

### a) 根治的化学放射線療法

食道がんに対する根治的化学放射線療法は、ステージⅠ，ステージⅡ/Ⅲ (nonT4)，ステージⅢ (T4) /ステージⅣ (M1 (LYM)) の3つのカテゴリーに対して行われる。それぞれ予後や照射範囲が微妙に異なるが、前2者が手術可能な症例であるのに対し、がんが近接臓器へ浸潤している (T4) あるいは所属リンパ節以遠のリンパ節へ転移している (M1 (LYM)) ような場合には、手術不能あるいは手術を行っても早期に再発する、予後不良群として知られている。このような対象には、むしろ化学放射線療法が標準的といえる。わが国においては、それぞれのカテゴリーについて化学放射線療法の臨床試験が行われ、エビデンスが積み上げられている。

### b) ステージⅠ

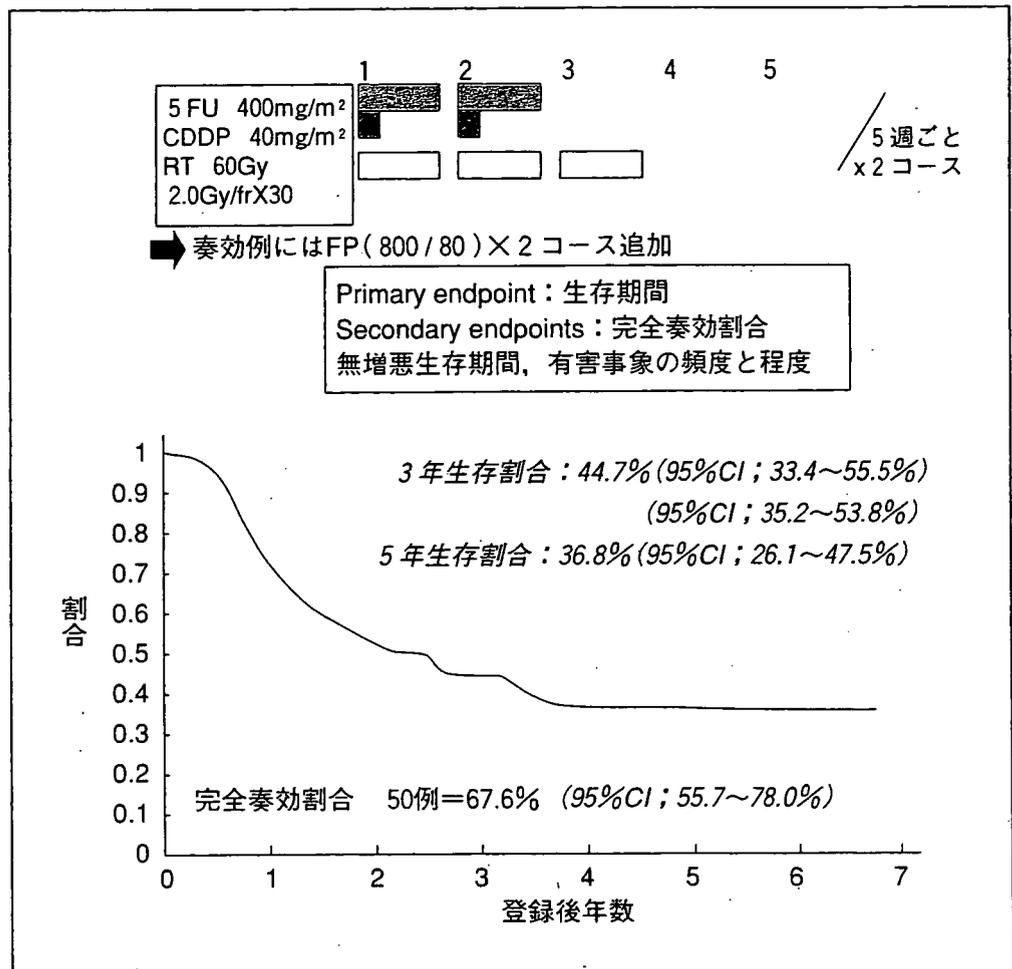
ステージⅠであっても、深達度が m1 あるいは m2 で周在性 2/3 以下と診断された症例は、内視鏡的粘膜切除術 (EMR) や内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の絶対適応となる。m3, sm1 以深になると、リンパ節転移が10%以上の症例に認められるようになるため、標準治療としてリンパ節郭清を伴う手術が選択され、手術拒否例や耐術性に問題のある症例に対して化学放射線療法が行われている。

