



Title	低容量シスプラチンと5-FUによる化学放射線同時併用療法-その1.食道癌に対する検討-
Author(s)	伊藤, 善之; 不破, 信和; 松本, 陽他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1999, 59(8), p. 395-401
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16345
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

低用量シスプラチンと5-FUによる化学放射線同時併用療法 -その1. 食道癌に対する検討-

伊藤 善之 不破 信和 松本 陽 浅野 晶子 笹岡 政宏

愛知県がんセンター放射線治療部

Concurrent Chemoradiotherapy Using Protracted Infusion of Low-dose CDDP and 5-FU and Radiotherapy for Esophageal Cancer

Yoshiyuki Itoh, Nobukazu Fuwa,
Akira Matsumoto, Akiko Asano
and Masahiro Sasaoka

[Purpose]We evaluated the effects and safety of concurrent chemoradiotherapy for patients with esophageal cancer.
[Materials and methods]Between March 1994 and April 1998, concurrent chemoradiotherapy using protracted infusion of low-dose cisplatin (CDDP: 3-6 mg/m²/24h), 5-fluorouracil (5-FU: 200 mg/m²/24h) and radiotherapy was given to 26 patients. The median age was 70 yr, with a range from 58 to 86 yr. With regard to TNM classification (1987), six patients were stage II, five stage III, and 15 stage IV. Radiotherapy was performed by external irradiation alone in 23 patients and external irradiation plus brachytherapy in three patients. One patient underwent surgery after a dose of 40 Gy owing to the possibility of idiopathic bleeding from the stomach.

[Results]Locally, primary effects resulted in complete response in 11 patients (42.3%) and partial response in 15 (57.7%). Acute toxicity was primarily hematologic. Leukopenia and thrombocytopenia of grade 3 or 4 occurred in eight (30.7%) and six (23.0%) of 26 patients, respectively. In patients administered CDDP at more than 5 mg/m²/day, hemotoxicity was severe because in five of the 10 patients administered 5 mg/m² CDDP and one of the two patients administered 6 mg/m² CDDP, thrombocytopenia of grade 3 or 4 occurred.

[Conclusion]Protracted infusion of low-dose CDDP and 5-FU with concomitant radiation therapy is effective, but from the point of acute toxicity, the optimal dose of CDDP and 5-FU needs further investigation.

Research Code No. : 605.5

Key words : Esophageal cancer, Chemoradiotherapy,
Low-dose cisplatin and 5-fluorouracil

Received Dec. 21, 1998; revision accepted March 23, 1999
Department of Radiation Oncology, Aichi Cancer Center Hospital

はじめに

食道癌は消化器癌のなかでも予後不良の疾患のひとつである。その大きな理由は早期より広範にリンパ節転移をきたしやすいこと、さらに症状が出現したときすでにその多くが進行癌の状態になっているためである。

いまの日本の現状では、食道癌に対する治療は早期を除き、耐術可能であれば手術が第一選択となる。したがって、われわれ放射線治療医は進行癌を扱うことが多く、実際、放射線治療の対象が根治照射例であったとしても、その大多数はT3, T4の局所進行例である^{1,2)}。局所進行例に対する放射線単独による局所制御率は不良であり、いかにして局所の一次効果を改善し、局所制御率を向上させるかが当面の重要な課題であるといってよい。

近年、放射線治療単独の治療成績向上を期待して、化学療法の併用がさかんに行われるようになり、その有用性を示す報告が多くみられる³⁾⁻¹²⁾。とりわけ、Herskovic⁶⁾らによる放射線単独とシスプラチン(CDDP)+5-fluorouracil(5-FU)の同時併用による第3相試験の報告により、化学療法併用の有用性は決定的となった。

しかし、これらの併用療法の多くは放射線単独療法と比較し有害反応が強い。したがって、高齢者あるいは基礎疾患などの合併症を有した症例を扱うことが多い今の日本の現状では、多くの症例がその適応から除外されてしまうため、必ずしも非切除食道癌全体の治療成績改善にはつながらない。非切除食道癌の成績向上のために、できるだけ少ない有害反応で抗腫瘍効果の高い併用療法を模索することは、その対象例の適応拡大を図るうえで重要であると考える。

その試みとして、1994年3月より低用量のCDDPと5-FUの持続静注による放射線との同時併用療法を施行¹³⁾⁻¹⁶⁾してきた。今回、26症例のパイロット・スタディの集積をもとに、その一次効果と有害反応および遠隔成績についてまとめたので報告する。また、この併用療法が開始される以前の1992年から開始以後の1997年までの期間で当施設の非切除食道癌の治療方法の変遷についても検討し、この併用療法が実際に適応拡大に寄与したのかどうかについても検証する。

