補体活性化による細胞障害やアポトーシスの誘導などが考えられている。

1) anti-EGFR mAbs (表1)

セツキシマブ: Cetuximab (C225)は既にCPT-11を含む治療に対して抵抗性を示した転移性大腸癌のEGFR発現例を対象とした2つの大規模な臨床第III相試験が実施され、その有効性が証明されている⁶⁾。2004年2月、米国で臨床使用が承認された。単剤で約10%、CPT-11との併用で20%以上の奏効率が認められている。しかし、現在までのところ胃癌に対する臨床試験は実施されていない。

EMD72000はEGFRに高親和性を有する

表1 EGFR に対するモノクローナル抗体

抗体名	グロブリン型	種類	臨床試験の開発相
セツキシマブ (Erbix)	IgG1	キメラ	III
EMD72000	IgG1	ヒト化	II
パニツムマブ	IgG2	ヒト	II/III
h-R3	IgG1	ヒト化	I/II

キメラ抗体：遺伝子工学的にマウス抗体の可変領域とヒト定常領域を結合し，作成したモノクローナル抗体で約70%がヒト由来の蛋白で構成される。

ヒト化抗体：超可変領域をさらにヒト由来に改変し95%以上をヒト蛋白としたもの。

ヒト化抗体で，現在，第 I / II 相試験が実施中である。海外で終了した第 I 相試験結果によると最も頻度の高い有害反応は，にきび様の皮疹で，DLT は頭痛と発熱で，重篤なアレルギー反応や下痢の発現は認められていない⁷⁾。前治療を有する EGFR 陽性の大腸癌 11 例中 2 例，頭頸部癌 4 例中 2 例，食道癌 2 例中 1 例の奏効例（奏効率 23%，95%信頼区間 8～45%）が報告されている。奏効期間も 4～18 ヶ月と良好な持続期間を示している。薬物動態の検討から本抗体は長い半減期を有し，薬力学的検討からも 2～3 週間毎の投与で有効とされている。進行胃癌の既治療例を対象にドイツ，日本で単剤の第 II 相試験が，英国では EGFR 陽性の下部食道癌・胃癌を対象に ECX（塩酸エピルピシン／シスプラチン／カペシタピン）との併用の第 I / II 相試験が行われている。胃癌治療における分子標的薬として大きな期待が寄せられている薬剤である。

パニツムマブ：Panitumumab (ABX-EGF) は進行大腸癌で 9%の奏効率が報告されている⁸⁾。h-R3 は頭頸部での検討が行われている⁹⁾。両薬剤とも胃癌に関する試験データは今のところない。

2) EGFR-TKI (表 2)

ゲフィチニブ：Gefitinib はこのクラスの薬剤では，もっとも検討されている薬剤である。進行胃癌既治療例を対象とした第 II 相試験が終了している⁹⁾。本剤の胃癌細胞に対する生物学的効果は薬力学的に証明されたが，奏効例は 71 例中 1 例にしか見られず，不変も 12 例と少数で臨床的効果はわずかであった。しかし，この試験の約半数の症例において 3 次治療として本剤が投与されており，有効性の解釈を困難にしている。有害反応は他の癌種と同様に皮疹と食欲不振で忍容性には問題はなかったと報告されている。最近，大腸癌において標準治療のひとつである 5-FU + ロイコボリン (LV) + オキサリプラチン (FOLFOX) とゲフィチニブの併用療法 (IFOX) の第 II 相試験結果が報告された¹⁰⁾。重篤な下痢の頻度の増加などの有害反応の上乗せが認められるが，初回治療例で 77%，既治療例で 35%と驚異的な奏効率が得られている。胃癌においても抗癌剤との併用が検討中である。また，非小細胞肺癌においてゲフィチニブ感受性と EGFR 遺伝子変異の相関が報告され¹¹⁾，セツキシマブ感受性の大腸癌においても一部に同様の変異が見られることも明らかになりつつある。胃癌でも同様の検討

表 2 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤

薬剤名	EGFR(HER*1) IC50**, μM	HER2 IC50, μM	阻害形式	臨床試験 開発相
ゲフィチニブ(イレッサ®)	0.02	3.7	EGFR 特異的, 可逆的	II/III
エルロチニブ(タルセバ)	0.02	3.5	EGFR 特異的, 可逆的	II/III
PKI-166	0.0007	-	EGFR 特異的, 可逆的	I
EKB-569	0.038	1.2	EGFR 特異的, 不可逆的	I/II
GW-2016	0.011	0.009	HER1 & 2(共通), 可逆的	I/II
CI-1033	0.0008	0.019	HER1 & 2(共通), 不可逆的	I
AEE788	0.002	0.006	HER1 & 2+KDR, 可逆的	I

* HER : Human Epidermal Growth Factor Receptor

** IC50 : 受容体キナーゼ活性50%阻害濃度

が進むものと考えられる。

エルロチニブ : Erlotinib (OSI-774) は単剤では前治療を有する非小細胞肺癌, 頭頸部癌, 卵巣癌で有効例が見られ, 奏効率は6~13%, 病状の安定化は29~44%と報告されているが⁸⁾, 今のところ胃癌の成績はない。PKI-166, EKB-569, GW-2016, CI-1033, AEE788等のEGFR-TKIは第I相試験が終了したところで⁹⁾, もちろん胃癌のデータはない。

2. 血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor : VEGF) とその受容体を標的とした薬剤

強い血管内皮増殖因子である VEGF は血管新生において主要な役割を演じており, 格好の標的分子とされている。胃癌においても VEGF の発現と予後の相関が報告されている。VEGF に対する抗体あるいは VEGFR-TKI が開発中である。最近, 転移性大腸癌において VEGF 抗体のベバシズマブ : bevacizumab (アバスタチン : Avastin) が

CPT-11/5-FU/LV との併用で生存期間を有意に延長することが明らかにされた¹²⁾。ベバシズマブ単独の抗腫瘍効果はほとんど期待できないものと考えられており, 事実, FOLFOX との併用の比較試験において単剤の治療アームの有効性が乏しく明らかに併用に比べ劣るため, 早期にこのアームは中止されている。現在, 海外において切除不能・再発胃癌を対象とした CPT-11, シスプラチンとの併用療法の臨床第II相試験が進行中である。

このほか, VEGF の受容体のひとつである KDR (VEGF-R2) に対するキメラ抗体 IMC-1C11, あるいは VEGFR-TKI である PTK787/ZK222584, ZD6474, SU6668などの薬剤が臨床試験段階にあるが¹³⁾, いまのところ抗血管新生薬のうちベバシズマブ以外に臨床的有用性が示されたものはない。

3. その他の分子標的薬

サイクリン依存性キナーゼ (Cyclin-dependent kinase : CDK) 阻害剤 : 胃癌においては合成フラボンのフラボピリドール : Flavopiridol がもっとも検討が進んでいる。

