

例の実態は、前記全国登録報告によれば全切除例のおよそ20%を占めていた。

これらT4, M1lymに対する姑息切除、姑息的放射線治療の代替治療法として、非外科的治療の標準治療となりつつあった化学放射線療法が注目され、臨床試験が精力的に行われた。1992～94年にがん集学的治療財団の共同研究として、切除不能・再発食道がんを対象として放射線療法30 Gyにsequential にCisplatin/5-FUを併用し2コース施行する化学放射線療法の第Ⅱ相試験⁸⁾が行われ、その結果CR (Complete response) 率11%, PR (Partial response) を含む奏効率は64%であった。JCOG食道がんグループでは、同様なstageを対象に放射線療法60 GyとCisplatin/5-FUを同時併用する根治的放射線療法Definitive chemoradiotherapyの第Ⅱ相試験 (JCOG9516)⁹⁾を、またOhtsuら¹⁰⁾は放射線療法60 GyとCisplatin/5-FUを同時併用2 cycle分割投与した化学放射線療法の第Ⅱ相試験を行い、CR率は評価法は異なるもののそれぞれ15%, 30%, 生存率は31.5% (2生率)と23% (3生率)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った¹¹⁾。

局所進行食道がんに対する化学放射線療法によりCRには至らなくとも、気管・気管支、大動脈など隣接周囲臓器への直接浸潤部に対する顕著な局所制御効果により、がん遺残を伴う姑息切除を回避でき根治手術が可能となる症例が増え、新しい治療戦略¹²⁾となりつつある。このようなdown staging後の手術療法も含め根治的放射線療法Definitive chemoradiotherapyがこのstageに対する標準治療となった。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。低用量Cisplatin/5-FU・放射線療法はその使いやすさから、有効性と安全性の確たるエビデンスもないまま日常臨床の場で普及しつつあるので、これを検証するためにJCOG食道がんグループでは通常用量Cisplatin/5-FU・放射線併用療法と低用量Cisplatin/5-FU・放射線併用療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験を現在遂行中である。

自験例を供覧する。症例は68歳、男性で、腎盂がんの診断で当院泌尿器科入院中に嚥下困難を訴え、上部消化管X線造影では胸部上部から頸部食道にまたがる頸胸境界部に長径5 cm、3型の陰影欠損像を認めた。食道内視鏡検査の結果21cmから全周性の狭窄を認め、

生検の結果中分化扁平上皮癌と診断した。頸胸部CT検査では気管膜様部への直接浸潤T4が疑われ、左鎖骨上リンパ節が周囲との癒着を伴い大きく腫大していた。腎盂がんとの同時性重複がんで一期的手術は過大な侵襲になり、主癌巣の局在のために喉頭合併切除の必要性も高いこと、胃切除術の既往歴のために食道再建術による侵襲がさらに高いこと、なによりも局所の完全切除の困難性が高いことなどを考慮し、切除手術は極力回避しなければならず化学放射線療法を選択した。低用量cisplatin/5-FU・放射線併用療法50 Gy後の内視鏡所見では、軽度狭窄は残存するが潰瘍病変は消失、瘢痕化し、生検により癌細胞は検出されず、主病巣に対する効果はCRと判定した。左鎖骨上リンパ節腫大は25%の縮小は認められたが、消失には至らなかった。以上の所見より食道切除は行わずに、左鎖骨上リンパ節のみ摘出した。病理組織学的検索の結果、リンパ節にはviable cancer cellを認めなかった。化学放射線療法終了後16カ月の現在、食道、喉頭の臓器犠牲がない状態で無再発生存中である (図1, 2)。

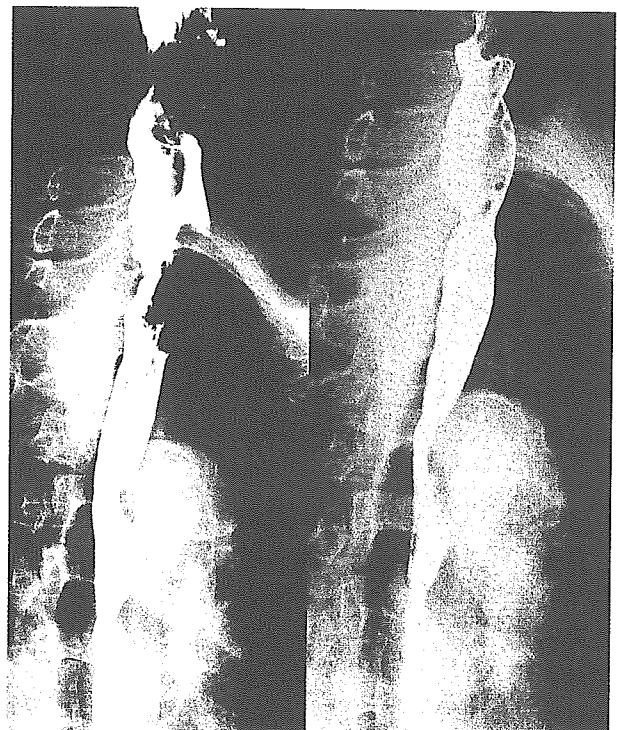


図1 食道X線造影所見
左：化学放射線療法前、右：後

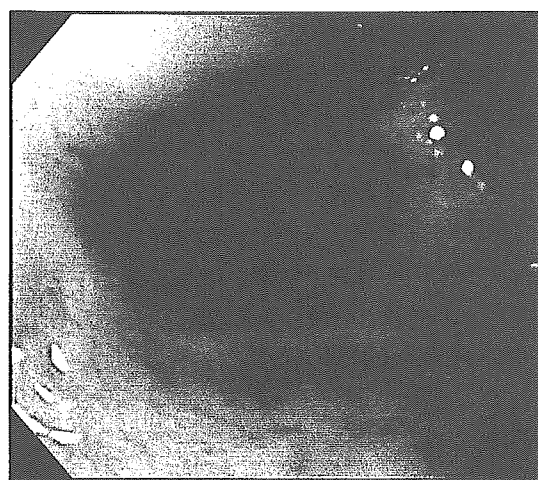
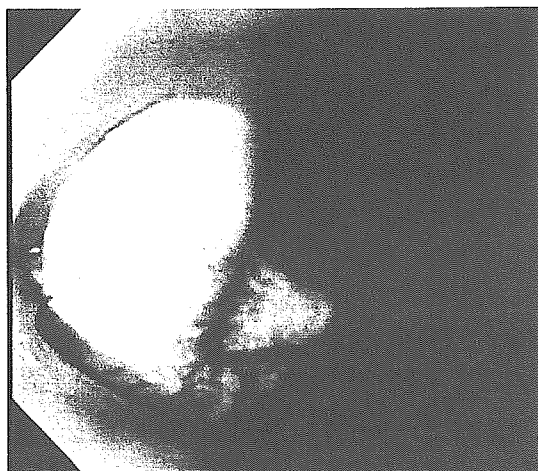


図2 食道内視鏡所見
上：化学放射線療法前，下：後

b. Stage I (T1N0) 食道がんに対する標準治療とその推移

食道表在がん（壁深達度T1）に対する治療は、近年ではT1a（mがん）には、そのリンパ節転移陽性率が極めて低いことより、原発腫瘍のみの切除となる内視鏡的粘膜切除術EMRでも十分根治性があると認知されている。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（粘膜固有層までに留まるもの）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（粘膜下層がん）の中の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に浸潤した食道がん（sm 2, sm 3）のリンパ節転率は40～50%と高率で、しかもその転移部位は、進行がん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予測率は70%、陰性予測率60%と決して精度は高くはなく¹³⁾、画像診断などを用い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、標準的な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、表在がんといえども臨床的にT1bと診断される食道がんの標準的治療は、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) 食道がんに対する標準的治療と認識されてはいるものの、Stage II 以上と同様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、最近の進行食道がんに対する化学放射線療法の良好な成績を勘案して、非外科的治療の化学放射線療法で治療を試行することが計画された。

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 期相食道扁平上皮癌を対象として、放射線とCDDP/5-FU同時併用療法の第 II 相臨床試験 (JCOG9708)¹⁴⁾ 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現在も症例追跡中である。CRは63例（CR率88%）で、腫瘍遺残例のうち3例には外科的切除術が行われた。登録終了後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例は切除可能病変であった（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）。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、心嚢液貯留などの侮りがたい晩期毒性は軽視できない。登録終了後4年の時点での2年生存率は93%、4年生存率は80%で、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¹⁵⁾ とほぼ同等である。

以上より、Stage I (T1N0) 食道がん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り多くの症例は治癒可能であり、このステージに対する化学放射線療法の生存成績や低侵襲性は極めて有望であり、何よりも切除手術に伴う臓器犠牲がなく食道を温存できることは大きな魅力である。しかしこの第 II 相臨床試験 (JCOG9708) の結果により、このステージ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得ない。化

学放射線療法が本当に外科的切除術にとって代わることができるか否かは、ランダム化比較試験（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）食道がんに対する外科手術 vs. 化学放射線療法のRCTを現在計画中で、JCOG臨床試験審査委員会におけるプロトコル審査中である。