対象と方法

1994年3月より1998年4月までの間に、この同時併用を試みた症例は26例であった。年齢、男女比、PS (performance status), 主占拠部位、病期、腫瘍長径についてはTable 1に示す。IV期症例が15例(57.7%)と過半数を越えている。IV期症例の内訳は肺転移2例、肝転移1例、鎖骨上リンパ節および腹腔内または後腹膜リンパ節同時転移によるM1が3例、鎖骨上リンパ節転移によるM1が9例でこの内リンパ節を介した他臓器浸潤が6例(反回神経4例、腕頭靜脈1例、気管1例)であった。放射線治療については以前の報告のごとく²⁾、照射単独と同様に施行した。外照射量は1.8~2.0Gy/回、5回/週の通常分割方法で6MV X線による照射が施行された。原則としてどの症例も40Gy前後までは前後対向2門で、その後病巣に限局して原体照射にて施行した。また、外照射終了後(Table 2)腔内照射(腔内加温の同時併用も含む)を3例に追加した。肺、肝の遠隔臓器転移に対して放射線治療はせずに原発巣およびリンパ節転移の部位に照射範囲を限局した。頸部、鎖骨上リンパ節転移の場合には原発巣と同一の照射野に含めたが、鎖骨上リンパ節から後腹膜リンパ節までの広範囲にリンパ節転移がある場合には、後腹膜リンパ節転移は後回しにするか、あるいは局所の一次効果がCRでない場合、または長期予後が望めない患者にはQOL (quality of life)を重視し、通過状態の改善を主目的とした局所治療に止めた。重複癌については7例(27%)認め、同時重複癌が3例(12%)そして3重癌、4重癌がそれぞれ1例ずつであった。同時重複癌3例の内訳は胃癌が2例、腎癌1例で、胃癌の1例は内視鏡的粘膜切除術を、もう1例は進行食道癌が予後を左右するとの判断で放置、腎癌については塞栓術を施行した。

化学療法と放射線との治療スケジュールをFig. 1に、放射線の線量、CDDPの1日量、そして化学療法の継続期間の内訳をTable 2に示す。投与経路は第1例目を除きすべて中心静脈より施行した。CDDPと5-FUとは別ルートより、ともに24時間持続静注で、月から金曜日までの5日間投与とし、照射のない土、日曜日および休日は中止とした。この方法を照射期間中可能なかぎり併用した。初期の2例は5-FUの1日量が250mg/m²であったが、すぐに200mg/m²に投与量を減少した。CDDPの1日量は初期には5~6mg/m²で施行されることが多かったが、高齢者、poor risk の症例が増えるにしたがい、化学療法の有効性¹⁷⁾という観点より最低量を5mg/bodyになるようにCDDPの1日量が設定された(詳しくは考察の項にて論ずる)。この同時併用に登録された症例は、Table 1に示すごとく進行例が多い。それは原則として手術不能例を対象にし

Table 1 Characteristics of patients

Median age (yrs.)	70	
Range	58-86	
Gender (m/f)	25/1	
Performance status*		
0 or 1	11	(42.3%)
2 or 3	15	(57.7%)
Clinical stage (UICC TNM, 1987)		
II	6	(23.1%)
III	5	(19.2%)
IV	15	(57.7%)
Histology		
Squamos cell carcinoma	25	(96.2%)
Basaloid carcinoma	1	(3.8%)
T stage		
1	3	(11.5%)
2	2	(7.7%)
3	14	(53.8%)
4	7	(26.9%)
Location		
Ce	1	(3.8%)
Iu	5	(19.2%)
Im	17	(65.4%)
Ei	3	(11.5%)
Tumor length (cm)		
Median	7.0	
Range	2.0-14.5	

*ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

Table 2 Radiotherapy and chemotherapy

Radiation dose (Gy)		
Median	60	
Range	40-80.2	
Brachytherapy		
yes	3	
no	23	
Chemotherapy		
CDDP (mg/m ² /day)		
3	5	(19.2%)
4	9	(34.6%)
5	10	(38.5%)
6	2	(7.7%)
Duration of chemotherapy (weeks)		
3-4	4	(15.3%)
4-5	8	(30.7%)
5-6	7	(26.9%)
6-	7	(26.9%)

ていることや、耐術可能で手術不能な症例ではCDDP/5-FUの大量投与^{11),12)}による併用が行われるため、これらから除外された症例がその主な対象となる。つまり、従来であれば姑息的な治療あるいは放射線単独療法となる症例がほと

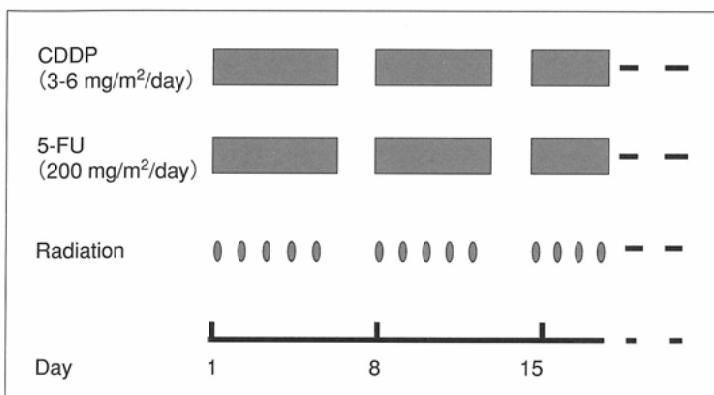


Fig. 1 Treatment scheme of concurrent chemoradiotherapy using protracted infusion of low-dose cisplatin and 5-FU and radiotherapy for esophageal cancer.

