

「肛門機能温存を目指した T3T4N0-N2 直腸癌に対する術前化学放射線療法の探索的研究」に関する研究計画書

申請者（実施責任者）

所属 埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科
氏名 石田 秀行

1. 背景, 意義, 目的

治癒切除可能な T3T4N0-N2 直腸癌に対する標準治療は, 欧米では化学放射線療法+手術[1-3], わが国では手術+補助化学療法であるが, 近年ではわが国でも術前化学放射線治療を行う施設が増加している[4]. 術前化学放射線療法の意義は circumferential margin を確保し, 局所再発率を減少させ, ひいては全生存期間を延長することである. また, 化学放射線治療では高い組織学的完全奏効率 (pCR, 9-24%) [5,6]が得られることから, 腫瘍学的に安全な切除・吻合を行うには有用な方法と考えられている[7-10]. 一方, 直腸癌の外科治療においては, 肛門側の直腸間膜切除 (全切除または部分切除), 肛門括約筋の温存, 下部直腸進行癌における側方郭清などが術後の QOL との関連で特に重要である. 治癒切除可能な直腸癌の場合, 壁内での肛門側進展は 5 mm を超えず, 直腸間膜内の肛門側進展も大部分が 20 mm 以内 (下部直腸癌では 10 mm 以内) にとどまっていることが報告されている[11]. また, 術前画像診断で側方転移が明らかでない下部直腸癌に対し, 側方郭清と化学放射線治療を比較した Nagawa ら[12]のランダム化比較試験では側方郭清の有用性は示されなかった. また, 一般に行われている直腸癌に対する化学放射線療法は骨盤腔全体を広範に照射するため, 局所制御により技術的には安全に肛門を温存できても, 残存予定腸管や内外肛門括約筋に対する晩期障害 (放射線性腸炎, 肛門機能低下) が生じ, 必ずしも肛門機能が良好に保たれていないことが知られている. したがって, 直腸癌に対する集学的治療においては, 術前化学放射線治療により, 局所再発を回避しつつ, 放射線治療による晩期障害を軽減する計画的な化学放射線療法の開発が望まれる.

従来標準的に行われてきた直腸癌に対する術前化学放射線治療の欠点を補い, 同等の効果をを得ることを目的として, 本研究計画を立案した. 治癒切除可能上部・下部直腸癌患者に対し, ①肛門側直腸間膜に対する照射を可及的に回避する, ②下部直腸にかかる上部直腸癌, あるいは下部直腸癌) には側方領域に照射を行い, 手術時に側方郭清を省略して排尿あるいは性機能障害を可及的に回避する集学的治療 (術前化学放射線療法+手術療法) が計画的に施行できるか否かについて前向きかつ探索的に検討する.

2. 方法

2.1 研究方法の手順

研究方法の手順を 2.1.1~2.1.9 に示す.

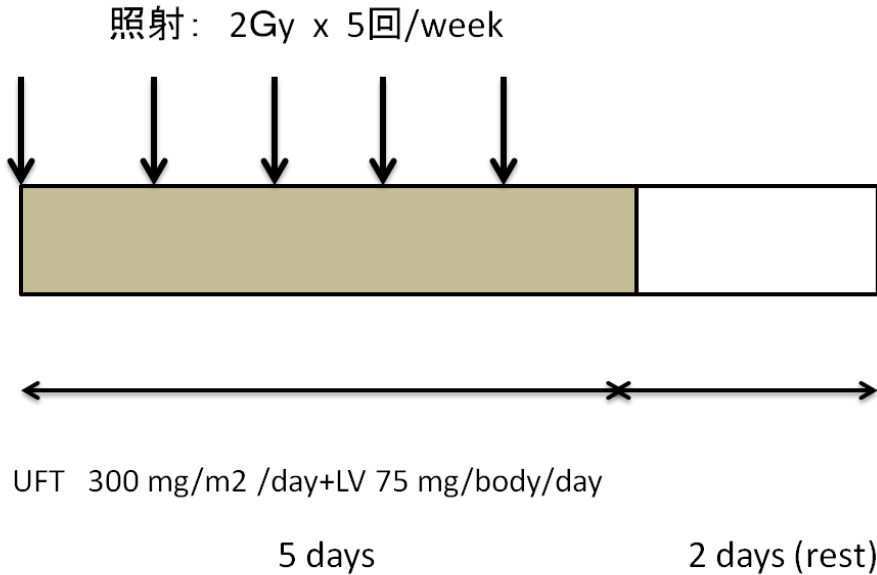
2.1.1 大腸内視鏡によるマーキング

治療開始前に肉眼的腫瘍下縁から 2cm 離れた部位の直腸粘膜に全周性に 4-6 箇所クリッピングする. (肉眼的腫瘍下縁からクリップまでの距離はメジャーを用いて正確に計測する).

