

切除不能大腸癌症例の予後に関する臨床的検討

千葉大学医学部第1外科

藤本 茂 橋川 征夫 石神 博昭
雨宮 邦彦 大山 欣昭 呉 正信
遠藤 文夫 奥井 勝二

CLINICAL STUDIES ON THE PROGNOSIS OF INOPERABLE COLORECTAL CANCER PATIENTS

Shigeru FUJIMOTO, Yukio KITSUKAWA, Hiroaki ISHIGAMI, Kunihiko AMEMIYA,
Yoshiaki OHYAMA, Masanobu KURE, Fumio ENDOH and Katsuji OKUI
First Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University

切除不能大腸癌41例の手術所見, 制癌治療と予後について検討した。41例の50%生存期間は9.3カ月であり, 41例中制癌治療非施行20例の生存期間は 8.1 ± 5.4 月である。また, 制癌剤投与14例のそれは 16.5 ± 15.5 月, 術後照射の7例は 11.3 ± 8.2 月の生存期間である。手術所見中生存期間との相関はH因子のみに認められ, それ以外のP, S, N因子には相関を認めなかった。長期生存症例の多くはH₀, P₀₋₁, S₃であり, 術後の生存期間の長短による分類では, 15月以上生存の場合に制癌治療を受けた症例が有意に長期生存した。術前・術後の検査成績中AIPが生存期間と相関を有した。

索引用語: 切除不能大腸癌

結 言

早期胃癌の増加は胃癌の治療成績の向上に役立っており, 大腸癌においても早期癌の発見が屢々報告され, 将来の治療成績の向上の一因として期待されている。しかし, 大腸癌は胃癌と異なり, その前処置と撮影方法の煩雑さ, あるいは本邦における頻度が胃癌に比して低いことなどよりいまだ集団検診の対象疾患とはなっていないこと, 痔疾患などが本邦に多いことなどの理由より, 診断決定の時すでに切除不能の進行大腸癌症例の少なくないこともまた確かである。これらの切除不能進行癌に対して外科的に狭窄症状などの愁訴を除くことが臨床上 first choice として行われているが, 次いで延命効果をもたらすように治療を進めることも臨床医としての責務と思われる。本報においては, このような進行大腸癌の治療方針決定の基礎として, 過去10年間に経験した切除不能大腸癌の予後に関して, その臨床病期, 検査成績, 治療方法などより検討を加えた。

対象症例ならびに研究方法

昭和46年1月より昭和55年12月迄の10年間に千葉大学医学部第1外科において手術を受けた大腸癌症例中45例が切除不能症例であり, 45例中2例の消息が不明であるため, 43例(43/45, 95.6%)について検討を加えた。43例の年齢は 61.0 ± 13.7 歳(平均値 \pm 標準偏差), 男性21例, 女性22例であり, 43例中直腸癌29例, 結腸癌14例である。治療方法は単開腹術3例(3/43, 7%), 人工肛門造設術34例(34/43, 79%), 腸管吻合術6例(6/43, 14%)であり, それぞれの年齢は 53.0 ± 13.5 歳, 62.5 ± 13.6 歳, 56.7 ± 9.1 歳であるので, これら3群間に年齢上の有意差は認められない。

これら43例中放射線照射, 制癌剤投与などの制癌治療を術前術後共に全く施行しなかった症例は22例(51.2%—内2例は入院中他病死), 術後照射を受けた症例は4例(9.3%), 制癌剤投与14例(32.6%), 術後照射と制癌剤投与の併用3例(7%)である。術後照射のみの4例は平均 $6,275 \pm 1,140$ radの⁶⁰Coの照射を受けており, 制癌剤は主に5-FU, FT-207, MMC,

cytosine arabinosideなどを21~550日間(165±213日)使用した。放射線と制癌剤を併用した3例は⁶⁰Coの照射を平均5,100rad受け、また28.3±11.4日間に亘り5-FUあるいはFT-207を併用した。制癌剤の投与は入院中は静脈内投与がほとんどであり、退院後は5-FUあるいはFT-207を経口的に用いたが、少数例には直腸内に坐薬として投与した。また43例中肝動脈内への制癌剤持続注入を行った症例はない。

