14 指 - 3 消化器悪性腫瘍に対する標準的治療の確立のための多施設共同研究

主任研究者 国立がんセンター東病院 大 津 敦

研究成果の要旨

本年度は、JCOG9206-2(漿膜浸潤陽性胃がんに対する手術単独と術後補助化学療法の比較試験)の最終解析が行われ、両群の生存率に有意差がなく依然手術単独が標準治療であると結論された。また、JCOG9907(切除可能進行食道がんに対する術前対術後化学療法の二群比較) JCOG9912(切除不能胃がんに対する全身化学療法の三群比較)およびJCOG0106MF(胃がん腹膜播種例に対する5FU単独群と5FU+MTX療法群との第 相比較試験)の3本の第 相試験で中間解析が行われ、すべて目標症例数までの登録継続が決定しており、いずれも平成17年度中に登録終了予定である。JCOG0110MF(切除可能進行胃がんに対して脾摘を行うか否かを比較する第 相試験)も順調に症例集積中である。さらに、新たな第 / 相試験としてJCOG0303(局所進行食道がんに対する低用量と標準用量の化学放射線療法の比較試験)が開始された。食道がんでは、stage I 症例に対する化学放射線療法の第 相試験(JCOG9708)で良好な成績が得られ、さらに切除可能スキルス胃がんに対するS-1+CDDPによる術前化学療法の第 相試験(JCOG0210MF)も終了し、いずれも手術単独との比較試験がまもなく開始される予定である。他にも17年度の登録開始を目標として内視鏡治療の2本の第 相試験、胃がん化学療法の第 相比較試験、膵がん・頭頸部がんの第 相試験プロトコールを作成中である。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
大 津 敦	国立がんセンター東病院 部長	消化器がんの標準的治療の研究およびその総括
朴 成 和	静岡県立静岡がんセンター 部長	消化器がんに対する化学療法の研究
斎 藤 博	山形がん・生活習慣病センター 部長	消化器がんに対する化学療法の研究
白尾 國昭	国立がんセンター中央病院 医長	消化器がんに対する化学療法の研究
傳田 忠道	千葉県立がんセンター 医長	消化器がんに対する化学療法の研究
土井 俊彦	*1国立がんセンター東病院 医員 *2 " 医長	消化器がんに対する化学療法の研究
山口 研成	埼玉県立がんセンター 医長	消化器がんに対する化学療法の研究
滝内 比呂也	大阪医科大学第二内科 講師	消化器がんに対する化学療法の研究
荒井 保明	*3愛知県がんセンター 部長	消化器がんに対する化学療法の研究
稲葉 吉隆	*4愛知県がんセンター 医長 *5 " 部長	消化器がんに対する化学療法の研究
金子 和弘	昭和大学第二内科 助手	消化器がんに対する化学療法の研究
兵頭 一之介	四国がんセンター	消化器がんに対する化学療法の研究
吉田 元樹	*6熊本地域医療センター 医員 *7 " 医長	消化器がんに対する化学療法の研究
安藤 暢敏	東京歯科大学市川総合病院 教授	食道がんの集学的治療の研究
中村 努	東京女子医科大学 准講師	食道がんの集学的治療の研究

篠田 雅幸	愛知県がんセンター 部長	食道がんの集学的治療の研究
加藤 抱一	国立がんセンター中央病院 部長	食道がんの集学的治療の研究
石田 薫	岩手医科大学附属病院 助教授	食道がんの集学的治療の研究
青山 法夫	神奈川県立がんセンター 部長	食道がんの集学的治療の研究
小澤 壯治	慶應義塾大学医学部 講師	食道がんの集学的治療の研究
笹子 充	国立がんセンター中央病院 部長	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究
谷川 允彦	大阪医科大学 教授	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究
北村 正次	都立墨東病院 院長	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究
斎藤 俊博	仙台医療センター 医長	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究
竹中 温	京都第二赤十字病院 副院長	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究

- *1：平成16年4月1日～平成16年12月31日
- *2：平成17年1月1日～平成17年3月31日
- *3：平成16年4月1日～平成16年5月31日
- *4：平成16年6月1日～平成16年7月31日
- *5：平成16年8月1日～平成17年3月31日
- *6：平成16年4月1日～平成16年8月31日
- *7：平成16年9月1日～平成17年3月31日