CDK2, CDK4に対する強い阻害作用を示す。そのほか, CDK1, プロテインキナーゼC, EGFR キナーゼなどの抑制作用も報告されている。第I相試験において胃癌の1例で腫瘍の消失が認められ, 早々に第II相試験が開始された¹⁴⁾。フラボピリドール50mg/m²/日, 72時間持続投与, 2週間毎の投与法で16例に投与され奏効例が見られず, 予期せぬ重篤な疲労, 下痢が高頻度に認められた。またカテーテルの血栓が高率に見られ, この治療法は無効で有害と結論された。その後, 投与時間を短くしてドセタキセルとの併用療法が検討された。現在, 海外では既治療例でタキサン系薬剤の投与歴のない胃癌症例を対象としたドセタキセル+フラボピリドールとドセタキセル単剤のランダム化第II相比較試験が予定されている。

トラスツズマブ: Trastuzumab (ハーセプチン®) はHER2蛋白に対するキメラ抗体で, 本邦でも乳癌で臨床使用が可能となっている。胃癌細胞も高率にHER2蛋白が陽性であり, 現在, 臨床試験が計画されている。

イマチニブ: Imatinib Mesylate (グリベック®) はKIT蛋白陽性のGastrointestinal Stromal Tumor (GIST) に対する第一選択薬として知られている薬剤であるが, 現在, 海外で治療抵抗性の転移性胃癌患者を対象とした第II相試験が進行中である。

ボルテゾミブ: Bortezomib (PS-341) は細胞内蛋白代謝を担うプロテアソームの阻害剤で多発性骨髄腫における有効性が知られている。米国では胃癌を対象に本剤単独あるいはCPT-11との併用で臨床第II相試験が実施中である。

おわりに

多数の有望な新規薬剤が開発途上にあり,

近い将来, 胃癌治療は大きく前進すると思われる。

文 献

- 1) Bajetta E, Celio L, Buzzoni R *et al* : Phase II study of pemetrexed disodium (Alimta) administered with oral folic acid in patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 14 : 1543-1548 (2003)
- 2) Dittrich C, Dumez H, Calvert H *et al* : Phase I and pharmacokinetic study of E7070, a chloroindolyl-sulfonamide anticancer agent, administered on a weekly schedule to patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 9 : 5195-5204 (2003)
- 3) Yoshinari T, Ohkubo M, Fukasawa K *et al* : Mode of action of a new indolocarbazole anticancer agent, J-107088, targeting topoisomerase I. *Cancer Res* 59 : 4271-4275 (1999)
- 4) Rodriguez GI, Jones RE, Orenberg EK *et al* : Phase I clinical trials of tezacitabine [(E)-2'-deoxy-2'-(fluoromethylene) cytidine] in patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 8 : 2828-2834 (2002)
- 5) Alexandre J, Raymond E, Kaci MO *et al* : Phase I and pharmacokinetic study of irifolven administered weekly or biweekly in advanced solid tumor patients. *Clin Cancer Res* 10 : 3377-3385 (2004)
- 6) Cunningham D, Humblet Y, Siena S *et al* : Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351 : 337-345 (2004)
- 7) Vanhoef U, Tewes M, Rojo F *et al* : Phase I study of the humanized antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody EMD72000 in patients with advanced solid tumors that express the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 22 : 175-184 (2004)
- 8) Grunwald V, Hidalgo M : Developing inhibitors of the epidermal growth factor receptor for cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 95 : 851-867 (2003)
- 9) Doi T, Koizumi W, Siena S *et al* : Efficacy,

- tolerability and pharmacokinetics of gefitinib (ZD1839) in pretreated patients with metastatic gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 22 : abstr 1036 (2003)
- 10) Fisher GA, Kuo T, Cho CD *et al* : A phase II study of gefitinib in combination with FOLFOLX-4 (IFOX) in patients with metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 22 : abstr 3514 (2004)
- 11) Pao W, Miller V, Zakowski M *et al* : EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. Proc Natl Acad Sci U S A 101 : 13306-13311 (2004)
- 12) Fernando NH, Hurwitz HI : Targeted therapy of colorectal cancer : clinical experience with bevacizumab. Oncologist 9 : 11-18 (2004)
- 13) Scappaticci FA : Mechanisms and future directions for angiogenesis-based cancer therapies. J Clin Oncol 20 : 3906-3927 (2002)
- 14) Schwartz GK, O'Reilly E, Ilson D *et al* : Phase I study of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol in combination with paclitaxel in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol 20 : 2157-2170 (2002)

資料・消化器疾患関連学会開催日程 (2004年12月10日～2004年12月31日)

◆第35回日本肝臓学会東部会

- ・日時：2004年12月10日(金)～11日(土)
- ・会場：新宿京王プラザ(東京都)
- ・大会長：佐藤信紘(順天堂大学医学部消化器内科)

◆第282回日本消化器病学会関東支部

- ・日時：2004年12月11日(土)
- ・会場：栃木県総合文化センター(宇都宮市)
- ・当番会長：菅谷 仁(獨協医科大学)

Case Report

A Case of Chemothermotherapy for Advanced Gastric Cancer

MINORU TAKARA ^{1*}, TSUYOSHI HIRAGINO ¹, MASAHARU TOJO ²,
TSUNEHUMI KOHNO ², TAKAHIRO NOGAWA ³, HIROSHI NAKANE ⁴,
ICHINOSUKE HYODO ⁵, MICHINOBU NAGAO ⁶, TAKAAKI SHODA ⁷

¹Department of Urology, ²Department of Internal Medicine, ³Radiologist Technology,
Matsuyama West Hospital, Matsuyama Ehime 791-8034, JAPAN

⁴Department of Urology, Konan St., Hill Hospital, Ube Yamaguchi 755-0091, JAPAN

⁵Department of Internal Medicine, National Shikoku Cancer Center, Matsuyama Ehime
790-0007, JAPAN

⁶Department of Radiology, Matsuyama Adult Disease Center, Matsuyama Ehime
790-0014, JAPAN

⁷The third department of Internal Medicine, Ehime University School of Medicine,
Shigenobu Ehime 791-0204 JAPAN

Abstract: A female patient underwent a total ovario-hysterectomy for metastasis after a gastrectomy, and disseminated peritoneal metastasis was detected.

At another hospital, the patient was informed that chemotherapy would not be effective treatment; as a result, she chose to undergo chemothermotherapy at Matsuyama West Hospital.

The patient responded to chemothermotherapy, and FDG-PET images showed the disappearance of the disseminated tumor. The quality of life (QOL) for this patient improved remarkably, and she survived for more than 300 days after the treatment.

Key words: advanced gastric cancer, chemothermotherapy, intermittent FP therapy, peritoneal carcimatosis

Introduction

Cancer treatments include surgery, radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy. However, terminal or recurrent cancers do not respond to these treatments and are difficult to treat; therefore, symptomatic therapy must be selected.

Recent attention to chemothermotherapy is showing that it is an effective treatment for cancer¹⁾. This is a report of a patient who received chemothermotherapy, as a result of which her QOL improved and her life was prolonged. In addition, the immunological effects of the treatment are reported.

