

carboxylesterases, at least toward irinotecan, *p*-nitrophenyl acetate, and 4-methylumbelliferyl acetate (Table 1). Expression levels of R34W and V142M variants were higher than those of the wild type (252% and 360% of wild-type levels, respectively). We measured mRNA levels for the wild-type and the variant hCE-2 cDNA-transfected cells. Levels of mRNA in the cells transfected with variant cDNAs (R34W and V142M) were comparable, whereas those in the wild-type cDNA-transfected cells were 68 to 75% of the cells transfected with the variant cDNAs. Therefore, the apparent lower expression of the wild-type hCE-2 may have occurred at the translational level. Another possibility is lower transfection efficiency of the hCE-2 wild-type plasmids.

With respect to amino acid residues Arg-34 and Val-142 of hCE-2, these are conserved in several animal species, including human (Schwer et al., 1997), rat (RefSeq accession: NP\_598270), rabbit (Ozols, 1989), mouse, and monkey. Furthermore, both residues 34 and 142 have been shown to be located within the conserved domains of carboxylesterase type B. Particularly, residue 142 has been known to be located within a conserved domain common to esterase, lipase, and thioesterase families, as well as other human CES proteins, hCE-1 (Ketterman et al., 1989), hBr3 (Mori et al., 1999), and the recently reported CES3 (Sanghani et al., 2004). Based on the remarkable loss of catalytic function of R34W and V142M, we propose for the first time, to our knowledge, that the Arg-34 and Val-142 residues are critical for the catalytic function of hCE-2.

The in vitro splicing assay has been used to detect possible splicing errors due to base change(s) in the exon-intron junction of several genes, including steroid 17 $\alpha$ -hydroxylase (CYP17) (Yamaguchi et al., 1997), CYP3A5 (Chou et al., 2001), and prostacyclin synthase (Nakayama et al., 2002). Generally, transcripts are obtained by the introduction of plasmids carrying the gene fragments containing the base change(s) in question, which is called a "minigene-assay". Our in vitro splicing assay revealed that the transcripts produced from the variant construct (IVS8-2G) were mostly aberrant. The most frequent transcripts from the variant had a 32-bp deletion at the 5'-end of exon 9. This deletion resulted in a frameshift; thus, the sequence downstream of residue Leu-441 was altered to produce a premature termination at codon 509.

The three amino acid residues, Ser-228, Glu-345, and His-457, in hCE-2 are highly conserved in carboxylesterase family proteins and are an active center of the enzyme. Moreover, most of the CES family proteins have a C-terminal HXEL tetrapeptide that is required for their endoplasmic reticulum retention. As compared with the wild-type hCE-2 (559 amino acids), the 32-bp deleted variant yields a protein of 508 amino acids that lacks His-457 in the active center and the C-terminal HXEL sequence. Thus, our findings, obtained by the in vitro splicing assay, suggest that the variant IVS8-2A>G might be a loss-of-function allele.

The SNPs, R34W and IVS8-2A>G, were found in irinotecan-administered Japanese cancer patients. The plasma concentrations of irinotecan, SN-38, and its glucuronide conjugate SN-38G were measured up to 24 h after a 90-min infusion of irinotecan. The metabolite/parent ratio of their areas under the plasma concentration curve (AUC) [i.e., the ratio of the areas under the plasma concentration curves of SN-38 plus SN-38G to irinotecan: (AUC<sub>SN-38</sub> + AUC<sub>SN-38G</sub>)/AUC<sub>irinotecan</sub>] could be considered as an estimate of the hepatic carboxylesterase activity. The heterozygous R34W patient, who suffered from colon cancer and was administered irinotecan, showed a low AUC ratio (K. Sai, unpublished data). On the other hand, the AUC ratio of the IVS8-2A>G patient who suffered from small cell lung cancer and was administered irinotecan was a little higher than the median value. Since the patient had a homozygous variant *ABCG2*

(Glu141Lys), which was shown to be associated with the increase in AUC of diflomotecan, another topoisomerase I inhibitor (Sparreboom et al., 2004), bile excretion of SN-38 and SN-38G was presumably lower by the *ABCG2* variation, and as a result, plasma concentrations of SN-38 and SN-38G might have a tendency to increase (K. Sai, unpublished data). Thus, the clinical impact of IVS8-2A>G is unclear. All these *CES2* SNPs might be important for disease susceptibility as well, although it seems difficult to correlate certain diseases with SNPs with very low frequencies.

In conjunction with the large substrate-dependent interindividual variability, it could be very valuable knowledge if our analyzing three SNPs were associated with the large interindividual difference, since the difference is known to be as high as 5- to 45-fold (Hosokawa et al., 1995) or even 3- to 5-fold variability in irinotecan and *p*-nitrophenyl acetate, and butyrylthiocholine plasma hydrolytic activity (Guemei et al., 2001). However, considering the low SNP frequencies (0.003) and the low activities of the variants observed throughout irinotecan and the two typical carboxylesterase substrates, the contribution of our SNPs to the observed wide substrate-dependent interindividual difference is less likely.

In conclusion, two nonsynonymous SNPs (causing R34W and V142M) were identified as deficient alleles. An in vitro splicing assay also suggested that IVS8-2A>G might be a low-activity allele, although studies on more patients with the IVS8-2A>G are necessary to obtain conclusive data. The information on the remarkable functional changes in vitro caused by the three *CES2* SNPs would be useful for the modification of dosage regimens in irinotecan therapy.

**Acknowledgments.** We thank Chie Knudsen for secretarial assistance.

## References

- Bencharit S, Morton CL, Howard-Williams EL, Danks MK, Potter PM, and Pedinbo MR (2002) Structural insight into CPT-11 activation by mammalian carboxylesterases. *Nat Struct Biol* 9:337-342.
- Chou FC, Tzeng SJ, and Huang JD (2001) Genetic polymorphism of cytochrome P450 3A5 in Chinese. *Drug Metab Dispos* 29:1205-1209.
- Guemei AA, Cottrell J, Band R, Hehman H, Prudhomme M, Pavlov MV, Grem JL, Ismail AS, Bowen D, Taylor RE, et al. (2001) Human plasma carboxylesterase and butyrylcholinesterase enzyme activity: correlations with SN-38 pharmacokinetics during a prolonged infusion of irinotecan. *Cancer Chemother Pharmacol* 47:283-290.
- Hosokawa M, Endo T, Fujisawa M, Hara S, Iwata N, Sato Y, and Satoh T (1995) Interindividual variation in carboxylesterase levels in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 23:1022-1027.
- Humerickhouse R, Lohrbach K, Li L, Bosron WF, and Dolan ME (2000) Characterization of CPT-11 hydrolysis by human liver carboxylesterase isoforms hCE-1 and hCE-2. *Cancer Res* 60:1189-1192.
- Ketterman AJ, Bowles MR, and Pond SM (1989) Purification and characterization of two human liver carboxylesterases. *Int J Biochem* 21:1303-1312.
- Kim SR, Nakamura T, Saito Y, Sai K, Nakajima T, Saito H, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, et al. (2003) Twelve novel single nucleotide polymorphisms in the *CES2* gene encoding human carboxylesterase 2 (hCE-2). *Drug Metab Pharmacokin* 18:327-332.
- Marsh S, Xiao M, Yu J, Ahluwalia R, Minton M, Freimuth RR, Kwok PY, and McLeod HL (2004) Pharmacogenomic assessment of carboxylesterases 1 and 2. *Genomics* 84:661-668.
- Mori M, Hosokawa M, Ogasawara Y, Tsukuda E, and Chiba K (1999) cDNA cloning, characterization and stable expression of novel human brain carboxylase. *FEBS Lett* 458:17-22.
- Murayama N, Soyama A, Saito Y, Nakajima Y, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Kimura H, Goto Y, et al. (2004) Six novel, nonsynonymous *CYP1A2* gene polymorphisms: catalytic activities of the naturally occurring variants. *J Pharmacol Exp Ther* 308:300-306.
- Nakayama T, Soma M, Watanabe Y, Hasimu B, Sato M, Aoi N, Kosuge K, Kanmatsuse K, Kokubun S, Marrow JD, et al. (2002) Splicing mutation of the prostacyclin synthase gene in a family associated with hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 297:1135-1139.
- Ozols J (1989) Isolation, properties and the complete amino acid sequence of a second form of 60-kDa glycoprotein membrane. *J Biol Chem* 264:12533-12545.
- Pindel EV, Kedishvili NY, Abraham TL, Brzezinski MR, Zhang J, Dean RA, and Bosron WF (1997) Purification and cloning of a broad substrate specificity human liver carboxylesterase that catalyzes the hydrolysis of cocaine and heroin. *J Biol Chem* 272:14769-14775.
- Potter PM, Pawlik CA, Morton CL, Naeve CW, and Danks MK (1998a) Isolation and partial characterization of a cDNA encoding a rabbit liver carboxylesterase that activates the prodrug irinotecan. *Cancer Res* 58:2646-2651.
- Potter PM, Wolverson JS, Morton CL, Wierdl M, and Danks MK (1998b) Cellular localization domains of a rabbit and a human carboxylesterase: influence on irinotecan (CPT-11) metabolism by the rabbit enzyme. *Cancer Res* 58:3627-3632.
- Robbi M and Beaufay H (1991) The COOH terminus of several liver carboxylesterases targets these enzymes to the lumen of the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 266:20498-20503.