1997 (平成9) 年より、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) において「Stage I 食道癌に対する放射線と抗癌剤 (Cisplatin (CDDP) /5FU) 同時併用療法の第Ⅱ相試験 (JCOG9708)」が行われ、73例中完全奏効を63名 (87.5%)、5年生存割合75.5%と良好な成績が示された。治療を行ってもがんの消失がみられない遺残症例は9例 (12.5%)、再発は30例 (41%) に認められたが、多くは内視鏡的粘膜切除術や外科的切除にて根治可能病変であり、根治切除不能病変での再発症例は9例であった<sup>21)</sup>。国立がんセンター中央病院において、1997 (平成9) ~2003 (平成15) 年までに化学放射線療法を施行されたステージⅠ103例についての検討<sup>22)</sup>では、完全奏効割合は94.0%、5年生存割合は74%とほぼ同等の結果であった。また、同時期に行われたステージⅠ症例に対する手術成績では、5年生存割合は78%であり、ステージⅠに対する化学放射線療法が標準治療である手術と遜色ないものであることを印象づけた。現在ステージⅠの食道がんにおいて、化学放射線療法と手術療法のランダム化比較試験 (JCOG0502) を実施中である。

### c) ステージⅡ, Ⅲ (nonT4)

ステージⅡ, Ⅲは食道がん全体の50~60%と最も多い集団である。1999 (平成11) 年より JCOG において、「StageⅡ, Ⅲ進行食道癌に対する放射線化学療法同時併用療法の第Ⅱ相臨床試験 (JCOG9906)」が行われた。

図2-31 ●ステージⅡ、Ⅲ進行食道がんに対する放射線化学療法同時併用療法の第Ⅱ相臨床試験 (JCOG9906)



放射線照射量は欧米とは異なり、2.0Gy/frX30回の総量60Gyで行われ、有害事象軽減のため、2週間の放射線休止期間が設けられた(図2-31)。また、照射野は、手術療法における3領域郭清を念頭においたため、所属リンパ節を含んだ広いものとなっている。適格例74名中、完全奏効割合は67.6%、3年生存割合は45%であった。手術と同等とよぶにはいくつかの問題点があるが、これは食道温存療法としては、悪くない成績であると結論された<sup>23)</sup>。

問題点として、再発症例、がんが消失しなかった場合の治療、そして遅発性有害事象への対応があげられる。ステージⅡ、Ⅲ(nonT4)食道がんに対して化学放射線療法を行った88例についての解析では、救済治療が必要であった55例中、手術が施行された症例は19例(33%)、内視鏡的粘膜切除術や内視鏡的粘膜下層剥離術が行われた症例は10例(18%)であった<sup>24)</sup>。手術可能であった群では3年生存割合は30~40%であるのに対し、手術不能あるいは拒否した群では、2年生存割合はほぼ0%である。このように、再発の場合でも、救済治療により再び治癒を望める可能

性もある。しかし化学放射線療法後の手術は放射線による癒着のためリスクの高い手術といわれている。前治療なしの食道がん手術の在院死亡割合は2%程度であるが、化学放射線療法後の手術では、10%と上昇する<sup>25)</sup>。

このような背景により、日本での標準的放射線照射量である60Gyは、救済治療へのリスクとなったり、後述する遅発性有害反応のリスクを高めたりするのではないかという考えへ変化しつつある。米国ではRTOG94-05試験において、化学療法のレジメンはそのままに、標準線量である50.4Gy照射群と、高照射線量である64.8Gy群との2群が比較検討されているが、高照射群は標準照射群に対して生存期間にて優越性を示すことができず、無増悪生存期間でもむしろ下回った<sup>26)</sup>。これにより、欧米での食道がんに対する標準的放射線療法は、フルオロウラシル+シスプラチン+放射線50.4Gyで行われている。現在日本でも海外での標準投与方法(RTOGレジメン)を多施設共同研究第II試験として実施しており、有効性ならびに安全性について検討が行われる。

#### d) T4/M1LYM

腫瘍が気管、気管支や大動脈などの縦隔周辺臓器へ直接浸潤している(T4)場合や、切除不能なリンパ節転移を有する場合、リンパ節転移が頸部や腹腔動脈周囲などの遠隔リンパ節まで及んだ場合は、腫瘍の完全切除が不可能であり、生存期間中央値6か月、5年生存割合5~8%ときわめて予後不良である。これらの症例に対しては、化学放射線療法が標準治療である。JCOG食道がんグループにて行われた「進行食道がんに対するCDDP+5FU療法・放射線同時併用療法の第II相試験(JCOG9516)」では、フルオロウラシル(700mg/m<sup>2</sup>×Day1~4)、シスプラチン(70mg/m<sup>2</sup>×Day1)、放射線(30Gy/3週)/4週を2コース行うレジメンにて検討が行われ、完全奏効割合15%、2年生存割合31.5%と比較的良好な成績を示した<sup>27)</sup>。現在JCOGでは、フルオロウラシル/シスプラチン療法を少量分割したレジメンとの比較試験「局所進行胸部食道がんに対するLow Dose CDDP/5FU・放射線同時併用療法とStandard Dose CDDP/5FU・放射線同時併用療法とのランダム化第II/III相試験(JCOG0303)」が行われている。

