

200400478B

厚生労働科学研究研究費補助金
がん臨床研究事業

食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究

平成14年度～16年度 総合研究報告書

主任研究者 安藤 暢敏

平成17 (2005) 年 3月

目 次

I. 総合研究報告	
食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究-----1	1
安藤暢敏	
(資料) JCOG0303 プロトコール概要	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表-----10	10
III. 研究成果の刊行物・別刷-----14	14

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総合研究報告書

食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究

主任研究者 安藤 暢 敏 東京歯科大学市川総合病院外科 教授

研究要旨：日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）食道がんグループは stage II, III 胸部食道がんに対する現在の標準治療である術後補助化療と、術前補助化療との RCT（JCOG 9907）を 2000 年 5 月より開始し現在症例集積中であり、2006 年 5 月には症例登録が終了する予定である。一方、stage IV 症例（T4、M1lym）、ことに T4 症例には未だに標準的治療と呼べるものはなく、そのためより低侵襲で外科手術や放射線治療を凌ぐ治療法の開発は急務である。同対象例に対し JEOG は通常用量 Cisplatin + 5-FU（FP）と放射線（RT）同時併用療法第 II 相試験（JCOG 9516）を 96-98 年に行った。一方、低用量 FP+RT がそのやりやすさから本邦では practice となっている。しかし低用量 FP+RT の有効性・安全性の確固とした evidence はなく、科学的な検証が必要であった。そこで JEOG は第 I/II 相試験を行ないその結果より第 II 相試験を計画し、14 年度の研究計画を立てた。その後のプロトコールコンセプトの再検討により、基本的には第 III 相試験が望ましいが第 II 相試験を省略するには不安が残るので、結果としてランダム化第 II/III 相試験を行うことになった。15 年度にはまずプロトコールを完成し、2003 年 8 月の JCOG 臨床試験審査委員会の第 1 次審査、2004 年 1 月の第 2 次審査を経て、2 月 20 日に JCOG0303 としてプロトコールが承認された。同 3 月以降各施設 IRB の承認を得て症例登録開始となり、2005 年 3 月 1 日現在、25 例が登録された。

分担研究者

篠田 雅幸

愛知県がんセンター緩和ケア一部部長

小澤 壮治
慶應義塾大学外科講師

加藤 抱一
国立がんセンター中央病院外科部長

清水 秀昭
栃木県立がんセンター第一病棟部長

宇田川晴司
虎ノ門病院消化器外科部長

山名 秀明
久留米大学医学部集学治療センター教授

青山 法夫
神奈川県立がんセンター消化器外科部長

中村 努
東京女子医科大学消化器外科助手

河野 辰幸
東京医科歯科大学食道・胃外科助教授

松原 久裕
千葉大学大学院先端応用外科講師

藪崎 裕
新潟県立がんセンター外科部長

嶋田 裕
京都大学医学研究科腫瘍外科講師

矢野 雅彦
大阪府立成人病センター外科医長

栗田 啓
国立病院四国がんセンター外科診療部長

大津 敦
国立がんセンター東病院内視鏡部長

石田 薫
岩手医科大学第一外科助教授

幕内 博康
東海大学医学部外科教授

池内 駿之
国立病院東京医療センター外科医長

神田 達夫
新潟大学大学院医歯学総合研究科講師

鶴丸 昌彦
順天堂大学医学部第一外科教授

石倉 聡
国立がんセンター東病院放射線科医長

辻仲 利政
国立病院大阪医療センターがんセンター長

坪佐 恭宏
静岡県立静岡がんセンター食道外科部長

多幾山 涉
広島市立安佐市民病院外科主任部長

A. 研究目的

本研究は、遠隔臓器転移を有さない高度進行食道がんに対する標準治療の確立を目的とする。食道扁平上皮癌未治療例のうち、T4 症例（腫瘍が気管・気管支や大動脈などの縦隔周囲臓器へ直接浸潤）および M1 リンパ節転移例（頸部や腹腔動脈周囲などの遠隔リンパ節転移を有する症例）を対象とし、標準治療候補としてもっとも期待されている低用量化学療法と放射線の同時併用療法の有効性と安全性を検証するために、現在の標準化学放射線療法である通常用量化学療法放射線同時併用療法をコントロールとして、ランダム化第 II/III 相試験を 24 施設の多施設共同研究として行う。

Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoint として完全奏効割合、治療完遂割合、有害事象とする。

B. 研究方法

1. 適格条件

- (1) 組織診で扁平上皮癌の診断が得られた胸部食道癌。
- (2) 切除不能の Stage III、IV。すなわち画像診断にて周囲臓器への直接浸潤 (T4) が強く疑われる、または切除不能な転移リンパ節腫大 (N1) か、照射可能な範囲内の遠隔リンパ節転移 (M1 LYM) を有する。
- (3) 遠隔臓器転移、食道気道瘻、食道縦隔瘻を有さない。
- (4) 20 歳以上 75 歳以下。
- (5) ECOG の PS が 0~2。
- (6) 十分な肝、腎、骨髄、肺機能を有する。
- (7) 前治療がない。
- (8) 本人から文書により Informed Consent が

得られている。

2. 治療計画

(A) 低用量 FP・放射線同時併用療法

Cisplatin 4mg/m²/day は毎日照射前に 1 時間かけて投与。5-FU 200mg/m²/day は月一金曜日まで持続静注。放射線治療は 1 日 1 回 2Gy、週 5 回、計 30 回、総線量 60Gy、総治療期間 40 日とする。

