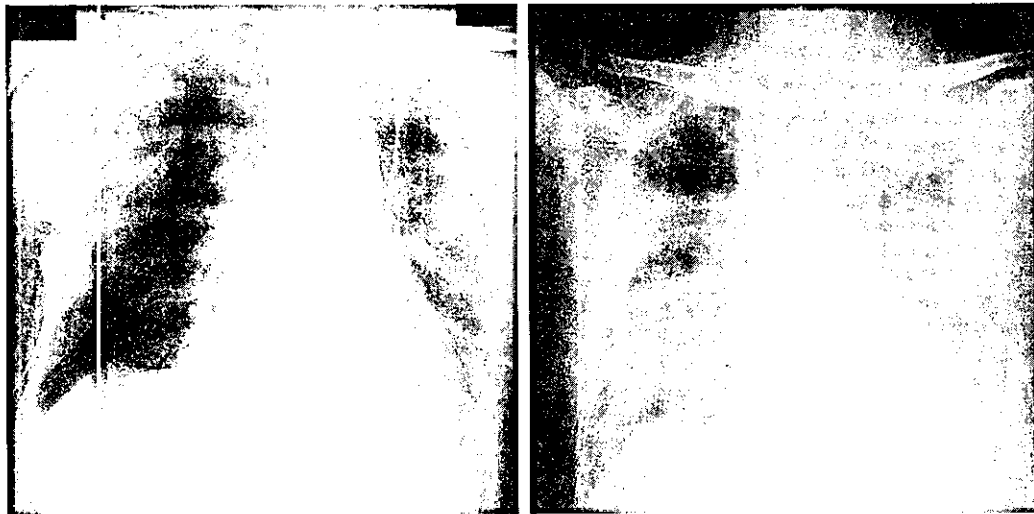


Fig. 1 Chest radiography

Left ; Chest radiography on the 1st day after the operation showed no abnormal shadow.
 Right ; Chest radiography on the 6th day after the operation revealed diffuse infiltrative shadow in the both lungs.



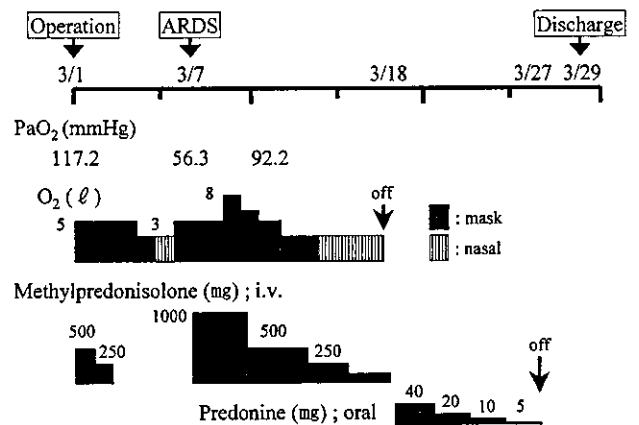
は酸素投与をマスクから経鼻カニューラに変更した。術後6日目に胸部X線写真にて両側肺野にびまん性浸潤影を認め (Fig. 1), また100%酸素5lマスク投与下で, 動脈血酸素飽和度 (saturation oxygen ; SaO₂) 93%・動脈血酸素分圧 (partial pressure of arterial oxygen ; PaO₂) 56.3mmHgと低酸素血症を認め, ARDSと診断した。ステロイド・パルス療法 (methylprednisolone 1,000 mg/日を3日間)を開始したところ, 胸部X線上の浸潤影は改善し, また発症3日目には100%酸素5l投与下でSaO₂ 98%・PaO₂ 92.2mmHgと低酸素血症も改善傾向を示した。経過中に人工呼吸器管理を要することはなく, 発症後12日目には酸素投与を中止した。また, ステロイドは漸減し, 発症後21日目に中止した。術後29日目・ARDS発症後23日目に軽快退院し, 術後18か月経過した現在も無再発生存中である (Fig. 2)。

最終病理組織検査では, 中分化扁平上皮癌 pT1b(SM)N0M0で, 病理病期I期であった。

考 察

従来から食道癌治療は外科主導で行われており, 切除可能な症例はすべて手術適応とされた時期もあった。他臓器浸潤 (T4)などの局所進行症

Fig. 2 Postoperative course of case 4



例に対しても術前にCRTを施行してdown-stagingを図り, 切除可能となった症例には手術が施行されることも多い。術前に照射した放射線線量が30~40Gyまでであれば手術操作に及ぼす影響は少ないとされる⁹⁾。しかし, 術前CRTの有効性はいまだ確立されていない^{10)~12)}。

一方, 近年切除可能な食道癌に対する初回治療として根治的なCRTが選択される症例が増えている。その結果, CRT後に局所の再発・再燃をきたすか, 治療によっても局所制御が不十分であっ

た症例に対して手術が行われる機会も多くなってきている。食道癌 salvage 手術に関しては、これまでに4件36症例が報告されている^{4)~7)}。CRTによる顕著な組織の線維癆痕化のため手術操作は困難とされ¹³⁾、いずれの報告においても非開胸食道抜去やリンパ節郭清の縮小など局所制御を重視した手術術式が選択される傾向がある。それにもかかわらず、縫合不全などの術後合併症を50%前後に認め、また手術関連死を15~30%に認めており、リスクの高い手術であると警告している。一方で14~25%の5年生存率が得られており⁴⁾⁷⁾、良好な予後が得られる可能性も秘めている。

当施設における salvage 手術は、現在までに5例とまだ少ないが、全身状態が比較的良好であったため、全例に3領域郭清を伴う根治手術を施行した。手術時間および術中出血量は、当施設における同術式の平均(370分余, 500ml余)と比較していずれも多い傾向にあり、手術操作の困難さを示している。術後合併症を5例中2例に認めたが、縫合不全や吻合部狭窄などの吻合に関する合併症や手術関連死はなく、比較的安全に施行できた。

周術期管理における検討すべき事項として、術後ARDSの合併(症例4)をあげたい。これまでに食道癌 salvage 手術後のARDSに関する報告はなく、その関連性は明らかではないが、その原因として、①放射線照射による肺実質の障害、②周術期のステロイド投与の影響、などが推測される。当施設における食道癌手術では、術後のサイトカイン上昇を抑制する目的で術直前に methylprednisolone (500mg) を投与している。食道癌手術における周術期ステロイド投与は術後のIL-6やIL-8などサイトカインの上昇を抑制し、生体反応を制御するとされる^{14)~16)}。しかし、術前放射線照射例では術後5日目以降にIL-6の再上昇を認めたという報告があり¹⁷⁾、当症例におけるARDS発症時期(術後6日目)とほぼ一致している。術前のステロイド投与がARDSの一因となった可能性は否めず、注意を要すると思われる。

Salvage 手術を施行した5例中4例は現在も無再発生存中で、術後6年以上無再発生存を得ている症例もある。術後観察期間は3~74か月(中央

値18か月)と短いが良好な成績が得られている。

現在当施設においては、切除可能な食道癌症例に対する初回治療として、手術かCRTかの選択を患者サイドに決定してもらうようにしている。すなわち患者および家族に、現在の標準治療は手術であり、根治的CRTはまだ臨床研究段階の治療であるが、現在までのところ手術と比較して遜色ない成績が得られていることを説明し、その上でいずれかを選択してもらっている。CRT後に局所再発・再燃をきたした症例で、遠隔転移や切除不能なリンパ節転移を認めず、かつ全身状態・各臓器機能が良好で手術に耐えうると判断した症例に対しては、salvage 手術を治療の選択肢の一つとしているが、初回治療としてCRTを選択する患者も多く、今後 salvage 手術はさらに増加することが予想される。Salvage 手術においても原則として3領域郭清を伴う根治手術を行う方針としている。しかし、これまで報告されているように salvage 手術は、術前患者の状態も悪く、手術操作も困難を強いられる場合がある。また、術後合併症のリスクも高いとされ、ひとたび起こすと致命的になりえる。決して安易に考える手術ではなく、厳密な術前評価と習熟した外科チームの技量、周術期集中管理を要するものである。今後 salvage 手術の増加は必至であり、その適応や術式、さらには術後管理において症例蓄積と詳細な検討が急務である。

文 献

- 1) 二瓶圭二, 石倉 聡, 大津 敦: 局所進行食道癌の集学的治療—放射線化学療法を中心として. 臨外 57: 185—189, 2002
- 2) Murakami M, Kuroda Y, Nakajima T et al: Comparison between chemoradiation protocol intended for organ preservation and conventional surgery for clinical T1-2 esophageal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45: 277—284, 1999
- 3) 大津 敦, 吉田茂昭: 食道癌の治療—外科手術か chemoradiation か? Front Gastroenterol 3: 24—30, 1998
- 4) Swinsher SG, Wynn P, Putnam JB et al: Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. J Thorac Cardiovasc Surg 123: 175—183, 2002
- 5) Meunier B, Raoul JL, Prise EL et al: Salvage

- esophagectomy after unsuccessful curative chemoradiotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. *Dig Surg* 15 : 224—226, 1998
- 6) 後藤田直人, 西村光世, 吉田純司ほか: 根治的放射線化学療法後の食道癌救済手術. *胸部外科* 55 : 743—749, 2002
 - 7) 篠田雅幸, 波戸岡俊三: 食道癌における salvage surgery. *臨外* 57 : 191—198, 2002
 - 8) 日本食道疾患研究会編: 臨床・病理食道癌取り扱い規約. 1999年2月第9版. 金原出版, 東京, 1999
 - 9) 新部英男, 長谷川正俊: 放射線治療に伴う副作用—急性障害とその対策. 大川智彦編. *癌放射線療法 '95*. 篠原出版新社, 東京, 1995, p395—405
 - 10) 大津 敦: 食道がんに対する集学的治療の現況—内科からの提言. *癌と化療* 25 : 232—240, 1998
 - 11) Walsh TN, Noman N, Hollywood D et al : A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 335 : 462—467, 1996
 - 12) Wilke H, Fink U : Multimodal therapy for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *N Engl J Med* 335 : 509—510, 1996
 - 13) 青山法夫, 南出純二, 小泉博義: 化学療法/化学放射線療法後の食道癌手術. *手術* 53 : 1571—1575, 1999
 - 14) 丸山 弘, 田尻 孝, 松谷 毅ほか: 食道癌手術における接着分子の発現と術前ステロイド投与. *臨外* 57 : 897—900, 2002
 - 15) 佐藤信博, 肥田圭介, 池田健一郎ほか: 食道癌手術侵襲に対するメチルプレドニゾロン術前投与の効果に関する検討. *日消外会誌* 30 : 1831—1838, 1997
 - 16) 佐山淳造, 標葉隆三郎, 横田憲一ほか: 術前ステロイド投与による食道癌手術後生体反応の制御. *日消外会誌* 27 : 841—848, 1994
 - 17) 久津 裕, 久津由紀子, 布施 明ほか: 食道癌術直前ステロイド投与とサイトカインの変動. *臨外* 57 : 891—985, 2002

Salvage Esophagectomy for Recurrent Tumor after Radical Chemo-Radiotherapy

Shinsuke Saisho, Akira Kurita, Kenjiro Aogi, Masahiro Ishizaki and Shigemitsu Takashima
Department of Surgery, Clinical Research, National Shikoku Cancer Center

Radical chemoradiotherapy (CRT) is being chosen increasingly to initially treat locally advanced and respectable esophageal cancer. Salvage esophagectomy for locally recurrent tumors of the esophagus without distant metastasis after CRT has also been increasing. We review our experience with 5 salvage surgeries for esophageal cancer following radical CRT. All patients were initially clinical stage III or more. Our radical CRT regimen of initial treatment was fluorouracil (5-FU) and cisplatin (CDDP), and concurrent radiotherapy (60Gy or more), and the outcome of CRT was 1 CR and 4 PR. We used salvage esophagectomies for 3 patients with local recurrence and for 2 patients with persistent local tumors after radical CRT. Radical surgery, which was esophagectomy with 3-field lymph node dissection (transthoracic with cervical anastomosis) was done on all patients. Postoperative complications occurred in 2, but no anastomotic leakage or postoperative mortality was observed. Four remain recurrence-free and well. Our experience suggests that the outcome of salvage esophagectomy after CRT is acceptable, but further experience may be needed to clarify this.