#### e) 術前化学放射線療法

手術前に化学放射線療法を行う術前化学放射線療法についても、いくつかの比較試験が行われた。結果は、はっきりと有意差を示した試験は2つのみで、一定の評価を得るに至ってはいない。しかし、2006(平成18)年CALGB9781試験の結果として、術前化学放射線療法(trimodality therapy)群の生存期間延長効果が示され<sup>28)</sup>、米国においては少なくとも腺がんは術前化学放射線療法で治療するという方向になっている。しか

図2-32●フルオロウラシル/シスプラチン/放射線療法の実際

フルオロウラシル/シスプラチン/放射線療法 第\_\_\_\_回治療

放射線照射\_\_\_\_月\_\_\_\_日開始

<メイン>

Day 1～4 (\_\_\_\_月\_\_\_\_日～\_\_\_\_月\_\_\_\_日)

生理食塩水\_\_\_\_ml + フルオロウラシル (700mg/m<sup>2</sup>/日) mg  
Total 288ml を 3 ml/時で (Day 5 朝に終わるよう調節可)

<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 (70mg/m <sup>2</sup> ) mg	: 2 時間
④生理食塩水 50ml + プリンベラン® 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 2～4 (\_\_\_\_月\_\_\_\_日～\_\_\_\_月\_\_\_\_日)

①生理食塩水 100ml + プリンベラン® 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 1～5 まで毎朝体重測定

Day 1 の側管注終了時尿量 < 1000ml のとき

Day 1 の 1 日尿量 < 2000ml のとき

Day 2～4 の 1 日尿量 < 1500ml のとき

Day 1 を起点に体重増加 + \_\_\_\_ kg 以上のとき

⇒ラシックス® 20mg iv

し、術式や組織型など、わが国と異なる対象、治療での結果であり、導入には慎重を要する。

#### f) 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/放射線 (FP-RT) 療法の実際の投与方法を図 2-32に示す。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 3000 ml 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。

図 2-32に示した方法以外にも、フルオロウラシル、シスプラチンを毎

日投与する Low dose FP/RT 療法や、シスプラチンをネダプラチンへ変更したフルオロウラシル/ネダプラチン/放射線 (FN-RT) 療法などがある。ネダプラチンはシスプラチンよりも腎機能障害が少ないため、シスプラチンの場合よりも補液を1000mL ほど少なくしてもよいという利点がある。しかし、白血球減少や血小板減少のリスクは上昇するため、注意が必要である。

## 2) 治療に伴うリスク

### a) 急性期有害事象

食道がんの化学放射線療法において、最も注意すべきリスクは、食道炎、嚥下障害についてである。国立がんセンター中央病院において、2003 (平成15) ~2006 (平成18) 年までの間にフルオロウラシル/シスプラチン/放射線療法が施行された、ステージⅡ/Ⅲ胸部食道がん105例についての検討では、食道炎の発症は全グレードで95例 (90%)、グレード3で9例 (8.5%) であった。食道炎に対しモルヒネを使用した例は30例 (28.5%) であった。食道炎の持続期間中央値は38日、グレード3の食道炎例では、持続期間中央値が70日であった。JCOG9906やそのほかの60Gyの照射を行うレジメンでは、おおむね10%前後のグレード3の食道炎が認められるが、前述した RTOG レジメン (フルオロウラシル/シスプラチン/放射線療法=1000mg/m<sup>2</sup>×4日間/75mg/m<sup>2</sup>/50.4Gy) においては、照射線量は減少しているものの、抗がん薬の量が増量されているため、20%前後のグレード3の食道炎の報告があり、注意を要する。