対象症例の肝転移、リンパ節転移、腹膜播種、壁深達度を「大腸癌取扱い規約」¹⁾により検討したが、記載が無いかあるいは不明の場合は、「不明」(例:H?)とした。直腸癌の場合の壁深達度A₁は、術前検査によって膀胱、膣、子宮など周囲臓器への浸潤が明らかな症例とした。生存期間、検査成績、年齢などの比較検討にはStudent's t-値を用い、背景因子であるH, P, S, Nの比較にはChi-square検定を用いた。

成 績

43例中心筋梗塞と脳血栓(共に剖検にて確認)によって入院中に2例死亡しているの、残り41例について

検討した。41例中直腸癌28例、結腸癌13例であり、それぞれ10.4±6.6月、14.5±17.2月の平均生存期間である。また、41例の生存期間は図1のようであり、50%生存期間は9.3月であり最長は5.5年の生存を見た。

1. 手術所見と生存期間

1) 壁深達度

図2は壁深達度による生存期間の比較を示しており、S₁症例は2例である。S₂(9例)、S₃(16例)、S?₂(14例)症例の生存期間の間に有意差は認められない。

2) リンパ節転移

N₁(3例)、N₂(12例)、N₃(2例)、N?₂(24例)による生存期間の比較は図3のようであるが、N₁、N₂間の差はp<0.2であり有意ではない。

3) 腹膜播種

腹膜播種と生存期間の関係は図4のようである。P₀(21例)、P₁(9例)、P₂(2例)、P?₂(9例)の内では

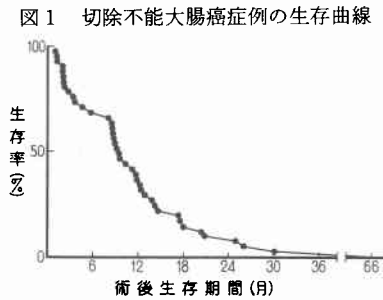


図1 切除不能大腸癌症例の生存曲線

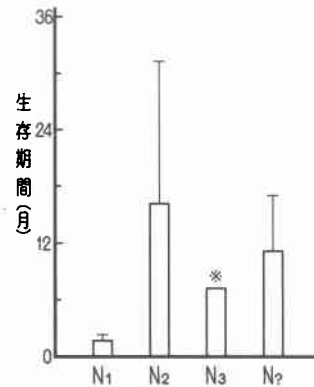


図3 リンパ節転移の進行程度と平均生存期間(平均値+1×標準偏差)(※2例の平均)

図2 壁深達度の進行程度と平均生存期間(平均値+1×標準偏差)

(直腸癌症例のA₁, A₂, A₃をそれぞれS₁, S₂, S₃で表わした。※2例の平均)

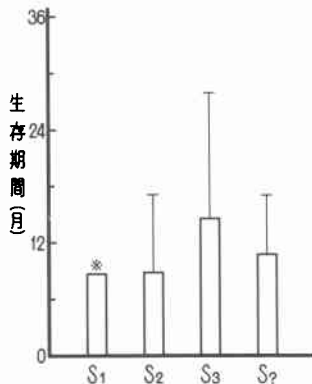
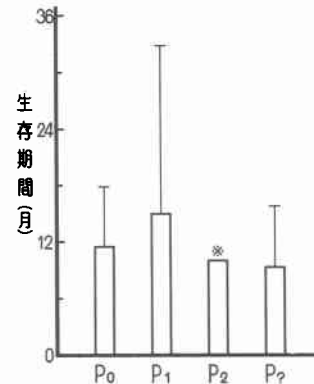


図4 腹膜播種の進行程度と平均生存期間(平均値+1×標準偏差)(※2例の平均)



P₁が最長の生存期間であるが、P₀とP₁、P₁とP₂間には統計的に有意差は認めない。

4) 肝転移

肝転移と生存期間の間には図5のような関係を有しており、肝転移を有さないH₀(13例)は平均約18月の生存期間を有するが、H₁(7例)、H₂(9例)、H₃(4例)の生存期間は全て平均12月以下である。H₀とH₁とH₂はそれぞれ5.5、3.8月の生存期間の差を示したが、両者間はそれぞれp<0.4、p<0.3をもって有意差を認めなかった。しかし、H₂とH₃ではP=0.10の差を有しており、H₀とH₂、H₀とH₃では、それぞれH₂、H₃が有意に短い生存期間を示した。