Table 3 Toxicities resulting from treatment

Gr*	0	1	2	3	4	3/4
WBC	1	2	15	8	0	30.7%
PLT	11	5	4	4	2	23.0%
HB	8	10	5	3	0	11.5%
BUN/Cr	25	0	1	0	0	0%
Nausea/vomiting	18	7	1	0	0	0%
Mucositis/esophagitis	0	13	11	2	0	7.7%

*Toxicity was evaluated using the criteria of the Japan Clinical Oncology Group (JOCG)

んどのである。本研究の目的はあくまでも局所制御の改善であり、低用量のCDDP/5-FUによる併用療法が局所の一次効果にどの程度寄与するのか、さらに通常の臨床現場でさまざまな臨床トライアルから除外された症例にどの程度投与可能なのか探索するというパイロット・スタディであり、この方法による至適投与量決定の前段階の臨床研究として位置づけた。

低用量CDDP/5-FUによる化学放射線療法の基本的理念は、あくまでも放射線の増感効果を期待する方法であり、従来の標準的放射線治療の妨げにならないような投与とし、化学療法は中止しても放射線治療は中断せず最後まで継続する方針で治療をすすめた。

適格条件として、臨床検査値では、クリアチニン・クリアランスが40ml/min以上、白血球が3,500/mm³以上、血小板が100,000/mm³以上、ヘモグロビンは10g/dl以上とし、また肝機能はGPT/GOTともに100U/l以下とした。以上の適格条件さえ満たせば、この期間の食道癌症例でCDDP/5-FUの大量投与^[11,12]による併用から除外された症例、あるいはすでに遠隔転移や広範囲にリンパ節転移のある症例に対しても局所のQOLの改善目的で、本人のインフォームド・コンセントが得られれば施行した。

化学療法の中止基準は白血球が2,000/mm³未満、血小板は50,000/mm³未満に低下した場合に中止とした。また、血清中のクリアチニンが2.0mg/dl以上に上昇し、クリアチニン・クリアランスが30ml/min未満の場合にも化学療法は中止と

した。放射線治療の中止は白血球が1,500/mm³未満、血小板は30,000/mm³未満の場合とし、白血球が2,000/mm³以上、血小板は50,000/mm³以上に回復した場合に再開とした。尚、本研究の併用化学療法が完遂されたと判断した基準は4週間以上施行された場合とした。また、CDDP/5-FUの投与量の修正は行わなかった。

一次効果の判定は『食道癌に対する放射線治療による直接効果判定基準』に従った。累積生存率はKaplan-Meier法で算定し、有意差検定にはlogrank testを用いた。

結果

完遂例は26例中22例(85%)であった。Table 2に示すように過半数は5週間以上の継続が可能であった。4例の中止例の内訳は腎機能の低下(クリアチニン2.5mg/dl)と白血球、血小板の低下による中止1例^[15](本治療法の第1例目)、治療の途中で協力が得られなかつた症例2例、腔内照射の目的で転院するので、白血球または血小板減少が理由で治療期間の延長をきたさないように、安全性を見込んで早めに中止した症例1例であった。したがって、有害反応以外で中止となつた3例は重度の有害反応は認めなかつた。放射線治療の中止例は本治療法の第1例目と40Gyで手術となつた1例の計2例だが、有害反応による中止は1例のみであった。

障害死について、放射線肺炎から急速に全肺野に広がり、すぐに肺線維症に移行して死亡した1例を経験した。

腫瘍の縮小効果に関して、食道原発腫瘍の一次効果はCR11例(42%)、PR15例(58%)で、奏効率は100%であった。このうち1例のPR症例は、すでに胃壁を貫通する大きなリンパ節転移があり、40Gyの時点の評価ではリンパ節転移は著明に縮小したが、画像診断上、胃壁に深い瘻孔所見を認め、以前の同様症例の経験からこのままでは出血死の可能性が高いと判断し、やむなく手術となつた。手術結果では食道原発腫瘍と胃壁に浸潤していたリンパ節転移の病巣(手術時の所見では脾臓にも浸潤していた)はともに組織学的CR^[14]であり、併用療法の有効性を示すものであった。

