

200401349A

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
(臨床研究実施チームの整備)

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 安藤 暢敏

平成17(2005)年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
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（臨床研究実施チームの整備）	----- 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	----- 8
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 10

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業（臨床研究実施チームの整備））
総括研究報告書

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（臨床研究実施チームの整備）

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 FP と放射線 (RT) 同時併用療法の第 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 相試験を計画したが、その後のプロトコールコンセプトの再検討により、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。2004 年 2 月に JCOG 臨床試験審査委員会において 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、24 施設での多施設共同研究が始まった。2005 年 3 月 1 日現在、25 例が登録された。

A. 採択された研究事業での研究概要

日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG)食道がんグループ (JEOG)第 5 次研究により、Stage II, III の中期進行食道がんに対する CDDP/5-FU (FP) による術後補助化療による再発予防効果が初めて示された (Ando N, et al, J Clin Oncol 21:4592-96, 2003)。第 6 次研究として術後補助化療と術前補助化療とのランダム化比較試験 (JCOG 9907) を 2000 年 5 月より開始し、2006 年 5 月には症例登録が終了する予定である。一方、これまで全切除例の 3 分の 1 を占めていた stage IV 症例 (T4, M1lym) の 5 年生存率は 15% と極めて不良で、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。

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。同対象例に対し JEOG は通常用量 FP と放射線 (RT) 同時併用療法の第 II 相試験 (JCOG 9516) を 96~98 年に行った (Ishida K, et al, Jpn J Clin Oncol 34:615-19, 2004)。一方、食道癌を含める各種固形癌で FP の少量連日投与が優れた成績を示すことを rationale として、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。しかしその有効性・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。しかしその後のプロトコールコンセプトの検討により、基本的には第 III 相試験が望ましく、そのためには第 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。

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(Cisplatin 4mg/m²/day を照射日に volus IV 投与、5-FU 200mg/m²/day を月～金に連続投与、放射線は 60Gy/30fr/6w) の劣性(通常用量 FP+RT の優越性)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5年登録、1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。

以上の内容の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。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。

B. 採択された研究事業での研究実績

以下のプロトコール概要に従って研究を進めた。

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 StageⅢ、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～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～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。

4. 研究結果

2004年2月にJCOG0303としてプロトコルが承認され、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。主任研究者施設からは1例登録された。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Grade4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ル改訂を1回行った。

C. 考察

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、現在の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相試験を計画したが、プロトコルコンセプトの再検討により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。

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準が厳しく、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。

D. 健康危険情報

とくになし。

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

JEOG 第6次研究である StageII, III 食道がんに対する術後補助化療と術前補助化療との RCT (JCOG 9907)には、2004 年度には4例（術前化療：2例、術後化療：2例）登録した。他に、Stage I (T1N0M0) 胸部食道がんに対する手術単独と化学放射線療法との RCT を同様に JCOG study として計画し、臨床試験審査委員会によるプロトコール審査中である。これらが臨床試験の他に、アレルギー性結膜炎、アフタ性口内炎、ドライアイ、C型肝炎などを対照とした7件の治験で69症例を扱った。

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

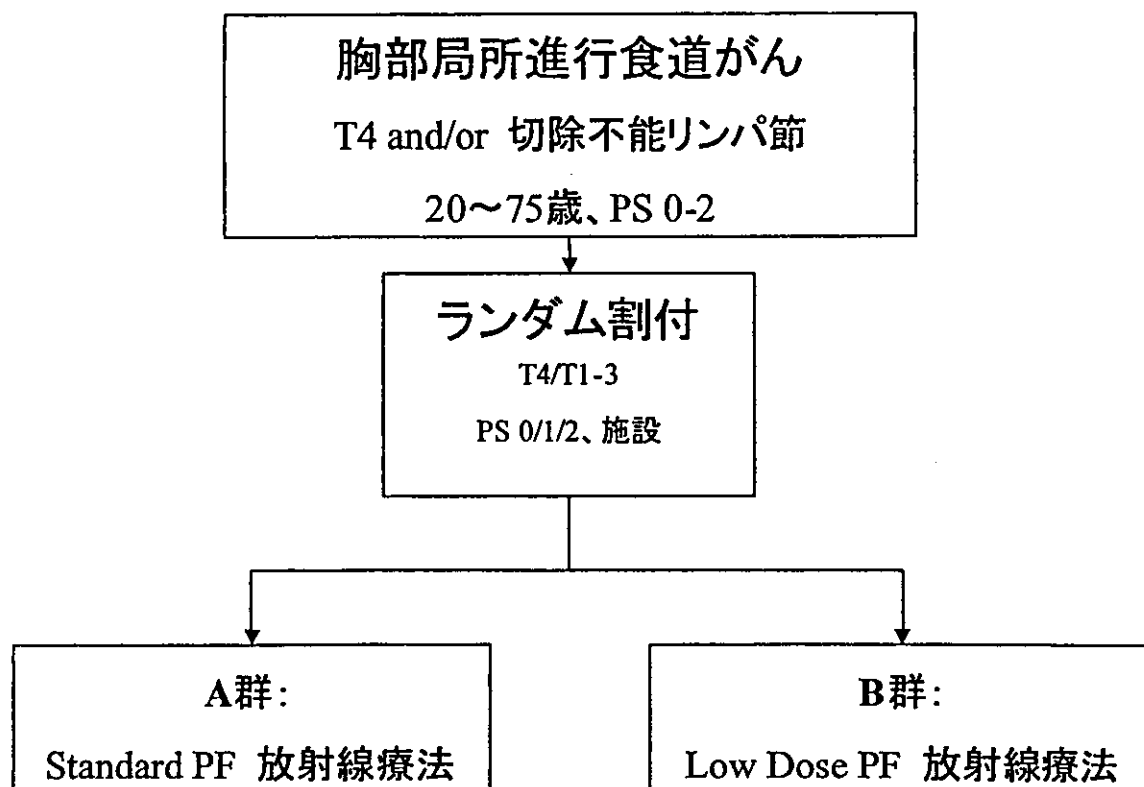
2004 年 1 月 28 日 二次審査提出

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相部分を合わせた総研究期間: 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