自験例を供覧する。症例は77歳、男性で、嚥下時違和感に対する内視鏡検査の結果、門歯より33～36cmに及ぶ1/2周の0-IIc病変を認めた。超音波内視鏡検査にて深達度は粘膜下層sm深部に及ぶT1b，N0でcStage Iと診断した。患者は60本/日の喫煙歴があり高度閉塞性肺機能障害を併存した高齢者であったために、標準治療である手術ではなく非手術的治療を選択した。低用量Cisplatin/5-FU・放射線併用療法50Gy後に、食道局所にboost照射を追加した。治療終了3カ月後には局所は完全癒痕化しCRとなり、9カ月後の現在、CRが持続している（図3）。

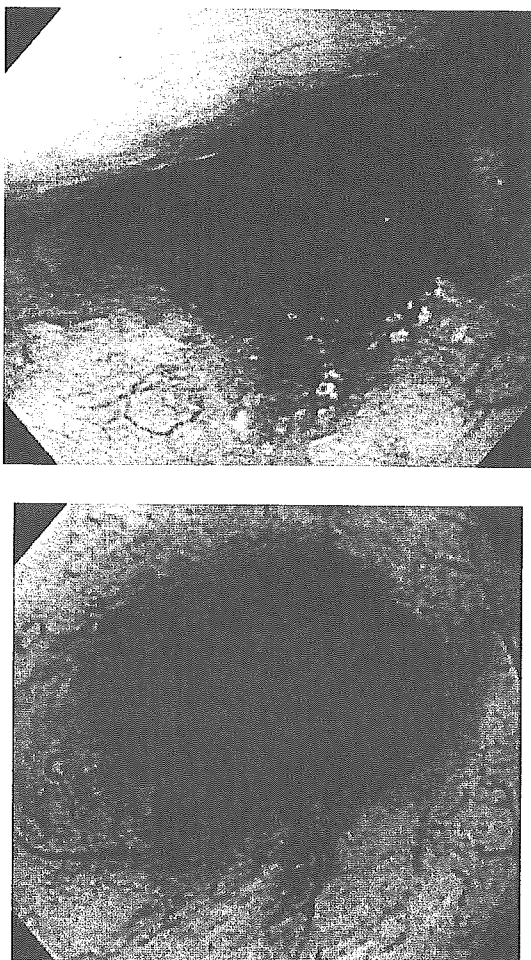


図3 食道内視鏡所見

上：化学放射線療法前，下：治療終了3カ月後

c. Stage II，Ⅲ食道がんに対する標準治療とその推移

Stage II，Ⅲ，すなわち多くはリンパ節転移を有する中期進行がんに対する標準治療は、リンパ節郭清を伴う食道切除術であることに異論はなく、外科手術がもっともその効果を発揮しうる進行度でもある。しかし前述して来たような化学放射線療法により得られる目覚ましい治療効果の体験から、本邦では一部の積極的な腫瘍内科医Medial Oncologistらは、Stage II，Ⅲ食道がんに対する根治的放射線療法を精力的に施行している。JCOG消化器がん内科グループではclinical Stage II，Ⅲ進行食道がんを対象に、主病巣のみならずリンパ節好発部位をも照射野に含めた化学放射線療法の第Ⅱ相試験を2000～2002年に行った。登録例74例中CR例は50例(68%)で、3生率は45%であった。これはStageⅢが対象例の過半数を占めていた背景を考慮すれば、外科手術には決して劣らない成績ではあるが、国立がんセンター中央病院の成績ではCR持続は半数のみで、全体の2/3の症例には遺残・再発が認められた。したがってがんの非外科的治療が標準治療の一つになるためには、非外科的治療によりCRに至らなかった症例およびCR後再発例に対する救済手術Salvage surgeryが必要である。このSalvage surgeryという新しい外科手術の概念が生まれ、最近では食道外科領域の重要な検討課題となり、定義、適応および適切な手術時期などが議論されている。

自験例を供覧する。症例は72歳、男性、主訴は嚥下困難で食道X線造影にて胸部中部食道Mtに長径7cmのType 1の陰影欠損を認め、内視鏡検査の結果28cmから1/2周を占める腫瘤を認め、生検の結果中分化扁平上皮癌と診断した。胸部CTでは右反回神経リンパ節、気管分岐部リンパ節の腫大を認めT2N1M0 cStage II bと診断した。僧帽弁閉鎖不全による軽度心不全を併存していたので、標準治療である手術ではなく非手術的治療を選択した。低用量Cisplatin/5-FU・放射線併用療法50Gy後に、食道局所にboost照射を追加した。腫大リンパ節は縮小し、治療終了1カ月後に潰瘍病変が残存したが、4カ月後には局所は完全癒痕化しCRとなり、12カ月後の現在CRが持続している（図4）。

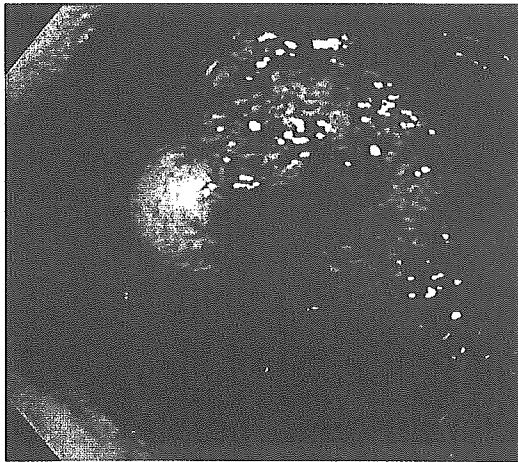


図4 食道内視鏡所見
左：化学放射線療法前，右：治療終了4カ月後

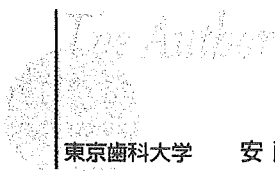
おわりに

食道がん治療はこれまでの切って治す外科的治療から、化学放射線療法を中心とした非外科的治療への移行が急速に試されつつある。それはまずT4などの高度進行がん例に対して行われ、次にStage Iの早期がん例に対して現在進行中であり、さらにStage II, IIIの中期進行がん例に対しても近未来の展開が予想される。い

ずれが標準治療となるかは整備された臨床試験の結果を待たねばならず、現時点では未だcontrovertialである。一方でがんの非外科的治療が標準治療候補のひとつとして認知されると、それによる非完治例、あるいは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じ、検討課題となりつつある。

文 献

- 1) 食道癌治療ガイドライン (食道疾患研究会編)。金原出版, p. 32, 2002
- 2) 西尾正道, 森田皓三, 山田哲也, 他34名: 食道がんMO症例の放射線治療成績の全国集計。日癌治27: 912-924, 1992
- 3) Okawa T, Kita M, Tanaka M, et al: Results of radiotherapy for imperable locally advanced esophageal cancer. Int J Radiation Oncology Biol. Phys. 17: 49-54, 1989
- 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 15: 277-284, 1997
- 5) Coia LR, Minsky BD, Berkey BA, et al: Outcomes of patients receiving radiation for cancer of the esophagus: results of the 1992-1994 pattern of care study. J Clin Oncol 18: 455-462, 2000
- 6) Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, Shinowaza Y, et al: Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. Ann Surg, 232: 225-232, 2000
- 7) The Japanese Society for Esophageal Diseases: Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan(1998, 1999) & Long-term results of esophagectomy in Japan(1988-1997) 3rd edition p.99-109, 2002
- 8) Ishida K, Iizuka T, Ando N, et al: Phase II Study of chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: Nine Japanese Institute Trail. Jpn J Clin Oncol 26: 310-315, 1996
- 9) Ishida K, Ando N, Yamamoto S, et al: Phase II Study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG)/Japan Clinical Oncology Group Trial (JCOG9516). Jpn J Clin Oncol 34: 615-619, 2004
- 10) 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 17: 2915-2921, 1999
- 11) Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, et al: Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T2-3 NanyM0 squamous cell carcinoma of the esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57: 425-433, 2003
- 12) 安藤暢敏, 小澤壮治, 北側雄光, ほか: T4食道癌に対する化学・放射線療法後の根治手術。日外会誌 98: 2059-2064, 1999
- 13) Nishimski T, Tanaka O, Ando N, et al: Evaluation of the accuracy of preoperative staging in thoracic esophageal cancer. Ann Thorac Surg 68: 2059-2064, 1999
- 14) Kato H, Udagawa O, Ando N, et al for the Japan Clinical Oncology Group: A phase II trial of chemo-radiotherapy in patients with stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9708). Proc Am Soc Clin Oncol 22: 286, 2003
- 15) Igaki H, Kato H, Tachimori Y, et al: Clonicopathologic characteristics and survival of patients with clinical Stage I squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus treated with three-field lymph node dissection. Eur J Cardiothorac Surg 20: 1089-1094, 2000



東京歯科大学 安藤 暢 敏

術前術後の化学療法

Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy

佐藤道夫*

Michio Sato

安藤暢敏**

Nobutoshi Ando

* 東京歯科大学市川総合病院外科講師, ** 同教授

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

消化器病セミナー・99：85～95, 2005. 6.