Case

A 57-year-old female patient was being treated in another hospital. She underwent a partial gastrectomy for gastric cancer in October 1997 and a total ovariectomy and postoperative chemotherapy for metastasis from this cancer in March 2001. In June 2002, abdominal pain and general malaise developed, and vomiting and diarrhea began to occur in August 2002. The patient was admitted to the same hospital under a diagnosis of subileus related to disseminated peritoneal metastasis. For this patient, previous chemotherapy with the anticancer agents (5-FU, MTX, PTL) had been ineffective. Therefore, terminal care was recommended. The patient desired thermotherapy and was referred to Matsuyama West Hospital in December 2002.

Table I. Laboratory findings after admission

	on admission	302days ^a after admission
Complete blood count		
WBC (/ $\mu\ell$)	3,400	1,500
RBC ($\times 10^4$ / $\mu\ell$)	285	257
Hb (g/d ℓ)	8.1	8.6
Ht (%)	24.2	25.5
PLT ($\times 10^4$ / $\mu\ell$)	23.9	2.9
Blood chemistry		
TP (g/d ℓ)	4.7	7.6
ALb (g/d ℓ)	2.4	4.1
TB (mg/d ℓ)	0.2	1.1
GOT (IU/ ℓ)	21	42
GPT (IU/ ℓ)	14	41
ALp (IU/ ℓ)	349	455
TC (mg/d ℓ)	62	180
HDL-C (mg/d ℓ)	19	36
Fe (μ /d ℓ)	27	198
BUN (mg/d ℓ)	18.8	9.6
Cr (mg/d ℓ)	0.5	0.4
Tumor marker		
CEA (ng/ml)	1.5	1.6
CA19-9 (u/ml)	<5	<5
CA-50 (u/ml)	<1	11
Other		
Ferritin (ng/ml)	7.3	1,903
NK cell act. (%)	13.4	42.3

Physical examination on admission : height, 150 cm ; body weight, 46 kg ; and blood pressure, 110/70 mmHg. Her face exhibited pallor, and malnutrition without jaundice was observed. In the thoracic region, there were no abnormal physical findings, and, in the abdomen, the bulge of a surgical scar and pressure pain were noted. In the bilateral lower limbs, cachexia, including marked edema, was observed. Laboratory data on admission showed normocytic normochromic anemia, hypoproteinemia, hypoalbuminemia, and hypocholesterolemia. The level of alkaline phosphatase was increased;

however, the levels of tumor markers were within the normal ranges (Table I). Computed tomography (CT) revealed dilatation of the upper abdomen, a solid mesenteric structure in the right lower abdomen, and a funicular structure in the pelvis (Fig. 1). The course of treatment selected included hyperthermia in the upper abdomen (3 times/week, 45 min/set, 1,296 w/set) with a Thermotron RF-8 (Yamamoto Vinyter Co., Ltd., Japan), chemohyperthermia with 10 mg/week of MMC, and total parenteral nutrition (TPN), since oral ingestion was impossible. One month after the start of treatment, abdominal pain, general malaise, abdominal swelling, and cachexia, including marked edema of the lower limbs, gradually subsided. When the total dosage of MMC reached 100 mg, therefore, administration was discontinued due to grade 2 bone marrow suppression, whereas hyperthermia was continued (Fig. 2). At the end of MMC administration, the CT revealed that the solid structure in the lower abdomen had disappeared and that there had been a marked improvement in the ileus. Passage disorder in the pelvic region remained (Fig. 1). Three weeks after the end of MMC administration, intermittent FP therapy²⁾ (CDDP: 3 mg/day, 5 days/week; 5-FU: 750 mg/day, 3 days/week), which is a procedure of biochemical modulation (BCM), was started. To treat the passage disorder, hyperthermia in the pelvic region was started 20 days after the start of BCM. Because upper abdominal pain recurred 215 days after admission, the hyperthermia site was switched to the upper abdomen. About one month later, the pain subsided. At about 280 days after admission, gastric juice, which had persisted for a long time, had been completely eliminated, facilitating oral ingestion. Therefore, TPN was discontinued, and the QOL also improved. Bone marrow suppression was observed, as described with MMC, and a similar treatment was performed. No serious adverse event occurred, and intermittent FP therapy was eventually discontinued according to the wishes of the patient (Fig. 2).

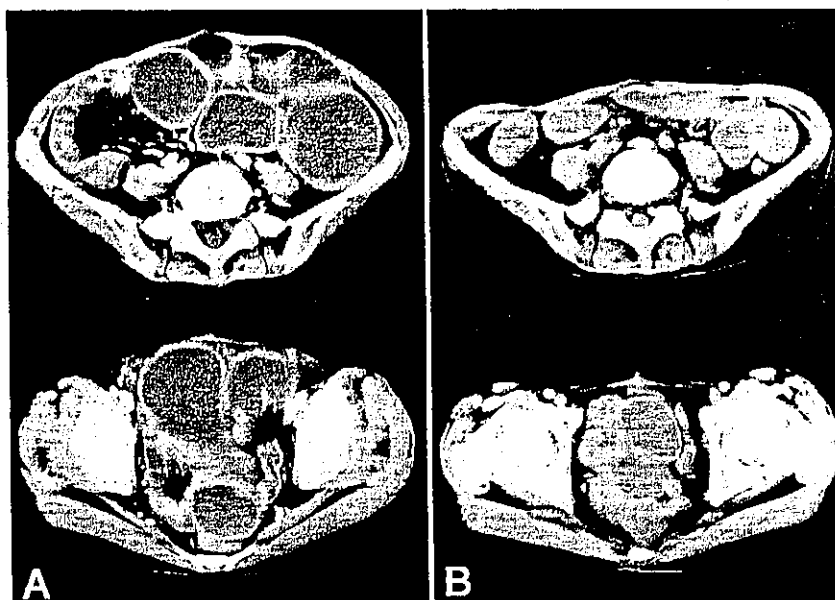


Fig. 1A. Original CT prior to chemohyperthermia with MMC shows both intestinal distension with mesenteric solid stricture and rectal strand stricture.

Fig. 1B. CT after chemohyperthermia with MMC shows the disappearance of both intestinal distension and mesenteric solid stricture; however, the rectal passage failure is still present.

