

status were significant variables in predicting survival, but no differences in survival were found to correlate with differences in gender, location, differentiation or gross type of the tumors. In a Cox proportional hazard model of pretreatment parameters, M factor and p21 expression were independent variables for predicting survival (Table 4).

DISCUSSION

Chemoradiotherapy (CRT) has proven to be an effective treatment for squamous cell carcinoma of the esophagus. The response rate and complete response rate in this study were similar to the rates of 50–70% and 20–30%, respectively, reported in previous studies.² Although the patients underwent esophagectomy followed by CRT, the response to CRT was the most significant variable affecting patient survival.^{3,4} Given this result, sensitivity to chemoradiotherapy might be an important biological prognostic factor.

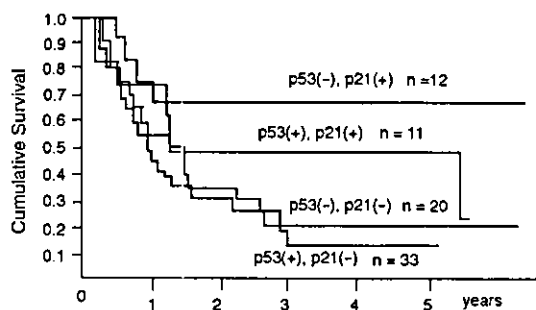


Fig. 3 In patients with p53-negative tumors, the probability of survival for patients with p21-positive tumors was significantly higher than patients with p21-negative ($P = 0.0452$), but no significant difference was found in patients with p53-positive tumors ($P = 0.1085$).

Table 3 Immunohistochemical p53, p21^{Waf1/Cip1}, cyclin D1, and CDC25B expression in pretreatment biopsy and resected specimens after chemoradiotherapy

| Expression (Before/after) | p53 | p21 ^{Waf1/Cip1} | cyclin D1 | CDC25B |
|---------------------------|-----|--------------------------|-----------|--------|
| Positive/positive | 13 | 1 | 4 | 3 |
| Negative/negative | 6 | 17 | 13 | 12 |
| Positive/negative | 3 | 1 | 2 | 2 |
| Negative/positive | 0 | 3 | 3 | 5 |

Wild-type p53 is thought to be involved in the regulation of the cell cycle at the transition from G1 to S phase and in the process leading to apoptosis following irradiation.⁷ Although several clinical studies have analyzed the relationship between alternations in p53 and response to CRT, the results for esophageal cancer have been inconsistent.^{8–11} In this study, p53 expression correlated with resistance to CRT, although without significance, but was not associated with patient survival. These conflicting results might reflect the multiformity of the genetic changes involved; therefore, investigation of the expression of other genes could be necessary to predict the response to CRT. The p21 gene is transcriptionally activated by p53 and is responsible for the p53-dependent checkpoint that results in G1 arrest after DNA damage.¹² A positive effect of the combined use of cisplatin and radiotherapy will only occur in patients with tumors sensitive to cisplatin.²⁰ Our previous study showed that p53-positive and p21-negative tumors were resistant to chemotherapy (cisplatin and 5-FU) in esophageal cancer.²¹ The p53+/p21-tumors reflect complete abrogation of p53 function, potentially preventing the activation of the apoptotic cascade in response to DNA-damaging drugs.²² Although most p53+/p21-tumors also showed resistance to CRT, p21 expression was an independent variable in predicting patient survival in this study.

Expression of p21 was a predictor of survival following treatment by radiotherapy or CRT, independent of p53 expression, in rectal and pancreatic cancer.^{13,14} An additional mechanism of p21 expression might be associated with a response to CRT in the G2 or M phase. However, recent studies have demonstrated that loss of p21 in colon cancer cells arrested in a G2-like state resulted in apoptosis after irradiation, while a p21-deficient xenograft tumor was cured whereas a case of a tumor with intact p21 genes resulted in no cure after treatment with irradiation.²³ However, either the p53 or the p21 gene-disrupted cells progressed into mitosis and exhibited a G2 DNA content after irradiation because expression of both p21 and p53 is essential to sustain the G2 checkpoint after DNA damage.²⁴ G2 arrest accompanying irradiation of esophageal squamous cells decreases when p21 protein production is blocked via antisense oligonucleotides.²⁵ The function of p21 in directing a cell with DNA damage

Table 4 Univariate and multivariate analysis to identify factors predictive for survival of the 76 patients who complete planned chemoradiotherapy

| Categories (variables) | Univariate (P) | Multivariate, relative risk (95% CI) | P |
|---|--------------------|--------------------------------------|----------|
| Performance status (0 vs 1–2) | 0.0176 | 0.766 (0.567–1.020) | 0.0687 |
| T (T3 vs T4) | 0.4358 | 0.942 (0.696–1.259) | 0.690 |
| M (Lymph) (M0 vs M1) | 0.0152 | 0.749 (0.567–0.998) | 0.0487 |
| p21 ^{Waf1/Cip1} (negative vs positive) | 0.013 | 2.379 (1.700–3.313) | < 0.0001 |

to undergo either apoptosis or mitosis at the G2 checkpoint has not been fully elucidated.

In mammalian cells, p21 inhibits not only the activity of each member of the cyclin/cyclin-dependent kinases (CDKs) family, but also, cell proliferation.²⁶ Expression of p21 was detected frequently in early pathologic stage tumors and was a marker of favorable prognosis in patients with gastric cancer treated by surgery.²⁷ Expression of p21 was a significant predictor of a favorable outcome of surgery in the p53-negative group but it was not associated with survival in the p53-positive group in esophageal cancer.²⁸ This prognostic value of p21 expression in the p53-dependent pathway was also found in the patients treated by CRT in this study. Distant metastasis of p21-negative tumors was more frequently detected than that of p21-positive tumors, but this trend did not reach levels of significance. Furthermore, p21 expression was frequently detected in well-differentiated squamous cell cancer and in localized tumors, which were shown to respond well to CRT. Therefore, the comparatively long survival of patients with p21-expressing tumors might partially be due to less aggressive tumors.