- Sai K, Kaniwa N, Ozawa S, and Sawada JI (2002) An analytical method for irinotecan (CPT-11) and its metabolites using a high-performance liquid chromatography: parallel detection with fluorescence and mass spectrometry. *Biomed Chromatogr* 16:209–218.
- Sanghani SP, Quinney SK, Fredenburg TB, Davis WI, Murry DJ, and Bosron WF (2004) Hydrolysis of irinotecan and its oxidative metabolites, 7-ethyl-10-[4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin and 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-amino]-carbonyloxycamptothecin, by human carboxylesterases CES1A1, CES2 and a newly expressed carboxylesterase isoenzyme, CES3. *Drug Metab Dispos* 32:505–511.
- Satoh T and Hosokawa M (1998) The mammalian carboxylesterases: from molecules to functions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 38:257–288.
- Satoh T, Taylor P, Bosron WF, Sanghani SP, Hosokawa M, and LaDu BN (2002) Current progress on esterases: from molecular structure to function. *Drug Metab Dispos* 30:488–493.
- Schwer H, Langmann T, Daig R, Becker A, Aslanidis C, and Schmit G (1997) Molecular cloning and characterization of a novel putative carboxylesterase, present in human intestine and liver. *Biochem Biophys Res Commun* 233:117–120.
- Shibata F, Takagi Y, Kitajima M, Kuroda T, and Omura T (1993) Molecular cloning and characterization of a human carboxylesterase gene. *Genomics* 17:76–82.
- Sparreboom A, Gelderblom H, March S, Ahluwalia R, Obach R, Principe P, Twelves C, Verweij J, and McLeod HL (2004) Diflomotecan pharmacokinetics in relation to ABCG2 421C>A genotype. *Clin Pharmacol Ther* 76:38–44.
- Takai S, Matsuda A, Usami Y, Adachi T, Sugiyama T, Katagiri Y, Tatematsu M, and Hirano K (1997) Hydrolytic profile for ester- or amide-linkage by carboxylesterases pl 5.3 and 4.5 from human liver. *Biol Pharm Bull* 20:869–873.
- Xie M, Yang D, Liu L, Xue B, and Yan B (2002) Human and rodent carboxylesterases: immunorelatedness, overlapping substrate specificity, differential sensitivity to serine enzyme inhibitors and tumor-related expression. *Drug Metab Dispos* 30:541–547.
- Xu G, Zhang W, Ma MK, and McLeod HL (2002) Human carboxylesterase 2 is commonly expressed in tumor tissue and is correlated with activation of irinotecan. *Clin Cancer Res* 8:2605–2611.
- Yamaguchi H, Nakazato M, Miyazato M, Kangawa K, and Matsukura S (1997) A 5'-splice site mutation in the cytochrome P450 steroid 17 $\alpha$ -hydroxylase gene in 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1934–1938.

---

**Address correspondence to:** Dr. Shogo Ozawa, Division of Pharmacology, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan. E-mail: sozawa@nihs.go.jp

---

# 臨床試験におけるテーマ提起とプロトコール作成上の問題点 —— 腹膜転移を有する胃がんを対象にした臨床試験 JCOG0106から ——

国立がんセンター中央病院 消化器内科

白尾 国昭

はじめに

JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 消化器がん内科グループによる「腹膜転移を有する進行胃がんに対する 5-FU 持続静注療法 vs MTX+5-FU 時間差療法による第Ⅲ相試験 (JCOG0106)」は2002年10月に登録が開始され、現在進行中である。

当グループでは以前、「手術不能・再発進行胃がんを対象とした 5-FU 持続静注 vs 5-FU+CDDP 併用療法の比較試験 (JCOG9205)」を行ったが、その際適格規準を満たさず試験に登録できない主要原因の検討を行った。これによると、第1位がPS不良であり、第2位が腹膜転移の存在であった。腹膜転移例は手術不能・再発進行胃がんの約半数を占めていると推測されるが、腸管狭窄や腹水の存在が抗がん剤の毒性を遷延・重篤化させるという理由で胃がんの有効とされる 5-FU 系以外の薬剤 (CDDP、CPT-11など) の使用が困難であった。以上のことから、我々は通常の進行胃がんとは別に腹膜転移を有する症例に対する標準治療を確立する必要があると考え、今回の試験を計画した。しかし、腹膜転移を対象とした試験は本邦のみならず、世界的にも初めての試みであったため、通常の試験にない工夫が必要であった。

本稿では、JCOG0106のプロトコール作成上の問題となった点を挙げ、それに対応したか述べたい。

## I. プロトコール作成上の問題点

「腹膜転移を有する進行胃がんに対する

5-FU 持続静注療法 vs MTX+5-FU 時間差療法による第Ⅲ相試験 (JCOG0106)」の主要評価項目は「生存期間」、副次的評価項目は「登録時経口摂取可能例が経口摂取不能となるまでの期間」、「登録時経口摂取不能例における経口摂取改善割合」、「有害事象発生割合」、「重篤な有害事象発生割合」である。腸管狭窄および腹水による食物摂取不良が腹膜転移例の特徴であるため、本試験では副次的評価項目に経口摂取に関する項目をおいた。

以上のコンセプトのもとプロトコールを作成したが、大きな問題点として、腹膜転移の定義、経口摂取に関する評価法、増悪の判定基準、説明文書における予後の表し方が問題となった。

## II. 腹膜転移の定義

一般的に腹膜転移が進行すると腸閉塞や大量の腹水が出現し、安全性の点より通常の化学療法が行えなくなるが、このような腹膜転移例に対して安全で効果的な治療法の開発が本試験のコンセプトである。腹膜転移例に対する 5-FU の安全性はある程度確認されているため、5-FU 持続静注 vs MTX+5-FU 併用療法といった 5-FU を含む治療法の比較が行われることとなった。

腹膜転移の進展形式として、開腹所見でしか確認できない時期から注腸 (腸管の狭窄や壁不整を確認できる) やCT (腹水や腹膜転移の腫瘍が確認できる) で所見がみられ始める時期を経て、最終的に腸閉塞、大量腹水が出現してくるというのが典型的パターンである。本試験の

対象は、CDDP や CPT-11 を含む intensive な抗がん剤治療が不適となるある程度進行した腹膜転移例であるが、一方で、5-FU を含む治療であっても安全性が担保される程度の腹膜転移の進行状態を設定することであった。結果的に、本試験における対象は、注腸やCTで腹膜転移の所見が確認される程度に進行しており、なおかつ、腸閉塞、大量腹水が認められるところまで進行していない症例とした(図1)。以上より、プロトコルの適格規準にはCT所見、注腸所見、症状・処置の有無などについて詳細に

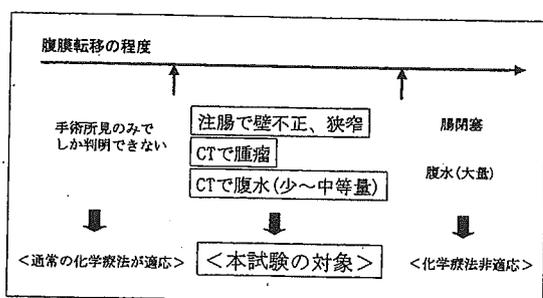


図1 腹膜転移の進行度からみた対象症例設定

表1 腹膜転移の定義(適格条件と除外条件)

|                             | 適格   | 除外  |
|-----------------------------|--|---|
| CTによる<br>腹水量<br>および<br>腹膜腫瘍 | ・骨盤腔のみにとどまる。<br>(目安として超音波を用いないと容易に腹水容積が計れない)<br>・骨盤腔にはなく上腹部にのみ腹膜腫瘍を有する | ・骨盤腔をこえて、上腹部方向へ連続的に存在する。(目安として、超音波を用いないでも容易に腹水容積が計れる) |
| 症状軽減のための腹水排泄                | 腹水の排泄を行っていない   | 腹水の排泄を行った   |
| 腸管閉塞の程度                     | 腸管壁狭窄、変形<br>(亜腸管閉塞:閉塞が不完全で緩徐に発症)                                       | 完全腸管閉塞<br>(完全閉塞で重篤な症状が急激に起こる)                         |

表2 登録時の経口摂取に関する判定規準

|           | 点滴 | 点滴施行理由                            |
|-----------|----|-----------------------------------|
| 登録時経口摂取可能 | 無  |                                   |
|           | 有  | ・原病に伴う症状緩和のため(モルヒネ、制吐剤など)<br>・その他 |
| 登録時経口摂取不能 | 有  | ・原病による経口摂取不良のため                   |

記載することになった。それをまとめたものが表1である。繰り返しになるが、腹膜転移例が他の胃がんと異なる特殊な薬剤感受性をもった集団と考えているわけではなく、安全性の観点から他の胃がんと異なった治療開発が必要であるといった考えのもとに始まった試験である。

### III. 経口摂取に関する問題点

腹膜転移例は腸管狭窄・腹水などのために、経口摂取不良となることが特徴である。本試験では、生存期間だけでなく経口摂取に関する評価を行うことも重要と考え、これに関して次の2点について検討することとした。「登録時経口摂取可能例が経口摂取不能となるまでの期間」は無増悪生存期間に、「登録時経口摂取不能例における経口摂取改善割合」は奏効率に置き換えて考えると理解しやすいと思われる。それぞれの判定法は表2、表3に示す通りであり、本試験のために考案したものである。指標として、

表3 治療開始後の経口摂取判定規準

|        | 点滴 | 点滴施行の理由  |
|--------|----|--|
| 経口摂取可能 | 無  |  |
|        | 有  | ・原病に伴う症状緩和のため(モルヒネ、制吐剤など)<br>・有害事象による一時的経口摂取不良のため<br>・有害事象(悪心、嘔吐、下痢、発熱など)の治療のため<br>・抗癌剤投与のため<br>・その他 |
| 経口摂取不能 | 有  | ・原病による経口摂取不良のため  |

表4 腹膜転移における原病増悪の判定

|   |
|---|
| 1) 腫瘍の明らかな増悪<br>腹部CT、胸部x-pまたは任意に行った検査において、明らかな腫瘍の増大または新病変の出現を認めた場合。腹水に関しては、腹部CTで骨盤腔をこえて、上腹部方向へ連続的に存在するようになったら(適格規準以上に増量した場合)増悪と判定する。明らかな増悪以外は、2)の判定を優先する。   |
| 2) 症状、身体所見の明らかな悪化<br>担当医が判定する。症状・身体所見の発現時期、臨床検査値、画像所見を参考に、有害事象との区別に注意する。この場合の画像所見とは腫瘍の明らかな増悪ではなく、増悪を示唆する程度または間接的な所見を指しており、これにより有害事象との区別をより正確に行おうとするものである。   |
| <症状および身体所見の明らかな悪化として以下の項目を目安にする><br>1. 食物摂取不良、腹痛、悪心、嘔吐など腸管閉塞症状の悪化<br>2. 腹膜転移の増大、腹水の増悪などに伴う腹部膨満および腹膜癌<br>3. 水腎症などによる腎機能の悪化に伴う症状の出現<br>4. PSなど全身状態の悪化<br>5. 骨転移など各転移巣の出現・悪化と判断される疼痛の増悪<br>6. 黄疸の出現<br>7. DIC、肺リンパ管症の出現または悪化<br>8. その他 |

