

3. 進行食道癌に対する化学療法*

佐藤 道夫 安藤 暢敏**

【要旨】食道癌に対する化学療法単独治療は遠隔転移を有する(M1)切除不能進行食道癌あるいは術後再発食道癌が対象で、現在はCDDP+5-FUが標準治療となっている。2nd lineとして、paclitaxelやnedaplatinを加えた多剤併用療法が検討されている。手術補助療法としての化学療法は、欧米では術前に、本邦では術後に行うケースが多い。欧米での大規模なRCTの結果には相反するものがあり、術前化学療法の有効性はcontroversialである。本邦において、RCTで術後補助化学療法による再発予防効果が証明された。

はじめに

食道癌は他の消化器癌と比較して化学療法に対する感受性がよく、化学療法は食道癌の治療に積極的に応用されている。食道癌治療における化学療法の位置付けは、①化学放射線療法、②化学療法単独治療、③術前・術後の補助療法があげられる¹⁾。①の化学放射線療法に関しては他稿に委ね、本稿は②、③について解説する。

I. 食道癌に対する化学療法単独治療

遠隔転移を有する(M1)切除不能進行食道癌あるいは術後再発食道癌に対し適応がある。

キーワード：食道癌，化学療法，術前化学療法，術後補助化学療法

* Chemotherapy for advanced esophageal cancer

** M. Sato(講師), N. Ando(教授): 東京歯科大学市川総合病院外科。

1. 単剤での治療効果

食道癌に対して単剤で20%以上の奏効率が確認された薬剤は、5-fluorouracil(5-FU), mitomycin C(MMC), cisplatin(CDDP), bleomycin(BLM), methotrexate(MTX), vindesine(VDS), adriamycin(ADR), nedaplatin(NDP), paclitaxel(TXL), vinorelbine(VNB)などである^{2,3)}。

MMCは蓄積性の骨髄毒性のためBLMは肺毒性のため使用されなくなってきている。CDDPは固形癌に対する効果が広く確認されており、食道扁平上皮癌に対する奏効率は約24%であった。骨髄抑制が少なく他剤との併用も容易であることから、後述する食道癌に対する多剤併用療法のkey drugになっている³⁾。近年TXL, docetaxel, VNB, NDPが新薬として注目されている。TXL単独の第II相試験で、食道腺癌に34%、食道扁平上皮癌に28%の奏効率が報告⁴⁾され、VNBでは20%の奏効率が報告⁵⁾された。NDPは本邦で

表1. 食道癌に対する多剤併用化学療法

報告者(年)	薬剤	組織型	症例数	奏効率(%)
Kelsenら (1983)	CDDP + BLM + VDS	S	26	33
Dinwoodieら (1986)	CDDP + BLM + VDS	S	27	29
Kiesら (1987)	CDDP + 5-FU	S	26	42
Iizukaら (1991)	CDDP + VDS	S	31	16.1
Iizukaら (1992) ⁹⁾	CDDP + 5-FU	S	39	35.9
Bleibergら (1997)	CDDP + 5-FU	S	44	35
Kelsenら (1997) ¹³⁾	CDDP + TXL	A & S	37	49
Ilsonら (1998) ¹⁴⁾	CDDP + 5-FU + TXL	A & S	60	48
Ilsonら (1999) ¹⁵⁾	CDDP + CPT-11	A & S	35	57
Muroら (2003) ¹⁷⁾	CDDP + 5-FU	S	42	39.5
Livingston (2003)	CPT-11 + MMC	A & S	25	48
Scullinら (2004) ¹⁶⁾	CDDP + GEM	A & S	42	45

開発されたプラチナ誘導体であり食道癌に対し52%と高い奏効率の報告がある⁶⁾。さらに欧米ではirinotecan(CPT-11), gemcitabine, gefitinib⁷⁾の臨床試験も展開中であり³⁾今後が期待されている。

しかし、単剤ではCR例はきわめてまれで治療には限界があることより、これらの薬剤を組み合わせた多剤併用療法が化学療法の主流となっている。

2. 多剤併用療法

1980年代のCDDPの登場以来、CDDPを中心とした多くの多剤併用療法のレジメンが報告されてきた(表1)が、現在ではchemical modulationの理論に基づくCDDP + 5-FU療法が標準治療となっている。その奏効率は局所進行食道癌で50%、遠隔転移例で35%と報告されており⁸⁾、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)食道がんグループ(JEOG)の第II相試験でも奏効率36%の結果であった⁹⁾。投与量は、本邦ではCDDP 80 mg/m² 1日、5-FU 800 mg/m² 1~5日持続が一般的で21~28日ごとに投与される。奏効率の向上と副作用の軽減を目的としてCDDPの少量分割投与(20 mg/m²/日)が試みられたが、その有効性は証明されなかった¹⁰⁾。頭頸部領域癌に対するCDDP+5-FU+leucovorinの高い奏効率の報告¹¹⁾をもとに、食道癌に対してもJEOGで第II相

試験が行われ、奏効率41.7%でCRが36例中2例に認められた¹²⁾。

3. 期待される多剤併用療法

CDDP+5-FU療法後の無効・再燃例に対して2nd lineのレジメンの開発が望まれる。欧米ではTXL単剤での比較的良好な奏効率をもとにTXL+CDDP¹³⁾、TXL+CDDP+5-FU¹⁴⁾の第II相試験が展開され、それぞれ49%と48%の良好な奏効率が報告されている。その他ではCPT-11+CDDPの第II相試験での奏効率57%¹⁵⁾やgemcitabine+CDDPの第II相試験での奏効率45%¹⁶⁾などが報告されている。本邦においてはNDP+5-FUの第II相試験が行われ奏効率は39.5%であった¹⁷⁾(表1)。

II. 手術補助療法としての化学療法

頸胸腹3領域郭清を含む外科手術のみではこれ以上の遠隔成績の改善が見込めない現状では、進行食道癌に対して有効な手術補助療法の開発が必要である。補助療法としての化学療法の施行時期は、術前あるいは術後が考えられるが、現時点ではどちらが効果的であるか証明されていない。欧米では術前補助化学療法を行うケースが多く、本邦では術後に行うケースが多かった。術前補助化学療法の有利な点は、down stagingの可能性があり、切除検体の組織学的検索によりin

表2. 食道癌に対する術後補助化学療法のRCT

報告者(グループ名)[年]	レジメン	症例数	MST(月)	5年生存率(%)
Iizukaら(JEOG) (1993) ¹⁸⁾	CDDP + VDS × 2 vs RT 50 Gy	130 vs 128	—	42 vs 44
Andoら(JEOG) (1997) ¹⁹⁾	CDDP + VDS × 2 vs 手術単独	105 vs 100	—	48.1 vs 44.9
Andoら(JEOG) (2003) ²⁰⁾	CDDP + 5-FU × 2 vs 手術単独	120 vs 122	—	61 vs 52 *(55 vs 45)
Pouliquenら(FASR) (1996) ²¹⁾	CDDP + 5-FU × 6 ~ 8 vs 手術単独	52 vs 68	13 vs 14	—

* : (5 years disease free survival)

表3. 食道癌に対する術前補助化学療法のRCT

報告者(年)	レジメン	症例数	MST(月)	生存率(%)
Rothら (1988) ²²⁾	CDDP + BLM + VDS × 2 vs 手術単独	19 vs 20	9 vs 9	25 vs 5(3年)
Kelsenら (1990)	CDDP + BLM + VDS × 3 vs RT 55 Gy	48 vs 48	10.4 vs 12.4	—
Schlagら (1991)	CDDP + 5-FU × 3 vs 手術単独	29 vs 40	8 vs 9	—
Lawら (1997) ²³⁾	CDDP + 5-FU × 2 vs 手術単独	74 vs 73	16.8 vs 13	44 vs 31(2年)
Kelsenら (1998) ²⁴⁾	CDDP + 5-FU × 3 vs 手術単独	213 vs 227	14.9 vs 16.1	35 vs 37(2年)
Girlingら (2002) ²⁵⁾	CDDP + 5-FU × 2 vs 手術単独	400 vs 402	16.8 vs 13.3	43 vs 34(2年)

*vivo*における正確な化学療法感受性試験が可能であることがあげられる。一方、不利な点としては薬剤耐性の獲得を促す、術前化学療法期間中に転移による広がりや助長する、術後合併症のリスクを助長するなどが理論的に考えられる¹⁾。現在、手術補助化学療法の有効性を検討するために欧米を中心に大規模な臨床試験が展開されている。本邦の食道癌は、欧米と比較してその組織型や局在が大きく異なり、また手術術式やリンパ節郭清範囲も異なるため、欧米における臨床試験の結果をそのまま適用することはできない。

1. 術後補助化学療法

本邦では、有効な手術補助療法を開発するためにJEOGにおいて多施設共同のRCTが行われてきた(表2)。第3次研究(1984~1987年)で術後照射(50 Gy)群と術後化学療法(CDDP 70 mg/m² + VDS 3 mg/m², 2コース)群とのRCTを行った結果、両治療法による遠隔成績に明らかな差は認められず¹⁸⁾、補助療法が放射線照射から化学療法へと変換していった。このころより普及し始めた上縦隔郭清の徹底化や3領域郭清など外科手術の進歩により、食道癌の術後5年生存率の向上が認