Key words : esophageal cancer, radical chemoradiotherapy, salvage esophagectomy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 37 : 1378—1383, 2004]

Reprint requests : Shinsuke Saisho Department of Surgery, Unnan Municipal General Hospital
96-1 Iida, Daito-chou, Ohara-gun, Shimane, 699-1221 JAPAN

Accepted : March 24, 2004

■ 特集 ■ 化学放射線療法の現況ならびに対象症例の選択

外科手術成績からみた食道癌治療における 化学放射線療法の適応と意義

安田卓司 矢野雅彦 宮田博志 瀧口修司
藤原義之 門田守人

癌の臨床 第50巻 第2号 (2004)

Jpn J Cancer Clin Vol 50 No 2 2004

篠原出版新社

特集

化学放射線療法の現況ならびに対象症例の選択

• (第41回日本癌治療学会総会より) •

外科手術成績からみた食道癌治療における
化学放射線療法の適応と意義安田卓司*1 矢野雅彦*1 宮田博志*1 瀧口修司*1
藤原義之*1 門田守人*1

Indication of Chemoradiotherapy to Aim the Improvement of Survival After Esophagectomy and Introduction of Response Evaluation by FDG-PET for Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Yasuda T, Yano M, Miyata H, Takiguchi S, Fujiwara Y and Monden M (Dept of Surgery and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Osaka Univ)

Long term survival of patients with esophageal carcinoma treated by esophagectomy according to pathological stage revealed that the prognoses of stage III or more were significantly poor. Therefore, we have performed chemoradiotherapy before surgery for the following patients: 1) cervical esophageal carcinoma, aiming to preserve the larynx, 2) T4 esophageal carcinoma, aiming to improve the resectability, 3) resectable stage III esophageal carcinoma, aiming to improve the curability due to the control of micrometastasis.

However, to obtain real survival benefit by multidisciplinary treatment, it is very important to evaluate histological response accurately and to select 2nd line treatment including surgery on its response. According to our analysis, FDG-PET is significantly useful tool to predict histological response and total number of metastatic lymph nodes. Further improvement of survival of esophageal carcinoma is indispensable to understand strong and weak points of each treatment modality and to select suitable treatment based on TNM stage and FDG-PET diagnosis.

Key words: Esophageal carcinoma, Chemoradiotherapy, FDG-PET, Response evaluation

Jpn J Cancer Clin 50(2): 111~118, 2004

はじめに

近年、化学放射線療法が出現し、外科手術と同等の成績が得られるということで急速に普及したが、その短期成績、長期成績の解析から、その利点、問題点、そして限界が明らかとなりつつある。これまで食道癌の治療成績は、3領域リンパ節郭清に代表される上縦隔の徹底郭清を伴う外科治療により飛躍的な向上をみてきたが、未だ満足のいく成績ではない。今後は、過去の手術成績に

立脚し、外科治療で制御できない部分を化学放射線療法に代表される他の治療により補い合うことで更なる成績向上を図ることがわれわれ外科医に課せられた指命と考える。今回は、外科手術成績向上をめざした 1st line therapy としての化学放射線療法の適応と意義およびその奏効度による 2nd line therapy としての手術治療の適応を検討した。

1. 外科手術成績からみた化学放射線療法の適応

日本食道学会の全国食道癌登録によれば、食道切除後の Stage 別 3 年生存率は Stage 0 / 86.2

*1 大阪大学大学院病態制御外科学

a. Ce/Ut 食道癌(2000.1~2003.9)

術前化学放射線療法の奏効率：88.5%

Total 25cases			
CR 4	Disease free recurrence	1	3
PR 18	Salvage operation	14	
		温存	喉摘
	症例	9	5
	Grade 3	4	1
	Palliative therapy	4	
NC 3	Palliative therapy	3	

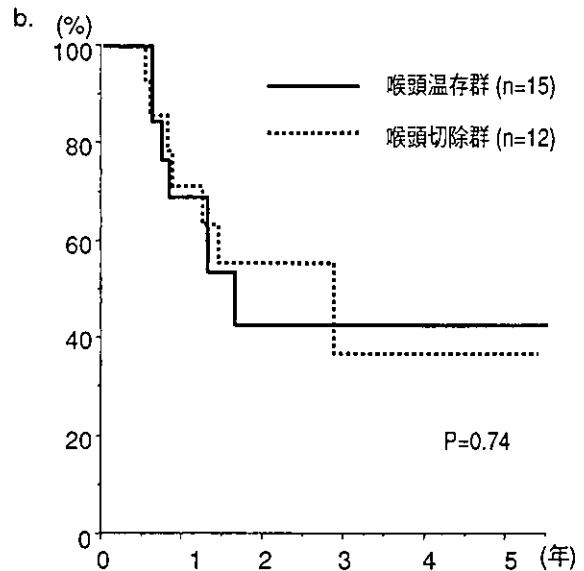


図1 頸部食道癌に対する治療成績

a : Ce/Ut 食道癌に対する術前化学放射線療法の成績と 2nd line 治療成績

b : 術前化学放射線療法+喉頭温存術群と前治療 (-) 喉頭切除群の術後遠隔成績

%, I /76.8%, II /63.1%, III /37.6%, IVa /6.3%, IVb /5.8%で¹⁾, Stage III 以上, つまり, リンパ節転移の多い症例や切除不能の T4 症例は外科手術単独では制御は困難といえる. われわれは, 以下に示すような症例の術前に化学放射線療法を行い, 成績向上をめざしている.

(1) 頸部食道癌: 根治性の向上と局所制御による喉頭温存

(2) T4 胸部食道癌: 局所制御による切除率の向上

(3) 切除可能 Stage III 胸部食道癌: micrometastasis の制御による根治性の向上

われわれの採用している術前化学放射線療法のレジメンは, cisplatin (CDDP) 7 mg/m² の点滴静注と, 5-FU 350 mg/m² の 24 時間持続静注を, 2 Gy/day の放射線照射と concurrent に 5 投 2 休で 40 Gy/20 fr まで投与することを原則としている²⁾. 照射野は, 原発巣と転移リンパ節 (LN) を含む T 字照射としている.

ここでは各群において術前化学放射線療法の効果と成績から, その意義について検討する.

2. 術前化学放射線療法の効果と成績

1) 頸部食道癌

2000年1月から2003年9月までで, 下咽頭

浸潤 (-) の Ce または Ce-Ut 食道癌 25 例に対して化学放射線療法を施行した (図 1a). 臨床的効果は CR が 4 例, PR が 18 例で, 奏効率 88.5% と高い効果が得られた. PR の 14 例で手術が追加され, 9 例で喉頭温存が可能であった. 同様の進行度の下咽頭非浸潤頸部食道癌で喉頭合併切除を施行した 12 例と retrospective に比較しても, 遠隔成績 (図 1b), 再発率, 再発形式, いずれにも差を認めなかった. 頸部食道癌は, 根治性と QOL いずれをも満足させるという点で局所制御効果の高い化学放射線療法の良い適応症例と考える. しかし, CR 判定で非切除 follow とした 4 例中 3 例で局所再発がみられ, PR 判定で手術の 5 例 (喉頭合併切除の 1 例を含む) で組織学的効果が Grade 3 であるなど, 今後 pathological CR の判定が大きな課題である.

2) T4 胸部食道癌

これまでに 69 例の術前診断 T4 の胸部食道癌症例に対して化学放射線療法を施行し, downstaging を図ってきた. 病理組織学的な背景因子は表 1a に示すとおりである. 奏効率は 62.3% で, downstaging が得られたと判断した 35 例 (50.7%) に手術が施行され, うち 31 例 (44.9%) に根治度 B 以上の手術が可能であった (表 1b). 組織学的効果 Grade 2, 3 症例では遠隔成績の向

表1 T4胸部食道癌に対する治療成績

a. 臨床病理学的背景因子			b. 術前化学放射線療法の効果と切除度		
No. (男/女)	69(62/7)		臨床効果	CR	2(2.9%)
年齢	59.8(40~75)			PR	41(59.4%)
腫瘍占拠部位	Ut	19		SD	19(27.5%)
	Mt	43		PD	7(10.1%)
	Lt	7			
	組織型	well SCC	11	手術切除率	35/69(50.7%)
	mod SCC	27		根治度 A	17(48.6%)
	por SCC	22		根治度 B	14(40.0%)
	SCC	1		根治度 C	4(11.4%)
	undiff	1			
	unknown	7	組織効果	Grade 3	7(20.0%)
術前 N	N0	18		Grade 2	20(57.1%)
	N1	14		Grade 1	8(22.9%)
	N2	22			
	N3, 4	11			
	unknown	4			
浸潤臓器	大動脈	44			
	気管・気管支	44			
	その他	6			

上が認められたが、Grade 1 症例では非切除と差がなく、8 例中 7 例までが気道系への T4 症例であった。気道系浸潤の有無別に予後を比較すると気道系単独または気道+大動脈浸潤例の 3 年生存率は 13.1%, 9.7% ときわめて不良で (図 2a), 奏効率, 切除率, 切除根治度, 組織学的効果度すべてにおいて気道系浸潤 (-) 例に比し不良であった (図 2b, c)。T4 食道癌は切除不能局所進行食道癌であるため, 化学放射線療法が第 1 選択となるが, 気道系 T4 に対しては現行のレジメンでは治療効果も低く, 併用薬剤の変更を含め, さらに局所制御効果を高める治療法の開発が望まれると共に, 治療成績向上には切除後の予後を規定する組織学的効果の術前予測が今後の大きな課題である。

