

5) 食道癌の化学療法

表3 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 ¹¹⁾	CDDP/BLM/VDS×2	17	35	12	47/6	9	25(5-Y)
	Surg. alone	19	21	0		9	5
Schlag ¹²⁾	CDDP/5-FU×3	24	79	19	47/5	8	—
	Surg. alone	24	70	10		9	—
Kelsen ¹³⁾	CDDP/BLM/VDS×3	48	58	11	55/6	10.4	—
	RT 55 Gy	48	65	13.5		12.4	—
Law ¹⁴⁾	CDDP/5-FU×2	74	89	8.3	58/7	16.8	44(2-Y)
	Surg. alone	73	95	8.7		13	31
Kok ¹⁶⁾	CDDP/VP-16×2	74	92	—	36/—	18.5	—
	Surg. alone	74	85	—		11	—
Kelsen ¹⁵⁾ (RTOG) (SWOG)	CDDP/5-FU×3	213	76	6	—	14.9	35(2-Y)
	Surg. alone	227	89	6	—	16.1	37
Clark ¹⁷⁾ (MRC)	CDDP/5-FU×3	400	78	10	—	17.2	43(2-Y)
	Surg. alone	402	70	11	—	13.3	34

— : not stated

学的に検証するために、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の食道がんグループ (JEOG) において多施設共同でランダム化比較試験 Randomized Controlled Trial (RCT) を継続して行ってきた。本稿では補助化学療法の現状や controversy について JEOG やがん臨床試験先進国の欧米での RCT の成績を中心に述べる。

1. 術前補助化学療法 Neoadjuvant chemotherapy

1) 術前化療の理論的根拠

術前化療の有利な点は 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、あるいは術前化療施行期間中に有効な局所コントロールが遅れ、転移による広がりを助長する、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。

欧米での食道癌治療は、本邦に比較し 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 により最初の pilot trial が始められた¹⁰⁾。これまでに報告された術前化療の第Ⅱ相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。これらの結果より術前化療

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 が行なわれるようになった。

2) 手術単独との RCT

初期の M.D. Anderson の Roth ら¹¹⁾の報告を嚆矢として Heiderberg の Schlag ら¹²⁾, Sloan Kettering の Kelsen ら¹³⁾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¹⁴⁾は、扁平上皮癌を対象にさらに大規模な RCT (CDDP/5-FU2 コースの術前化療 vs 手術単独)を行ったが、50% 生存期間 Median survival term (MST) は 16.8 カ月/13 カ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 RCT¹⁵⁾ (CDDP/5-FU3 コースの術前化療 233 例 vs 手術単独 234 例)においても生存率 (MST14.9 カ月/16.1 カ月, 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 RCT¹⁶⁾ (CDDP/Etoposide の術前化療 vs 手術単独)にみられるが、その手術単独群の MST は 11 カ月と極めて不良で

5) 食道癌の化学療法

その有効性は一概に認め難い。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)の成績¹⁷⁾では、MSTが17.2カ月/13.3カ月、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1988~91年に行った第4次RCT¹⁸⁾(術後CDDP/VDS2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RCT¹⁹⁾(術後CDDP80mg/m²+5-FU800mg/m²2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%($p=0.051$)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、over all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まれであるが、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RCT²⁰⁾がフランスで施行された。結果はMSTは14カ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の投与方法も単回と5日間投与方法が混在し、コース数もまちまちであった。

文 献

- 1) Ajani JA: Current status of new drugs and multidisciplinary approaches in patients with carcinoma of the esophagus. *Chest*, 113 (1 suppl): 112S-119S, 1998.
- 2) 長瀬通隆, 大津 敦: 切除不能あるいは再発食道癌の化学療法および放射線化学療法. *消化器病セミナー*, 80: 43-52, 2000.
- 3) Ajani 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.
- 4) 北川雄光, 安藤暢敏, 小澤壮治, 他: 化学療法の臨床前線 食道癌. *総合臨床*, 50: 245-250, 2001.
- 5) Bleiberg H, Conroy T, Paillet B, et al.: Randomized phase II study of cisplatin and 5-FU versus cisplatin alone in advanced squamous cell esophageal cancer. *Eur J Cancer*, 33: 1216-120, 1997.
- 6) Ilson DH, Kelsen DP: Combined modality therapy in the treatment of esophageal cancer. *Semin Oncol*, 21: 493-507, 1994.
- 7) Iizuka T, Kakegawa T, Ide H, et al.: Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: A Japanese Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol*, 22: 172-176, 1992.
- 8) Ilson DH, et al.: Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil and cisplatin in patients with advanced carcinoma of esophagus. *J Clin Oncol*, 16: 1826-1834, 1998.
- 9) Kelsen DP, et al.: A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with locally advanced metastatic esophageal cancer: a preliminary report. *Semin Oncol*, 24 (Suppl 19): 77-81, 1997.
- 10) Reed CE: Neoadjuvant therapy of esophageal carcinoma. *Chest Surg Clin N Am*, 4: 299-314, 1994.
- 11) Roth JA, Pass HI, Flanagan MM, et al.: Randomized clinical trial of pre operative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 96: 242-248, 1988.
- 12) Schlag P: Preoperative chemotherapy in localized squamous cell carcinoma of the esophagus: Results of a prospective randomized trial. *Eur J Cancer*, 27: S76, 1991.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Kok TC, Lanschot Jv, Siersema PD, et al.: Rotter-

5) 食道癌の化学療法

- dam 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.

CHEMOTHERAPY FOR THE PATIENTS WITH ESOPHAGEAL CANCER

Nobutoshi Ando and Chih-Horng Shih

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

The combination of cisplatin and continuous-infusion 5-fluorouracil is the standard regimen for the treatment of both squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Paclitaxel has shown favorable results as a single agent or in combination with cisplatin. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in terms of survival benefit remains controversial despite large-scale, randomized, controlled trials comparing it with surgery alone. The disease-free survival benefit of postoperative adjuvant chemotherapy was recognized in a Japan Clinical Oncology Group randomized controlled trial in comparison with surgery alone.