(B) 通常用量 FP・放射線同時併用療法

Cisplatin 70 mg/m²/day は Day 1, 29 に volus 投与。5-FU 700mg/m²/day は月一木曜日まで持続静注。放射線治療は 1 日 1 回 2Gy、週 5 回、計 30 回、総線量 60Gy、総治療期間 40 日とする。

3. ランダム化第 II / III 相試験の研究計画

ランダム化第 II 相試験では全生存期間を primary endpoint として、低用量 FP+RT の劣性を 2 年集積、1 年追跡としてサンプルサイズ 1 群あたり 55 例により検証し、有意に劣っている場合には第 III 相試験には進まない。有意に劣っていない場合には他のメリット（具体的な毒性の軽減など）を検索した上で、第 II 相試験終了時に期待のもてる新しい治療法がない場合に第 III 相試験へ進む。第 III 相試験では低用量 FP+RT の非劣性を検証する。第 III 相試験を続けた場合、計 6 年登録、2 年追跡として 1 群あたり計 182 例集積すればパワーを有する非劣性試験となる。

（倫理面への配慮）

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報(プライバシー) 保護を厳守する。

研究の第三者的監視：本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

C. 研究結果

2004年2月にJCOG0303としてプロトコールが承認され、3月以降各施設IRBの承認を得て症例登録開始となり、2005年3月1日現在、25例(A群:22例、B群:23例)が登録された。症例登録が当初の予定されたペースよりも遅く、参加24施設中、10施設からは未だ症例登録がない。

これまでに有害事象、あるいは有害事象によると思われる患者拒否による治療中止が2例にみられた。予期しないGrade 4の有害事象が2例(食道炎、腸閉塞)発生した。また放射線照射方法に関するプロトコール改訂を1回行った。

D. 考察

主任研究者らはEvidence Based Medicineに準拠した食道がんの標準的治療の確立を目的として、1978年来、厚生(労働)省がん研究助成金などによる日本臨床腫瘍研究グループ

(JCOG)の食道がんグループ(JEOG)にて、多施設共同研究を継続して行ってきた。Stage II, IIIの中期進行食道がんに対する手術補助療法のランダム化比較試験 RCTは第5次研究(JCOG9204 1992-97)まで結果が得られ、Cisplatin/5-FUによる再発予防効果が初めて認められた。(J Clin Oncol 21(24): 4592-96, 2003) 現在は第6次研究として術後補助化療と術前補助化療とのRCT(JCOG 9907)を2000年5月より開始し2006年5月には330例の症例登録が終了予定である。

その一方でstage IV症例(T4, M1lym)の5年生存率は13%と極めて不良で、特に腫瘍が不完全切除となった場合の5年生存率は5-8%と劣悪である。また1991年の全国集計では、T4症例に対する放射線単独治療例の5年生存率は3.1%であった。すなわち第IV期症例、ことにT4症例には未だに標準治療と呼べるものはなく、従ってより低侵襲で外科手術や放射線治療を凌ぐ治療法の開発は急務である。

食道がん治療領域では1980年頃から化学療法が有する放射線増感効果を理論的背景に、化学放射線併用療法の臨床試験が欧米を中心に積極的に行われてきた。多くの臨床試験がstage I-III症例を対象として高用量Cisplatin/5-FUとXRT40-60Gyを併用し、生存期間の中央値は11-18か月、有害反応・有害事象は許容可能範囲内であったと報告している。欧米では化学放射線療法を術前に行なうNeoadjuvant chemoradiotherapyの第II相試験も精力的に行なわれ、これまでに40近い臨床試験の成績が報告されている。1997年にAl-Sarrafらは化学放射線療法群(Cisplatin/5-FU+XRT50Gy、化学療法のみ2コース追加)と放射線単独群(64Gy)とのRCTを行ない、

化学放射線療法群の生存率が有意に良好であったと報告し(J Clin Oncol 15:277-284, 1997)、化学放射線療法の優位性は決定的となった。わが国でも1992-94年にかけて、切除不能・再発食道がんを対象とした化学放射線療法の第II相試験ががん集学的治療財団の共同研究として行なわれた。Cisplatin/5-FUと30Gyの照射をsequentialに2コース行ない、45例中CRが5例(CR率11%)、奏効率は64%であった。(Jpn J Clin Oncol 26:310-315, 1996)JEOGはT4症例を対象に、同じregimenの化学療法と照射を同時concurrent併用するという第II相試験を96-98年に行なった(JCOG9516)。登録症例60例中CRが9例(CR率15%)、奏効率は68%であった。また大津ら(J Clin Oncol 17:2915-2921, 1999)は減量したCisplatin/5-FUと30Gyの照射を concurrentに2コースと化学療法のみをさらに2コース行ない、33%にCRが得られたと報告している。

以上のように食道がんに対する化学放射線療法の有効性は広く内外で認められており、検討課題は放射線と併用する化学療法の内容に移ってきた。5-FUは抗腫瘍効果の他に放射線増感剤としての作用を有し、5-FUの投与方法は効果と有害反応の面から低用量(200-300mg/m²)で長時間(4週間以上)の持続点滴静注が至適と考えられている。一方Cisplatinは少量連日で放射線と併用すると低酸素細胞に対する増感効果および放射線による亜致死傷害からの細胞修復阻害作用を示す。低用量Cisplatin/5-FU・放射線同時併用療法はすでにわが国の食道がん治療に浸透し、その抗腫瘍効果と毒性が少なそうだという感触のもとに臨床試験による確たるエビデンスを得ないままpracticeとしてわが国で普及しつ