判断がぶれにくいと思われる「点滴の有無」を採用した。

#### IV. 増悪の判定基準

腹膜転移は測定不能であることが多く、画像での評価は困難である。そのため、本試験では奏効率は評価項目に含まれていない。しかし、消化器がんにおける化学療法においては増悪と判断されるまで治療を継続することが一般的であり、これが延命に寄与すると考えられている。一方で、増悪と判断されたら速やかにその治療を中止し、緩和治療を含め他の治療に移行することが患者の利益に直結していると考えられる。従って、測定可能病変を持たない症例において増悪をどのように判断するかは非常に重要なことである。また、腹膜転移例は症状を有する場合が多く、注腸や内視鏡など侵襲を伴う検査を頻回に行うことは困難である。以上より、効果判定には画像のみならず症状、身体所見を重視することとし、さらに有害事象との区別のため症状・身体所見の悪化の目安を具体的に示すこととした(表4)。

#### V. 説明文書における予後の説明

胃がん腹膜転移例の生存に関する正確な情報は少ないが、通常の進行胃がんに比べ予後不良であることが予想される。説明文書にこの点についてどの程度の情報を盛り込むかが検討されたが、最終的に「1年生存率約30%」を記載することとなった。この点に関しては今後も引き続き検討すべき点と思われる。

#### おわりに

現在進行中である「腹膜転移を有する進行胃がんに対する5-FU持続静注療法 vs MTX+5-FU時間差療法による第Ⅲ相試験(JCOG 0106)」について、プロトコール作成上問題となった点およびその対応策について記した。

腹膜転移例を対象とした本試験は世界的に初めての試みであり、プロトコール作成にあたっては様々な工夫が必要であった。腹膜転移の定

義は本試験の根幹をなすところであり、本試験の成否は今後の胃がんの治療開発に影響を与えるものと自負している。さらに、経口摂取に関する評価も新しい試みであり、評価そのものが妥当であったか否かも問われるところである。本試験で我々が行ったいくつかの試みは試験が終了し、その結果が出たときに正しい判断が下るものと思われる。がんの第三相臨床試験は定型的ではあるが、それぞれの試験に特有の事情を含んでおり、これらの問題点を抽出しそれに対応するかが新たな治療開発の重要な手がかりになるものと思われた。

## ACTIONS OF THE JGOG FOR CLINICAL TESTS

Toru Sugiyama

Department of Obstetrics and Gynecology Iwate Medical University School of Medicine

*Key Words: JGOG, Clinical Study, Data Management*

Concepts for clinical studies protocols are selected from among those submitted JGOG members. The chosen protocols are then discussed in a public forum. The necessity and importance of a clinical study are widely recognized by the members if the protocol is prepared on the basis of the opinions of the members. Members can easily register a protocol. We check and certify facilities, employ a incentive system for members who register to create a competitive spirit and accelerate the registrations. Moreover, it has been confirmed that the data center plays an important role in protocol design, rapid registration of cases, quality control and quality assurance.

# 臨床試験におけるテーマ提起から症例集積完了までの経過と問題点 — 結腸・直腸癌 (NSAS-CC01) から —

国立がんセンター中央病院 消化器内科

白尾 国昭

## はじめに

N・SAS (national surgical adjuvant study) とは臨床評価ガイドライン作成を目的に設置された「抗がん剤市販後研究班」のもと(1997年より大鵬薬品工業の市販後臨床試験へ移行)、乳がん、結腸・直腸がん、胃がんを対象に行われた術後補助化学療法の有用性を検証する試験である。

結腸・直腸がんの領域では、「治癒切除大腸癌 (Dukes C) を対象としたUFT術後補助化学療法 対 手術単独療法の無作為化比較試験」が行われた。主要評価項目は無再発生存期間であり、副次的評価項目は生存期間であった(図1)。本試験は1996年10月に登録が開始され2001年3月に登録が終了したが、本稿ではテーマ提起からプロトコル作成および登録開始から終了までの間、試験を通して起こった問題点と我々がとった対応策について述べたい。

## I. テーマ提起から登録開始まで

1995年9月、第一回目の参加施設全体会議が開催されプロトコルについて検討を行った。その後、合わせて計5回の全体会議の後、1996年10月に登録が開始された。本試験を開始するにあたっての大きな問題点は「コントロール群を手術単独とするべきか否か」ということであった。当時、日本では実践治療として経口抗がん剤の投与が主流であり、手術単独をコントロールとすることに対して反対意見が多かったためであったが、この点に関して最も多くの時間を割いて会議を行った。その結果、当時の日本の臨床試験では手術単独に比べ補助化学療法(経口抗がん剤)の明らかな優位性は示されていないことが標準治療を確立するために重要であること、これらを示すためにより質の高い臨床試験を行うこと、などのコンセンサスが得られた。以上、約1年間の準備期間を経て、プロトコルが完成し登録開始となった。

## II. 登録開始から終了まで

1996年10月より登録が開始され、2001年3月に登録終了となった。この間、最も問題となった点は症例集積の遅れであった。この点に関して、登録初期よりその原因の調査を行い、対応策を講じてきた。以下に我々が行った具体的対応策を紹介する(図2)。

### 1. 同意取得に関する調査

参加全施設を対象に同意取得に関する実態調

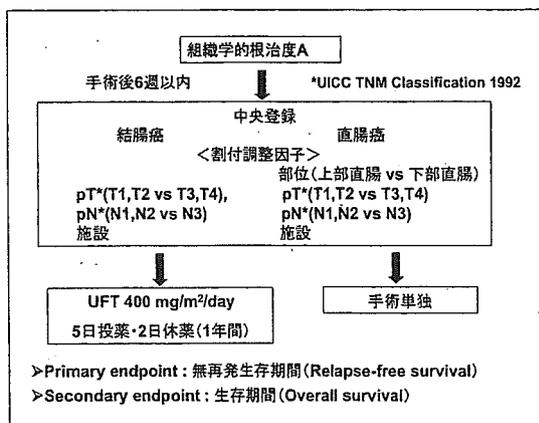


図1 試験デザイン

査を行った。各施設の調査結果をまとめたものを図3および図4に示した(本調査は2回行われたが、第2回目の結果を太字で示した)。第2回目の結果によると、全施設あわせの大腸癌手術例の16.5%が本試験の対象となっていたことがわかる(図3)。これを100%とした場合、本試験の説明を行った患者が56.8%、最終的に同意した患者が25.9%ということになる(図4)。問題になるのは、対象症例でありながら担当医が説明を行わなかった43.2%であるが、その理由の上位は、「他の試験への登録」、「医師が試験への登録を行わない方がよいと判断した」、「遠隔地のためプロトコル通りの通院が困難と医師が判断した」などであった。一方、説明をしたが同意を得ることが出来なかった理由の上位は、「UFTの副作用を恐れて拒否」、「UFTを使用したいために拒否」、「臨床試験または無作為化を拒否」であった。これらの結果をもとに全体会議で、まず本試験の対象となる患者すべてになるべく試験参加のお願いをすることを確認し合い、さらには、無作為化の説明の仕方などについて意見の交換を行った。本調査は2度行われ、その都度全体会議で検討を行ったが、2回の調査の結果に大きな違いは見られず、同意説明の難しさとともに医療者側の意識を変えることの困難さが浮き彫りとなった。

## 2. 施設訪問による登録促進

事務局側が登録数の増大が期待できる数施設の代表者、担当医を直接訪問し、登録を増やす

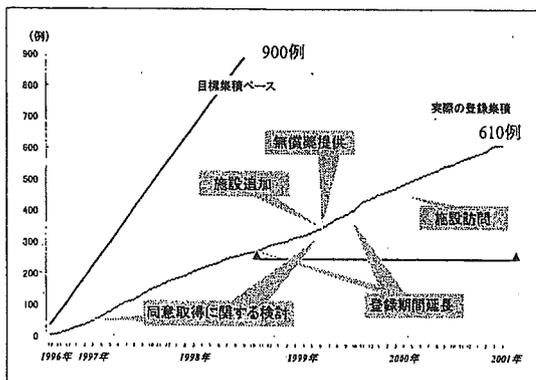


図2 登録状況

ための方策について話し合った。そこでは、日常業務が忙しすぎて試験に割く時間がない、他試験への登録も行っている、同意説明が困難、などの意見が多く聞かれた。具体的な解決案は得られない場合が多かったが、直接の話し合いによって代表者や担当医の登録意欲を促すことができたのではないかと考えられた。

## 3. 薬剤の無償提供

UFT投与群のUFTを無償で提供することの是非が検討された。同じ試験であるにもかかわらず、UFT投与群で医療費が高いという状況を是正することが目的であったが、これにより、患者の同意が得やすくなる、担当医が説明をしやすくなる、など登録促進につながる要素も含まれていると判断され、試験途中より

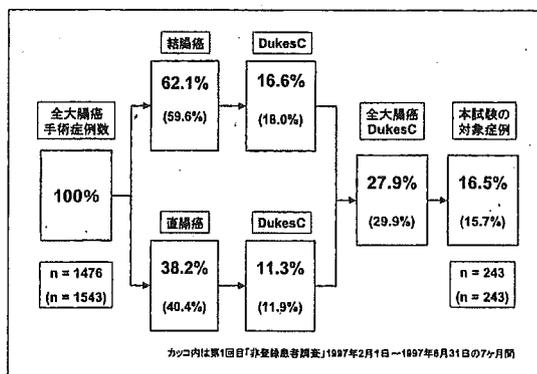


図3 非登録患者調査集計結果-1 (1999年4月1日~1999年8月31日の5ヶ月間)

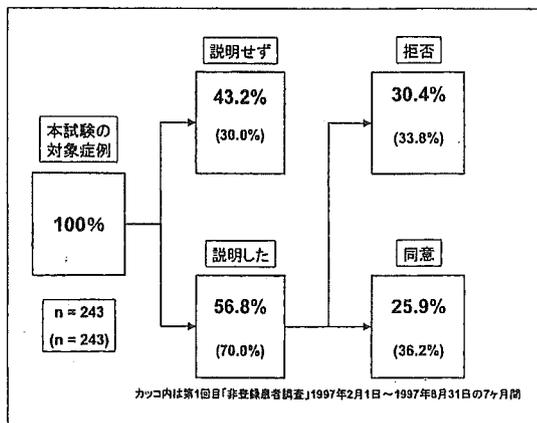


図4 非登録患者調査集計結果-2 (1999年4月1日~1999年8月31日の5ヶ月間)