へるす出版

I 手術補助療法の意義

stage II, IIIの進行胸部食道癌に対する標準治療は、開胸開腹による外科的切除である。本邦の食道外科では手術による根治性を追求した結果、1980年代後半より普及し始めた頸部・上縦隔の重点郭清により、食道癌に対するリンパ節郭清は、頸胸腹3領域郭清に到達し、食道癌根治手術のstate of the artと呼ばれるようにまでなった。しかし、日本食道学会の全国食道癌登録によれば、1999年度登録における食道切除症例（郭清範囲を問わず）のstage別3年生存率は、p-Stage IIで47.7%、p-Stage IIIでは33.4%であり¹⁾、外科手術単独による制御は未だ十分であるとはいえない。3領域郭清を伴う開胸開腹手術が生体に及ぼす侵襲はもはや耐容限界に近く、現時点では外科手術単独で遠隔成績をこれ以上改善させることは難しい。したがって、進行食道癌に対してさらなる遠隔成績の向上を求めるためには、有効な手術補助療法を用いた集学的治療の開発が必要である。

現在行われている手術補助療法としては、化学療法と、化学放射線療法があげられる。かつては、放射線照射が術前あるいは術後に手術補助療法として行われたが、化学放射線療法が放射線単独治療の効果を上回ることが証明され²⁾³⁾、放射線単独治療は化学放射線療法にとって代わることになった。

補助療法としての化学放射線療法は一般に術前に行われ、局所因子により手術の根治性が損なわれる可能性がある症例には、合理的な補助療法であると考えられる。一方、補助化学療法は局所に対する効果は化学放射線療法に劣るが、リンパ節転移を含めた切除範囲外にすでに広がっている可能性のある微小転移に対し全身的な治療効果を目指しており、術前に行われる場合も術後に行われる場合もある。

これらの手術補助療法が手術単独と比較して生存率を向上させる効果があるのか否か、またその施行時期は術前あるいは術後のいずれがより効果的であるかなどについて、未だ不明な点が多い。このような癌治療の優劣を科学的に検証するには、緻密にデザインされた臨床試験、特にprospectiveなランダム化比較試験(RCT)が必要である。

欧米では、従前より食道癌を対象とした大規模な臨床試験が展開されている。しかし本邦の食道癌は、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本邦に適用することには問題があり、本邦独自のRCTが必要である。この目的のため、厚生労働省がん研究助成金による班研究をベースとした日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group(JCOG))の食道がんグループ(JEOG)は、1978年より多施設共同研究を継続して行ってきた。

化学放射線療法については本特集の他稿に委ね、本稿では術前術後の化学療法について、JCOG臨床試験の成績を含め国内外の臨床試験の結果をふまえて、その現況を解説する。

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 ³²⁾ | CDDP + VDS | S | 31 | 16.1 |
| Iizuka, 1992 ⁹⁾ | CDDP + 5-FU | S | 39 | 35.9 |
| Kelsen, 1997 ¹¹⁾ | CDDP + TXL | A & S | 37 | 49 |
| Ilson, 1998 ¹²⁾ | CDDP + 5-FU + TXL | A & S | 60 | 48 |
| Ilson, 1999 ¹⁷⁾ | CDDP + CPT-11 | A & S | 35 | 57 |
| Muro, 2003 ¹⁶⁾ | NDP + 5-FU | S | 42 | 39.5 |
| Livingston, 2003 | CPT-11 + MMC | A & S | 25 | 48 |
| Kroep, 2004 ¹⁸⁾ | CDDP + GEM | A & S | 34 | 41 |

II 食道癌に有効な化学療法

補助療法に採用し得る化学療法の第一条件は、食道癌に有効性があることである。食道癌は他の消化器癌と比較して抗癌剤の感受性が良好な癌種であるため、これまでに進行食道癌に対する手術補助療法として、あるいは遠隔転移を有する切除不能食道癌に対する単独治療として、化学療法は積極的に行われてきた。

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), docetaxel (TXT) などである^{4) 5)}。しかし単剤での治療でCRが得られることはきわめてまれであり、これらの薬剤を組み合わせた多剤併用療法が現在の食道癌に対する化学療法の主流となっている。

1980年代に登場したCDDPは、食道扁平上皮癌に対する本邦での奏効率は21.6%であった⁶⁾。骨髄抑制が少なく、他剤との併用が容易であることから、現在の食道癌に対する多剤併用療法のkey drugになっている。これまでに多くのレジメンが報告されてきたが、現在ではCDDPの5-FUに対するbiochemical modulation効果⁷⁾に基づいたCDDP + 5-FU療法が食道癌に対する標準治療となっており、手術補助療法としても最も用いられている。その奏効率は局所進行食道癌では50%、遠隔転移例では35%と報告されており⁸⁾、JEOGの第II相試験でも奏効率は35.9% (39例中CR 0例)であった⁹⁾。

近年欧米ではpaclitaxel (TXL) が新薬として注目されている。第II相試験でTXL単剤での奏効率は食道腺癌では34%、食道扁平上皮癌では28%と報告され¹⁰⁾、引き続きTXLを用いた多剤併用療法の臨床試験が展開されてきた。TXL + CDDP¹¹⁾、TXL + CDDP + 5-FU¹²⁾の第II相試験では奏効率はそれぞれ49% (37例中CR 1例)、48% (61例中CR 7例)と良好な結果が報告され、CDDP + 5-FU療法を凌駕する可能性を有している。今後CDDP + 5-FU療法との第III相試験による比較が待たれるところである。本邦ではTXLは食道癌に対して保険適応が認められて

いないため、保険適応の認められた同じタキサン系のdocetaxel (TXT) を中心に臨床試験が展開されている。TXT 単剤では 20.4%¹³⁾、TXT + CDDP では 46% (37 例中 CR 4 例) の奏効率が報告された¹⁴⁾。

nedaplatin (NDP) は本邦で開発されたプラチナ誘導体であり、食道癌に対し単剤では 51.7%¹⁵⁾、NDP + 5-FU では 39.5% の奏効率 (38 例中 CR 1 例) が報告された¹⁶⁾。

そのほかには irinotecan (CPT-11) + CDDP の奏効率 57% (35 例中 CR 2 例)¹⁷⁾ や gemcitabine (GEM) + CDDP の奏効率 41% (34 例中 CR 2 例)¹⁸⁾ などが報告されている (表 1)。

Ⅲ 術前化学療法

A. 理論的根拠

化学療法を術前に行う有利な点は、食道主病巣や転移リンパ節のコントロールによる down staging の可能性を有すること、手術で得られる切除標本の組織学的検索により *in vivo* における正確な抗癌剤感受性試験が可能であることがあげられる (写真 1)。一方、不利な点としては、薬剤耐性の獲得を促してしまうこと、抗癌剤感受性の低い症例では術前化学療法施行期間中に有効な局所コントロールが遅れ、転移による広がりをもたらし、術後合併症のリスクを高めてしまうこと、などの危険性が理論的には考えられる。

B. 術前化学療法の第Ⅱ相試験

欧米における食道癌治療には本邦より medical oncologist, 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療法をまず施行して、その効果によって手術を含めた治療を考える neoadjuvant therapy が早くから採用されてきた。

食道癌に対する術前化学療法は、1970 年代半ばに Kelsen らにより CDDP + 5-FU + VDS を用いて、最初の pilot trial が行われた¹⁹⁾。これまでに報告された術前化学療法のレジメンは CDDP + 5-FU の 2 コースが多く、その臨床的奏効率は 40 ~ 65% であるが、切除標本における病理組織学的な CR は 10% 以下であった。手術死亡率は 10% 以下で、欧米における予後は生存期間中央値 10 ~ 30 カ月、5 年生存率は 17 ~ 30% であった。

その後、paclitaxel (TXL) の良好な治療成績を基に、TXL を CDDP に加えたレジメンによる術前化学療法の第Ⅱ相臨床試験が報告されているが^{21) 20)}、現時点では臨床的奏効率は 49 ~ 59% と上記の CDDP + 5-FU を凌駕するものは報告されていない。

本邦では、Okuma らが、まず内視鏡下生検材料を用いて、8 剤に対する抗癌剤感受性試験の結果から選定したレジメンで術前化学療法を施行している。選択された組み合わせは CDDP + 5-FU + VDS が最も多かったが、臨床的奏効率は 40% であり²¹⁾、薬剤感受性試験の導入が画期的な奏効率向上に結びついていないようである。南出らは、リンパ節に対する組織学的効果は主病巣に対する効果よりも劣っていたが、リンパ節の grade 3 を 2 例に認め、down staging という術前化学療法の目的からして合理的であると述べている²²⁾。また、吉田らは leucovorin の 5-FU に対す

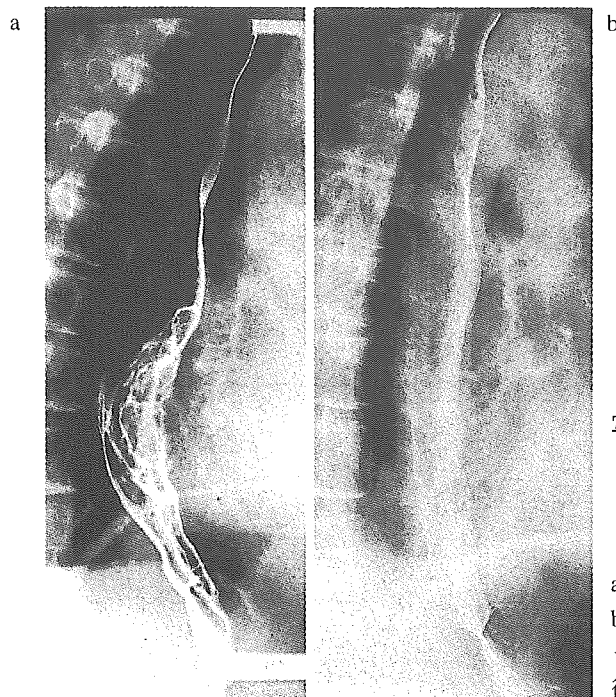


写真1 進行食道癌(LtMt, type 2, T3)に対して施行された術前補助化学療法の著効例

a: 化学療法施行前の食道造影像,
b: 術前化学療法 (CDDP 80mg/m² + 5-FU 800mg/m², 2 コース) 終了後の食道造影像

る biochemical modulation を期待して、CDDP + 5-FU + LV による術前化学療法を行い、主病巣に対しては 69% という高い奏効率を報告した²³⁾。