2.1.2 化学放射線治療

化学放射線治療を以下に示すプロトコールで行う（図1）.

図1 術前化学放射線療法スケジュール(1コース)



* :5コースを繰り返す.

2.1.3 化学療法

UFT/leucovorin(LV)*は、UFT 300 mg/m²/day および LV 75mg/body/day を5日連続経口投与し、2日間休薬。これを1コースとして5コース繰り返す。

***UFT/LV を選択した根拠**：UFT/LV は 5-FU/LV と比較して、進行再発大腸癌に対してより安全で同等の抗腫瘍効果[14,15]，結腸癌治癒切除後の補助化学療法として同等の安全性と抗腫瘍効果[16,17]を有し，直腸癌に対する化学放射線治療の際にも 5-FU/LV と同等の効果(pCR 率：8～16%)と忍容性を有することが知られている[18,19,20,21]。また術前化学放射線療法として，5-FU+LV と UFT+LV を比較したランダム化試験[22]では UFT/LV の方が毒性が軽微であるものの，pCR 率は 5-FU/LV と同等であったことが報告されている。UFT/LV 療法における UFT の容量は 300 mg/m²/day で使用されることが多い。LV の容量にはさまざまな報告があるが，今回の研究では保険承認されている 75 mg/body/day を用いることにした。

2.1.4 放射線治療

照射方法：3次元治療計画による左右後方3門照射，もしくは前後左右4門照射

分割方法：1日1回2Gy

照射線量：50Gy，25回，5週間

標的体積(target volume)：肉眼的腫瘍体積 gross tumor volume (GTV)：腫瘍の進展範囲は内視鏡所見，MRI，X線CT, FDG-PET/CTを参考にして決定する。

臨床標的体積 clinical target volume (CTV): 臨床標的体積には原発巣ならびに、直腸間膜、直腸傍リンパ節領域、側方リンパ節領域、仙骨前リンパ節領域を含める。

CTV を作成する上での指標：照射野の下縁は肉眼的腫瘍境界の下縁に相当する直腸間膜の尾側2cm(大腸内視鏡でマーキングを行った部位に相当)とする。また、側方領域の照射は、外腸骨動脈より内側の骨盤壁とする。

2.1.5 放射線治療中の大腸内視鏡検査

20Gy 照射終了後、大腸内視鏡検査を行い、腫瘍縮小程度の判定、生検を行い、クリッピングが脱落している部位があれば、追加でクリッピングを行う。

2.1.6 放射線治療後の大腸内視鏡検査と手術までの諸検査

50Gy 終了時と、手術直前にも大腸内視鏡検査を行う。50Gy 終了時は 20Gy と同様の判定、処置を行う。手術直前には吻合の妨げになる可能性があるクリップを除去し、直腸間膜が存在する背側のクリッピング部位に点墨を行う (約 0.2 mL)。

本研究開始から手術までに行う画像診断と血液検査は以下の通りである。

- ・大腸内視鏡検査 (治療開始前, 20Gy 照射後, 50Gy 照射後, 手術直前)
- ・X 線 CT, MRI (治療開始前, 50Gy 照射後, 手術直前)
- ・PET/CT (治療開始前, 手術直前)
- ・血液検査 (治療開始直前から化学放射線治療終了後 4 週まで, 1 週ごとに血液生化学検査, 4 週ごとに CEA, CA19-9, 抗 p53 抗体)。その後手術までの待期期間にも任意に行う。

	治療前	20Gy後	50Gy後	手術直前
大腸内視鏡検査	○	○	○	○
CT	○		○	○
MRI	○		○	○
PET/CT	○			○
血液生化学一般(治療中毎週チェック)	○	○	○	○
CEA, CA19-9, 抗p53抗体	○		○	○