2. 生存期間と手術所見との関係

生存期間の長短により41症例を(1)5月以内(12例)、(2)5月より10月(10例)、(3)10月より15月(10例)、(4)15月以上(9例)に分け、それぞれの平均生存期間を図6に表わした。5月未満生存の12例中8例が非治療、4例が制癌治療(照射:1, 照射+制癌:1, 制癌剤:2)を受け、5~10月群10例中非治療4例、6例が制癌治療(照射:1, 照射+制癌剤:1,

制癌剤:4)である。また、10~15月群10例は非治療5例、残り5例は制癌剤投与4例、放射線と制癌剤併用1例であり、15月以上生存群9例中3例が非治療(内1例は退院後他院で制癌剤投与を受けた可能性がある)、残り6例中制癌剤:4例、術後照射:2例である。これらの生存期間(1)(2)(3)(4)の間の差検定ではそれぞれt=2.918(p<0.05), t=7.226(p<0.0001), t=12.762(p<0.0001)をもって統計的に有意差を認めた。

これら4群の背景因子であるH、P、S、Nは表1のようである。Hについて4群の重症度をChi-squareにより検定すると15月以上生存群、10~15月生存群、5月以下生存群は、それぞれ $\chi^2=4.825(p<0.1)$, $\chi^2=10.179(p<0.01)$ において後者のHがより重症である。10~15月生存群と5~10月生存群はp<0.8においてH因子に関しては有意差なく、5~10月生存群と5月以下生存群もp<0.2において有意差はない。また、10~15月生存群と5月以下生存群のHはp<0.1($\chi^2=7.443$)において後者がより重症である。一方、P、S因子に関しては4群のあらゆる組合せにおいて有意差は

図5 肝転移の進行程度と平均生存期間(平均値+1×標準偏差)

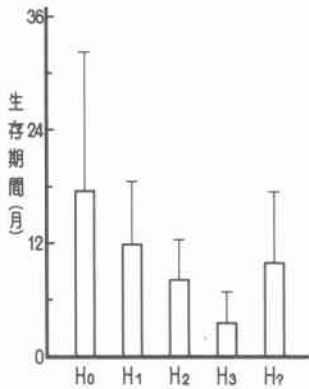


図6 生存期間による分類と各群における制癌治療の有無による生存期間の比較(平均値+1×標準偏差)

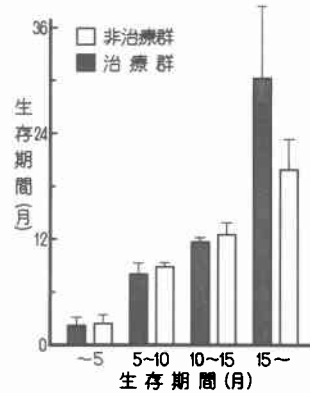


表1 生存期間の長短による4群の手術所見の比較

Survival duration (months)	H					P				S					N				
	H ₀	H ₁	H ₂	H ₃	H ₇	P ₀	P ₁	P ₂	P ₇	S ₀	S ₁	S ₂	S ₃	S ₇	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	N ₇
— 5 (n = 12)	0	2	3	3	4	4	4	0	4	0	1	4	3	4	0	0	1	2	9
5 — 10 (n = 10)	4	1	2	1	2	5	2	1	2	0	0	2	5	3	0	0	1	2	7
10 — 15 (n = 10)	4	1	4	0	1	7	1	1	1	0	1	1	4	4	0	0	3	0	7
15 — (n = 9)	4	3	0	0	2	5	2	0	2	0	0	2	4	3	0	0	4	0	5

認められなかった。N因子は「不明」が多いため検定の対象となり得なかった。

生存期間別の4群と制癌治療の有無によって示したものが図6である。15月以上生存群のみが制癌治療によって $p < 0.1$ の生存期間の有意延長を示したが、他の3群は全く生存期間の延長を見ていない。

