

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sasaki, T., Nakamura, N., Shioyama, Y., Toh, Y., Okamura, K., Ohura, H., Hirata, H. and Honda, H. (2007) Treatment outcomes of radiotherapy for patients with Stage I esophageal cancer. A single institute experience. Am J Clin Oncol 30, 514-519.

2. Masuda, T., Toh, Y., Kabashima, A., Aoki, Y., Harimoto, N., Ito, S., Taomoto, J., Ikeda, O., Ohga, T., Adachi, E., Sakaguchi, Y., Hirahashi, M., Nishiyama, K. and Okamura, T. (2007) Overt lymph node metastases from a gastrointestinal stromal tumor of the esophagus. J Thorac Cardiovasc Surg 134, 810-811.

2. 学会発表

1. 藤 也寸志、伊藤修平、坂口善久、青木義朗、播本憲史、埜本純哉、増田隆明、池田貯、足立英輔、岡村健. 食道癌根治手術後の再発の予測因子と再発後の治療成績の検討. 第107回日本外科学会定期学術集会. (2007) 日本外科学会雑誌 108, 680.

2. 藤 也寸志、伊藤修平、坂口善久、青木義朗、播本憲史、埜本純哉、増田隆明、池田貯、足立英輔、佐々木智成、平田秀紀、岡村健. 臨床病期 II, III 食道癌に対する手術と化学放射線療法の治療成績の比較. 第61回日本食道学会定期学術集会. (2007) 抄録集 p200.

3. 藤 也寸志、伊藤修平、坂口善久、青木義朗、播本憲史、埜本純哉、増田隆明、池田貯、足立英輔、岡村健. 食道癌に対する3領域リンパ節郭清の意義とその限界について. 第62回日本消化器外科学会定期学術総会. (2007) 抄録集 p406.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究報告書レイアウト

(具体的かつ詳細に記入すること)

厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)
(総括・○分担) 研究報告書

第Ⅳ期食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究

(主任又は○分担) 研究者 高木正和 静岡県立総合病院消化器センター

研究要旨

局所進行所食道がんに対する標準治療はCisplatin/5FUを同時併用した化学放射線療法である。放射線治療の方法は固定し、2種類のCisplatin/5FUの投与方法による効果、安全性の比較を行う。

A. 研究目的

遠隔臓器転移のない切除不能と判断される局所進行食道がんに対する、Low dose PF・放射線同時併用療法の有効性と安全性を評価する。

B. 研究方法

Low dose PF・放射線同時併用療法と、標準治療であるStandard PF・放射線同時併用療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験を行う。Primary endpoint:全生存期間、secondary endpoint:完全奏功割合、治療完遂割合、PS毎の治療完遂割合、有害事象

(倫理面への配慮)

患者への説明と同意は文章をもって行う

C. 研究結果

登録症例1例の経過観察、追加治療を行った。症例はStandard PF・放射線療法群で、平成18年9月12日に治療終了、経過観察中の平成19年4月9日食道に局所再発を来した。平成19年4月24日よりタキソテルによる全身化学療法を開始し、現在まで3週間に1回の化学療法を継続している。グループ全体としては100例を超える登録があり、鋭意集積中である。

D. 考察

Standard PF・放射線療法群では治療中に重篤な有害事象なく、安全に治療を完遂できた。治療終了後7ヶ月で局所

再発を来したが、その後の全身化学療法で生存中である。グループ全体としては症例の集積を待つ中間解析の予定である。

E. 結論

Standard PF・放射線療法群の治療安全性、効果はこれまで知られている通りであった。さらに症例の集積を要する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし2. 学会発表
なしH. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)1. 特許取得
なし2. 実用新案登録
なし3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
Nobutoshi Ando	Postoperative adjuvant therapy for completely resected esophageal cancer.	Mark Ferguson	Difficult Decisions in Thoracic Surgery	Springer		265-270	2007
加藤 健	食道がんの診断 治療看護 3 化学療法 4 化学放射線療法	加藤 抱一	がん看護実践シリーズ 4 食道がん	メヂカルフレンド	日本	69-77 81-87	2008

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saito Y, Takisawa H, Ken Kato, et al	Endoscopic submucosal dissection of recurrent or residual superficial esophageal cancer after chemoradiotherapy	GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY	67 (2)	355-9	2008
Fu K, Ishikawa T, Shimizu H, et al	Multimodality treatments for nodal relapse after endoscopic mucosal resection of a superficial esophageal squamous cell carcinoma	Endoscopy	39	669-71	2007
堤 謙二、 宇田川晴司、 木ノ下義宏、他	進行食道癌における補助化学療法の現状と問題点	癌の臨床	53 (1)	11-6	2007
江原一尚、 堤 謙二、 宇田川晴司、他	大動脈浸潤食道癌の集学的治療中に発症した大動脈食道瘻に対して予防的大動脈ステントグラフトが有用であった1例	手術2007	61 (13)	1965-70	2007
Tanaka T, Fujita H, Yamana H, et al	Second-Line Combination Chemotherapy with Docetaxel for Cisplatin-Pretreated Refractory Metastatic Esophageal Cancer: A Preliminary Report of Initial Experience	Chemotherapy	53	449-53	2007
中村 努、 大田正穂、 成宮孝祐、他	食道癌における初期治療としての根治的放射線療法	癌の臨床	53 (1)	43-7	2007

中村 努、 大田正穂、 成宮孝祐、他	予後よりみた食道癌に対する化学放射線療法後salvage手術の適応.	癌の臨床	53(10)	619-23	2007
Matsubara H	Salvage surgery for esophageal carcinoma after definitive chemoradiation therapy.	Ann Thorac Cardiovasc Surgery	13(5)	293-5	2007
Shimada H, Shiratori T, Okazumi S, Matsubara H, et al.	Have surgical outcomes of pathologic T4 esophageal squamous cell carcinoma really improved? Analysis of 268 cases during 45 years of experience.	J Am Coll Surg.	206(1)	48-56	2008
Uno T, Isobe K, Kawakami H, Ueno N, Shimada H, Matsubara H, et al	Concurrent chemoradiation for patients with squamous cell carcinoma of the cervical esophagus.	Dis Esophagus	20(1)	12-8	2007
松原久裕	食道癌に対する術前予定化学放射線治療手術症例と根治照射後Salvage手術症例からみた化学放射線治療の位置づけ	消化器科	44(4)	363-7	2007
松原久裕, 阿久津泰典	術後再発からみた食道癌根治照射後salvage手術の意義.	癌の臨床	53(10)	631-4	2007
Kanai M, Matsumoto S, Nishimura T, Shimada Y, Watanabe G, et al	Retrospective analysis of 27 consecutive patients treated with docetaxel/nedaplatin combination therapy as a second-line regimen for advanced esophageal cancer	Int J Clin Oncol	12(3)	224-7	2007
矢野雅彦、 高地耕、本告正明、 岸健太郎、他	cStage III, IV食道癌に対する集学的治療	癌の臨床	53 (1)	17-21	2007