食道炎に対しては、治療開始直後より粘膜保護薬などを内服させておく。痛みや違和感を訴える場合には、時間をかけてゆっくりと食事するようにアドバイスしたり、粥、半消化態経腸栄養剤を摂取させる。痛みに対しては、ポンタール<sup>®</sup>シロップを毎食前に内服したり、経口モルヒネ水であるオプソ<sup>®</sup>を内服させる。水分の経口摂取困難、すなわちグレード3の食道炎、嚥下困難をきたした場合は、速やかな補液あるいは経腸栄養を行わなければ、重篤な腎不全を引き起こすため、緊急入院が必要である。入院のうえ、まずは末梢静脈栄養 (PPN) による水分補給と栄養補給を行う。2~3日で状態が改善しない場合には、速やかに中心静脈栄養 (TPN) へ切り替える。ビタミン、微量元素は必須であるが、NST (nutrition support team) と共に、栄養計画を立てる。痛みに対しては、オピオイドの持続静注を躊躇すべきではない。グレード3の場合には経口のオピオイドは患者のストレスになるため、速やかに静脈内注射あるいは皮下注射へ切り替えるべきである。非ステロイド消炎鎮痛薬も効果を発揮するが、腎機能障害をきたすことがあるため、使用する場合には、腎機能をチェック

したうえで、慎重に使用すべきである。また、粘膜障害から感染をきたすこともあり、発熱を認める場合には抗生物質の投与も必要となる。食道炎における当院での対応を示す(表2-8)。腸が機能している場合には経腸栄養を行うことが原則であるが、食道炎が発生してからの経鼻管挿入や胃瘻造設は、誤嚥の危険や患者の苦痛を伴うため推奨されない。頸部食道がん、全周性の病変など、治療前より嚥下困難が認められるような症例では、治療開始前に胃瘻などを入れておくことも治療を円滑に進めていくうえで重要なことである。

フルオロウラシル/シスプラチン/放射線療法の第Ⅱ相試験(JCOG 9906)での急性期の有害事象のプロファイルについて示す(表2-9)。急性期の有害事象については、化学療法単独の場合と比較して血液毒性、非血液毒性ともに強くなる傾向にある。それぞれの対処方法については、化学療法の項を参考されたい。

#### b) 遅発性有害事象

化学放射線療法後の遅発性有害事象も見逃せない。当院での87例での検討では、17.2%にグレード3以上の遅発性有害事象が認められている(表2-10)。胸水が11.5%と最も多く、心嚢水8%、肺臓炎3.5%と続く。また発症時期の検討では、全体の中央値は治療開始後25.7か月であるが、有害事象別で見ると、肺臓炎は中央値7.7か月と比較的早い発症であることがわかる。この検討は化学放射線療法を行った全例中の割合であり、遅発性有害事象との関連が否定できない死亡は2.3%に認めたが、CR(完全奏効)症例のみでの検討では、治療との関連を否定できない死亡は78例中8例(10.2%)に認めたとの報告もある<sup>30)</sup>。

肺臓炎に対しては年齢の高い患者でグレード3の頻度が高く、咳、呼吸困難、発熱などをきたした場合には、速やかに病院へ連絡するように指導する。感染症との鑑別が重要で、細菌性肺炎はもちろん、カリニ肺炎や真菌性肺炎、サイトメガロ肺炎なども念頭において検索を行うことが重要である。重症化した場合には、ステロイド薬の投与や、人工呼吸器管理が必要な場合もあり、がんが消失しても、フォローアップが重要である。胸水、心嚢水による呼吸困難、心不全症状を呈した場合には穿刺による排液が基本的な処置である。尿量減少などの心タンポナーデをきたしたケースでは緊急に排液を行う必要がある。循環器科、胸部外科、IVR医などとの連携により速やかに心嚢穿刺を行える体制を整えておく必要がある。

### 3) 治療に伴う看護

近年、食道がんについては化学療法と放射線療法の併用療法が手術療法に匹敵する治療成績を上げているという報告があることから、化学放射線

表2-8●食道炎、嚥下困難への対応

経口摂取量	栄養	痛みへの対応	発熱時
0%	入院での栄養管理 中心静脈栄養 (TPN)	オピオイド持続静注 (皮下注)	感染源の検査  抗生物質の投 与経口摂取中 止を考慮する
20%	胃瘻腸瘻からの経腸栄養 (EN)	ポンタール®シロップ 経口オピオイド オプゾ®	
50%	経口栄養剤の処方 末梢静脈栄養 (PPN) 胃瘻腸瘻からの経腸栄養 (EN)	オピオイド持続静注 (皮下注) ←経口摂取により疼痛増 強する場合	
80%以上	経過観察	ポンタール®シロップ	

TPN : total parenteral nutrition, PPN : peripheral parenteral nutrition, EN : enteral nutrition

表2-9●JCOG9906における急性期有害事象

## 血液毒性

N=76 NCI-CTC ver.2.0	グレード					≧グレード3
	1	2	3	4		
白血球減少	5	34	32	1	43%	
好中球減少	17	31	19	1	26%	
ヘモグロビン減少	13	35	15	2	22%	
血小板減少	15	13	4	0	5.3%	