められた。そこで、補助化学療法が手術単独治療に対し生存率の向上に寄与しているか否かを検討することが必要になった。第4次研究(1988~1991年)では、手術単独群と術後化学療法群(CDDP 70 mg/m² + VDS 3 mg/m², 2コース)でRCTが行われたが、両群間で有意差は認められなかった¹⁹⁾。続いて行われた第5次研究(1992~1997年)では術後補助療法として現在の化学療法の標準治療となっているCDDP 80 mg/m² + 5-FU 800 mg/m², 2コースを用いて手術単独群とRCTを行った²⁰⁾。5年無再発生存率では45%/55%、とくにリンパ節転移陽性例では38%/52%と術後化学療法群のほうが有意に良好であり、CDDP + 5-FUの術後化学療法による再発予防効果が認められた。現在、適切な化学療法の時期を検討する目的で、2000年より第6次研究として術後化学療法と術前化学療法をRCTにて比較検討しており、結果が待たれる。

欧米における術後化学療法の臨床試験の報告は少ないが、フランスでのRCTにおいてCDDP/5-FUによる術後化学療法は有用ではないと報告されている²¹⁾。しかし、対象例には完全切除例と不

完全切除例が混在しCDDPの投与方法も統一されておらず、結果の解釈には慎重を要する。

2. 術前化学療法

欧米では術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy)が主流となっている(表3)。初期の単一施設での臨床試験の結果、術前化学療法により治療関連死亡は増えないことや、化療有効例では生存期間が有意に延長することなどが報告された^{22,23)}。近年、多施設共同による大規模なRCTの成績が報告されている。米国ではRadiation Therapy Oncology Group(RTOG), Cancer and Acute Leukemia Group B(CALGB), Southwest Oncology Group(SWOG), Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)共同のRCT(手術単独 vs CDDP+5-FU, 3コース術前化療)が行われ、生存率、無再発生存率ともに両群間に差が認められなかった²⁴⁾。一方、英国Medical Research Council(MRC)から報告された最新のRCT(手術単独 vs CDDP+5-FU, 2コース術前化療)では、MSTが13.3/17.3ヵ月、2年生存率が34%/43%で有意に術前化療群が良好であった²⁵⁾。このように大規模なRCTをみても相反する結論が導き出されており、術前補助化学療法の有効性はいまだ controversialである。

おわりに

進行食道癌に対する化学療法について解説した。食道癌に対する治療は、手術中心の治療から、手術、化学療法、放射線療法、化学放射線療法を用いた集学的治療へと多様化してきている。しかし、治療の優劣にはいまだ不明の部分が残されており、今後の臨床試験の結果が待たれている。さらに、抗癌薬や放射線の感受性予測因子が解明されれば、将来の食道癌治療において飛躍的な進歩がもたらされるであろう。

◆ ◆ ◆ 文献 ◆ ◆ ◆

- 1) 安藤暢敏, 石志 紘: 食道癌診療の現況と展望, 食道癌の治療, 食道癌の化学療法. 日外会誌 103: 359-363, 2002
- 2) Ajani JA: Current status of new drugs and

multidisciplinary approaches in patients with carcinoma of the esophagus. Chest 113 [1 Suppl]: 112-119, 1998

- 3) 長瀬通隆, 大津 敦: 切除不能あるいは再発食道癌の化学療法および放射線化学療法. 消病セミナー 80: 43-52, 2000
- 4) Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K et al: Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. J Natl Cancer Inst 86: 1086-1091, 1994
- 5) Conroy T, Etienne PL, Adenis A et al: Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma. J Clin Oncol 14: 164-170, 1996
- 6) 田口鐵男, 涌井 昭, 鍋谷欣市ほか: 254-S (Cis-diammine glycolato platinum)の消化器癌に対する第II相臨床試験. 癌と化療 19: 483-488, 1992
- 7) Ferry DR, Anderson M, Beddows K et al: Phase II trial of gefitinib(ZD1839) in advanced adenocarcinoma of the oesophagus incorporating biopsy before and after gefitinib. J Clin Oncol 22 [Suppl]: 318, 2004
- 8) Ilson DH, Kelsen DP: Combined modality therapy in the treatment of esophageal cancer. Semin Oncol 21: 493-507, 1994
- 9) Iizuka T, Kakegawa T, Ide H et al: Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus; a Japanese esophageal oncology group trial. Jpn J Clin Oncol 22: 172-176, 1992
- 10) Hayashi K, Ando N, Watanabe H et al: Phase II evaluation of protracted infusion of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus; a Japan esophageal oncology group(JEOG) trial(JCOG9407). Jpn J Clin Oncol 31: 419-423, 2001
- 11) Vokes EE, Choi KE, Schilsky RY et al: Cisplatin, fluorouracil, and high-dose leucovorin for recurrent or metastatic head and neck cancer. J Clin Oncol 6: 618-626, 1988
- 12) 安藤暢敏, 小澤壮治, 北島政樹ほか: 食道癌に対する化学療法と集学的治療. 癌と化療 22: 869-876, 1995
- 13) Kelsen D, Ginsberg R, Bains M et al: Phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients

with locally advanced metastatic esophageal cancer ; a preliminary report. Semin Oncol 24 : 77-81, 1997

- 14) Ilson DH, Ajani J, Bhalla K et al : Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 16 : 1826-1834, 1998
- 15) Ilson DH, Saltz, Eizinger P et al : Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. J Clin Oncol 17 : 3270-3275, 1999
- 16) Scullin P, Millar J, Dunlop et al : A phase II trial of gemcitabine (gem) & cisplatin (cis) in advanced esophageal cancer (AEC). J Clin Oncol 22 [Suppl] : 322, 2004
- 17) Muro K, Ando N, Nishimaki T et al : A phase II study of neaplatin and 5-fluorouracil in metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus ; the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial (JCOG 9905). Proc ASCO 22 : 277, 2003
- 18) Japanese Esophageal Oncology Group : A comparison of chemotherapy and radiotherapy as adjuvant treatment to surgery for esophageal carcinoma. Chest 104 : 203-207, 1993
- 19) Ando N, Iizuka T, Kakegawa T et al : A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus ; the Japan clinical oncology group study. J Thorac Cardiovasc Surg 114 : 205-209, 1997

- 20) Ando N, Iizuka T, Ide H et al : Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus ; a Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9204). J Clin Oncol 21 : 4592-4596, 2003
- 21) Pouliquen X, Levard H, Hay JM et al : 5-fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus ; a multicenter randomized trial. Ann Surg 223 : 127-133, 1996
- 22) Roth JA, Pass HI, Flanagan MM et al : Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine, and bleomycin for carcinoma of the esophagus. J Thorac Cardiovasc Surg 96 : 242-248, 1988
- 23) Law S, Fok M, Chow S et al : Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus ; a prospective randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg 114 : 210-217, 1997
- 24) Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF et al : Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. N Engl J Med 339 : 1979-1984, 1998
- 25) Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party : Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer ; a randomized controlled trial. Lancet 359 : 1727-1733, 2002

よくわかる

改訂第3版

人工呼吸管理テキスト

人工呼吸管理に携わる医師，コメディカルに向けて，適切な知識・技術・患者対応の姿勢などを提供する実際書。実践に役立つ解説に重点を置き，図表・症例呈示などで理解を助ける。後半部分では，実際に使用されている人工呼吸器の使用法を最新の機種まで紹介（全27品目）。人工呼吸器の基礎を学んだ方がさらに理解を深め，一歩進んだ技術を身につけるのに最適の書。

●編集
並木昭義 札幌医科大学教授
氏家良人 岡山大学教授



■B5判・378頁 2004.2.
定価5,040円(本体4,800円+税5%)

nkj 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42-6
(営業) TEL 03-3811-7239 FAX 03-3811-7230
<<http://www.nankodo.co.jp>>

食道癌と化学療法

佐藤道夫 安藤暢敏

要旨 食道癌に対する非外科的治療には、化学療法、放射線療法、化学放射線療法があげられる。化学療法は単独治療か手術補助療法として行われる。単独治療は遠隔転移を有する(M1)切除不能例あるいは術後再発例が対象で、cisplatin+5-FUが標準的治療である。手術補助療法としての化学療法は、欧米では術前に、本邦では術後に行う場合が多いが、どちらが効果的であるかは証明されていない。本邦における食道扁平上皮癌に対するランダム化比較試験の結果、術後補助化学療法による再発予防効果が証明された。米国での放射線単独療法と化学放射線併用療法との大規模比較試験の結果、化学放射線療法が生存率で有意に良好であることが証明され、非外科的治療の中心は化学放射線療法になった。化学放射線治療は、根治目的あるいは術前補助療法として行われ、通常照射線量は前者では50~60 Gy、後者では30~40 Gyで行われる場合が多い。術前補助化学放射線療法の有効性について臨床試験の結果では、いまだcontroversialである。

key words: 食道癌, 化学療法, 化学放射線療法

はじめに

食道癌に対する治療は、従来外科的切除が中心に行われてきたが、新しい化学療法剤の開発や近年の目覚ましい化学放射線療法の普及に伴い、集学的治療へと変換期を迎えている。

本稿では、非外科的治療である化学療法、放射線療法、化学放射線療法について、臨床試験の結果を踏まえて総説する。

I. 化学療法

食道癌治療における化学療法は、化学療法単独治療、あるいは手術補助療法として行われる。

1. 単独治療としての化学療法

遠隔転移を有する(M1)切除不能進行食道癌、あるいは術後再発食道癌が適応となる。食道癌に対して単剤で20%以上の奏効率が確認された薬剤は、5-

fluorouracil (5-FU), mitomycin C (MMC), cisplatin (CDDP), bleomycin (BLM), methotrexate (MTX), vindesine (VDS), adriamycin (ADR), nedaplatin (NDP), paclitaxel (TXL), vinorelbine (VNB)などがあげられる^{1,2)}。近年、paclitaxel³⁾、docetaxel, vinorelbine, nedaplatinが新薬として注目されており、さらに欧米ではirinotecan (CPT-11), gemcitabine (GEM), gefitinib⁴⁾の臨床試験も展開中である。