Takeuchi S, Ohtsu A, <u>Minashi K</u> , et al	A Retrospective Study of Definitive Chemoradiotherapy for Elderly Patients With Esophageal Cancer	Am J of Clin Oncol	30(6)	607-11	2007
三梨 桂子、 大津 敦	食道癌の術後補助療法と再発例の治 療はここまできた	成人病と 生活習慣病	37(6)	648-55	2007
竹内 裕也、 北川 雄光、 安藤 暢敏、他	胸部食道癌に対する根治的放射線 療法後salvage手術の検討	癌の臨床	53(10)	599-604	2007
橋本 一樹、 石 志紘、 池内 駿之、他	高齢者の食道癌-放射線治療の最適 化と化学療法併用の選択により予後 が向上したのか-	癌の臨床	54(1)	7-11	2008
Tanabe T, <u>Kanda T</u> , Kosugi S, et al	Extranodal Spreading of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Clinicopathological Characteristics and Prognostic Impact	World J Surg	31	2192-8	2007
佐藤 弘、 坪佐 恭宏、 朴 成和、他	胸部食道癌に対する根治目的放射線 療法後のsalvage手術の意義と 適応について	癌の臨床	53(10)	635-9	2007

Postoperative Adjuvant Therapy for Completely Resected Esophageal Cancer

Nobutoshi Ando

The standard procedure for esophageal cancer resection among surgeons in Japan has been a transthoracic esophagectomy with lymphadenectomy. Since the late 1980s, a three-field lymphadenectomy including dissection in the neck, mediastinum, and abdomen for patients with cancer of the thoracic esophagus has become popular among Japanese esophageal surgeons seeking a more curative intent. The rationale for an extensive three-field lymphadenectomy¹ is based on the empirical intelligence accumulated from a conventional two-field lymphadenectomy, namely a relatively high incidence of cervical nodal metastases and cervical nodal recurrences. Therefore, cervical lymphadenectomy was added and an upper mediastinal lymphadenectomy was performed thoroughly in keeping with the new philosophy regarding aggressive surgical therapy.

Nonetheless, the 5-year survival rate of the patients with pathological stage IIa to IV squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus remains relatively modest at less than 40%.² The surgical invasiveness of this procedure is approaching the limits of tolerability for patients, precluding even more aggressive surgery. Therefore, to improve outcome for esophageal cancer patients, the development of effective multimodality treatment is urgently required. In Western countries, preoperative (neoadjuvant) chemotherapy or chemoradiotherapy^{3,4} predominates. Japanese surgeons historically have preferred to wait until after surgery to avoid increasing operative morbidity, considering the invasiveness of transthoracic esophagectomy with extensive lymphadenectomy.

32.1. Growth of Surgical Adjuvant Therapy for Resected Esophageal Cancer in Japan

Since 1978, the Japan Esophageal Oncology Group (JEOG), a subgroup of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG),⁵ has been developing adjuvant therapies for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) using prospective, randomized, controlled trials. Regarding the histology of the tumors, squamous cell carcinoma comprises more than 90% of the patients with esophageal cancer in Japan. The second phase III study (JCOG8201⁶ 1981–1984) revealed that the 5-year survival in the postoperative irradiation group (50Gy) was significantly higher than that in the preoperative plus postoperative irradiation (30 + 24Gy) group (level of evidence 1b). The third phase III study (JCOG8503⁷ 1984–1987) was designed to compare postoperative irradiation (50Gy) and postoperative combination chemotherapy with cisplatin and vindesine. This study revealed that there was no significant difference in survival between the two groups (level of evidence 1b). Although these results suggest that chemotherapy had an effect on survival equivalent to postoperative irradiation, the results could also have been interpreted as demonstrating that neither postoperative chemotherapy nor irradiation had an impact on survival when compared to surgery alone. Even though the postoperative irradiation regimen in the second and third studies were the same, the 5-year survival in the postoperative irradiation group in the third study

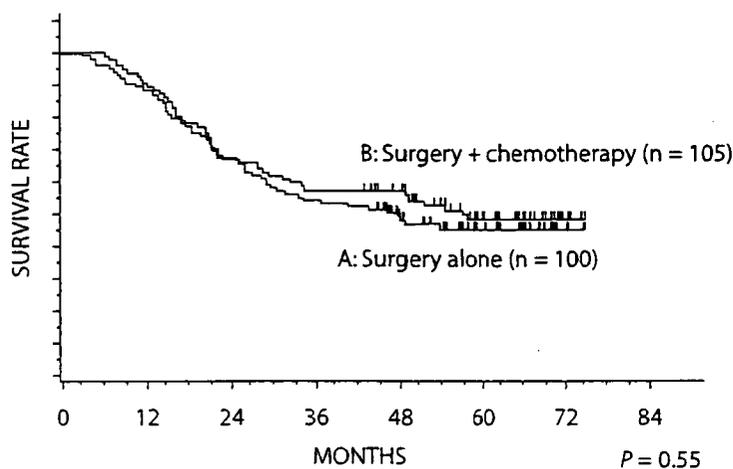


FIGURE 32.1. Overall survival curves of all registered patients randomized to surgery alone or surgery and postoperative chemotherapy with cisplatin and vindesine. The 5-year overall survival was 45% in patients with surgery alone and 48% in patients with surgery plus chemotherapy ($p = 0.55$).

(44%) was better than that in the second study (33%). This may be explained by improvements in the cervico-upper mediastinal lymphadenectomy, which was developed during the period of the third study.

Following the surgical improvements, it again became important to study whether adjuvant chemotherapy following optimal surgery had any additional impact on survival. The fourth phase III study (JCOG8806⁸) was thus designed to compare surgery alone with surgery plus postoperative chemotherapy with cisplatin and vindesine.