総括研究報告

1 研究目的

わが国は消化器悪性腫瘍の好発国であり、がん死亡の半数以上を占めている。これらに対する標準的治療としてはこれまで外科治療が唯一無二とされてきたが、最近の化学療法をはじめとする内科的治療の進歩に伴って治療選択の幅は大きく拡大している。また、この間、外科切除に化学療法や放射線治療を組み合わせた集学的治療も次々と開発され、手術法そのものについてもより侵襲の少ない術式の工夫がなされてきた。この様な新規に開発された治療法の有効性を正しく評価するには、科学的、合理的に計画された臨床試験を厳格に行い、その結果を客観的に判断する以外に方法がない。本研究班では本邦における消化器がん治療の代表的施設を班員あるいは研究協力施設として登録し、JCOG 消化器グループとして多施設共同研究を行うことで、食道がん、胃がん、大腸がんなどに対する新規治療法の開発と標準的治療法の確立を目的としている。

2 研究成果

(1) 食道がんグループ

1)第 相試験： JCOG9907(clinical stage II-IIIに
対する5-FU+CDDPの補助化学療法の術前投与群と術後投
与群との無作為化比較試験)は、平成12年5月より登録を

開始しており、17年3月末現在252例の登録が得られている(目標症例数:330例)。16年3月に行った中間解析の結果、早期中止は勧告されず、目標症例数までの登録を継続することが指示されている。本臨床試験では術前治療による手術の遅れを懸念する被験者の存在などから予定集積ペースを下回り、登録期間を延長しているが、17年度中の登録終了が期待されている。なお、現時点まで治療関連死亡は1例(術後気管支壊死:効果安全性委員会では試験の続行を承認)のみであり、試験全体は安全に遂行されている。 JCOG0303(局所進行食道がんに対する低用量と標準用量の化学放射線療法の比較試験)を、平成17年3月より登録開始している。本試験は5-FU+CDDPを標準量で行う群と低用量で行う群との治療成績を比較する試験であり、本邦で汎用されている低用量5-FU+CDDPの評価を行う初めての本格的な比較試験である。本試験は第 Ⅰ/Ⅲ相試験のデザインを用いているが、17年3月末現在26例の登録と、予定集積ペースを下回っているが、現時点まで治療関連死亡の報告はなく安全に遂行している。

2)第 相試験： JCOG9708(Stage 食道がんに対する化学放射線療法の第 相試験)は平成12年7月に登録終了となった。本試験の近接成績については既に「10-8:日月班」の研究報告に詳述しているが、登録症例は引き続き経過観察中であり、遠隔成績と晩期有害事象の評価

を行っている。17年3月現在、確定4年生存率は80.5%、推定5年生存率75.5%と、国立がんセンター中央病院における過去の外科切除成績とほぼ同等の治療成績が得られている。

3)新規プロトコルの開発： JCOG9708での化学放射線療法が外科手術成績に匹敵する成績を得ていることから、本stageを対象とした外科手術と化学放射線療法の第 相比較試験を消化器がん内科グループとの共同で計画し、17年中に登録開始予定である。化学放射線療法の普及とともに、同治療後の遺残・再発例に対するサルベージ手術の試みがなされてきていることから、サルベージ手術の安全性と効果を見る第 相試験を計画中である。

(2) 胃がん外科グループ

1) 第 相試験： 術中肉眼診断による漿膜浸潤陽性例に対する手術単独と術後補助化学療法(5FU+CDDP + UFT)との無作為化比較試験を行うJCOG 9206-2は、平成10年3月(n=268)に登録を終了し、16年7月に最終解析を行った。その結果、手術単独群(n=133)と補助化学療法群(n=135)の5年生存率は60.9%、62.0%と差が認められず、補助化学療法の効果は証明されなかった。大動脈周囲リンパ節郭清(D4)を行うか行わない(D2)かを無作為に比較することでD4郭清の臨床的意義を検討するJCOG9501には、すでに平成13年4月に登録終了(523例)した。平成16年3月に第2回の中間解析を行ったが早期中止は勧告されず、18年4月に最終解析予定である。3cm以内の食道浸潤例に開胸術を行うか横隔膜切開術を行うかを無作為化するJCOG9502は対象例が予想外に少なく症例の集積状況がきわめて不良であった。しかし、15年12月に167例と当初の予定症例の半数を越えた時点で中間解析を行ったところ、良好な予後を見込んでいた開胸群が非開胸群の生存期間を下回り、両者が逆転する確率が5%以下であることから早期中止を勧告された。従って本対象例では非開胸が標準治療と判断された。これまで胃上部の進行がんの手術に際しては郭清を確実にするため脾摘を行ってきたが、その生存に対するインパクトについては欧米を含めて論議を呼んでいる。この点について明確な回答を得るため、平成14年6月より脾摘を行うか否かを無作為に比較する第 相試験(JCOG0110-MF：目標症例数500例、脾摘の優越性を検定)を開始した。17年3月末現在200例が登録されている。