3) 切除可能 Stage III 胸部食道癌

切除可能症例であるため, 化学放射線療法の意義は根治性の向上と pathological CR による非切除臓器温存治療の可能性となる。しかし, T2, T3 症例においても Grade 3 は 30% 前後止まりで (図 3a), 遠隔成績においても術前化学放射線療法の追加による survival benefit は得られなかった (図 3b)。主腫瘍の組織学的効果と予後におい

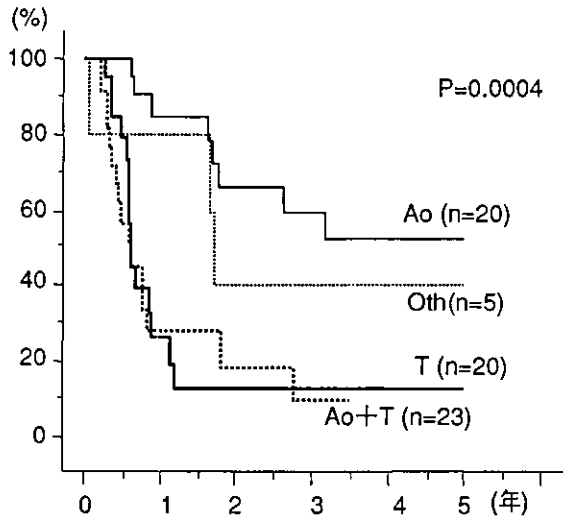
ても有意な相関はなく, 局所制御として外科切除に付加する効果は乏しいと考える。ただ, Grade 2 以上の組織学的効果の症例は LN 転移個数が 1 例以外は 3 個以下と少なく (図 3c), 高度 LN 転移陽性症例等対象症例を絞って適用すべきと考える。

3. 術前化学放射線療法後の外科手術適応

集学的治療の strategy は前治療で切除範囲外の癌細胞の根絶を狙い, 切除範囲内に集約された遺残癌細胞を手術で salvage することである。したがって, 外科的に制御可能な進展度を知り, 前治療によりその範囲内に癌の進展が集約されたか否かを正確に予測して手術治療を決定しなければ, 集学的治療が期待する相乗効果は得られない。

治療成績から外科切除の積極的適応を検討した。術前化学放射線療法後の切除例における予後解析からは組織学的効果 Grade 2 以上³⁾ (図 4a), 術前無治療を含む手術例における LN 転移個数別予後からは転移個数 3 個以下 (図 4b) の症例は切除により制御が期待されると考える。

a. T4 浸潤臓器別外科手術成績



Ao: 大動脈, Oth: その他 (大動脈および気道系以外), T: 気管・気管支
Ao+T: 大動脈+気管・気管支

b. 気道浸潤の有無別にみた化学放射線療法の成績

	気道浸潤 (+) (n=44)	気道浸潤 (-) (n=25)
臨床効果		
CR	1 (2.3%)	1 (4.0%)
PR	21 (47.7%)	20 (80.0%)
SD	16 (36.4%)	2 (8.0%)
PD	5 (11.4%)	2 (8.0%)
不明	1 (2.3%)	0 (0%)
手術切除率	14 (31.8%)	21 (84.0%)

c. 切除例における気道浸潤の有無別治療成績

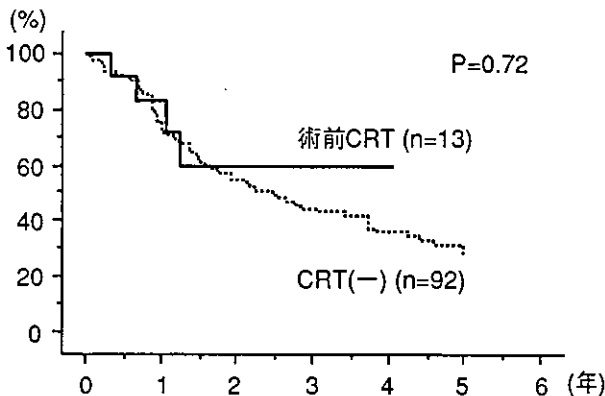
	気道浸潤 (+) (n=14)	気道浸潤 (-) (n=21)
組織学的効果		
Grade 3	1 (7.1%)	6 (28.5%)
Grade 2	6 (42.9%)	14 (66.7%)
Grade 1b	6 (42.9%)	1 (2.3%)
Grade 1a	1 (7.1%)	0 (0%)
根治度		
A	4 (28.6%)	13 (61.9%)
B	6 (42.9%)	8 (32.7%)
C	4 (28.6%)	0 (2.3%)

図2 浸潤臓器別にみた T4 胸部食道癌治療成績

a. 術前化学放射線療法の組織学的効果

術前深達度	症例	組織学的効果		
		Grade 3	Grade 2	Grade 1
T4	35	7 (20.0%)	20 (57.1%)	8 (22.9%)
T3 以下	29	9 (31.0%)	11 (38.0%)	9 (31.0%)
T3	22	7 (31.8%)	7 (31.8%)	8 (36.4%)
T2	7	2 (28.6%)	4 (57.1%)	1 (14.3%)

b. 術前化学放射線療法の有無別術後遠隔成績



c. 組織学的効果と LN 転移個数

LN 転移個数	0	1~3	4~7	8~
Grade 3	7	2	0	0
Grade 2	4	6	1	0
Grade 1	1	4	4	4

図3 切除可能 Stage III 胸部食道癌の治療成績

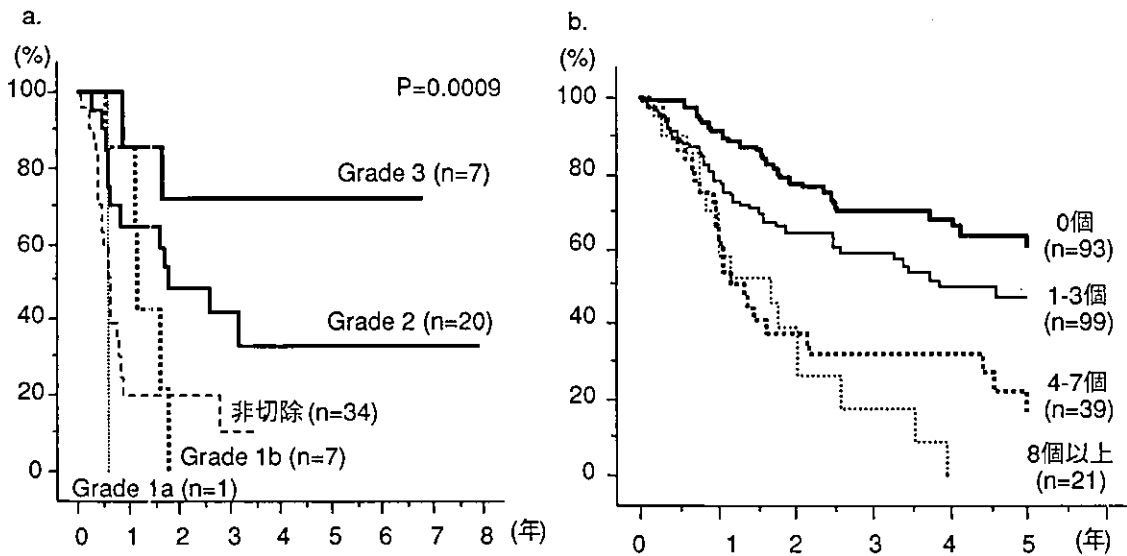
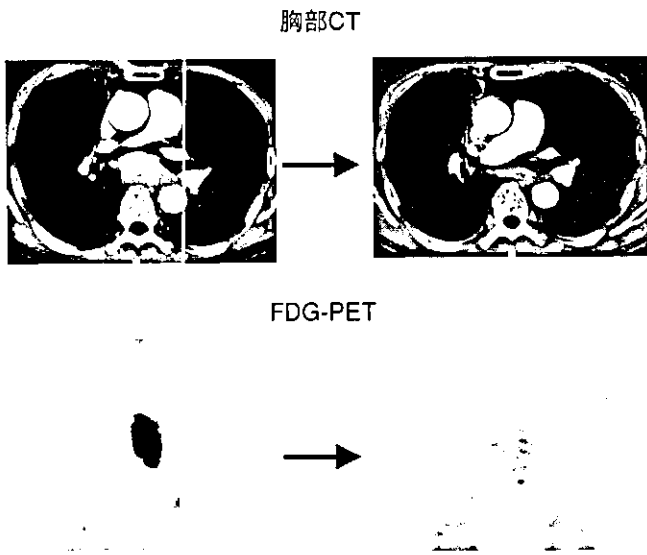


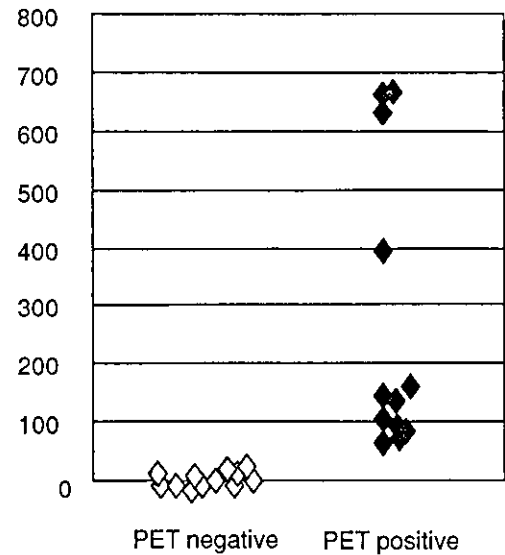
図4 治療成績からみた外科切除の適応

a: 術前化学放射線療法後手術症例における組織学的効果と予後
 b: 病理組織学的 LN 転移個数と予後

a. 治療効果判定の実際



b. 治療後 PET 診断と遺残腫瘍の断面積 (mm²)



c. 治療 FDG-PET 診断と組織学的効果

治療後 PET 診断	症例	遺残腫瘍断面積 (mm ²)		Grade 0-1	Grade 2-3	Grade 2-3 率
		平均	Range			
Positive	12	255.3	72.0~676.0	10	2	17%
Negative	13	11.1	0~32.6	1	12	92%

図5 FDG-PET 診断と組織学的治療効果

T 因子に対する手術適応: 治療後画像的に切除可能, かつ組織学的効果 Grade 2 以上

N 因子に対する手術適応: 治療後 LN 転移個数が 3 個以下

1) 組織学的治療効果の術前予測

viabile な癌細胞への ¹⁸F-FDG (2-fluoro-2-deoxy-D-glucose) の uptake を画像的に描出する FDG-PET (positron emission tomography)