特集 抗悪性腫瘍薬の適応とリスクベネフィット

癌治療適応のパラダイムシフト
—手術から非手術へ—

安 藤 暢 敏

別 刷

日本医師会雑誌

第130巻・第7号

平成15(2003)年10月1日

癌治療適応のパラダイムシフト

—手術から非手術へ—

安藤暢敏*

キーワード ● 食道癌 根治手術 化学放射線療法

はじめに

本邦におけるこれまでの固形癌治療，特に消化器癌治療は，多くの場合外科手術が選択され，肝細胞癌を除き圧倒的に外科主導で行われてきた。癌に対する根治手術は，いうまでもなく癌腫の完全切除と系統的リンパ節郭清によって治療を目指すものであり，その rationale は，転移頻度が高い部位のリンパ節郭清によって，リンパ節再発の危険性を軽減できるという考え方である。臓器により，時代により根治性を追究した結果として行き着くところが拡大根治手術であり，それに対する retrospective な検討から，根治性を損なわずに手術侵襲を小さくする縮小手術が工夫されてきた。近年の鏡視下手術や sentinel node navigation surgery¹⁾なども，その努力の成果の1つである。

消化器癌のなかでも胃癌，大腸癌などの消化管癌治療では，通過障害を改善するため，あるいは貧血の進行を防ぐなどの目的で，根治性は望めない姑息切除も含め開腹による切除手術が比較的多く行われている。一方，食道癌治療では，姑息切除とはいえ開胸開腹の大きな侵襲が

避けられないこと，放射線療法，化学療法などの非外科的治療による効果が目覚ましいなどの理由から，従来の外科手術一辺倒ではなく，多くの有効な治療選択肢の組み合わせを駆使する治療体系にシフトしつつある。

本稿ではこの食道癌を例に，癌治療のパラダイムシフトの現在と近未来について述べる。

I. 外科手術が適応となる食道癌

日本食道疾患研究会(現日本食道学会)では，現時点で最も妥当と考えられる食道癌の標準的な治療法を推奨するために，『食道癌治療ガイドライン』²⁾を作成し，2002年12月に出版した。そこに示された食道癌根治術(食道切除・再建，リンパ節郭清)の適応となる進行度は，壁深達度 T1a-N(+), T1b, T2, T3 であり(表1)，T1a [深達度が粘膜筋板まで，粘膜癌(m癌)]のうち深達度亜分類の m1, m2 (粘膜固有層までにとどまるもの)は内視鏡的粘膜切除術(EMR; endoscopic mucosal resection)が絶対的適応で第1選択となる。T4(気管，気管支，大動脈などの隣接周囲臓器へ直接浸潤する深達度)あるいはN4(頸部の一部や腹腔動脈周囲などの遠隔リンパ節転移例)，M1(遠隔臓器転移例)は，以下に述べる根治術の適応とはならない。

● 胸部食道癌根治術(ガイドラインの要約)

切除：右開胸による胸腹部食道全摘，胃小弯リンパ節を含めた小弯側切除，胸部下部食道の表在癌では中下部食道切除も可。

リンパ節郭清：胸部上部食道(Ut)では頸・



*あんどう・のぶとし：東京歯科大学市川総合病院教授(外科)。昭和46年慶應義塾大学医学部卒業。平成2年慶應義塾大学医学部講師(外科)。平成5年同病院一般・消化器外科副部長。平成12年同大助教授(外科)。平成13年現職。主研究領域/食道癌の外科治療，食道癌の集学的治療。

表1 食道癌の進行度と治療方法の選択

深達度とリンパ節転移	通常行われている治療法	臨床ですでに行われているが、まだevidenceの乏しいもの
Tis, T1a-N(-)	EMR	化学放射線療法 胸腔鏡・腹腔鏡下 食道切除・再建術
T1a-N(+)	食道切除・再建術 リンパ節郭清 化学放射線療法	胸腔鏡・腹腔鏡下 食道切除・再建術
T1b-N(-)	食道切除・再建術 リンパ節郭清 EMR 化学放射線療法	
T1b-N(+)	食道切除・再建術 リンパ節郭清 化学放射線療法	
T2, T3	食道切除・再建術 リンパ節郭清 化学放射線療法	
T4	姑息手術 化学放射線療法 ステント挿入術	
N4, M1	姑息手術 化学放射線療法	

(日本食道癌学会編：食道癌治療ガイドライン，2002より引用)

胸・腹の3領域郭清，中部(Mt)でも同様であるが，頸部郭清のためのアプローチについては胸腔内から/頸部からと controversial である。下部(Lt)に関しても意見の一致はみられない。

再建：胸骨後経路で再建臓器として胃の挙上が最も標準的。

ただし，ガイドラインには上記の食道癌根治術が適応となる T1a-N(+), T1b, T2, T3 に，“通常行われている治療法”として化学放射線療法も併記されている。

II. T4 食道癌に対する標準治療

【全国食道がん登録調査報告】(1988～1994年症例，1998年発行)⁹⁾によれば，外科的切除例の治療成績は5年生存率で40%を超えるまでに向上してきている。しかし，T4, N4などの局所進行食道癌では腫瘍の完全切除が不可能であ

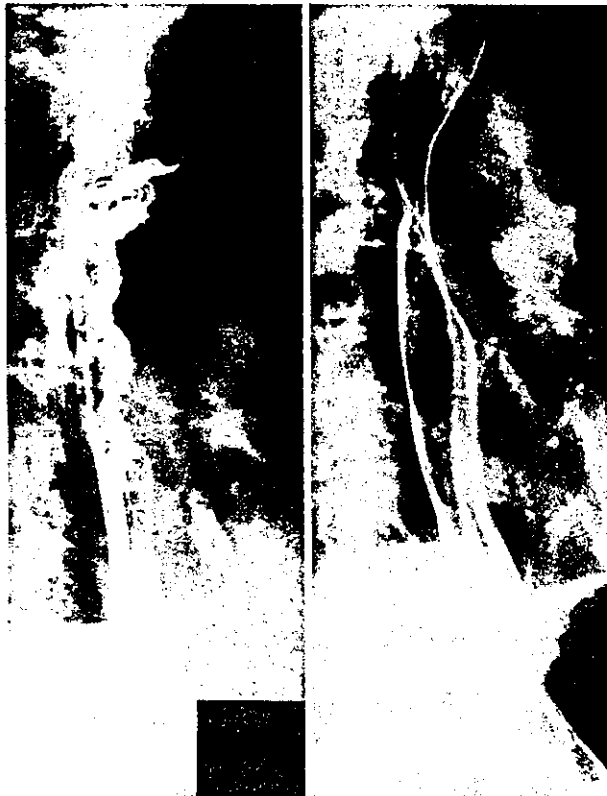
り，不完全切除例の予後は生存期間中央値は約6か月，5年生存率は5～8%ときわめて不良である。数%の治癒しか得られないにもかかわらず開胸開腹という過大な侵襲を加える外科手術は，遠隔成績と術後QOLを考慮すれば，不完全切除に終わりうる症例に対する妥当な治療法とは言い難い。しかも，これら姑息切除例は全切除例のおよそ20%を占め，治療成績の改善が急務である。