UFTの無償提供を導入した。

#### 4. 参加施設の追加

当初、約23施設で試験を開始したが、試験途中より10施設の追加を行った。これら途中参加施設より43例が登録されたが、これは最終登録数610例の約7%に相当した。

#### 5. 登録期間の延長

当初、2年間の登録期間を予定していたが、2回の登録期間延長を行い、最終的に4.5年間の登録期間となった。

#### 6. 登録促進対応に対するまとめ

約4.5年間の登録期間に結腸・直腸がん合わせて610例が登録された。これは目標症例数の68%に相当する。登録促進のために講じた方策がどの程度効果があったか評価することは困難であるが、中盤から終盤にかけても、少数ながら初期と変わらず安定した月間登録数を維持できており、多少の効果があったのではないかと思われた。

#### おわりに

1995年のテーマ提起から約9年経過した現在、症例追跡期間に入っている（直腸癌においては最終結果が報告された）。このような大規模試験において、テーマ提起から症例集積、結果解析まで長年にわたり一つの試験をやり遂げることは非常な困難を伴うが、昨2004年、直腸癌において本試験の結果を世界に向けて発信することができたことは、この試験に関わった多くの関係者の協力・努力の成果と思われる。しかし、最近の欧米では数千例におよぶ症例集積が短期間に行われるような時代になってきている。我々も本試験のみならずこれまで行われた多くの臨床試験から反省点を見だし、より早く質のよい試験を行い、その結果を世界に発信できるよう努力すべきと思われる。

PROBLEMS AND COUNTERMEASURES CONCERNING  
PATIENT ENROLLMENT IN A LARGE-SCALE CLINICAL TRIAL:  
THE NATIONAL SURGICAL ADJUVANT STUDY OF  
COLORECTAL CANCER 01 (NSAS-CC01)

Kuniaki Shirao

Division of Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital

*Key Words: clinical trial, enrollment, colorectal cancer*

The National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer 01 (NSAS-CC01) is a large-scale clinical trial to compare UFT after surgery to surgery alone for stage III colorectal cancer. This study was started in 1996 and patient enrollment was completed in 2001. A delay in patient enrollment was encountered during the study. To counteract this delay, we took the following measures: the actual conditions for obtaining consent at each of the participating institutes were surveyed, direct visits were made to the institutes to request the promotion of patient enrollment, UFT was offered without additional charge, additional participating institutes were enrolled, and the period of enrollment was extended. Although we could not ascertain the effectiveness of each of these measures precisely, 610 patients, corresponding to 68% of the planned patient enrollment, were enrolled over a period of approximately 4 years.

# Small Cell Carcinoma of the Esophagus. Analysis of 14 Cases and Literature Review

Ayumu Hosokawa<sup>1</sup>, Yasuhiro Shimada<sup>1</sup>, Yasuhiro Matsumura<sup>1</sup>, Yasuhide Yamada<sup>1</sup>  
Kei Muro<sup>1</sup>, Tetsuya Hamaguchi<sup>1</sup>, Hiroyasu Igaki<sup>2</sup>, Yuji Tachimori<sup>2</sup>  
Hoichi Kato<sup>2</sup>, Kuniaki Shirao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gastrointestinal Oncology Division and <sup>2</sup>Esophageal Surgery Division  
National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Corresponding Author: Dr. Y Shimada, Gastrointestinal Oncology Division, National Cancer Center Hospital  
Tsukiji 5-1-1, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

Tel: +81 3 3542 2511, Fax: +81 3 3542 3815, E-mail: yshimada@ncc.go.jp

## KEY WORDS:

Small cell carcinoma;  
Esophagus;  
Chemotherapy;  
Radiotherapy;  
Esophagectomy

## ABBREVIATIONS:

Computed Tomography (CT);  
Intravenously (IV);  
5-Fluorouracil (5-FU)

## ABSTRACT

**Background/Aims:** The aims of this study are to retrospectively analyze data on the epidemiology, clinical characteristics, and treatment outcomes of 14 cases of small cell carcinoma of the esophagus.

**Methodology:** Patient records were reviewed for data on demographics, presenting symptoms, diagnosis, disease stage, type of treatment and outcome.

**Results:** Between January 1990 and December 2001, 14 patients with small cell carcinoma of the esophagus were treated at the National Cancer Center Hospital, representing 0.8% of all esophageal carcinomas diagnosed during this period. Eleven patients presented with extensive disease at the time of diagnosis, while three patients were noted to have limited disease. Nine patients received combination chemotherapy with or without radiotherapy. Three

of these patients achieved a complete response to first-line treatment and two of them have survived more than two years. Five patients underwent esophagectomy as an initial treatment with curative intent. All of these patients developed early relapse after esophagectomy, and only one patient has survived more than two years. The overall median survival was 7.7 months (range: 0.6-89.1 months) for all 14 patients.

**Conclusions:** Although curative esophagectomy may be effective as a primary treatment in some patients, systemic chemotherapy with or without concurrent radiotherapy should be considered as an important treatment option for small cell carcinoma of the esophagus.

## INTRODUCTION

Extrapulmonary small cell carcinoma has been reported in the salivary glands, pharynx and larynx, esophagus, pancreas, stomach, colon, rectum, uterine cervix, prostate and skin (1). Two cases of small cell carcinoma of the esophagus were first reported by McKeown in 1952, observed among more than 9,000 autopsy specimens examined (2). The incidence rate of small cell carcinoma of the esophagus ranges from 0.8% to 2.4% of all esophageal malignancies (3), with only approximately 230 cases described in the medical literature (4).

The clinical behavior of small cell carcinoma of the esophagus has a marked resemblance to that of small cell carcinoma of the lung, with a high frequency of regional and distant spread at diagnosis and early systemic relapse after local treatment.

The objectives of this study were to retrospectively analyze data on the epidemiology, clinical characteristics and treatment outcomes of 14 cases of small cell carcinoma of the esophagus seen at the National Cancer Center Hospital.

## METHODOLOGY

The medical records of all patients diagnosed as

having esophageal carcinoma between January 1990 and December 2001 were reviewed. The clinical data for each patient with small cell carcinoma of the esophagus were reviewed in detail. Demographics, presenting symptoms, diagnostic modalities, and disease stage, treatment, and outcome were summarized. The staging system used was similar to that employed for patients with small cell carcinoma of the lung. Limited disease was defined as a tumor mass contained within the esophagus or periesophageal tissues, including regional lymph nodes. Extensive disease was defined as a tumor beyond the locoregional area (e.g. liver, bone or distant lymph node metastasis).

The staging evaluation generally included esophagography, endoscopy and biopsy, computed tomography (CT) of the chest and abdomen, and chest radiography. All of the esophageal tumors found in the 14 patients were histologically diagnosed as small cell carcinoma, on the basis of biopsy or esophagectomy specimens. Immunohistochemical studies were systematically undertaken, using neuron-specific enolase, chromogranin, and synaptophysin as the main neuroendocrine markers.

The common chemotherapy regimens were as follows: The EP regimen consisted of etoposide,

TABLE 1 Patients' Characteristics

| Pts no. | Age (yrs) | Gender | PS | Initial symptoms /duration | Smoking history | Alcohol history | Tumor site /size      | Macroscopic type | Stage of disease | Distant metastases site    |
|---------|-----------|--------|----|----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|------------------|------------------|----------------------------|
| 1       | 46        | M      | 1  | Dysphagia / 2 months       | Yes             | Yes             | Middle third / 9.5cm  | 2                | Extensive        | Cervical lymph node        |
| 2       | 64        | M      | 3  | Dysphagia / 2 months       | Yes             | Yes             | Upper third / 8.0cm   | 2                | Extensive        | Cervical lymph node        |
| 3       | 70        | M      | 1  | Dysphagia / 2 months       | Yes             | Yes             | Lower third / 9.5cm   | 2                | Extensive        | Para-aortic lymph node     |
| 4       | 71        | M      | 1  | Dysphagia / 2 months       | Yes             | Yes             | Middle third / 4.0cm  | 2                | Limited          | -                          |
| 5       | 63        | M      | 1  | Dysphagia / 2 months       | Yes             | Yes             | Middle third / 11.0cm | 2                | Extensive        | Cervical lymph node        |
| 6       | 52        | M      | 1  | Dysphagia / 4 months       | Yes             | Yes             | Lower third / 10.0cm  | 3                | Extensive        | Cervical lymph node, liver |
| 7       | 65        | M      | 1  | Epigastric pain / 5 months | Yes             | Yes             | Lower third / 6.0cm   | 3                | Extensive        | Liver                      |
| 8       | 63        | M      | 1  | Dysphagia / 2 months       | Yes             | Yes             | Lower third / 10.0cm  | 3                | Extensive        | Cervical lymph node        |
| 9       | 37        | M      | 1  | Dysphagia / 2 months       | Yes             | Yes             | Middle third / 6.0cm  | 3                | Extensive        | Lung, liver, bone          |
| 10      | 63        | M      | 1  | Dysphagia / 1 months       | Yes             | Yes             | Lower third / 10.5cm  | 3                | Limited          | -                          |
| 11      | 45        | M      | 1  | Dysphagia / 2 months       | Yes             | Yes             | Middle third / 7.0cm  | 2                | Extensive        | Cervical lymph node        |
| 12      | 53        | M      | 1  | Dysphagia / 2 months       | No              | Yes             | Middle third / 6.5cm  | 2                | Extensive        | Cervical lymph node        |
| 13      | 66        | M      | 1  | Dysphagia / 1 months       | Yes             | Yes             | Lower third / 4.0cm   | 2                | Extensive        | Cervical lymph node        |
| 14      | 51        | M      | 1  | Dysphagia / 2 months       | Yes             | Yes             | Middle third / 4.5cm  | 2                | Limited          | -                          |

100mg/m<sup>2</sup> intravenously (IV) on days 1-3; and cisplatin 80mg/m<sup>2</sup>/IV on day 1. This treatment was repeated every three weeks with or without radiotherapy. Radiotherapy was given concomitantly with chemotherapy. Conventional fractionation (2 Gy/day, five times/week) was used.