## 非血液毒性

N=76 NCI-CTC ver.2.0	グレード					≧グレード3
	1	2	3	4		
食道炎/嚥下痛	29	14	13	0	17%	
悪心	25	20	13	—	17%	
嘔吐	16	6	0	0	0%	
下痢	10	5	1	0	1.3%	
口内炎/咽頭炎	15	9	6	0	7.9%	
放射線皮膚炎	18	4	0	0	0%	
好中球減少を伴わない感染	7	8	8	1	12%	
低ナトリウム血症	40	0	11	1	16%	
GOT	35	4	3	1	5.2%	
GPT	43	7	2	1	3.9%	
クロム	15	13	1	0	1.3%	

表2-10●化学放射線療法を受けたステージⅡ,Ⅲ(nonT4)食道がん87例での検討  
遅発性有害事象

NCI-CTC ver.3.0*	グレード				
	1	2	3	4	≥グレード3
胸水	28	8	10	0	11.5%
心嚢水	23	—	6	1	8%
肺臓炎	63	1	3	0	3.5%
食道狭窄	7	8	0	0	0%
脊髄炎	1	0	0	0	0%

\*NCI-CTC ver.3.0：日本語訳JCOG版による放射線開始90日以降の毒性  
注)遅発性有害事象との関連が否定できない死亡を2例(2.3%)に認めた。  
出典/高張大亮, StageⅡ,Ⅲ(nonT4)食道癌症例に対する化学放射線療法における遅発性有害事象の検討,第61回日本食道学会,2007.

表2-11●放射線の有害事象

早期反応(照射開始から3か月までに発生)		遅発性反応(照射開始から3か月以降に発生)
全身反応	局所反応	難治性潰瘍
放射線宿酔	放射線皮膚炎	壊死
骨髄抑制	放射線粘膜障害	穿孔
	急性浮腫	2次がん
	放射線肺臓炎	

療法を選択する場合が多くなってきている。化学放射線療法時のケアにおいては、化学療法のケア(本章Ⅱ-B-③-3)参照)と併せて、放射線の有害事象に対するケアも行う必要がある。ここでは、放射線照射の有害事象に対するケアを中心に述べる。

a) 放射線の有害事象

表2-11に放射線の有害事象を示す。

b) 有害事象へのケア

(1) 放射線宿酔

治療初日から数日の時期に発症することが多い。悪心・嘔吐, 食欲不振, 全身倦怠感, 頭痛などがみられる。治療開始時は同時に化学療法の影響もあり強く現れることがある。食事の摂り方を工夫したり, 十分な休息をとることができるようにする。必要時は制吐薬や精神安定薬を使用する。

(2) 骨髄抑制

化学療法と併用していることから骨髄抑制が強く現れることがある。血液検査値や発熱などから感染徴候を観察する。また, 手洗いや含嗽などの

感染予防について説明を行う。

### (3) 放射線皮膚炎

照射開始3～4週以降より多くみられる。発赤、色素沈着がみられ症状が強くなると、皮膚剥離、びらんが生じ、疼痛を訴える場合がある。皮膚炎はマーキングされた照射野だけでなく背面にも生じるため、照射されているすべての皮膚状態を観察する必要がある。

患者への注意点を以下にあげる。

- ①照射部位に刺激を与えることは避ける。
- ②入浴時は低刺激性の石けんを使う。照射野をこすったりしない。
- ③襟元を締め付けるような衣服は避ける。必要時、柔らかいシルクスカーフを襟元に巻き、皮膚への摩擦を避ける。

### (4) 放射線粘膜炎

照射量が20Gyを超えた頃より食道粘膜炎の症状が出現するようになる。食事摂取時の嚥下痛、味覚異常、嚥下困難、前胸部痛、背部痛が症状として出現する。

看護のポイントを以下にあげる。

- ①食事は刺激の少ない軟らかいものをよくかんで摂取するように促す（状態に合わせた粥食、ミキサー食など食事形態の工夫をする）。
- ②粘膜保護薬と鎮痛薬を使用し、効果を評価する。
- ③食前に非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、強い場合は速放性オピオイドを使用する。痛みが持続的な場合は、徐放性オピオイドを使用する。
- ④粘膜炎が強くなると食道粘膜安静のため、一時食事摂取を中止する場合もある。

### (5) 急性浮腫

照射開始後1～2週間頃までは浮腫を生じ、食道狭窄、気管狭窄が出現することがある。気管狭窄時には早急な対応が必要であり、呼吸状態、バイタルサインの観察に注意を要する。