食道癌に対する非外科的治療として，1980年代から欧米では放射線と化学療法を同時併用する化学放射線療法の臨床試験が積極的に行われた。1997年に Al-Sarraf ら¹⁰⁾は，扁平上皮癌が主体の T1～3, N0～1, M0 食道癌に対して化学放射線療法群(シスプラチン/5-FU [フルオロウラシル]+放射線 50Gy+同じレジメンの化学療法を2コース追加)と放射線単独群(64Gy)のランダム化比較試験(RCT)を行い，放射線単独群に対して化学放射線療法群が生存期間中央値(9.3か月 vs 14.1か月)，5年生存率(0% vs 27%)で，有意に優れているとの結果を報告した。

米国での実地医療の pattern of care study (PCS)¹¹⁾においても，食道癌治療として根治目的の化学放射線療法が最も多く行われ，非外科的治療の標準治療となっている。

本邦においても1992～94年にがん集学的治療財団の共同研究として，T4, M1LYM(縦隔，胃周囲の所属リンパ節以外の遠隔リンパ節転移例)切除不能・再発食道癌を対象として，放射線療法30Gyにsequentialにシスプラチン/5-FUを併用し2コース行う化学放射線療法の第II相試験¹²⁾が行われた。その結果，45例中CR(complete response)が5例(CR率11%)，PR(partial response)が24例で奏効率は64%であった。

それに引き続きJCOG (Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ)食道がんグループでは，同様なstageを対象に放射線療法とシスプラチン/5-FUを同時併用する第II



左：化学放射線療法前. 胸部上部～中部食道に長径 12 cm の Type 3 の病変。
 右：(シスプラチン/5-FU+30Gy 放射線療法)×2 コース後。



上：化学放射線療法前. 左右主気管支膜様部と広く接し，左主気管支は大きく偏位し，気管支浸潤が疑われる。
 下：化学放射線療法後. 腫瘍の著明な縮小が認められ根治手術が施行できた. 組織学的 CR であった。

図1 71歳，男性. 食道 X 線造影 (左段) と CT 像 (右段)

相試験 (JCOG9516) を，また大津らは放射線療法 60Gy と分割投与したシスプラチン/5-FU を 2cycle 同時併用した化学放射線療法の第 II 相試験⁷⁾を行い，評価法は異なるものの，CR 率はそれぞれ 15%，30%，生存率は 31.5% (2 年生存率) と 23% (3 年生存率) であった. 治療による毒性も対象の進行度を考慮すれば許容範囲内で，耐容可能と考えられた. 大津らの成績は同一施設内の同様な stage 症例に対する過去の外科手術の成績に匹敵するものであり，根治的放射線療法がこの stage に対する標準治療になりうることを示唆した.

上記より，本邦でも局所進行食道癌に対する標準治療はシスプラチン/5-FU を同時併用した化学放射線療法であり，大多数の施設で化学放射線療法などの非外科的治療が中心となってい

る (図 1). 現在の検討課題は放射線と併用する化学療法の投与方法，投与量などである.

III. stage I (T1N0) 食道癌に対する標準治療

食道表在癌 (壁深達度 T1) に対する治療は，近年では T1a (m 癌) には，そのリンパ節転移陽性率が低いことから，原発腫瘍のみの切除となる EMR でも十分根治性がある治療とされている. 前述したように「食道癌治療ガイドライン」では，T1a のうち深達度亜分類の m1, m2 を EMR の絶対的適応としているが，m3 (粘膜筋板にまで達するもの) および T1b (粘膜下層癌) のなかの sm1 は，患者が外科手術を望まない場合や全身状態から根治手術不能と判断された症例では EMR の相対的適応としている.

しかし T1b で、より深部の sm に浸潤した食道癌 (sm2, sm3) のリンパ節転移率は 40~50% と高率で、しかもその転移部位は、より進行した癌と同様に頸部を含めた広い範囲に及んでいる。さらに画像診断を用いたリンパ節転移の陽性診断率は 70%、陰性診断率 60% と決して精度は高くはなく、臨床的にリンパ節転移がないと診断される症例においても、組織学的に転移を有する可能性があるため、そのリンパ節の遺残をなくすために広範囲リンパ節郭清が行われているのが現況である。したがって本邦では、表在癌といえども臨床的に T1b と診断される食道癌の標準的治療は、リンパ節郭清を伴う食道切除術である。

このリンパ節郭清を伴う食道切除術は、stage I (T1N0) 食道癌に対する標準的治療と認識されてはいるものの、stage II 以上と同一の開胸開腹による手術が過大侵襲ではないかという疑問と、最近の進行食道癌に対する化学放射線療法の良い成績を勘案して、非外科的治療の化学放射線療法で治療を行うことが計画された。

JCOG 食道がんグループでは、比較的早期の進行度でありながら EMR の適応外で、外科手術が根治的治療と考えられている臨床病期 I 食道扁平上皮癌を対象として、放射線とシスプラチン/5-FU 同時併用療法の第 II 相臨床試験 (JCOG 9708)⁹⁾を行った。1997 年 12 月~2000 年 7 月に 72 例の症例登録を行い、長期成績解析のために現在も症例追跡中である。CR は 69 例 (CR 率 96%) で、腫瘍遺残が 3 例に認められたが全例に外科的切除術が行われた。