2) 第 相試験： cN3及びbulky N2症例に対してCPT-11 + CDDPを術前投与するJCOG0001は、平成13年8月より登録(目標症例数：60例)を開始したが、平成15年3月に55

例を集積した段階で3例目の治療関連死亡を認めた。この時点で試験続行の可否について効果安全性委員会で論議されたが、既に有効性については検討可能な症例数に達していたこともあり、早期中止とした。現在予後経過を追跡中である(平成16年11月時点のMSTは1.22年、2年生存率は38%)。JCOG0001で、術前化学療法のレジメンの安全性に問題があったことから、レジメンをTS-1+CDDPに変更し、再度第 相試験(JCOG0405)を17年2月より登録開始している。切除可能大型3型・4型進行胃がんに対してTS-1 + CDDPにて術前化学療法を行うJCOG0210-MFは平成15年3月より登録開始となり、同年12月目標症例数(50例)に達し登録を終了した。本試験においては、治療関連死亡は発生しておらず、安全性は問題がなく終了している。現在追跡観察中であり、18年12月に最終解析予定である。早期胃がんにおけるセンチネルリンパ節の臨床的意義を確認するための妥当性研究(JCOG0302)を、16年5月より登録開始しており、17年3月末現在276例(目標症例1550例)の登録があり、さらに症例を集積中である。

3) 新規プロトコルの開発：現在、JCOG0201-MFでTS-1+CDDPによる術前化学療法の安全性が確かめられたことから、同対象例に対する術前TS-1+CDDPと手術単独との第 相比較試験が計画され、まもなく登録開始予定である。

(3) 消化器がん内科グループ

1) 第 相試験： 切除不能進行胃がんを対して、5-FU単独群を対照群としてTS-1単 独群およびCPT-11 + CDDP群それぞれの有効性を比較(前者は非劣性、後者は優越性の検討)するJCOG9912は平成12年11月より登録を開始し、平成17年3月末現在510例と予定集積ペースを維持している。すでに16年3月に行われた中間解析においても早期中止は勧告されなかった。安全性については治療関連死亡の疑いが2例を数えているが、効果安全性委員会で試験の継続には問題なしと判定されている。また、全例の50%生存期間は349日、1年生存率は46%と当初の設定を大幅に越えているため、検出力不足が懸念されたことから目標症例数を450例から690例に大幅に増やすプロトコル改訂を行ったが、症例集積の向上から17年度中の登録終了が見込まれている。胃がん腹膜播種例に対して5-FU単独投与群と5-FU + MTX療法群とを比較するJCOG0106-MF(目標症例数：160例)は、平成14年11月より登録を開始し、平成17年3月末現在で130例の登録を得ている。すでに16年9月に中間解析を行い、目標症例登録

まで試験継続することが決定されている。現時点まで治療関連死亡が疑われる症例は1例のみであり、安全性も問題なく遂行されている。本試験は胃がんの腹膜播種例を対象とした世界で初めての第 相試験であり、結果が大いに注目される。

2) 第 相試験： JCOG9906 (Stage 、 食道がんに対する化学放射線療法：5-FU+CDDP+RT) は、平成12年4月より登録を開始し(目標症例数：75例)、平成14年2月予定を上回る集積ペースで登録を終了した。現在経過観察中であり、まもなく最終解析予定である。本試験の結果から、化学放射線療法の位置づけが示されることが期待される。

3) 第 / 相試験： 大腸がん肝転移例に対する CPT-11 (静注) + 5-FU (肝動注) 療法の第 / 相試験 (JCOG 0208-D1) は平成15年10月から登録を開始しており、17年3月末現在10例の登録が得られている。現在 level 3での登録を行っているが、症例集積ペースが遅れており、参加施設の拡大を検討している。

4) 新規プロトコルの開発： 胃がん腹膜播種例の二次治療として best available 5-FU レジメン対 weekly taxol との無作為化比較第 相試験が、まもなく登録開始予定である。 stage 食道がんの内視鏡的粘膜切除可能例を対象として、術後に確定する深達度に従って経過観察(粘膜内がん)、予防的放射線化学療法(smがん垂直断端陰性)、根治的放射線化学療法(smがん垂直断端陽性)を行い、3年生存率によって治療効果を評価する第 相試験を計画中である。本試験は JCOG9703の結果、原発巣での再発が多かったことへの反省から、より確実な治療法の開発をめざそうとするものである。