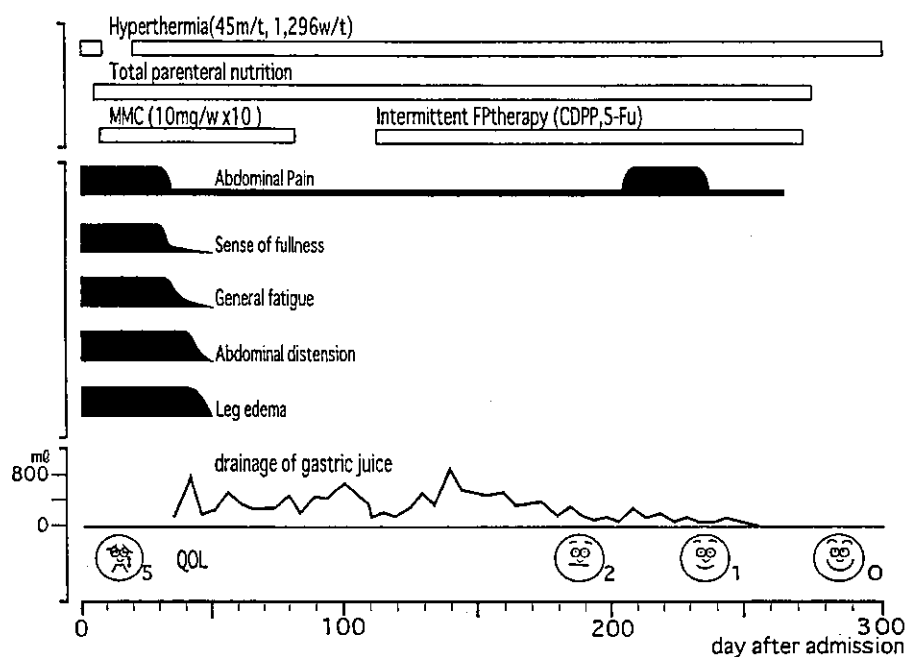


Fig. 2. Clinical course

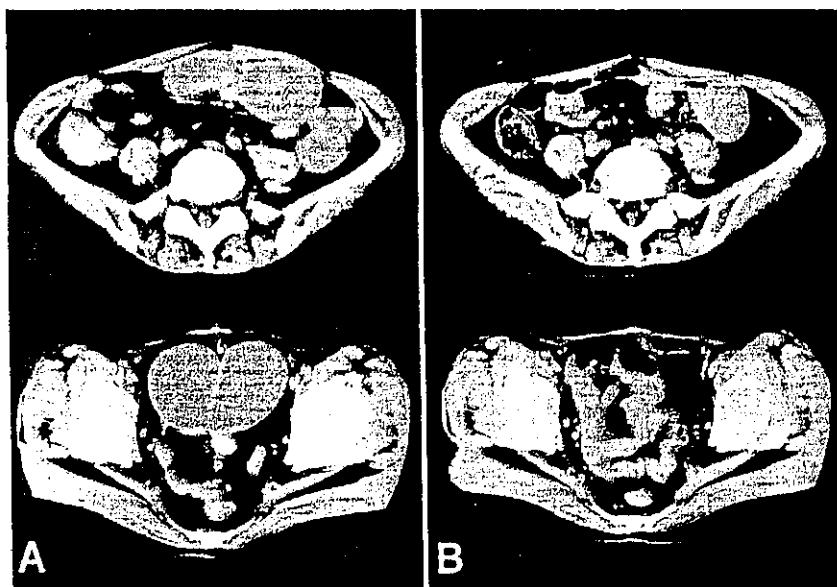


Fig. 3A. CT prior to chemohyperthermia with intermittent FP therapy shows distension of both the intestine and rectum.

Fig. 3B. CT two months after chemohyperthermia with intermittent FP therapy shows the disappearance of both intestinal (distension) and rectal distension.

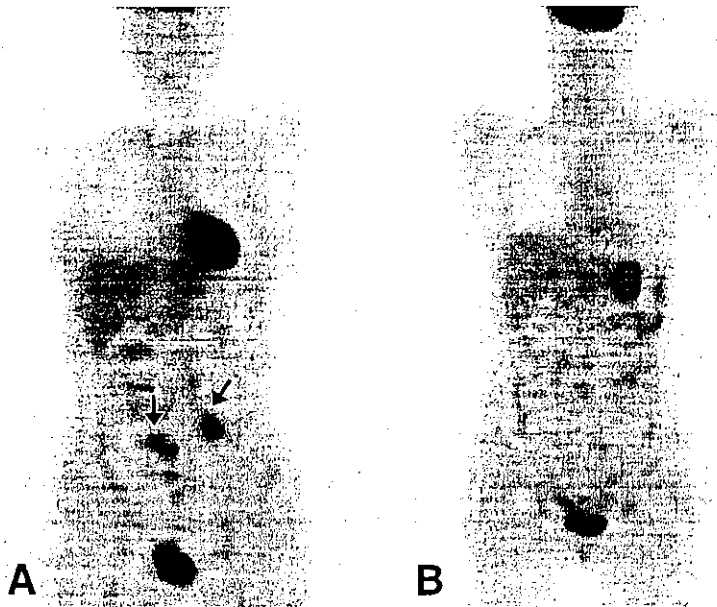


Fig. 4A. FDG-PET prior to chemohyperthermia with intermittent FP therapy shows two marked areas of uptake (→).

Fig. 4B. FDG-PET two months after chemohyperthermia with intermittent FP therapy shows disappearance of the uptake.

The passage disorder, which had been discovered through CT at the onset of recurrent upper abdominal pain, had improved markedly within two months of detection (Fig. 3).

However, the area where the passage disorder had been detected was not enhanced in the CT. In that area, fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) showed that the accumulation had been enhanced at two points, and this finding disappeared within two months of the chemohyperthermia (Fig. 4).

The levels of ferritin and NK cell activity gradually increased after admission. The ferritin level at 300 days after admission was 260 times higher than it had been on admission.

The NK cell activity also increased from 13.4% to 47.3% (Fig. 5).

Hypoalbuminemia and hypocholesterolemia, which were observed on admission, improved to normal levels approximately 300 days after admission; however, there were no changes in the alkaline phosphatase level (Table I).

Discussion

Currently, symptomatic therapy is performed to treat terminal gastric cancer with disseminated peritoneal metastasis; however, the prognosis is poor.³⁾ Recently, Nakabayashi *et al.*⁴⁾ reported a new treatment; they inserted a 24-F silicon tube into the peritoneal cavity during a gastrectomy for progressive gastric cancer with peritoneal dissemination. The chemothermotherapy group, in which intraperitoneal administration of CDDP was combined with thermotherapy 2 weeks after surgery, showed a better prognosis than the surgery group. However, when intestinal adhesion related to gastrectomy and additional surgery or ileus related to disseminated peritoneal metastasis are observed, as in this case,