次に、制癌治療の有無による検討では、無治療の対照20例の生存期間は 8.1 ± 5.4 月、制癌剤投与14例のそれは 16.5 ± 15.5 月(5.5年間生存の1例を除外した場合 12.9 ± 7.9 月)、術後照射の7例(制癌剤併用の3例を含む)は 11.3 ± 8.2 月である。制癌剤投与群と対照群の生存期間は $p < 0.05$ をもって前者の方が有意延長を示したが、術後照射と対照群の間は $p < 0.3$ にて生存期間に有意差が認められなかった。対照群と他の治療2群のH, P, S, N間のChi-square検定では、対照群と制癌剤群(H: $p < 0.7$, P: $p < 0.98$, S: $p < 0.2$, N: $p < 0.3$)、対照群と術後照射群(H: $p < 0.5$, P: $p <$

0.2 , S: $p < 0.5$, N: N?多いため行わず)と有意の差を見出せず、わずかに、対照群と制癌剤群において後者のSが稍重症の傾向を有し($p < 0.2$)、対照群と術後照射群間のPが前者が稍進行している傾向($p < 0.2$)を見せたに留った。

3. 生存期間と検査成績

前記の生存期間により分類した4群の術前と術後3~4週におけるGOT, GPT, AIP, LDHを検討した。図7はGOT, GPTであり、短い生存期間を示す2群の術後の測定値が術前のそれより高値を示しているが、いずれも有意の差ではない。また、4群は全く正常値内の平均値を示した。

図8はAIPとLDHを示したものであり、ともに術前と術後の測定値間に有意差はない。LDHの平均値は4群の術前と術後の全てにおいて正常値上限あるいはそれを上廻っており、また、10~15月生存群の術後の測定値は他3群の術前術後の測定値より有意高値を示した。AIPの平均値は5月以下生存群を除いた3群が正常範囲内であり、5月以下生存群と5~10月生存群のAIPの間には有意の差を見ないが、5月以下生存群と10~15月生存群あるいは15月以上生存群の間にはそれぞれ $p < 0.1$, $p < 0.05$ において5月以下生存群のAIP高値を示した。

45例の組織診断は全て中あるいは高分化型腺癌であり、linitis plastica型大腸癌や小細胞癌は1例も認められなかった。

考 察

大腸癌は胃癌に比して予後が良好であると言われていたが、全く治療を施さない切除不能大腸癌の生存期間についての詳細な報告は皆無と言って良く、著者の知る範囲ではWittoesch & Jackman²⁾ならびにMoertel & Reitemeier³⁾のみである。前者は1945年~1949年の5年間に経験した切除不能の128例の直腸癌についての報告であり、Ra照射あるいは焼灼を行った128例中5年以内の死亡は62/128(48.4%)としており、Dukes C症例に匹敵する成績である。しかし、Jackman⁴⁾は1968年に刊行した“Tumors of the Large Bowel”の中でその128例について“The reader should bear in mind the fact that some of these patients, excluded as poor risks for radical operations some 20 years ago, very likely would be acceptable now for such procedures because of improved techniques and safer preoperative and postoperative therapy.”と記しているため、この128例中には現在では切除可能

図7 生存期間の長短による4群の術前・術後のGOT, GPT 活性値(平均値+1×標準偏差)(GOT, GPTの目盛上の印は正常値を示す)

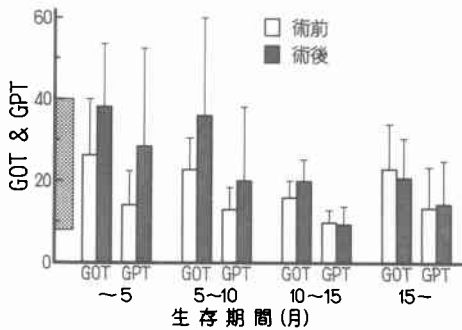
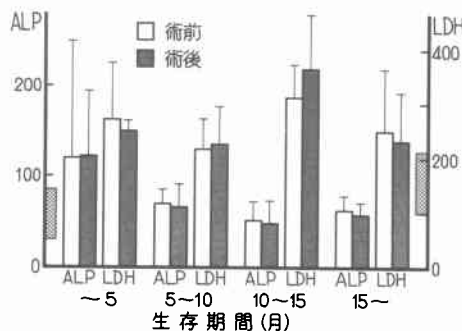


図8 生存期間の長短による4群の術前・術後のAIP, LDH 活性値(平均値+1×標準偏差)(AIPとLDHの目盛上の印はそれぞれの正常値を示す)