早期胃がんに対する内視鏡的粘膜切除の適応拡大を目指した第 相試験のプロトコル作成中であり、17年度中の登録開始を目指している。本試験は本邦で広く普及しつつある粘膜切開剥離法を用いる予定であり、世界にも類をみない試験として注目される。 局所進行膵がんに対する gemcitabine 単独療法による第 相試験を、JCOG での膵がんに対する初の試験として 17 年度中に開始予定である。 局所進行頭頸部がんに対する TS-1+CDDP + 放射線照射の第 相試験を計画し、新たな組織構築を図りながらプロトコル作成中である。本試験は国立がんセンター東病院での第 I/ 相試験で極めて高い CR 率が得られており、大いに期待される治療法である。

3 倫理面への配慮

本研究の倫理面への配慮については指 14-4「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究班」で組織された JCOG 臨床試験審査委員会と、各施設における倫理審査委員会の二重の承認を得ることとしている。また、高度な薬物有害反応 や治療関連死亡については JCOG 効果安全性評価委員会に緊急報告を含めて報告することとしている。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Nagashima F, Ohtsu A, et al. Japanese nation-wide post marketing survey of S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 8: 6-11. 2005.
2. Ohtsu A. Current status and perspectives of chemoradiotherapy: esophageal cancer. *Int J Clin Oncol* 9: 444-450. 2004
3. Yoshida M, Ohtsu A, Boku N, Shirao K, Hyodo I, et al. Long-term Survival and Prognostic Factors in Patients with Metastatic Gastric Cancers Treated with Chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study. *Jpn J Clin Oncol* 34(11): 654-659, 2004.
4. Tahara M, Boku N, Ohtsu A, et al. Expression of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, dihydropyrimidine dehydrogenase, E2F-1, Bak, Bcl-X, and Bcl-2, and clinical outcomes for gastric cancer patients treated with bolus 5-fluorouracil. *Oncology Report* 11: 9-15, 2004.
5. Muro K, Boku N. et al. A Phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Annals of Oncology*. 15: 955-959, 2004.
6. Boku N. Chemotherapy for metastatic gastric cancer results from clinical trials in Asia, *Cancer Reviews: Asian Pacific* 2(1): 61-67, 2004.
7. Shirao K, 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: 3466-474, 2004
8. Yamao T, Shirao K, Ohtsu A, Hyodo I, Saito H, et