2.1.7 手術

放射線治療終了後、6~8 週間後に手術を行う*。手術直前の画像診断で、治癒切除可能と判断されれば、直腸間膜背側の点墨された部位の 1cm 肛門側を直腸間膜と直腸の切除ラインとして、3 群リンパ節郭清を伴う根治術を行う。側方郭清は行わない。吻合の原則は double stapling technique による端々あるいは側端吻合による器械吻合とする。吻合線をより低位におく必要がある場合には内括約筋間切除術を行い、手縫い吻合を行う。これらの操作は従来の開腹術あるいは腹腔鏡補助下で行う。化学放射線治療中あるいは終了後に遠隔臓器転移 (側方リンパ節転移を含む) や、原発巣の過進展で他臓器合併切除が必要な場合などは、その病態に応じて十分なインフォームド・コンセントを得た後に、ベストプラクティスを選択する。この場合は研究からの脱落例となる。

*6~8 週後に手術を行う根拠：直腸癌に対する術前照射において、腫瘍縮小効果と括約筋温存の頻度に対する放射線治療終了から手術までの適切な間隔を検討するランダム化比較試験 (Lyon R90-1) [23]では、病理学的腫瘍縮小効果は放射線治療終了日から手術までの期間が 6~8 週間で 26%、2 週間で 10.3%と前者の方が有意に腫瘍縮小効果が得られた。腫瘍縮小効果により、括約筋温存の可能性が高まる可能性があるため、術前照射の目的に括約筋温存が含まれる場合、腫瘍縮小のために 6~8 週間の間隔をおくことが推奨される。

2.1.8 切除標本の処理法

切除腸管は、傍直腸リンパ節を直腸間膜から pick up せずに、48 時間ホルマリン固定する（中間リンパ節、主リンパ節は手術直後に通常の方法で pick up する）。その後、直腸間膜が縦方向に切りだされるように 4~5 mm 間隔でスライスし、パラフィン包埋する。

2.1.9 病理組織学的染色法

Hematoxylin-eosin (H-E)染色のほか、Elastica-HE 染色（静脈管浸潤の判定）、D2-40 染色（リンパ管浸潤の判定）、Masson-trichrome (MT)染色（繊維化の判定）を行う。

2.1.10 術後補助化学療法

術後の補助化学療法は規定しないが、病理組織学的検査で、最終的に stage II あるいは stage III であった場合、補助化学療法を大腸癌治療ガイドラインに準じて 6 カ月行うことを原則とする（UFT/LV の経口投与）。病理組織学的完全奏効の場合にも遠隔転移再発を抑制する目的で同様の補助化学療法を行う。

2.1.11 術後 follow-up

術後 5 年間は大腸癌治療ガイドラインに従って外来で follow-up する。

2.2 検討項目

2.2.1 主評価項目：本研究計画で定められた化学放射線治療と術前マーキングに従った直腸間膜処理を伴う括約筋温存根治術の遂行率。なお、UFT は予定量の 70%まで、放射線治療は総量 46 Gy(94%)を満たして入れば完遂とみなす。

2.2.1 副次的評価項目：以下の①~⑤について検討する。

1. ①有害事象の発生頻度（CTCAE ver.4.0）と種類、術後合併症（Clavien-Dindo 分類）[24]と術後 QOL。術後の排便機能は Wexner score [25]や Kirwan score [26]で評価する。一般的な術後 QOL と Wexner score については 73 項目からなるアンケート方式で調査する（添付資料②）。質問番号 1~30 には EORTC QLQ-C30 [27]の日本語訳、質問番号 31~68 には EORTC QLQ-CR38 日本語版[28]、質問番号 69~73 には Wexner score [25]の日本語訳を用いる。アンケート調査は同意が得られた患者において、回答できる範囲のみを利用する。アンケート実施時期は可能な限り経時的（3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 カ月）に行う。ただし、排便、排尿機能については、直腸癌の術後の診療において聴取することは必須であるので、アンケートに回答することに同意が得られなくても調査の対象となる。

②原発巣に対する肉眼的（大腸内視鏡で判断,RECIST 分類）および病理組織学的効果(大腸癌取扱い規約第 7 版および Ryan ら報告 [29]および Bouzourene ら[30]の TRG grading system.