32.2. Postoperative Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and Vindesine for Resected Esophageal Squamous Cell Carcinoma

In JCOG8806, a total of 205 patients with stage I to IV esophageal squamous cell carcinoma underwent transthoracic esophagectomy with lymphadenectomy between December 1988 and July 1991 at 11 institutions. These patients were randomized into a surgery alone group (100 patients) and a surgery plus chemotherapy group (105 patients). The surgery plus chemotherapy group received two courses of cisplatin (70mg/m²) and vindesine (3mg/m²). This is the same postoperative chemotherapy regimen used in the third phase III study. While the chemotherapy doses were low by Western standards, there was only one treatment-related death in the surgery plus chemotherapy group. Therefore, the chemotherapy dose was consistent with general policies in Japan.

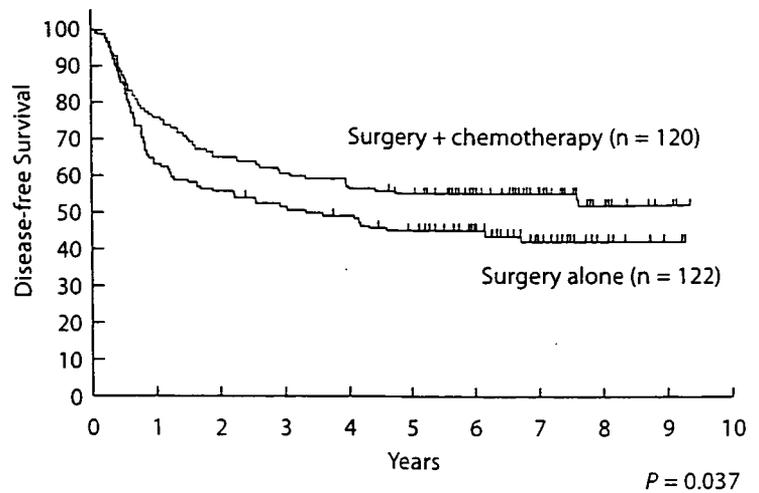
The 5-year survival rate was 45% with surgery alone, and 48% with surgery plus chemotherapy (Figure 32.1). There were no statistically significant differences in survival between two groups (log-rank, $p = 0.55$), even with lymph node stratification, pN0 or pN1. Based on these data, it was concluded that postoperative adjuvant chemotherapy using cisplatin and vindesine has no additive effect on survival in patients with ESCC compared to surgery alone (level of evidence 1b).

32.3. Postoperative Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and Fluorouracil for Resected Esophageal Squamous Cell Carcinoma

The JEOG phase II study of cisplatin and vindesine for patients with advanced esophageal cancer (JCOG8703)⁹ suggested that the chemotherapy used in the above JCOG 8806 study had only a modest effect (level of evidence 3b). In contrast, a JEOG phase II study (JCOG8807)¹⁰ of cisplatin and 5-fluorouracil demonstrated a promising response rate of 36% (level of evidence 3b). We therefore initiated a randomized, controlled trial (JCOG9204)¹¹ to determine whether postoperative adjuvant chemotherapy using a combination of cisplatin and 5-fluorouracil has an additive effect on disease-free survival and overall survival in patients with stage IIa, IIb, III, or IV due to M1 esophageal squamous cell carcinoma.

Patients undergoing transthoracic esophagectomy with lymphadenectomy between July 1992 and January 1997 at 17 institutions were random-

FIGURE 32.2. Disease-free survival curves of all registered patients randomized to surgery alone or surgery and postoperative chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil. The 5-year disease-free survival was 45% in patients with surgery alone and 55% in patients with surgery plus chemotherapy ($p = 0.037$).

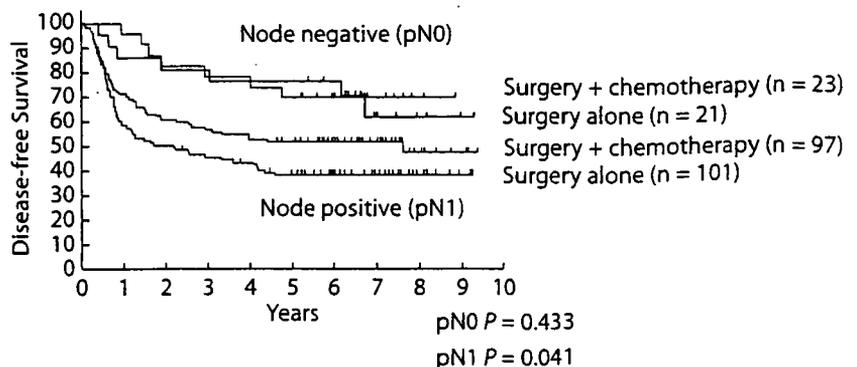


ized to receive surgery alone or surgery plus chemotherapy. Chemotherapy included two courses of cisplatin (80mg/m²/1 day) and 5-fluorouracil (800mg/m²/5 days) within 2 months after surgery. Eligible patients were stratified according to lymph node status (pN0 vs. pN1). The primary endpoint was disease-free survival. 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, $p = 0.037$; Figure 32.2). In the pN0 subgroup, the 5-year disease-free survival was 76% in surgery alone group and 70% in surgery plus chemotherapy group ($p = 0.433$). In the pN1 subgroup, it was 38% in surgery alone group and 52% in surgery plus chemotherapy group ($p = 0.041$; Figure 32.3). Mortality risk reduction by postoperative chemotherapy was remarkable in the subgroup with

lymph node metastases. The 5-year overall survival rates were 52% and 61% respectively ($p = 0.13$; Figure 32.4).

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 is the effect of imbalance in extent of lymphadenectomy between the arms. The other is the sham 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, for example, chemoradiotherapy or extirpation of lymph nodes. We favor this second hypothesis and consider disease-free survival prolongation by adjuvant chemotherapy to reflect the true patient benefit.

FIGURE 32.3. Disease-free survival curves of all registered patients randomized to surgery alone or surgery and postoperative chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil, stratified by nodal status. In the pN0 subgroup, the 5-year disease-free survival was 76% in surgery alone group and 70% in surgery plus chemotherapy group ($p = 0.433$). In the pN1 subgroup, it was 38% in surgery alone and 52% in surgery plus chemotherapy ($p = 0.041$).