以上の第Ⅱ相臨床試験の結果から、これらのレジメンでの術前化学療法により術後合併症や治療関連死亡は増えないことや、術前化学療法有効例では術前化学療法無効例と比較して予後が良好な傾向があることが判明し、術前化学療法の治療効果が期待された。

C. 術前補助化学療法 vs 手術単独の第Ⅲ相試験

術前化学療法が手術単独に対して生存率を向上させるか否かを検証するためには、術前化学療法群と手術単独群を RCT により比較検討する必要がある。この目的のため欧米を中心に第Ⅲ相臨床試験が行われ、初期の単一施設による臨床試験から、近年は多施設共同研究による大規模な臨床試験が展開されている (表 2)。

1988 年、M. D. Anderson の Roth らは CDDP + BLM + VDS の術前化学療法群と手術単独群との RCT を行い、術後合併症発生率、手術死亡率には両群間で差はみられず、生存期間中央値も両群とも 9 カ月で差を認めなかった。ただし術前化学療法の有効例の生存期間は、無効例や手術単独群に比べ有意に延長したと述べている²⁴⁾。一方、Schlag は CDDP + 5-FU 3 コースの術前化学療法群と手術単独群を RCT で比較したが、術前化学療法群には手術死亡が多く生存期間の延長もみられなかったため、臨床試験を中止したと述べている²⁵⁾。香港の Law らは、食道扁平上皮癌を対象に CDDP + 5-FU 2 コースの術前化学療法群と手術単独群との RCT を行った。術前化学療法群の down staging は有効で根治切除率が手術単独群の 35% から 67% に上昇したが、生存期間中央値は 16.8 カ月と 13 カ月で有意差は認められなかった。しかし、ここでも術前化学療法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²⁶⁾。

表2 食道癌に対する術前補助化学療法 (neoadjuvant chemotherapy) に関する第III相臨床試験

| Investigator | Regimen | No. of Pt. | MST (mo) | Survival (%) |
|--|----------------------|------------|--------------|---------------|
| Law, 1997 ²⁶⁾ | CDDP + 5-FU × 2 vs S | 74 vs 73 | 16.8 vs 13 | 44 vs 31 (2Y) |
| Kelsen (RTOG et al), 1998 ²⁷⁾ | CDDP + 5-FU × 3 vs S | 213 vs 227 | 14.9 vs 16.1 | 35 vs 37 (2Y) |
| Girling (MRC), 2002 ²⁸⁾ | CDDP + 5-FU × 2 vs S | 400 vs 402 | 16.8 vs 13.3 | 43 vs 34 (2Y) |

S : surgery alone

1990～1994年、米国ではRTOG, CALGB, SWOG, ECOG共同の大規模な臨床試験が行われ、CDDP + 5-FU 3 コースの術前化学療法群 (213 例) と手術単独群 (227 例) が RCT で比較された。生存期間中央値は 14.9 カ月対 16.1 カ月と有意差を認めず、overall の 3 年生存率でも 23% 対 26% と両群間に差は認められなかった²⁷⁾。

一方、1992～1995年英国では、MRCによるさらに大規模な臨床試験が行われ、CDDP + 5-FU 2 コースの術前化学療法群 (400 例) と手術単独群 (402 例) が RCT で比較検討された。手術合併症発生率は両群間に有意差はなく、生存期間中央値が 16.8 カ月対 13.3 カ月、2 年生存率が 43% 対 34% で有意に術前化学療法群が良好であり、術前化学療法の有効性を報告した²⁸⁾。このように 1 群 200 例以上を対象にした大規模な RCT をみても、術前化学療法が有効である、有効ではないという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未だ controversial である。

IV 術後化学療法

A. 本邦における手術補助療法の変遷

本邦における食道癌治療は、前述した欧米とは異なり外科主導で行われてきたため、まず根治的手術を行い、その後に補助療法を加える術後補助療法が主流として行われてきた。

有効な手術補助療法を開発するために、JCOG 食道癌グループ (JEOG) において 1978 年以来多施設共同による RCT が継続的に行われてきた。第 2 次研究 (1981～1984 年) では、当時標準的に行われていた術前照射の有効性を検討するために、術前・術後照射と術後照射を RCT で比較検討した。この結果、生存期間中央値は術前・術後照射群 394 日、術後照射群 648 日で有意差を認めないものの術後照射群が良好であった²⁹⁾。この結果より、手術補助療法としての放射線施行時期は術前から術後へと移行し、現在まで補助療法は根治術後に行われるのが主流となっている。

第 3 次研究 (1984～1987 年) では、当時有効性が確認され普及し始めた CDDP を用いた化学療法による補助療法の有効性を検証するため、術後照射 (50Gy) 群と術後化学療法 (CDDP 70mg/m² + VDS 3 mg/m², 2 コース) 群とを RCT で比較した³⁰⁾。結果は両治療法による遠隔成績に明らかな差は認められず、本レジメンによる術後補助化学療法は、それまで標準的に行われてきた術後照射と同等の効果があることが示され、補助療法が放射線照射から化学療法へと変換した。

表3 食道癌に対する術後補助化学療法 (adjuvant chemotherapy) に関する第Ⅲ層臨床試験

| Investigator | Regimen | No. of Pt. | MST (mo) | 5 Year survival (%) |
|---------------------------------------|------------------------|------------|----------|-----------------------|
| Ando (JEOG), 1997 ³¹⁾ | CDDP + VDS × 2 vs S | 105 vs 100 | — | 48.1 vs 44.9 |
| Ando (JEOG), 2003 ³³⁾ | CDDP + 5-FU × 2 vs S | 120 vs 122 | — | 61 vs 52 (55 vs 45) * |
| Pouliquen (FASR), 1996 ³⁴⁾ | CDDP + 5-FU × 6-8 vs S | 52 vs 68 | 13 vs 14 | — |

S : surgery alone, * (5 Y disease free survival)

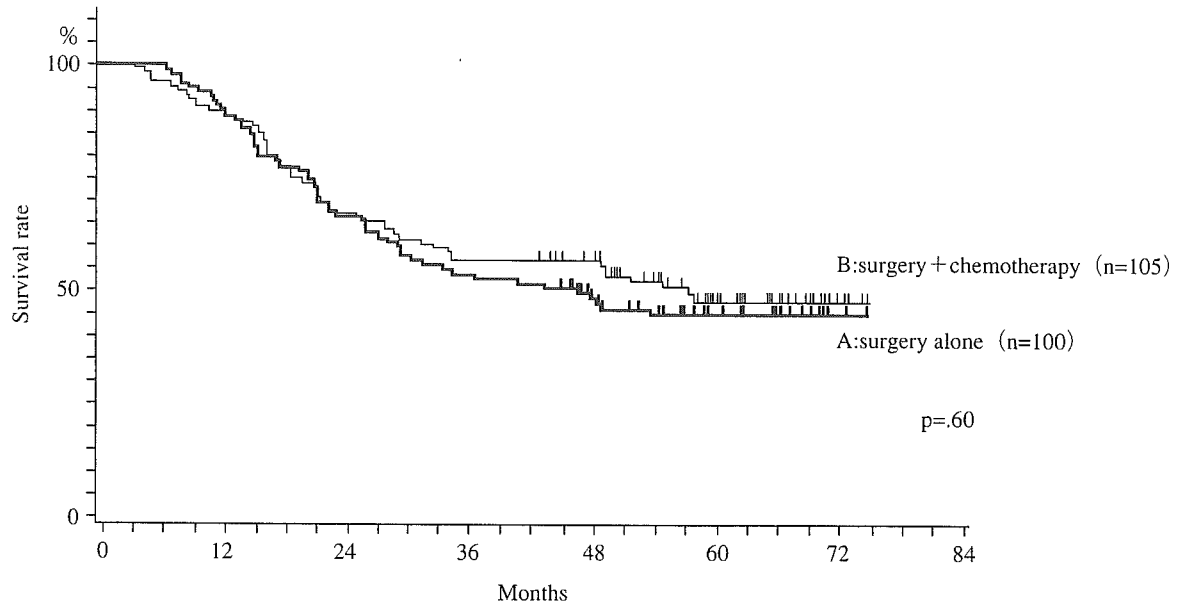


図1 JEOG 第4次研究 (CDDP + VDS による術後化学療法に関する第Ⅲ相臨床試験)

手術単独 (A : surgery alone) 対術後化学療法 (B : surgery + chemotherapy) の overall survival の比較。

(Ando N, 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: 205-9, 1997³¹⁾ より引用)