登録終了 2 年の時点で、CR 後の再発、新病変出現は 30 例と比較的多数に認められたが、21 例は根治可能病変であった (EMR やアルゴンプラズマ凝固術: 13 例、外科的切除術 salvage surgery: 6 例)。根治切除不能病変での再発は 9 例で、化学療法や追加放射線治療が行われた。対象病変が小さいので放射線照射野も比較的狭

く、したがって有害事象は軽微であった。ただし放射線肺臓炎、胸水貯留、心嚢液貯留などの悔りがたい晩期毒性は軽視できない。死亡例は原病死 7 例、他病死 4 例の計 11 例で、2 年生存率は 93% と短期的な生存成績は良好であった。この生存成績は同じ臨床病期を対象としたこれまでの外科手術成績⁹⁾とほぼ同等である。

以上から、stage I (T1N0) 食道癌に対する化学放射線療法は、CR 率が高く、短期的な生存成績では歴史的対照である外科手術とほぼ同等であった。再発、新病変も決して少なくはないが、適切な二次治療によって多くの症例は治癒可能で、この stage に対する化学放射線療法の生存成績や低侵襲性はきわめて有望であり、何よりも切除手術に伴う臓器犠牲がないことは大きな魅力である。

しかし、この第 II 相臨床試験 (JCOG 9708) の結果によって、この stage に対する標準治療がこれまでのリンパ節郭清を伴う食道切除術から化学放射線療法へは変わりえない。化学放射線療法が本当に外科的切除術に取って代わることができるか否かは、RCT による科学的な検証が必要である。JCOG 食道がんグループでは、stage I (T1N0) 食道癌に対する外科手術 vs 化学放射線療法の RCT を現在計画中である。

おわりに

外科的治療から非外科的治療へ現在進行中、あるいは近未来の癌治療のパラダイムシフトについて、T4 あるいは stage I (T1N0) 食道癌を例に述べた。癌の非外科的治療が標準治療として確立すると、それによる再発例に対する救済手術 salvage surgery という新しい外科手術の概念が生まれ、検討課題となる。

文 献

- 1) Cochran AJ, Roberts AA, Saida T: The place of lymphatic mapping and sentinel node biopsy in oncology. *Int J Clin Oncol* 2003; 8: 139-150.

- 2) 日本食道疾患研究会編：食道癌治療ガイドライン。金原出版，東京，2002。
- 3) 日本食道疾患研究会編：全国食道がん登録調査報告。日本食道疾患研究会，1998。
- 4) Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, *et al* : Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer : an intergroup study. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 277—284.
- 5) Coia LR, Minsky BD, Berkey BA, *et al* : Outcome of patients receiving radiation for cancer of the esophagus : results of the 1992—1994 Patterns of Care Study. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 455—462.
- 6) Ishida K, Iizuka T, Ando N, *et al* : Phase II study of chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus : nine Japanese institutions trial. *Jpn J Clin Oncol* 1996 ; 26 : 310—315.
- 7) Ohtsu A, Boku N, Muro K, *et al* : Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2915—2921.
- 8) Kato H, Udagawa H, Ando N, *et al* : A phase II trial of chemo-radiotherapy in patients with stage I esophageal squamous cell carcinoma : Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9708). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 ; 22 : 286.
- 9) Igaki H, Kato H, Tachimori Y, *et al* : Clinicopathologic characteristics and survival of patients with clinical Stage I squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus treated with three-field lymph node dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001 ; 20 : 1089—1094.

Surgery Plus Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Localized Squamous Cell Carcinoma of the Thoracic Esophagus: A Japan Clinical Oncology Group Study—JCOG9204

By Nobutoshi Ando, Toshifumi Iizuka, Hiroko Ide, Kaoru Ishida, Masayuki Shinoda, Tadashi Nishimaki, Wataru Takiyama, Hiroshi Watanabe, Kaichi Isono, Norio Aoyama, Hiroyasu Makuuchi, Otsuo Tanaka, Hideaki Yamana, Shunji Ikeuchi, Toshiyuki Kabuto, Kagami Nagai, Yutaka Shimada, Yoshihide Kinjo, and Haruhiko Fukuda

Purpose: We performed a multicenter randomized controlled trial to determine whether postoperative adjuvant chemotherapy improves outcome in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing radical surgery.

Patients and Methods: Patients undergoing transthoracic esophagectomy with lymphadenectomy between July 1992 and January 1997 at 17 institutions were randomly assigned to receive surgery alone or surgery plus chemotherapy including two courses of cisplatin (80 mg/m² of body-surface area × 1 day) and fluorouracil (800 mg/m² × 5 days) within 2 months after surgery. Adaptive stratification factors were institution and lymph node status (pN0 versus pN1). The primary end point was disease-free survival.

Results: Of the 242 patients, 122 were assigned to surgery alone, and 120 to surgery plus chemotherapy. In the

surgery plus chemotherapy group, 91 patients (75%) received both full courses of chemotherapy; grade 3 or 4 hematologic or nonhematologic toxicities were limited. The 5-year disease-free survival rate was 45% with surgery alone, and 55% with surgery plus chemotherapy (one-sided log-rank, $P = .037$). The 5-year overall survival rate was 52% and 61%, respectively ($P = .13$). Risk reduction by postoperative chemotherapy was remarkable in the subgroup with lymph node metastasis.

Conclusion: Postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and fluorouracil is better able to prevent relapse in patients with esophageal cancer than surgery alone.

J Clin Oncol 21:4592-4596. © 2003 by American Society of Clinical Oncology.

DURING THE past two decades, surgery has improved the survival of patients with advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (pathologic stage IIA to IV). Nonetheless, the 5-year survival rate remains relatively modest at less than 40%.¹ The radical surgical treatment of esophageal carcinoma includes transthoracic esophagectomy with extensive lymphadenectomy,² which is the standard surgical treatment in Japan. As invasiveness of this procedure approaches the limit of tolerability for patients, more aggressive surgery is precluded. Therefore, to improve outcome for esophageal cancer patients, effective multimodality treatment must be developed.