つある。

そこでJEOGは、低用量Cisplatin/5-FU・放射線同時併用療法の有効性と安全性を科学的に検証するために、まず第I/II相試験を行ないその結果より第II相試験を計画し、14年度の研究計画を立てた。その後のプロトコールコンセプトの再検討により、基本的には第III相試験が望ましいが第II相試験を省略するには不安が残るので、結果としてランダム化第II/III相試験を行うことになった。15年度にはまずプロトコールを完成し、2003年8月のJCOG臨床試験審査委員会の第1次審査、2004年1月の第2次審査を経て、同2月にJCOG0303としてプロトコールが承認され、症例登録開始に至った。

症例登録が当初の予定されたペースよりも遅いが、この原因は当初考えていたよりも適格規程が厳しく、結果として適格例が少ないためと考えられる。例えば胸部中部Mt食道がんの場合には、遠隔リンパ節転移は頸部もしくは腹腔動脈周囲リンパ節転移のいずれかのみを有する症例が適格となり、両者を有する場合は不的確となる。また腹腔動脈周囲リンパ節に限局せず、大動脈周囲リンパ節にまで転移が認められる症例は不的確となる。

E. 結論

低用量Cisplatin/5-FU・放射線同時併用療法の有効性と安全性を科学的に検証するために、ランダム化第II/III相試験を進行中である。現在ランダム化第II相部分(目標症例数:110例)で、2005年3月1日現在、25例が登録された。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

研究成果の刊行に関する一覧表を参照

2. 学会発表

- (1) 安藤暢敏 コンセンサス討論；食道癌治療
食道癌の集学的治療. 第 102 回日本外科学会総会、2002 年 京都
- (2) 小澤壮治、他 高度進行食道癌に対する化学放射線療法と手術による積極的治療戦略. 第 102 回日本外科学会総会、2002 年 京都
- (3) 宇田川晴司、他 シンポジウム 進行食道癌に対する術前化学放射線同時併用療法＋根治的手術の適応と限界. 第 57 回日本消化器外科学会総会、2002 年 京都
- (4) 中村 努、他 高度進行食道癌に対する Nedaplatin + 5-FU 化学放射線療法施行例の検討. 第 40 回 日本癌治療学会総会、2002 年、東京
- (5) 松原久裕、他 高度進行食道癌に対する術前化学放射線療法の有効性と今後の展開. 第 102 回日本外科学会総会、2002 年 京都
- (6) 青儀健二郎、他 切除不能食道癌症例に対する放射線化学療法の意義の検討. 第 57 回日本消化器外科学会総会、2002 年 京都
- (7) 石倉 聡、他 日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 臨床試験における放射線治療品質保証(QA)の経験. 第 40 回 日本癌治療学会総会、2002 年、東京
- (8) Kato H, et al. A phase II trial of chemo-radiotherapy in patients with stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9708). 37th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2003 Chicago
- (9) 松原久裕、他 食道癌に対する根治的化学放射線治療後の salvage 手術の有用性. 第 65 回日本臨床外科学会総会、2003 年 福岡
- (10) 土岐祐一郎、他 食道癌根治放射線治療後 salvage 手術における深達度診断と resectability. 第 65 回日本臨床外科学会総会、2003 年 福岡
- (11) Ishikura S, et al. A phase I/II study of nedaplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in patients with T4 esophageal cancer : Japan Clinical Oncology Group(JCOG) trial 9908. 37th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2003 Chicago
- (12) Udagawa H, et al Evaluation of the efficacy of preoperative chemoradiotherapy to resectable esophageal cancer with suspicious positive surgical margin. 9th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus, 2004 Madrid
- (13) 青儀健二郎、他 進行食道癌に対する化学放射線療法とサルベージ手術施行症例の検討. 第 58 回日本食道学会学術集会、2004 年 東京
- (14) 神田達夫、他 化学放射線療法後食道癌再発に対し経裂孔的根治的食道切除術を行った肝硬変患者の 1 例. 第 58 回日本

食道学会学術集会、2004年 東京

(15) 石倉 聡、他 シンポジウム 食道がん
に対する化学放射線療法の実況と展望、第
17回日本放射線腫瘍学会学術大会、2004
年 千葉

(16) パネルディスカッション 食道領域の
chemoradiation] (司会) 第56回 日本気
管食道科学会総会、2004、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし。

Japan Esophageal Oncology Group: JEOG(食道がんグループ)

厚生労働省科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(平成14年度)

「食道がんに対する術後標準的治療法の確立に関する研究」

厚生労働省がん助成金指定研究3(14指-3)

「消化器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」班

厚生労働省がん助成金指定研究4(14指-4)

「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班

JCOG0303

局所進行胸部食道がんに対する Low Dose Cisplatin/5-FU・放射線同時併用療法と Standard Dose Cisplatin/5-FU・放射線同時併用療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験実施計画書

食道 LDPF・RT Phase Ⅱ/Ⅲ

グループ代表者

安藤 暢敏

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

電話: 047-322-0151 内線(2014)