1980年代後半より本邦において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質の向上に伴って、術後生存率の向上がもたらされた。そこで第4次研究 (1988～1991年)、第5次研究 (1992～1997年) では、術後補助化学療法が手術単独に対し生存率の向上をもたらすか否かを検証するために、術後化学療法群と手術単独群を比較する第Ⅲ相臨床試験が行われた (表3)。第4次研究では、術後化学療法としてCDDP 70mg/m² + VDS 3 mg/m², 2 コースを用いた。5年生存率ではそれぞれ48%対45%で両群間に有意差は認められなかった³¹⁾ (図1)。しかし前層別化したリンパ節転移の有無別に5年生存率を比較してみると、リンパ節転移陽性例では手術単独群で35.5%, 術後化学療法群で43.7% (p = 0.13) と有意差はないものの、術後化学療法群で良好な傾向が認められ、リンパ節転移陽性例に対しては術後化学療法の効果に期待がもてた。本臨床試験で使用したCDDP + VDSのレジメンは、JEOGが行った切除不能進行食道扁平上皮癌に対する第Ⅱ相試験では奏効率が16%程度であり³²⁾、補助化学療法を用いて術後遠隔成績を向上させるためにはさらに奏効率の高い抗癌剤による補助化学療法を施行する必要性が考えられた。

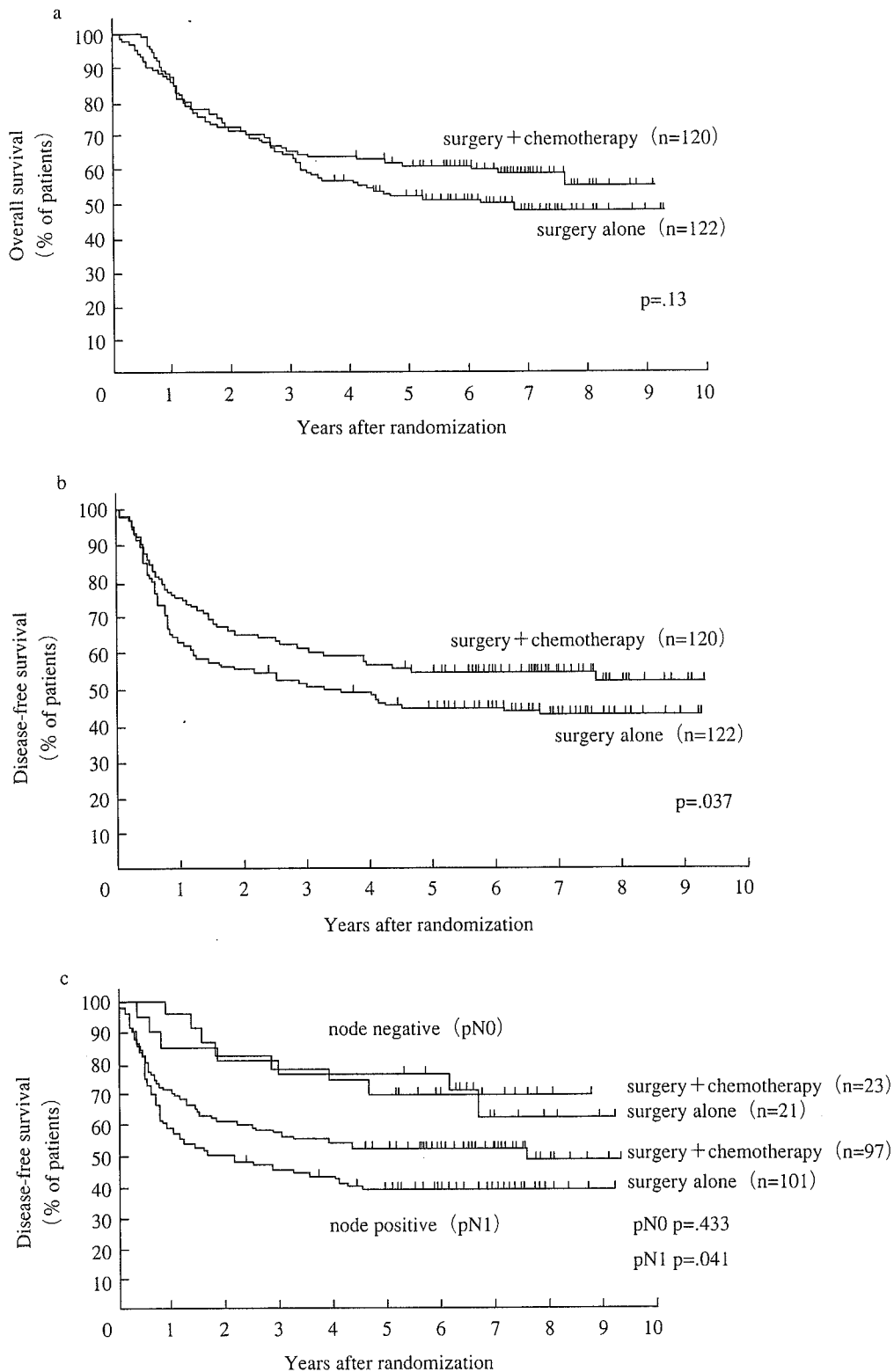


図2 JEOG 第5次研究 (CDDP + 5-FU による術後化学療法に関する第III相臨床試験)
 a: 手術単独 (surgery alone) 対術後化学療法 (surgery + chemotherapy) の overall survival の比較,
 b: 手術単独 (surgery alone) 対術後化学療法 (surgery + chemotherapy) の disease-free survival の比較,
 c: 前層別化したリンパ節転移陰性群 (pN0) と陽性群 (pN1) におけるそれぞれの disease-free survival の比較

(Ando N, 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: 4592-6, 2003³³⁾ より引用)

B. CDDP + 5-FUによる術後補助化学療法 vs 手術単独の第Ⅲ相試験

現在食道癌に対する化学療法の第一選択として広く普及しているCDDP+5-FUのレジメンは、JEOGが行った切除不能進行食道扁平上皮癌に対する第Ⅱ相試験では奏効率は36%であった⁹⁾。そこでJEOGでは、続く第5次研究(1992～1997年)として、術後補助化学療法にCDDP 80mg/m² + 5-FU 800mg/m², 2コースを用いて手術単独群とのRCTを行った³³⁾。

1992年から1997年1月まで症例を集積し、手術単独群122例/術後化学療法群120例(リンパ節転移陰性44例, リンパ節転移陽性198例)が登録された。結果は、overallの生存率では52%対61%($p = .13$)で有意差は認めなかったが、primary endpointである5年無再発生存率では45%対55%($p = .037$)と有意に術後化学療法群が良好であり、術後補助化学療法による再発予防効果が認められた(図2a, b)。さらに前層別化したリンパ節転移の有無でそれぞれ比較すると、リンパ節転移陰性例では5年無再発生存率は76%対70%($p = .433$)と再発予防効果は認めなかったが、リンパ節転移陽性例では38%対52%($p = .041$)とCDDP + 5-FUによる再発予防効果が強く示された(図2c)。

欧米からの術後化学療法に関する臨床試験の報告は少ない。フランスで多施設共同研究により、食道扁平上皮癌に対し手術単独とCDDP + 5-FUの術後化学療法がRCTで比較された。生存期間中央値は14カ月で両群間に差はみられず、CDDP + 5-FUによる術後化学療法は有用ではないと報告している³⁴⁾。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。

C. 術前化学療法 vs 術後化学療法の第Ⅲ相試験

JEOGの第5次研究により、本邦では術後補助化学療法の有効性が証明された。一方、術前化学療法の有効性については、欧米では有効であるという報告と有効ではないという報告があり、未だcontroversialである。これまでに補助化学療法の施行時期について、術前・術後のどちらがより効果的であるかを立証した臨床試験の報告はない。このような現状をふまえて、JEOGでは第6次研究として進行胸部食道癌に対し、現在本邦での標準治療である術後化学療法と、欧米での主流である術前化学療法の、どちらがより高い生存率と再発予防効果が得られるかを検証する目的で、第Ⅲ相試験を行っている。T4を除く臨床病期stageⅡ, Ⅲの胸部食道扁平上皮癌を対象とし、使用する化学療法のレジメンは第5次研究と同様に術前・術後ともにCDDP 80mg/m² + 5-FU 800mg/m², 2コースを用いた。目標総登録数は330例であり、2000年4月より症例登録が開始され2005年3月現在252例が登録されており、その結果が大いに注目されている。

文 献

- 1) The Japanese Society for Esophageal Diseases : Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan (1998, 1999) & long-term results of esophagectomy in Japan (1988-1997), 3rd edition, 2002.
- 2) Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B : Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med 326: 1593-8, 1992.