- al, Phase II Study of Sequential Methotrexate and 5-Fluorouracil Chemotherapy Against Peritoneally Disseminated Gastric Cancer with Malignant Ascites: a Report From the Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG 9603 Trial Jpn J Clin Oncol 2004;34(6):316-322
9. Matsumura Y, Shirao K, et al. Phase I and Pharmacokinetic study of MCC-465 of doxorubicin(DXR) encapsulated in PEG immunoliposome, in patients with metastatic stomach cancer. Annals of Oncology. 15:517-525, 2004.
 10. Shirao K, Ohtsu S, et al. Phase II study of oral S-1 for metastatic colorectal cancer. CANCER. 100: 2355-2361, 2004.
 11. Sai K, Shirao K, et al. UGT1A1 Haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese patients with cancer. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 75(6):501-515, 2004.
 12. Shirao K, P. M. Hoff, A. et al. Comparison of the Efficacy, Toxicity, and Pharmacokinetics of a Uracil/tegafur plus Oral Leucovorin Regimen between Japanese and American Patients with Advanced Colorectal Cancer: Joint USA and Japan Study of UFT / LV. Journal of Clinical Oncology. 22(17):3466-3474, 2004.
 13. Fukushima Uesaka H, Shirao K, et al. Genetic Variations of the AHR Gene Encoding Aryl Hydrocarbon Receptor in a Japanese Population. Drug Metabol Pharmacokin. 19(4):320-326, 2004.
 14. Hosokawa A, Shirao K, et al. Long-term survivor of gastric small cell carcinoma. Hepato-Gastroenterology 51:1567-1570, 2004.
 15. Hamaguchi T, Shirao K, et al. Antitumor effect of MCC-465, pegylated liposomal doxorubicin tagged with newly developed monoclonal antibody GAH, in colorectal cancer xenografts. Cancer Sci. 95(7):608-613, 2004.
 16. Fukushima Uesaka H, Shirao K, et al. Haplotypes of CYP3A4 and their close linkage with CYP3A5 haplotypes in a Japanese population . HUMAN MUTATION Mutation in Brief. (In press)
 17. Goto A, Shirao K, et al. Phase I/II study of irinotecan, 5-fluorouracil, and l-leucovorin combination therapy (modified Saltz regimen) in patients with metastatic colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 9:364-368, 2004.
 18. Hosokawa A, Shirao K, et al. Prognostic significance of thymidylate synthase in patients with metastatic colorectal cancer who receive protracted venous infusions of 5-fluorouracil. Int J Clin Oncol. 9:388-392, 2004.
 19. Matsumura Y, Shirao K, et al. Phase I clinical trial pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin. British Journal of Cancer. 91:1775-1781, 2004.
 20. Yonemori K, Shirao K, et al. Retrospective analysis of clinical results and predictors of response in chemo-naive patients with advanced gastric cancer treated with S-1, an oral fluoropyrimidine derivative, as single-agent chemotherapy. Gastric Cancer 7: 204-210, 2004
 21. Kawai H, Doi T, et al., Efficacy and safety profile of S-1 in patients with metastatic gastric cancer in clinical practice: results from a post-marketing survey. Gastric Cancer,6(1):19-23,2003
 22. Hattori S, Doi T, et al., EMR as salvage treatment for patients with locoregional. GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY,58(1):65-70,2003
 23. Ishikubo T, Yamaguchi K, et. al. The clinical features of rectal cancers with high-frequency microsatellite instability (MSI-H) in Japanese males. Cancer Lett. 8;216(1):55-62, 2004
 24. Sumitsuji I, Yamaguchi K et. al. Frequent genomic disorganisation of MLH1 in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) screened by RT-PCR on puromycin treated samples. J Med Genet. 40(3):e30, 2003.
 25. Koizumi W, Takiuchi H, et al. Efficacy and tolerability of cancer pain management with controlled-release oxycodone tablets in opioid-naive cancer pain patients, starting with 5 mg tablets. Jpn J Clin Oncol. 34(10):608-14, 2004

26. Inaba Y, Arai Y, et al. Transcatheter arterial embolization for external iliac artery hemorrhage associated with infection in postoperative pelvic malignancy. *J Vasc Interv Radiol*. 15(3): 283-287, 2004
27. Inaba Y, Kamata M, et al. Cervical oesophageal stent placement via a retrograde transgastric route. *Br J Radiol*. 77(921): 787-989, 2004
28. K Kaneko, T Kurahashi, et al. Pathological features and genetic alterations in colorectal carcinomas with characteristics of nonpolypoid growth. *Brit J Cancer*, 91: 312-318, 2004.
29. Konishi K, Kaneko K, et al. Ileocolic intussusception. *Gastrointest Endosc*, 60: 261-262, 2004.
30. K Konishi, K Kaneko, et al. Molecular difference between sporadic serrated and conventional colorectal adenoma. *Clin Cancer Res*, 10: 3082-3090, 2004
31. A Katagiri, K Kaneko, et al. Lugol-Staining Pattern in Background Epithelium of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Hepato-Gastroenterol*, 51: 713-717, 2004
32. Hirao K, Hyodo I, et al. Unresectable alpha fetoprotein-producing gastric cancer successfully treated with irinotecan and mitomycin C after S-1 failure. *Internal Medicine*, 43(2):106-10, 2004.
33. Muro K, Hyodo I, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol*, 15(6):955-9, 2004.
34. Nishina T, Hyodo I, et al. The ratio of thymidine phosphorylase to dihydropyrimidine dehydrogenase in tumour tissues of patients with metastatic gastric cancer is predictive of the clinical response to 5'-deoxy-5-fluorouridine. *Eur J Cancer*, 40(10):1566-71, 2004.
35. Shirao K, Hyodo I, 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(17):3466-3474, 2004.
36. Hirasaki S, Hyodo I, et al. Seronegative alpha-fetoprotein-producing early gastric cancer treated with endoscopic mucosal resection and additional surgery. *Intern Med*, 43(10):926-30, 2004.
37. Hirasaki S, Hyodo I, et al. Efficacy of clinical pathway for the management of mucosal gastric carcinoma treated with endoscopic submucosal dissection using an insulated-tip diathermic knife. *Intern Med*, 43(12):1120-5, 2004.
38. Morita T, Hyodo I, et al. Association between hydration volume and symptoms in terminally ill cancer patients with abdominal malignancies. *Ann Oncol*, Jan 31; [Epub ahead of print]
39. Ishida K, Ando N, Shinoda M, et al, Phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus : a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG)/ Japan Clinical Oncology Group Trial (JCOG9516). *Jpn J Clin Oncol*, 34(10):615-619, 2004.
40. Nakamura T, et al. Detection of bone marrow micrometastasis in esophageal cancer patients by immunomagnetic separation. *Oncology Reports* 11: 999-1003, 2004.
41. Nakamura T, et al. Salvage esophagectomy after definitive chemotherapy and radiotherapy for advanced esophageal cancer. *American Journal of Surgery* 188: 261-266, 2004.
42. Nakamura T, et al. Expression of p21Waf1/Cip1 predicts response and survival of esophageal cancer patients treated by chemoradiotherapy. *Diseases of the Esophagus* 17: 315-321, 2004.
43. Ishizaki K, Shinoda M, et al. FREQUENT SOMATIC MUTATIONS OF MITCHONDRIAL DNA IN ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA. *Int. J. Cancer*, 108:228-231, 2004.
44. Igaki H, Kato H et al. Improved survival for patients with upper and/or middle mediastinal lymph node metastasis of squamous cell carcinoma of the lower thoracic esophagus treated with 3-field dissection. *Annals of Surgery* 239:483-490, 2004.