③切除標本における非癌部腸管の組織学的変化：大腸癌取扱い規約の記載方法に従った病理学的所見（病期分類を含む）、原発巣の化学放射線による効果、直腸間膜内の肛門側進展の有無や化学放射線の影響などを検討する。

④無再発生存期間および全生存期間

⑤画像診断の評価:原発巣に対する大腸内視鏡による効果判定以外の画像診断として、X 線 CT, MRI では「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）-日本語訳 JCOG 版-」の 3.2.1.標的病変の効果に基づいて効果を判定する。PET/CT では SUV を指標に効果判定を行

う.

3. 研究期間

症例登録期間：倫理委員会承認後～2017年3月31日まで

研究期間：倫理委員会承認後～2022年3月31日まで

4. 予定症例数

主評価項目の期待完遂率を75%、閾値を50%とし、 $\alpha=0.05$ （片側）、 $\beta=0.2$ とすると必要症例数は23例。約20%の脱落（治療中の遠隔転移出現やプロトコル逸脱）を考慮し、28例に設定した。

5. 研究実施場所

総合医療センター消化管・一般外科（外来，病棟），腫瘍放射線科（外来），および病理部内

6. 患者選択基準・除外基準，研究に参加されなかった場合の治療について

患者選択基準

1. 年齢：20歳以上，75歳以下
2. ECOGのperformance status (PS)が，0～2であること。
3. 病理診断にて中分化ないし高分化腺癌であること。
4. 腫瘍の主占拠部位がRa また Rb の進行直腸癌*であること。
5. 領域リンパ節（直腸間膜および結腸間膜内）以外にリンパ節転移がないこと**
6. 主要臓器（骨髄，心，肝，肺，腎）の機能が十分保持されていること
 - (1) WBC \geq 4,000 /ul かつ WBC $<$ 12,000 /ul
 - (2) Platelet $>$ 100,000 /ul
 - (3) GOT および GPT：施設基準値上限の2.5倍以下
 - (4) T. Bil \leq 1.5 mg/dl
 - (5) BUN \leq 25 mg/dl
 - (6) Cr \leq 1.5 mg/dl
 - (7) Normal ECG：臨床上問題のない不整脈，虚血性変化は適格
7. 直腸癌に対する前治療がないこと。
8. 患者本人から文書による同意が得られたこと。

*：治療前の注腸検査で腫瘍の上縁が第2仙椎以下あるいは大腸内視鏡検査で肛門縁から15cm以内，下縁がヘルマン線（直腸肛門管境界）から2cm以上離れている，あるいは直腸診で恥骨直腸筋から2cm以上口側にある，肉眼型が1，2，あるいは3型（大腸癌取扱い規約第7版）であるもの（すなわち，腫瘍下縁から遠位側直腸および直腸間膜を切除した場合，恥骨直腸筋を含めた内・外肛門括約筋が照射野に含まれず，括約筋温存術が可能であると判断される）。また，X線CTあるいはMRI，大腸内視鏡検査，あるいは直腸診を総合して，T3T4N0-2（TNM分類第7版）と判定されるもの。

****** : CT, MRIなどで腸骨リンパ節より上方のリンパ節（腸骨リンパ節を含む）ならびに閉鎖リンパ節あるいはそけいリンパ節に転移のないこと。リンパ節転移の診断は、短径 1cm を原則的に陽性とするが、骨盤内リンパ節転移診断に gold standard は存在しないため[13]、リンパ節の形状, PET あるいは MRI での造影効果, PET/CT における集積 (SUV 値) も参考に、術前放射線治療担当医と消化管・一般外科担当医が総合的に判定する。

除外基準

1. 重篤な臓器障害を有する患者。
2. 排液処置が必要な程度に胸, 腹水の貯留を有する患者。
3. 消化管からの持続する大量新鮮出血を有する患者。
4. 重篤な感染症を合併している患者。
5. 重篤な合併症（腸管麻痺, 腸閉塞, 間質性肺炎, 肺線維症, コントロール困難な糖尿病, 心不全, 腎不全, 肝不全）を有する患者。
6. 活動性の重複癌を有する患者（5年以上の無病期間があれば活動性がないと判断する）。
7. 腹部への放射線療法の既往例
8. 重症の精神障害のある症例。
9. 妊婦もしくは妊娠している可能性のある症例および授乳婦。
10. その他担当医が本試験の対象に不相当と判断した症例。