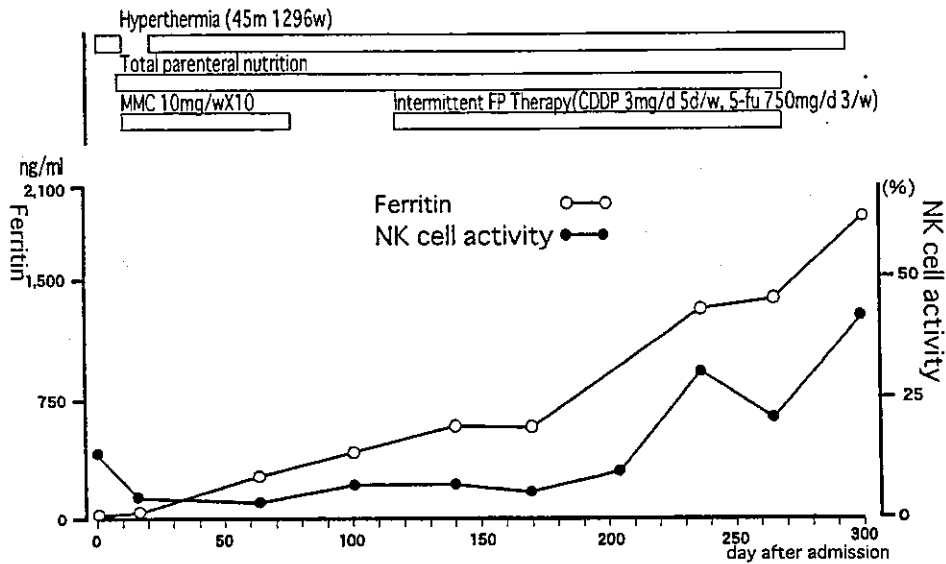


Fig. 5. Values of ferritin and NK c.a. during chemohyperthermia

intraperitoneal administration of anticancer agents is difficult. Therefore, we carried out thermotherapy combined with systemic administration of antitumor agents.

In this patient, an issue was ineffectiveness of multiple drug, however, chemothermotherapy with MMC was performed because results of basic studies have shown that heat enhances the effects of anticancer agents⁵⁾ and that, in MMC-resistant Chinese hamster-derived ovary cells, cell killing is enhanced at 43°C or higher.⁶⁾

In clinical practice, MMC is commonly used for chemothermotherapy in patients with digestive cancer.⁷⁾ Thus, improvement of the symptoms in the upper abdominal area and cachexia, such as edema of the lower limbs, was achieved.

Despite the improvement of symptoms in the upper abdominal area, there was a passage disorder in the pelvic region.

As the total dosage of MMC reached 100 mg, continuous administration of this agent proved to be difficult; therefore, intermittent FP therapy was performed with a BCM procedure.

Scanlon et al.⁸⁾ and Shirasaka et al.⁹⁾ have established a basic theory that, in BCM, low-dose CDDP acts on the cellular membrane as a modulator and inhibits the intracellular uptake of methionine, enhancing the effects of 5-FU as an effector. Intermittent FP therapy²⁾ was developed by improving continuous FP therapy,¹⁰⁾ with the purpose of saving normal cells. With respect to the results of using this procedure for the treatment of digestive cancer, a high response rate, the relief of side effects, and the prolongation of the administration period have been reported.¹¹⁾ In the present patient, resistance to 5-FU was indicated. However, since Shiu et al.¹¹⁾ and Murakami et al.¹²⁾ have reported that hyperthermia over 43°C enhances the effects of 5-FU, chemothermotherapy was performed by intermittent FP therapy, and the effects were consistent with those reported by Yamamitsu et al.²⁾ The QOL was improved without adverse reactions except for mild bone marrow suppression.

A procedure was developed to relieve bone marrow suppression; however, it caused more severe side

effects (grade 3) than MMC. This may have been associated with the massive administration of MMC prior to intermittent FP therapy. Generally, CT is used to evaluate the effects of chemothermotherapy; however, FDG-PET is used in tumor diagnosis. In particular, Kurosaki *et al.*¹³⁾ have reported that glucose metabolism with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) provides information that cannot be obtained by standard morphological diagnosis, facilitating a more accurate evaluation. In the present patient, an ordinary CT showed enhanced accumulation at two points.

In addition, the symptoms subsided 2 months after the start of treatment, and FDG-PET showed that the accumulation had disappeared, suggesting that this procedure is more accurate than CT for evaluating the treatment response. Thermotherapy increases NK cell activity,¹⁴⁾ which is considered its indirect effect. In the present patient, NK cell activity also increased, although bone marrow suppression was observed during intermittent FP therapy. It was speculated that the thermal effects of this procedure may have overcome the influence of bone marrow suppression and that the improvement in parasympathetic actions may have been related to the improvements in the clinical symptoms.

It also resulted in an increase of the relaxation period, which persistently increased the NK cell activity and exhibited antitumor effects.

It appears then that the intermittent FP therapy led to the decay of the cancer cells via the direct effects of thermotherapy, in other words, it had tumoricidal effects, and that ferritin was released into the blood, resulting in a gradual increase.

In MMC therapy, there were no increases in NK cell activity or in the ferritin level. Concerning NK cell activity, MMC-related bone marrow suppression may have been involved; however, concerning the ferritin level, an etiological factor is unclear, although the influence of MMC cannot be ruled out.

Chemothermotherapy by systemic administration of anticancer agents to patients with terminal gastric cancer, in whom it was expected that multiple drug resistance would make the prognosis poor, exhibited antitumor effects, improved the QOL, and has prolonged a patient's survival by, so far, 300 days. In particular, chemothermotherapy by intermittent FP therapy increased the immune capacity, which suggests its usefulness.

References

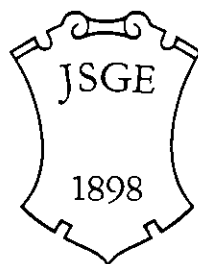
- 1) Kuwano H., Sadanaga N., Watanabe M., Ikebe M., Mori M., Sugimachi K.: Clinical study of hyperthermia combined with chemotherapy for the treatment of carcinoma. *Jpn J Cancer Chemother*, 20: 597-602, 1993.
- 2) Yamamitsu S., Shirasaka T., Hirata K.: Biochemical modulation therapy as an effect of 5-Fu against gastric interstitial tract cancer. "Clinical Practice in Cancer Chemotherapy" Ed. Inuyama M., Mikuni T. Inoue E., Shinohara Press, pp 383-391, 2001.
- 3) Chu D.Z., Lang N.P., Thompsonc., Osteen P.K., Westbrook K.C.: Peritoneal carcinomatosis in non gynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer*, 63: 364-367, 1989.
- 4) Nakabayashi T., Mochiki E., Kamiyama Y., Aihara R., Ishikawa H., Harashima K., Saitoh J., Asao T., Kuwano H.: Efficacy of intraperitoneal chemohyper-thermia for gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Jpn J Hyperthermic Oncol*, 19: 195-200, 2003.
- 5) Hasegawa T.: The biological ground of hyperthermia for malignant tumors. *Research Reports of Suzuka University of Medical Science*, 3: 3-9, 1996.
- 6) Wallner K.E., Banda M., Li G.C.: Hyperthermic enhancement of cell killing by Mitomycin C in Mitomycin C resistant