45. Yachida S, Kato H et al. Adenosquamous carcinoma of the esophagus. Clinicopathologic study of 18 cases. *Oncology* 66:218-225, 2004.
46. Narikiyo M, Kato H et al Frequent and preferential infection of *Treponema denticola*, *Streptococcus mitis*, and *Streptococcus ngiosus* in esophageal cancers. *Cancer* 95:569-574, 2004.
47. Matsuda J, Ozawa S, et al. Significance of molecular metastasis in SN of esophageal and gastric cancer. *Annals of Surgical Oncology* 11(3 Suppl):250-254, 2004.
48. Takeuchi H, Ozawa S, et al. Loss of p16 expression is associated with vascular endothelial growth factor expression in squamous cell carcinoma of the esophagus. *International Journal of Cancer* 109(4):483-493, 2004.
49. Okamoto N, Ozawa S, et al. Metachronous gastric carcinoma from a gastric tube after radical surgery for esophageal carcinoma. *The Annals of Thoracic Surgery* 77(4):1189-1192, 2004
50. Mori K, Sasako M, et al. Highly specific marker genes for detecting minimal gastric cancer cells in cytology negative peritoneal washings. *Biochemical and Biophysical Research Communications(BBRC)*, 313: 931-937, 2004.
51. Ushijima T, Sasako M. Focus on gastric cancer. *Cancer Cell*, 5(2): 121-125, 2004.
52. Kinoshita T, Sasako M, et al. Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1(TS-1; tegafur, gimeracil, oteracil potassium) for gastric cancer. *Gastric Cancer*, 7: 104-109, 2004.
53. Hartgrink H.H, Sasako M, et al. Extend Lymph Node Dissection for Gastric Cancer: Who May Benefit? Final Results of the Randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 22(11): 2069-2077, 2004.
54. Sano T, Sasako M, et al. Gastric Cancer Surgery: Morbidity and Mortality Results From a Prospective Randomized Controlled Trial Comparing D2 and Extended Para-Aortic Lymphadenectomy - Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *Journal of Clinical Oncology*, 22(14): 2767-2773, 2004.
55. Degiuli M, Sasako M, et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: Interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomized surgical trial. *EJSO*, 30: 303-308, 2004.
56. Sayegh M.E, Sasako M, et al. TNM and Japanese staging systems for gastric cancer: how do they coexist? *Gastric Cancer*, 7: 140-148, 2004.
57. Sasako M. Role of surgery in multidisciplinary treatment for solid cancers. *Int J Clin Oncol*, 9(5): 346-351, 2004.
58. Katai H, Sasako M, et al. Gastric cancer surgery in the elderly without operative mortality. *Surgical Oncology*, 13: 235-238, 2004.
59. Saka M, Sasako M, et al. Pancreaticoduodenectomy for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, 8: 1-5, 2005.
60. Kubo M, Sasako M, et al. Increasing body mass index in Japanese patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*, 8: 39-41, 2005.
61. H.Okano, N.Tanigawa. Concomitant overexpression of cyclooxygenase-2 and its prognostic drawback in human gastric carcinoma expressing HER-2 or lacking Smad 4. *Clinical Cancer Research*. i10:6938-6945, 2004.
62. H.Meng, N.Tanigawa. Prognostic significance and different properties of survivin splicing variants in gastric cancer. *Cancer Letters*, 216,147-155, 2004.
63. E.Nomura, N.Tanigawa. Postoperative Evaluation of the jejunal Pouch Reconstruction Following Proximal and Distal Gastrectomy for Cancer. *Hepato-Gastroenterology*, 51:1561-1566, 2004.
64. Takenaka A, et al. 胃癌における thymidylate synthase dihydropyrimidine dehydrogenase活性の検討 京都府立医大雑誌, 113:753-760, 2004.