しかし、単剤での治療には限界があり、これらの薬剤を組み合わせた多剤併用療法が化学療法の主流となっている。現在ではcisplatinの5-FUに対するbiochemical modulation効果⁵⁾に基づくCDDP+5-FU療法が標準的治療となっている。その奏効率は局所進行食道癌で50%、遠隔転移例で35%と報告されており⁶⁾、JCOG食道癌グループ(JEOG)の第II相試験でも奏効率36%の結果であった⁷⁾。投与量は、本邦ではCDDP 80 mg/m² day 1, 5-FU 800 mg/m² day 1~5持続が標準的であり、21~28日ごとに投与される。奏効率の向上と副作用の軽減を目的としてCDDPの

東京歯科大学市川総合病院外科
〔〒272-8513 千葉県市川市菅野5-11-13〕

表 1 食道癌に対する多剤併用化学療法

Investigator	Agents	Histology	No. of Pt.	Response (%)
Kies(1987)	CDDP+5-FU	S	26	42
Bleiberg(1997)	CDDP+5-FU	S	44	35
Iizuka(1991)	CDDP+VDS	S	31	16.1
Iizuka(1992) ⁷⁾	CDDP+5-FU	S	39	35.9
Kelsen(1997) ⁹⁾	CDDP+paclitaxel	A & S	37	49
Ilson(1998) ¹⁰⁾	CDDP+5-FU+paclitaxel	A & S	60	48
Ilson(1999) ¹¹⁾	CDDP+CPT-11	A & S	35	57
Muro(2003) ¹³⁾	NDP+5-FU	S	42	39.5
Livingson(2003)	CPT-11+MMC	A & S	25	48
Scullin(2004) ¹²⁾	CDDP+GEM	A & S	42	45

CDDC: cisplatin, 5-FU: 5-fluorouracil, VDS: vindesine, CPT-11: irinotecan, MMC: mitomycin, GEM: gemcitabine A: adenocarcinoma, S: squamous cell carcinoma

表 2 食道癌に対する手術補助療法に関する第Ⅲ相試験

術後補助化学療法 vs 手術単独

Investigator	Regimen	No. of Pt.	MST(mo)	5 Year Survival (%)
Ando(JEOG)(1997)	CDDP+VDS×2 vs S(surgery alone)	105 vs 100	—	48.1 vs 44.9
Ando(JEOG)(2003) ¹⁶⁾	CDDP+5-FU×2 vs S	120 vs 122	—	61 vs 52(55 vs 45)*
Pouliquen(FASR)(1996) ¹⁷⁾	CDDP+5-FU×6~8 vs S	52 vs 68	13 vs 14	—

*: 5 Y Disease Free Survival

術前補助化学療法 vs 手術単独

Investigator	Regimen	No. of Pt.	MST(mo)	Survival (%)
Law(1997)	CDDP+5-FU×2 vs S	74 vs 73	16.8 vs 13	44 vs 31(2Y)
Kelsen(RTOG et al)(1998) ¹⁴⁾	CDDP+5-FU×3 vs S	213 vs 227	14.9 vs 16.1	35 vs 37(2Y)
Girling(MRC)(2002) ¹⁵⁾	CDDP+5-FU×2 vs S	400 vs 402	16.8 vs 13.3	43 vs 34(2Y)

術前補助化学放射線療法 vs 手術単独

Walsh(1996) ³⁰⁾	CDDP+5-FU+RT40 Gy vs S	58 vs 55	16 vs 11	32 vs 6(3Y)
Bosset(1997) ³²⁾	CDDP+RT37 Gy vs S	143 vs 139	—	NSD
Urba(2001) ³¹⁾	CDDP+5-FU+VDS+RT45 Gy vs S	50 vs 50	16.9 vs 17.6	30 vs 16(3Y), NSD
Burmeister(2002) ³³⁾	CDDP+5-FU+RT35 Gy vs S	256	21.7 vs 18.5	NSD

比較的少量分割投与(CDDP 20 mg/m²+5-FU 800 mg/m² day 1~5持続, 4週ごと)が試みられたが, 標準治療と比べて有効性は証明されなかった⁸⁾。

今後, 期待される多剤併用療法として, 欧米では paclitaxel 単剤での良好な奏効率(食道腺癌34%, 食道扁平上皮癌28%)³⁾をもとに paclitaxel+CDDP⁹⁾, paclitaxel+CDDP+5-FU¹⁰⁾の第Ⅱ相試験が展開され, それぞれ49%と48%の良好な奏効率が報告された。その他では, irinotecan+CDDPの奏効率57%¹¹⁾や gemcitabine+cisplatinの奏効率45%¹²⁾などが報告されている。しかし, 欧米の食道癌患者の組織型は腺癌の比率が高く, 本邦とは組織型が異なるため, 欧米の臨床試験の成績をそのまま本邦で用いること

はできない。本邦では nedaplatin+5-FUの第Ⅱ相試験が行われ, 39.5%の奏効率(38例中CR 1例, PR 14例)が報告された¹³⁾(表1)。

2. 手術補助療法としての化学療法

外科手術における遠隔成績をさらに向上させる目的で, 化学療法あるいは後述する化学放射線療法が手術の補助療法として検討されている(表2)。補助化学療法は欧米では術前(neoadjuvant chemotherapy)に行う場合が多く, 本邦では術後(adjuvant chemotherapy)に行う場合が多い。現時点ではどちらが効果的であるか証明されていない。

術前化学療法の有効性を検証する目的で, 欧米で多施設共同による大規模な第Ⅲ相試験の成績が報告

されている。米国ではRTOG (radiation therapy oncology group), CALGB (cancer and acute leukemia group B), SWOG (southwest oncology group), ECOG (eastern cooperative oncology group) 共同のRCT(手術単独vs術前化学療法CDDP+5-FU, 3コース+手術)が行われ, 生存率, 無再発生存率ともに両群間に差が認められなかった¹⁴⁾。一方, 英国MRCから報告されたRCT(手術単独vs術前化学療法CDDP+5-FU, 2コース+手術)では, MSTが13.3/17.3カ月, 2年生存率が34/43%で術前化学療法群が有意に良好であった¹⁵⁾。このように大規模なRCTをみても相反する結論が導き出されており, 術前化学療法の有効性はいまだcontroversialである。

本邦では, 術後補助化学療法の有効性を検証する目的で, JEOGにおいて多施設共同の第Ⅲ相試験が行われてきており, 第5次研究(1992~97年)ではstageⅡ・Ⅲ症例を対象にRCT(手術単独vs手術+術後化学療法CDDP 80 mg/m²+5-FU 800 mg/m², 2コース)を行った¹⁶⁾。5年無再発生存率では45/55%, 特にリンパ節転移陽性例では38/52%と術後化学療法群が有意に良好であり, CDDP+5-FUの術後化学療法による再発予防効果が証明された。その後, 2000年より術後化学療法と術前化学療法がRCTにて比較検討されており結果が待たれている。

欧米における術後化学療法の臨床試験の報告は少ないが, フランスで行われたRCTでは, CDDP+5-FUによる術後化学療法は有用ではないと報告されている¹⁷⁾。しかし, 対象例には完全切除例と不完全切除例が混在し, CDDPの投与方法も統一されておらず, 結果の解釈には慎重を要する。

Ⅱ. 化学放射線療法

従来, 食道癌に対する非外科的治療の中心は放射線単独治療であったが, 後述する米国での放射線単独vs化学放射線併用療法の大規模な第Ⅲ相比較試験の結果, 後者に有意な生存率の向上がみられたことから^{18,19)}, 化学放射線療法に移行した。したがって, 放射線単独治療は, EMR適応外の粘膜癌や化学療法困難症例などに限られるようになった。

化学放射線療法は, 化学療法が有する放射線増感

作用による放射線局所コントロール効果と全身に対する治療効果を目的として, 欧米を中心に1980年代よりその有効性が報告されてきた^{20~23)}。現在では, その治療の目的が術前補助療法か根治的治療かによって分けて考えられ, 術前治療として行う場合は手術への影響を考慮して放射線照射線量は通常30~40 Gy, 非外科的治療として根治目的に行う場合は50~60 Gyが多い。併用する化学療法剤や投与方法に一定の見解は得られていないが, 5-FUとCDDPの併用化学療法との同時併用が現在最も一般的である。

1. 根治的化学放射線療法

化学放射線療法の有効性を検証する目的で, 米国でRTOGを中心に, 1986年より大規模な第Ⅲ相比較試験が開始された。T1-3, N0-1, M0の胸部食道癌症例(腺癌および扁平上皮癌)を対象に, 64 Gyの放射線単独治療群と50 Gyの化学放射線療法群(CDDP 75 mg/m²+5-FU 1,000 mg/m² 4 days 照射同時2コースと照射後2コース)が比較検討され, 1992年に中間報告が, 97年に最終解析結果が報告された^{18,19)}。MSTは9.3カ月と14.1カ月, 5年生存率は0%と27%と化学放射線療法群が有意に良好であることが示された。引き続き行われた同regimenによる化学放射線療法のconfirmatory studyにおいても同様の治療効果が示された²⁴⁾。以上の結果より, 食道癌に対する非外科的治療として化学放射線療法が一般化された。