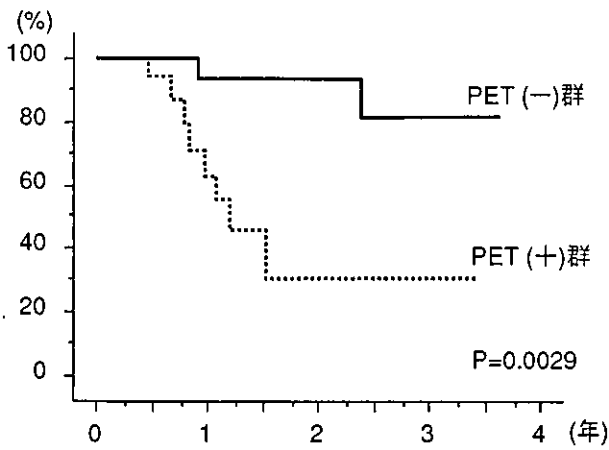


図6 治療後 FDG-PET 診断と術後遠隔成績

を効果判定に積極的に導入している (図 5a)。FDG の uptake は、前治療の有無にかかわらず、これまでの検討では腫瘍の大きさと強い相関 ($p < 0.001$) を示した。そこで、治療後の主腫瘍における FDG の集積の有無で PET (+) と PET (-) の 2 群に分け、組織切片上での遺残腫瘍の最大断面積と組織学的治療効果を比較検討した。PET (-) 群の遺残腫瘍断面積は全例 50 mm^2 以下とわずかで、12/13 例 (92%) が Grade 2 以上の組織学的効果であったが、PET (+) 群は全例 50 mm^2 以上の腫瘍が遺残し、Grade 2 以上の組織学的効果は 12 例中 2 例のみ、わずか 17% であった (図 5b, c)。術後 3 年の遠隔成績でも PET (+) 群の 30.7% に対し、PET (-) 群は 81.2% と有意に良好であった ($P=0.003$) (図 6)。以上より、FDG-PET による効果判定の導入により、術前に非侵襲的に、かつ客観的に組織学的効果 Grade 2 以上の response の有無の予測は可能であり、T 因子に対する術前治療症例における手術の積極的な適応条件は、治療後の PET 診断が negative であることが示唆された。

2) LN 転移個数の術前予測

LN 転移は CT 画像により形態学的に診断されるが、全く客観性と正確性に欠ける。そこで、FDG-PET による LN 転移診断の有用性を検討した (図 7a)。微小な転移病巣が少ない食道癌では、PET による個々の転移診断は困難であった。しかし、手術適応の判断に必要な LN 転移個数でみると、PET で LN に FDG の集積を認めた PET N (+) 症例は 14 例中 11 例で LN 転移個

数は 4 個以上であったのに対し、LN に集積を認めなかった PET N (-) 症例は 26 例中 25 例が転移個数 3 個以下であった (図 7b)。術後 3 年の遠隔成績でも PET N (+) 群の 28.6% に対し、PET N (-) 群は 75.0% と有意に良好であった ($p=0.004$) (図 8)。以上より、治療後 PET 診断 N (-) 症例は LN 転移個数が 3 個以下である可能性が高く、N 因子に対する術前治療症例における手術の積極的な適応条件は、治療後の PET による N 診断が negative であることが示唆された。

FDG-PET の導入により外科手術にて制御しうると考えられる治療後組織学的効果 Grade 2 以上と、LN 転移個数 3 個以下の予測は 90% 以上の確率で予測可能で、現在われわれは治療後の PET 診断により図 9 のように 2nd line の治療を決定し、成績向上をめざしている。

4. 今後の課題

1) pathological CR の予測

内視鏡生検診断が重要視されるが、化学放射線療法後に手術を施行した 76 例の切除標本における検討では、粘膜面に癌細胞を認めなかった 46 例中 24 例 (52.2%) の粘膜下層以深に癌細胞の遺残を認めた⁴⁾。現在、われわれは molecular biology を導入し、p53 の mutation の有無および免疫染色、さらに FDG-PET 診断を総合した CR 予測について検証中である。

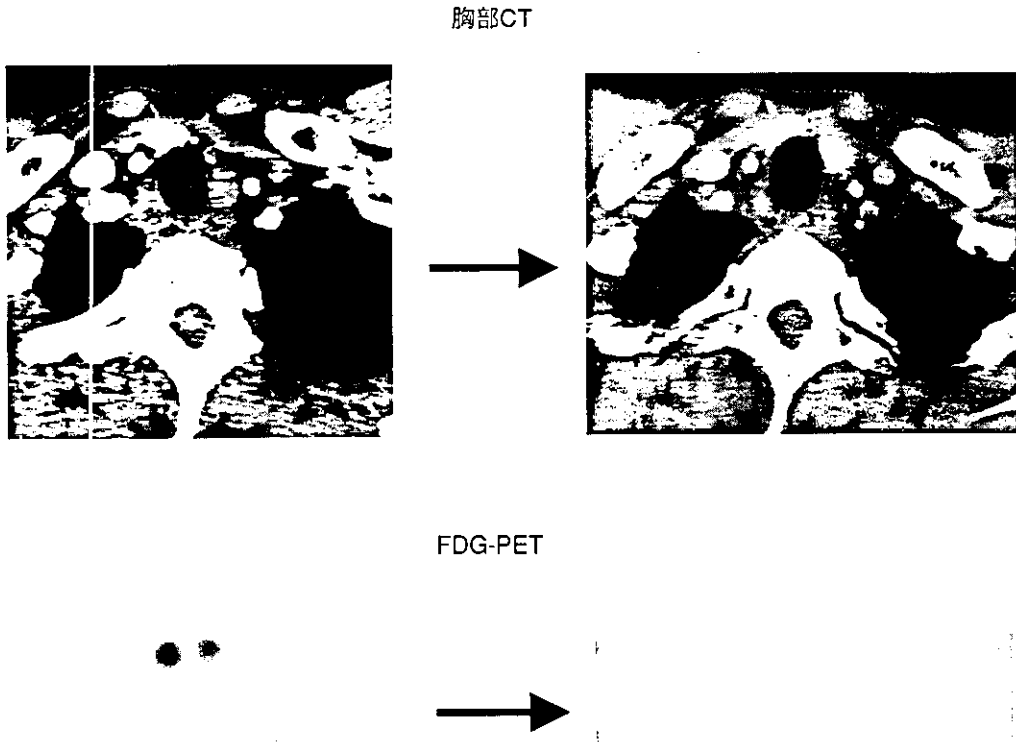
2) 気道系 T4 症例に対する局所制御効果の向上

当院先進医療審査会による保険適応外使用の承認を得て Paclitaxel: 60 mg/m^2 の weekly 投与と total 40 Gy の照射を concurrent に行う新しい術前化学放射線療法に取り組んでいる。現在までのところ、他の化学療法に抵抗性を示した 6 例に施行したが、3 例が PR、残り 3 例も MR と今後の期待される。

3) 化学放射線療法無効例に対する 2nd line therapy

Paclitaxel の weekly または biweekly の投与を行っている (図 10a)。図 10b のように CDDP + 5-FU 併用化学放射線療法後の遺残腫瘍に対して

a. 治療効果判定の実際



b. 治療後 LN に対する PET 診断と LN 転移個数

LN 転移個数	0	1~3	4~7	8~
PET N (+)	0	3	5	6
PET N (-)	19	6	1	0

図7 FDG-PETによるN診断とLN転移個数

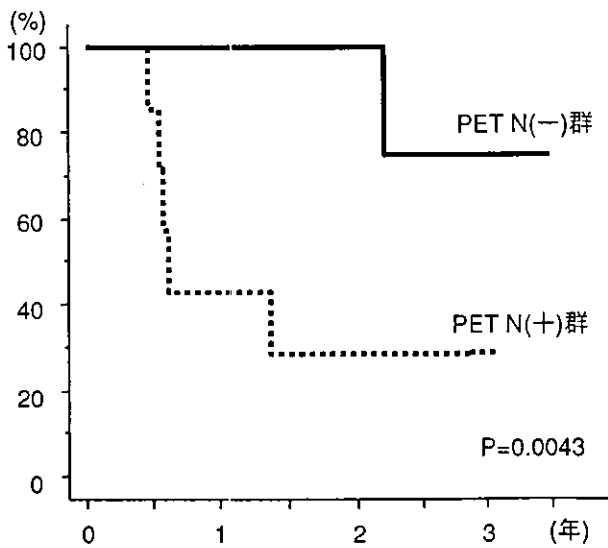


図8 治療後FDG-PETによるN診断と術後遠隔成績

も有効な症例もあり、有望と考える。

まとめ

化学放射線療法も治療 modality の一つである。化学療法、手術治療と共に各々の長所と欠点を認識し、患者の病状に適した modality の選択、および FDG-PET や Molecular biology の導入による正確な効果判定をもとに集学的治療を進めることが成績向上のためには肝要である。

文献

- 1) Ide H: Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan (1995, 1996, 1997) 2nd edition. Japanese Society for Esophageal Diseases, Tokyo, 46, 2001
- 2) 矢野雅彦, 塩崎 均, 井上雅智・他: 食道癌治療のプロトコール/大阪大学大学院・病態制御外科. 臨床外科 55: 13-18, 2000
- 3) Yano M, Tsujinaka T, Shiozaki H, et al: Concurrent