The CP regimen consisted of irinotecan 70mg/m<sup>2</sup>/IV on days 1 and 15; and cisplatin 80mg/m<sup>2</sup>/IV on day 1. This combination was repeated every four weeks.

The FP with XRT was as follows: 5-fluorouracil (5-FU) 400mg/m<sup>2</sup>/d as a continuous infusion for 24 h on days 1-5 and 8-12; and cisplatin 40mg/m<sup>2</sup>/IV on days 1 and 8. This treatment was repeated every five weeks. Radiotherapy was administered five days per week for three weeks at 2 Gy/day, concomitantly with chemotherapy. These schedules were repeated twice every five weeks, with a total radiation dose of 60 Gy.

The FP regimen consisted of 5-FU 800mg/m<sup>2</sup>/d as a continuous infusion for 24 h on days 1-5; and cisplatin 80mg/m<sup>2</sup>/IV on day 1. This combination was repeated every four weeks.

Response of the primary tumor was evaluated by criteria of the Japanese Society for Esophageal Disease (5), and we used World Health Organization response criteria for measurable diseases (6). Response was assessed with repeated upper endoscopy, esophagography, and chest and abdominal CT.

Overall survival was calculated from the date of initial treatment until the date of death. The Kaplan-Meier method was used to estimate the overall survival curves (7).

## RESULTS

Between January 1990 and December 2001, fourteen patients with small cell carcinoma of the esophagus were treated at the National Cancer Center Hos-

pital. The incidence of small cell carcinoma of the esophagus as a proportion of all patients with esophageal carcinoma seen at our institution during this period was 0.8% (14/1,678).

Patient characteristics are summarized in Table 1. The median age of the patients was 63 years (range: 37-71 years) and all patients were male. All but one of the patients had a history of smoking and heavy alcohol consumption. The most common presenting symptoms were dysphagia (thirteen patients). Thirteen patients had a performance status of 1 and one patient had a performance status of 3 on the Eastern Cooper-

TABLE 2 Treatment and Survival

| Patient no. | Treatment (response)                                    | Survival and status |
|-------------|---|---------------------|
| 1           | EP x 5 with XRT 60 Gy/30 fx (CR), CAV x 2 (PD)          | 13.3 months, Dead   |
| 2           | 5-FU/nedaplatin x 1 (NE), EP x 3 (PR)                   | 3.0 months, Dead    |
| 3           | EP x 6 (CR), CBDCA + CPT-11 x 5 (CR)                    | 28.2 months, Alive  |
| 4           | CP x 1 (NE)   | 0.6 months, Dead    |
| 5           | FP x 2 with XRT 60 Gy/ 30 fx + FP x 4 (CR), CP x 7 (PR) | 24.0 months, Alive  |
| 6           | CP x 3 (PR), EP x 2 (PD)                                | 8.1 months, Dead    |
| 7           | EP x 3 (NC), CP (PR)                                    | 13.3 months, Dead   |
| 8           | CP x 5 (PR)   | 7.3 months, Dead    |
| 9           | FP x 2 (PD), CP x 2 (PD)                                | 5.6 months, Dead    |
| 10          | Esophagectomy   | 2.4 months, Dead    |
| 11          | Esophagectomy, EP x 2 (PD)                              | 6.6 months, Dead    |
| 12          | Esophagectomy, FP x 1 (NC), EP x 1 (PD)                 | 3.6 months, Dead    |
| 13          | Esophagectomy, XRT                                      | 89.1 months, Alive  |
| 14          | Esophagectomy, FP x 1 (NC), CP x 3 (PR)                 | 13.4 months, Alive  |

EP: etoposide and cisplatin; XRT: radiotherapy; fx: fractions; CR: complete response; CAV: cyclophosphamide, adriamycin (doxorubicin) and vincristine; PD: progressive disease; 5-FU: 5-fluorouracil; NE: not evaluable; PR: partial response; CBDCA: carboplatin; CPT-11: irinotecan; CP: irinotecan and cisplatin; FP: 5-fluorouracil and cisplatin; NC: no change.

ative Oncology Group scale.

The primary tumor was located in the middle (seven patients), lower (six patients) and upper third (one patient) of the esophagus. The length of esophageal involvement was <5cm in three patients, and ≥5cm in 11 patients. Three of the fourteen patients had limited disease. Eleven patients had extensive disease at the time of diagnosis.

Treatment courses and survival are summarized in **Table 2**. Nine patients were treated primarily by chemotherapy with or without concurrent radiotherapy. A variety of regimens were used. The common chemotherapy protocol was cisplatin-based combination regimens, such as cisplatin and etoposide or cisplatin and irinotecan, which are standard regimens of the small cell carcinoma of the lung, and 5-FU and cisplatin, which is a standard regimen of esophageal carcinoma. Three patients (Patients 1, 3 and 5) achieved a complete response to first-line treatment, with a duration of 11, 19 and 14 months respectively, and two that responded to second-line treatment have survived more than 24 months from the first treatment. There were two treatment-related deaths. One patient had a poor performance status, presenting with severe neutropenia after three cycles of cisplatin and etoposide. He died of bacterial meningitis at 3.0 months (Patient 2). The other presented with neutropenia and severe diarrhea after the first cycle of cisplatin and irinotecan. He died of sepsis at 0.6 months (Patient 4).

Five patients underwent esophagectomy with three-field lymph node dissection as the primary treatment with curative intent. Three of these patients (Patients 11-13) were diagnosed as having extensive disease only with cervical lymph node metastases before the initial treatment. Three of five patients suffered disease recurrence and died early after surgical treatment. One patient (Patient 10) died of rapid progression of the disease at 2.4 months. The other patients (Patients 11 and 12) received systemic chemotherapy for recurrence, but their treatments were not effective and they died at 6.6 and 3.6 months, respectively. Two patients are still alive: one (Patient 13) has survived 89.1 months after esophagectomy with radiotherapy after recurrence in the cervical lymph nodes; the other patient (Patient 14), who received systemic chemotherapy for cervical and mediastinal lymph node recurrence, had a partial response to cisplatin and irinotecan and has survived 13.4 months.

The overall median survival time of the 14 patients was 7.7 months (range: 0.6-89.1 months), with four patients still alive more than 13 months at the time of the last follow-up examination.

## DISCUSSION

Small cell carcinoma of the esophagus is a rare tumor, but its incidence has increased since the first description by McKeown in 1952 (2). The incidence of small cell carcinoma of the esophagus ranges between 0.8% and 2.4% of all esophageal malignancies (3). Although Japanese studies have found that the inci-

dence of small cell carcinoma of the esophagus is higher in the Japanese population than that reported for other countries (8,9), a recent review from Japan found an incidence of 1.6% in the Japanese population over a 20-year period (10), and we found an incidence of 0.8% during the last 11 years. Thus, the incidence rate in Japan is similar to the rate calculated for other countries. The majority of cases have been reported in males; a review of the literature with 199 cases established a male to female ratio of 1.57 (4). In our series, all the patients were male. The tumor most commonly occurs during the sixth to eighth decades of life, as was the case in the present patients. The most common presenting symptoms are rapidly progressive dysphagia and weight loss, as seen in the usual types of esophageal cancer. The distribution of small cell carcinoma is similar to that of squamous cell carcinoma, and in most cases, the tumors are located in the lower third and middle third of the esophagus (4), which corresponds with our study findings.

Although the risk factors are not exactly known, they seem to be similar to those of common esophageal carcinoma. In our study, all the patients had a history of alcohol consumption and 13 of the 14 patients had smoked. However, the small number of cases we examined does not allow us to prove a cause-and-effect relationship between tobacco/alcohol exposure and small cell carcinoma of the esophagus.

Small cell carcinoma of the esophagus shows rapid tumor growth, and widespread metastases are often present at diagnosis. In our study, 11 of the 14 (78%) patients had extensive disease at initial diagnosis. In the largest review undertaken to date, the incidence of extensive disease at diagnosis was 49% of assessable patients (4).

A standard therapy for small cell carcinoma of the esophagus has not been yet established. Although the role of esophagectomy in treating small cell carcinoma of the esophagus remains controversial, esophagectomy may be effective for improving the survival of patients with limited-stage disease (10,11), because the longest reported survival times seem to be in patients who undergo esophagectomy combined with chemotherapy and radiotherapy (11-13).

In our study, one patient with esophagectomy has survived 89.1 months. However, all patients treated with esophagectomy developed progressive disease early after surgery, even if the procedure had curative intent. Thus, based on the results of the current study, the impact of surgical treatment might be small.

In the management of small cell carcinoma of the esophagus, systemic chemotherapy seems to be effective treatment modality (9,14,15). Moreover, radiation therapy can contribute to good local control (16). In our series, nine patients had received non-surgical treatment. They were treated with cisplatin-based regimens, which are commonly used to treat small cell carcinoma of the lung or esophageal carcinoma, with or without radiotherapy. These regimens seemed to be effective, and three patients achieved a complete response to first-line treatment. In addition, two of

them responded to second-line treatment and have survived for more than two years. However, there were two treatment-related deaths, which may have been associated with the aggressive features of this disease.

Although esophagectomy may be effective in some patients, systemic chemotherapy of cisplatin-based regimens with or without concurrent radiotherapy should be considered as important treatment options for small cell carcinoma of the esophagus.