- Chinese hamster overycells. *Cancer Res*, 47 : 1308-1312, 1987.
- 7) Shimoyama T., Tanaka Y., Ishiwata J., Watanabe N., Mukojima T., Kakei M., Endo M., Okamoto Y., Yoshikawa T., Seto O., Doi O., Kaibara N., Ohno T., Shiomi M., Tanida N. : Thermochemo-therapy for gastrointestinal cancer results of a multicenter trial. *Jpn J Hyperthermic Oncol*, 9 : 62-73, 1993.
 - 8) Scanlon K.J., Newman E.M., Lu Y., Priest D.G. : Biochemical basis for cisplatin and 5-fluorouracil synergism in human ovarian carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83 : 8923-8925, 1986.
 - 9) Shirasaka T., Shimamoto Y., Ohshimo H., Saito H., Fukushima M. : Metabolic basis of the synergistic antitumor activities of 5-fluorouracil and cisplatin in rodent tumor models in vivo. *Cancer Chemother Pharmacol*, 32 : 167-172, 1993.
 - 10) Sasaki K., Hirata K., Denno R., Oikawa I., Mukaiya M., Yamashiro K., Yamamitsu S., Shirasaka T. : Combination chemotherapy of continuous infusion of 5-fluorouracil and daly low dose cisplatin in advanced gastrointestinal and lungadenocacinoma. *Jpn J Cancer chemother*, 24 : 959-964, 1997.
 - 11) Shiu M.H., Cahan A., Fogh J., Fortner J.G. : Sensitiu of xenografts of human pancreatic adenocarcinoma in nude mice to heat and heat combined with Chemotherapy. *Cancer res*, 43 : 4014-4018, 1983.
 - 12) Murakami A., Koga S., Maeta M. : Thermochemosensitivity : augmentation by hyperthermia of cytotoxicity of anticancer drugs against human colorectal cancers, measured by the human tumor clonogenic assay. *Oncology*, 45 : 236-241, 1988.
 - 13) Kurosaki M., Maruno M., Uki A., Okazaki A. : Assesment of efficacy of thermoradiotherapy by FDG-PET : a preliminary report. *Jpn J Hyperthermic Oncol*, 18 : 199-205, 2002.
 - 14) Ostapenko V. : Clinical application of hyperthermia-induced immune response. *Rad Biol Res Commic*, 38 : 301-311, 2003.
-

超音波内視鏡検査で術前深達度診断が可能であった
回腸悪性リンパ腫の1例

平 崎 照 士 兵 頭 一之介 梶 原 猛 史
仁 科 智 裕 舛 本 俊 一

日本消化器病学会雑誌
第101巻 第1号



The Japanese Society of Gastroenterology
Tokyo Japan

— 症例報告 —

超音波内視鏡検査で術前深達度診断が可能であった 回腸悪性リンパ腫の1例

平 崎 照 士 兵 頭 一之介 梶 原 猛 史
仁 科 智 裕 舩 本 俊 一¹⁾

要旨：症例は76歳、女性。大腸内視鏡検査で回盲弁より逸脱する2cm大の粘膜下腫瘍様病変を認め、生検で悪性リンパ腫と診断された。超音波内視鏡で腫瘍の深達度は粘膜下層までと診断した。回腸部分切除を施行し、病理学的にはdiffuse large B cell lymphomaであった。大腸内視鏡下に生検を行い確定診断に至った回腸悪性リンパ腫の報告例は少なく、超音波内視鏡で腫瘍の深達度を診断し得た例は本症例が初めてであった。

索引用語：回腸悪性リンパ腫、大腸内視鏡、超音波内視鏡

緒 言

大腸内視鏡検査により発見され、さらに生検で回腸原発悪性リンパ腫の診断がつくことは比較的まれである。今回われわれは大腸内視鏡により生検診断がなされ、超音波内視鏡検査で術前深達度診断が可能であった回腸悪性リンパ腫の1例を経験したので報告する。

1 症 例

患者：76歳、女性。

主訴：特になし。

既往歴：70歳時、胃癌にて手術。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：胃癌の手術後定期的に外来経過観察を行っていたが患者が大腸癌検診を希望し、平成12年12月大腸内視鏡検査を施行した。回盲弁より逸脱する2cm大の粘膜下腫瘍様病変を認め、生検病理組織で悪性リンパ腫と診断され、精査加療目的で当科に入院した。

入院時現症：血圧110/76mmHg、脈拍66/min、整、聴診上心肺に異常なし。眼瞼、眼球結膜に貧血、黄染なし。表在リンパ節触知せず。肝脾腫な

く、四肢に浮腫を認めなかった。

入院時検査成績：軽度貧血を認める以外可溶性IL-2レセプター(sIL-2R)を含め入院時検査所見に異常を認めなかった(Table 1)。

上部消化管内視鏡検査：残胃に萎縮性胃炎を認める以外、食道・十二指腸にも異常は認めなかった。

全身ガリウムシンチ：有意な集積は認められなかった。

大腸内視鏡検査：回盲弁から逸脱した2cm大の腫瘤を認めた(Figure 1a)。腫瘤は中心に陥凹をともなう粘膜下腫瘤様病変であった(Figure 1b)。

生検所見：小血管の周囲に中型の異型リンパ球がびまん性に増殖した像が見られ悪性リンパ腫が疑われる像であった。

超音波内視鏡検査：低エコーで内部均一な腫瘍が第2～3層にかけて存在しており、第4層は保たれていたため深達度は粘膜下層までと診断した(Figure 2)。病変近傍に腫大したリンパ節は認められなかった。

小腸造影検査所見：回盲弁より約6cm離れた

1) 国立病院四国がんセンター内科

Malignant lymphoma with submucosal invasion in the terminal ileum diagnosed with colonoscopy and examined by endoscopic ultrasonography

Shoji HIRASAKI Ichinosuke HYODO, Takeshi KAJIWARA, Tomohiro NISHINA and Toshikazu MASUMOTO¹⁾

1) Department of Internal Medicine, National Shikoku Cancer Center

Table 1. 入院時血液生化学検査

WBC	5200 / μ l	GOT	28 IU/l	Cr	0.7 mg/dl
St	1.0 %	GPT	12 IU/l	BUN	10.8 mg/dl
Seg	50.0 %	LDH	325 IU/l	UA	4.4 mg/dl
Mono	6.0 %	γ GTP	11 IU/l	Na	141 mEq/l
Eo	3.5 %	ChE	0.65 Δ pH	K	4.1 mEq/l
Baso	2.0 %	LAP	49 IU/l	Cl	103 mEq/l
Lymph	37.5 %	ALP	192 IU/l	Ca	8.8 mg/dl
RBC	322×10^4 / μ l	T. Bil	0.4 mg/dl	CEA	1.6 ng/ml
Hb	9.5 g/dl	D. Bil	0.1 mg/dl	CA19-9	9.1 U/ml
Ht	29.9 %	T. Cho	182 mg/dl	sIL-2R	209 ng/ml
Plt	21.0×10^4 / μ l	T. P	7.2 g/dl		
		Alb	4.0 g/dl		
		ZTT	5.1 Ku		
		TTT	0.6 Ku		



Figure 1. 大腸内視鏡検査所見 a: 回盲弁から逸脱した比較的表面が平滑な腫瘤を認めた.
b: 回腸末端に2 cm 大の中心に陥凹をともなう粘膜下腫瘤様病変を認めた.