- 3) Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B : Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 15: 277-84, 1997.
- 4) Ajani JA : Current status of new drugs and multidisciplinary approaches in patients with carcinoma of the esophagus. *Chest* 113: 112s-9s, 1998.
- 5) 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.
- 6) 西平哲郎, 阿保七三郎, 森昌造, 磯野可一, 遠藤光夫, 飯塚紀文, 藤巻雅夫, 杉町圭蔵, 掛川暉夫: 食道癌に対するシスプラチン (CDDP) のPhase II study. *癌と化学療法* 13: 2939-46, 1986.
- 7) Scanlon KJ, Newman EM, Lu Y, Priest DG : Biochemical basis for cisplatin and 5-fluorouracil synergism in human ovarian carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 8923-5, 1986.
- 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, Ando N, Watanabe H, Tanaka O, Takagi I, Isono K, Ishida K, Arimori M, Endo M, Fukushima M : 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: 172-6, 1992.
- 10) Ajani J, Ilson DH, Daugherty K, Pazdur R, Lynch PM, Kelsen DP : Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 86: 1086-91, 1994.
- 11) Kelsen D, Ginsberg R, Bains M, Cooper J, Arquette M, Forastiere AA, Ilson D : Phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with locally advanced metastatic esophageal cancer: a preliminary report. *Semin Oncol* 24: 77-81, 1997.
- 12) Ilson DH, Ajani J, Bhalla K, Forastiere A, Huang Y, Patel P, Martin L, Donegan J, Pazdur R, Reed C, Kelsen DP : Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 16: 1826-34, 1998.
- 13) Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, Boku N, Chin K, Hyodo I, Fujita H, Takiyama W, Ohtsu T : A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol* 15: 955-9, 2004.
- 14) Schull B, Kornek GV, Schmid K, Raderer M, Hejna M, Lenauer A, Depisch D, Lang F, Scheithauer W : Effective combination chemotherapy with bimonthly docetaxel and cisplatin with or without hematopoietic growth factor support in patients with advanced gastroesophageal cancer. *Oncology* 65: 211-7, 2003.
- 15) 田口鐵男, 涌井昭, 鍋谷欣市, 栗原稔, 磯野可一, 掛川暉夫, 太田和雄: 245-S (Cis-diammine glycolato platinum) の消化器癌に対する第II相臨床試験. *癌と化学療法* 19: 483-8, 1992.
- 16) Muro K, Ando N, Nishimaki T, Ohtsu A, Aogi K, Aoyama N, Nagai K, Kato H : 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.
- 17) Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, Huang Y, Kornblith A, Gollub M, O'Reilly E, Schwartz G, DeGroff J, Gonzalez G, Kelsen DP : Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 17: 3270-5, 1999.
- 18) Kroep JR, Pinedo HM, Giaccone G, Bochove AV, Peters GJ, Groeningen CJV : Phase II study of cisplatin preceding gemcitabine in patients with advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 15: 230-5, 2004.
- 19) Reed CE : Neoadjuvant therapy of esophageal carcinoma. *Chest Surg Clin N Am* 4: 299-314, 1994.
- 20) Polee MB, Tilanus HW, Eskens FA, Hoekstra R, Van der Burg ME, Siersema PD, Stoter G, Van der Gaast A : Phase II study of neo-adjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin given every 2 weeks for patients with a resectable squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Oncol* 14: 1253-7, 2003.
- 21) Okuma T, Yoshioka M, Isechi S, Kondo K, Tabira Y, Torigoe Y, Miyauchi Y : Preoperative chemo-

- therapy for esophageal cancer based on chemosensitivity testing. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108: 823-9, 1994.
- 22) 南出純二, 小泉博義, 青山法夫, 小沢幸弘, 徳永誠, 深野史靖, 森脇良太: 食道癌集学的治療における術前cisplatin, 5-fluorouracil併用化学療法の安全性と直接効果に関する検討. *日消外会誌* 27: 2387-90, 1994.
 - 23) 吉田一成, 井出博子, 林和彦, 中村努, 江口礼紀, 羽生富士夫: 食道癌に対する cisplatin, 5-FU, leucovorin 3剤併用による術前化学療法の臨床・病理学的研究. *日胸外会誌* 43: 159-67, 1995.
 - 24) Roth JA, Pass HI, Flanagan MM, Graeber GM, Rosenberg JC, Steinberg S: Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine, and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96: 242-8, 1988.
 - 25) Schlag P: Preoperative chemotherapy in localized squamous cell carcinoma of the esophagus: results of a prospective randomized trial. *Eur J Cancer* 27: S76, 1991.
 - 26) Law S, Fok M, Chow S, Chu KM, Wong J: Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 144: 210-7, 1997.
 - 27) Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD, Roth JA: Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 339: 1979-84, 1998.
 - 28) Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party: Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 359: 1727-33, 2002.
 - 29) Iizuka T, Ide H, Kakegawa T, Sasaki K, Takagi I, Ando N, Mori S, Arimori M, Tsugane S: Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma. Randomized evaluation trial in eight institutions. *Chest* 93: 1054-8, 1988.
 - 30) Japanese Esophageal Oncology Group: A comparison of chemotherapy and radiotherapy as adjuvant treatment to surgery for esophageal carcinoma. *Chest* 104: 203-7, 1993.
 - 31) Ando N, Iizuka T, Kakegawa T, Isono K, Watanabe H, Ide H, Tanaka O, Shinoda M, Takiyama W, Arimori M, Ishida K, Tsugane S: 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: 205-9, 1997.
 - 32) Iizuka T, Kakegawa T, Ide H, Ando N, Watanabe H, Takagi I: Phase II evaluation of combined cisplatin and vindesine in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: Japanese Esophageal Oncology Group trial. *Jpn J Clin Oncol* 21: 176-9, 1991.
 - 33) Ando N, Iizuka T, Ide H, Ishida K, Shinoda M, Nishimaki T, Takiyama W, Watanabe H, Isono K, Aoyama N, Makuuchi H, Tanaka O, Yamana H, Ikeuchi S, Kabuto T, Nagai K, Shimada Y, Kinjo Y, Fukuda H: 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: 4592-6, 2003.
 - 34) Pouliquen X, Levard H, Hay JM, McGee K, Fingerhut A, Langlois-Zantin O, and the French Association for Surgical Research: 5-fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus, a multicenter randomized trial. *Ann Surg* 223: 127-33, 1996.

Surgery for clinical T3 carcinomas of the upper thoracic oesophagus and the need for new strategies

H. Igaki¹, H. Kato¹, Y. Tachimori¹, Y. Nakanishi² and T. Shimoda²

Departments of ¹Surgery and ²Pathology, National Cancer Centre Hospital, Tokyo, Japan

Correspondence to: Dr H. Igaki, Division of Oesophageal Surgery, Department of Surgery, National Cancer Centre Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan (e-mail: hiigaki@ncc.go.jp)

Background: Patients with T3 carcinomas have a dismal prognosis, even after complete resection of the primary tumour and metastatic nodes. This study focused on the clinicopathological characteristics and outcomes after surgical resection of clinical T3 carcinomas of the upper thoracic oesophagus.

Methods: Between January 1988 and February 2000, 888 consecutive patients underwent surgical removal of carcinomas of the thoracic oesophagus or oesophagogastric junction at the National Cancer Centre Hospital, Japan. The case records of 51 consecutive patients with clinical T3 tumours of the upper thoracic oesophagus were analysed retrospectively.

Results: No patient received preoperative therapy. Complications occurred in 41 (80 per cent). In-hospital and 30-day postoperative mortality rates were 10 and 4 per cent respectively. Gross residual primary tumour or metastasis in regional nodes invading adjacent structures was noted in 14 patients (27 per cent) and incomplete resection including microscopic residual tumour in 23 (45 per cent). Overall 3- and 5-year survival rates were 20 and 12 per cent; median survival was 13.1 months.

Conclusion: Surgical resection of clinical T3 carcinomas of the upper thoracic oesophagus is associated with a high postoperative complication rate, incomplete resection and unsatisfactory outcome. Reconsideration of the surgical treatment strategy for these tumours is needed.

Paper accepted 1 April 2005

Published online 4 July 2005 in Wiley InterScience (www.bjs.co.uk). DOI: 10.1002/bjs.5081

Introduction

Locally advanced carcinoma of the thoracic oesophagus remains a formidable management problem. Penetration of the oesophageal wall by the primary tumour is an important prognostic factor. Tumours invading adjacent vital organs (T4) have a dismal prognosis¹⁻³ and treatment of full-thickness (T3) tumours is controversial. Tumours thought to be T3 are considered suitable for surgery but survival is generally poor and neoadjuvant or definitive chemoradiotherapy has supplanted surgery alone in many centres⁴. Complete resection is achieved consistently only for intramural tumours (T1 or T2)⁵. The close proximity of the upper thoracic oesophagus to non-resectable contiguous organs, such as the trachea, left main bronchus, the arch of the aorta and the recurrent laryngeal nerves, discourages surgeons from undertaking surgical resection in many cases.

Lymph node metastases are associated with wall penetration. T1 and T2 carcinomas are associated with a

40–60 per cent prevalence of lymph node metastasis, rising to 80 per cent for T3 tumours⁶⁻⁹. Different attitudes to lymph node metastases underpin various treatment strategies advocated for carcinomas of the thoracic oesophagus. Surgeons in the West, especially in the USA, generally opt for limited nodal resections with multimodal therapy on the basis that the patient probably has systemic disease by the time of diagnosis^{10,11}. In contrast, Japanese surgeons prefer extended lymph node dissection for carcinomas of the thoracic oesophagus¹² on the basis that removal of lymph node metastases in a standardized lymphadenectomy field may be curative and allow long-term survival.

The present study was performed to determine the efficacy of this approach for presumed T3 resectable, locally advanced tumours of the upper thoracic oesophagus. The clinical and pathological characteristics of these tumours were evaluated and compared with those of lesions arising

more distally in the oesophagus or oesophagogastric junction.

Patients and methods

Between January 1988 and February 2000, 888 consecutive patients with malignant tumours of the thoracic oesophagus or oesophagogastric junction underwent surgical resection at the National Cancer Centre Hospital in Tokyo, Japan. Preoperative and postoperative staging was based on the 1997 International Union Against Cancer tumour node metastasis (TNM) classification¹³, in which the T category is determined by the depth of the primary tumour. Of the 888 patients, 99 (11.1 per cent) had upper thoracic tumours. Preoperative T stage was thought to be Tis in 16 patients, T1 in 255, T2 in 117, T3 in 427 and T4 in 70; it was not determined for the remaining three patients. Of 427 resectable locally advanced clinical T3 carcinomas, 51 involved the upper thoracic oesophagus.