Although the immunohistological examination of biopsy specimens may not be reliable enough to use clinically, it has pervaded general hospitals and its cost is not high. Although the reliability of immunohistochemistry can be proven by the continuity of p53 expression, expression of a protein such as p21, which is sensitive to CRT, cannot be verified in the resected specimens after CRT. These results were in concordance with those of an examination of p53 and p21 expression in resected specimens of colorectal cancer after radiation therapy.²⁹ Evaluating differing expression of cyclin D1 between biopsy and resected specimens might be shown to be an inadequate method of examination of biopsy specimens. In contrast, CDC25B-expressing tumors might be highly sensitive to CRT, because most of these tumors had disappeared in the resected specimens after irradiation.

Cyclin D1 amplification has been demonstrated to be a significant marker of shorter survival and hematogenous metastasis after surgery in esophageal cancer.³⁰ The previous study also showed that cyclin D1 expression was a marker of resistance to CRT and shorter survival after CRT.¹⁵ In this study, no difference in cyclin D1 expression was found in response to CRT and the length of survival after CRT. These results suggest that CRT is more effective than surgery for patients with cyclin D1-positive tumors. CDC25B phosphatase plays a key role in controlling G2-M progression by dephosphorylating two inhibitory residues of CDC2. Cancer cells that overexpress CDC25B override G2-M arrest by retaining CDC2 kinase activity and these

undergo apoptosis after irradiation. Overexpression of CDC25B is associated with a high sensitivity to radiotherapy in esophageal cancer.¹³ The present study shows that CDC25B-expressing tumors tend to achieve a response without significance and survival of the patients with CDC25B-positive tumors was slightly better than that of the patients with CDC25B-negative tumors.

In conclusion, p21 expression in pretreatment biopsy specimens can predict CRT response and is an independent variable prognosticator after CRT. Expression levels of p53, cyclin D1 and CDC25B were not valuable as markers for the response to CRT and patient survival. Clearly, the predictive value of p21 expression for the response to CRT and patient survival also needs to be assessed in larger, multicenter trials.

Acknowledgments

This work was supported in part by a Grant-in-Aid 14-3 for Cancer Research from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan.

References

- 1 Ilson D H, Kelsen D P. Combined modality therapy in the treatment of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1994; 21: 493-507.
- 2 Geh J I. The use of chemoradiotherapy in oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 300-13.
- 3 Vogel S B, Mendenhall W, Sombeck M D, Marsh R, Woodward E R. Downstaging of esophageal cancer after preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 1995; 221: 685-95.
- 4 Geh J I, Crellin A M, Glynne-Jones R. Preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy in oesophageal cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 338-56.
- 5 Bosset J F, Gignoux M, Triboulet J P *et al*. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337: 161-7.
- 6 Urba S G, Orringer M B, Trisri A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 305-13.
- 7 Lowe S W, Ruley H E, Jacks T, Housman D E. p53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell* 1993; 74: 957-67.
- 8 Ribeiro U Jr, Finkelstein S D, Safatle-Ribeiro A V *et al*. p53 sequence analysis predicts treatment response and outcome of patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 7-18.
- 9 Ito T, Kaneko K, Makino R *et al*. Prognostic value of p53 mutations in patients with locally advanced esophageal carcinoma treated with definitive chemoradiotherapy. *J Gastroenterol* 2001; 36: 303-11.
- 10 Sarbia M, Stahl M, Fink U, Willers R, Seeber S, Gabbert H E. Expression of apoptosis-regulating proteins and outcome of esophageal cancer patients treated by combined therapy modalities. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2991-7.
- 11 Krasna M J, Mao Y S, Sonett J R *et al*. P53 gene protein overexpression predicts results of trimodality therapy in esophageal cancer patients. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2021-5.
- 12 Waldman T, Kinzler K W, Vogelstein B. p21 is necessary for p53-mediated G1 arrest in human cancer cells. *Cancer Res* 1995; 55: 5189-90.

- 13 Qiu H, Sirivongs P, Rothenberger M, Rothenberger DA, Garcia-Aguilar J. Molecular prognostic factors in rectal cancer treated by radiation and surgery. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 451-9.
- 14 Ahrendt S A, Brown H M, Komorowski R A *et al.* p21^{WAF1} expression is associated with improved survival after adjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *Surgery* 2000; 128: 520-30.
- 15 Samejima R, Kitajima Y, Yunotani S, Miyazaki K. Cyclin D1 is a possible predictor of sensitivity to chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 1999; 19: 5515-22.
- 16 Miyata H, Doki Y, Shiozaki H *et al.* CDC25B and p53 are independently implicated in human esophageal cancers. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4859-65.
- 17 International Union Against Cancer (UICC), Sobin L H, Wittekind C, eds. *TNM Classification Of Malignant Tumors*, 5th edn. New York: John Wiley & Sons, 1997.
- 18 Uchida N, Takada Y, Hojo K, Maekawa R, Sugita K, Yoshioka T. Sequence-dependent antitumour efficacy of combination chemotherapy of nedaplatin, a novel platinum complex, with 5-fluorouracil in an *in vivo* murine tumour model. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1796-801.
- 19 Japanese Society for Esophageal Diseases. Guidelines for Clinical and Pathologic Studies on Carcinoma of the Esophagus, 9th edn. Tokyo: Kanehara, & Co Ltd, 2001.
- 20 Bartelink H, Schellens J H M, Verheij M. The combined use of radiotherapy and chemotherapy in the treatment of solid tumors. *Eur J Cancer* 2002; 38: 216-22.
- 21 Nakamura T, Ide H, Hayashi K, Eguchi R, Takasaki K. Expression of apoptosis-related proteins (p53, 21WAF1, bcl-2, and bax) and sensitivity to chemotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Clin Oncol* 2000; 5: 89-96.
- 22 Caffo O, Doglioni C, Veronese S *et al.* Prognostic value of p21WAF1 and p53 expression in breast carcinoma: An immunohistochemical study in 261 patients with long-term follow-up. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1591-9.
- 23 Waldman T, Zhang Y, Dillehay L *et al.* Cell-cycle arrest versus cell death in cancer therapy. *Nature Med* 1997; 3: 1034-6.
- 24 Bunz F, Dutriaux A, Lengauer C *et al.* Requirement for p53 and p21 to sustain G₂ arrest after DNA damage. *Science* 1998; 282: 1497-501.
- 25 Rigberg D A, Blinman T A, Kim F S, Cole M A, McFadden D W. Antisense blockade of p21/waf1 decreases radiation-induced G2 arrest in esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Res* 1999; 81: 6-10.
- 26 Xiong Y, Hannon G J, Zhang H, Casso D, Kobayashi R, Beach D. p21 is a universal inhibitor of cyclin kinases. *Nature* 1993; 366: 701-4.
- 27 Okuyama T, Maehara Y, Kabashima A, Takahashi I, Kakeji Y, Sugimachi K. Combined evaluation of expressions of p53 and p21 proteins as prognostic factors for patients with gastric carcinoma. *Oncology* 2002; 63: 353-61.
- 28 Natsugoe S, Nakashima S, Matsumoto M *et al.* Expression of p21^{WAF1/CIP1} in the p53-dependent pathway is related to prognosis in patients with advanced esophageal carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2445-9.
- 29 Palazzo J P, Kafka N J, Grasso L *et al.* The role of p53, 21^{WAF1/CIP1}, and bcl-2 in resistant colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 1997; 28: 1189-95.
- 30 Shinozaki H, Ozawa S, Ando N *et al.* Cyclin D1 amplification as a new predictive classification for squamous cell carcinoma of the esophagus, adding gene information. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1155-61.