## REFERENCES

- 1 **Levenson RM, Ihde DC, Matthews MJ, et al:** Small cell carcinoma presenting as an extrapulmonary neoplasms: sites of origin and response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67:607-612.
- 2 **Mckeown F:** Oat cell carcinoma of the esophagus. *J Pathol Bacteriol* 1952; 64:889-891.
- 3 **Beyer KL, Marshall JB, Diaz-Arias AA, et al:** Primary small cell carcinoma of the esophagus. Report of 11 cases and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13:135-141.
- 4 **Casas F, Ferrer F, Farrus B, et al:** Primary small cell carcinoma of the esophagus. A review of the literature with emphasis on therapy and prognosis. *Cancer* 1997; 80:1366-1372.
- 5 **Japanese Society for Esophageal Diseases:** Guidelines for the Clinical and Pathologic Studies on Carcinoma of the Esophagus (8th Edition). Tokyo, Japan: Kanehara Syuppan, 1992.
- 6 **World Health Organization:** WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. WHO Offset Publication No. 48. Geneva: WHO, 1979.
- 7 **Kaplan EL, Meier P:** Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 63:457-481.
- 8 **Madroszyk A, Egretteau L, Martin L, et al:** Small-cell carcinoma of the esophagus. Report of three cases and review of the literature with emphasis on therapy. *Ann Oncol* 2001; 12:1321-1325.
- 9 **Nichols GL, Kelsen DP:** Small-cell carcinoma of the esophagus. The Memorial Hospital experience 1970 to 1987. *Cancer* 1989; 64:1531-1533.
- 10 **Nishikawa T, Suzuki T, Nakagawa S, et al:** Tumor spread and outcome of treatment in primary esophageal small cell carcinoma. *J Surg Oncol* 1997; 64:130-134.
- 11 **Medgyesy DC, Wolff RA, Putnam JB Jr., et al:** Small cell carcinoma of the esophagus. The university of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience and literature review. *Cancer* 2000; 88:262-267.
- 12 **Law SY, Fok M, Lam KY, et al:** Small cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 73:2894-2899.
- 13 **Craig SR, Carey FA, Walker WS, et al:** Primary small-cell carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:284-288.
- 14 **Huncharek M, Muscat J:** Small-cell carcinoma of the esophagus. The Massachusetts General Hospital experience 1978 to 1993. *Chest* 1995; 107:179-181.
- 15 **Bennouna J, Bardet E, Deguiral P, et al:** Small cell carcinoma of the esophagus. Analysis of 10 cases and review of the published data. *Am J Clin Oncol* 2000; 23:455-459.
- 16 **Nemoto K, Zhao HJ, Goto T, et al:** Radiation therapy for limited-stage small cell esophageal cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; 25:404-407.

## 放射線化学療法

## 補助化学療法

Adjuvant chemotherapy

安井 久晃 白尾 國昭

Hisateru Yasui and Kumiaki Shirao

■国立がんセンター中央病院消化器内科

key words: 補助化学療法, stage III 結腸癌, 5-FU/LV 療法

## はじめに

大腸癌治癒切除後の遠隔成績は年々向上しており、5年生存率は80%前後である。しかし、stage III 症例では術後再発が多く、5年生存率は結腸癌が74%、直腸癌が65%程度である。術後再発の減少と生存率の向上をめざして、これまで国内外において多数の臨床試験が行われてきた。国内では種々の経口フッ化ピリミジン製剤が主に検討されてきたが、海外では静注5-FUが主に検討されてきた。なお、直腸癌の補助療法として、欧米では放射線治療が主体となって発展してきたが、本邦では抗癌剤だけで放射線治療を用いてこなかったという事情があり、現在もこの点については欧米と本邦の間で考え方の大きな違いがある。

本稿では、主に結腸癌の術後補助化学療法に関して国内外の比較試験を紹介する。

## Stage II/III 結腸癌に対する術後補助化学療法

## 1. 海外での臨床試験成績

1980年代から複数の大規模比較試験が行われ、stage II/III 結腸癌を対象にした手術単独と補助化学療法の比較試験において、補助化学療法の意義が認められた。まず、1995年に最終結果が報告された、stage III 結腸癌に対する手術単独 vs 術後補助化学療法の比較試験の結果、5-FU/levamisole (LEV) による術後補助化学療法群が無増悪生存期間、全生存期間ともに有意に優れており、5-FU/LEV 療法が標準治療とされた<sup>1)</sup>。

その後、stage II/III 結腸癌に対する術後補助化学療法  
消化器外科, 28: 853-858, 2005

法として、5-FU/LEV を対照に複数の大規模比較試験が行われた (表1)<sup>2)-7)</sup>。NSABP C-04 試験では、5-FU/LEV 対5-FU/leucovorin (LV) 対5-FU/LV/LEV の比較が行われた (表1)。5-FU/LV は5-FU/LEV に比べて5年無再発生存割合 (65% vs 60%)、5年生存割合 (74% vs 70%) で優れていたが、5-FU/LV と5-FU/LV/LEV ではともに有意差を認めなかった<sup>2)</sup>ことから、5FU/LV が有用であると考えられるようになった。そのほかNCCTG/NCICTG や adjCCA-01 試験でも同様の結果が報告され、5-FU/LV に対するLEVの上乗せ効果は認められず、5-FU/LV が標準治療と考えられるようになった。

5-FU/LV の投与方法には、高用量LV+5日間連続投与 (Machover レジメン)、低用量LV+5日間連続投与 (Mayo レジメン)、週1回投与 (RPMI レジメン) があるが、投与方法の違いによる差は認められていない。また、投与期間の比較 (6カ月または12カ月) では、INT0089の検討などから5-FU/LV 6カ月が標準と考えられるようになった。

現時点では、stage III 結腸癌に対して5-FU/LV の6カ月投与により5年生存率が7-8%改善するというのがコンセンサスとなっている。日本ではRPMI レジメンが1999年に承認され、術後補助化学療法として積極的に臨床導入が行われた。

結腸癌 stage II に関しては、現在のところ5-FU/LV の有用性が明確にされておらず、今後の検討課題である。stage II と stage III の両者を含んだ複数の比較試験から stage II だけを選んでメタアナリシスを行ったIMPACT B2では、手術単独群と5-FU/LV 群の間に5年生存率の差は認められなかった (80% vs 82%)<sup>8)</sup>。一方、NSABP C-01からC-04の4つの比較試験のメ

表1 Stage II, III結腸癌術後補助化学療法の大規模比較試験〔文献2)~7)より引用〕  
(5-FU/LV vs 5-FU/LEV vs 5-FU/LV/LEV)

| 研究グループ                         | 登録数   | ステージ    | レジメン                       | 5年生存率 (%) | 5年無病生存率 (%) |              |
|--------------------------------|-------|---------|----------------------------|-----------|-------------|--------------|
| INT0089<br>(1988 ~ 1993年)      | 3,759 | II, III | 5-FU/low LV/LEV            | 67        | 60          |              |
|                                |       |         | 5-FU/low LV <sup>#1</sup>  | 66        |             |              |
|                                |       |         | 5-FU/high LV <sup>#2</sup> | 65        |             |              |
|                                |       |         | 5-FU/LEV                   | 63        | 59          | $p = 0.0014$ |
| NCCTG/NCICTG<br>(1989 ~ 1991年) | 891   | II, III | 5-FU/LV/LEV                | 70        | 60          | $p < 0.01$   |
|                                |       |         | 5-FU/LEV                   | 60        |             |              |
| NSABP C-04<br>(1989 ~ 1990年)   | 2,151 | II, III | 5-FU/LV/LEV                | 73        | 64          | $p = 0.67$   |
|                                |       |         | 5-FU/LV <sup>#3</sup>      | 74        |             |              |
|                                |       |         | 5-FU/LEV                   | 70        |             |              |
|                                |       |         | 5-FU/LEV                   | 70        | 65          | $p = 0.04$   |
| QUASAR<br>(1994 ~ 1997年)       | 4,927 | III     | 5-FU/LV/LEV                | 69        | 63          | $p = 0.14$   |
|                                |       |         | 5-FU/LV <sup>#4</sup>      | 72        |             |              |
| adjCCA-01<br>(1991 ~ 1994年)    | 680   | III     | 5-FU/LV <sup>#5</sup>      | 70        | 80M         | $p = 0.012$  |
|                                |       |         | 5-FU/LEV                   | 61        | 69M         |              |

QUASAR は 3 年生存割合と 3 年無病生存割合

adjCCA-01 は 5 年生存率と無病生存期間中央値を示した

# 1 Mayo レジメン (低用量 LV, 5 日間連投 4 ~ 5 週間隔), 6 カ月

# 2 RPMI レジメン (高用量 LV, 週 1 回 6 投 2 休), 32 週

# 3 RPMI レジメン, 48 週

# 4 Machover レジメン (高用量 LV, 5 日間連投 4 週間隔) または Mayo レジメン, 6 カ月

# 5 Machover レジメン, 12 カ月

タアナリシスでは, stage II 症例も stage III 症例と同等に生存率の改善が得られたと結論づけられている<sup>9)</sup>。

## 2. 国内での臨床試験成績

国内においては, 主に1990年代に, 手術単独群を対照とした大腸癌術後補助化学療法の比較試験がいくつも行われた。主に経口抗癌剤とマイトマイシン C (MMC) の併用療法や, 門脈注射, 術野散布などさまざまな方法が検討されてきた。これらのなかで結腸癌の 5 年生存率に有意差を示したものは, 厚生省がん助成金梶谷班第一次研究 (梶谷班第一次) の MMC 門注/MMC iv/テガフルル po のみであり<sup>10)</sup>, 直腸癌では大腸癌化学療法研究会第一次研究 (腸化研一次) の MMC iv/5-FU po のみである<sup>11)</sup>。直腸癌や進行病期での有効性が示唆されているが, 対象病期に stage I が含まれていたり, 治療群の割付方法や内服薬のコンプライアンスに問題があったり, 必要症例数が不十分であったりと, 試験そのものについていくつかの問題点があったことが指摘されており, せっかくの大規模試験結果が一般臨床に還元されていないのが現状である。国内におけるこのような経口 FU 系抗癌剤の有効性を評価するために, 手術単独群を対照とした 5 つの比較試験を用いて, 各試験に登録された個別データを集積して解析する Individual Patient Data (IPD) メタアナリシスが行われた<sup>12)</sup>。その結果, 経口 FU 系抗癌剤投与群が手術単独群と比較して, 生存に関するリスク比で

0.913 (0.836~0.996,  $p = 0.041$ ), 無再発生存についてもリスク比が 0.833 (0.766~0.907,  $p < 0.001$ ) と有意差を認めた。この傾向は結腸癌より直腸癌においてより顕著に認められることが示されている。また, がん集学的治療研究財団 (JFMTC) の 3 つの特定研究のメタアナリシスでも, 経口 FU 系抗癌剤投与により, 手術単独群に比べ, 死亡リスクを 11%, 再発リスクを 15% 減少させるという結果が示されている<sup>13)</sup>。