切除可能症例に対する根治的化学放射線療法と外科手術との優劣の判定は重要な課題であるが, 両者を直接比較したRCTはこれまでみられず, 両者の優劣は不明である。現時点では切除可能限局期症例において, 化学放射線療法は治療選択肢の一つとして位置づけられている。

近年, 外科手術と化学放射線療法を比較する2つの興味ある臨床試験が報告された。フランスからはT3-4, M0症例に対し導入化学放射線療法(CDDP+5-FU+46 Gy)施行後, 奏効例を対象に手術群と根治的化学放射線療法(CDDP+5-FU+61~66 Gy)群でRCTを行った結果, 両群間に2年生存率で有意差なしと報告された²⁵⁾。ドイツからは, T3-4, M0の扁

平上皮癌症例を対象に導入化学療法(CDDP+LV+5-FU+etoposide)後に術前化学放射線療法(CDDP+etoposide+40 Gy)+手術を施行した群と、同様の導入化学療法後に根治的放射線療法(CDDP+etoposide+>60 Gy)を施行した群でRCTを行った結果、導入化学療法奏効例においては両群間で3年生存率に有意差なしと報告された²⁶⁾。これらの報告より、外科手術は導入治療奏効例に対しては意義が少なく、導入治療非奏効例に対し救済手術(salvage surgery)として位置づけられる可能性が示唆された。

化学放射線療法における照射線量に関する報告では、2002年にRTOGを中心に50.4 Gyと64.8 GyがRCTで比較され、high dose radiation groupにおいても生存率、局所制御率ともに向上は得られず、化学放射線療法における照射線量は50.4 Gyが標準であるとしている²⁷⁾。本邦において化学放射線療法は1990年代より検討されるようになった。本邦では、食道外科手術が目指している局所制御効果はきわめて高く、化学放射線療法は切除不能stage IVの症例を中心に検討されてきた。Ohtsuらは、T4, M1aの胸部食道癌症例を対象に、化学放射線療法(5-FU+CDDP+RT 60 Gy)の第II相試験を行い、MSTが9カ月、3年生存率23%と良好な結果を報告した²⁸⁾。また一方で、T1, N0, M0 stage Iの症例に対する化学放射線療法の有効性も検討されている。JCOGによる多施設共同研究で、化学放射線療法(5-FU+CDDP+RT 60 Gy)の第II相試験が施行され、CR率96%、2年生存率93%と良好な結果が示された²⁹⁾。現在、手術治療と比較した第III相試験が検討されている。

2. 術前補助化学放射線療法

切除可能症例に対して、手術の補助療法としての術前化学放射線療法(neoadjuvant chemoradiotherapy)が欧米で検討され、その有用性を検証するために、手術単独治療 vs 術前化学放射線療法+手術の第III相試験が報告されている(表2)。1996年にアイルランドで食道腺癌を対象にRCTが行われ、術前補助化学療法群が手術単独群に比較して3年生存率で有意に良好であったと報告された³⁰⁾。しかし、手術単独群の生存率がきわめて不良であり、この結果の解

釈には批判が多い。2001年にはミシガン大学グループが、3年生存率で30/16%と術前補助化学放射線療法群で良好な傾向が認められたが、有意差は得られなかったと報告した³¹⁾。一方、1997年のフランス³²⁾や2002年のオーストラリア³³⁾の報告では、術前補助化学療法群と手術単独群のover all survivalの成績では有意差は証明されなかった。現時点では、切除可能症例に対する術前補助化学療法の有効性に関してはcontroversialである。

T4症例は一般に外科手術の対象とならず、根治的放射線療法が行われる。しかし、臨床診断においてT4かT3かに迷う症例も少なくない。このような症例に対しては、術前化学放射線療法を行いdown staging後に外科手術(salvage surgery)を施行するという新しい治療の選択肢が普及してきている³⁴⁾。このように、化学放射線療法によるdown staging+手術といった治療法の有効性を臨床試験において検証していくことは、今後の課題の一つである。

III. 化学放射線療法における内視鏡検査の役割

化学放射線療法の普及に伴い、治療の効果判定が重要な課題となっている。化学放射線療法後のCRの判定には内視鏡による診断が最も有用である。TaharaらはCRの判定基準を、①食道全長の観察、②腫瘍の消失、③潰瘍の消失、④生検で癌細胞の陰性化と定義し、根治的放射線療法を施行した138症例を対象にCR群と非CR群で比較した結果、3年生存率は60/3%と有意に差を認めたと報告した³⁵⁾。しかし、CRと判定された群の21%に原発巣での再発が確認されており、内視鏡単独診断によるpathological CR予測の困難性が示唆される。今後、超音波内視鏡やPETなどを用いた総合的な診断を検討する必要がある。

おわりに

食道癌に対する化学療法、化学放射線療法について解説した。化学放射線療法は外科手術に匹敵する治療法として急速に普及してきているが、照射線量、照射範囲、併用化学療法投与方法などについて一定のものはなく今後の検討課題である。食道癌の治療は、

手術, 化学療法, 化学放射線療法を用いた集学的治療へと多様化してきている。しかし, 治療法の優劣にはいまだ不明の部分が多く残されており, よくデザインされた臨床試験の結果によって解明されていかなければならない。

欧米の臨床試験の結果は, 食道癌の組織型が異なることや術前診断の精度, 手術術式の違いがあり, そのまま本邦の標準治療として用いることはできないため, 本邦独自の臨床試験を行っていく必要がある。

文 献

1. Ajani JA: Current status of new drugs and multidisciplinary approaches in patients with carcinoma of the esophagus. *Chest* **113**: 112s-119s, 1998
2. 長瀬通隆, 大津 敦: 切除不能あるいは再発食道癌の化学療法および放射線化学療法. *消化器病セミナー* **80**: 43-52, 2000
3. Ajani J, Ilson D, Daugherty K et al: Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* **86**: 1086-1091, 1994
4. Ferry DR, Anderson M, Beddows K et al: Phase II trial of gefitinib (ZD1839) in advanced adenocarcinoma of the oesophagus incorporating biopsy before and after gefitinib. *J Clin Oncol* **22**: 318s, 2004
5. Scanlon KJ, Newman EM, Lu Y et al: Biochemical basis for cisplatin and 5-fluorouracil synergism in human ovarian carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **83**: 8923-8925, 1986
6. Ilson DH, Kelsen DP: Combined modality therapy in the treatment of esophageal cancer. *Semin Oncol* **21**: 493-507, 1994
7. Iizuka T, Kakegawa T, Ide H et al: Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japanese esophageal oncology group trial. *Jpn J Clin Oncol* **22**: 172-176, 1992
8. Hayashi K, Ando N, Watanabe H et al: Phase II evaluation of protracted infusion of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan esophageal oncology group (JEOG) trial (JCOG9407). *Jpn J Clin Oncol* **31**: 419-423, 2001
9. Kelsen D, Ginsberg R, Bains M et al: Phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with locally advanced metastatic esophageal cancer: a preliminary report. *Semin Oncol* **24**: 77-81, 1997
10. Ilson DH, Ajani J, Bhalla K et al: Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* **16**: 1826-1834, 1998
11. Ilson DH, Saltz L, Enzinger P et al: Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* **17**: 3270-3275, 1999
12. Scullin P, Millar J, Dunlop et al: A phase II trial of gemcitabine (gem) & cisplatin (cis) in advanced esophageal cancer (AEC). *J Clin Oncol* **22**: 322s, 2004
13. Muro K, Ando N, Nishimaki T et al: A phase II study of nedaplatin and 5-fluorouracil in metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial (JCOG 9905). *Proc ASCO* **22**: 277, 2003
14. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF et al: Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* **339**: 1979-1984, 1998
15. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party: Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* **359**: 1727-1733, 2002
16. Ando N, Iizuka T, Ide H et al: Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG9204. *J Clin Oncol* **21**: 4592-4596, 2003
17. Pouliquen X, Levard H, Hay JM et al: 5-fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus, a multicenter randomized trial. *Ann Surg* **223**: 127-133, 1996
18. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M et al: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* **326**: 1593-1598, 1992
19. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A et al: Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* **15**: 277-284, 1997
20. Franklin L, Steiger Z, Vaishampayan G et al: Combined modality therapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* **51**: 1062-1071, 1983
21. Leichman L, Steiger Z, Seydel HG et al: Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus: A potentially curative approach. *J Clin Oncol* **2**: 75-79, 1984
22. Poplin E, Fleming T, Leichman L et al: Combined therapies for squamous cell carcinoma of the esophagus, a Southwest Oncology Group Study (SWOG-8037). *J Clin Oncol* **5**: 622-628, 1987
23. Leichman L, Herskovic A, Leichman CG et al: Nonoperative therapy for squamous-cell cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* **5**: 365-370, 1987
24. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A et al: Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer, long term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG85-01). *JAMA* **281**: 1623-1627, 1999
25. Bedenne L, Michel P, Bouche O et al: Randomized phase III trial on locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy

alone (FFCD 9102). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 130a, 2002