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

国立病院四国がんセンター外科・臨床研究部

最相 晋輔 栗田 啓 青儀健二郎

石崎 雅浩 高嶋 成光

症例報告

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

国立病院四国がんセンター外科・臨床研究部

最相 晋輔 栗田 啓 青儀健二郎
石崎 雅浩 高嶋 成光

近年、局所進行例のほか、切除可能な食道癌に対しても根治的な化学放射線療法(chemoradiotherapy ; CRT) が選択され、その結果 salvage 手術を経験する機会が多くなっている。当施設ではこれまでに根治的 CRT 後の食道癌に対する salvage 手術を 5 例経験した。全例臨床病期 III 期以上の進行症例で、初回治療として FP 療法と放射線治療の同時併用療法を施行し、CR 1 例, PR 4 例であった。Salvage 手術は、3 例は局所の再発・再燃に対して行い、2 例は CRT 後の残存病巣の切除目的にて行った。手術は全例、右開胸開腹食道亜全摘・3 領域郭清と大彎側胃管による後縦隔経路再建を施行した。5 例中 2 例に術後合併症を認めたが、縫合不全はなく、また手術関連死もなかった。現在 4 例が無再発生存中である。当施設においては salvage 手術により良好な成績が得られているが、今後その意義を明らかにするために、症例の蓄積と検討が必要である。

はじめに

食道癌に対する治療は多様化し、従来外科治療が第 1 選択とされていた進行度の症例に対しても根治を目的とした化学放射線療法 (chemoradiotherapy ; 以下, CRT) が施行されるようになり、手術と同等の成績が得られるようになってきた^{1)~3)}。初回治療として根治的 CRT を施行し、その後局所の遺残や再発・再燃を認めた症例に対して salvage 手術を施行する機会も増えてきている。食道癌に対する salvage 手術は、現在の食道外科領域におけるトピックスの一つであるが、その報告例は少ない^{4)~7)}。

当施設においては、これまでに根治的 CRT 後の salvage 手術を 5 例経験したので、その成績について術後経過を中心に報告する。

症 例

2003 年 6 月までに、食道癌に対する初回治療としての根治的 CRT 施行後に、salvage 手術を施行した 5 症例を検討した (Table 1)。全例男性で、

年齢は 46~68 歳であった。腫瘍の占居部位は胸部中部食道 (Mt) が 4 例、胸部上部食道 (Ut) が 1 例であった。組織型は全例扁平上皮癌で、分化度は低分化型が 3 例、中分化型が 2 例であった。治療前の臨床病期は III 期 2 例、IVa 期 2 例、IVb 期 1 例であった。また、これは当施設において同期間内に切除可能と判断した食道癌症例に対して根治的 CRT を施行した 54 例中、7.4% に相当し

Table 1 Clinical characteristics of 5 cases of salvage operations

| Case | Age/ Gender | Location*1 | Histology*2 | Clinical Stage |
|------|----------------|------------|------------------------|-------------------|
| 1 | 46/M | Mt | poorly diff SCC | T3N2M0-III |
| 2 | 61/M | Mt | moderately diff SCC | T4N1M0-IVa |
| 3 | 61/M | Ut | poorly diff SCC | T3N4M0-IVa |
| 4 | 68/M | Mt | moderately diff SCC | T3N3M1-IVb |
| 5 | 48/M | Mt | poorly diff SCC | T4N0M0-III |

*1 Ut ; upper thoracic esophagus, Mt ; middle thoracic esophagus

*2 SCC ; squamous cell carcinoma

<2004 年 3 月 24 日受理> 別刷請求先: 最相 晋輔
〒699-1221 鳥根県大原郡大東町飯田 96-1 公立雲
南総合病院外科

た(症例4は臨床病期IVb期と判断しておりこれを除く)。以下、臨床および病理病期は、食道癌取り扱い規約第9版⁸⁾に準じて記載した。

1. CRT および手術に至る経過

CRTは全例にcisplatin (CDDP) と fluorouracil (5-FU) による化学療法 (FP療法) と放射線治療の同時併用療法を施行した。CDDP (40mg/m²; Day 1, 8) と 5-FU (400mg/m²; Day 1~5, 8~12), および放射線照射 (2Gy/日; Day 1~5, 8~12, 15~19) を5週ごとに2コース行うことを基準としているが、2例(症例2, 3)で3コース目の化学療法 (CDDP 80mg/m², Day 1 と 5-FU 800mg/m², Day 1~5) を施行し、1例(症例4)は好中球減少のため2コース目の化学療法を中止した。また放射線治療は、4例は頸部から食道胃移行部 (esophagogastric junction; EGJ) までのT字型の領域に60Gyを照射し、1例(症例1)は胸部食道からEGJまでのI字型の領域に60.8Gyを照射した。CRTによる有害事象は、Grade 2以上の好中球減少を4例に認め、また1例でGrade 4の腎不全・敗血症を併発した。治療効果は完全寛解 (complete response; CR) が1例、部分寛解 (partial response; PR) が4例であった。