抗癌剤市販後研究班の大腸癌術後補助化学療法研究 (NSAS-CC01) では, 大腸癌の stage III 症例のみを対象として, UFT 単独投与群 (UFT 400mg/m<sup>2</sup>/day 5 日投与 2 日休薬, 1 年間) と手術単独群の比較試験が行われた。中間解析にて結腸癌に関してはまだ結果は出ていないが, 直腸癌では 3 年生存率において 91% vs 81% ( $p = 0.0048$ ), 3 年無再発生存率においても 78% vs 60% ( $p = 0.0014$ ) と UFT 群が有意に優れているという結果が 2004 年 ASCO で報告された<sup>14)</sup>。

## 経口抗癌剤による術後補助化学療法

### 1. UFT/LV 療法

5-FU/LV 療法の術後補助化学療法での有効性は前述のように認められたが, これらを経口剤に置き換えた治療法 (UFT/LV) との比較試験が行われた。まず進行再発・転移性大腸癌を対象として欧米で 2 つの

表2 最近発表された術後補助化学療法の比較試験

| 研究グループ                       | 登録数   | ステージ     | レジメン                  | 3年生存率 (%) | 3年無病生存率 (%) |
|------------------------------|-------|----------|-----------------------|-----------|-------------|
| NSABP C-06<br>(1997～1999年)   | 1,608 | Ⅱ, Ⅲ     | UFT/LV                | 78.7      | 66.9        |
|                              |       |          | 5-FU/LV <sup>#1</sup> | 78.8      | 68.3        |
| X-ACT<br>(1998～2001年)        | 1,987 | Ⅲ        | Capecitabine          | 81.3      | 64.2        |
|                              |       |          | 5-FU/LV <sup>#2</sup> | 77.6      | 60.6        |
| CALGB C89803<br>(1999～2001年) | 1,260 | Ⅲ        | IFL                   | NA        | NA          |
|                              |       |          | 5-FU/LV <sup>#3</sup> | NA        | NA          |
| MOSAIC<br>(1998～2001年)       | 2,246 | Ⅱ, Ⅲ     | FOLFOX4               | 87.7      | 78.2        |
|                              |       |          | LV5FU2 <sup>#4</sup>  | 86.6      | 72.9        |
| NSAS-CC01<br>(1996～2001年)    | 274   | Ⅲ<br>直腸癌 | UFT                   | 78        | 91          |
|                              |       |          | 手術単独                  | 60        | 81          |

NSABP C-06 は 5 年生存率と 5 年無病生存率

NSAS-CC01 は 3 年生存率と 3 年無再発生存率を示した

# 1 RPMI レジメン, 24 週

# 2 Mayo レジメン, 24 週

# 3 RPMI レジメン, 32 週

# 4 de Gramont レジメン (高用量 LV に続き 5-FU 急速静注+ 22 時間持続静注, 2 日連続, 2 週毎), 24 週

試験 (CA 146-011, 012) が行われたが<sup>15)16)</sup>, 生存期間において両群に差はなく, UFT/LV 療法の非劣性が示されたと同時に, 安全性に関しては UFT/LV 群のほうが血液毒性, 下痢, 重度の口内炎などは明らかに少ないことが示された。日米の患者で薬物動態に差はなく, 日本人のほうが下痢の毒性が少ないという結果も示されている<sup>17)</sup>。

NSABP C-06試験では, stage Ⅱ/Ⅲ結腸癌の術後補助化学療法としての5-FU/LV 群と UFT/LV 群を比較し, その最終結果が2004年 ASCO で報告された<sup>18)</sup>。5年生存率は両群とも78.7%と同じであり, 5年無再発生存率も有意差を認めなかった(68.3% vs 66.9%)。毒性の発現率や grade も差はなく, QOL 評価では UFT/LV 群においてよりよい結果が得られた。

国内では現在, stage Ⅲ結腸・直腸癌を対照とした 5-FU/LV 療法 vs UFT/LV 療法の第Ⅲ相比較試験 (JCOG0205) が進行中である。2003年2月より開始されているが, 結果が出るのは数年先となる見込みである。

## 2. カペシタビン

UFT はアメリカではまだ未承認であるが, 海外で注目され, すでに多くの国で承認されている経口抗癌剤がカペシタビンである。進行大腸癌を対象とした5-FU/LV 療法との比較試験として2つの大きな第Ⅲ相試験が行われ<sup>19)20)</sup>, primary endpoint である奏効率は, 有意にカペシタビン群が優れ, 生存期間, 無増悪期間は同等であった。毒性は, 下痢, 口内炎, 嘔気, 脱毛の発現率はカペシタビン群で低く, grade 3 以上

の好中球減少もカペシタビン群で低率であった。しかし grade 3 の手足症候群と高ビリルビン血症は5-FU/LV 群より高率に認められた。

Stage Ⅲ結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第Ⅲ試験 (X-ACT) では, カペシタビン単独と5-FU/LV が比較され, その中間解析が2004年 ASCO で報告された<sup>21)</sup>。観察期間中央値は3.8年であるが, 3年無病生存率は64.2% vs 60.6% ( $p=0.0528$ ), 3年生存率は81.3% vs 77.6% ( $p=0.0407$ ) とカペシタビン群が優れていた。毒性プロファイルも進行大腸癌と同様であり, カペシタビンによる補助化学療法は5-FU/LV 療法に代わり得るものであると報告された。本邦ではカペシタビンは未承認であるが, 近く承認される見込みである。

## 新規抗癌剤を含む補助化学療法

### 1. CPT-11/5-FU/LV (IFL) 療法

CPT-11/5-FU/LV (IFL 療法や Douillard 療法) は 2000年にその有効性を示す論文が発表され, 欧米において進行大腸癌の標準治療と位置づけられるようになった<sup>22)23)</sup>。CTP-11を用いた術後補助化学療法の比較試験としては, 米国の intergroup trial (CALGB C89803) がある (表2)。stage Ⅲ結腸癌を対象とした, CPT-11/5-FU/LV (IFL) と5-FU/LV の比較試験であり, 2004年 ASCO でその中間解析結果が報告された<sup>24)</sup>。生存率, 無再発生存率に有意差は認められなかったが, IFL 群では grade 3 以上の好中球減少と発熱性好中球減少が有意に高率に認められ, 治療中の死亡が

2.8% vs 1.0% ( $p=0.008$ ) と有意に多かった。

以上より stage III 結腸癌の補助化学療法として IFL 療法は行うべきではないと結論づけられた。

IFL 療法は、5-FU をポーラスで週 1 回投与するスケジュールであるが、転移性大腸癌での検討で、5-FU の投与方法は急速静注より持続静注型のほうが、効果が高く毒性が少ないことが示されている。補助化学療法でも、持続静注型の 5-FU/LV は急速静注型の 5-FU/LV と効果は同等で毒性が少ないことが報告されている<sup>25)</sup>。

この持続静注型 5-FU/LV 療法 (LV5FU2 療法など) に CPT-11 を付加したものが Douillard 療法や FOLFIRI 療法である。stage II/III 結腸癌を対象とした、FOLFIRI 群と FU5LV2 群の比較試験 (PETACC-3 や ACCORD-2 trial) は症例集積が終わり、解析結果が近々発表される見込みである。

## 2. I-OHP/5-FU/LV (FOLFOX4) 療法

オキサリプラチンは日本で開発された第三世代のプラチナ製剤であり、持続静注型の 5-FU/LV との併用療法 (FOLFOX4 療法) が 5-FU/LV と比較して、生存期間に差はないものの、奏効率と無増悪期間で有意に良好であると報告された<sup>26)</sup>。さらに、2002 年 ASCO において、N9741 trial の結果が発表され、CPT-11/5-FU/LV (IFL)、I-OHP/5-FU/LV (FOLFOX4)、L-OHP + CPT-11 (IROX) の 3 群比較において、FOLFOX4 が奏効率、無増悪生存期間、生存期間の中央値のいずれにおいても他の療法より優れており、かつ毒性が少ないことが示され、国際的標準治療は I-OHP/5-FU/LV 併用療法 (FOLFOX4) と考えられるようになった<sup>27)</sup>。

Stage II/III の結腸癌を対象に、この FOLFOX4 療法とオキサリプラチンを含まない LV5FU2 療法を用いた術後補助化学療法の第 III 相試験 (MOSAIC trial) が行われ、2003 年 ASCO においてはじめて中間解析が報告された (表 2)。3 年生存率には有意差は認められなかったが、FOLFOX4 群では primary endpoint である 3 年無病生存率が有意に良好であり、23% の再発リスク減少が認められた。安全性に関しては、好中球減少、発熱性好中球減少、血小板減少、悪心、嘔吐、下痢といった毒性は FOLFOX4 群でより高率に認められた。また、オキサリプラチンに特徴的な知覚性末梢神経障害については、12.4% に grade 3 の毒性が出現したが、1 年後にはほとんどが grade 1 以下に軽快していた。All cause mortality は両群とも 0.5% と変わらず、FOLFOX4 療法は安全に施行できると結論づけ

られた<sup>28)</sup>。

5-FU/LV 療法より優れた有効性が示されているが、実際に 6 カ月の補助化学療法を行う場合、神経毒性の蓄積性は重要な問題と思われる。オキサリプラチンの投与総量が 800mg を超えると神経毒性が出現するといわれており、FOLFOX4 療法 (I-OHP 85mg/m<sup>2</sup> を 2 週毎に投与) を 12 サイクル続ける間に減量や休薬が必要になると予想される。

急速静注の 5-FU/LV 療法 (RPMI レジメン) と、それにオキサリプラチンを加えた治療法を比較した NSABP C-07 trial も 2000 年より行われ、近々結果が報告される見込みである。