26. Stahl M, Wilke H, Walz MK et al: Randomized phase III trial in locally advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the esophagus: Chemoradiation with and without surgery. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 250, 2003
27. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ et al: INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 20: 1167-1174, 2002
28. Ohtsu A, Boku N, Muro K et al: Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1LYM squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 17: 2915-2921, 1999
29. Kato H, Udagawa F, Togo A et al: A phase II trial of chemoradiotherapy in patients with stage I esophageal squamous carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 286, 2003
30. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D et al: A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 335: 462-467, 1996
31. Urba S, Orringer M, Turrisi A et al: Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 19: 305-313, 2001
32. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP et al: Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 337: 161-168, 1997
33. Burmeister BH, Smathers BM, Fitzgerald L et al: A randomized phase III trial of preoperative chemoradiation followed by surgery (CR-S) versus surgery alone (S) for localized respectable cancer of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 130a, 2002
34. 安藤暢敏: 術前化学放射線療法と術後補助療法. *消化器病セミナー* 80: 53-61, 2000
35. Tahara M, Ohtsu A, Hironaka S et al: Criteria of complete response (CR) for primary site in the treatment for esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 160a, 2001

Chemotherapy and Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer

Michio SATO and Nobutoshi ANDO

Department of Surgery, Tokyo Dental College, Ichikawa General Hospital, Chiba, Japan

Chemotherapy, radiotherapy, and chemoradiotherapy are current non-surgical treatment options for esophageal cancer. Chemotherapy is used both as definitive therapy and as adjuvant therapy following surgery. The combination of cisplatin and 5-FU has become a standard regimen for both squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Esophageal cancer patients with a metastatic organ (M1) or relapsed disease after surgery are treated with definitive chemotherapy. It is uncertain whether preoperative (neoadjuvant) chemotherapy or postoperative (adjuvant) chemotherapy is more effective in terms of survival benefit. In Japan, the disease-free survival benefit of postoperative adjuvant chemotherapy over surgery alone was noted in patients with esophageal squamous cell carcinoma in a randomized control trial. In the US, a large-scale randomized control trial revealed that combined chemoradiotherapy is statistically superior to radiotherapy alone in patients with locally advanced esophageal cancer. Chemoradiotherapy included definitive therapy and neoadjuvant therapy prior to surgery. Radiation doses for definitive therapy ranged from 50 to 60 Gy, whereas doses for adjuvant therapy ranged from 30 Gy to 40 Gy. The efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy compared to surgery alone remains controversial despite these recent randomized control trials.

key words: esophageal cancer, chemotherapy, chemoradiotherapy

Legends to Tables

- Table 1 Combination chemotherapy in patients with esophageal cancer.
- Table 2 Phase III trials in locally advanced esophageal cancer: adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy versus surgery alone.

特集 再発食道癌を考える

再発食道癌の最近の非手術治療

才川 義朗 小澤 壯治 北川 雄光 北島 政樹

臨 床 外 科

第60巻 第2号 別刷

2005年2月20日 発行

医学書院

再発食道癌の最近の非手術治療*

慶應義塾大学医学部外科

才川 義朗 小澤 壯治 北川 雄光 北島 政樹

* Recent advance of chemotherapy/radiotherapy against recurred esophageal cancer

キーワード：再発食道癌, cisplatin, 5-fluorouracil, taxanes, nedaplatin

要旨：再発食道癌の治療には化学・放射線・手術療法などがあるが、本稿では非手術治療について文献的考察を中心に言及する。再発食道癌には cisplatin を中心とした併用 regimen が多く適用とされる。CDDP/5-FU は標準的治療とされ 30~50%程の奏効率である。一方 taxanes を初めとする新規抗癌剤が開発され、よりよい regimen の確立が期待される。本稿では docetaxel, paclitaxel, irinotecan (CPT-11), nedaplatin (CDGP), S-1, gemcitabine, oxaliplatin (L-OHP) などの新規薬剤を含めて再発食道癌治療の現状と将来について考察する。

■■■

はじめに

食道癌根治治療の原則は根治的切除であり、早期食道癌発見技術の向上により、内視鏡的癌切除を含めた根治を可能とする治療が実現している^{1,2)}。進行例に対しては3領域郭清による根治切除術の確立が課題とされ、現在では手術の安全性・遠隔成績の向上が実現されてきた³⁾。一方で近年化学療法・放射線療法への高感受性を示す食道癌に対する集学的治療が試みられ、良好な臨床成績が報告されている⁴⁾。更に新規抗癌剤の開発、新しい免疫療法・遺伝子療法・分子標的療法など様々な概念が基礎-臨床の繋がりの中、検討されてきており、食道癌治療の多様性は一層広がっているのが現状である^{5~7)}。

再発食道癌に対する治療としては化学療法を中心とした非手術治療が主として用いられる。一方で外科的切除が可能な再発病変に対する手術も試みられている。手術に関する記載は別稿に譲り、本稿では再発食道癌の非手術切除をテーマとして、再発食道癌に対する従来の治療成績、現在の

試み、および今後期待される治療法に関して文献的考察を含めて報告する。

■■■

再発食道癌に対する従来の治療

食道癌は他の消化器癌に比較して高い抗癌剤感受性を有するとして、再発食道癌治療に化学療法が頻用されてきた。一方、再発食道癌に対する放射線療法は化学療法と併用を原則とする施設とそうでない施設がある。一様に化学放射線療法を行うことは患者 QOL の低下をきたす可能性があり、その適応は厳重に考慮されるべきである。対象再発形式・患者の治療歴・現在の状態をもとに化学療法・化学放射線療法が選択されるべきである。一般的には再発形式が局所再発や骨・リンパ節の限局した再発には放射線療法が加えられ、血行性転移で多臓器または多発している場合には放射線は無効と考えられる。

再発食道癌に対する従来の化学療法剤としては扁平上皮癌に対しては cisplatin (CDDP), 5-fluorouracil (5-FU), bleomycin (BLM), mitomycin C (MMC), vinorelbine (NVB), methotrexate (MTX),

表1 5-FU/CDDP を中心とした食道癌化学療法

Year	Author	Journal	文献番号	Regimen	Response rate (%)	Mean survival time (month)
1989	Stewart FM	Cancer	15	MMC 10 mg/m ² , 5-FU 1,000 mg/m ² (day 1~5), CDDP 100 mg/m ² , radiation 45 Gy	61	10
1992	Iizuka T	Jpn J Clin Oncol	16	CDDP 70 mg/m ² , 5-FU 700 mg/m ² (day 1~5)/3 weeks	35.9	9.5
1995	Iison DH	Cancer	17	Interferon 2α3×10 ⁶ unit/day s.c. day 1~28, 5-FU 750 mg/m ² day 1~5, CDDP 100 mg/m ² , day 1	50	7.3 (TTP)
1996	Barnias A	Cancer	18	Epirubicin 50 mg/m ² CDDP 60 mg/m ² , 5-FU 200 mg/m ²	61	Not described
1996	Wadler S	Cancer	19	Interferon α-2b 10 ⁷ unit s.c.×3/week, 5-FU 750 mg/m ² day 1~5, CDDP 100 mg/m ² , day 1 after the regimen, weekly volus 5-FU 750 mg/m ² CDDP 25 mg/m ²	65	8.6
1996	Feliu J	Am J Clin Oncol	20	CDDP 20 mg/m ² , 5-FU 600 mg/m ² LV 200 mg/m ² day 1~5, 3 cycle and radiation	58	11
1997	Bleiberg H	Eur J Cancer	21	CDDP 100 mg/m ² , 5-FU 1,000 mg/m ² (day 1~5)/3 weeks	35	33
1998	Steyn RS	Clin Oncol	22	CDDP 80 mg/m ² , 5-FU 800 mg/m ² (day 1~5)	30	Not described
1999	Warner E	Acta Oncol	23	CDDP 20 mg/m ² , 5-FU 300 mg/m ² , folic acid 200 mg/m ² (day 1~5)/4 weeks	27	Not described
1999	Sekiguchi T	Surgery Today	24	5-FU 330 mg/m ² day 1~7, CDDP 6 mg/m ² day 1~5, 2~4 cycles	55	20.5
2001	Hayashi K	Jpn J Clin Oncol	25	CDDP 20 mg/m ² , 5-FU 800 mg/m ² (day 1~5)/4 cycles	33.3	6.7
2001	Polee MB	Anticancer drug	26	CDDP 80 mg/m ² day 1, 5-FU 375 mg/m ² , folic acid 30 mg p.o. day 1~4, etoposide 125 mg/m ² and 200 mg/m ² /day p.o. day 3, 5	34	9.5
2003	Nishimura Y	Jpn J Clin Oncol	27	CDDP 10 mg/body day 1~5, 8~12, 5-FU 250~300 mg/m ² (day 1~14), radiation 30 Gy/3 weeks twice	28	9.5
2003	Iwase H	Int J Clin Oncol	28	UFT p.o. 200 mg/m ² /day, CDDP 70 mg/m ² , day 8, 36, radiation 60~70 Gy, after radiation, UFT 250 mg/m ² day p.o., CDDP 80 mg/m ² /4 weeks twice	54	6.1 (Stage IV)

Regimen では記載なければすべて経静脈的投与である。TTP: time to progression.