### (6) 放射線肺臓炎

照射野が肺への容積が多い場合に生じることがある。倦怠感、咳嗽、息切れなどの症状として現れる。治療終了後に発症することが多く、外来通院前に十分な説明を行うことが大切である。

### c) 精神的ケア

食道がんの化学放射線療法が手術療法に匹敵する成績を上げているとはいえ、現れる有害事象も強い場合が多い。長期的に食事摂取が困難な場合には、入院期間も長期化する。また、全治療期間が長期にわたるため、先行きに対する不安も強くなり、患者が抱える精神的負担は大きい。

看護のポイントを以下にあげる。

- ①十分な症状コントロールを行う。
- ②十分な休息と睡眠を確保する。
- ③つらい症状である皮膚炎や食道粘膜炎は、照射終了後2週間頃より改善していくことを伝える。
- ④患者のつらい気持ちに共感を示し傾聴する。

## 5 内視鏡的切除術

### 1) 治療の実際

食道がんは、過去の手術療法症例の病理組織学的検討から、扁平上皮がんであれば、リンパ節転移の頻度はがんの深達度と相関しており、深達度が上皮 (m1) もしくは粘膜固有層 (m2) までで脈管侵襲なしの場合は、リンパ節転移はほとんどないこと、一方、深達度が粘膜筋板 (m3) に及ぶと10~20%、粘膜下層 (sm) では40~50%のリンパ節転移の可能性があるとされている。すなわち、病理組織学的に深達度がm2までで脈管侵襲陰性と診断された場合は、食道がんの病巣を完全に切除することにより食道がんの根治的治療となる (表2-12)。

#### a) 目的と診療方針

内視鏡的切除術の目的は、内視鏡的に病巣全体を切除回収して、がん巣の深達度や脈管侵襲を病理組織学的に診断することにより、食道がんの内視鏡的切除による治癒度を判定することが目的である。この結果、深達度がm1もしくはm2までで脈管侵襲陰性であれば、根治的治療と判定される (表2-13)。一方、脈管侵襲陽性の場合や深達度がsmと判定された場合には、追加治療としての手術療法もしくは化学放射線療法が必要となる。深達度がm3に限局していて脈管侵襲陰性であれば、原則的にはsmの場合と同様に追加治療の対象となるが、一定のリスクを了解したうえで、追加治療なしで嚴重な経過追跡を行うという選択肢もありうる (表2-14)。

以上は、食道がんの大部分を占める組織型が扁平上皮がんの場合である

表2-12 ●食道がんの深達度とリンパ節転移頻度

深達度	転移頻度
m1	0%
m2	0%
m3	10~20%
sm	40~50%

---

## CASE STUDIES

# Endoscopic submucosal dissection of recurrent or residual superficial esophageal cancer after chemoradiotherapy

Yutaka Saito, MD, PhD, Hajime Takisawa, MD, Haruhisa Suzuki, MD, Kouhei Takizawa, MD, Chizu Yokoi, MD, Satoru Nonaka, MD, Takahisa Matsuda, MD, Yukihiro Nakanishi, MD PhD, Ken Kato, MD  
Tokyo, Japan

**Background:** Treatment of local recurrent or residual superficial esophageal squamous-cell carcinoma (SCC) with conventional EMR often results in a piecemeal resection that requires further intervention.

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the efficacy of endoscopic submucosal dissection (ESD).

**Design:** A case series.

**Patients:** Between January 2006 and September 2006, 4 local recurrent or residual superficial esophageal SCCs were treated by ESD.

**Interventions:** ESD procedures were performed by using a bipolar needle knife and an insulation-tipped knife. After injection of glycerol into the submucosal (sm) layer, a circumferential incision was made, and an sm dissection was performed. All lesions were determined to be intramucosal or sm superficial, without lymph-node metastasis by EUS before treatment.

**Main Outcome Measurements:** Tumor size, en bloc resection rate, tumor-free lateral margin rates, and complications were recorded.

**Results:** All 4 ESD cases were successfully resected en bloc, and the tumor-free lateral margin rate was 75% (3/4) by histopathology examination. The mean tumor size of the resected specimens was 35 mm (range, 15-50 mm). There were no complications.

**Limitations:** The number of ESDs in our series was limited, and there are no long-term follow-up data.

**Conclusions:** ESD for recurrent or residual superficial esophageal tumors after chemoradiotherapy achieves the goal of an en bloc resection, with a low rate of incomplete treatment without any greater risk than the EMR technique.