研究に参加されなかった場合の治療について

研究に参加されなかった場合は、手術療法を行い、Stage に応じて補助化学療法を行うか、従来の照射野で、化学放射線療法を行う。

7. 期待される利益及び不利益, 危険性

この「臨床試験」では、未承認薬の開発治験とは異なり、すでに厚生労働省により認められた抗がん剤と放射線療法を組み合わせでの治療を行います。この試験中に有害事象が生じた場合は、通常の保険診療の範囲内で、最善かつ必要な治療を行う。8.有害事象に記載された有害事象の発現が想定される。しかしながら、これは実地医療と同様の程度で起こりうることであり、試験に参加したという理由で変わるものではない。逆に、計画書に記載されたとおり、減量、中止規準を設け、試験グループ内での徹底を行い、実地医療よりも頻回なモニターを行うことにより、有害事象の発現リスクを下げることで、有害事象の重篤化を防ぐことが可能であると考えられる。また、データの解析は匿名化のもとで行われているため、個人情報漏洩する可能性はない。

8. 有害事象への対応

この試験中に有害事象が生じた場合は、通常の保険診療の範囲内で、最善かつ必要な治療を行う。

減量・中止・再開基準

本研究で行う UFT/LV を用いた術前化学放射線治療に類似した研究[18-20,31]では、Grade 3 以上

の急性期有害事象は大部分が下痢（3～21%）、悪心・嘔吐（0～6%）で、UFTの減量が7.7～18%[19,20,31]に行われていた。これらの研究ではGrade 3以上血液毒性は報告されていない。45-60Gy前後の放射線治療の遂行率は92～98.5%[18-20,31]である。したがって本研究のなかで行われる化学放射治療は十分実施可能なプロトコールと考えられる。化学放射線治療中の有害事象（「CTCAE v4.0-JCOG」）への対応（中止、減量基準）を以下に示す。

- ・Grade 1/2の非血液毒性あるいは血液毒性が出現した場合には放射線治療、UFT/LVは予定通り継続するが、慎重に経過観察（血液検査を含め）する。
- ・Grade 3の非血液毒性（悪心・嘔吐によるGrade 3は除く）、もしくはGrade 3/4の血液毒性のいずれかに該当する場合は、休止し適切な処置を行う。
- ・非血液毒性がGrade 2以下、かつ血液毒性がGrade 1以下（ヘモグロビンはGrade 2以下）に改善した場合は治療を再開する。
- ・Grade 3/4の有害事象が生じた場合、再開時のUFTは33%減量する。
- ・UFT/LVを中止してもGrade 3/4の下痢が2週間以上続く場合、放射線治療を1～2週間延期する。
- ・2週間を経過しても再開基準を満たさない場合は、治療を中止する。その他、重篤と判断される合併症を併発した場合、本治療は中止とする。

推奨される併用療法・支持療法

- 有害事象又は腫瘍関連症状が発現した場合は、必要に応じて以下の対症療法を実施してもよい。
- ①試験参加以前から行っている合併症治療薬・療法（ただし併用禁止薬・療法は除く）、運動療法、食事療法は継続してもよい。
 - ②試験期間中に発現した有害事象への対症薬・療法（ただし併用禁止薬・療法は除く）。ただし、G-CSF（グラン®、ノイトロジン®、ノイアップ®）の使用に際しては各G-CSF製剤の添付文書に従うこととし、また、使用時には放射線治療を休止する。
 - ③悪心・嘔吐・下痢を予防するために下記の薬剤を使用することができる。
 - ・5HT3受容体阻害剤・NK1受容体拮抗剤・メトクロプラミド・ドンペリドン等の制吐剤
 - ・副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）、整腸剤・止痢剤

9. 費用について

本研究に関する費用（データ解析、文献収集など）は消化管・一般外科の研究費によって行われる。また、本研究に関する患者の費用負担はいっさい生じない（治療自体はすべて健康保険の適応範囲）。

10. 資料の取扱い

本研究で得られる試料は大腸内視鏡検査時の生検組織と手術による切除標本である（いずれもホルマリン固定後、パラフィン包埋される）。この試料は病理部で保管し、切除標本に対しては本研究で予定されているHematoxylin-eosin (H-E)染色、Elastica-HE染色（静脈管浸潤の判定）、D2-40染