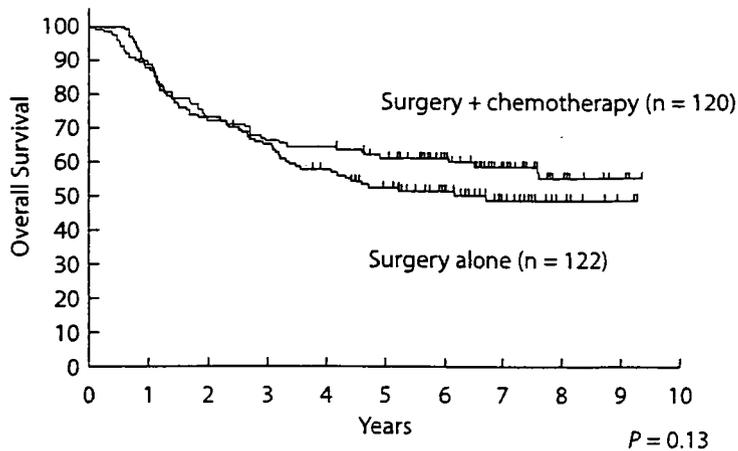


FIGURE 32.4. Overall survival curves of all registered patients, disease-free survival curves of all registered patients randomized to surgery alone or surgery and postoperative chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil. The 5-year overall survival was 52% in patients with surgery alone and 61% in patients with surgery plus chemotherapy ($p = 0.13$).

On the basis of these data, we concluded that postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil has a detectable preventive effect on relapse in patients with ESCC compared with surgery alone. Accordingly, the present standard modality for stage II and III ESCC in Japan is transthoracic esophagectomy with extensive lymphadenectomy followed by chemotherapy with cisplatin and fluorouracil (level of evidence 1b; recommendation grade A). In the future we need to know the optimal time for giving effective adjuvant chemotherapy, and a randomized, controlled trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with neoadjuvant chemotherapy using cisplatin and 5-fluorouracil is ongoing (JCOG9907).

The present standard modality for stage II and III esophageal squamous cell cancer in Japan is transthoracic esophagectomy with extensive lymphadenectomy followed by chemotherapy with cisplatin and fluorouracil (level of evidence 1b; recommendation grade A).

32.4. Study of Adjuvant Chemotherapy Reported from Western Countries

As mentioned before, preoperative (neoadjuvant) chemotherapy or chemoradiotherapy predominates in the Western countries, and only the following studies regarding postoperative adjuvant chemotherapy are available from a literature-

based review. The French Association for Surgical Research performed a randomized controlled trial¹² comparing surgery alone with postoperative adjuvant chemotherapy using cisplatin and 5-fluorouracil for patients with ESCC. Before randomization, they stratified 120 patients into two strata, curative complete resection and palliative resection leaving macroscopic or microscopic tumor tissue. Chemotherapy consisted of a maximum of eight courses (minimum six courses) of cisplatin ($80\text{mg}/\text{m}^2/1$ day or $30\text{mg}/\text{m}^2/5$ days) and 5-fluorouracil ($1000\text{mg}/\text{m}^2/5$ days) within 1.5 months after surgery. Overall survival was similar between two groups with almost identical medians of 13 months in adjuvant chemotherapy group (52 patients) and 14 months in surgery alone group (68 patients). The survival curves with and without chemotherapy were similar in stratum of curative resection, with identical median of 20 months, and in stratum of palliative resection, with identical median of 9 months. On the basis of these data, they concluded that cisplatin and 5-fluorouracil are not useful for patients with ESCC who have not undergone curative resection (level of evidence 1b).

Armanios and colleagues carried out a multicenter phase II trial¹³ of postoperative paclitaxel and cisplatin in patients with R0 resected, pathological T2N1 to T3-4 Nany adenocarcinoma of the distal esophagus, gastro-esophageal junction, or gastric cardia. Postoperative chemotherapy consisted of four cycles of paclitaxel ($175\text{mg}/\text{m}^2$) followed by cisplatin ($75\text{mg}/\text{m}^2$) every 21 days. Fifty-nine patients were recruited from 20 centers. Two-year survival was 60%, and they compared this with their historic control

value with surgery alone of 38%. They concluded that adjuvant paclitaxel and cisplatin may improve survival in completely resected patients with locally advanced adenocarcinoma of the distal esophagus, GE junction, and cardia (level of evidence 3).

32.5. Postoperative Radiotherapy

Preoperative radiotherapy had been the standard treatment for patients with ESSC until the early 1980s in Japan. Based on the result of an above-mentioned randomized controlled trial, in which the 5-year survival rate of postoperative irradiation (50Gy) group was significantly higher than that in the preoperative plus postoperative irradiation (30 + 24Gy) group, thereafter postoperative radiotherapy took the place of preoperative radiotherapy. In order to determine whether postoperative radiotherapy had an additive effect on survival of patients who underwent esophagectomy, randomized, controlled trials were carried out. French Associations for Surgical Research performed a randomized, controlled trial¹⁴ comparing surgery alone with surgery followed by radiotherapy of 45 to 55 Gy for patients with ESSC. The median survival time was almost identical to 13 months in surgery alone group (119 patients) and in postoperative radiotherapy group (102 patients). They concluded that postoperative radiotherapy did not improve survival, and this lack of improvement in survival was present regardless of lymph node status (level of evidence 1b). In another randomized, controlled trial¹⁵ comparing surgery alone with surgery (followed) by radiotherapy for patients with both ESSC and adenocarcinoma, 130 patients were stratified into two subgroups: resection (60 patients) and palliative resection (70 patients). Radiation dose to the target volume was 49Gy after curative resection and 52.5 Gy after palliative resection. The median survival time in postoperative radiotherapy group (65 patients) was 8.7 months, which was shorter than 15.2 months for surgery alone group (65 patients). On the basis of these data, they concluded that the role of postoperative radiotherapy is limited to a specific group of patients with residual tumor in the mediastinum after operation (level of evidence

1b). Postoperative radiation therapy is appropriate in the specific group of patients with an R0 resection of squamous cell esophageal cancer with a T4 tumor invading the tracheobronchial tree or the aorta and with bulky N1 disease abutting neighboring structures (recommendation grade A).

Invasive preoperative explorations are recommended in order to achieve a more accurate selection of patients for resection after induction therapy (level of evidence 2++; grade of recommendation B).

In well-identified subgroups, such as patients with mediastinal downstaging to N0-1 status, the benefits of surgery are more significant (level of evidence 2+; grade of recommendation C).