---

Esophageal cancer is one of the most difficult GI cancers to detect at an early stage, even by endoscopy. Recently, a narrow-band imaging endoscope was developed and was shown to be advantageous for the early detection of squamous-cell carcinoma (SCC) in the esophagus and the pharynx, although it still is not widely in use.<sup>1,2</sup>

Some esophageal cancers have been detected as invasive tumors, and surgery has been the standard treatment

for such lesions. However, higher mortality rate because of surgery has been reported (range 2.1% to 13.7%), as has poor patient quality-of-life after surgery.<sup>3,4</sup>

There is a current preference to treat esophageal SCC by primary chemoradiotherapy (CRT),<sup>5,6</sup> but 13% of patients treated for esophageal SCC with CRT have a recurrence or a residual tumor. Surgery after CRT is unsatisfactory,<sup>7,8</sup> and endoscopic treatment can be proposed when the tumor is superficial,<sup>9-13</sup> but a strip biopsy is difficult, because fibrosis and piecemeal resection frequently occur even for small lesions. A search of the literature confirmed that en bloc resection by endoscopic submucosal dissection (ESD) provides better results in the stomach.<sup>14-17</sup> ESD was recently reported to be useful in the treatment of superficial esophageal SCC<sup>18-20</sup>; however, the feasibility and safety of ESD for local recurrent or residual tumors is unclear. Previously, we reported on

*Abbreviations:* B-knife, bipolar needle-knife; CRT, chemoradiotherapy; ESD, endoscopic submucosal dissection; IT-knife, insulation-tipped-knife; NCCH, National Cancer Center Hospital; SCC, squamous-cell carcinoma; sm, submucosal.

Copyright © 2008 by the American Society for Gastrointestinal Endoscopy  
0016-5107/\$32.00  
doi:10.1016/j.gie.2007.10.008



**Figure 1.** The primary tumor before CRT was diagnosed as a type 1 SCC, with a circumferential intraepithelial lesion, which had been located in the mid esophagus at a previous hospital.

the effectiveness and safety of ESD for colorectal tumors by using a bipolar needle-knife (B-knife) and an insulation-tipped knife (IT-knife), neither of which has any coagulation effect at the needle tip.<sup>21-24</sup> The aim of our study was to evaluate the efficacy and safety of ESD for local recurrent or residual esophageal tumors by using a B-knife and an IT-knife.

## PATIENTS AND METHODS

Four patients with esophageal SCC, each of whom had developed a local recurrent or residual tumor (2 recurrent tumors and 2 residual tumors) after CRT, were included in this study, which was conducted between January 2006 and September 2006 at the National Cancer Center Hospital (NCCH) in Tokyo. Three of the ESD cases involved stage I lesions treated by CRT, and the other case was of a stage II lesion. The 4 ESDs were performed from 217 days to 1377 days after the initial CRT.

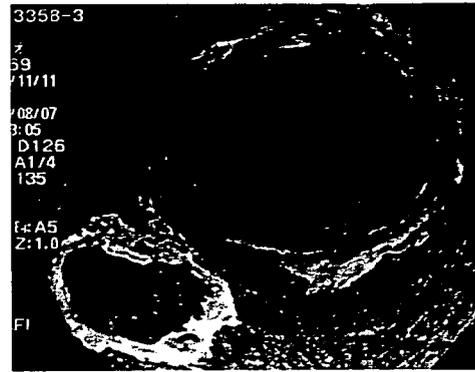
ESDs by using a B-knife and an IT-knife were performed on all 4 patients, with Glyceol (Chugai, Tokyo, Japan)<sup>25</sup> used in each case as the submucosal (sm) injection solution to maintain proper sm elevation. All of the local recurrent or residual tumors were confirmed as intramucosal or sm superficial, without lymph-node metastasis, by EUS and a CT before treatment.

### Endoscopic operating system

ESD procedures were performed by using video endoscopes (GIF-Q240 or GIF-Q260; Olympus Optical Co, Ltd, Tokyo, Japan).

### ESD procedure

A transparent disposable attachment (D-201-1074; Olympus) was fitted onto the tip of the endoscope to retract the sm layer and to facilitate dissection. Lesion margins were delineated before ESD by using 1.5% iodine



**Figure 2.** An endoscopy revealed a 0-IIc superficial residual lesion, 40 mm in diameter, located in the mid esophagus. After iodine staining, the lesion became more apparent and was larger than 50% in circumference.

staining (Figs. 1 and 2). After sm injection of Glyceol, a circumferential incision in the mucosa was made by using a B-knife and an IT-knife.<sup>21-24</sup> Additional Glyceol was then injected into the sm layer to lift the lesion, and the thickened sm layer was dissected by using an IT-knife (Figs. 3 and 4). The B-knife was mainly used for the dissection of fibrosis caused by CRT.<sup>21-24</sup> The operation time was recorded for all patients.