色（リンパ管浸潤の判定）、Masson-trichrome (MT)染色（繊維化の判定）を行う。生検組織はH-E染色を通常の診療の範囲内で行うのみで、本研究における試料としては使用しない。

11. 人権への配慮と個人情報の保護

「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」に従って人権擁護の配慮に努める。研究に必要なデータベースの連結可能匿名化は本研究に参加しない准教授（芳賀紀裕）の監督のもとで、データマネージャーの資格を有する医局秘書が行なう（対応表はインターネットと接続されていないコンピューター内で厳重に管理する）。研究で得られたデータは、当院の個人情報保護責任者である 病理部 田丸 淳一 教授のもとで厳重に管理される。患者の QOL 評価に用いた調査表は匿名化番号を付した後、消化管・一般外科研究室の鍵のかかるボックス内に厳重に保管し、解析時に主研究のデータベースに連結する。

12. 利益相反

本研究に関する利益相反は生じない。

13. 知的財産権

本研究における知的財産権は研究施設（総合医療センター消化管・一般外科・腫瘍放射線科、および病理部）の研究実施者に帰属する。

14. 対象者に理解を求め同意を得る方法

対象者に対し説明者（研究実施責任者および共同研究者）が書類（添付資料③）を用い、外来あるいは病棟のプライバシーの保たれた場所で説明する。説明時期はすべての治療の開始前とする。本研究の目的及び方法、予想される利益と不利益、研究的側面の説明、個人情報の保護、本研究に同意しなくても不利益を受けないこと、同意した場合でも随時撤回できることなどについて説明し、承諾を得た場合、本人より署名を得る（添付資料③）。なお、本研究で行う内視鏡検査、その他の画像診断、化学放射線治療、手術については、実臨床の一環として文書で説明し、同意を得る。

15. 医学上の貢献の予測

本研究は、根治性と肛門機能温存を目指した直腸癌に対する集学的治療（術前化学放射療法＋手術療法）を目指したものであり、特に腫瘍の占拠部位と理論的根拠に伴う放射線照射野の設定に特色がある。本研究の feasibility が確認できれば、従来から直腸癌に対し一般に行われている術前化学放射線療法＋手術療法、あるいは手術療法＋術後補助化学療法との比較試験を計画することが可能となる。そのような比較試験を通じて、直腸癌に対する肛門機能温存を目指した新しい治療法を創出することが期待される。

16. 研究代表者、当センター研究責任者・実施者

研究代表者・当センター研究責任者：

埼玉医科大学総合医療センター 消化管一般外科 教授 石田秀行

実施者：

埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	准教授	石橋敬一郎
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	講師	馬場裕之
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	講師	隈元 謙介
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	傍島潤
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	松澤岳晃
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	幡野 哲
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	天野邦彦
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	田島 雄介
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	近 範泰
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	非常勤医師	伊藤 徹哉
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	非常勤医師	久保田 将
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	非常勤医師	近谷 賢一
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	非常勤医師	平岡 優
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	非常勤医師	山本 梓
埼玉医科大学総合医療センター	放射線腫瘍科	教授	高橋 健夫
埼玉医科大学総合医療センター	放射線腫瘍科	助教	西村敬一郎
埼玉医科大学総合医療センター	放射線腫瘍科	助教	山野貴史
埼玉医科大学総合医療センター	放射線腫瘍科	助教	上野周一
埼玉医科大学総合医療センター	病理部	講師	東 守洋

参考文献

1. Bosset JF, Calais G, Daban A, *et al*(2004) Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC radiotherapy group. *Eur J Cancer* 40: 219-24.
2. Bonnetain F, Bosset JF, Garard JP, *et al*(2012) What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5-FU/ leucovorin for T3-4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 AND ffcd 9203 trails: Surrogacy in question? *Eur J Cancer*(in press).
3. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, *et al*(2001)Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for respectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345: 638-46.
4. Shioya M, Takahashi T, Ishikawa H, *et al*(2011) Expression of hypoxia-inducible factor 1 α predicts clinical outcome after preoperative hyperthermo-chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *J Radiat Res* 52: 821-7.
5. Chau I, Brown G, Cunningham D, *et al* (2006) Neoadjuvantcapecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer.*J Clin Oncol* 24:668-74.
6. DePauliA,Cjara S, Lappi G, *et al* (2006)Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: a multicentric phase II study. *Ann Oncol* 17:246-51.

7. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, *et al*(1999) Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: The M.D. Anderson Cancer Center experience. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 44: 1027–38.
8. Glynne-Jones R and Harrison M (2007)Locally advanced rectal cancer: What is the evidence for induction chemoradiation? *Oncologist*12: 1309–18.
9. Crane CH, Skibber JM, Feig BW, *et al*(2003) Response to preoperative chemoradiation increases the use of sphincter-preserving surgery in patients with locally advanced low rectal carcinoma. *Cancer* 97: 517–24.
10. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, *et al*(2005) Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J ClinOncol* 23: 8688–6.
11. Ono C, Yoshinaga K, Enomoto M, *et al* (2002) Discontinuous rectal cancer spread in the mesorectum and the optimal distal clearance margin in situ. *Dis Colon Rectum* 45:742-3.
12. Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, *et al* (2001) Randomized, controlled trial of lateral lymph node dissection vs. nerve preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2001;44: 1274-80.
13. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, *et al* (2004) Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MRI imaging-a meta-analysis. *Radiology* 232: 773-83.
14. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, *et al* (2002) *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 ClinOncol* 20:3605-16.
15. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, *et al* (2002) Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J ClinOncol* 20:3617-27.
16. Kim DJ, Kim TI, Suh JH, *et al* (2003) Oral tegafur-uracil plus folinic acid *versus* intravenous 5-fluorouracil plus folic acid as adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Yonsei Med* 44;665-75.
17. Smith R, Wickerham DL, Wieand HS, *et al* (1999) UFT plus calcium folinate vs 5-FU plus calcium foliate in colon cancer. *Oncology (Hunting)* 13 8suppl 39:44-7.
18. Kundel Y, Brenner B, Oberman B, *et al* (2007) A phase II study of oral UFT and leucovorin concurrently with pelvic irradiation as neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Anticancer Res* 27 (4C): 2877-80.
19. Cellier P, Leduc B, Martin L, *et al* (2011). Phase II study of preoperative radiation plus concurrent daily tegafur-uracil (UFT) with leucovorin for locally advanced rectal cancer. *BMC Cancer* 11:1-8.
20. Gialt J, Taberner J, Navalpotro B, *et al* (2008) pre-operative chemotherapy with UFT and leucovorin in patients with advanced rectal cancer: A phase II study. *Radiology and Oncology* 89: 263-69.
21. Ishihara S, Hayama T, Yamada H, *et al* (2011) Benefit of tegafur-uracil and leucovorin in chemotheradiotherapy for rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 58:755-62.
22. dela Torre A, Garcia-Berrocal MI, Arias F, *et al*(2008) Preoperative chemotherapy for rectal cancer. Randomized trial comparing oral uracil and tegafur and oral leucovorin vs. intravenous 5-fluorouracil and leucovorin. *Int J RadiatOncolBiolPhys*70:102-10.
23. Francosis Y, Nemoz CJ, Baulieux J, *et al* (1999) Influence of the interval between preoperative radiation

therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: The Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 17:2396-402.

24. Dindo D, Demartines N, Clavien P.A (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 244: 931-7.

25. Jorge JM, Wexner SD (1993) Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1993;36:77-97.

26. Kiwan WO, Turnbull RR, Fazio VW, *et al* (1978) Pullthrough operation with delayed anastomosis for rectal cancer. *Br J Surg* 65:695-698.

27. Aaronson NK, Ahmendezai S, Bergman B, *et al* (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QRC-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85:365-376.

28. 角田明良, 保田尚邦, 中尾健太郎, 他(2007)EORTC Colorectal Cancer-specific quality of life questionnaire module (EORTC QLQ-C38)日本語版の信頼性と妥当性の検討. *日本大腸肛門病会誌* 60 : 69-76.

29. Ryan R, Gibbons D, Hylan JMP, *et al* (2005) Pathological response following long-course neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 47:141-6.

30. Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, *et al*(2002) Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. *Cancer* 94:1121-30.

31. Vestermark LW, Jacobsen A, Qvortrup C, *et al* (2008). Long-term results of a phase II trial of high-dose radiotherapy (60Gy) and UFT/1-leucovorin in patients with non-resectable locally advanced rectal cancer (LARC). *Acta Oncologica* 47: 428-33.