FAX: 047-325-4456

e-mail: nando@tdc.ac.jp

研究代表者/事務局

篠田 雅幸

愛知県がんセンター胸部外科

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿1-1

TEL 052-762-6111

FAX 052-763-5233

E-mail mshinoda@aichi-cc.jp

2002年12月06日 プロトコールコンセプト提出

2002年12月18日 プロトコールコンセプト承認

2003年8月14日 一次審査提出

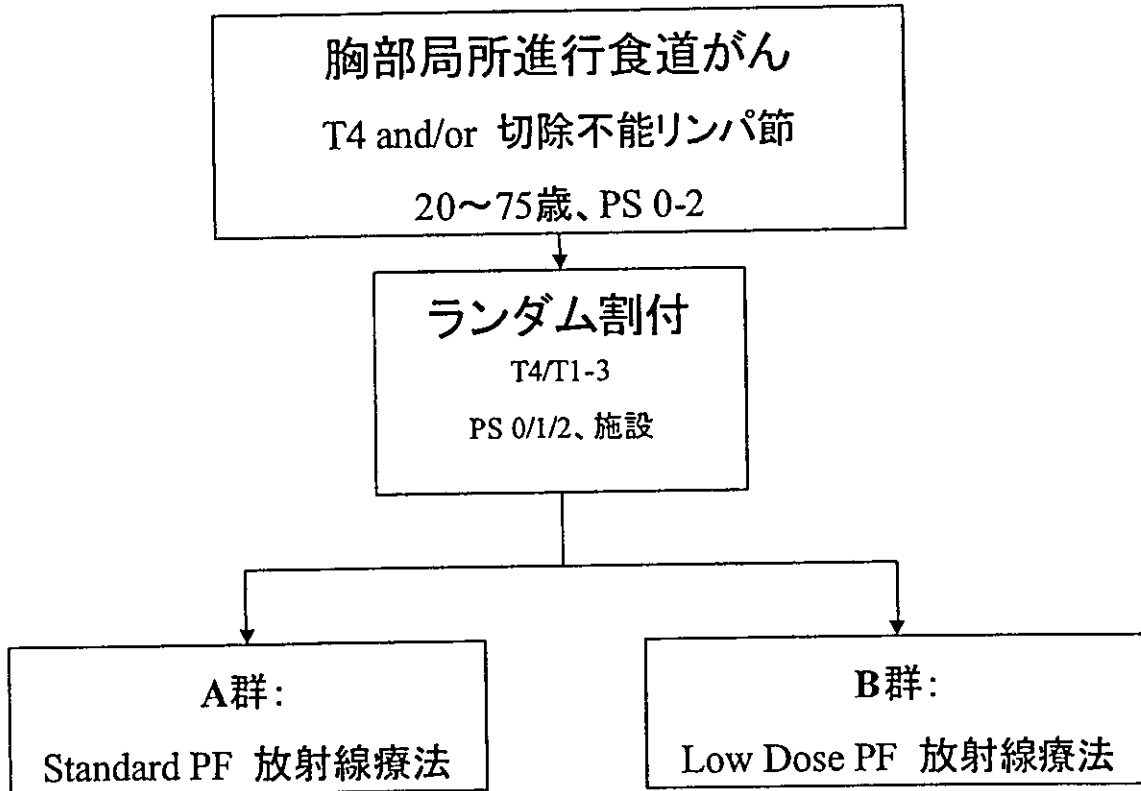
2004年1月28日 二次審査提出

2004年2月20日 プロトコール承認

2004年4月23日 第一回プロトコール改訂 2004年5月6日より適用

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

遠隔臓器転移の無い、切除不能と判断される胸部局所進行食道がんに対する、Low Dose PF・放射線同時併用療法の有効性と安全性を評価するため、標準治療である Standard PF・放射線同時併用療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験を行なう。

Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoints として完全奏効割合、治療完遂割合、PS 毎の治療完遂割合、有害事象とする。

0.3. 対象

- 1) 内視鏡生検にて、食道癌(扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌のいずれか)が証明されている。
- 2) 食道造影にて、腫瘍が胸部食道(Te)に限局する。
- 3) 登録前の CT 画像にて、切除不能と判断される。
- 4) 登録前の画像診断で下記のいずれも認めない。
 - i) 遠隔リンパ節転移以外の遠隔臓器転移
 - ii) 食道気道瘻
 - iii) 食道縦隔瘻
- 5) 登録時の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
- 6) PS(ECOG) が 0、1、2 のいずれかである。
- 7) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法・放射線療法の既往が無く、食道癌に対して内視鏡的切除術を除く前治療が無い。
- 8) 適切な臓器機能を有する。
- 9) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

0.4.治療

A 群: Standard PF・放射線療法群

5-FU 700mg/m²/day civ day1~4、day29~32
CDDP 70mg/m² div day1、 day29
RT 60Gy/30fr/6w (5日間/週)×6週

B 群: Low Dose PF・放射線療法群

5-FU 200mg/m²/day civ (5日間/週)×6週
CDDP 4mg/m²/day div (5日間/週)×6週
RT 60Gy/30fr/6w (5日間/週)×6週

0.5.予定登録数と研究期間

予定登録数:

第Ⅱ相部分 110 例

登録期間: 2 年。追跡期間: 半年~1 年(110 例目の登録終了後 2 回目のモニタリング)

第Ⅲ相部分 364 例(非劣性の場合の参考値)(第Ⅱ相部分も含む)

登録期間: 5 年(第Ⅱ相部分を含む)。追跡期間: 登録終了後 1 年

第Ⅱ・Ⅲ相部分をあわせた総研究期間: 6 年

0.6.問い合わせ先:

適格規準、治療変更規準等、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、17.6)

登録手順、記録用紙(CRF)記入等: JCOG データセンター(17.11.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(17.10.)