その他の有害反応についてTable 3に示す。JOCG(Japan Clinical Oncology Group)の薬物有害反応判定基準でGrade(Gr)3以上の発現は白血球、血小板、食道炎に認められ、特に白血球、血小板はGr 3以上の発現率はそれぞれ、30.7%, 23.0%と高率であった。吐気、嘔吐の有害反応はCDDPの投与方法が少量かつ持続であったため、軽微であった。

血液毒性に関して、Gr 3以上の発現をCDDPの投与量別(Table 4)に見てみると、4mg/m²で白血球が9例中3例、5mg/m²では白血球が10例中3例、血小板は10例中5例、6mg/m²では白血球が2例中1例、血小板は2例中1例、ヘモグロビン2例中1例と、CDDPの1日投与量の増加に伴い有害反応も増強した。

Table 4 Hematologic toxicities according to dose of CDDP and radiation field

Gr 3 or 4			
CDDP (mg/m ² /day)	WBC	PLT	HB
3	1/5	0/5	0/5
4	3/9	0/9	1/9
5	3/10	5/10	1/10
6	1/2	1/2	1/2

Field (cm ²)	WBC	PLT	HB
180 <	4/12	1/12	2/12
180 ≥	4/14	5/14	1/14

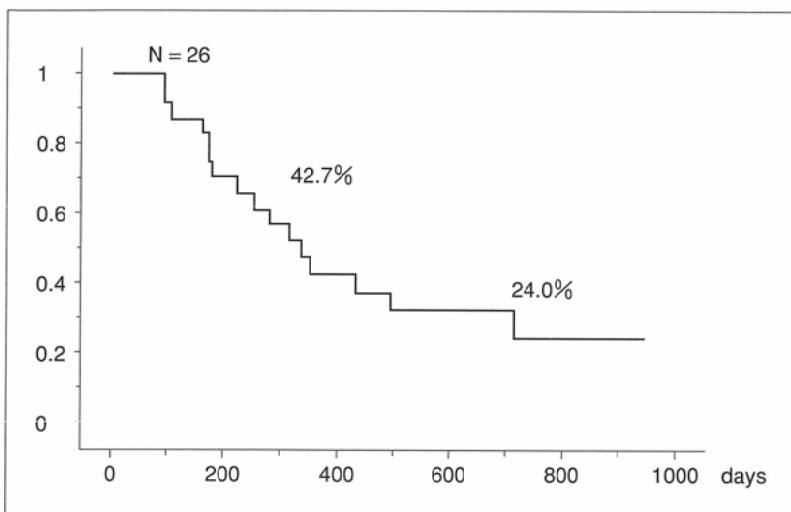
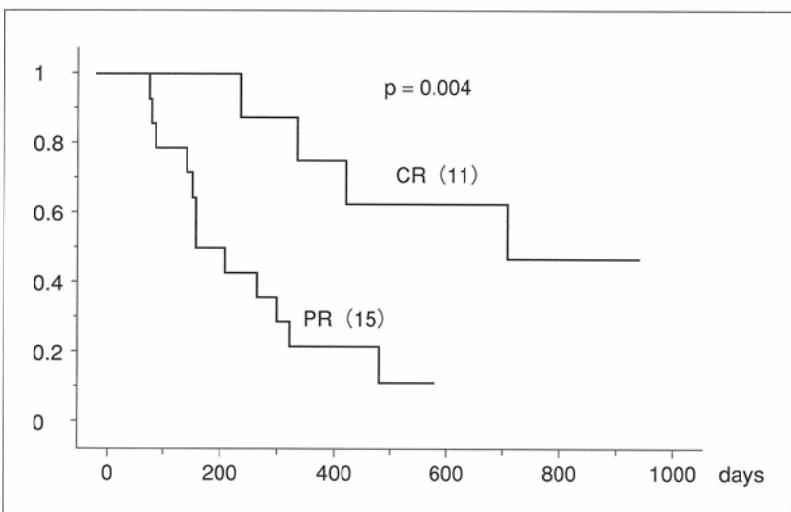


Fig. 2 Kaplan-Meier plot of overall survival in all cases.

Fig. 3 Kaplan-Meier plot of overall survival according to complete response (CR) or partial response (PR) ($p = 0.004$).