A multidisciplinary team, comprising medical oncologists, gastroenterologists, radiation oncologists and oesophageal surgeons, evaluated all patients before treatment. Patients underwent barium swallow, upper gastrointestinal tract endoscopy with biopsy, computed tomography (CT) from the neck to the abdomen, ultrasonography of the neck and the upper abdominal compartment, and endoscopic ultrasonography (EUS). Positron emission tomography was not available during the study period. The final decision on T status was based on the findings at EUS. Tracheobronchoscopy was performed when invasion of the primary tumour into the trachea or left main bronchus was suggested by CT. Invasion into the airway was diagnosed by gross compression, impingement, or deviation of the trachea or left primary bronchus with a reduction in mobility during breathing and coughing, widening or disappearance of the longitudinal folds of the membranous parts, mucosal irregularities, widening of the carina or visible tumour¹⁴. Invasion into the aorta was diagnosed when the contact angle of the tumour was 90° or more on EUS or CT. Metastatic lymph nodes were evaluated by transcutaneous ultrasonography, EUS and CT. Lymph nodes more than 5 mm in short-axis diameter with a clear, hypoechoic, round shape on ultrasonography and EUS, or lymph nodes measuring more than 10 mm in diameter on CT, were designated positive. These nodes were mapped by anatomical location.

Until March 2000, patients underwent either three-field or two-field lymph node dissection, although a three-field lymphadenectomy was always performed for carcinomas with cervical nodal involvement. From April 2000, three-field lymph node dissection has been the

standard procedure for all patients with carcinoma of the thoracic oesophagus.

No preoperative adjuvant treatment was performed except in the context of clinical trials. None of the 51 patients with upper thoracic tumours received neoadjuvant treatment and all underwent right transthoracic oesophagectomy. Resection was performed in 50 patients with all anastomoses in the neck. Gastrointestinal continuity was restored with the stomach in 45 patients, in 38 by a retrosternal route, in five by a posterior mediastinal route and in two by a subcutaneous route. Colon interposition was performed in five patients because of previous gastric surgery for peptic ulcer in two, gastric cancer in one and simultaneous total gastrectomy for gastric cancer in two patients.

Patients were extubated in the operating theatre after surgery and returned to the intensive care unit. Morphine was provided through an epidural catheter for the first 5 days after operation. Postoperative tracheobronchoscopy was performed routinely to check for the presence of vocal cord palsy and ischaemic change in the airways on the morning after surgery, with routine endobronchial lavage for the first 2 days and as necessary thereafter. One patient received postoperative chemoradiotherapy because of microscopically residual tumour and multiple lymph node metastases and 13 had postoperative radiotherapy for macroscopic residual tumour.

The entire resected oesophagus was cut longitudinally through the deepest region of the primary tumour and 5- μ m sections were stained with haematoxylin and eosin for microscopic examination. The proximal and distal margins of the resected specimens were transected to check for tumour extension. All removed lymph nodes, identified according to anatomical location, were formalin fixed and processed to provide two 5- μ m sections for staining with haematoxylin and eosin.

Evaluations performed every 3 or 4 months for the first 2 years after surgery and every 6 months thereafter included physical examination, complete blood count, serum chemistry profile, chest radiography and CT of the neck, chest and abdomen. Upper gastrointestinal tract endoscopy was usually performed annually. All data were entered prospectively into a database. Surviving patients were followed up for at least 3 years after surgery. A cross-sectional systematic follow-up was undertaken in March or April each year. The median follow-up overall was 22 (range 0–153) months and that of the seven survivors was 65 (range 39–153) months. Survival time was the interval from the date of surgery until death or the most recent follow-up in March 2003. No patient was lost to follow-up. The cause of death was known for all patients.

Statistical analysis

Survival curves were calculated according to the Kaplan–Meier method, including all causes of death, and compared using log rank statistics. The χ^2 test was used for comparison of proportions and Student's *t* test for comparison of continuous variables. All probabilities were two-tailed and $P < 0.050$ was considered statistically significant. Statistical calculations were made using SPSS® version 10.0J (SPSS, Chicago, Illinois, USA) and StatView® version 5.0J (Abacus Concepts, Berkeley, California, USA).

Results

Clinical characteristics according to the primary tumour location are shown in *Table 1*. None of the patients with tumours of the upper thoracic oesophagus had coeliac and/or abdominal para-aortic lymph node metastases. Three-field lymph node dissection was carried out in 42 and two-field dissection in eight patients. A patient in whom the primary tumour had invaded the arch of the aorta died from uncontrollable bleeding from a lacerated aorta during resection.

The mean(s.d.) operating time was 520(110) (range 360–955) min in patients with upper thoracic tumours and 472(95) (range 40–895) min in those with lower tumours. Mean(s.d.) operative blood loss was 867(1539) (range 119–11 280) and 644(465) (range 495–3790) ml respectively.

Postoperative complications are shown in *Table 2*. Ten patients with carcinoma of the upper thoracic oesophagus had an uncomplicated postoperative course (operative morbidity rate 80 per cent). The incidence of vocal cord palsy was significantly higher after removal of upper thoracic tumours than among patients with tumours below the tracheal bifurcation. Three patients needed tracheostomy because of bilateral vocal cord palsy. The length of hospital stay ranged from 8 to 223 (mean 66, median 54) days. In-hospital and 30-day postoperative mortality rates were 10 and 4 per cent respectively.

Survival curves according to the primary tumour location are shown in *Fig. 1*. The overall 3- and 5-year survival rates for patients with upper thoracic oesophageal carcinomas were 20 (95 per cent confidence interval (c.i.) 9 to 31) and 12 (95 per cent c.i. 2 to 21) per cent respectively; median survival was 13.1 months. Respective values for those with tumours below the tracheal bifurcation were 40.4 (95 per cent c.i. 35.5 to 45.4) and 31.2 (95 per cent c.i. 26.4 to 36.0) per cent, and median survival was 22.1 months.

Survival rates according to pathological features are shown in *Table 3*. The median survival of patients with

Table 1 Clinical characteristics according to primary tumour location

| | Upper thoracic (n = 51) | Lower thoracic (n = 376) | P* |
|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------|
| Age | | | |
| Mean | 61.9 | 63.1 | 0.397† |
| Median (range) | 65 (46–80) | 63 (23–86) | |
| Sex ratio (M:F) | 46:5 | 323:53 | 0.401 |
| Length (cm) | | | |
| Mean | 6.1 | 7.1 | 0.231† |
| Median (range) | 6.0 (2.3–10.0) | 6.5 (2.2–27.0) | |
| Node status | | | 0.856 |
| N0 | 15 (29) | 106 (28.2) | |
| N1 | 36 (71) | 270 (71.8) | |
| Metastasis | | | 0.134 |
| M0 | 34 (67) | 287 (76.3) | |
| M1 | 17 (33) | 89 (23.6) | |
| M1-LYM status | | | < 0.001 |
| M1a | 17 (33) | 12 (3.2) | |
| M1b | 0 (0) | 77 (20.5) | |
| M1-LYM site | | | 0.018 |
| Neck | 17 (33) | 59 (15.7) | |
| Coeliac | 0 (0) | 23 (6.1) | |
| Abdominal para-aorta | 0 (0) | 7 (1.9) | |
| Histological type | | | 0.078 |
| Squamous cell carcinoma | 50 (98) | 333 (88.6) | |
| Adenocarcinoma | 0 (0) | 34 (9.0) | |
| Other | 1 (2) | 9 (2.4) | |
| Primary lesion | | | 0.761 |
| Single | 43 (84) | 323 (85.9) | |
| Multiple | 8 (16) | 53 (14.1) | |
| Intramural metastasis | | | 0.031 |
| No | 50 (98) | 331 (88.0) | |
| Yes | 1 (2) | 45 (12.0) | |
| UICC stage | | | < 0.001 |
| IIA | 12 (24) | 98 (26.1) | |
| III | 22 (43) | 189 (50.0) | |
| IVA | 17 (33) | 12 (3.2) | |
| IVB | 0 (0) | 77 (20.5) | |

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise.

M1-LYM status refers to involved lymph nodes as distant metastasis.

These are subdivided as 1a and 1b. M1a for upper tumours refers to cervical nodes and M1a for lower tumours to coeliac nodes. M1b for mid-thoracic tumours means coeliac or cervical nodal metastasis. UICC, International Union Against Cancer. * χ^2 test unless indicated otherwise; †Student's *t* test.

T3 and T4 upper thoracic tumours was 14.9 (range 0.3–153) and 9.6 (range 0–65) months respectively. Only one patient with T4 disease, whose primary lesion invaded the membranous trachea and who received postoperative radiotherapy, was still alive without recurrence at 65 months. The other ten patients with T4 tumours died within 2 years of surgery.

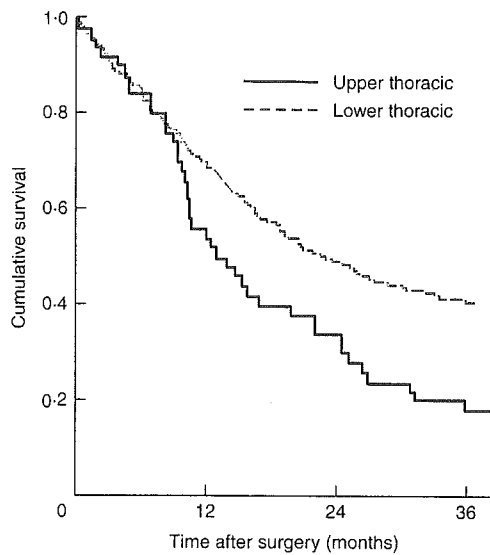
Four patients with N0 and 19 with N1 disease had cervical nodal involvement (pathological M1a). Recurrence in the cervical nodes was noted in 12 patients.