腺癌に対しては vindesine (VDS), mitomycin C (MMC), cisplatin (CDDP) などが使用されていた⁸⁾。現在ではこれらの薬剤が単独で再発食道癌に使われることはほとんどなくなっている。多剤併用療法として cisplatin を中心とした多くの regimen が報告されてきたが^{9,10)}, CDDP/5-FU 併用化学療法のランダム化第II相試験では奏効率が局所進行食道癌で50%, 遠隔転移例で35%と有効性が確認されている^{11~13)}。また厚生労働省がん研究助成金による「固形がんの集学的治療の研究」班;いわゆる Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の食道癌グループ (JEOG) により行われた第II相試験でも奏効率36%であった¹⁴⁾。

5-FU/CDDP (表1^{15~28)})

標準的な CDDP/5-FU 投与方法 (JCOG9907 study に準拠;表2) は腎機能障害予防による hydration 後に CDDP 80 mg/m²/day を点滴静注で第1, 22日目に投与し, 5-FU は800 mg/m²/day を24時間持続静注で第1~5日および第22~26日に投与して, 1 cycle とする方法である。一方, CDDP 少量間歇投与方法 (20 mg/m²/day) を用いた CDDP/5-FU 療法の第II相試験 (JEOG) では奏効率が33%で, 単回大量投与と効果・副作用ともに同等と報告された²⁵⁾。一方, 更に少量の CDDP (4 mg/m²/day) を用いた方法では副作用の軽減も報告されている。

また食道癌に対して CDDP/5-FU に leucovorin (LV) や folic acid (FA) を加えた regimen も試され, 40%前後の良好な奏効率が報告されている^{20,23,26)}。日本において LV は食道癌に対して保険適用はないが, 欧米ではこの LV/5-FU 療法が食道癌化学療法の標準 regimen である。LV/5-FU を28日毎に5日間投与する Mayo Clinic regimen, weekly 投与の LV/5-FU を6週間続ける RPMI regimen, LV/5-FU 持続投与のヨーロッパの de Gramont regimen などを基本 regimen とし, 更にどの薬剤を加えて奏効率を底上げするかが現状の課題である。LV を加えることによる副作用の重症化, 特に粘膜障害が強く認められることに注意を要する。また LV に更に methotrexate を加えて, 2通りの biochemical modula-

表2 標準的な CDDP/5-FU 投与法

JCOG9907 study に準拠；通常量 CDDP による CDDP/5-FU 療法

薬剤名・用法	day 1	day 2	day 3	day 4	day 5	day 22	day 23	day 24	day 25	day 26
Rp.1										
5-HT ₃ 受容体拮抗剤 1A	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
N/S 100 ml 30 min. div	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Rp.2										
CDDP 80 mg/m ² /day	○					○				
N/S 500 ml 2 hr div	○					○				
Rp.3										
5-FU 800 mg/m ² /day	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
N/S 1,000 ml 24 hr cdiv	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

CDDP 投与日は尿量 2,000 ml/day 以上確保。Day 2~5, 23~26 日は 1,500 ml 以上を確保。

JCOG0303 study に準拠；低用量 CDDP による CDDP/5-FU 療法

薬剤名・用法	day 1	day 2	day 3	day 4	day 5	day 8	9	10	11	12
Rp.1										
CDDP 4 mg/m ² /day	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
N/S 250 ml 1 hr div	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Rp.2										
5-FU 200 mg/m ² /day	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
N/S 1,000 ml 24 hr cdiv	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

繰り返し Day 15~19, 22~26, 29~33, 36~40 に薬剤を投与していく。

JCOG0303 study ではこの化学療法に radiation 2 Gy/day 30 回, 計 60 Gy が加わる。

tion をはかった regimen もあるが, 毒性が増強する可能性が示唆される²⁹⁾。

■■■

食道癌に対する新規抗癌剤治療

1. Taxanes (表 3~5^{30~47)})

西洋イチイの針葉抽出物から半合成された抗腫瘍性植物アルカロイド製剤 docetaxel および paclitaxel は従来の抗癌剤の作用機序と違い, 微小管蛋白の重合促進・微小管の脱重合抑制による細胞分裂抑制を抗腫瘍機序とし, 従来の他薬剤との交叉耐性を示さない点で臨床的に有用な薬剤として期待されている⁴⁸⁾。また, taxanes には従来の抗癌剤とは全く異なる作用点で癌細胞に作用するため, 様々な従来の抗癌剤との併用により未知の biochemical modulation による効果増強の可能性がある⁴⁹⁾。前治療を有する薬剤効果の期待しにくい症例にも 10~20%の奏効を示す点でも有用である⁴⁷⁾。

食道癌に関しての英文論文を Medline で検索すると, docetaxel 24 文献, paclitaxel 105 文献と欧米では paclitaxel の食道癌への応用が一般的である。一方, 日本では docetaxel のみが食道癌に対する保険適用認可を受け, 臨床導入されているのが現状である。

Docetaxel に関しては Muro ら⁴⁷⁾が前治療ある食道癌転移巣に対する単剤 70 mg/m²投与により良好な効果を報告している。Docetaxel との併用療法としては irinotecan (CPT-11) や vinorelbine との併用療法について食道癌で報告されており, 奏効率は 20~30%である^{42~46)}。

2. Irinotecan (表 5^{43~45,50~53)})

Irinotecan (CPT-11) は日本で未だ食道癌に保険適用のない薬剤であるが, 欧米では広く消化器癌に用いられ, その有効性は食道癌においても確認されている。CPT-11 は topoisomerase-1 阻害剤の camptothecin の誘導体で, taxane と同様に従来

表3 Paclitaxelを含めた食道癌化学療法

Year	Author	Journal	文献番号	Regimen	Response rate (%)	Mean survival time (month)
1994	Ajani JA	J Natl Cancer Inst	30	Paclitaxel 250 mg/m ² +G-CSF	32	13.2
1995	Ajani JA	Semin Oncol	31	Paclitaxel 250 mg/m ² for 24 hr, every 21 days	31	10.2
1996	Ajani JA	Semin Oncol	32	Paclitaxel 175 mg/m ² day 1, CDDP 20-15 mg/m ² day 1~5, 5-FU 1,000~750 mg/m ² day 1~5, 2 cycles	45	Not described
1998	Ison DH	J Clin Oncol	33	Paclitaxel 175 mg/m ² day 1, CDDP 20~15 mg/m ² day 1~5, 5-FU 1,000~750 mg/m ² day 1~5)	48	10.8
1998	Petrasch S	Br J Cancer	34	Paclitaxel 190 mg/m ² day 1, CDDP 50 mg/m ² day 1/2 weeks	40	Not described
1999	Lokich JJ	Cancer	35	Paclitaxel 50 mg/m ² , CDDP 15 mg/m ² , etoposide 40 mg/m ² twice/week 3 weeks, 1 week interval, 100 cases; radiation (+)	100	12.5
2003	Anderson SE	Cancer Invest	36	Paclitaxel 140 mg/m ² for 96 hr, every 21 days, 2 cycles	0*	Not described
2004	El-Rayes BF	Ann Oncol	37	Paclitaxel 200 mg/m ² , carboplatin AUC 5	43	9
2004	Polee MB	Clin Cancer Res	38	Paclitaxel 100 mg/m ² +carboplatin AUC 2~5	54	Not described

*14人中13人に前治療あり。Regimenでは記載なければすべて経静脈的投与である。

表4 Docetaxelを含めた食道癌化学療法

Year	Author	Journal	文献番号	Regimen	Response rate (%)	Mean survival time (month)
1996	Einzig AI	Med Oncol	39	Doce 100 mg/m ² /1 hr/3 week	17	Not described
2002	Heath EI	Invest New Drug	40	Doce 75 mg/m ² /3 weeks	18*	3.4
2003	Airolidi M	Med Oncol	45	Doce 80 mg/m ² , vinorelbine 20 mg/m ² /3 weeks	60	10.5
2004	Muro K	Ann Oncol	46	Doce 70 mg/m ² /3 weeks	20**	8.1

*前治療ある患者の response rate は0%であった。 **前治療として platinum 剤が使用されている。Regimen では記載なければすべて経静脈的投与である。

表5 CPT-11を含めた食道癌化学療法

Year	Author	Journal	文献番号	Regimen	Response rate (%)	Mean survival time (month)
1999	Ison DH	J Clin Oncol	49	CPT-11 65 mg/m ² , CDDP 30 mg/m ² , weekly for 4 weeks, and 2 weeks interval	57	14.6
2002	Ison DH	Oncology (Huntingt)	50	CPT-11 65 mg/m ² , CDDP 30 mg/m ² , day 1, 8, 22, 29, radiation 5,040cGy	38 (CR 率)	Not described
2002	Ajani JA	Cancer	51	CPT-11 65 mg/m ² , CDDP 30 mg/m ² , weekly for 4 weeks, and 2 weeks interval	58	9
2002	Bleickardt E	Cancer Biol Ther	41	CPT-11 60 mg/m ² , docetaxel 35 mg/m ² , day 1, 18/3 weeks	Not described	Not described
2002	Jatoi A	Int J Gastrointestinal Cancer	42	CPT-11 130~100 mg/m ² , docetaxel 50~40 mg/m ² /3 weeks, 2 cycles	26	7.3
2003	Govindan R	Oncology (Huntingt)	43	CPT-11 160 mg/m ² /90 min, docetaxel 60 mg/m ²	39	6.3
2003	Lordick F	Br J Cancer	44	CPT-11 55 mg/m ² , docetaxel 25 mg/m ² , day 1, 8, 15/4 weeks	12.5	6.5
2004	Assersohn L	Ann Oncol	52	CPT-11 180 mg/m ² , folic acid 125 mg/m ² , 5-FU 1,200 mg/m ² for 48 hr/2 weeks	29	6.4

Regimen では記載なければすべて経静脈的投与である。

の抗癌剤の作用点とは違い、期待される薬剤である。併用療法として CDDP, oxaliplatin (L-OHP), 5-FU/LV, docetaxel, paclitaxel または radiation との併用が報告されており、いずれも食道癌に対して 30%前後の奏効率を示している (表 5)。日本での適用拡大が待たれる薬剤である。