When the Japan Esophageal Oncology Group (JEOG), a subgroup of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG),³ compared surgery alone with postoperative adjuvant chemotherapy using a combination of cisplatin and vindesine, no additive effect on survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) was obtained beyond survival with surgery alone (JCOG8806).⁴ However, poor results of a JEOG phase II study (JCOG8703)⁵ of cisplatin and vindesine for patients with advanced esophageal cancer suggested that this particular combination of chemotherapy had only a modest effect. In contrast, a JEOG phase II study (JCOG8807)⁶ of cisplatin and fluorouracil

From the Department of Surgery, Keio University School of Medicine; National Oji Hospital; the Department of Surgery, Tokyo Women's Medical University; the Department of Surgery, National Cancer Center Hospital; the Department of Surgery, National Tokyo Medical Center; the Department of Surgery, Tokyo Medical and Dental University Faculty of Medicine; the Japan Clinical Oncology Group Data Center, Cancer Information and Epidemiology Division, National Cancer Center Research Institute, Tokyo; the Department of Surgery, Iwate Medical College, Morioka; the Department of Thoracic Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya; the Department of Surgery, Niigata University Faculty of Medicine, the Department of Surgery, Niigata Cancer Center Hospital, Niigata; the Department of Surgery, National Shikoku Cancer Center Hospital, Matsuyama; the Department of Surgery, Chiba University Faculty of Medicine, Chiba; the First Division of Surgery, Kunagawa Cancer Center, Yokohama; the Department of Surgery, Tokai University Faculty of Medicine, Isehara; the Department of Surgery, Kurume University School of Medicine, Kurume; the Department of Surgery, Osaka Medical Center and Cardiovascular Dis-

eases, Osaka; the Department of Surgery, Kyoto University Faculty of Medicine, Kyoto; the Health Information & Epidemiology, Okinawa Prefectural College of Nursing, Okinawa, Japan.

Submitted December 16, 2002; accepted September 12, 2003.

Supported by a Grant-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (5S-1, 8S-1, 11S-3, 11S-4) and from the Second Term Comprehensive 10-Year Strategy for Cancer Control (H10-Gan-027, H12-Gan-012).

Presented in part at the 35th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Atlanta, GA, May 15-18, 1999.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest are found at the end of this article.

Address reprint requests to Nobutoshi Ando, MD, The Department of Surgery, Tokyo Dental College, Ichikawa General Hospital, 5-11-13 Sugano, Ichikawashi, Chiba, 272-8513 Japan; e-mail: nando@tdc.ac.jp.

© 2003 by American Society of Clinical Oncology.

0732-183X/03/2124-4592/\$20.00

demonstrated a promising response rate of 36%. We therefore initiated a randomized controlled trial to determine whether postoperative adjuvant chemotherapy using a combination of cisplatin and fluorouracil has an effect on disease-free survival and overall survival that is additive with the survival benefit of transthoracic esophagectomy including lymphadenectomy.

PATIENTS AND METHODS

Patients were entered onto this study according to the following eligibility criteria: 1) histologically proven squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus; 2) no microscopic residual tumor (R0); 3) pathologic stages IIA, IIB, III, or IV due to distant node involvement (M1 lym) only; 4) an Eastern Cooperative Oncology Group performance status [PS] of 0 to 2; 5) an age of 75 years or younger; 6) an essentially normal clinical laboratory profile (WBC \geq 4,000/mm³; hemoglobin \geq 10g/dL; platelet count [Plt] \geq 100,000/mm³; total serum bilirubin \leq 1.2 mg/dL; AST and ALT no higher than twice the normal level; creatinine [CRTN] \leq 1.2 mg/dL; creatinine clearance [CCr] \geq 60 mL/min; arterial oxygen tension \geq 65 Torr; and 7) oral or written informed consent obtained before randomization in accordance with JCOG policy in 1992. Patients were ineligible if they had an additional synchronous or metachronous cancer.

After assessment of pathologic findings in the resected specimens, patients were randomly assigned to two arms within 2 months following surgery: no further treatment (surgery alone; arm A) and postoperative chemotherapy (surgery plus chemotherapy; arm B). A minimization method was used so institution and pathologic lymph node status (pN0 v pN1) would be balanced. Randomization was performed centrally at the JCOG Data Center (JCOG DC), with the order transmitted by telephone or fax.

Surgery

Patients enrolled onto this study had undergone right or left thoracotomy for curative resection by total or subtotal thoracic esophagectomy, as well as regional lymphadenectomy. No patient underwent transhiatal esophagectomy. Regional lymph nodes included not only mediastinal (paraesophageal, paratracheal, subcarinal, supradiaphragmatic, and posterior mediastinal lymph nodes) but also perigastric nodes, so regional lymphadenectomy represented at least a two-field lymphadenectomy. Dissection of distant lymph nodes such as cervical nodes (cervical paraesophageal, deep cervical, and supraclavicular lymph nodes), representing a three-field lymphadenectomy,² or celiac nodes, was considered acceptable for study inclusion. Esophageal reconstruction was performed using the stomach, colon, or jejunum.

Chemotherapy

In arm B, cisplatin at a dose of 80 mg/m² of body-surface area was given by slow drip infusion for 2 hours on day 1; fluorouracil was administered at a dose of 800 mg/m² of body surface area by continuous infusion on days 1 through 5. Two courses of chemotherapy were given, separated by a 3-week interval.

The second course of chemotherapy was suspended for WBC $<$ 2,000/mm³, Plt $<$ 50,000/mm³, CRTN $>$ 1.5 mg/dL, or CCr $<$ 40 mL/min. The dose of cisplatin was decreased by 50% in cases where 1.2 mg/dL was less than CRTN \leq 1.5 mg/dL or 40 mL/min \leq CCr less than 60 mL/min. The dose of fluorouracil was decreased by 50% in cases where 2,000/mm³ \leq WBC less than 4,000/mm³ or 50,000/mm³ \leq Plt less than 100,000/mm³. Adverse events were classified according to WHO toxicity criteria.⁷

Study Design and Statistical Analysis

This trial was designed as a multicenter prospective randomized phase III study, and the study protocol was approved by the Clinical Trial Review Committee of the JCOG and the institutional review board of each participating institution that had already established an institutional review board by 1992.