Figure 2. 超音波内視鏡検査所見: 低エコーで内部均一な腫瘍が第2~3層にかけて存在しており, 第4層は保たれていた.



Figure 3. 小腸造影検査所見: 回腸末端に, 直径2 cm 大の中心部に淡いバリウムのたまりをともなう円形陰影欠損を認めた.

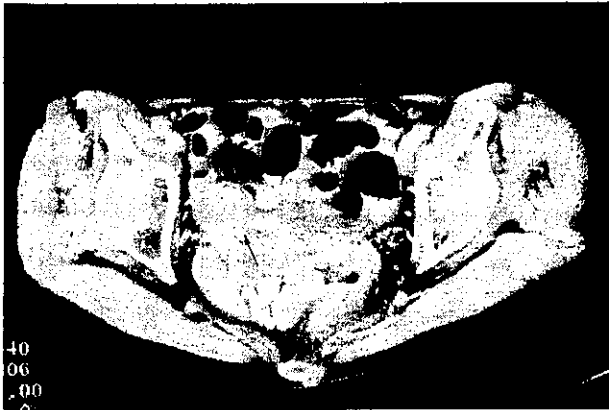


Figure 4. 腹部 CT 検査所見：回盲部に 2 cm 大の造影効果を有する腫瘤を認めた。明らかなリンパ節腫大はみられなかった。

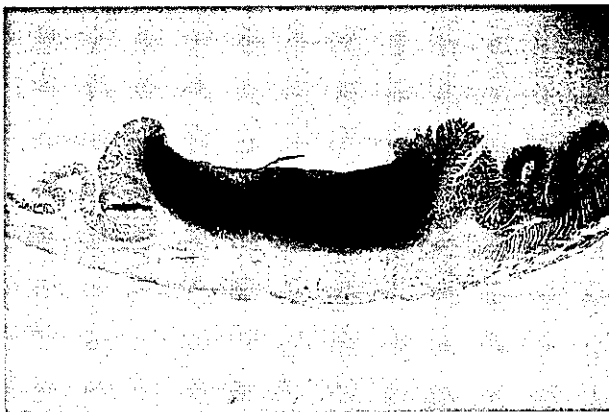


Figure 5. 切除標本：2.2×2.0cm の狭い耳朶様周堤に囲まれた境界明瞭な潰瘍性病変を認めた。

回腸に、直径 2 cm 大の中心部に淡いバリウムのたまりをとともなう円形陰影欠損を認めた (Figure 3)。

腹部 CT 検査所見：腹腔内リンパ節腫大や肝脾腫などの異常所見は認めなかった。回盲部に 2 cm 大の造影効果を有する腫瘤を認めた (Figure 4)。近傍に明らかなリンパ節腫大はみられなかった。

胸部 CT 検査所見：肺野に異常なく、縦隔リンパ節腫大などの異常所見は認めなかった。

骨髄穿刺：病的所見を認めず、異型リンパ球などもみられなかった。

以上の所見から回腸を原発とした深達度粘膜下層までの悪性リンパ腫、臨床病期分類 Stage I と診断した。治療は腫瘍を含めた回腸部分切除を施

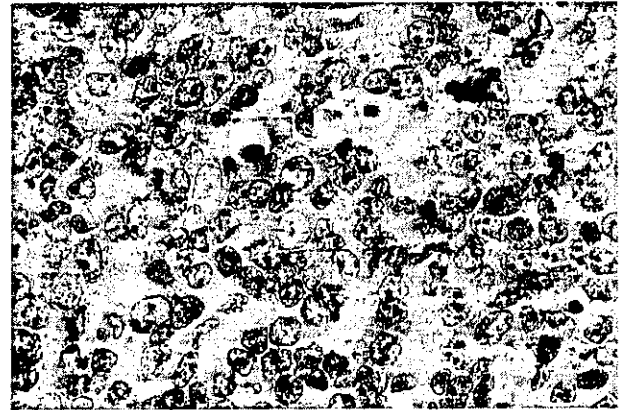


Figure 6. 腫瘍部組織像：1～2 個の核小体を含む水疱状核を有する中～大型の異型リンパ球が髄様・びまん性に増殖していた。

行した。術中腹腔内リンパ節の腫脹はみられなかった。小腸間膜の小結節を 2 個切除したが後の検索で組織学的に脂肪組織であり、結果としてリンパ節廓清は行われなかった。

切除病理組織学的所見：病巣は 2.2×2.0cm の狭い耳朶様周堤に囲まれた潰瘍性病変で境界は明瞭であった (Figure 5)。HE 染色では 1～2 個の核小体を含む水疱状核を有する中～大型の異型リンパ球が髄様にびまん性増殖し (Figure 6)、固有筋層直上に達するものの粘膜下層にとどまっていた。免疫染色では L26 (CD20/cy) 陽性、UCHL-1 陰性で B 細胞性リンパ腫と考えられた。その他 CD79a 陽性、bcl-2 陰性、CD5 陰性、cyclin D1 陰性で、diffuse large B cell lymphoma と診断した。インフォームドコンセントを行い患者の希望により化学療法などの術後追加治療は行わず経過観察中であるが、2 年 6 カ月後の現在再発を認めていない。

II 考 察

消化管原発悪性リンパ腫の発生部位は胃が最も多く、次いで小腸、大腸の順であり小腸の悪性リンパ腫は消化管原発悪性リンパ腫の 20～40%、全悪性リンパ腫の約 2% を占めるにすぎない¹⁾²⁾。八尾らの検討では小腸悪性リンパ腫 99 例中 86 例 (86.7%) が回盲弁より 40cm 以内に位置し、79.4% が単発性病変であったと報告されている³⁾。