3. Nedaplatin

本邦で開発された白金誘導体である nedaplatin (CDGP) は CDDP よりも 10 倍水に溶けやすく、CDDP に比較して粘膜障害・腎障害の軽減と抗腫瘍効果の増大が期待される薬剤である。CDGP 単剤での食道癌への奏効率は 52%と報告された。CDGP/5-FU 併用療法の第 II 相試験に関しては最終的に 2003 年 ASCO にて報告され、奏効率 39.5%, MST 8.5 か月と比較的良好な成績であった⁵⁴⁾。高度進行癌初回治療として行った CDGP/5-FU/radiation 療法では奏効率 77%と高い評価を示し⁵⁵⁾、また高度進行・再発食道癌に対しても奏効率 58.4%と高い効果を示した⁵⁶⁾。未だ CDGP に対する報告は少ないが、CDGP/5-FU/adriamycin による phase I study が報告されるなど、臨床応用が拡大しつつある⁵⁷⁾。

4. TS-1

TS-1 は未だ日本において食道癌に対しては保険適用とされていない。TS-1 (tegafur+gimeracil+oteracil; gimeracil [5-chloro-2, 4-dihydropyrimidine] 5-FU の代謝酵素 dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) の阻害剤, oteracil (monopotassium 1, 2, 3, 4-tetrahydro-2, 4-dioxo-1, 3, 5-triazine-6 carboxylate) 5-FU のリン酸化に伴う消化管毒性の軽減^{58,59)}) は胃癌を中心に臨床応用され、胃癌に対する phase II study においては単剤で奏効率 40%前後^{60,61)}、cisplatin との併用では奏効率 74%と良好な抗腫瘍性を示した^{62,63)}。食道癌に対する TS-1 に関する治療の報告は未だ少なく“癌と化学療法”誌の 2003 年 2 編, 2004 年 3 編はいずれも症例報告である。胃癌同時性重複癌 2 例, Barrett 食道癌 2 例, 心機能リスクにて手術不能症例 1 例の計 5 例の症例報告であり、良好な治療効果が示されている。当院においても同様に高度進行胃癌と合併した Stage III

食道癌に対して患者の希望により TS-1/CDDP 療法を施行して食道癌 CR, 胃癌 PR を得て胃癌に対する手術を行った症例を経験している。TS-1 の食道癌への適用拡大は高い治療効果以外にも低い自覚的毒性を同程度の抗腫瘍性を保ちながら達成でき、また外来通院治療を可能にするという面で早期実現が期待される。

5. その他の新しい抗癌剤

Gemcitabine も新しい抗癌剤として各種消化器癌に対しての効果が報告されている。食道癌に関しての臨床研究は少なく、現在までの報告では 4 報告のみである。進行食道癌に対する 5-FU, folinic acid, cisplatin との併用で, gemcitabine (1,000 mg/m², 30 min) and 5-FU (750 mg/m², 24 hr)/folinic acid (200 mg/m², 30 min) とともに cisplatin の推奨用量を 25 mg/m²と決め, day 1, 8, 15, 22 で外来投与するという regimen で 19 例中 10 例 (52.6%)に奏効したとする⁶⁴⁾。また, cisplatin (50 mg/m², days 1 and 8) と gemcitabine (800 mg/m², days 2, 9 and 16), 28 日を 1 cycle として行い奏効率 41%を報告し⁶⁵⁾、Urba ら⁶⁶⁾も同様に cisplatin/gemcitabine の比較的良好な成績を示している。Gemcitabine 単独では食道癌に対する効果は無効とする報告もあるが⁶⁷⁾、他薬剤との組み合わせにより高い奏効と低い毒性が期待される。

Oxaliplatin (L-OHP) は白金製剤として当初日本で開発後技術輸出され、欧米における phase study で大腸癌に対する高い奏効が確認され、様々な消化器癌に対する新規抗癌剤として期待されている。日本には逆輸入としてまず大腸癌の保険適用として近く採用される。再発食道癌を対象とした clinical study は未だなく、高度進行食道癌に対する初回治療として 5-FU, radiation との併用での報告があり、Khushalani ら⁶⁸⁾は 38%に及ぶ pathological complete response を手術後標本にて確認している。再発食道癌においてもその効果が期待される^{69,70)}。

■ ■ ■

分子標的薬剤と遺伝子治療剤

1. 分子標的薬剤

悪性腫瘍の細胞周期に影響を及ぼす薬剤として概念づけられていた従来の抗癌剤と異なり、ある特定の標的分子に対する薬剤が最近開発され、臨床応用されている。有名な薬剤としては imatinib mesylate (tyrosine kinase inhibitor; STI571) である⁷¹⁾。Gastrointestinal stromal tumor (GIST) の特徴である CD117 陽性の proto-oncogene *c-kit* 遺伝子の産物 Kit (tyrosine kinase を有する膜型成長因子受容体で ligand は stem cell factor) 異常を抑制し、GIST の治療として応用されている⁷¹⁾。食道癌に対するこうした分子標的薬剤の候補として現在挙げられているものは trastuzumab (Herceptin; anti-HER 2/neu monoclonal antibody)⁷²⁾、bevacizumab (Avastin, BEV; anti-VEGF monoclonal antibody)、cetuximab (Erbix C225; キメラ型 EGFR monoclonal antibody)、celecoxib (Celebrex; Cox-2 inhibitor)、ZD1839 (Iressa or gefitinib; a quinazoline derivative inhibiting the EGFR tyrosine kinase)、EGFR-selective tyrosine kinase inhibitors (TKIs) AG1478 などが挙げられる。現状で再発食道癌に使用した phase study は報告されていないが、Ilson ら⁷³⁾は Avastin や Celebrex の食道癌化学療法との併用による効果増強を唱えている。また、Yamazaki ら⁷²⁾は食道癌 50 例を検討し、90%に HER 2 protein の発現を確認し、*in vitro*, *in vivo* の食道癌細胞株を用いた実験での herceptin の抗腫瘍効果を実験的に示している。

その他、small molecule の薬剤として SU6668; 血管新生阻害剤, marimastat; MMP 阻害剤, SU11248; 広域 tyrosine kinase 阻害剤などがあるが、副作用の報告とともに現在は未だ臨床応用されていない。

2. 癌遺伝子治療

癌遺伝子治療についても様々な癌腫に対して基礎実験レベルでの報告は多いが、臨床試験レベルでの報告は少なく、食道癌に対する試みは未だ報告されていない。基礎的検討は様々試みられてい

る⁷⁴⁾。消化器癌では target gene としては *p53*, *p27*, *p21*, E2F-1, E1A, MMP-2, Muc-1 などが挙げられるが評価は不明である。

■ ■ ■

おわりに

再発食道癌の治療成績は現在でも未だ不良であり、MST としては 6~10 か月程度である。近年、新規薬剤の開発に伴い飛躍的に奏効率の改善が達成され、まだ臨床的に効果が不明である薬剤も多々ある。予後不良である再発食道癌患者にとって最優先事項は、①早期の新規薬剤の臨床応用、つまり速やかな新規薬剤の日本での保険適用拡大、②より効果のある・より副作用の少ない治療法の確立であり、今いる患者にとってはあらゆる tool (化学療法・放射線療法・手術療法・抗体療法・遺伝子療法) を用いた治療が重要であろう。われわれ医師は厳しく、不良な治療成績を見つめ、細胞生物・分子生物学に着目した癌基礎研究と臨床研究を行い続けるべきであろう。

文 献

- 1) The Japanese Society for Esophageal Diseases: Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan (1995, 1996, 1997). 2nd ed, 2000
- 2) Hanashi T: Clinical evaluation on treatments for mucosal cancer of esophagus. *Disease of the Esophagus*. 1996, pp203-207
- 3) Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, et al: Improvement in the result of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg* 232: 225-232, 2000
- 4) Swisher SG, Ajani JA, Komaki R, et al: Long-term outcome of phase II trial evaluating chemotherapy, chemoradiotherapy, and surgery for locoregionally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 120-127, 2003
- 5) Ross PJ, Rao S, Cunningham D: Chemotherapy of oesophago-gastric cancer. *Pathol Oncol Res* 4: 87-95, 1998
- 6) Enzinger PC, Ilson DH, Kelsen DP: Chemotherapy in esophageal cancer. *Semin Oncol* 26: 12-20, 1999
- 7) Shah MA, Schwartz GK: Treatment of metastatic esophagus and gastric cancer. *Semin Oncol* 31: 574-587, 2004
- 8) Ajani JA: Current status of new drugs and multidisciplinary approaches in patients with carcinoma of the esophagus. *Chest* 113: S112-S119, 1998
- 9) 安藤暢敏, 石志紘: 食道癌の化学療法. *日外会誌* 103: 359-363, 2002