日本語論文

1. 加藤智恵子, 齋藤 博. 各論:H.pylori 感染率の減少により疾病構造は変化するか? *Helicobacter Research* 8(6) 31-35 2004.
2. 土井俊彦. 大腸癌 . 成人病と生活習慣病 34(1):129-132, 2004 .
3. 土井俊彦. 胃 MALT リンパ腫に対する分子生物学的マーカーからの層別化は可能か . 消化器科

- 38(1):13-20, 2004 .
4. 幕内博, 土井俊彦, 他 . 座談会 早期胃がんにおける切開・剥離法の位置づけと問題点 . 胃と腸 39(1):70-88, 2004 .
5. 遠藤久之, 土井俊彦, 他 . GIMT(gastrointestinal mesenchymal tumor) の非外科的治療 . 外科治療 90(5):861-866, 2004 .
6. 遠藤久之, 土井俊彦, 他 . 癌治療における Capecitabine . 癌治療と宿主 16(2):25-32, 2004 .
7. 遠藤久之, 土井俊彦, 他 . Bevacizumab を用いたがんに対する血管新生阻害剤治療 臨床試験の成績を中心に . がん分子標的治療 別冊 2(3):37-42, 2004 .
8. 土井俊彦 . 胃 MALT リンパ腫の治療法の選択 . 消化器内視鏡 16(9):1423-1429, 2004 .
9. 土井俊彦, 田尻久雄 . ポリペクトミー 第 1 章 胃 . 消化器治療内視鏡の基本手段 197-213, 2004 .
10. 土井俊彦, 大津敦 . 進行胃がんに対する IRESSA(gefitinib:ZD1839) の第 相臨床試験 . 血液・腫瘍科 48(6):593-597, 2004 .
11. 土井俊彦, 大津敦 . 個々の悪性リンパ腫の診断と治療/MALT リンパ腫 . 血液・腫瘍科 49:550-557, 2004 .
12. 志真泰夫, 山口研成, 他 . 末期癌患者における消化管閉塞に伴う消暑気象上に対する Octreotide Acetate の臨床試験 . 癌と化学療法 31(9), 2004 .
13. 滝内比呂也, 後藤昌弘, 他 . Second-line chemotherapy in gastric cancer . 癌と化学療法 . 32(1): 19-23, 2005 .
14. 塩崎道明, 滝内比呂也, 他 . Case of disseminated carcinomatosis of bone marrow with severe alkalinephosphatasia, manifested 10 years after resection of early gastric cancer . 日本消化器病学会雑誌 . 101(8):879-84, 2004 .
15. 太田俊輔, 滝内比呂也, 他 . A case of advanced gastric cancer with DIC treated by sequential MTX and 5-FU . 癌と化学療法 . 31(3):399-401, 2004 .
16. 平崎照士, 兵頭一之介, 他 . 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 . 日本消化器病学会雑誌 101:41-46, 2004 .
17. 多嘉良稔, 兵頭一之介, 他 . 温熱化学療法が有効であった末期胃癌の 1 例 . 日本ハイパーサーミア誌 20 (3) :179-187, 2004 .
18. 志真泰夫, 兵頭一之介, 他 . 末期癌患者における消化管閉塞に伴う消化器症状に対する Octreotide Acetate の臨床試験 . 癌と化学療法 31(9) :1377-82, 2004 .
19. 森脇俊和, 兵頭一之介, 他 . 術後再発・転移性隣癌に対する Gemcitabine Hydrochloride の検討 . 癌と化学療法 31(9) :1373-6, 2004 .
20. 仁科智裕, 兵頭一之介, 他 . フツ化ピリミジン系抗癌剤に治療抵抗性の転移性・再発大腸癌に対する Irinotecan Hydrochloride を用いた化学療法の治療成績 . 癌と化学療法 31(9) :1361-4, 2004 .
21. 山名秀明, 安藤暢敏 . 食道がんに対する術後補助化学療法の有効性 . 血液・腫瘍科 49(3) :311-316, 2004
22. 佐藤道夫, 安藤暢敏 . 進行食道癌に対する化学療法 . 外科 66(11):1254-1258, 2004
23. 佐藤道夫, 安藤暢敏 . 食道癌と化学療法 . 消化器内視鏡 16(12):1784-1789, 2004
24. 中村 努, 比較的まれな腫瘍の診断と治療 II Barrett 食道腺癌 . 癌と化学療法 31(3): 322-326, 2004 .
25. 波戸岡俊三, 篠田雅幸, 他 . 食道癌周術期における intensive insulin therapy の有用性に関する検討 . 日本消化器外科学会雑誌 37(10) : 159-1602, 2004 .
26. 深谷昌秀, 加藤抱一, 他 . 特集 消化管癌手術におけるコツ~ここが違う . 胃による食道再建術 . 手術 58 : 17-22 , 2004 .
27. 石田 薫 . 胸部食道癌治療の臨床研究 . 岩手医誌 56、2004 .
28. 青山法夫 : 食道がんの診断・治療、最近の進歩 . Vita 21 : 52-55 , 2004
29. 杉浦功一, 小澤壯治, 他 . 食道小細胞癌 1 切除例と文献報告例の検討 . 日本消化器外科学会雑誌 37(2):123-129, 2004
30. 杉浦功一, 小澤壯治, 他 . 上部消化管狭窄に対する内視鏡的治療 食道・噴門部悪性疾患に対する食道ステント治療 . 臨床消化器内科 19(10):1385-1389, 2004 .
31. 深川剛生, 笹子三津留, 他 . 第 3 章 胃癌の治療 3 . 開腹手術 (1) 進行癌に対する標準手術と拡大手術 . 臨床消化器内科 増刊号 (胃癌治療 update 2004) , 19(7): (883)123-(890)130, 2004 .
32. 深川剛生, 笹子三津留, 他 . 胃全摘術 . 手術 , 58(6) : 848-852, 2004 .
33. 深川剛生, 笹子三津留, 他 . 特集 : 術前・術後のサーベイランスプログラム . 胃 2 . 残胃癌 . 外科 , 65(12): 1388-1390, 2004 .
34. 深川剛生, 笹子三津留, 他 . 特集 胃癌 : 診断と治療の進歩 . 治療と予防の可能性 4 . 胃癌定型手術と手術成績 . 日本内科学会雑誌 , 94(1): 74-79, 2005 .
35. 下山直人, 笹子三津留, 他 . 終末期医療における