また、照射野の大きさの検討では、その大きさが 180cm^2 を越えた場合、Gr 3以上の発現は白血球が14例中4例、血小板は14例中5例、ヘモグロビン14例中1例であった。 180cm^2 未満の場合、白血球が12例中4例、血小板は12例中1例、ヘモグロビン12例中2例であった。 180cm^2 を越えた場合、血小板に対する毒性が強い傾向にあった。

全例の生存率、局所の一次効果別および病期別の生存率をFig. 2, 3, 4に示す。全26症例の1年、2年生存率はそれ

ぞれ42.7%、24.0%であった。局所の一次効果別ではCR症例の生存率はPR症例に対し有意差($p = 0.004$)が認められ、病期別の生存率ではII期とIV期との間にも有意差($p = 0.019$)が認められた。

Fig. 5に1992年から97年までの各年度における当放射線治療部に登録された食道癌非切除全例の治療内容の内訳を示した。放射線治療の化学療法併用の有無と併用化学療法の内訳では、低用量のCDDP/5-FUによる同時併用療法が開始

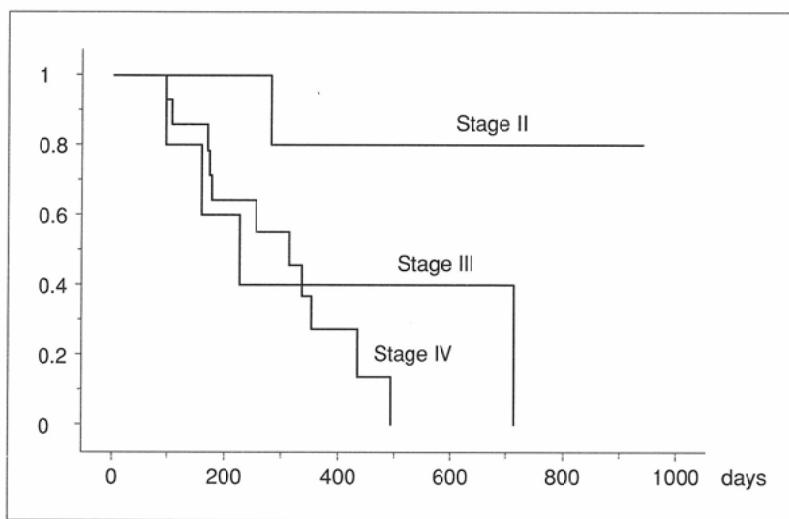


Fig. 4 Kaplan-Meier plot of overall survival according to stage II, stage III, or stage IV ($p = 0.019$).

される以前の1992、93年では過半数の症例が放射線単独療法であったが、94年以降徐々に減少し、97年では10%に低下した。したがって、ほとんどの食道癌非切除例が低用量または高用量CDDP/5-FUの併用療法で占められるようになった。この結果から、本研究の目的である低用量のCDDP/5-FUによる化学療法併用の適応拡大は図られたと判断された。

考 察

われわれ放射線治療医が対象とする食道癌は根治照射例であったとしても、その大多数はT3、T4の局所進行例^{1),2)}である。

また、治療後の再発は局所がその大半であり、一次効果でCRが得られたとしてもその約半数は再発していくという状況のもとでは、局所制御の改善がもっとも重要と考える。局所進行例に対する放射線単独の局所制御は不十分であり、何等かの改善策が必要である。その改善策として1980年代より化学療法との併用が施行³⁾⁻⁵⁾されはじめ、90年代に入り、化学放射線併用療法の進歩に伴い、食道癌の治療成績は改善⁶⁾⁻¹⁰⁾されるようになった。なかでもRTOG (Radiation Therapy Oncology Group)⁶⁾による放射線単独群(64Gyの通常分割線量)とCDDP +5-FUと放射線(50Gyの通常分割線量)の同時併用による第3相試験では化学放射線療法群が有意差をもって優れているとの報告により、