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
安藤暢敏	切除可能食道癌の手術補助療法 －有効か否か－	臨床外科	57(2)	199-203	2002
篠田雅幸、 波戸岡俊三	食道癌における salvage surgery	臨床外科	57(2)	191-198	2002
宇田川晴司、 堤 謙二、 木ノ下義宏、他	食道癌の化学放射線療法	カレント セラピー	20(2)	113-117	2002
松原久裕、 落合武徳	T 4 食道癌の治療	外科治療	87(4)	369-374	2002
Morihiro M, Boku N, Ohtsu A, et al	Advanced esophageal cancer with esophago-bronchial fistula successfully treated by chemoradiation therapy with additional endoscopic resection: a cas e report.	Jpn J Clin Oncol	32(2)	59-63	2002
Hironaka S, Hasebe T, Ohtsu A, et al	Biopsy specimen microvessel density is a useful prognostic marker in patients with T(2-4)M(0) esophageal cancer treated with chemoradiotherapy.	Clin Cancer Res	8(1)	124-130	2002
Ikeda K, Ishida K, Sato N, et al	Chemoradiotherapy followed by surgery for thoracic esophageal cancer potentially or actually involving adjacent organs.	Disease of the Esophagus	14	197-201	2001
Kajiyama Y, Hattori K, Tomita N, et al	Histopathologic effects of neoadjuvant therapies for advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: multivariat e factors and p53 over expression.	Disease of the Esophagus	15(1)	61-66	2002
梶山美明、 鶴丸昌彦、 服部公明、他	食道癌の術後補助療法	外科治療	84(3)	269-276	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 - JCOG 9204	J Clin Oncol	21 (24)	4592-4596	2003
Kodaira T, Fuwa N, Shinoda M, et al	Multivariate analysis of treatment outcome in patients with esophageal carcinoma treated with definitive radiotherapy	Am J Clin Oncol	26 (4)	392-397	2003
Takeuchi H, Ozawa S; Ando N, et al	Cell-cycle regulators and the Ki-67 labeling index can predict the response to chemoradiotherapy and the survival of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus	Ann Surg Oncol	10 (7)	792-800	2003
室 圭、 新井達広、 加藤 抱一、他	食道癌に対する根治的な放射線化学療法	臨床消化器内科	18 (11)	1507-1514	2003
Kinoshita Y, Udagawa H, Tsutsumi K, et al	Esophageal carcinoma with tracheal stenosis due to tumor invasion and long survival after chemoradiotherapy	Disease of the Esophagus	16 (3)	261-264	2003
中村 努、 井手博子、 江口礼紀、他	進行食道癌に対するNedaplatin+5-FU 化学放射線療法の治療成績	癌と化学療法	30 (6)	803-807	2003
Kaneko K, Ito H, Ohtsu A, et al	Definitive chemoradiotherapy for patients with malignant stricture due to T3 or T4 squamous cell carcinoma of the esophagus	Br J Cancer	88 (1)	18-24	2003
Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A, et al	Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus	J Clin Oncol	21 (14)	2697-2702	2003
石倉 聡	放射線治療の多施設共同研究における quality assurance と quality control	血液・腫瘍科	47 (4)	388-392	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
佐藤道夫、 安藤暢敏	進行食道癌に対する化学療法	外科	66(11)	1254-1258	2004
Igaki H, Tachimori Y, Kato H	Improved survival for patients with upper and/ or middle mediastinal lymph node metastasis of squamous cell carcinoma of the lower thoracic esophagus treated with 3-field dissection.	Annals of Surgery	239	483-490	2004
山名秀明、 安藤暢敏	食道がんに対する術後補助化学療法の有効性	血液・腫瘍科	49(3)	311-316	2004
Nakamura T, Hayashi K, Ota M, et al	Salvage esophagectomy after definitive chemotherapy and radiotherapy for advanced esophageal cancer.	Am J Surg	188	261-266	2004
Nakamura T, Hayashi K, Ota M, et al	Expression of p21Waf1/Cip1 predicts response and survival of esophageal cancer patients treated by chemoradiotherapy.	Diseases of the Esophagus	17	315-321	2004
最相晋輔、 栗田 啓、 青儀健二郎 他	根治的化学放射線療法後にsalvage手術を施行した胸部食道癌症例	日消外会誌	37(8)	1378-1383	2004
安田卓司、 矢野雅彦、 宮田博士、他	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	癌の臨床	50(2)	111-118	2004
Ohtsu A	Chemchemoradiotherapy for esophageal cancer: Current status and perspectives	Int J Clin Oncol	9	444-450	2004
Muto M, Ohtsu A, Yoshida S	Treatment strategies for esophageal stricture before or after chemoradiotherapy for advanced esophageal cancer.	Digestive Endosc	16	S5-S8	2004
Kaoru Ishida, Ando N, Yamamoto S, et al	Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: A Japan esophageal Oncology Group(JEOG) Trial(JCOG9516).	Jpn J Clin Oncol	34(10)	615-619	2004
Hirao M, Fujitani K, Tujinaka T	Phase I study of the combination of nedaplatin, adriamycin and 5-fluorouracil for treatment of advanced esophageal cancer	Diseases of the Esophagus	17	247-250	2004

特集

切除可能食道癌の手術補助療法
—有効か否か—

安藤 暢敏

臨 床 外 科

第 57 卷 第 2 号 別刷

2002 年 2 月 20 日 発行

医学書院

切除可能食道癌の手術補助療法*

—有効か否か

東京歯科大学市川総合病院外科
安藤 暢敏

* Neoadjuvant and postoperative adjuvant therapy in the treatment of esophageal cancer —effective or not effective

キーワード：食道癌，ネオアジュバント化学療法，術後補助化学療法

要旨：本邦では手術単独に対する術前化療の survival benefit を検証する本格的なランダム化比較試験の報告は未だないが，欧米では SWOG, ECOG など共同の大規模な RCT において生存率，無再発生存率のいずれも両群間に差は認められなかった。一方 MRC から報告された最新の大規模な RCT では有意に術前化療群が良好であった。術前化療が有効か否かは controversial である。同様に術前化学放射線療法についても survival benefit あり，なしの両者がみられ controversial である。術後化療については JCOG 食道がんグループが行った手術単独との RCT にて無再発生存率に差が認められ，再発予防効果が証明された。