The primary end point was disease-free survival. The secondary end points were overall survival and toxicities. This study was designed to include 290 randomly assigned patients over 5-year accrual with 5 years of additional follow-up to detect a 13% improvement in 5-year disease-free survival (40% in arm A v 53% in arm B), with a one-sided alpha of 0.05 and 0.80.

Clinicopathologic parameters are expressed according to the tumor-node-metastasis system Classification of the International Union Against Cancer.⁸

Overall survival was measured from the date of surgery to the date of death or last follow-up, and censored at the last contact date in surviving patients. Disease-free survival was measured from the date of randomization to the date of first evidence of relapse or death as a result of any cause, whichever was observed first. For patients who had not relapsed or died, disease-free survival was censored at the last date that the absence of relapse was confirmed. Recurrences were documented by means of clinical examination, chest radiography, computed tomography of the chest and abdomen, or ultrasonography of the neck and abdomen. Overall and disease-free survival curves were calculated by the Kaplan-Meier method and compared by the unstratified log-rank test. Confidence intervals of survival distribution were based on Greenwood's formula. A proportional hazards regression model was used for the adjustment of confounding baseline variables and the estimation of relative risks by means of hazard rate ratio.⁹ Comparison between the arms had been monitored semi-annually by the Data and Safety Monitoring Committee of the JCOG until 1996. After that date, no comparison was performed before the end of accrual in compliance with the amended JCOG policy. This study was designed and conducted on the basis of one-sided testing, and the results are presented with one-sided *P* values. All calculations were performed with SAS software (SAS/STAT User's Guide, Version 6, Cary, NC, SAS Institute, 1990) by the JCOG DC.

RESULTS

Study Course

Since the accrual period had exceeded 4 years and the accrual rate was low, the study chair (N.A.) decided to terminate accrual in March 1997. The primary analyses were performed in October 1998. According to the favorable disease-free survival in chemotherapy arm (one sided *P* = .051, unadjusted log-rank test) even with no difference in overall survival, JCOG decided to adopt adjuvant chemotherapy with fluorouracil and cisplatin as a control arm in the next phase III trial. Updates of follow-up data and re-analyses were performed in December 2001 for this publication.

Patient Characteristics

During the period from July 1992 to January 1997, 242 patients were entered onto the study at 17 institutions, including 122 patients in arm A (surgery alone) and 120 patients in arm B (surgery plus postoperative chemotherapy). These patients comprised 10.1% of all patients (242 of 2,403) with resection of esophageal cancer at participating institutions during the study period, and 47.4% of all patients (242 of 511) who met eligibility criteria apart from the informed consent. No remarkable differences were observed in the male/female ratio or the age distribution between the study population and all patients undergoing resection.

There was one ineligible patient with positive resected margin in arm A, and two ineligible patients in arm B (one was entered at 8 months after surgery, the other was 76 years old). However, these three cases were included in all analyses.

In arm B, 29 patients were not able to fully complete planned courses of postoperative chemotherapy. Twenty-one of these

Table 1. Characteristics of the Eligible Patients

Characteristic	Surgery Alone (arm A; n = 122)	Surgery + Chemotherapy (arm B; n = 120)
Sex		
Male	111	107
Female	11	13
Age, years		
Range	40-75	40-76
Mean	59	59
Location of tumor		
Upper	5	13
Middle	75	65
Lower	42	42
pT		
T1	25	31
T2	18	18
T3	77	69
T4	2	2
pN		
N0	21	23
N1	101	97
pM		
M0	102	97
M1 LYM	20	23
p stage		
stage IIA	21	22
stage IIB	34	37
stage III	47	38
stage IV	20	23

Abbreviations: pT, pathologic T-stage; pN, pathologic N-stage; pM, pathologic M-stage; LYM, lymphoma; p, pathologic.

patients underwent only one course of chemotherapy because of either toxicity or patient refusal. Eight underwent no chemotherapy, six because of refusal. Baseline prognostic variables, such as tumor location, pT, pN, pM, and pathologic stage were well balanced between arms (Table 1). Here, pathologic stage IV indicates patients with positive cervical and/or celiac nodes (pM1 lym).

Characteristics of Surgery

Esophagectomy via right thoracotomy was performed in 120 patients in both arms. Left thoracotomy was performed in two patients in arm A only. No patients underwent transhiatal esophagectomy without thoracotomy, in compliance with exclusion criteria of this study. Two-field lymphadenectomy (regional mediastinum and abdomen) was performed in 61 patients in arm A and in 46 patients in arm B. Three-field lymphadenectomy (regional mediastinum and abdomen plus neck) was performed in 61 patients in arm A and in 74 patients in arm B.

Toxicity

Toxicity profiles are shown in Table 2. Grade 3 toxicities in arm B were observed for hemoglobin, WBC, nausea or vomiting, and diarrhea; grade 4 toxicities involved granulocytopenia, infection, fever, and arrhythmia. One patient in arm B died of causes related to treatment, including severe diarrhea, hypotension, and anuria associated with grade 3 leucocytopenia and thrombocytopenia, and grade 4 arrhythmia at the end of the first

Table 2. Number of Patients With Toxicity During Postoperative Chemotherapy

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Hemoglobin	44	59	14	2	0
Leucocytes	36	48	30	5	0
Granulocytes	29	24	30	19	3
Platelets	98	15	3	3	0
Nausea/vomiting	28	50	29	10	0
Diarrhea	60	39	15	3	0
Stomatitis	95	17	5	0	0
Creatinine	114	5	1	0	0
Arrhythmia	112	1	3	0	1
Infection	111	4	1	0	1
Fever	96	18	2	0	1

course of chemotherapy. The immediate cause of death was identified as lactic acidosis related to thiamine deficiency by the Data and Safety Monitoring Committee review of the adverse event reports.