References

1. Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, et al. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1994;220:364-373.
2. 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* 2000;232:225-232.
3. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemo-radiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337:161-167.
4. 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* 2001;19:305-313.
5. Shimoyama M, Fukuda H, Saijo N, et al. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:158-162.
6. Iizuka T, Kakegawa T, Ide H, et al. Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma: randomized evaluation trial in eight institutions. *Chest* 1988;93:1054-1058.
7. Japan Esophageal Oncology Group. A comparison of chemotherapy and radiotherapy as adjuvant treatment to surgery for esophageal carcinoma. *Chest* 1993;104:203-207.
8. 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* 1997;114:205-209.
9. 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* 1991;21:176-179.
 10. 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* 1992;22:172-176.
 11. 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* 2003;21:4592-4596.
 12. 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* 1996;223:127-133.
 13. Armanios MA, Xu R, Forastiere AA, et al. Adjuvant chemotherapy for resected adenocarcinoma of the esophagus, gastro-esophageal junction, and cardia: phase II trial (E8296) of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004;22:4495-4499.
 14. French University Association for Surgical Research, Teniere P, Hay J, Fingerhut A, et al. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173:123130.
 15. Fok M, Sham ST, Choy D, et al. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993;113:138-147.

症状に応じて、食前に粘膜保護薬や鎮痛薬を使用する。治療開始前にも粘膜炎出現時の対処法としてこれらの薬剤の使用が可能である旨を説明するが、粘膜炎発症の予防効果はないため、摂取法に留意し自らが予防に努めるよう指導する。

ii) 摂取しやすいメニューの紹介

スープや粥など、水分の多いものは摂取しやすい。また、軟らかくて通過のスムーズなヨーグルトやバナナ、つるんとした豆腐やプリン、ゼリー、よく煮た餅や油でコーティングされた炒飯なども食べやすい。栄養バランスにこだわり過ぎず、喉ごしのよいものを積極的に摂取するよう勧める。患者にどんなものを摂取できているかをインタビューすると、非常に参考になる。「ステーキは食べられないが、ハンバーグは食べられる」「パンは駄目だが、カステラは食べられる」「孫の離乳食を食べている」など、患者の声に耳を傾けて得た情報は、他の患者の指導に応用できる。また、当院においては、患者や家族が希望した場合、栄養士による栄養指導を受けることが可能である。さらに、栄養補助飲料の処方以外に、様々な形態のレトルト食品を掲載した通販カタログを配布している。特に患者自身が料理を作る立場である場合、通院治療に加えての食事の準備は困難を伴う場合も多く、手軽に利用できるためとても好評である。

3 化学療法

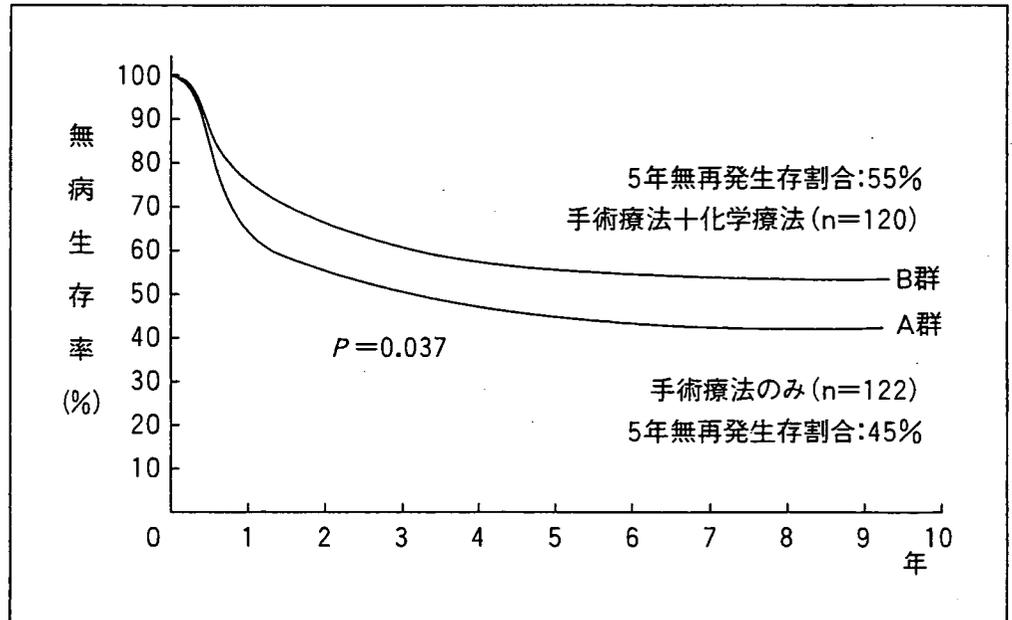
1) 治療の実際

多くのがんにに対して化学療法が行われるようになって久しいが、食道がんの治療のなかにあっても、化学療法は、手術療法、放射線療法とともに、重要な役割を担っている。化学療法は、単独で用いられる場合と、放射線療法と併用される場合があるが、この稿では、単独で使用される場合について説明する。単独で用いる場面としては、術前あるいは術後に用いられる場面と、手術適応がない遠隔転移症例あるいは再発症例に対して用いられる場面とがある。

a) 術前・術後補助化学療法

手術適応となるようながんであっても、比較的進行した症例では、早期に再発をきたすことも少なくない。これは、画像診断ではとらえきれないような微少ながんの広がりがあり、時間とともに増殖するためと考えられている。術前あるいは術後に、このような微少ながんの広がりに対して全身療法である抗がん薬を投与することで、再発までの期間あるいは、全体の生存期間を延ばすという報告は、食道がんのみならず、肺がん、大腸がん、乳がん、胃がんなどで報告され、実際に臨床の場で用いられている。

図2-28●食道がん術後化学療法無作為比較試験 (JCOG9204)



出典/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 JCOG 9204. J Clin Oncol. 21 : 4592-4596, 2003.