3例は治療終了後経過観察中に局所再発・再燃をきたしたため手術を行い、2例はCRT後の残存病巣に対して手術を施行した。1例(症例1)は局所の再燃後に患者が化学療法を希望したため、FP療法を1コース施行した。しかし効果なく、その後患者の同意を得て手術を施行した。CRT終了後から手術までの期間は2~19か月(中央値11か月)であった (Table 2)。

2. 手術および術後経過

手術は全例に右開胸開腹食道亜全摘・3領域郭清、および大彎側胃管による後縦隔経路再建を施行した。手術時間は270~605分、術中出血量は245~1,180mlであった。1例(症例3)で術後呼吸不全に対して4日間人工呼吸器管理を要したが、残る4例は術後手術室にて気管内チューブを抜管した。術後合併症は5例中2例に認めた。1例(症例3)は頸部リンパ漏にて再手術を要し、1例(症例4)は成人呼吸切迫症候群 (acute respiratory

Table 2 Regimen of radical CRT and clinical course

| Case | CRT *1 | | Response | Periods from CRT to Operation (months) | Operative Indication |
|------|------------------|--------------------|----------|--|--------------------------|
| | Chemotherapy | Radiotherapy | | | |
| 1 | FP 2 cycles | I-shape 60.8 Gy | PR | 19 | local recurrence |
| 2 | FP 3 cycles | T-shape 60 Gy | CR | 4 | local recurrence |
| 3 | FP 3 cycles | T-shape 60 Gy | PR | 2 | residual tumor after CRT |
| 4 | FP 1 cycle *2 | T-shape 60 Gy | PR | 19 | local recurrence |
| 5 | FP 2 cycles | T-shape 60 Gy | PR | 2 | residual tumor after CRT |

*1 Regimen of concurrent chemo-radiotherapy chemotherapy; 5-FU (400mg/m²) on Days 1-5, 8-12 and CDDP (40mg/m²) on Days 1,8

radiotherapy; 2Gy/f × 5f/w on Days 1-5, 8-12, 15-19

*2 The 2nd cycle of chemotherapy was canceled because of persisted leukopenia.

distress syndrome; ARDS)を併発した (Table 3)。

最終的な病理病期はI期2例、III期2例、IVa期1例であった。1例(症例3)で口側切除断端に癌細胞の浸潤を認めたため、術後にNedaplatin 40mg/m² (Day 1, 8) と 5-FU 400mg/m² (Day 1~5, 8~12) による化学療法を1コースと、放射線治療 (計30Gy) を施行した。また、病理病期IVa期であった症例5には、術後補助療法としてFP療法 (CDDP 40mg/m², Day 1 と 5-FU 400mg/m², Day 1~5) を現在施行中である。

3. 予後

1例(症例3)は術後10か月目に原病死したが、残る4例は術後3~74か月経過した現在、無再発生存中である。

4. 症例提示

症例1

経過：平成7年4月、嚥下困難を主訴に当院内科入院。精査にて、胸部食道癌 T3N2M0 stage IIIと診断した。また、食道アカラシアを合併していた。同年4月27日~8月25日にFP療法2コースと放射線治療 (計60.8Gy) によるCRTを施行した。1コース目にGrade 4の好中球減少、腎不全、および敗血症を併発したため、2コース目は化学

Table 3 Perioperative factors

| Case | Operative Time (minutes) | Blood Loss (ml) | Postoperative Morbidity | Oral Intake (POD*2) | Discharge (POD) | Pathological Stage | Prognosis (months) |
|------|--------------------------|-----------------|---|---------------------|-----------------|--------------------|--------------------------|
| 1 | 270 | 245 | (-) | 15 | 55 | T1bN0M0-I | alive (no recurrence) 74 |
| 2 | 605 | 1,000 | (-) | 7 | 21 | T3N2M0-III | alive (no recurrence) 30 |
| 3 | 505 | 700 | Lymphorrhoea of the neck (re-operation) | 26 | 116*1 | T3N2M0-III | death 10 |
| 4 | 475 | 1,180 | ARDS | 11 | 28 | T1bN0M0-I | alive (no recurrence) 14 |
| 5 | 455 | 750 | (-) | 7 | 14 | T1N4M0-IVa | alive (no recurrence) 2 |

Operation method; transthoracic subtotal esophagectomy with 3-field lymphadenectomy and reconstruction with the stomach through retro-mediastinal route

*1 Adjuvant chemotherapy consisting of 5-FU (40mg/m²) and nedaplatin (40mg/m²) and radiotherapy (30Gy) were administered concurrently because oral resection stump was positive for cancer.

*2 POD; postoperative day

療法を20%減量して施行した。治療効果はPRであったが、初回治療時の有害事象を考慮して、追加治療は行わず経過観察とした。平成9年1月に局所の再燃を認めた。精査にて新たな再発・転移巣は認めなかった。患者が化学療法による治療を強く希望したため、FP療法(30%減量)を1コース施行した。しかし効果なく、その後患者が手術に同意し、当科紹介となった。

手術：同年3月12日に手術を施行した。胸腔内の組織の線維癆痕化は軽度で、剥離操作にほとんど影響はなかった。また、麻酔中経過にも問題なく、術後も手術室にて気管内チューブを抜管し、病棟へ帰室した。

術後経過；術後は経過良好で、特に問題はなかった。術後55日目に軽快退院し、術後74か月経過した現在も無再発生存中である。

最終病理組織検査では、低分化扁平上皮癌 pT1b (SM) N0M0 で、病理病期 I 期であった。また、CRT の病理組織学的な治療効果は Grade 2 であった。