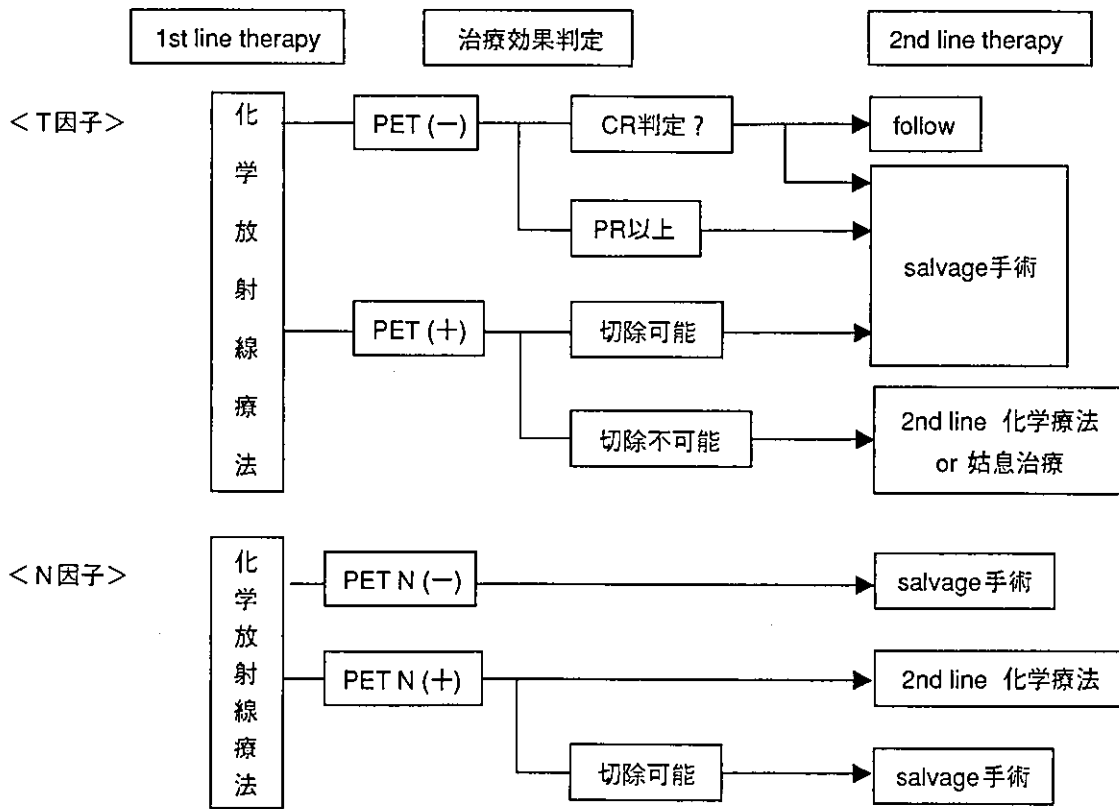


図9 効果判定に基づく 2nd line 治療方針の決定

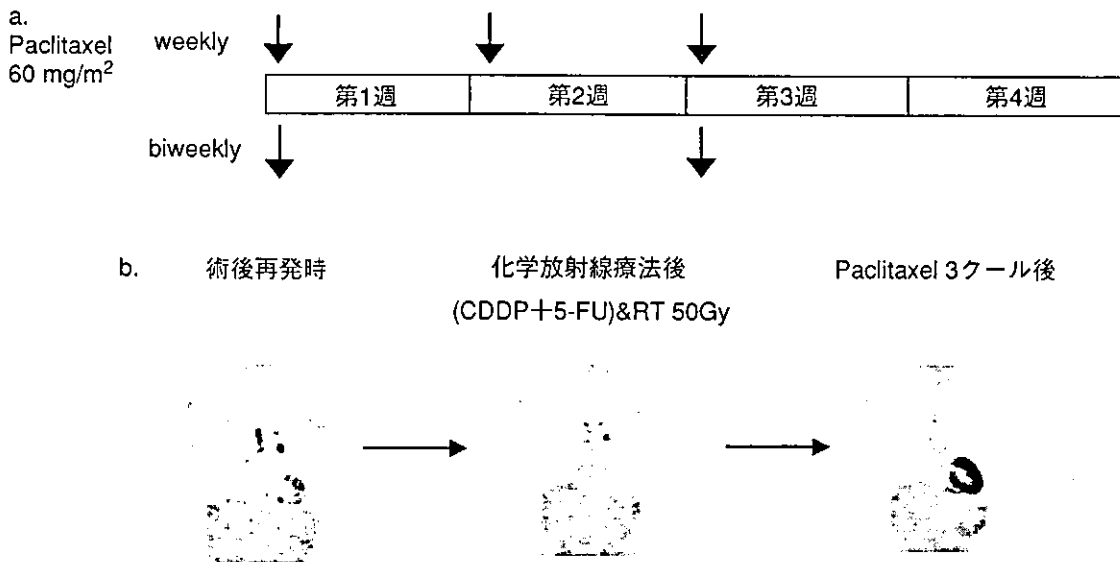


図10 Paclitaxelを用いた 2nd line 化学療法

a : Paclitaxel 化学療法のレジメン

b : 食道癌術後 LN 再発症例における治療効果の推移 (FDG-PET 検査)

chemotherapy (5-fluorouracil and cisplatin) and radiation therapy followed by surgery for T4 squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 70: 25-32, 1999

of the histologic effect of chemoradiation therapy for squamous cell carcinomas of the esophagus by assessing morphologic features of surgical specimens. *Dis Esophagus* 13: 293-300, 2000

4) Yamamoto M, Doki Y, Shiozaki H, et al: Evaluation

進行食道癌に対する術前治療効果判定における FDG-PET の有用性

大阪大学大学院病態制御外科¹⁾, 大阪府立成人病センター外科²⁾
 安田卓司¹⁾, 土岐祐一郎¹⁾, 矢野雅彦²⁾, 宮田博志¹⁾
 瀧口修司¹⁾, 藤原義之¹⁾, 門田守人¹⁾

はじめに

食道癌の治療成績は上縦隔の徹底郭清を含む3領域リンパ節郭清術により飛躍的に向上してきた。しかし、気管・気管支、大動脈等の重要臓器に隣接して位置するという解剖学的特徴から周囲臓器に浸潤し切除不能となる症例や、術後早期に再発をきたす高度リンパ節転移例等少なくなく、未だ満足のいくものではない。切除率の向上と micrometastases の制御を目指し、術前に化学放射線療法や化学療法が積極的に行われてきたが、retrospective な検討では予後の改善は組織学的効果が Grade2 以上の症例に限られ、Grade1 以下の症例は手術単独群と、或いは T4 症例においては非切除群と同等の成績であった¹⁾。従って、術前治療の効果を細胞レベルまで正確に判定し、その効果に従って次の治療を、特に外科的切除の適応を決定していくことが成績向上のために肝要と考えられる。

しかし、治療後に狭窄、癒痕腫瘍の形成や壁肥厚の遺残する症例も少なくなく、これまでの形態学的な診断では、組織学的効果どころか、臨床効果の判定にさえも難渋してきた。近年、癌細胞の糖代謝を半定量化して画像化する FDG-PET (¹⁸F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-Positron Emission Tomography) 検査が積極的に臨床応用されている^{2,3,4)}。本検査は、癌細胞に取り込まれた FDG の代謝活性を評価するものであるが、形態学的大小ではなく、viable な癌細胞を機能的に評価する

という点で、より正確な、細胞レベルに迫る効果判定が可能ではないかと大いに期待されるところである。

今回我々は、食道癌集学的治療例において、治療効果判定における FDG-PET 導入の妥当性とその有用性を検討したので報告する。

対象と方法

通常の画像診断に加え FDG-PET 検査を行い、手術を施行した胸部食道扁平上皮癌 50 例を対象に検討を行った。その内、手術単独群は 16 例で、術前治療群は 34 例であった。術前治療群はいずれも術前診断 T3 以上の局所進行例で、T4 疑いの 10 例には化学放射線療法 (CDDP+5FU+RT40Gy)⁵⁾ を T3N (+) の 24 例には全身化学療法 (CDDP+ADM+5FU)⁶⁾ を施行した。術前治療群は治療後も術前同様に FDG-PET を含む画像診断を行い、治療効果を評価した。治療後の FDG-PET は骨髄や食道の炎症による擬陽性を除外するため、熱発、CRP の上昇、

食道炎症状及び骨髄抑制の軽快した後に施行した。化学療法例では治療終了後約 2 週間後で問題ないが、化学放射線療法例では食道炎が遷延することが多く、2 週以上、多くは 3 週間後で食道炎が沈静化したことを確認後に行った。

また、FDG の集積の程度は集積内の voxel における最大値: SUVmax で評価した。腫瘍サイズは、切除標本における最大断面の腫瘍断面積とし、切片上での腫瘍部分をコンピュータに取り込み、Mac Scope またはソフトウェア NIH Image 1.62 にて計測した。組織学的治療効果判定は食道癌取り扱い規約に基づき、“生残しうる”と判断される癌細胞の割合に従って、全く認めない場合を Grade3、1/3 未満の場合を Grade2、1/3 以上を占める場合を Grade1、全く効果を認めない場合を Grade0 とした⁷⁾。

FDG の集積と腫瘍サイズ

FDG-PET の治療効果判定への導

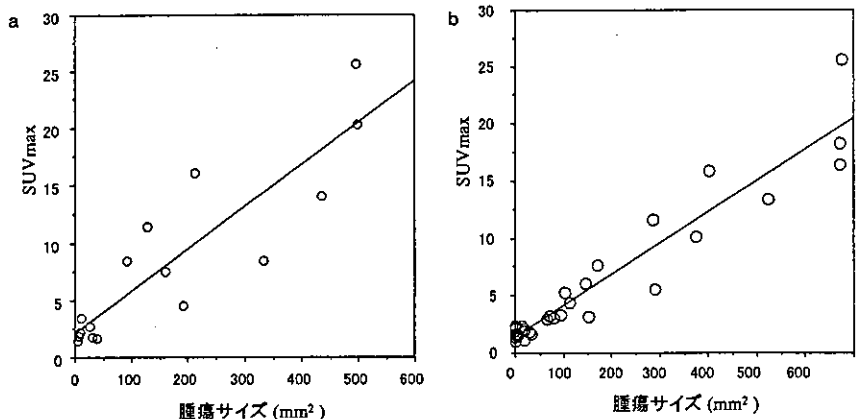


図1 SUVmax と腫瘍サイズ
 a:手術単独群 (Y=0.037 × X+2.152, n=16, r=0.888, r²=0.788, p < 0.0001)
 b:術前治療群 (Y=0.027 × X+1.443, n=34, r=0.957, r²=0.915, p < 0.0001)

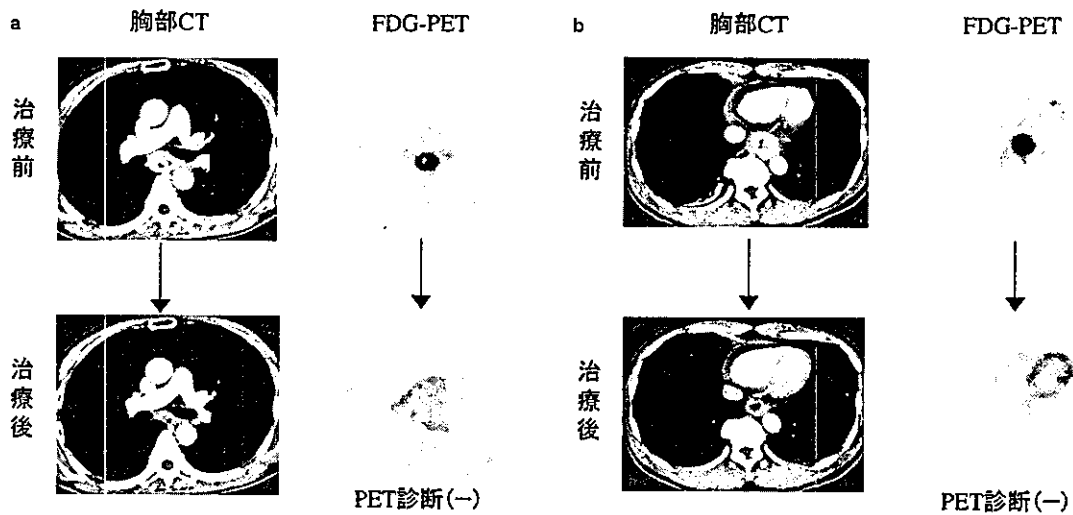


図2 FDG-PETによる効果判定の著効例

- a:症例1 75歳, 男, 2型, T3N2M0, Stage III, 術前化学療法, SUVmax:20.61→2.5以下, 組織学的効果:Grade3
 b:症例2 54歳, 男, Lt, 3型, T3N4M0, Stage IV a, 術前化学療法, SUVmax:15.71→2.5以下, 組織学的効果:Grade2