な症例が多く割合を占めていると思われる。その理由として1949年迄の死亡75例中大腸癌による死亡が21例(28%)のみであることより推測し得る。

一方、Moertel^ら⁵⁾は治療を加えない切除不能大腸癌の生存期間を5~7月と報告しており、本症例中制癌治療未施行20例の生存期間 8.1 ± 5.4 月とはほぼ一致している。著者^ら⁶⁾は先に制癌治療による大腸癌と胃癌の反応性の相違を検討したが、姑息手術の場合胃癌では3年以内に全例が死亡しているのに対し、大腸癌症例では約1割が5年以上生存しており、大腸癌の方が成績が良いことを確めている。さらにCostello^ら⁶⁾は切除不能胃癌の大部分は1年以内に死亡し、その50%生存期間3.2~4.5月と報告しており、矢張り大腸癌の方が良い予後と言え、切除不能胃癌症例中長期生存例の検討を著者^ら⁷⁾は先に報告したが、7例中6例が S_3 , N_{2-3} , H_0 であり、一方、著者^ら⁸⁾の統計によると肝転移を伴う胃癌症例の制癌治療を行わない場合の平均生存期間は50日前後である。このように切除不能胃癌の場合は肝転移の有無がその生存期間を左右するものと推定される。

大腸癌はその組織像が高分化型の腺癌が多いのに対して、胃癌症例の場合は分化型より未分化型腺癌迄種々あり、また一つの腫瘍が種々の組織像を有していることが常であり、Horn & Fine⁹⁾は“The majority of gastric carcinomas are extremely variable in gross appearance and histologic pattern.”と述べている。血行性¹⁰⁾とリンパ行性¹¹⁾転移は消化器癌の場合、分化型腺癌に頻発するのに対し、腹膜播種は未分化型腺癌に多いことが判っているので、胃癌ではその主腫瘍の組織像の多様性より、その転移型式が血行性、リンパ行性転移、腹膜播種と複雑であることが、大腸癌と胃癌の予後の相違の主因である。

前記のように大腸癌は分化型腺癌が多く、本報告45例も全て「中あるいは高分化型腺癌」である。しかし、胃癌におけるBorrmann IV型に相当する大腸癌も皆無ではなく、周辺臓器に浸潤性に増殖し、血行性転移が少ないにも拘らず予後が悪いと報告されているが、非常に稀であり、Amorn & Knight¹²⁾は欧米での1978年迄の全症例は22例、近藤^ら¹³⁾は本邦における1980年迄の症例を20例と報告しており、本報告例の内とくに生存期間の短いものの中に「いわゆるlinitis plastica型の大腸癌」が一例もないのは、むしろ当然かも知れない。

前記のように切除不能胃癌の場合、H因子が陽性の

場合の予後の悪いことは明白であるが、大腸癌の場合でも図5のように H_1 , H_2 , H_3 症例は、その進行度が進むにつれて生存期間の短縮を見ており、大腸癌においても肝転移の有無が生存期間を大きく左右している。それに対してリンパ節転移と壁深達度は、それぞれ図3、図2のように進行度が進んでも生存期間に差が見られなかった。とくに、リンパ節転移は切除不能直腸癌の場合、 N_1 , N_2 はその局所解剖上全く不明であるため「リンパ節転移不明」が24例に達した。切除不能胃癌の場合、予後との関係を肝転移に次いで有する腹膜播種も、大腸癌では図4のように P_0 , P_1 , P_2 間で生存期間の間に差を認めていない。この理由としてはP因子が陽性となることの少ない直腸癌が全症例のほぼ半数以上を占めており、 P_0 , $P_?$ が20例に及んでいることがその理由と思われた。

以上、H, P, S, Nの面より検討したが、逆に生存期間の長短による検討を行った。図6のように生存期間を15月以上、10~15月、5~10月、5月以下の4群に分けた場合、これら4群の生存期間は互いに有意差を持っているので、これら4群に分けたことは統計的に妥当と考えられた。以上4群の間でのChi-square検定で有意の影響を与えたのはH因子の重症度のみであり、これは主腫瘍を切除した肝転移大腸癌に制癌剤の肝動脈内持続注入療法を行った場合¹⁴⁾と類似の傾向である。