症例 4

経過：平成12年5月、胸部食道癌にて当院内科

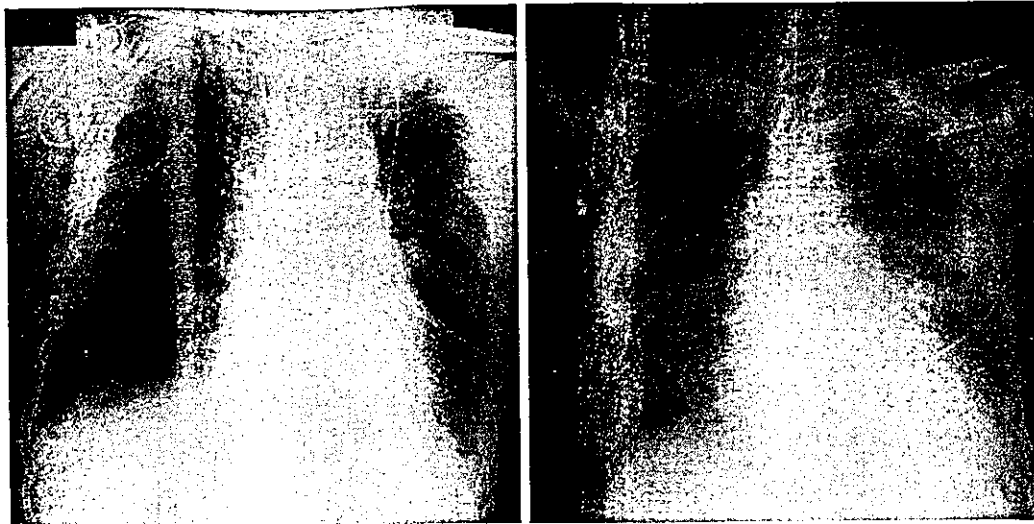
で紹介入院となった。両側肺野に散在する小結節影を認め、肺転移と判断、T3N3M1 stage IVb と診断した。同年5月29日～8月7日にFP療法1コースと放射線治療(計60Gy)によるCRTを施行した。Grade 3 の好中球減少が遷延したため、2コース目の化学療法は中止し、放射線治療のみ施行した。CRT 後、原発巣は消失し、生検においても癌遺残は認めなかった。また、肺腫瘍は画像上変化なく、全体としての治療効果はPRであったが、以後経過観察とした。平成14年1月に局所の再燃を認めた。精査にて肺腫瘍は画像上変化なく、また新たな再発・転移巣も認めなかったため、手術目的にて当科紹介となった。

手術：同年3月1日に手術を施行した。開胸所見より、転移と考えていた肺腫瘍は陳旧性結核結節と判断し、根治手術を施行した。組織の線維癆痕化が著しく、剥離操作は困難で時間を要したが、麻酔中経過にも問題なく、術後も手術室にて気管内チューブを抜管した。また、methylprednisolone を術直前に500mg および術翌朝に250mg 投与した。

術後経過：術後は良好に経過し、術後4日目に

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.



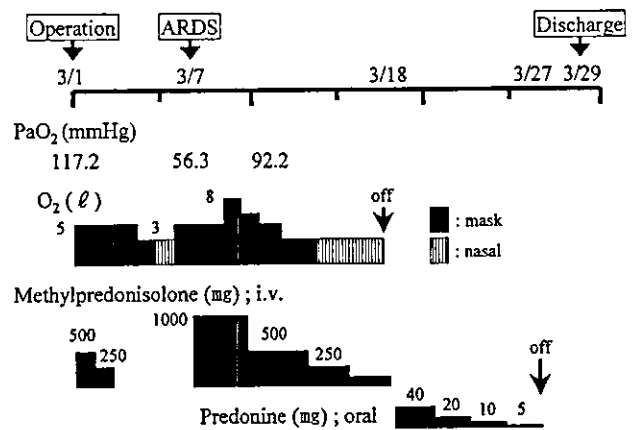
は酸素投与をマスクから経鼻カニューラに変更した。術後6日目に胸部X線写真にて両側肺野にびまん性浸潤影を認め (Fig. 1), また100%酸素5lマスク投与下で、動脈血酸素飽和度 (saturation oxygen ; SaO₂) 93%・動脈血酸素分圧 (partial pressure of arterial oxygen ; PaO₂) 56.3mmHgと低酸素血症を認め、ARDSと診断した。ステロイド・パルス療法 (methylprednisolone 1,000 mg/日を3日間) を開始したところ、胸部X線上の浸潤影は改善し、また発症3日目には100%酸素5l投与下でSaO₂ 98%・PaO₂ 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downstaging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瘢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⁾、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た。

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状—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 way 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 | |

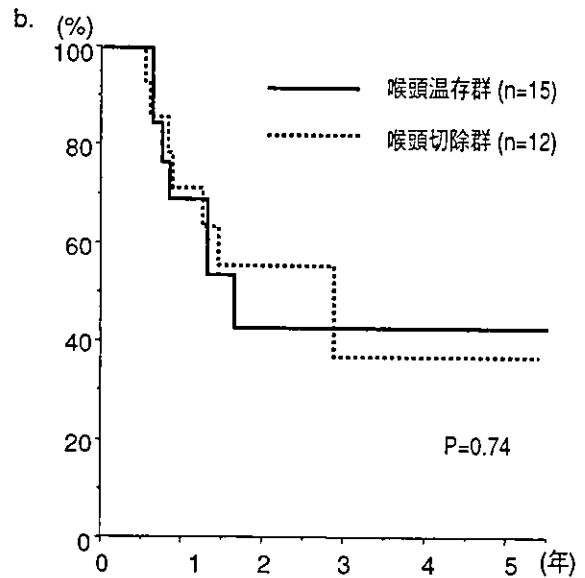


図1 頸部食道癌に対する治療成績

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%, I./63.1%, III/37.6%, Na/6.3%, Nb/5.8%で¹⁾, StageⅢ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 StageⅢ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 | 手術切除率 | 35/69(50.7%) | |
| | | | | 根治度 A | 17(48.6%) |
| 組織型 | well SCC | 11 | | 根治度 B | 14(40.0%) |
| | mod SCC | 27 | | 根治度 C | 4(11.4%) |
| | por SCC | 22 | 組織効果 | Grade 3 | 7(20.0%) |
| | SCC | 1 | | Grade 2 | 20(57.1%) |
| | undiff | 1 | | Grade 1 | 8(22.9%) |
| | unknown | 7 | | | |
| 術前 N | N0 | 18 | | | |
| | N1 | 14 | | | |
| | 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