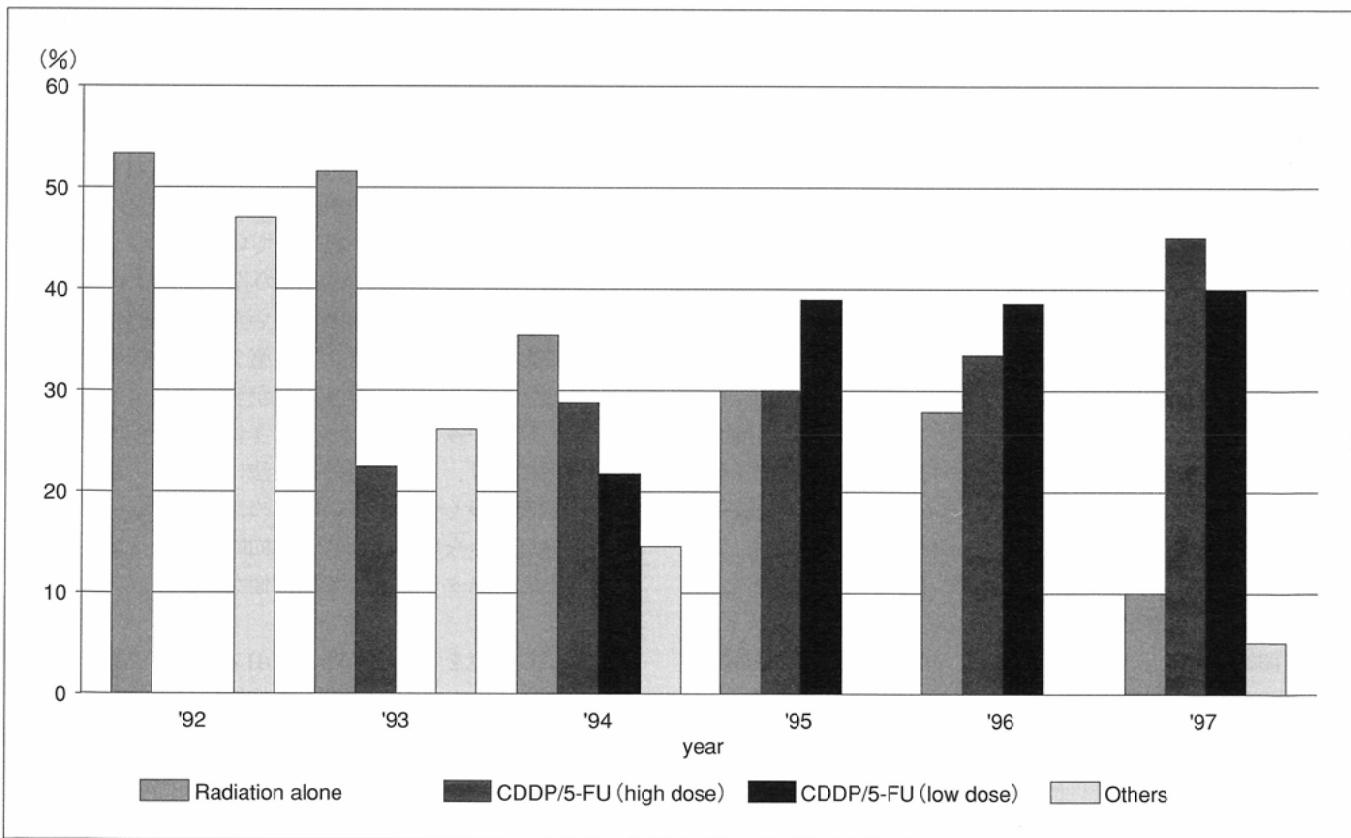


Fig. 5 Changing trends in non-resectable esophageal cancer in Aichi Cancer Center Hospital (1992-1997).

法群が有意差をもって優れているとの報告により、化学療法併用の有用性は証明された。

しかし、これらの報告の多くは有害反応が強く、われわれが対象とせざるを得ない食道癌の成績向上の打開策に、必ずしもなり得ていない。唯一、最近報告された酒井ら⁹⁾による5-FU持続による照射との同時併用は、高齢者をも対象にできるレジメンと考えられ、また、その成績も放射線治療単独群よりも良好で、他の化学放射線治療の成績と比較して遜色はない。しかし、酒井らの指摘の如く、このような併用療法でもその半数が局所不制御に終っている状況では、できるだけ有害反応が少なく、かつさらに抗腫瘍効果の期待できるレジメンの開発が要求される。

ところで、放射線と薬剤の直接的な相互作用として、5-FUと同様、CDDPにも放射線増感効果があることが知られている¹⁸⁾。とくにCDDPには低酸素細胞に対する放射線増感効果があるとされ、肺癌、頭頸部癌そして食道癌に対して、少量のCDDPと放射線との同時併用療法が行われ、その有用性が報告されている¹⁹⁾⁻²¹⁾。

一方、化学療法という観点から、近年、低用量CDDP・5-FU療法の有効性が指摘^{17),22)-24)}されている。この場合のCDDPの1日量は5~10mg/body、5-FUは300~500mg/bodyで4~6週間施行する化学療法であり、最近ではCDDPの1日量は5mg/body、5-FUは300mg/bodyが多いとされる²⁴⁾。また、白坂ら¹⁷⁾の多施設集計の報告ではこの方法は水負荷の必要がなく、Gr 2以上の発現もほとんどないとされる。

この作用機序の理論的背景^{17),24)}は以下の如くである。CDDPの癌細胞に対する直接殺作用を期待するというよりも、CDDPが細胞膜に作用して細胞内へのメチオニンの取り込みを阻害する働きにより、細胞内メチオニンが減少する。その結果、メチオニンを合成する酵素が誘導され、葉酸系の代謝が亢進し、三者共同結合体が増すことにより、5-FUの殺細胞活性が増強されるというBiochemical Modulation (BCM)を利用した方法である。従来の方法にくらべ有害反応が少なく、良好なコンプライアンスで奏効率も優れ、その対象は胃癌をはじめ、食道癌、大腸癌、肝癌などの消化器癌だけでなく、肺癌、乳癌、子宮癌など多部位の癌にも有効^{17),24)}とされる。