Disease-Free and Overall Survival

As of the updated analyses, the median follow-up time from randomization in all randomly assigned patients was 62.8 months. Disease-free survival curves are shown in Figure 1. The 5-year disease-free survival was 45% (95% CI, 36% to 54%) in arm A and 55% (95% CI, 46% to 64%) in arm B ($P = .037$). The unadjusted relative risk estimate (hazard rate ratio) of arm B against arm A was 0.73 (95% CI, 0.51 to 1.03). Relative risk estimates of arm B versus arm A for disease-free survival adjusted for baseline prognostic variables by a multivariate proportional hazard model was 0.75 (95% CI, 0.52 to 1.07), which did not differ from the unadjusted estimates. Baseline prognostic variables included age, sex, performance status, tumor location, pathologic T-stage, intramural metastasis, pathologic N-stage, pathologic M-stage, and extent of lymphadenectomy.

Disease-free survival curves according to lymph node metastasis and adaptive stratification factor are shown in Figure 2. Risk reduction in arm B was remarkable in the subgroup with lymph node metastasis. To identify the other subgroups in which more patient benefit might be expected, we assessed interactions

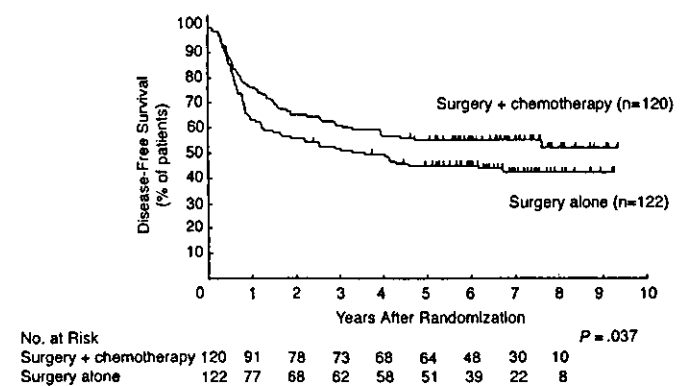


Fig 1. Disease-free survival curves of all registered patients. The 5-year disease-free survival was 45% in patients with surgery alone and 55% in patients with surgery plus chemotherapy ($P = .037$).

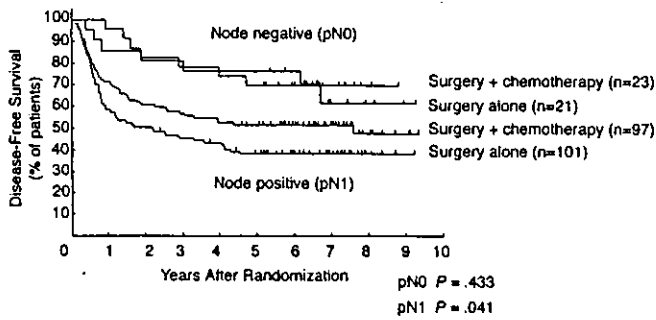


Fig 2. In the pN0 subgroup, the 5-year disease-free survival was 76% in surgery-alone group and 70% in surgery plus chemotherapy group ($P = .433$). In the pN1 subgroup, it was 38% in surgery-alone and 52% in surgery plus chemotherapy ($P = .041$).

in terms of disease-free survival among treatment effects and baseline variables as well as lymph node status. Disease-free survival difference by arms tended to be larger in higher T stage (T3 to T4) and better PS (PS = 0; data not shown).

Overall survival curves are shown in Figure 3. The 5-year overall survival was 52% (95% CI, 43% to 61%) in arm A and 61% (95% CI, 52% to 70%) in arm B ($P = .13$). Subgroup analyses for overall survival showed no remarkable differences.

Site of Recurrence and Subsequent Therapy After Recurrence

Cancer recurrences developed in 63 patients in arm A and in 45 patients in arm B. The frequency of local recurrences in lymph nodes, particularly in the cervical and mediastinal nodes, was slightly higher in arm A than in arm B. Of 63 patients in arm A with cancer recurrence, 54 (86%) underwent local or systemic treatments for recurrence; 36 (80%) of 45 patients did so in arm B. The frequency of chemoradiotherapy was higher in arm A than in arm B (Table 3).

DISCUSSION

The issue of whether to add chemotherapy to esophageal cancer surgery remains under investigation. Neither preoperative chemotherapy¹⁰⁻¹⁴ nor postoperative chemotherapy¹⁵ with a combination of cisplatin and fluorouracil improved survival of the patients with ESCC and/or adenocarcinoma. Recently, the

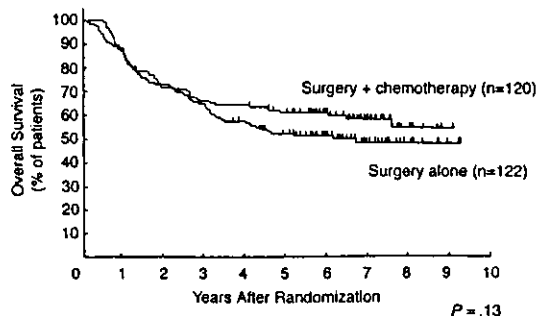


Fig 3. Overall survival curves of all registered patients. The 5-year overall survival was 52% in patients with surgery alone and 61% in patients with surgery plus chemotherapy ($P = .13$).

Table 3. Site of Recurrence and Treatment for Recurrence

	Surgery Alone (arm A; n = 54)	Surgery + Chemotherapy (arm B; n = 36)
Site of recurrence		
Cervical lymph node	17	8
Mediastinal lymph node	30	12
Abdominal lymph node	9	6
Lung	5	7
Liver	11	12
Bone	1	8
Other	13	8
Treatment for recurrence		
CT	11	7
RT	16	14
Chemoradiotherapy	19	9
Surgery and CT, RT	8	6

Abbreviations: CT, chemotherapy; RT, radiotherapy.

Medical Research Council Esophageal Cancer Working Party¹⁶ found in a study of 802 patients that preoperative chemotherapy with the same combination improved survival relative to outcome with surgery alone. However, 30% of patients treated with surgery alone underwent incomplete resection, and survival in the group with surgery alone was unusually poor (median, 13 months). In the Western countries, preoperative (neoadjuvant) chemotherapy or chemoradiotherapy^{17,18} predominates. We preferred to wait until after surgery to avoid increasing operative morbidity, considering the invasiveness of the standard procedure used in Japan (transthoracic esophagectomy with extensive lymphadenectomy).