はじめに

胸部食道癌に対する頸胸腹3領域郭清は本邦における外科的治療の state of the art として広く行われているが，3領域郭清といえども外科手術である限り局所療法であり，それが効果を発揮できる対象例の進行度にはおのずから限度がある。外科手術のみではこれ以上の遠隔成績の改善が望めない現状では，進行食道癌に対するより有効な手術補助療法 (surgical adjuvant therapy) の開発が必要である。

手術補助療法の意義，あるいはその有効な施行時期を科学的に検証するには正確にデザインされた臨床試験，とくに prospective なランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) が必要である。EBM の evidence として，Ia (RCT のメタアナリシスによる)，Ib (少なくとも1つの RCT による) の評価が最も高い。筆者らはこの目的のために，1978 年来厚生省および厚生労働省が

ん研究助成金による班研究「固形がんの集学的治療の研究」班，「消化器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」班 Japan Clinical Oncology Group (JCOG)¹⁾の食道がんグループ (JEOG) において多施設共同研究を継続してきた。本稿では補助化学療法，補助化学放射線療法の controversy について JEOG や癌臨床試験先進国の欧米での RCT の成績を中心に述べる。欧米では手術単独 vs 補助療法の RCT が積極的に行われているが，これらの対象となる食道癌の組織型には扁平上皮癌ではなく腺癌が多く，また施行されている手術術式も開胸切除郭清のみならず非開胸除去症例も多く含まれているので，成績の解釈にはこれら背景の差異をも十分考慮する必要がある。

表1 食道癌に対する neoadjuvant chemotherapy (第III相試験 RCT)

Investigator	Regimen	Patients no.	Resectability (%)	Operative mortality (%)	Maj. response /Pathol. CR (%)	Median survival (mo)	Survival (%)
Roth ⁴⁾	CDDP/BLM/VDS×2	17	35	12	47/6	9	25 (5-Y)
	Surg. alone	19	21	0		9	5
Schlag ⁵⁾	CDDP/5-FU×3	24	79	19	47/5	8	—
	Surg. alone	24	70	10		9	—
Kelsen ⁶⁾	CDDP/BLM/VDS×3	48	58	11	55/6	10.4	—
	RT 55 Gy	48	65	13.5		12.4	—
Law ⁷⁾	CDDP/5-FU×2	74	89	8.3	58/7	16.8	44 (2-Y)
	Surg. alone	73	95	8.7		13	31
Kok ⁹⁾	CDDP/VP-16×2	74	92	—	36/—	18.5	—
	Surg. alone	74	85	—		11	—
Kelsen ⁸⁾ (RTOG) (SWOG)	CDDP/5-FU×3	213	76	6	—	14.9	35 (2-Y)
	Surg. alone	227	89	6	—	16.1	37
Clark ¹⁰⁾ (MRC)	CDDP/5-FU×2	400	78	10	—	17.2	43 (2-Y)
	Surg. alone	402	70	11	—	13.3	34

— : not stated

■ 概 要

術前補助療法

1. 術前補助化学療法 (neoadjuvant chemotherapy)

①序論

術前補助療法の理論的根拠は²⁾原発病巣を縮小し、リンパ節転移や微小転移をコントロールして downstaging 後に外科的に切除することにより遠隔成績の向上を期待する、という考えである。術前補助療法の有利な点は downstaging の他に、切除検体の組織学的検索により *in vivo* の正確な化学療法、放射線療法感受性判定が可能であること、一方不利な点としては薬剤耐性の獲得を促す、あるいは術前補助療法施行期間中に有効な局所コントロールが遅れ、転移による広がりや助長する、術後合併症のリスクを高めるなどの危険性が考えられる。

食道癌治療は本邦では歴史的にも外科主導で行われてきたので、手術補助療法は外科サイドの手術を中心とした考え方を背景に行われてきた。一方、欧米では本邦ほど外科偏重ではなく、medical oncologist や radiation oncologist が関与する比重が大きく、治療方針も化学療法あるいは化学放射線併用療法をまず施行して、その効果によって手

術を含めた方針を考える neoadjuvant therapy が早くから採用されていた。食道癌に対する術前化療は 1970 年代半ばに Kelsen らにより最初の pilot trial が始められた³⁾。これまでに報告された術前化療の臨床試験における臨床的な奏効率は 40～65%であったが、切除標本の病理組織学的 CR は 10%以下であった。これらの第II相試験の結果から術前化療により術後合併症や手術死亡が増加するような悪影響はみられず、術前化療有効例の予後が比較的良好であることが判明したので、RCT が行われるようになった。

②手術単独との RCT (表1)

初期の M. D. Anderson の Roth ら⁴⁾の報告を嚆矢として Heidelberg の Schlag ら⁵⁾、Sloan-Kettering の Kelsen ら⁶⁾が単一施設での RCT の成績を報告しているが、いずれも術前化療による生存率の上乗せ効果は認められなかった。香港の Law ら⁷⁾は扁平上皮癌を対象にさらに大規模な RCT (CDDP/5-FU 2 コースの術前化療 74 例 vs 手術単独 73 例) を行い、術前化療群の downstaging は有効で根治切除は 67%/35%であったが、50%生存期間 (median survival term : MST) は 16.8 か月/13 か月で生存率に有意差は認められなかった。ここでも Roth らと同様に術前化療有効例の生存期

表2 食道癌に対する neoadjuvant chemoradiotherapy (第III相試験 RCT)