入にあたっては、腫瘍へのFDGの集積が治療の影響を受けず、腫瘍サイズのみを反映することが重要である。そこで、術前治療の有無別に、手術単独群においては術前の、術前治療群においては治療後のFDG-PETにおける腫瘍のSUVmax値と切除標本上の最大腫瘍断面積を比較した。手術単独群(図1a)、術前治療群(図1b)共に相関係数は0.888と0.957で、腫瘍のSUVmaxは腫瘍サイズと極めて強い相関を示した($P<0.0001$)。以上より、腫瘍におけるFDGの集積は術前治療の影響を受けず、腫瘍のサイズのみを反映することが証明され、FDGの集積の変化をみることで、viableな癌細胞量の変化、つまり治療効果を評価することが可能であることが明らかとなった(図2)。

治療後のSUVmax値と組織学的効果

治療後の腫瘍におけるFDGの集積の遺残の有無別に治療効果を2群に分けて、治療後SUVmaxと遺残腫瘍断面積と組織学的治療効果とを比較検討した。SUVmaxの測定限界は2.5のため、 $SUVmax \geq 2.5$ をFDGの集積の遺残したPET診断(+)群と、 $SUVmax < 2.5$ をFDGの集積の消失したPET診断(-)

群と判定したが、各群17例ずつ認めた。図3の如く、治療後PET診断(+)群の遺残腫瘍断面積は $66.0 \sim 676.0 \text{ mm}^2$ (平均 287.7 mm^2)で、組織学的効果もGrade2以上は僅か2例(12%)にしか認めなかった。それに対し、治療後PET診断(-)群は遺残腫瘍断面積も僅か $0 \sim 32.6 \text{ mm}^2$ (平均 10.0 mm^2)で、15例(88%)が組織学的効果Grade2以上であった。

以上の結果より、治療後FDGの集積が消失したPET診断(-)例においては88%の確率で組織学的効果Grade2以上であると予測された。

治療後PET診断と予後

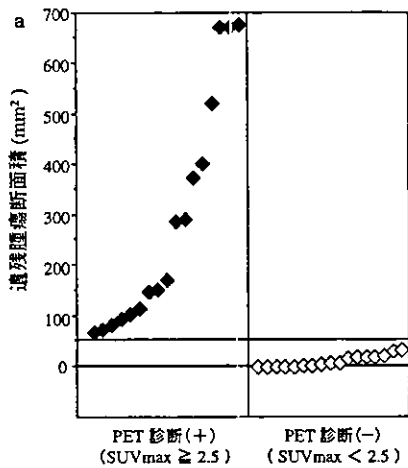
術前治療群は全例治療終了後手術を行ったが、姑息切除となった1例を除き、全例根治切除が可能で、術死も認めなかった。PET診断(-)群は3例が他病死(再発無し)で、10例が無再発生存中である。再発は4例のみで、2例は担癌生存中である。PET診断(+)群の無再発生存は6例で、姑息切除の1例を除く残りの10例は全例再発し、8例が既に原病死した。1年、3年粗生存率はPET診断(+)群の67.8%、40.7%に比し、PET診断(-)群は93.3%、81.7%と有意に良好であった($p=0.0076$)(図4a)。

また、1年、3年無再発生存率もPET診断(+)群の42.2%、33.8%に比し、PET診断(-)群は94.1%、71.2%と有意に良好であった($p=0.0067$)(図4b)。以上より、治療後PET診断(-)例は術前治療の効果も十分で外科的切除により治癒が期待されるが、治療後PET診断(+)例は術前治療による腫瘍の制御は十分でなく、他の治療法も考慮しつつ、外科切除の適応は慎重に判断されるべきと考えられた。

考察

進行食道癌においては成績向上を目指して積極的に集学的治療が行われているが、そのrationaleは外科的切除不能臓器に浸潤している腫瘍及び外科的切除範囲外に転移しているmicrometastasesを前治療によって制御し、外科的切除範囲内に集約した後に切除・摘出することで癌細胞の根絶を図ることである。従って、T4症例では主腫瘍に対する治療効果が、T3N(+)症例では主腫瘍に対する治療効果もさることながら、切除範囲外のmicrometastasesの制御の有無が真に治癒切除可能か否かの鍵を握るところである。

しかし、主腫瘍に関する効果判定は可能だが、micrometastasesの制御の有無は元来画像に捉えられない



治療後 PET 診断	症例	遺残腫瘍断面積(mm²)		組織学的治療効果					Grade2-3率	p<0.0001
		平均	Range	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3			
Positive	17	287.7	66.0~676.0	3	12	2	0	12%		
Negative	17	10.0	0~32.6	0	2	10	5	88%		

図3 FDG-PET 診断と組織学的治療効果
a:治療後 FDG-PET 診断と遺残腫瘍断面積
b:治療後 FDG-PET 診断と組織学的治療効果

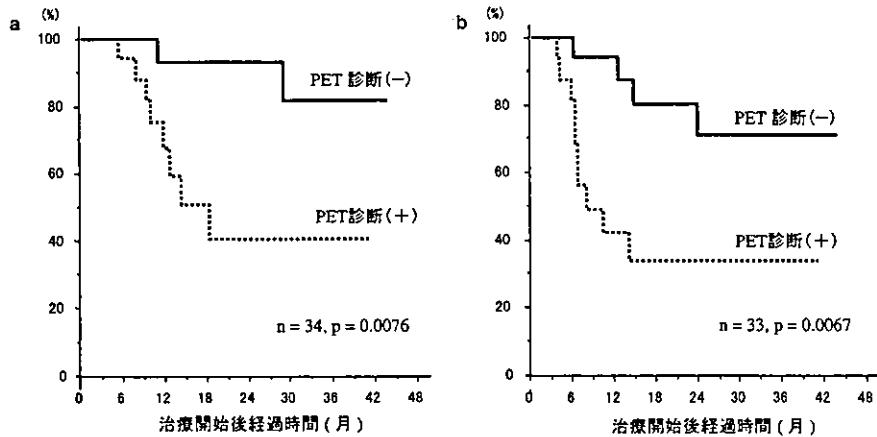


図4 術前治療群における治療後 FDG-PET 診断と予後
a:粗生存率, b:無再発生存率

微小癌細胞をターゲットにしているため直接効果判定することは不可能である。局所進行例に対する術前治療の retrospective な解析によれば、予後の改善は主腫瘍において組織学的効果 Grade2 以上が得られた症例に限られていた。つまり、主腫瘍で Grade2 以上の組織効果が得られれば、局所と共に遠隔の micrometastases も制御されている可能性が高く、それが予後の改善に繋がったと推測され、集学的治療における外科切除の必要条件といえる。しかるに、この治療方針決定に重要な組織学的治療効果は術後にしか知り得ない情報であり、術前にこれを正確に予測することが集学的治療の成否の鍵を握っている。

組織学的治療効果は切除標本の切片上で治療後にも生残した癌細胞の割合を評価したものである。今回の検討で、FDG-PET における腫瘍への

FDG の集積：SUVmax は治療の有無にかかわらず、腫瘍サイズを反映することが明らかとなったが、それであれば、治療後の SUVmax は viable な遺残腫瘍量を反映することになる。切除標本と生体内の違いはあるが、組織学的効果も治療後の SUVmax も生き残った癌細胞を評価している点で共通しており、FDG-PET により組織学的効果の予測は可能ではないかと考えられる。実際、治療後の FDG の集積遺残の有無で分けた検討では、PET 診断(-)であれば 88% の症例が組織学的効果 Grade2 以上であり、Grade2 以上の著効が得られたか否かの予測はほぼ可能と思われた。しかし、遺残腫瘍断面積を見る限り、Grade2 以上と Grade1 以下の組織学的効果別の群分けよりも、治療後の PET 診断に基づいた群分けの方が例外なく、明らかな差を持って clear cut に評価できており、その客観性と非侵

襲性を考慮すると、臨床的には PET 診断の方が有用と思われた。

治療成績に関しては、治療後 PET 診断 (-) 群が PET 診断 (+) 群に比し、粗生存率においても、無再発生存率においても圧倒的に良好であった。PET 診断 (-) 群では 17 例中他病死の 3 例を含む 13 例が再発無く経過したのに対し、PET 診断 (+) 群で 16 例中 10 例が再発していることを考慮すると、治療後における FDG の集積の消失は外科的切除範囲外に存在する micrometastases の制御を示唆するものと推察された。

以上より、集学的治療における術前治療は腫瘍への FDG の集積の消失、つまり PET 診断 (-) を目指すべきであり、治療後 PET 診断 (-) は腫瘍の進展が外科切除範囲内に縮小・集約され、外科的に完全切除される可能性が高く、second

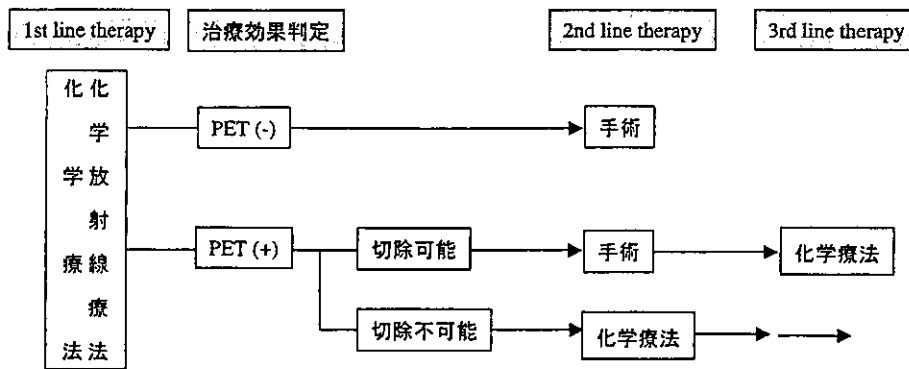


図5 効果判定に基づく治療方針の決定

line surgeryの積極的適応と考える。近年、同様のFDG-PETの治療効果判定に関する報告が散見されるが、その多くは治療前後でのFDGの取り込みの変化率と組織学的効果及び予後を比較して、その有用性を述べている。Brucher等は52%⁸⁾、Weber等は35%⁹⁾、Downey等は60%¹⁰⁾、Wieder等は30%以上¹¹⁾のSUVの減少をもってresponderと規定している。仮に我々の症例でresponderを50%以上の減少と規定すると18例がresponderとなるが、治療後PET診断(+)で再発死亡した6例が含まれていた。