In this study, we chose disease-free survival as the primary end point, because after recurrence patients could be treated with any therapy considered useful. We found that disease-free survival in the surgery-plus-chemotherapy arm was superior to that with surgery alone with marginal statistical significance, even though no difference was shown for overall survival. We can offer two hypotheses to explain the divergence between disease-free survival and overall survival. One would be the effect of imbalance in extent of lymphadenectomy between the arms. Three-field lymphadenectomy comprised 62% (74 of 120 patients) of the surgery-plus-chemotherapy arm, but 50% (61 of 122 patients) of the surgery arm. Recurrence in cervical and mediastinal lymph nodes was more frequent in the surgery arm than in the surgery-plus-chemotherapy arm. Therefore, the difference in disease-free survival between the arms might be caused by a difference in extent of lymphadenectomy rather than by chemotherapy. However, the 5-year disease-free survival with two-field lymphadenectomy was 42% in arm A and 50% in arm B ($P = .25$), while with three-field lymphadenectomy, it was 47% in arm A and 58% in arm B ($P = .23$). Adjustment with the Cox proportional hazard model showed no remarkable interaction between lymphadenectomy extent and arm concerning disease-free survival. Thus, imbalance in lymphadenectomy extent was not considered to be the cause of the difference in disease-free survival between the arms.

Another explanation involves distortion of overall survival data. We believe that the difference in disease-free survival

between the two study arms probably resulted from eradication of intranodal and perinodal micrometastatic disease by chemotherapy. The benefit of chemotherapy for overall survival was diluted by subsequent therapy given after recurrence. The frequency of local recurrence in lymph nodes was slightly higher in arm A than in arm B. Consequently, as treatment for recurrence, subsequent chemoradiotherapy was given more frequently in arm A (35%) than in arm B (25%). Lack of a difference in overall survival between the study arms might reflect subsequent chemoradiotherapy given to patients in arm A on discovery of local recurrences. We favor this second hypothesis and consider disease-free survival prolongation by adjuvant chemotherapy to reflect the true patient benefit.

Although an overall survival benefit was not observed, toxicity during chemotherapy was tolerable. A fatal adverse reaction occurred only in one patient. The observed difference of approximately 10% increase in 5-year disease-free survival and a hazard ratio of 0.73 would be considered clinically meaningful even with marginally statistical significance. Bosset et al¹⁷ also reported prolonged disease-free survival without improved overall survival in a comparison of chemoradiotherapy followed by surgery with surgery alone in 282 patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. They also concluded that improved disease-free survival reflected mainly a local effect, as suggested by a longer interval free of local disease in the combined-treatment arm.

As for generalizability of the results, observed differences in disease-free survival between the arms are remarkable in the subsets defined by node metastasis, higher pT, and better PS. These would suggest that the benefit from adjuvant chemother-

apy would be expected mainly in patients with good performance status but advanced tumor extension.

The weakness of this study can be summarized as follows: early termination of accrual limited the sample size and the primary analyses and the updated analyses were not in the prospectively designed manner; however, we performed only twice comparisons of efficacy end points after termination of accrual, therefore, possible bias due to multiple comparison should not affect our conclusion; only 76% of patients could complete both courses of chemotherapy; there were several patients lost to follow-up, four patients in arm A and three patients in arm B; however, all randomly assigned patients were included in the analyses in compliance with the intent-to-treat principle.

On the basis of these data, we concluded that postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and fluorouracil has a detectable preventive effect on relapse in patients with ESCC compared with surgery alone. Accordingly, a randomized controlled trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with neoadjuvant chemotherapy using cisplatin and fluorouracil is ongoing (JCOG9907).

ACKNOWLEDGMENT

We thank the JCOG Data Center staff, Ms Yukiko Fujikura, and Dr Miyuki Niimi for data management, and Dr Naoki Ishizuka for the updated analyses.

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

The authors indicated no potential conflicts of interest.

REFERENCES

1. Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, et al: Improvement in the results of treatment of advanced squamous esophageal carcinoma over fifteen consecutive years. *Ann Surg* 232:225-232, 2000
2. Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, et al: Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 220:364-373, 1994
3. Shimoyama M, Fukuda H, Saijo N, et al: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Jpn J Clin Oncol 28:158-162, 1998
4. 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
5. Iizuka T, Kakegawa T, Ide H, et al: Phase II evaluation of cisplatin and vindesine in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: Japan Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol* 21:176-179, 1991
6. Iizuka T, Kakegawa T, Ide H, et al: Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: Japan Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol* 22:172-176, 1992
7. World Health Organization: WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, 1979
8. International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumors. Fifth fully revised edition. New York, Springer-Verlag, 1997
9. Armitage P, Berry G: Survival analysis in statistical methods in medical research. Third ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1994
10. Ajani JA, Roth JA, Ryan B, et al: Evaluation of pre- and postoperative chemotherapy for resectable adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 8:1231-1238, 1990
11. 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
12. Kelsen D, Ginsberg R, Pajak T, et al: Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 339:1979-1984, 1998
13. Ancona E, Ruol A, Santi S, et al: Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 91:2165-2174, 2001
14. Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ: A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 183:274-279, 2002
15. Poulliquen 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
16. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party: Surgical resection with or without pre-operative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 359:1727-1733, 2002
17. 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
18. 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

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+VDSX2 vs S (surgery alone)	105 vs 100	—	48.1 vs 44.9
Ando (JEOG) (2003) ¹⁶⁾	CDDP+5-FUX2 vs S	120 vs 122	—	61 vs 52 (55 vs 45) *
Pouliquen (FASR) (1996) ¹⁷⁾	CDDP+5-FUX6~8 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-FUX2 vs S	74 vs 73	16.8 vs 13	44 vs 31 (2Y)
Kelsen (RTOG et al) (1998) ¹⁴⁾	CDDP+5-FUX3 vs S	213 vs 227	14.9 vs 16.1	35 vs 37 (2Y)
Girling (MRC) (2002) ¹⁵⁾	CDDP+5-FUX2 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はなく今後の検討課題である。食道癌の治療は、

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

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

文 献

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

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

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

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

Chemotherapy and Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer

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

key words: esophageal cancer, chemotherapy, chemoradiotherapy

Legends to Tables

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