生存期間別の4群の術前と術後3~4週における検査成績は、GOT, GPTは4群間に差を認めない。LDHは4群共に術前術後に正常値上限あるいはそれを上廻っており、これらの症例に急性心筋梗塞、肺梗塞、急性肝炎、筋ジストロフィーなどは認められず、また術前後での変動を見ていないので、恐らく大腸癌組織中のLDHが血中に放出されたものであろう。AIPは5月以下生存群が他の3群より術前後共に有意高値を示している。AIPのアイソザイムを測定していないので推測の域を出ないが、GOT, GPTが正常値であるので、肝転移による非常に早期の肝内胆管の閉塞傾向($AIP_I + AIP_{II}$)が主な原因であるが、さらに、胎盤由来の AIP_{IV} が大腸癌細胞が異所性に産生する場合もあり得る。いずれにせよ肝転移の進行度とAIP活性の相関することが報告¹⁵⁾されており、AIP高値を来たす疾患が他にない場合、AIPは切除不能大腸癌の予後を表わす指標の1つと言え、

図6に示すように制癌治療の有無により長期生存群のみに生存期間の差を認めた。一般的に切除不能大腸

癌の放射線治療は5,000rad前後であり、本報の放射線のみの4例は平均6,300radの照射を受け、また、制癌剤との合併療法を施行した3例の平均では5,100radである。Gundersonら¹⁶⁾は従来の4,500~5,000radの術後照射よりは、6,000~7,000radあるいはそれ以上の照射あるいは術中照射の方が生存期間において優れていると報告している。直腸癌で周囲臓器の合併切除が不可能なAi症例には、今迄以上の7,000rad前後の照射量とすべきであるかもしれない。本報告中術後照射を受けた7例中4例はS₃, H₀₋₁, P₀であって、その平均生存期間は16.5±7.0月であるのに対し、H₂, P₀, S₂₋₃の3例のそれは4.4±3.1月であり、H陽性の場合の直腸癌の局所照射は当然のことながら成績が悪かった。また、術後照射に制癌剤を併用した3例と照射のみの4例間には生存期間の差はなかった。

切除不能大腸癌症例に対する投与制癌剤は欧米では5-FUと1-(2-chloroethyl)-3-(4-methyl-4-cyclohexyl)-1-nitrosourea (methyl-CCNU), vincristineなどが多く用いられており、その奏効率は16~40%であり、median survivalは6.9~9.7月と報告されている^{17)~19)}。また、著者らの方法に最も近い5-FUにMMCの併用も試みられており、そのmedian survivalは9.7月である¹⁹⁾。本報41例中制癌治療を全く施行しなかった症例の生存期間8.1±5.4月は、Moertelら³⁾の5~7月と較べ差は認められないが、制癌剤投与群は12.9±7.9月の平均生存 (median survival: 11.4月) とFalksonら¹⁸⁾の7.8月あるいはSouthwest Oncology Groupのmedian survival 9.7月¹⁹⁾よりも優れている。この原因として考えられることはFalksonの91症例の方が本報より重症な進行癌 (非治療の対照群が無いため確実ではない)であった可能性がある。さらに5-FUの投与方法についてFalksonは15mg/kg (体重50kgとして750mg)を5日連続投与後25日間休薬し、副作用のない場合はこれを繰返して出来るだけ行うのに対して、著者らの場合は屢々報告²⁰⁾²¹⁾しているように5-FU 200~250mg/日あるいはFT-207 600~800mg/日を可及的長期に亘って連日投与することにあると考えられた。また、このような投与方法であることが、図6のように15月以上生存群のみが非治療群より有意に長い生存期間である理由かもしれない。すなわち、著者らの方法はFalksonのような大量投与ではないため、投与後早い時期に腫瘍効果が現われにくい故、5月以下、あるいは5~10月生存群のような存期間の短い症例には無効であったという可能性がある。

まとめ

切除不能大腸癌41例の生存期間と手術所見、制癌治療について検討した。

1. 41例中最短は1月、最長は5.5年の生存期間を有し、50%生存期間は9.3月である。制癌治療を行わなかった20例は8.1±5.4月生存し、術後照射を施行した7例は11.3±8.2月生存した。一方、制癌剤投与を受けた14例の生存期間は16.5±15.5月であり、これら3群間の手術所見の間に差は認められなかった。
2. 手術所見の中生存期間と相関を有したのはH因子のみであり、術後長期間生存した症例の多くはH₀, P₀₋₁, S₃である。
3. 術前術後の検査成績中GOT, GPT, LDH活性と生存期間の間には相関を認めず、AIP活性高値を示す症例の生存期間に有意短縮を認めた。