そこで、放射線の増感効果という観点、化学療法のBCMを利用した効果という観点、この両者の観点から、低用量CDDP/5-FUと放射線とを同時に併用することは、少ない有害反応で高い抗腫瘍効果の期待ができる併用療法と推察された。したがって、強力な化学療法が併用できず、従来どおりの放射線治療単独に終わってしまう症例に投与可能と判断し、局所制御の改善を主目的としたパイロット・スタディを開始した¹⁵⁾。しかし、はじめての試みであり、放射線併用時のCDDPと5-FUの至適投与量は不明であったため、初期は6mg/m²で開始した。その後、化学療法としての効果が期待される最低量として、CDDPの1日量は5mg/body、5-FUは300mg/body以上と考えられるとの報告¹⁷⁾から、この量を基準量とし投与量を設定した。その結果、CDDPは3,

4, 5, 6 mg/m²の4段階になった。5-FUについては200mg/m²(初期2例は250mg/m²で施行、そのうち1例は第1例目で照射野も大きく、腎機能の低下、強い骨髓抑制のため化学療法は中止、放射線治療も中断¹⁵⁾となった)で投与した。また、放射線と同時併用なので、照射野の因子が有害反応にどの程度関与しているのかについて検討したが、初期の十数例の段階²⁵⁾では照射野の面積が広い場合、骨髓抑制が顕著であった。しかし、今回の26例の検討では照射野の面積を180m²以上、未満で分けた場合、Gr 3以上の発現は以上、未満でそれぞれ白血球では、28%(4/14)、33%(4/12)、血小板では、36%(5/14)、8%(1/12)と血小板で増加傾向を認め、照射野が広くなると骨髓抑制が、以前の報告²⁵⁾ほど顕著ではないが、強くなる傾向が認められた。対象症例の背景因子を考慮すればこれらの有害反応は従来の併用療法と比較して少ないと考えてよい。

次に、局所効果は26例の奏効率が100%であり、照射単独がほとんどであった場合の1991年までの当施設の報告²²⁾、T3症例に対する照射単独例と化学療法併用例の一次効果の比較¹³⁾、本治療に著効を示した症例報告¹⁴⁾⁻¹⁶⁾などから、低用量CDDP/5-FU併用により局所の一次効果は改善されたと判断してよい。

さらに、食道癌非切除全例の化学療法併用の比率年次推移(Fig. 5)より、低用量CDDP/5-FUの併用は高用量のCDDP/5-FU併用から除外された症例の多くを補うること、また、先に示した適格条件さえ満たせば高齢者や、poor risk例にも併用可能であることがわかった。

以上より、低用量CDDP/5-FUによる化学放射線同時併用療法は、比較的少ない有害反応で抗腫瘍効果の高い併用療法であり、化学療法併用の対象から除外された症例にも適応できると結論してよい。

しかし、今後、この併用療法が、化学療法の恩恵に浴する機会の少ない高齢者あるいはpoor risk症例に対し、局所制御の改善を主目的とした標準的治療として確立するためには、まだ、多くの問題点が残されている。

第1にCDDPが3~6mg/m²とその投与量を4段階に設定されているがPhase Iスタディでないために至適投与量を決定することができなかったこと、第2に放射線の増感効果を期待した併用療法だが投与期間が放射線の全治療期間に満たない症例が多かったこと、第3に本研究症例の多くがIV期症例であり、この同時併用療法に相応しい対象症例ではない症例が多く含まれているため、同時併用の有効性を正しく評価できないこと、第4に同時重複癌も含まれていたことなど、スタディとしては不備な点が多いのも事実である。

今後はこの点を考慮したPhase I/IIスタディを組むように検討している。しかし、症例が多施設に分散する傾向にある日本の現状では、1施設での適格症例による至適投与量の検討は余りにも時間がかかりすぎるため、ほぼ不可能と考える。

新たな展開として今後は全国多施設規模での研究体制が

望まれる。

まとめ

- 低用量CDDP/5-FUと放射線との同時併用療法が施行された食道癌26症例の検討の結果は以下のようであった。
- 1) 完遂例は26例中22例(85%)であった。放射線肺炎から急速に全肺野に広がり肺線維症に移行して死亡した1例を経験した。
 - 2) 食道原発腫瘍の一次効果はCR11例(42%), PR15例(58%)

であった。

- 3) Gr 3以上の発現は白血球、血小板、食道炎に認められ、特に白血球、血小板はGr 3以上の発現率はそれぞれ、30.7%, 23.0%と高率であった。
- 4) 血液毒性に関して、CDDPの1日投与量の増加に伴い、Gr 3以上の発現の頻度は増加した。
- 5) 全26症例の1年、2年生存率はそれぞれ42.7%, 24.0%であった。また局所の一次効果別($p = 0.004$)、病期別($p = 0.019$)で有意差が認められた。