日本においては、1992 (平成4) 年より日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) においてランダム化比較試験が行われた。「食道癌術後化学療法 (CDDP+5FU) の無作為化比較試験 (第Ⅲ相) (JCOG9204)」において、臨床病期Ⅱ期、Ⅲ期の食道がん患者に標準的食道切除術+リンパ節郭清を行った後、経過観察群 (A群) と、フルオロウラシル/シスプラチン療法を2コース行う群 (B群) とにランダムに振り分け、再発までの期間について比較検討を行った。A群では5年無再発生存割合は45%であったのに対し、B群では55%であり、B群が有意に再発までの期間が長かった (図2-28)⁸⁾。また、この傾向は、術後にリンパ節転移が確認された患者についてより顕著であったことから、リンパ節転移が手術において認められた患者に対して術後にフルオロウラシル/シスプラチン療法を2コース行うことが標準治療として受け入れられるようになった。その後、「臨床病期Ⅱ期およびⅢ期胸部食道がんに対する5FU+シスプラチン術前補助化学療法と術後補助化学療法のランダム化比較試験 (JCOG9907)」を行い、術前化学療法と、術後化学療法について比較検討を行った。JCOG9907は2006 (平成18) 年5月に登録終了し、2007 (平成19) 年3月に中間解析を行った結果、術前化学療法群において、有意に生存割合が延長しているという報告がなされている。現在さらなる解析を行っている最中であり、最終報告は2008 (平成20) 年になる予定である。

海外からの報告では、手術単独群に対する術後化学療法群、あるいは術前化学療法群との比較試験の結果が報告されている。しかし、差を認める

表2-3 ●術前化学療法 vs 手術単独比較試験

報告者	報告年	期間	組織型	治療内容	n	MST	生存率	P
Law	1997	1989～1995	SCC	手術単独	73	13M	31%	0.17
				術前 FP	74	17M	44%(2年)	
Kok	1997	1990～1996	SCC	手術単独	74	11M	NR	0.002
				術前 P+Etp	74	19M	NR	
Kelsen	1998	1990～1995	SCC/ Adeno	手術単独	234	16M	37%	0.53
				術前 FP	233	15M	35%(2年)	
Ancona	2001	1992～1997	SCC	手術単独	47	24M	41%	0.55
				術前 FP	47	25M	44%(3年)	
MRC	2002	1992～1998	SCC/ Adeno	手術単独	402	13M	34%	0.004
				術前 FP	400	17M	43%(2年)	

試験もあれば、差がないという報告もあり、一定の見解は得られていない(表2-3)。しかし、海外ではむしろ後述する術前化学放射線療法が標準的になりつつある。ただし海外と日本の術式の違い、組織型の違い(海外では70%が腺がんであるが、日本では、90%が扁平上皮がん)などを考慮してこれらの結果を考察する必要がある。日本では3領域リンパ節郭清を伴う食道切除術が標準であるが、海外では単に食道抜去のみ行う術式が標準であり、手術単独群の生存成績は前述のJCOG9204では5年生存割合が52%であるのに対し、海外の報告では2年生存割合が37%と低い⁹⁾。

日本における食道がんに対する手術療法はすでに完成の域に入っているといわれており、3領域リンパ節郭清を伴う食道切除術は、縮小手術こそ検討されるかもしれないが、拡大手術による治療成績の向上は期待できないと思われる。食道がんの標準治療である手術成績の向上には、術前あるいは術後に行われる化学療法のパワーアップが不可欠と思われるようになってきている。タキサン系抗がん薬の導入や、分子標的治療薬の導入も検討されており、さらなる治療成績の向上が期待される。

b) 転移再発がんに対する化学療法

食道がんでは、ステージⅣであっても、頸部リンパ節や腹部リンパ節などの放射線照射可能な範囲の転移であれば、化学放射線療法が選択される。化学療法単独療法の適応となるのは、肺や肝臓などの臓器転移を認める場合や、リンパ節でも傍大動脈リンパ節(#16)などの照射不能な部位へ転移しているような場合である。また、術後あるいは化学放射線療法後の再発症例に対しても化学療法による治療が基本的に用いられる。

対象となるのは、いずれも局所を超えて進行したがんであり、他の多くのがんと同様に化学療法を行う目的は治癒ではなく、延命である。すなわ

ち、抗がん薬により進行をできるだけ抑える、ということが目的となる。このような患者に対して、無治療で経過をみた場合と比較して化学療法を行った場合のほうが生存期間を延長できるという比較試験はないが、標準治療としてフルオロウラシル、シスプラチン、ネダプラチンなどが用いられている。JCOG9407では、フルオロウラシル $800\text{mg}/\text{m}^2$ day1～5、シスプラチン $80\text{mg}/\text{m}^2$ day1を28日ごとに繰り返す治療を行い、奏効割合33.3%、生存期間中央値6.6か月という治療成績であった¹⁰。ネダプラチンは日本で開発された白金製剤であるが、腺がんよりも扁平上皮がんにも有効であること、シスプラチンよりも消化器毒性、腎毒性が軽減されているという特徴を有している。JCOG9905において、フルオロウラシル $800\text{mg}/\text{m}^2$ day1～5、ネダプラチン $90\text{mg}/\text{m}^2$ day1を28日ごとに繰り返す治療法にて検討された。結果は奏効割合39.5%、生存期間中央値8.8か月と、フルオロウラシル/シスプラチン療法に比して若干良好であったが、凌駕するほどのものではなかった¹¹。有害事象について詳しくはリスクの項に譲るが、消化器毒性は軽減されていたが、白血球減少など、血液毒性についてはネダプラチン群のほうが、若干重篤であった。現在のところ、フルオロウラシル/ネダプラチン療法は、心疾患や一般全身状態などでシスプラチンの使用がためられるような患者に対するオプション的存在として用いられている。

ドセタキセルは食道がんに対して保険適用のある数少ない抗がん薬の一つである。臨床で使用される場面は、標準治療であるフルオロウラシル/シスプラチン療法が不応あるいは腎機能障害などの理由により、投与継続が困難な場合である。フルオロウラシル/シスプラチン療法不応食道がん患者に対し、緩和ケアのみで経過観察した場合とドセタキセルを使用した場合で比較した試験はなく、明らかなベネフィットは不明であるが、実際には前述のケースにおいてよく用いられている。ドセタキセル $70\text{mg}/\text{m}^2$ を3週間ごとに2時間で投与した臨床第Ⅱ相試験においては、初回治療11例中奏効例は4例(36.4%)、2次治療38例中奏効例6例(16%)との結果であった¹²。無増悪生存期間は2.3か月、生存期間中央値は8.1か月であった。国立がんセンター中央病院におけるドセタキセル投与例58例のレトロスペクティブな解析では、ほとんどが2次治療以降であるが、奏効割合17.2%、生存期間中央値5.8か月と同様の結果を示した。初回から $60\text{mg}/\text{m}^2$ へ減量されて投与した19例では1例しか奏効症例が認められず、やむを得ない場合を除き、初回から減量を行うことは推奨されない。しかも30%に発熱性好中球減少を認め、40%にG-CSF製剤が使用されていることを考えると、慎重に適応症例を選択すべきである¹³。

