

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。

I. 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
Ilson ら (1998) ¹⁴⁾	CDDP + 5-FU + TXL	A & S	60	48
Ilson 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³⁾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⁸⁾、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の可能性があり、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をもたらし、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%)

nkj 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>