文 献

- 1) 西尾正道、森田皓三、山田哲也、他：食道癌MO症例の放射線治療成績の全国集計。日癌治 27: 912-924, 1992
- 2) 伊藤善之、森田皓三：食道癌の局所制御と深達度および病巣の大きさとの関係について。日癌治 30: 867-875, 1995
- 3) Byfield JE, Barone R, Mendelsohn J, et al: Infusional 5-fluorouracil and X-ray therapy for non-resectable esophageal cancer. Cancer 45: 703-708, 1980
- 4) Chan A, Wong A, Arthur K: Concomitant 5-fluorouracil infusion, mitomycin C and radical radiation therapy in esophageal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13: 1617-1620, 1987
- 5) John MJ, Flam MS, Mowry PA, et al: Radiotherapy alone and chemoradiation for nonmetastatic esophageal carcinoma: A critical review of chemoradiation. Cancer 63: 2397-2403, 1989
- 6) Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with carcinoma of the esophagus. N Engl J Med 326: 1593-1598, 1992
- 7) Valerdi JJ, Tejedor M, Illarramendi JJ, et al: Neoajuvant chemotherapy and radiotherapy in locally advanced esophagus carcinoma: Long-term results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27: 848-847, 1993
- 8) Poplin EA, Khanuja PS, Kraut MK, et al: Chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Cancer 74: 1217-1224, 1994
- 9) Sakai K, Inakoshi H, Sueyama H, et al: Concurrent radiotherapy and chemotherapy with protracted continuous infusion of 5-fluorouracil in inoperable esophageal squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31: 921-927, 1995
- 10) Poplin EA, Jacobson J, Herskovic A, et al: Evaluation of multimodality treatment of esophageal carcinoma by South west oncologygroup 9060. Cancer 78: 1851-1856, 1996
- 11) Ishida K, Iizuka T, Ando N, et al: Phase II study of chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: Nine Japanese institutions trial. Jpn J Clin Oncol 26: 310-315, 1996
- 12) 固形がんの集学的治療の研究班：進行食道癌に対するCDDP/5-FU療法・放射線同時併用療法の第II相試験。1996
- 13) 伊藤善之、不破信和、加藤恵利子、他：一次効果からみたT3食道癌に対する化学放射線療法の局所への寄与について—照
- 射単独群との比較—。癌の臨床 43: 1461-1465, 1997
- 14) Itoh Y, Fuwa N, Shinoda M, et al: Surgery performed in a case of esophageal carcinoma after simultaneous therapy with low doses of CDDP and 5-FU combined with radiotherapy. (投稿中)
- 15) 伊藤善之、菊池雄三、手縄明美、他：進行・再発食道癌に対する放射線と化学療法の同時併用による治療経験—5-FUと少量Cisplatinの持続静注法—。癌と化学療法 22: 1855-1858, 1995
- 16) 伊藤善之、篠田雅幸、波戸岡後三、他：食道気管支瘻を形成した進行食道癌に対し集学的治療が奏効した1治療例。癌の臨床 41: 898-902, 1995
- 17) 白坂哲彦、木村喜代二：代謝拮抗薬(3)FU、UFTからS-1までの開発理念。癌治療と宿主 6: 406-417, 1994
- 18) 酒井邦夫、末山博男、松本康男：放射線難治癌における化学療法剤の臨床的意義。癌の臨床 44: 167-170, 1998
- 19) Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al: Effect of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 326: 524-530, 1992
- 20) 真崎規江、茶谷正史、又吉嘉伸、他：少量Cisplatin同時併用による頭頸部癌の放射線治療。頭頸部腫瘍 20: 530-536, 1994
- 21) 金田朋洋、高井良尋、根本健二、他：食道癌に対する放射線増感を目的とした放射線とCisplatin少量連日併用療法—ランダムトライアルの解析—。癌と化学療法 24: 2099-2104, 1997
- 22) Kondo K, Murase M, Kodera Y, et al: Feasibility study on protracted infusion 5-fluorouracil and consecutive low-dose cisplatin for advanced gastric cancer. Oncology 53: 64-67, 1996
- 23) 白坂哲彦、島本雄司、大下英之、他：5-FU系抗癌剤とシスプラチニンの併用による抗腫瘍効果増強とその作用機序—5-FU系のBiochemical Modulationの立場から—。癌と化学療法 18: 403-409, 1991
- 24) 佐治重豊、相羽恵介、荒木 浩、他：低用量CDDP・5-FU療法の現況について—全国アンケートを中心にして—。癌と化学療法 24: 1892-1900, 1997
- 25) 伊藤善之、鎌田 実、加藤恵利子、他：食道癌の局所制御の改善を目的とした放射線と化学療法の同時併用療法；少量CDDPと5-FUの持続投与法。日本医学会誌 57: S108, 1997