- 10) 北川雄光, 小澤壯治, 北島政樹: 食道癌の治療に関する最新データ. 臨外 (増) 57: 113-121, 2002
- 11) Ison DH, Kelsen DP: Combined modality therapy in the treatment of esophageal cancer. *Semin Oncol* 21: 493-507, 1994
- 12) Ando N, Iizuka T, Ide H, et al: A randomized trial of surgery alone vs surgery plus postoperative chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: the Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 9204). *Proc Am Soc Clin Oncol*: 269a, 1999
- 13) Kok TC, Van der Gaast A, et al: Cisplatin and etoposide in oesophageal cancer; a phase II study. Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group. *Br J Cancer* 74: 980-984, 1996
- 14) Spiridonidis CH, Laufman LR, Jones JJ, et al: A phase II evaluation of high dose cisplatin and etoposide in patients with advanced esophageal adenocarcinoma. *Cancer* 78: 2070-2077, 1996
- 15) Stewart FM, Harkins BJ, Hahn SS, et al: Cisplatin, 5-fluorouracil, mitomycin C, and concurrent radiation therapy with and without esophagectomy for esophageal carcinoma. *Cancer* 64: 622-628, 1989
- 16) Iizuka T, Kakegawa T, Ide H, et al: Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus; a Japanese Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol* 22: 172-176, 1992
- 17) Ison DH, Sirott M, Saltz L, et al: A phase II trial of interferon alpha-2A, 5-fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced esophageal carcinoma. *Cancer* 75: 2197-2202, 1995
- 18) Bamias A, Hill ME, Cunningham D, et al: Epirubicin, cisplatin, and protracted venous infusion of 5-fluorouracil for esophagogastric adenocarcinoma; response, toxicity, quality of life, and survival. *Cancer* 77: 1978-1985, 1996
- 19) Wadler S, Haynes H, Beitler JJ, et al: Phase II clinical trial with 5-fluorouracil, recombinant interferon-alpha-2b, and cisplatin for patients with metastatic or regionally advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer* 78: 30-34, 1996
- 20) Feliu J, Gonzalez Baron M, Garcia Giron C, et al: Phase II study of cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin in inoperable squamous cell carcinoma of the esophagus. ONCOPAZ Cooperative Group, Spain. *Am J Clin Oncol* 19: 577-580, 1996
- 21) Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, et al: Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 33: 1216-1220, 1997
- 22) Steyn RS, Vijeyasingam R, Darnton SJ, et al: A phase II trial of cisplatin and 5-fluorouracil in adenocarcinoma of the oesophagus. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 10: 170-172, 1993
- 23) Warner E, Jensen JL, Cripps C, et al: Outpatient 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin in patients with advanced esophageal carcinoma. *Acta Oncol* 38: 255-259, 1999
- 24) Sekiguchi H, Akiyama S, Fujiwara M, et al: Phase II trial of 5-fluorouracil and low-dose cisplatin in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Surg Today* 29: 97-101, 1999
- 25) Hayashi K, Ando N, Watanabe H, et al: Phase II evaluation of protracted infusion of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus; a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG) Trial (JCOG9407). *Jpn J Clin Oncol* 31: 419-423, 2001
- 26) Polee MB, Kok TC, Siersema PD, et al: Phase II study of the combination cisplatin, etoposide, 5-fluorouracil and folinic acid in patients with advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *Anticancer Drugs* 12: 513-517, 2001
- 27) Nishimura Y, Koike R, Nakamatsu K, et al: Concurrent chemoradiotherapy with protracted infusion of 5-FU and cisplatin for postoperative recurrent or residual esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 33: 341-345, 2003
- 28) Iwase H, Shimada M, Nakamura M, et al: Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced and metastatic esophageal cancer; longterm results of a phase II study of UFT/CDDP with radiotherapy. *Int J Clin Oncol* 8: 305-311, 2003
- 29) Hsu CH, Cheng AL, Hsu C, et al: A phase II study of weekly methotrexate, cisplatin, and 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (MP-HDFL) in patients with metastatic and recurrent esophageal cancer-improving toxicity profile by infusional schedule and double biochemical modulation of 5-fluorouracil. *Anticancer Res* 22: 3621-3627, 2002
- 30) Ajani JA, Ison DH, Daugherty K, et al: Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 86: 1086-1091, 1994
- 31) Ajani JA, Ison DH, Daugherty K, et al: Paclitaxel in the treatment of carcinoma of the esophagus. *Semin Oncol* 22: 35-40, 1995
- 32) Ajani JA, Ison DH, Kelsen DP: Paclitaxel in the treatment of patients with upper gastrointestinal carcinomas. *Semin Oncol* 23: 55-58, 1996
- 33) Ison DH, Ajani J, Bhalla K, et al: Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 16: 1826-1834, 1998
- 34) Petrasch S, Welt A, Reinacher A, et al: Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. *Br J Cancer Aug* 78: 511-514, 1998
- 35) Lokich JJ, Sonneborn H, Anderson NR, et al: Combined paclitaxel, cisplatin, and etoposide for patients with previously untreated esophageal and gastroesophageal carcinomas. *Cancer* 85: 2347-2351, 1999
- 36) Weiner LM: Paclitaxel in the treatment of esophageal

- cancer. *Semin Oncol* 26 : 106-108, 1999
- 37) Anderson SE, O'Reilly EM, Kelsen DP, et al : Phase II trial of 96-hour paclitaxel in previously treated patients with advanced esophageal cancer. *Cancer Invest* 21 : 512-516, 2003
 - 38) El-Rayes BF, Shields A, Zalupski M, et al : A phase II study of carboplatin and paclitaxel in esophageal cancer. *Ann Oncol* 15 : 960-965, 2004
 - 39) Polee MB, Sparreboom A, Eskens FA, et al : A phase I and pharmacokinetic study of weekly paclitaxel and carboplatin in patients with metastatic esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 10 : 1928-1934, 2004
 - 40) Einzig AI, Neuberg D, Remick SC, et al : Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy ; the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results of protocol E1293. *Med Oncol* 13 : 87-93, 1996
 - 41) Heath EI, Urba S, Marshall J, et al : Phase II trial of docetaxel chemotherapy in patients with incurable adenocarcinoma of the esophagus. *Invest New Drugs* 20 : 95-99, 2002
 - 42) Bleickardt E, Argiris A, Rich R, et al : Phase I dose escalation trial of weekly docetaxel plus irinotecan in patients with advanced cancer. *Cancer Biol Ther* 1 : 646-651, 2002
 - 43) Jatoi A, Tirona MT, Cha SS, et al : A phase II trial of docetaxel and CPT-11 in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction, and gastric cardia. *Int J Gastrointest Cancer* 32 : 115-123, 2002
 - 44) Govindan R, Read W, Faust J, et al : Phase II study of docetaxel and irinotecan in metastatic or recurrent esophageal cancer ; a preliminary report. *Oncology (Huntingt)* 17 : 27-31, 2003
 - 45) Lordick F, von Schilling C, Bernhard H, et al : Phase II trial of irinotecan plus docetaxel in cisplatin-pre-treated relapsed or refractory oesophageal cancer. *Br J Cancer* 89 : 630-633, 2003
 - 46) Airoidi M, Cortesina G, Giordano C, et al : Docetaxel and vinorelbine ; an effective regimen in recurrent squamous cell esophageal carcinoma. *Med Oncol* 20 : 19-24, 2003
 - 47) Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al : A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol* 15 : 955-959, 2004
 - 48) Maeda S, Saikawa Y, Kubota T, et al : No cross-resistance of taxotere and taxol to conventional chemotherapeutic agents against gastric cancers as detected by MTT assay. *Anticancer Res* 23 : 3147-3150, 2003
 - 49) Maeda S, Sugiura T, Saikawa Y, et al : Docetaxel will enhance the cytotoxicity of cisplatin against gastric cancer cells via modification of multidrug resistance-associated protein-1 expression. *Cancer Sci* 95 : 679-684, 2004
 - 50) Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, et al : Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 17 : 3270-3275, 1999
 - 51) Ajani JA, Baker J, Pisters PW, et al : CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma ; results of a phase II study. *Cancer* 94 : 641-646, 2002
 - 52) Ilson DH, Minsky B, Kelsen D : Irinotecan, cisplatin, and radiation in esophageal cancer. *Oncology (Huntingt)* 16 : 11-15, 2002
 - 53) Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al : Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol* 15 : 64-69, 2004
 - 54) Muro K, Ando N, Nishimaki T, et al : A phase II study of nedaplatin and 5-fluorouracil in metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus ; Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9905). *Proc ASCO* 22 : 277, 2003
 - 55) Kato H, Fukuchi M, Manda R, et al : Efficacy and toxicity of nedaplatin and 5-FU with radiation treatment for advanced esophageal carcinomas. *Anticancer Res* 23 : 3493-3498, 2003
 - 56) Yoshioka T, Gamoh M, Shineha R, et al : A new combination chemotherapy with cis-diammine-glycolato-platinum (Nedaplatin) and 5-fluorouracil for advanced esophageal cancers. *Intern Med* 38 : 844-848, 1999
 - 57) Hirao M, Fujitani K, Tsujinaka T : Phase I study of the combination of nedaplatin, adriamycin and 5-fluorouracil for treatment of advanced esophageal cancer. *Dis Esophagus* 17 : 247-250, 2004
 - 58) Fukushima M, Shimamoto Y, Kato T, et al : Anticancer activity and toxicity of S-1, an oral combination of tegafur and two biochemical modulators, compared with continuous i.v. infusion of 5-fluorouracil. *Anticancer Drugs* 9 : 817-823, 1998
 - 59) Hirata K, Horikoshi N, Aiba K, et al : Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor drug. *Clin Cancer Res* 5 : 2000-2005, 1999
 - 60) Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, et al : Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer—For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology* 58 : 191-197, 2000
 - 61) Sugimachi K, Maehara Y, Horikoshi N, et al : An early phase II study of oral S-1, a newly developed 5-fluorouracil derivative for advanced and recurrent gastrointestinal cancers. The S-1 Gastrointestinal Cancer Study Group. *Oncology* 57 : 202-210, 1999
 - 62) Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, et al : Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 89 : 2207-2212, 2003
 - 63) Saikawa Y, Akasaka Y, Kanai T, et al : Preoperative combination chemotherapy with S-1 and low dose cisplatin against highly advanced gastric cancer. *Oncol Rep* 10 : 381-386, 2003
 - 64) Oettle H, Arnold D, Kern M, et al : Phase I study