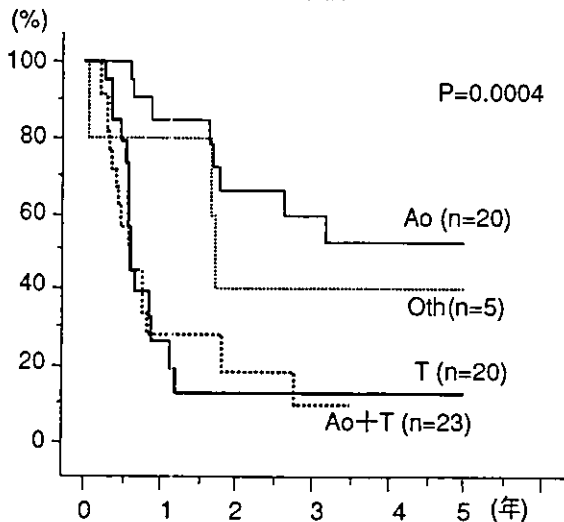
ても有意な相関はなく、局所制御として外科切除に付加する効果は乏しいと考える。ただ、Grade 2 以上の組織学的効果の症例は LN 転移個数が 1 例以外は 3 個以下と少なく (図 3c), 高度 LN 転移陽性症例等対象症例を絞って適用すべきと考え

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

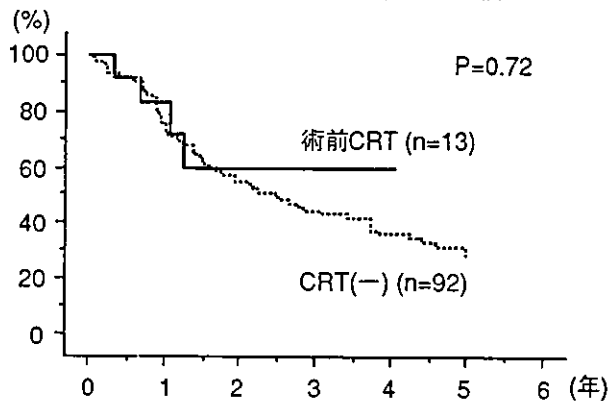
| | 気道浸潤 (+) (n=14) | 気道浸潤 (-) (n=21) |
|----------|--------------------|--------------------|
| 組織学的効果 | | |
| Grade 3 | 1 (7.1%) | 6 (28.5%) |
| Grade 2 | 6 (42.9%) | 14 (66.7%) |
| Grade 1b | 6 (42.9%) | 1 (2.3%) |
| Grade 1a | 1 (7.1%) | 0 (0%) |
| 根治度 | | |
| A | 4 (28.6%) | 13 (61.9%) |
| B | 6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

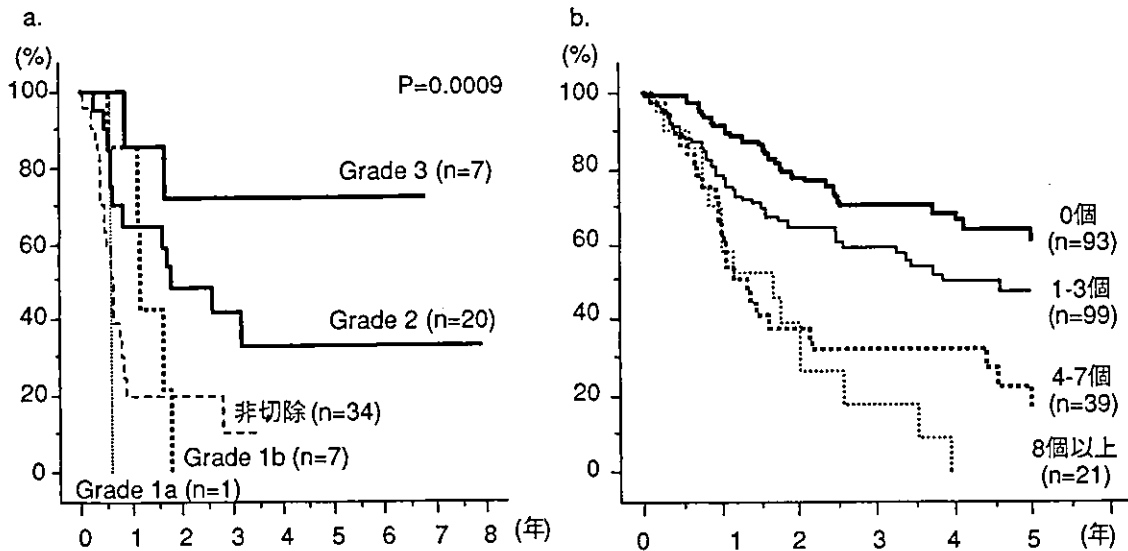
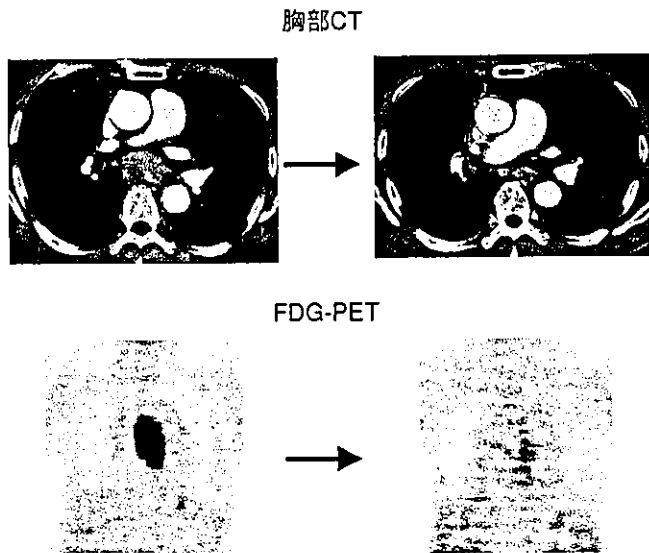
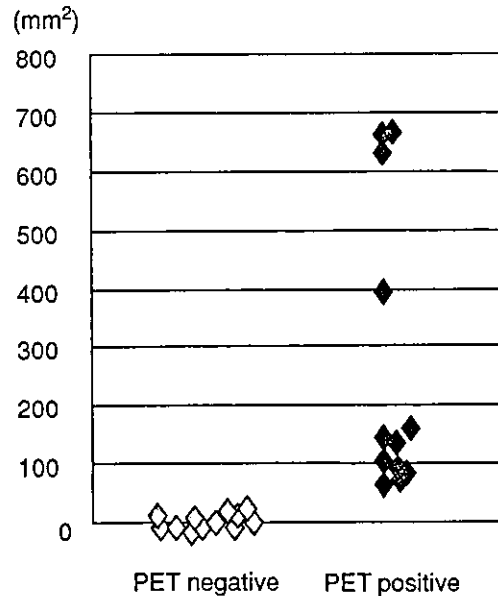