雑誌

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
佐藤道夫、 安藤暢敏	食道癌と化学療法	消化器内視鏡	16(12)	1784-1789	2004

特集：最新 進行食道癌の治療

3. 進行食道癌に対する化学療法

佐藤 道夫 安藤 暢敏

3. 進行食道癌に対する化学療法*

佐藤道夫 安藤暢敏**

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

はじめに

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

1. 食道癌に対する化学療法単独治療

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

キーワード：食道癌，化学療法，術前化学療法，術後補助化学療法

* Chemotherapy for advanced esophageal cancer

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

1. 単剤での治療効果

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

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

表1. 食道癌に対する多剤併用化学療法

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

開発されたプラチナ誘導体であり食道癌に対し52%と高い奏効率の報告がある⁶⁾。さらに欧米ではirinotecan (CPT-11), gemcitabine, gefitinib⁷⁾の臨床試験も展開中であり⁸⁾今後が期待されている。

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

2. 多剤併用療法

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

試験が行われ、奏効率41.7%でCRが36例中2例に認められた¹²⁾。

3. 期待される多剤併用療法

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

II. 手術補助療法としての化学療法

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

表2. 食道癌に対する術後補助化学療法のRCT

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

* : (5 years disease free survival)

表3. 食道癌に対する術前補助化学療法のRCT

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

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

1. 術後補助化学療法

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

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

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

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

2. 術前化学療法

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

おわりに

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

◆ ◆ ◆ 文献 ◆ ◆ ◆

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

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

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

- with locally advanced metastatic esophageal cancer ; a preliminary report. Semin Oncol 24 : 77-81, 1997
- 14) Ilson DH, Ajani J, Bhalla K et al : Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 16 : 1826-1834, 1998
 - 15) Ilson DH, Saltz, Eizinger P et al : Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. J Clin Oncol 17 : 3270-3275, 1999
 - 16) Scullin P, Millar J, Dunlop et al : A phase II trial of gemcitabine (gem) & cisplatin (cis) in advanced esophageal cancer (AEC). J Clin Oncol 22 [Suppl] : 322, 2004
 - 17) Muro K, Ando N, Nishimaki T et al : A phase II study of nedaplatin and 5-fluorouracil in metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus ; the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial (JCOG 9905). Proc ASCO 22 : 277, 2003
 - 18) Japanese Esophageal Oncology Group : A comparison of chemotherapy and radiotherapy as adjuvant treatment to surgery for esophageal carcinoma. Chest 104 : 203-207, 1993
 - 19) Ando N, Iizuka T, Kakegawa T et al : A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus ; the Japan clinical oncology group study. J Thorac Cardiovasc Surg 114 : 205-209, 1997
 - 20) Ando N, Iizuka T, Ide H et al : Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus ; a Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9204). J Clin Oncol 21 : 4592-4596, 2003
 - 21) Pouliquen X, Levard H, Hay JM et al : 5-fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus ; a multicenter randomized trial Ann Surg 223 : 127-133, 1996
 - 22) Roth JA, Pass HI, Flanagan MM et al : Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine, and bleomycin for carcinoma of the esophagus. J Thorac Cardiovasc Surg 96 : 242-248, 1988
 - 23) Law S, Fok M, Chow S et al : Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus ; a prospective randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg 114 : 210-217, 1997
 - 24) Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF et al : Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. N Engl J Med 339 : 1979-1984, 1998
 - 25) Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party : Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer ; a randomized controlled trial. Lancet 359 : 1727-1733, 2002

よくわかる 改訂第3版 人工呼吸管理テキスト

●編集
 並木昭義 札幌医科大学教授
 氏家良人 岡山大学教授



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

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

nkdo 南江堂

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

食道癌と化学療法

佐藤道夫 安藤暢敏

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

key words: 食道癌, 化学療法, 化学放射線療法

はじめに

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

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

I. 化学療法

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

1. 単独治療としての化学療法

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

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

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

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

表 1 食道癌に対する多剤併用化学療法

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

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

表 2 食道癌に対する手術補助療法に関する第Ⅲ相試験

術後補助化学療法 vs 手術単独

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

*: 5 Y Disease Free Survival

術前補助化学療法 vs 手術単独

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

術前補助化学放射線療法 vs 手術単独

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

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

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

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

2. 手術補助療法としての化学療法

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

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

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

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

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

Ⅱ. 化学放射線療法

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

化学放射線療法は, 化学療法が有する放射線増感

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

1. 根治的放射線療法

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

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

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

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

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

2. 術前補助化学放射線療法

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

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

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

III. 化学放射線療法における内視鏡検査の役割

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

おわりに

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