Investigator	Regimen	Patients no.	Resectability (%)	Operative mortality (%)	Maj. response /Pathol. CR (%)	Median survival (mo)	Survival (%)
Prise ¹⁴⁾	CDDP/5-FU+20 Gy	41	85	8.5	56/10	—	19 (3-Y)
	Surg. alone	45	93	7	—	—	14
Apinop ¹⁵⁾	CDDP/5-FU+40 Gy	35	74	—	40/—	9.7	24 (5-Y)
	Surg. alone	34	100	—	—	7.4	10
Urba ¹⁶⁾	CDDP/5-FU/VBS+45 Gy	50	94	2	—/28	16.9	30
	Surg. alone	50	100	4	—	17.6	16
Walsh ¹⁷⁾	CDDP/5-FU+40 Gy	58	89	5	—/25	16	32 (3-Y)
	Surg. alone	50	95	4	—	11	6
Bosset ¹⁸⁾	CDDP+37 Gy	143	92	12	—/26	18.6	—
	Surg. alone	139	85	4	—	18.6	—

—: not stated

間は無効例や手術単独例に比べ有意に延長したと述べている。RTOG, CALGB, SWOG, ECOG 共同のさらに大規模な RCT⁸⁾ (CDDP/5-FU 3 コースの術前化療 233 例 vs 手術単独 234 例, 腺癌 120 例/124 例, 扁平上皮癌 103 例/110 例) においても生存率 (MST 14.9 か月/16.1 か月, 3 生率 23%/26%), 無再発生存率のいずれも両群間に差は認められなかった。

一方, 術前化療により生存期間が延長したという報告は, 扁平上皮癌を対象にしたオランダの RCT⁹⁾ (CDDP/Etoposide の術前化療 74 例 vs 手術単独 74 例) にみられるが, その手術単独群の MST は 11 か月ときわめて不良で, その有効性は一概には認め難い。ASCO の 2001 年次総会で英国 MRC から報告された最新の大規模な RCT (CDDP/5-FU 2 コースの術前化療 400 例 vs 手術単独 402 例, 腺癌 66%/67%) の成績¹⁰⁾ では, MST が 17.2 か月/13.3 か月, 2 生率が 43%/34% で有意に術前化療群が良好であった。上述のように 1 群 200 例以上の対象例の大規模な RCT をみても, 術前化療が有効という成績と有効ではないという成績とがあり controversial である。

2. 術前補助化学放射線療法 (neoadjuvant chemoradiotherapy)

①食道癌に対する化学放射線併用療法

食道癌に対する放射線療法と化学療法の併用の理論的根拠 rationale は化療が有する放射線増感効果により放射線治療効果を高めるものである。

放射線抵抗性の低酸素細胞に対する有効性も認められている。欧米では 1980 年代から試みられ始め, 化学放射線併用療法が放射線単独の治療効果を上回することはほぼコンセンサスが得られている^{11,12)}。この併用療法を術前補助療法として行う理論的根拠は化療が有する放射線増感効果により, 放射線治療の局所制御効果を高め, さらに化療により微小転移巣をコントロールし, downstaging を図ろうというものである。

本邦での食道癌外科手術が目指している局所制御効果はきわめて高いので, 術前補助化学放射線療法は積極的に試みられてはいない。一方, neoadjuvant therapy が早くから採用されていた欧米では, 術前化学放射線療法は 1980 年代後半から積極的に行われて来た。比較的多くの対象例を用いた第 II 相試験の成績をみると¹³⁾, いずれも化療は CDDP/5-FU, 放射線線量は 30~45 Gy が広く用いられ, 組織学的 CR は 20~50% で術前補助化療単独に比べ明らかに良好であった。

②手術単独との RCT (表 2)

術前補助化学放射線療法と手術単独の RCT はこれまでに 5 つの臨床試験結果が報告されている。フランスの Prise (FP 2 コース・20 Gy)¹⁴⁾ とタイの Apinop (FP 2 コース・40 Gy)¹⁵⁾ の成績からは, このレジメンではいずれも術後合併症発生率, 手術死亡また生存期間にも両群間で差はみられなかった。米国の Urba¹⁶⁾ は非開胸食道抜去術での 50 例ずつの RCT の結果, 3 生率は術前放化群

32%, 手術単独群 15% で有意差は認められないものの、術前治療有効例の生存率は有意に良好であることを報告している。一方アイルランドの Walsh ら¹⁷⁾ は 113 例の食道腺癌を対象に術前 FP2 コース・40 Gy と手術単独の RCT を行い、3 生率はそれぞれ 32% と 6% で有意差が認められたが、手術単独群の生存率が極端に不良である。フランスの Bosset ら¹⁸⁾ は 282 例の食道扁平上皮癌を対象に術前 Cisplatin・18.5 Gy 2 コースと手術単独の RCT を行い、50% 生存期間は両群いずれも 18.6 か月で、術前放化療は生存期間の延長はもたらさなかったが、無再発生存期間を延長したと報告した。

このように個々の臨床試験により結果が異なる大きな要因は、術前のステージバイアスや手術術式が大きく関与しているためと考えられる。共通した結論は術前治療奏効例の予後は明らかに良好であり、その候補者を探すための放射線および抗がん剤感受性マーカーの分子生物学的探索研究が国内外で精力的に行われている。

■ 要 要

術後補助化学療法 (adjuvant chemotherapy)

JCOG 食道がんグループが扁平上皮癌を対象に 1988~1991 年に行った第 4 次 RCT¹⁹⁾ (術後 CDDP/VDS 2 コース 105 例 vs 手術単独 100 例) では 5 生率 (48%/45%) に有意差は認められず、術後補助化療による生存率の上乗せ効果は認められなかった。次に扁平上皮癌進行例を対象に行った第 5 次 RCT²⁰⁾ (術後 CDDP 80 mg/m²+5-FU 800 mg/m² 2 コース 122 例 vs 手術単独 120 例) では生存率ではその差が明らかではなかったが、無再発生存率は 58%/43% (p=0.0505) で術後補助化療により手術単独に比べ無再発生存期間が延長し、再発予防効果が認められた。とくにリンパ節転移陽性例での再発予防効果が示唆されたが、リンパ節転移陰性例では再発予防効果は認められなかった。無再発生存期間には差が認められたが、overall の生存期間には差が認められなかったため、両群の術後再発の頻度、形式、再発後の治療内容などを検討したが、それを説明できるような明らか