図4 治療成績からみた外科切除の適応
 a: 術前化学放射線療法後手術症例における組織学的効果と予後
 b: 病理組織学的LN転移個数と予後

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



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

viable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)

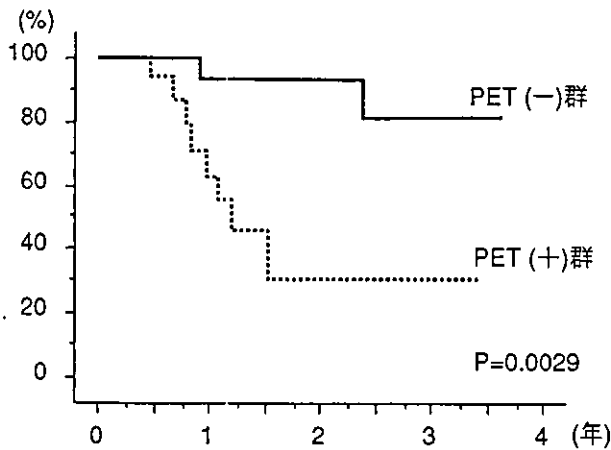


図6 治療後FDG-PET診断と術後遠隔成績

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くない食道癌では、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。

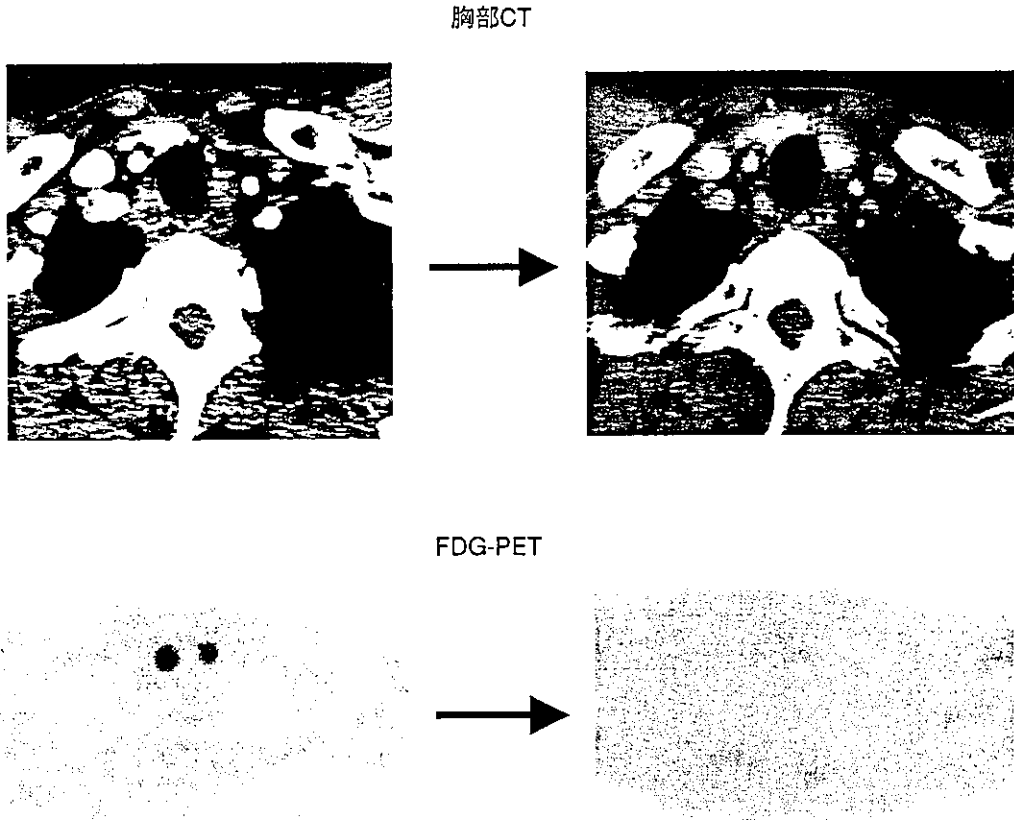
2) 気道系T4症例に対する局所制御効果の向上