Of eight patients without lymph node metastasis,

Table 2 Postoperative complications

| | Upper thoracic (n = 51) | Lower thoracic (n = 376) | P* |
|---------------------|----------------------------|-----------------------------|---------|
| Anastomotic leakage | 19 (37) | 128 (34.0) | 0.651 |
| Vocal cord palsy | 27 (53) | 56 (14.9) | < 0.001 |
| Pneumonia | 6 (12) | 41 (10.9) | 0.856 |
| Wound infection | 5 (10) | 41 (10.9) | 0.812 |
| Empyema | 5 (10) | 41 (10.9) | 0.812 |
| Peritonitis | 2 (4) | 8 (2.1) | 0.427 |
| Ileus | 2 (4) | 7 (1.9) | 0.337 |
| Cylothorax | 0 (0) | 1 (0.3) | 0.712 |
| Total | 41 (80) | 255 (67.8) | 0.068 |

Values in parentheses are percentages. * χ^2 test.



| No. at risk | 0 | 12 | 24 | 36 |
|----------------|-----|-----|-----|-----|
| Upper thoracic | 51 | 28 | 17 | 9 |
| Lower thoracic | 376 | 257 | 182 | 152 |

Fig. 1 Survival after resection of clinical T3 carcinomas according to tumour location. $P = 0.004$ (log rank test)

five had an R0, two an R1 and one an R2 resection. Survival times after R0 complete resection were 40, 41, 67, 80 and 153 months. Of a total of nine patients who had an R1 resection, four had a positive proximal surgical margin and five a positive lateral margin (one patient received postoperative chemoradiotherapy and one radiotherapy for margin positivity). Among 14 patients who had R2 resection, the primary tumour had invaded the tracheobronchial tree and/or aorta in 11 and the recurrent laryngeal nerve nodes with metastasis into the trachea in three. Thirteen received postoperative radiotherapy including brachytherapy and/or external beam therapy; the other patient died during surgery.

Table 3 Pathological characteristics and 5-year survival rates for patients with clinical T3 carcinomas of the upper thoracic oesophagus

| | No. of patients* (n = 51) | 5-year survival (%)† |
|-------------------------------------|------------------------------|----------------------|
| Tumour status | | |
| T2 | 5 (10) | 0 |
| T3 | 35 (69) | 15 (2, 28) |
| T4 | 11 (22) | 9 (0, 26) |
| Node status | | |
| N0 | 12 (24) | 8 (0, 24) |
| N1 | 39 (76) | 14 (2, 25) |
| Metastasis | | |
| M0 | 28 (55) | 13 (0, 27) |
| M1a | 23 (45) | 9 (0, 23) |
| No. of lymph node metastases | | |
| 0 | 8 (16) | 13 (0, 35) |
| 1-4 | 23 (45) | 17 (2, 33) |
| ≥ 5 | 20 (39) | 8 (0, 21) |
| Primary lesion | | |
| Single | 43 (84) | 15 (4, 26) |
| Multiple | 8 (16) | 0 |
| Lymphatic invasion | | |
| No | 10 (20) | 27 (0, 56) |
| Yes | 41 (80) | 8 (0, 18) |
| Vascular invasion | | |
| No | 17 (33) | 22 (2, 43) |
| Yes | 34 (67) | 6 (0, 16) |
| Intramural metastasis | | |
| No | 46 (90) | 12 (2, 22) |
| Yes | 5 (10) | 0 |
| Completeness of resection | | |
| R0 complete | 28 (55) | 15 (1, 29) |
| R1 incomplete | 9 (18) | 0 |
| R2 incomplete | 14 (27) | 9 (0, 33) |
| UICC stage | | |
| IIA | 8 (16) | 13 (0, 35) |
| IIB | 1 (2) | 0 |
| III | 19 (37) | 16 (0, 32) |
| IVA | 23 (45) | 9 (0, 23) |

Values in parentheses are *percentages or †95 per cent confidence intervals. UICC, International Union Against Cancer.

Table 4 Sites of first relapse after resection of upper thoracic tumours

| Site | No. of patients (n = 50)* |
|--------------------------------|------------------------------|
| Locoregional alone | 17 (34) |
| Distant organ alone | 11 (22) |
| Locoregional and distant organ | 2 (4) |
| Wide dissemination | 1 (2) |
| Not available | 3 (6) |
| Total | 34 (68) |

Values in parentheses are percentages. *One patient who died during surgery was excluded.

Sites of first relapse are listed in *Table 4*. Locoregional relapse alone was most common. Of 19 patients with locoregional relapse, 12 had nodal relapse (ten in the cervical nodes, one in both the cervical and mediastinal nodes, one in both cervical nodes and at the anastomosis) and seven developed tumour in the tracheobronchial tree. All nodal relapses occurred in the neck.

Discussion

The present study showed that surgical resection for T3 resectable, locally advanced carcinomas of the upper thoracic oesophagus is associated with a high risk of operative morbidity and difficulty in achieving complete resection. Almost half of the patients had pathologically positive cervical lymph node metastases (M1a). Relapse was mainly locoregional, affecting especially cervical nodes and the tracheobronchial tree rather than distant organs.

Most tumours of the thoracic oesophagus occur below the tracheal bifurcation. In one North American series of oesophageal tumours treated between 1976 and 1998, adenocarcinomas of the distal oesophagus accounted for 73.5 per cent and tumours of the upper thoracic oesophagus only 4.5 per cent of the total¹⁵. In Japan, the middle thoracic oesophagus is the most common site (about 70 per cent), with upper oesophageal carcinoma accounting for about 15 per cent¹⁶.

Upper thoracic oesophageal carcinomas characteristically not only invade the non-resectable vital organs but also metastasize to the upper mediastinal and cervical nodes. Vigneswaran *et al.*¹⁷ reported direct invasion into adjacent organs after 16.3 per cent of extended oesophagectomies for upper thoracic oesophageal tumours. Although they did not describe clinical characteristics in detail, resectability of transmural tumours of the upper thoracic oesophagus was probably a critical factor. In the present study of clinical T3 tumours, the rate of R2 incomplete resection was high and direct invasion of the primary tumour into adjacent structures was common. The tumour extension was underestimated in almost a quarter of the patients.

Improvement in diagnostic procedures has made clinical staging more accurate and therefore more important in evaluation and choice of treatment. An overall accuracy of more than 80 per cent for T status has been reported for 224 surgically resected tumours, including 29 of the upper thoracic oesophagus¹⁸. In particular, staging of T3 tumours was more than 90 per cent accurate. The apparent lower accuracy in the present series might be explained by difficulty in diagnosis of tumour extension to the tracheobronchial tree by tracheobronchoscopy. Infiltration of oesophageal tumours to the outer side of

the membranous portion of the tracheobronchial tree may be overlooked because of various degrees of compression without irregularity of the mucosa and longitudinal folds.

Frequent proximal lymphatic spread of upper oesophageal carcinomas results not only in upper mediastinal but also in cervical lymph node metastasis. Nakagawa *et al.*¹⁹ reported that the incidence of cervical lymph node metastases from upper thoracic oesophageal carcinomas was 56.3 per cent with a 5-year survival rate of 71.4 per cent, compared with 12.5 per cent and zero respectively for distal oesophageal tumours. The 5-year survival rate of patients with cervical lymph node metastases was, however, only 9 per cent in the present series, compared with 32 per cent in a previous study of clinical T1 and T2 tumours⁵.

In this institution, patients do not undergo preoperative adjuvant therapy before attempted curative surgery, irrespective of tumour location, except in clinical trials. Preoperative chemotherapy or chemoradiation therapy may have a role, as suggested by survival benefit in some phase II and III trials^{20,21}. Neoadjuvant treatments may increase the rate of complete resection of the primary tumour, downstage metastatic regional nodes or favourably influence micrometastases. The numbers of patients with upper oesophageal tumours enrolled in previous clinical trials have been small and the benefits of preoperative therapy remain uncertain.

Some trials of preoperative chemoradiation followed by surgery have suggested that pathologically complete response rates of approximately 25 per cent can be achieved²⁰⁻²³. Another trial showed similar 2-year survival and locoregional failure rates to the above studies with preoperative chemoradiation alone²⁴. On this basis, some centres view chemoradiotherapy as a definitive treatment for these tumours.

Postoperative complications occurred frequently in this study. Vocal cord palsy due to recurrent laryngeal nerve injury was particularly common, in line with the high incidence of lymph node metastases, especially around the recurrent laryngeal nerves, and the physical presence of invading oesophageal tumours.

Although the authors have previously advocated extended lymph node dissection for oesophageal carcinomas irrespective of tumour location, the outcome after surgery for clinical T3 carcinomas of the upper thoracic oesophagus remains unsatisfactory and reconsideration of this treatment strategy appears necessary.

References

- 1 Matsubara T, Ueda M, Nakajima T, Nakagawa K, Yamashita T, Horikoshi N *et al.* Can esophagectomy cure