Dawson ら⁴⁾は消化管原発悪性リンパ腫の診断

Table 2. 大腸内視鏡検査を契機に診断された回腸悪性リンパ腫の本邦報告例

著者	年齢	性別	報告年	症状	大きさ (cm)	形態	超音波 内視鏡所見	深達度	生検診断	最終診断
1 小池	47	男	1986	腹痛	9.5 × 5.5 × 4.5	隆起型	施行せず	sm	cancer or sarcoma	B cell, diffuse medium
2 今蘭	69	男	1986	腹痛	10.5 × 11	潰瘍型	施行せず	se	B cell, diffuse large	B cell, diffuse large
3 池口	76	女	1986	腹痛	6 × 6 × 5	隆起型	施行せず	s	sarcoma	B cell, diffuse medium
4 池口	73	男	1986	腹痛	14 × 12	潰瘍型	施行せず	ss	cancer	B cell, diffuse medium
5 村田	43	男	1987	腹痛	3.8 × 3.4 × 1.5	隆起型	施行せず	ss	B cell, diffuse med-large mixed	B cell, diffuse med-large mixed
6 加藤	16	男	1987	腹痛	5 × 4	隆起型	施行せず	mp	B cell, diffuse medium	B cell, diffuse medium
7 大岩	58	女	1987	腹痛	7 × 4.5 × 7	隆起型	施行せず	記載なし	B cell, diffuse large	B cell, diffuse large
8 落合	51	男	1988	腹痛	25	潰瘍型	施行せず	記載なし	記載なし	B cell
9 飯田	76	女	1988	腹痛	6	隆起型	施行せず	ss	非特異性炎症	B cell, diffuse medium
10 飯田	63	男	1988	腹痛	17	隆起型	施行せず	s	非特異性炎症	B cell, diffuse medium
11 飯田	59	男	1988	腹痛	4.8	潰瘍型	施行せず	ss	非特異性炎症	B cell, diffuse large
12 飯田	30	女	1988	腹痛	10	記載なし	施行せず	ss	潰瘍	B cell, diffuse small
13 竹本	51	女	1989	腹痛	3 × 2 × 1	隆起型	施行せず	mp	記載なし	B cell, diffuse large
14 稲垣	67	女	1989	発熱・体重減少	12 × 11	動脈瘤型	施行せず	s	B cell, diffuse large	B cell, diffuse large
15 築野	76	男	1990	腹痛	8 × 5	動脈瘤型	施行せず	se	malignant lymphoma	B cell, diffuse medium
16 澤井	52	男	1990	腹痛	4.3 × 3.5 × 3	隆起型	施行せず	ss	malignant lymphoma	B cell, diffuse large
17 西田	60	男	1992	腹痛	6 × 6	潰瘍型	施行せず	記載なし	malignant lymphoma	B cell, diffuse mixed
18 鈴木	22	女	1993	腹痛	記載なし	潰瘍型	施行せず	se	B cell, diffuse large	B cell, diffuse large
19 川手	58	男	1994	腹痛	15 × 13	潰瘍型	施行せず	記載なし	malignant lymphoma	B cell, diffuse large
20 花立	61	女	1994	腹痛	9.5 × 4	潰瘍型	施行せず	ss	malignant lymphoma	B cell, large
21 花立	69	女	1994	腹痛	6 × 6	隆起型	施行せず	sm	malignant lymphoma	B cell, diffuse medium
22 高谷	48	女	1997	腹痛	8	隆起型	施行せず	ss	B cell, diffuse large	B cell, diffuse large
23 宇野	68	女	1998	下血	14.5 × 9.2	潰瘍型	施行せず	se	malignant lymphoma	B cell, diffuse large
24 橋本	53	男	2000	発熱	記載なし	隆起型	施行せず	si	B cell, diffuse medium	B cell, diffuse medium
25 自験例	76	女	2003	なし	2.2 × 2.0	潰瘍型	粘膜下層まで 浸潤	sm	B cell, diffuse large	B cell, diffuse large

基準として、1) 表在リンパ節腫大がない、2) X線学的に縦隔リンパ節腫大を認めない、3) 末梢血で白血球数および分画に異常がない、4) 腫瘍が腸管およびその所属リンパ節に限局している、5) 肝臓・脾臓に転移を認めないことをあげているが、本症例はこのすべてを満たし回腸原発悪性リンパ腫と診断した。

1984年から2002年の報告例を医学中央雑誌にて検索した結果、本邦において大腸内視鏡検査により発見されさらに組織型が検討されている回腸悪性リンパ腫の報告例はTable 2のごとく自験例を含めて25例⁹⁾であった。平均年齢は57歳、男女比は14:11で男性に多く、主訴は腹痛が19例(76%)と最も多かった。腸重積や腫瘤触知などの所見を認めた例も多く、無症状のものは本症例のみであった。病理組織学的にはすべての報告でB cell typeであり、diffuse large cell typeが11例、diffuse medium cell typeが9例であった。大腸内視鏡下に回腸部生検を行い小腸悪性リンパ腫の確定診断にいたった報告例は15例と少なかった。

さらに今回われわれは、悪性リンパ腫の深達度を診断するために超音波内視鏡検査を行った。回腸原発悪性リンパ腫のうち深達度が粘膜下層までの症例は、Table 2では25例中3例と比較的少なかった。またTable 2の25例のうち超音波内視鏡検査で深達度を診断し得た症例は本例のみであった。消化管原発悪性リンパ腫の場合、病変が消化管内に限局していれば手術療法のみで治癒する可能性がある⁶⁾⁷⁾。超音波内視鏡検査は病巣周囲のリンパ節腫脹や漿膜浸潤の有無を診断するために重要であると思われる。本症例においては病巣周囲や腹腔内のリンパ節腫脹がみられず、超音波内視鏡検査で第4層は保たれていたため術前に腫瘍が回腸に限局していることが確認され、超音波内視鏡検査の意義は大きかった。病巣が限局した小腸悪性リンパ腫の治療法は未だ確立されておらず、治療を手術療法のみとするか術後放射線または化学療法を加えるべきかを検討するためには本例のような超音波内視鏡検査を含めた画像診断で病巣の限局が証明された症例の集積が今後必要であると思われた。

回腸悪性リンパ腫は、一定期間は無症状で、腸重積や穿孔といった合併症をおこして発見される例が比較的多い⁸⁾⁹⁾。成人の腸重積の多くは器質的疾患を有しており、その原因として小腸腫瘍が多いと報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。本症例は無症状であったが、病変が先進部となって腸重積がおこったために大腸内に逸脱したと考えられた。小腸悪性リンパ腫の大部分が回盲弁より40cm以内に位置し、単発性が多いことを考えると、大腸内視鏡時に回腸末端部を詳細に観察すれば、本症例のように無症候性の早期の悪性リンパ腫を発見できる可能性がある。回腸末端部ならば細径プローブによる超音波検査を用いた深達度診断も可能であると思われ、大腸内視鏡時には回腸悪性リンパ腫を念頭においた回腸末端部の観察を行うことが重要であると思われた。

治療方針としてはNaqvi¹²⁾の病期分類でStage I, IIのものに対しては手術療法を行い、化学療法・放射線療法を併用するものが多い。Stage III, IVの進行したものに対しては化学療法が第一選択とされることが多い。本症例はStage Iの症例で回腸部分切除のみを施行し患者の希望で追加治療は行わずに経過観察しているが、術後2年6カ月経過した現在も再発は認めていない。

結 論

超音波内視鏡で術前深達度診断が可能であった無症候性回腸悪性リンパ腫の1例を報告した。回腸部分切除を施行し追加治療は行わなかったが、その後2年6カ月再発を認めていない。

文 献

- 1) Freeman C, Berg JW, Culter SJ: Occurrence and prognosis of extranodal lymphoma. *Cancer* 1972; 29: 252-260
- 2) Amer MH, el-Akkad S: Gastrointestinal lymphoma in adult: clinical feature and management of 300 cases. *Gastroenterology* 1994; 106: 846-858
- 3) 八尾恒良, 日吉雄一, 田中啓二, 他: 最近10年間の本邦報告例からみた空・回腸腫瘍. *胃と腸* 1981; 16: 935-941
- 4) Dawson IM, Cornes JS, Morson BC: Primary malignant lymphoid tumors of the intestinal tract. *Br*