近年胃がんにおいて、フルオロウラシル/シスプラチン療法に対するド

セタキセルの上乗せ効果が示されている¹⁴⁾。また、ドセタキセルは単剤でも良好な抗腫瘍効果を発揮している。食道がんにおいても、それまで標準的であったフルオロウラシル/シスプラチン療法に対してドセタキセルを加えることにより、さらなる治療効果が期待できると考えられ、ドセタキセル/シスプラチン/フルオロウラシル (DCF) 療法の第Ⅰ相試験が行われた¹⁵⁾。少数例の検討のため、抗腫瘍効果については慎重に検討する必要があるが、奏効割合60%と比較的良好な結果が示唆された。しかし、G3以上の好中球減少89%、発熱性好中球減少39%と高い割合で有害事象が認められたことから、量を調節してからの臨床第Ⅱ相試験を計画中である。

c) 使用する薬剤と実際の投与方法

フルオロウラシル/シスプラチン療法とドセタキセル療法について、前処置、輸液などの実際の投与例について示す (図2-29)。シスプラチンはよく知られているように、腎障害を引き起こすため、これを軽減する目的で、多量の補液を行い、腎血流量を確保することが必須である。投与例を見てもわかるように、1日目に3000ml以上の補液を行い、2日目以降も2000mlの補液を行う。毎日体重測定ならびに尿量測定を行い、体重が治療開始前よりも1.5~2.0kgの増加を認めた場合や、1日尿量1500ml以下の場合には利尿薬を投与して尿量を確保する。飲水を励行するが、悪心・嘔吐の強い時期でもあるので、無理に経口摂取させることは控えるべきである。

フルオロウラシル/ネダプラチン療法の場合は、シスプラチンをネダプラチンに変更する。補液はシスプラチンよりも少なくてもよく、1日目は2000ml、2日目以降は1000~1500ml程度の補液で十分である。制吐薬もシスプラチンの場合より軽めでよい。

また、ドセタキセル療法を行う場合には、投与後7~10日後に白血球減少のピーク (Nadir) が来ることが知られている。ドセタキセルは外来でも投与できるが、必ず1週間後に血液検査を行い骨髄抑制について評価することが重要である。遅発性嘔吐に対してデカドロン®の内服を投与後2~3日行うこともある。

2) 治療に伴うリスク

フルオロウラシル/シスプラチン療法ならびにフルオロウラシル/ネダプラチン療法の第Ⅱ相試験での有害事象のプロファイルについて示す (表2-4, 5)。主なものは、やはり悪心・嘔吐、口内炎、白血球減少などであるが、色素沈着や爪の変化など、重篤ではないけれども患者の目にとまる変化についてはあらかじめ説明を行う必要がある。また、頻度は少ないものの、フルオロウラシルによる血管攣縮性狭心症、大脳白質脳症につい

図2-29 ●フルオロウラシル/シスプラチン療法、ドセタキセル療法の投与の一例

・フルオロウラシル/シスプラチン療法	
〈メイン〉	
Day 1～5 (___月___日～___月___日)	
生理食塩水 ___ml + フルオロウラシル (800mg/m ² /日) ___mg	
〈側管〉	
Day 1 (___月___日)	
①ラクテック® 500ml	: 2時間
②生理食塩水 50ml + カイトリル® 1A + デキサート® 16mg	: 15分
③生理食塩水 500ml + シスプラチン (80mg/m ²) ___mg	: 2時間
④生理食塩水 50ml + プリンペラン® 2A	: 15分
⑤マンニゲン® (20%) 200ml	: 1時間
⑥ソルデム® 3A 1000ml + ラクテック® 1000ml	: 翌朝まで
Day 2～5 (___月___日～___月___日)	
①生理食塩水 50ml + プリンペラン® 2A + デキサート® 8mg	: 15分
②ソルデム® 3A 1000ml + ラクテック® 1000ml	: 24時間
〈利尿薬投与指示〉 Day 1～6 まで毎朝体重測定	
<input type="checkbox"/> Day 1 の側管注終了時尿量 < 1000ml のとき	
<input type="checkbox"/> Day 1 の1日尿量 < 2000ml のとき	
<input type="checkbox"/> Day 2～5 の1日尿量 < 1500ml のとき	
<input type="checkbox"/> Day 1 を起点に体重増加 + ___kg 以上のとき	
⇒ ラシックス® 20mg iv	
・ドセタキセル療法	
Day 1 (___月___日)	
①生理食塩水 50ml + デキサート® 8mg	: 15分
②5%ブドウ糖液 250ml + ドセタキセル (70mg/m ²) ___mg	: 90分
③生理食塩水 50ml	: 15分
(ルート内流し用)	

ては常に頭の中においておく必要がある。

具体的には胸痛などを訴えた場合には直ちに12誘導心電図検査を行い、STの変化があった場合にはフルオロウラシルの点滴を中止する。フルオロウラシルの代謝産物による冠動脈攣縮が原因といわれており、高用量フルオロウラシルの持続点滴を行う場合に気をつける必要がある。大脳白質脳症については、ふらつき、めまい、幻覚、意識レベル低下と様々な症状を呈するが、特に意識レベルの低下を認めた場合にも、直ちにフルオロウラシルの点滴を中止する。多くの場合、可逆性で24～72時間以内に回復するとされている。脳血管障害、制吐薬に伴うアカシジアなどの鑑別が必

表2-4●JCOG9407(フルオロウラシル/シスプラチン)の急性期毒性

N=40 NCI-CTC ver.2.0	グレード				≧グレード3
	1	2	3	4	
白血球減少	8	14	1	0	2.5%
好中球減少	10	10	6	0	15.0%
ヘモグロビン減少	6	27	2	0	5.0%
血小板減少	6	7	1	1	5%
悪心/嘔吐	20	12	0	0	0%
下痢	11	4	0	0	0%
口内炎	9	5	0	0	0%
総ビリルビン	0	4	1	0	2.5%
クロム	9	1	0	0	0%
発熱	11	6	1	0	2.5%

表2-5●JCOG9905 (フルオロウラシル/ネダプラチン) の急性期毒性

N=41 NCI-CTC ver.2.0	グレード				≧グレード3
	1	2	3	4	
白血球減少	8	9	1	2	7.3%
好中球減少	7	9	5	3	19.5%
ヘモグロビン減少	22	13	2	2	9.8%
血小板減少	1	1	1	1	2%
悪心	13	7	6	0	12%
嘔吐	2	1	0	0	0%
下痢	6	2	1	0	2%
口内炎	11	8	1	0	2%
GOT/GPT	17	2	0	0	0%
総ビリルビン	4	1	0	0	0%
クロム	3	1	0	0	0%
アレルギー	2	0	0	0	0%