文 献

- 1) 大腸癌取扱い規約：大腸癌研究会編。東京、金原出版、1977、p1-33
- 2) Wittoesch, J.H. and Jackman, R.J.: Results of conservative management of cancer of the rectum in poor risk patients. Surg Gynecol Obstet 107: 648-650, 1958
- 3) Moertel, D.G. and Reitemeier, R.J.: Clinical Management and Chemotherapy. In: Advanced Gastrointestinal Cancer. New York, Hoeber, 1969, p 218
- 4) Jackman, R.J. and Behars, O.H.: Fulguration—Radium treatment for certain inoperable or recurrent rectal cancers. In: Tumors of the Large Bowel. Philadelphia, Saunders, 1968, p 253-258
- 5) 藤本 茂, 赤尾建夫, 伊藤文二ほか: 消化器癌症例に対する術後補助化学療法の検討—とくに大腸癌と胃癌の比較—. 癌の臨床 26: 800-804, 1980
- 6) Costello, C.B., Taylor, T.V. and Torrance, B.: Personal experience in the surgical management of carcinoma of the stomach. Br J Surg 64: 47-51, 1977
- 7) 藤本 茂, 伊藤文二, 赤尾建夫ほか: 切除不能胃癌の予後と化学療法. 癌と化学療法 7: 1035-1039, 1980
- 8) Fujimoto, S., Miyazaki, M., Kitsukawa, Y., et al.: Antitumor treatment for synchronous hepatic metastasis from stomach cancer. J Jpn Soc Cancer Ther 17: No.6, 1982
- 9) Horn, R.C. Jr. and Fine, G.: Alimentary tract. In: Pathology. vol. 2. 7th edition. Edited by W. A.D. Anderson, J.M. Kissane. St. Louis, Mosby Co., 1977, p 1277-1320

- 10) 藤本 茂, 宮崎 勝, 橋川征夫ほか: 肝転移胃癌症例の治療法の検討. 癌の臨床 27: 721-726, 1981
- 11) Rosai, J.: Gastrointestinal tract. In: Ackerman's Surgical Pathology. St. Louis, Mosby Co., 1981, p 536-540
- 12) Amorn, Y. and Knight, W.A.: Primary linitis plastica of the colon. Report of two cases and review of the literature. Cancer 41: 2420-2425, 1978
- 13) 近藤 哲, 中神一人, 磯谷正敏ほか: 原発性びまん浸潤型大腸癌の1例および本邦報告例の検討. 外科 42: 373-381, 1980
- 14) Fujimoto, S., Miyazaki, M., Kitsukawa, Y., et al.: Comparative efficacy of antitumor treatment for liver metastases from colorectal cancer. Jpn J Surg 11: 167-174, 1981
- 15) 伊藤一二: 転移性肝癌の治療—肝切除と化学療法—. 臨床外科 22: 1534-1550, 1967
- 16) Gunderson, L.L., Cohen, A.M. and Welch, C.E.: Residual, inoperable or recurrent colorectal cancer. Interaction of surgery and radiotherapy. Am J Surg 139: 518-525, 1980
- 17) Baker, L.H., Vaitkevicius, V.K., Gehan, E.A., et al.: Randomized prospective trial comparing 5-FU to 5-FU and methyl CCNU in advanced gastrointestinal cancer. Cancer Treat Report 60: 733-737, 1976
- 18) Falkson, G. and Falkson, H.C.: Fluorouracil, methyl-CCNU and vincristine in cancer of the colon. Cancer 38: 1468-1470, 1976
- 19) Southwest Oncology Group—Adult Division, Meeting Agenda and Current Report of Studies. January 26-28, 1977
- 20) Fujimoto, A., Akao, T., Itoh, B., et al.: Protracted oral chemotherapy with fluorinated pyrimidines as an adjuvant to surgical treatment for stomach cancer. Ann Surg 185: 462-466, 1977
- 21) Fujimoto, S, Itoh, K, Tazawa, T., et al.: Intensified cancer chemotherapy by induction of hepatic drug-metabolizing enzymes as a trial for the treatment for stomach cancer. Jpn. J Surg 10: 27-33, 1980