つまり、今回の検討で既に再発死亡した10例中6例がresponderに分類されており、治療方針を左右する診断基準としては不相当と思われ、今回我々が報告した治療におけるFDGの集積の有無で治療方針を決定していく方が遙かに有用と思われた。しかし、治療後PET診断(-)例の中にはGrade3症例が含まれている。今回の検討でも5例がGrade3であったが、現時点においてはGrade2以上とGrade1以下の鑑別は可能といえるが、Grade2とGrade3の鑑別は不可能としかいえない。それにはMolecular biologyを導入した、より精密かつ総合的な効果判定法の開発・確立が急務といえ、今後の重要な課題と考える。

現在我々は、図5のように、FDG-PETにおける効果判定を核に治療方針を振り分ける治療戦略をたて、可能な限り患者にとって無効な治療を

避け、有効な治療を連続することで成績向上を図るとともに患者QOLの向上を目指している。

おわりに

進行食道癌における外科手術を軸に置いた集学的治療においては、前治療において腫瘍の進展が外科的切除範囲内に集約されたか否かが極めて重要である。retrospectiveな検討により、外科的完全切除を可能にするには前治療において組織学的効果Grade2以上が必要であることが示唆されたが、これは手術例のみで、しかも術後にしか知り得ない情報であり、実際、治療方針決定の局面における臨床応用は不可能である。

これに対しFDG-PETは簡便に、非侵襲的に施行可能で、組織学的効果Grade2以上の予測は勿論、より正確に、客観的に、しかも非手術的に遺残腫瘍量を評価可能であるという利点を持つ。更には、非切除例に対しても適応可能であることを考慮すると、FDG-PETの臨床応用における有用性は計り知れない。今後、食道癌に対する集学的治療においては、FDG-PETは、治療方針決定の鍵をなす必要不可欠な検査なると考える。

参考文献

- 1) Yano M, Tsujinaka T, Shiozaki H, et al: Concurrent chemotherapy (5-fluorouracil and cisplatin) and radiation therapy followed by surgery for T4 squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 70: 25-3, 1999
- 2) Cohade C, Wahl RL: PET scanning and measuring the impact of

treatment. *Cancer J* 8:119-34, 2002

- 3) Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, et al: Assessment of response to cancer therapy using fluorine-18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *J Nucl Med* 32:1655-60, 1991
- 4) Weber WA, Schwaiger M, Avril N: Quantitative assessment of tumor metabolism using FDG-PET imaging. *Nucl Med Biol* 27:683-7, 2000
- 5) 矢野雅彦, 塩崎 均, 井上雅智, 他: 食道癌治療のプロトコル/大阪大学大学院・病態制御外科. *臨床外科* 55: 13-18, 2000
- 6) 安田卓司, 甲 利行, 石黒信吾, 他: 局所進行食道癌に対するFAP療法の試み. *癌と化学療法* 22: 1538-1541, 1995
- 7) 日本食道疾患研究会編: 食道癌取り扱い規約, 第9版, 金原出版, 東京, 1999
- 8) Brucher BL, Weber W, Bauer M, et al: Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann Surg* 233:300-9, 2001
- 9) Weber WA, Ott K, Becker K, et al: Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 19:3058-65, 2001
- 10) Downey RJ, Akhurst T, Ilson D, et al: Whole body ¹⁸F-FDG-PET and the response of esophageal cancer to induction therapy: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 21:428-32, 2003
- 11) Wieder HA, Brucher BL, Zimmermann F, et al: Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol* 22:900-908, 2004

Atsushi Ohtsu

Chemoradiotherapy for esophageal cancer: current status and perspectives

Received: September 28, 2004

Abstract The optimal role of chemoradiotherapy in the multimodality treatment of esophageal cancer is still controversial. According to a series of clinical trials, definitive chemoradiotherapy is considered the standard of care for patients with medically inoperable or surgically unresectable esophageal cancer. This modality provides survivals comparable to those in Western series of surgery alone and is one of the standards of care even for resectable-stage disease. Recent reports of primary chemoradiotherapy from Japan suggest survival comparable to that of surgery in Japanese patients with stage I disease, but radical surgery is still the standard treatment for T2–3NanyM0 disease in Japan. However, it is clear that this approach has limitations in treatment outcomes. Trimodality therapy, i.e., preoperative chemoradiotherapy followed by surgery, is more favored than surgery alone in clinical practice, particularly in patients with adenocarcinoma, although current data from randomized trials are insufficient to support this approach. To improve the local control rate of chemoradiotherapy, intensification of the radiation dose has been attempted, but this has failed to demonstrate any superiority in terms of local control or survival. The addition of new agents, including molecular targeting agents, to the current standard chemoradiotherapy has shown more promising results and warrants further investigations in future studies. Salvage treatment for patients who do not achieve a complete response (CR) is necessary to improve the overall treatment results. Salvage surgery, as well as endoscopic resection, in selected patients, may provide an improvement in survival. Until high rates of local control can be consistently achieved with chemoradiotherapy alone, these salvage treatments will be an integral component of multimodality treatment for esophageal cancer, and should be active areas for clinical investigations.

Key words Esophageal cancer · Chemoradiotherapy · Combined modality treatment

Introduction

The optimal management of esophageal cancer is still controversial. In regard to nonsurgical treatments, historical series of external-beam radiation alone have reported 5-year survival rates of 0%–10%.^{1–3} In the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 85-01 randomized trial comparing radiation therapy alone (64 Gy) with definitive chemoradiotherapy, consisting of 5-fluorouracil (5-FU), cisplatin, and concurrent radiation (50 Gy), there was a significant survival difference in favor of the combined arm (0% vs 27% 5-year survival).⁴ Based on these results, the current standard of care for patients who are not suitable candidates for surgery, or who do not wish to have surgery, is definitive chemoradiotherapy; radiation therapy alone should be reserved for palliation or for patients who are medically unable to receive chemotherapy.

Various combined modality approaches have been attempted to improve the treatment outcomes of esophageal cancer. Largely, there are three approaches for combined modality: primary surgery with adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy, primary definitive chemoradiotherapy with or without salvage surgery, and preoperative chemoradiotherapy followed by surgery. In the chemoradiotherapy, the radiation dose is usually limited to 40–45 Gy when used in a preoperative setting, and it is increased to 50–60 Gy when used as a definitive treatment. Many randomized trials comparing these multimodality treatments have been reported, mostly from Western countries; however, no consensus has been established yet worldwide.^{5–7} When considering the results from Western countries, there are various obstacles in interpreting the findings in relation to practice in Japan, as there are great differences in modes of surgical resections and survival results between Western countries and Japan as well as differences in tumor biology, in rates of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma.

A. Ohtsu (✉)
Division of Gastrointestinal Oncology/Digestive Endoscopy,
National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa,
Chiba 277-8577, Japan
Tel. +81-4-7133-1111; Fax +81-4-7134-6916
e-mail: aohtsu@east.ncc.go.jp

Table 1. Treatment results of definitive chemoradiotherapy in randomized trials

	Chemotherapy	RT (Gy)	n	2-Year survival	3-Year survival	P Value
RTOG 85-01	FP	50	61	38%	30%	<0.0001
	Control	64	62	10%	0%	
RTOG 94-05	FP	50	109	40%	NR	NS
	FP	64	109	31%	NR	

FP, 5-fluorouracil + cisplatin; NR, not reported; NS, not significant; RT, radiotherapy

Table 2. Randomized trials of preoperative chemoradiotherapy + surgery versus surgery alone

Author	n	Histology	Treatment	pCR	MST (months)	3-Year survival	P Value
Bosset et al. ¹⁹	282	100% Squamous cell carcinoma	CRT + S	26%	19	36%	0.8
			S	0%	17	36%	
Walsh et al. ¹⁸	113	100% Adenocarcinoma	CRT + S	25%	16	32%	0.01
			S	0%	11	6%	
Urba et al. ²⁰	100	75% Adenocarcinoma	CRT + S	28%	17	30%	0.15
		25% Squamous cell carcinoma	S	0%	17	15%	

pCR, pathological complete response; MST, median survival time; CRT, chemoradiotherapy; S, surgery

The findings of a comprehensive review of the recent literature on chemoradiotherapy for the treatment of esophageal cancer are presented here.

Overview of chemoradiotherapy based on the results of clinical trials

Definitive chemoradiotherapy

Although there have been several trials comparing radiation therapy alone with chemoradiotherapy, most of the studies used suboptimal doses of radiation therapy or inadequate systemic chemotherapy.³⁻¹¹ The only trial which was designed to administer adequate chemotherapy with an optimal dose of radiotherapy was the RTOG 85-01 trial (Table 1).^{4,11} In this study, patients in the radiation-alone group received irradiation alone, at a total dose of 64 Gy, and those in the chemoradiotherapy group received continuous infusion of 5-fluorouracil (5-FU; 1000 mg/m² per day for 4 days), cisplatin (75 mg/m², day 1), and concurrent irradiation, at a total dose of 50 Gy (2 Gy/day; 25 fractions). Histologically, the majority (82%) of the patients registered had squamous cell carcinoma. This study revealed a significant improvement of survival in terms of both median survival times (14 months vs 9 months) and 5-year survival (27% vs 0%; $P < 0.001$) in favor of chemoradiotherapy. With a minimum follow-up period of 5 years, the 8-year survival rate of the chemoradiotherapy group was 22%.¹² This study established definitive chemoradiotherapy as the standard of care for the nonsurgical management of esophageal cancer. However, local failure remained a major issue: 45% of the patients in the chemoradiotherapy group developed local failure.

To improve the local control rate, the intergroup randomized trial (INT 0123/RTOG 94-05) was conducted.¹³

In this study, a slightly modified RTOG 85-01 chemoradiotherapy regimen was used as the control arm and was compared with an intensified dose, of 64.8-Gy radiation therapy, with the same chemotherapy. The modifications to the original RTOG 85-01 regimen were: using 1.8-Gy fractions to a total of 50.4 Gy, treating patients with 5-cm proximal and distal margins with 50.4 Gy, and chemotherapy being delivered every 4 weeks. This trial also included a majority (85%) with squamous cell carcinoma. However, no significant differences in 2-year survival (40% in the control arm vs 31% in the higher-radiation-dose arm) or in local failure and/or local persistence rate of disease (52% vs 56%) were observed in this study. These results demonstrated that intensification of the radiation dose did not improve the results of chemoradiotherapy.