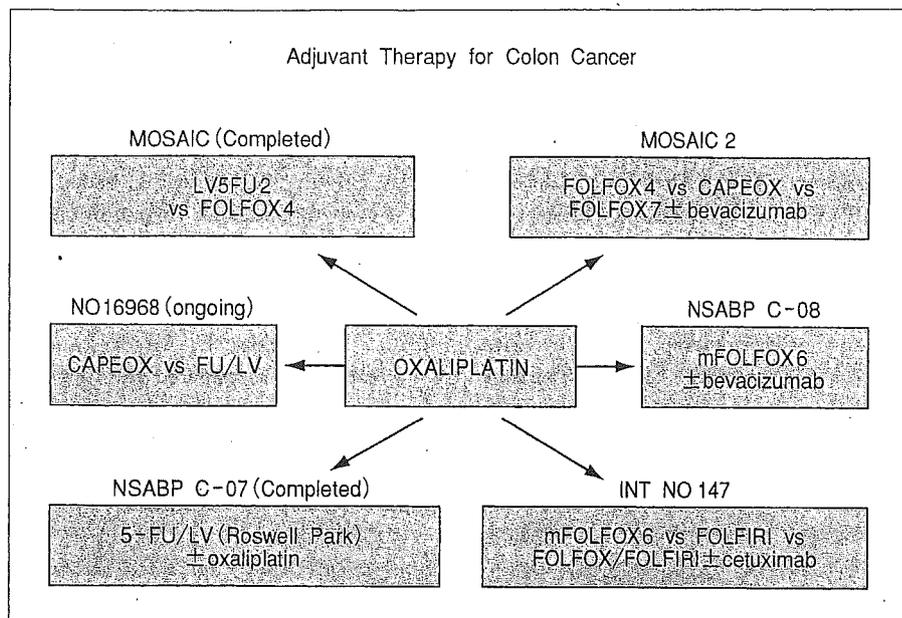
## 肝転移治療切除例に対する補助化学療法

肝転移は大腸癌の転移部位としてもっとも多く、かつ転移巣の切除により長期延命が得られる可能性があるという臨床的特徴がある。肝切除後の 5 年生存率は 20~50% である。大腸癌の治療成績のさらなる向上のためには今後、転移・再発例に対する治療成績を上げることが重要となってきた。肝切除後の再発は残肝再発が 40% 以上、次いで肺転移が 20~30% にみられ、肝切除後はこの 2 つの再発予防が課題となる。肝切除後の補助療法は主に残肝再発の予防を目的としてこれまで 5-FU を主体とした肝動注療法が行われてきたが、肺転移などの血行性転移を防ぐことができず、有用性は確立していない。

現在 EORTC では、切除可能肝転移例において手術単独群を対照とした FOLFOX 療法の術前+術後補助化学療法の有用性を検証する、大規模な無作為化比較試験 (EORTC40983) が行われている。また、JCOG 大腸癌外科グループでは現在、同時性・異時性肝転移治療切除後の補助化学療法として、手術単独群を対照とした FOLFOX6 療法の比較試験が計画されている。

## 術後補助化学療法の臨床試験の今後

この数年の間に大腸癌の標準治療に分子標的治療薬 (抗 EGFR 抗体や抗 VEGF 抗体) が組み込まれるようになり、術後補助化学療法でもその効果を検証する試験がすでにいくつも進行している。フランスにおいて、FOLFOX4 対 CAPEOX (カペシタピン+オキサリプラチン) 対 3 カ月の FOLFOX7 (I-OHP 130mg/m<sup>2</sup>, 2 週毎) ± bevacizumab の比較試験 (MOSAIC-2) が進行中である。アメリカでも同様に mFOLFOX6 療法 (I-OHP 85mg/m<sup>2</sup>, 2 週毎) ± bevacizumab の比較試験



[http://www.medscape.com/viewarticle/473658\\_16](http://www.medscape.com/viewarticle/473658_16) より転載

図1 今後の大腸癌術後補助化学療法の方向性を示唆する比較試験

(NSABP C-08) や mFOLFOX6 対 FOLFIRI 対 mFOLFOX6/FOLFIRI (3 カ月毎) ± cetuximab の比較試験 (NO147) が進行中である。これらはいずれも stage III 結腸癌を対象としている (図1)。

今後の大腸癌術後補助化学療法の臨床試験では、多剤併用療法により有効性を高めていくというのは当然の方向と思われるが、簡便性の向上 (経口抗癌剤の役割)、治療期間や毒性の短縮 (MOSAIC-2)、治療の個別化 (予後因子や分子マーカーなど) なども考慮したデザインで行われていくことになるであろう。

### おわりに

大腸癌に対する化学療法はこの10年足らずの間に大きく進歩した。大腸癌術後補助化学療法についての国内外の比較試験を検証してみると、stage III 結腸癌治療切除後の補助化学療法のみが現時点において確立された治療である。本邦においても、現時点では5-FU/LV 療法、6 カ月間が推奨されるものと考えられる。Stage II 結腸癌症例に対する補助化学療法の意義については未だ十分に検証されておらず、今後の課題である。直腸癌については、欧米と本邦で補助療法の開発の方向性が異なっているため、本邦での標準治療を示すことが困難であるが、現時点ではUFTなどの経口抗癌剤または5-FU/LV 療法が推奨されるものと考えられる。

今後の臨床試験では、遺伝子発現異常や標的分子をターゲットとした個別治療も導入されていくであろう。

う。日本の臨床試験は残念ながら欧米に遅れをとっているが、国内事情に合わせて独自に進める研究と同時に国際的標準治療を早期に導入する努力も必要と思われる。

### 【文 献】

- 1) Moertel, C. G., Fleming, T. R., Macdonald, J. S., et al. : Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma : A final report. *Ann. Intern. Med.*, 122 : 321~326, 1995.
- 2) Haller, D. G., Catalano, P. J., Macdonald, J. S., et al. : Fluorouracil (FU), leucovorin (LV) and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer : Five-year final report of INT-0089. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 17 : 256a, 1998 (abstr. 982).
- 3) O'Connell, M. J., Laurie, J. A., Kahn, M., et al. : Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J. Clin. Oncol.*, 16 : 295~300, 1998.
- 4) Wolmark, N., Rockette, H., Mamounas, E., et al. : Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, fluorouracil leucovorin and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon : Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J. Clin. Oncol.*, 17 : 3553~3559, 1999.
- 5) QUASAR Collaborative Group : Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer : A randomised trial. *Lancet*, 355 : 1588~1596, 2000.
- 6) Porschen, R., Bermann, A., Loffler, T., et al. : Fluorouracil plus leucovorin as effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer : Results of the trial adjCCA-01." *J. Clin. Oncol.*, 19 : 1787~1794, 2001.

- 7) Arkenau, H. T., Bermann, A., Rettig, K., et al. : 5-Fluorouracil plus leucovorin is an effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer : Long-term follow-up results of the adjCCA-01 trial." *Ann. Oncol.*, 14 : 395~399, 2003.
- 8) International Multicentre Pooled Analysis of B<sub>2</sub> Colon Cancer Trials (IMPACT B<sub>2</sub>) Investigators : Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B<sub>2</sub> colon cancer. *J. Clin. Oncol.*, 17 : 1356~1363, 1999.
- 9) Mamounas, E., Wieand, S., Wolmark, N., et al. : Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer : Results from four national surgical adjuvant breast and bowel project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J. Clin. Oncol.*, 17 : 1349~1355, 1999.
- 10) 北條慶一, 梶谷 鑛 : 大腸癌の補助化学療法 (梶谷班一次方式) の成績 ; 厚生省がん研究助成金による大腸癌各種治療法に関する総合的研究班 (班長 梶谷 鑛) の第一次共同研究の報告. *癌と化学療法*, 13 : 3063~3073, 1986.
- 11) The Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan : Five-year results of a randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy for curatively resected colorectal carcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 25 : 91~103, 1995.
- 12) 浜田知久馬, 坂本純一, 小平進, 他 : 大腸癌に対する補助化学療法のメタアナリシス. *癌臨床・生物統計研誌*, 18 : 35~38, 1998.
- 13) Sakamoto, J., Ohashi, Y., Hamada, C., et al. : Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer : 5-year results from three randomized trials. *J. Clin. Oncol.*, 22 : 484~492, 2004.
- 14) Akasu, T., Moriya, Y., Yoshida, S., et al. : NSAS-CC Group. Adjuvant oral uracil and tegafur (UFT) improves survival after complete mesorectal excision (ME) for pathologic TNM stage III rectal cancer (RC) : Results of the National Surgical Adjuvant Study (NSAS)-Colorectal Cancer (CC) 01 randomized trial." *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)*, 22 (14S) : 3524, 2004.
- 15) Douillard, J. Y., Hoff, P. M., Skillings, J. R., et al. : Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 20 : 3605~3616, 2002.
- 16) Carmichael, J., Popiela, T., Radstone, D., et al. : Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 20 : 3617~3627, 2002.
- 17) Shirao, K., Hoff, P. M., Ohtsu, A., et al. : Comparison of the efficacy, toxicity, and pharmacokinetics of a uracil/tegafur (UFT) plus oral leucovorin (LV) regimen between Japanese and American patients with advanced colorectal cancer : Joint United States and Japan study of UFT/LV. *J. Clin. Oncol.*, 22 : 3466~3474, 2004.
- 18) Wolmark, N., Wieand, S., Lembersky, B., et al. : A phase III trial comparing oral UFT to FULV in stage II and III carcinoma of the colon : Results of NSABP Protocol C-06. *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)*, 22 (14S) : 3508, 2004.
- 19) Hoff, P. M., Ansari, R., Batist, G., et al. : Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer : Results of a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.*, 19 : 2282~2292, 2001.
- 20) Van Cutsem, E., Twelves, C., Cassidy, J., et al. : Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer : Results of a large phase III study. *J. Clin. Oncol.*, 19 : 4097~4106, 2001.
- 21) Cassidy, J., Scheithauer, W., McKendrick, J., et al. : Capecitabine (X) vs bolus 5-FU/leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study) : Efficacy results of a phase III trial. *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)*, 22 (14S) : 3509, 2004.
- 22) Saltz, L. B., Cox, J. V., Blanke, C., et al. : Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 343 : 905~914, 2000.
- 23) Douillard, J. Y., Cunningham, D., Roth, A. D., et al. : Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : A multicentre randomised trial. *Lancet*, 355 : 1041~1047, 2000.
- 24) Saltz, L. B., Niedzwiecki, D., Hollis, D., et al. : Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)*, 22 (14S) : 3500, 2004.
- 25) Andre, T., Colin, P., Louvet, C., et al. : Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer : Results of a randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 21 : 2896~2903, 2003.
- 26) de Gramont, A., Figer, A., Seymour, M., et al. : Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 18 : 2938~2947, 2000.
- 27) Goldberg, R. M., Sargent, D. J., Morton, R. F., et al. : A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 22 : 23~30, 2004.
- 28) Andre, T., Boni, C., Mounedji-Boudiaf, L., et al. : Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N. Engl. J. Med.*, 350 : 2343~2351, 2004.