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と今後が期待される。

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

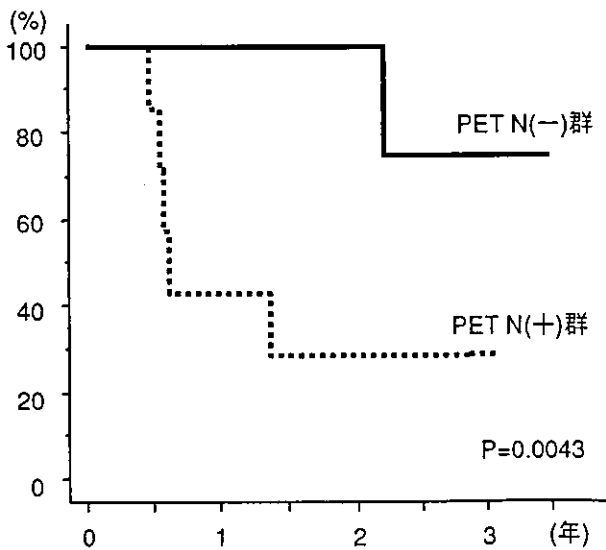


図8 治療後FDG-PETによるN診断と術後遠隔成績

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

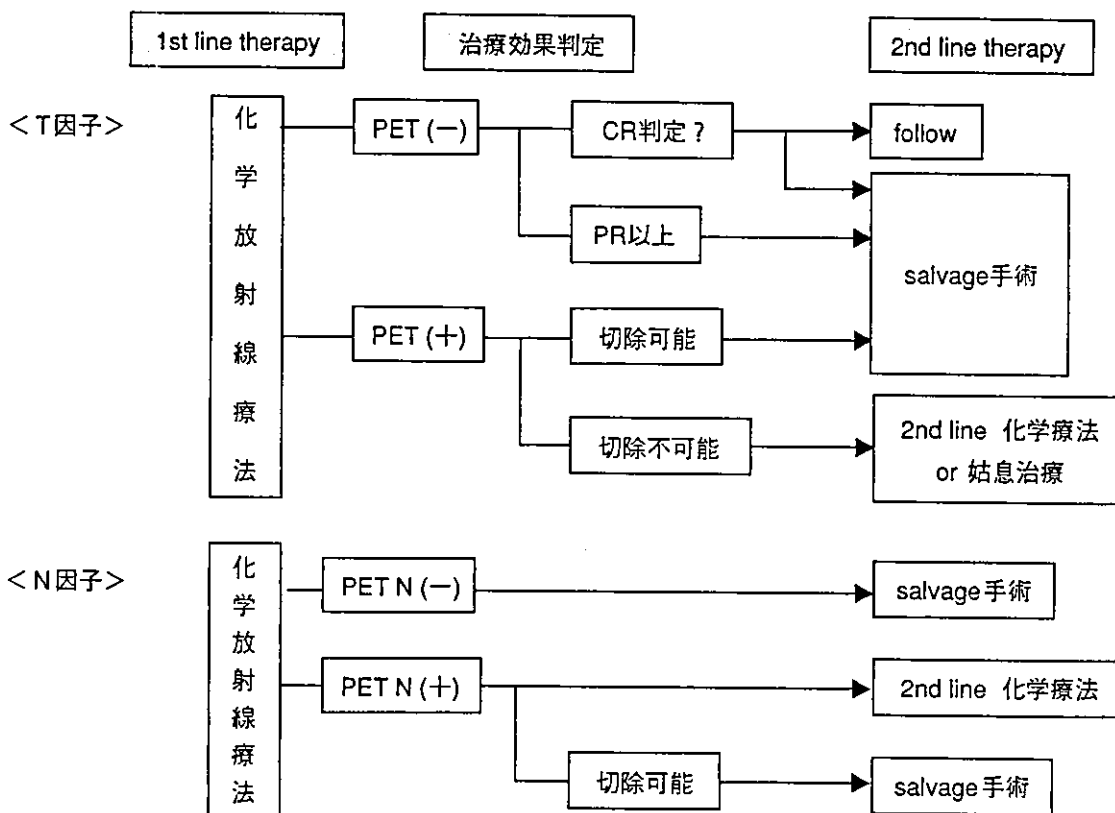


図9 効果判定に基づく 2nd line 治療方針の決定

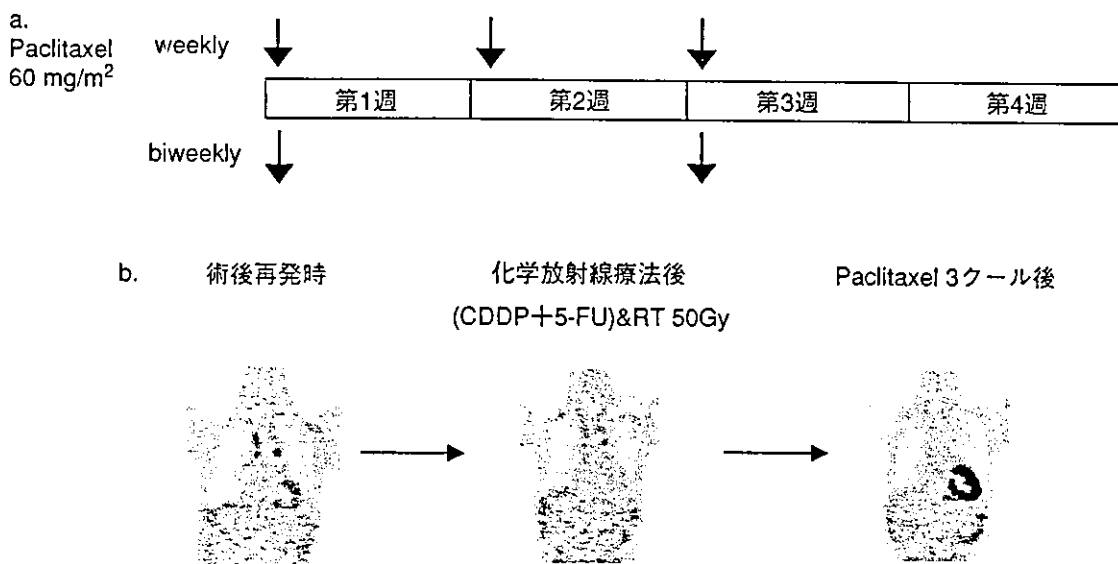


図10 Paclitaxel を用いた 2nd line 化学療法

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

REVIEW ARTICLE

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