Despite the failure of improvement by intensification of the radiation dose, this survival outcome from definitive chemoradiotherapy appeared to be comparable to that of primary surgery in the West.^{14,15} However, no randomized trials comparing surgery with definitive chemoradiotherapy have been published, and accordingly, little is known about their comparative outcomes, although there have been a few series of retrospective comparisons that suggested similar survivals in both groups.^{16,17}

Preoperative chemoradiotherapy followed by surgery in comparison with surgery alone

To improve surgical outcomes, preoperative chemoradiotherapy has been extensively investigated, as compared with surgery alone, in randomized trials although these studies have produced conflicting results (Table 2).¹⁸⁻²⁰ Walsh et al.¹⁸ reported a randomized trial comparing preoperative chemoradiotherapy followed by surgery with surgery alone in 113 patients with adenocarcinoma of the esophagus. Radiation, at a total dose of 40 Gy in 15 frac-

Table 3. Randomized trials of chemoradiotherapy with and without surgery

Study	Stage	Treatment	n	SM	MST (months)	3-Year survival	P Value
French Responders only	T3M0	CRT	130	1%	19.3	31%	0.56
		CRT + S	129	9%	17.7	29%	
German	T3-4M0	CRT	88	2%	15.2	24% (54%)	0.06
		CRT + S	89	9%	16.3	31% (54%)	

Figures in parentheses are results of patients who responded to chemoradiotherapy
SM, surgical mortality; MST, median survival time; CRT, chemoradiotherapy; S, surgery

tions, was delivered concurrently with chemotherapy consisting of 5-FU, at 15 mg/kg per day for 5 days and cisplatin at 75 mg/m² on day 1. Significantly better 3-year survival (32% vs 6%) was observed in favor of the trimodality arm. However, there was a major criticism, of the high surgical mortality rate of 9% and the low 3-year survival of 6% in the surgery-alone arm.

Urba et al.²⁰ have also reported the results of a randomized trial comparing trimodality therapy with surgery alone, in 100 (75% with adenocarcinoma) patients with esophageal cancer. Patients were randomly allocated to either preoperative 5-FU, cisplatin, vinblastine, and radiation therapy (45 Gy) followed by transhiatal esophagectomy or surgery alone. Although there was a trend for improved survival (30% vs 15% at 3 years) for patients treated with the trimodality therapy, the difference did not reach statistical significance. Two other similar randomized trials failed to demonstrate a survival advantage of preoperative chemoradiotherapy.

Based on these results, there still remain controversies in regard to the survival advantage of preoperative chemoradiotherapy over surgery alone. Limitations of sample sizes in these studies, and the high mortality rate after preoperative chemoradiotherapy may be the major causes of the negative results. However, it seems likely that preoperative chemoradiotherapy is a reasonable treatment approach, particularly in patients with adenocarcinoma, although a definitive answer has not been obtained yet.

Preoperative chemoradiotherapy followed by surgery in comparison with definitive chemoradiotherapy

Two large randomized trials examining whether or not surgery is necessary after chemoradiotherapy were reported at the annual meetings of the American Society of Clinical Oncology in 2002 and 2003 (Table 3). The first study was reported from France (FFCD 9102).²¹ This study included patients with T3NanyM0, who received, firstly, chemoradiotherapy comprising two courses of 5-FU and cisplatin with concurrent radiation therapy ranging from 30 to 46 Gy, and then were randomly allocated to receive surgery or additional chemoradiotherapy (three courses of the same chemotherapy and 20 Gy of irradiation) if they had responded to the initial chemoradiotherapy. A total of 451 patients were enrolled, with 259 patients who responded to the initial chemoradiotherapy entered into the randomized stage of the study. No significant differences in overall sur-

vival were observed between the surgery and additional chemoradiotherapy arms. Median survival times and 2-year survival rates in the two arms were 17.7 months and 34%, respectively, in the surgery arm, and 19.3 months and 40%, respectively, in the additional-chemoradiotherapy group. Mortality rates within 3 months were higher in the surgery group than in the chemoradiotherapy group (9% vs 1%). However, there were no significant differences in quality of life between the two arms, although the scores were superior in the chemoradiotherapy group during the first 2 years of treatment. The second study was reported from Germany.²² Patients with T3-4NanyM0 squamous cell carcinoma were randomized to receive chemoradiotherapy followed by surgery or definitive chemoradiotherapy alone. The chemoradiotherapy consisted of three cycles of chemotherapy (5-FU + leucovorin + etoposide + cisplatin) followed by chemoradiotherapy (etoposide + cisplatin + irradiation up to 40 Gy for the trimodality group, or up to 60 Gy for the chemoradiotherapy group). A total of 177 patients were registered for the study. Mortality rates during the treatment were higher in the trimodality arm than in the chemoradiotherapy group (9% vs 2%). Survival differences between the groups showed a tendency in favor of the trimodality arm ($P = 0.06$) and the trend appeared more remarkable after 3 years, though the difference did not reach statistical significance. However, in patients who responded to the initial chemoradiotherapy, there were no obvious differences in survival between the two arms, similar to the result seen in the FFCD 9102 trial (Table 3).

Toxicity of chemoradiotherapy

With the addition of synchronous chemotherapy to radiotherapy, acute treatment-related toxicity is significantly increased. The major toxicities are myelotoxicity and esophagitis. In the RTOG 85-01 trial, grade 3 or 4 esophagitis occurred in 33% of patients receiving chemoradiotherapy, compared with 18% in those receiving radiotherapy alone.¹¹ The risk of myelosuppression increases with an increasing number of chemotherapy agents or with increases of dose intensity. When the standard chemotherapy regimen, 5-FU and cisplatin, is incorporated into chemoradiotherapy, the treatment is usually safe. However, in patients who received mitomycin C, vinblastine, paclitaxel, or etoposide in addition to 5-FU and cisplatin, high rates of severe myelotoxicity have been reported.²³⁻²⁶

Table 4. Late toxicity of definitive chemoradiotherapy in 78 patients achieving a CR

	Grade (G)			≥G3 (%)
	2	3	4	
Pleural effusion	7	8	–	10.3
Pericarditis	8	7	1	10.3
Heart failure	–	–	2	2.6
Radiation pneumonitis	1	3	–	3.8

Regarding the late toxicity of chemoradiotherapy, our group has reported its incidence and outcomes in 78 patients who achieved a complete response with definitive chemoradiotherapy.²⁷ Major late toxicities included pleural effusion, pericarditis, and radiation pneumonitis: the incidences of grade 3 or 4 of these toxicities were 10.3%, 10.3%, and 3.8%, respectively (Table 4). The median times to the onset of grade 3 or 4 pleural effusion, pericarditis, and pneumonitis were 15, 18, and 5 months, respectively, from the initiation of chemoradiotherapy. In total, 8 patients died without cancer recurrence, and their causes of death may have been related to cardiopulmonary toxicity. One of the reasons for the significant late toxicity may have been the wide elective nodal irradiation, of up to 40 Gy with antero-posterior opposed portals, which means that more than 60% of the entire heart volume received at least 40 Gy. Additional investigation to minimize toxicities to normal tissues is warranted.

When chemoradiotherapy was combined with surgery, the reported postoperative mortality ranged from 0 to 29%, with a mean value of 9%.²⁸ Adult respiratory distress syndrome, anastomotic leakage and breakdown, pneumonia, and sepsis were the most common causes of death following esophagectomy.

Current status of chemoradiotherapy by stage

Stage I disease

In the Western studies described above, few patients with stage I disease were included, and the impact of chemoradiotherapy for this stage has not been clarified. From Japan, Ura et al.²⁹ reported a retrospective series of definitive chemoradiotherapy in 73 patients with stage I disease. There were 68 (93%) complete responses, and the remaining 5 patients with residual tumor were successfully treated with endoscopic resection (ER) or surgery. Salvage ER or surgery was also safely indicated for recurrent local tumors. Ura et al.²⁹ achieved 3- and 5-year survival rates of 80% and 77%, respectively, which are comparable to those for ordinary surgery. Similar results have been reported from a multiinstitutional prospective study from the Japan Clinical Oncology Group (JCOG 9708) in patients with stage I disease.³⁰ A total of 72 patients were registered, and a 96% complete response rate was achieved with definitive chemoradiotherapy. Patients who developed recurrence

were successfully treated with ER and surgery. The 2-year survival and recurrence-free survival were 93%, and 75%, respectively. These results are comparable to those for primary surgical resections,³¹ and chemoradiotherapy may be a standard treatment option, although salvage ER or surgery is necessary. A randomized trial comparing primary chemoradiotherapy with surgery for stage I disease is now being planned by the JCOG.

Stage II–III (non-T4)

Controversies still remain in regard to the primary treatment of resectable disease. Based on the results from randomized trials, definitive chemoradiotherapy is considered a standard treatment for the nonsurgical approach and the survival results are comparable with Western series of surgical resections. However, it is clear that both the nonsurgical and surgical approaches have limited success, with 3- to 5-year survivals of 20% to 30%. Trimodality therapy, i.e., preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection, is considered the preferred modality, particularly in patients with adenocarcinoma, although a definitive advantage over surgery alone has not been confirmed yet. Other major concerns are whether the prognosis improves after surgery in patients who have residual tumors after definitive chemoradiotherapy, and whether there is better local control with the trimodality therapy. To elucidate this issue, useful information was obtained from the two European (French and German) randomized trials that compared chemoradiotherapy with and without surgery.^{21,22} Although the target populations were slightly different (only T3 in the French trial and T3-4 in the German trial), the two studies showed similar results: 9% surgical mortality in both studies and no significant differences in survival between the two arms in patients who responded to the initial chemoradiotherapy. These results suggest that additional surgery has little impact on survival if patients achieve an objective response to the initial chemoradiotherapy. However, the German study, which included nonresponsive patients, tended to show borderline differences in survival in favor of additional surgery, while the French study also demonstrated better local control in the surgery group. These results may support the clinical utility of additional surgery. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) practice guidelines in the United State indicate that both esophagectomy and chemoradiotherapy with doses of 50–50.4 Gy are considered to be the standard treatment.⁷ The recommendations also include surgery after chemoradiotherapy and adjuvant chemoradiotherapy after primary surgery, particularly in patients with adenocarcinoma, as recommended approaches, although these modalities are still investigational.

In Japan, compared with the West, there are significant differences in tumor biology and surgical treatments: histologically, in Japan, most tumors are squamous cell carcinoma, and radical surgery with extensive nodal dissection is commonly indicated. A retrospective comparison of surgical resection and definitive chemoradiotherapy at our insti-