要であり、脳CTあるいはMRIは必須である。

a) 悪心・嘔吐に対する対処

詳しい内容については成書に譲るが、ASCOのガイドライン¹⁶⁾にも示されているように、制吐薬の投与を躊躇しないことが重要である。特に遅発性嘔吐に対するステロイド薬の投与については、ガイドラインに示されている量に比べて実際に使用される量が少ない傾向にあり、しっかりとステ

ロイド薬を使用することが、有害事象の軽減になると考えられる。ステロイド薬は血糖を増加させるため、糖尿病の患者には注意が必要である。

b) 口内炎, 粘膜障害

口内炎, 粘膜障害は主にフルオロウラシルにより引き起こされる。投与後7~14日目に発現し, 1週間程度持続する。アズノール®を含む液による含嗽を励行する。口内冷却法, アロプリノールうがい法などの対処法は明らかな有用性は証明されていない。頭頸部がんにおいて亜鉛製剤の投与により口内炎の頻度が減少するとの比較試験の報告¹⁷⁾があり, 興味もたれる。

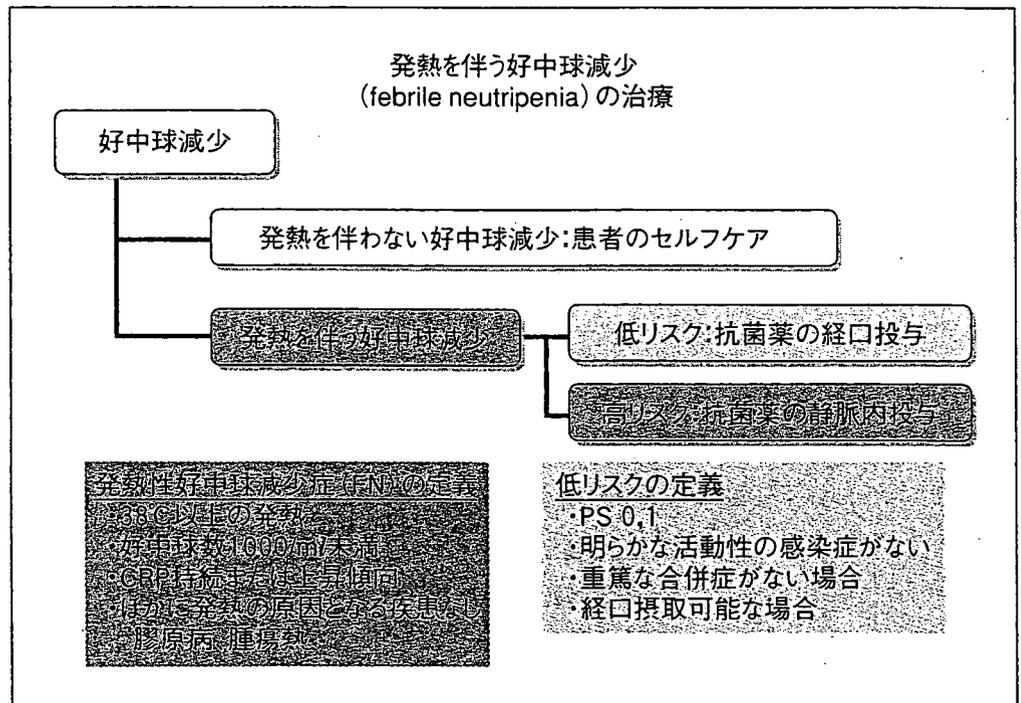
c) 白血球減少, 好中球減少

好中球減少時の対応を図2-30に示す。投与後14~21日目に採血を行い白血球数をチェックする必要がある。ドセタキセル療法の場合は, 7~10日目にピークが来るので, そのときに採血を行う。また, 白血球減少がみられるのはすでに退院している場合に多く, あらかじめ抗生物質, 解熱薬を処方し, 発熱を認めた場合には患者自身により内服してもらうようにしている。そのための服薬指導を入院中に行い, いくつかの有害事象に対応できるようにすることが望ましい。

d) 栄養状態

食道がんの患者は診断時にすでに嚥下困難, 食欲不振を伴っていることが少なくない。さらに化学療法により経口摂取が減少すると, 容易に低栄

図2-30●好中球減少に対する対処



実施後7～10日から血小板が減少し始めると考えられる。通常2万/ μl 以上を保つよう血小板輸血が行われる。

出血予防の留意点として、以下のものがあげられる。

- ・激しい動作やスポーツを避ける。
- ・鼻を強くかんだり排便時にいきんだりしない。
- ・刃物の取り扱いには注意を払う。
- ・皮膚を締め付けない。

③ 貧血

赤血球の寿命は長く、抗がん薬の影響は少ないとされているが、化学療法を重ねるたびに徐々に影響を受けることがある。強い貧血では倦怠感、めまい、立ちくらみ、息切れ、四肢の冷感などがみられることがある。

貧血時の留意点として、以下のものがあげられる。

- ・エネルギーを消耗しないよう休息を取り入れながら活動を生活に組み入れる。
- ・体力があるうちに重要な活動を済ませる。
- ・保温をしっかりと行う。
- ・消化のよい食事を摂り、エネルギーの消耗を防ぐ。

4 化学放射線療法

1) 治療の実際

食道扁平上皮がんは放射線に感受性が高いことから、食道がんにおける放射線療法の役割は重要である。また、放射線はがん細胞のDNA障害をきたして殺細胞効果を発揮することから、同じくDNAあるいはRNA障害を作用機序とする抗がん薬との相乗効果が期待できる。RTOG85-01試験では、食道がんにおける放射線単独療法と化学放射線療法との比較試験において、有意に化学放射線療法に生存期間の延長を認めており²⁰⁾、食道がんに対する非手術療法として化学放射線療法が行われるようになった。

『食道がん治療ガイドライン（2007年4月版）』によれば、化学放射線療法は、限局期症例（ステージⅠ～Ⅲ（nonT4））に対する標準治療は手術であるという認識は変わらないものの、切除可能食道がんに対する非手術療法としては第1選択といえる。一方で、遠隔転移などがあっても、嚥下困難に対する症状緩和として、食道局所のコントロール目的で、化学放射線療法を行うこともあるが、この場合、目的や照射野が根治的照射とは異なることに留意すべきである。ここでは主に根治的化学放射線療法について述べる。