な差異は見出せなかった。

食道癌に対する術後補助化療に関する欧米からの報告は稀であるが、扁平上皮癌に対する手術単独 68 例 vs 術後 CDDP/5-FU 52 例の多施設共同研究による RCT²¹⁾ がフランスで施行された。結果は MST は 14 か月で両治療群間に差はみられず、CDDP/5-FU の adjuvant は有用ではないと報告している。ただし対象例には完全切除例のみならず不完全切除 R2 の症例も含まれ、CDDP の投与法も単回と 5 日間投与法が混在し、コース数もまちまちであった。

JCOG 食道がんグループ

岩手医大第 1 外科 (石田 薫), 千葉大学第 2 外科 (落合武徳), 国立がんセンター中央病院外科 (加藤抱一), 東京女子医大消化器外科 (井手博子), 国立病院東京医療センター外科 (池内駿之), 慶應義塾大学外科 (安藤暢敏), 東京医科歯科大第 1 外科 (河野辰幸), 東海大学外科 (暮内博康), 神奈川県立がんセンター外科 (青山法夫), 新潟県立がんセンター外科 (田中乙雄), 新潟大第 1 外科 (西巻正), 愛知県がんセンター外科 (篠田雅幸), 京都大学第 1 外科 (今村正之), 大阪府立成人病センター外科 (甲 利幸), 国立病院四国がんセンター外科 (多幾山涉), 久留米大学外科 (山名秀明)

文 献

- 1) Shimoyama M, Fukuda H, Saijo N, et al: Japan Clinical Oncology Group (JCOG). *Jpn J Clin Oncol* 28: 158-162, 1998
- 2) 安藤暢敏, 飯塚紀文, 石田 薫, 他: 食道癌の手術補助療法—ネオアジュバント・術後補助療法. *臨外* 52: 1299-1306, 1997
- 3) Reed, CE: Neoadjuvant therapy of esophageal carcinoma. *Chest Surg Clin N Am* 4: 299-314, 1994
- 4) 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
- 5) Schlag P: Preoperative chemotherapy in localized squamous cell carcinoma of the esophagus; Results of a prospective randomized trial. *Eur J Cancer* 27: S76, 1991
- 6) Kies MS, Rosen ST, Tsang TK, et al: Cisplatin and 5-fluorouracil in the primary management of squamous esophageal cancer. *Cancer* 60: 2156-2160, 1987
- 7) 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
- 8) Kelsen DP, Ginsberg R, Qian C, et al: Chemotherapy

- followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 339 : 1979-1984, 1998
- 9) Kok TC, Lanschot Jv, Siersema PD, et al : Rotterdam Esophageal Tumor Study Group : Neoadjuvant chemotherapy in operable esophageal squamous cell cancer ; final report of a phase III multicenter randomized controlled trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16 : 277a, 1997
 - 10) Clark P ; MRC Clinical Trials Unit : Surgical resection with or without pre-operative chemotherapy in oesophageal cancer : an updated analysis of a randomised controlled trial conducted by the UK Medical Research Council Upper GI Tract Cancer Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20 : 126a, 2001
 - 11) al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al : Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 15 : 277-284, 1997
 - 12) Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al : Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer—Longterm follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 281 : 1623-1627, 1999
 - 13) 安藤暢敏 : 術前化学放射線療法と術後補助化学療法. *消化器病セミナー* 80 : 53-61, 2001
 - 14) Prise EL, Etienne PL, Meunier B, et al : A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 73 : 1779-1784, 1994
 - 15) Apinop C, Puttisak P and Preecha N : A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepato-gastroenterology* 41 : 391-393, 1994
 - 16) Urba SG, Orringer MB, 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
 - 17) 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
 - 18) 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 : 161-167, 1997
 - 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 : 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* 18 : 269a, 1999
 - 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. *French Associations for Surgical Research. Ann Surg* 223 : 127-133, 1996
- (ANDO Nobutoshi 東京歯科大学市川総合病院外科 : ☎ 272-0824 千葉県市川市菅野 5-11-13)

学	会	告	知	板
---	---	---	---	---

第 15 回日本サイコオンコロジー学会総会

会 期 : 2002 年 5 月 30 日 (木)・31 日 (金)
 会 場 : 国際研究交流会館 (国立がんセンター内) 東京都中央区築地 5-1-1
 会 長 : 吉田茂昭 (国立がんセンター東病院)
 会 費 : 会員 8,000 円, 当日会員 10,000 円, 一般 3,000 円, 学生 2,000 円
 内 容 : 教育講演 ; がん患者学 柳原和子

NBM と EBM 齋藤清二 (富山医科薬科大)

シンポジウム ; サイコオンコロジー研究の基礎と応用

古川壽亮 (名古屋市立大), 田代 学 (東北大), 下田和孝 (滋賀医科大),

坂野雄二 (早稲田大), 西村良二 (福岡大), 庄司進一 (筑波大)

ワークショップ ; サポートグループ, 造血幹細胞移植, Spiritual Pain (事例検討) 等

演題募集締め切り : 2002 年 1 月 31 日 (必着)

総会事務局 : 国立がんセンター研究所支所精神腫瘍学研究部

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1 TEL : 0471-34-7013 FAX : 0471-34-7026