新たな展開 がんの Informed Consent の最近の変化
化癌と化学療法, 32(2): 152-155, 2005.

36. 谷川允彦. 胃癌. Pharma Medica, 22:39-42, 2004.
37. 谷川允彦. 胃癌. 補助化学療法における抗癌剤感受性試験の有用性を検証するための臨床試験のあり方. Biotherapy, 18(4):303-310, 2004.
38. 谷川允彦. 胃癌 腹腔鏡下手術と補助化学療法の最近の進歩. 日本外科学会雑誌, 105(9):489-493, 2004.
39. 谷川允彦. 残胃癌の治療 - 外科的治療. 胃と腸, 39(7):1043-1048, 2004.
40. 谷川允彦. 癌の診断・治療とDDS ~新しいMRI造影剤コンピデックスRによる胃癌のリンパ節転移診断~. 医薬ジャーナル Medical Front Line, 40(2):57-61, 2004.
41. 野村栄治, 谷川允彦. 抗癌剤. 消化器外科レビュー - 2004 - 最新主要文献と解説 -, 40-45, 2004
42. 井上暁, 北村正次: 胃癌の予後における thymidine phosphorylase 活性の意義. 日外科系連会誌, 29(1): 13-17, 2004.
43. 梅北信孝, 北村正次: 幽門下動脈および迷走神経腹腔枝を温存する腹腔鏡補助下幽門保存胃切除術. 日鏡外会誌 9(3): 341-344, 2004.
44. 下間正隆, 竹中温, 他当科におけるStage IV胃癌治療の現況 京都府立医大雑誌, 113: 627-633, 2004.