### Sedation

Midazolam (3-5 mg intravenously) was administered in all cases. An additional 2 mg was given as necessary, whenever indicated, based on the individual endoscopist's judgment.

### Histologic assessment

All specimens were evaluated after being cut into 2-mm slices; they were examined microscopically for histologic type, depth of invasion, lateral resection margin, and vertical resection margin.

### Follow-up care

All patients who had an ESD at the NCCH were regularly observed, with annual endoscopic and EUS examinations and CTs. Complete follow-up care was available for all 4 patients in the ESD group.

### Statistical analysis

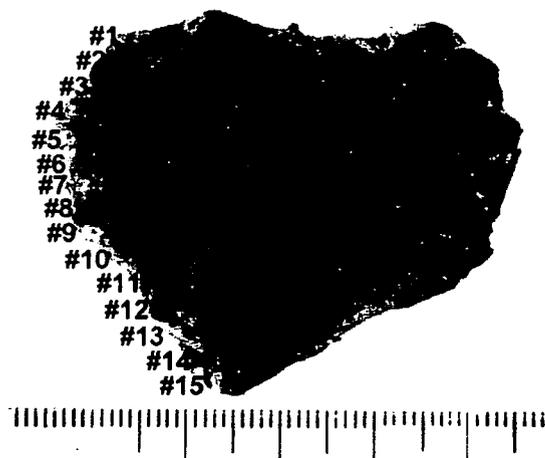
All variables in this study were described as mean (SD). All statistical analyses were performed by using SAS version 8.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC). The *P* value was 2 sided, and *P* < .05 was used to determine statistical significance.

### Ethics

The ethics committee at the NCCH approved the study protocol, and written informed consent was obtained from all 4 patients in the ESD group before entering the study.



**Figure 3.** An en bloc resection was achieved without complication in 100 minutes.



**Figure 4.** The resected specimen was 50 mm in diameter, with both the lateral and vertical margins negative by endoscopy. Both the lateral and vertical margins were negative on histopathologic examination, and the depth of invasion was m2. A curative local resection was achieved in this case.

## RESULTS

During the study period, 4 patients were treated with ESD. All 4 lesions were eligible for outcome analysis. Clinical characteristics of the patients are presented in Table 1. Each of the 4 ESD cases was successfully resected en bloc, with no complications. The mean (SD) ESD time was  $58 \pm 42$  minutes (range 15-100 minutes), and the mean (SD) size of the resected specimens was  $35 \pm 15$  mm (range 15-50 mm). On histopathologic examination, the lateral and vertical margins were negative in 3 of 4 ESD cases, but the depth of invasion was sm1 in 2 of those cases, so additional CRT was performed on those patients. A curative local resection was achieved in the other case. None of the patients developed local recurrence or distant metastasis in the follow-up period. There were no immediate or late complications related to ESD procedures

**TABLE 1. Clinical characteristics of patients**

No. lesions	4
Stage before CRT (stage I/II)	3/1
Days after CRT (median)	749 (range 217-1377)
Residual/recurrent	2/2
Tumor depth (m/sm)	2/2
Tumor size (mean [SD]) (mm)	$35 \pm 15$ (range 15-50)
Procedure time (mean [SD]) (min)	$58 \pm 42$
En bloc resection rate	100% (4/4)
Tumor-free lateral margin rate	75% (3/4)
Local recurrence rate	0% (0/4)
Complication (perforation)	0 (0%)

reported. The median (SD) follow-up time was  $3 \pm 2$  months (range 0-6 months) for the ESD group.

## DISCUSSION

The ESD technique, by using a B-knife<sup>21-24</sup> and an IT-knife,<sup>17,23,24</sup> enhanced the en bloc resection rate, thereby increasing the likelihood of curative results for local residual or recurrent tumors. In fact, ESDs with a B-knife and an IT-knife are performed to treat superficial neoplastic lesions, such as gastric and colonic neoplasms, at the NCCH.<sup>17,22-24</sup> ESD has enabled us to treat recurrent gastric cancers after EMR. As indicated in our previous reports,<sup>26</sup> about 5% of such cases involved perforations, although virtually all of the perforation cases were successfully treated by means of endoscopic clipping, without the need for additional surgery.

The esophagus is located in the mediastinum, so the risks of ESD are further enhanced, and perforations must be avoided. The newly developed B-knife results in a safer ESD, because the electric current is localized at the needle tip.<sup>21</sup> The IT-knife<sup>17,23,24</sup> also decreases the risk of perforation as a result of the insulated tip attached to the end of the needle. A B-knife was mainly used for the dissection of fibrosis caused by CRT. The combined use of these two instruments has enabled us to safely perform ESDs even for local recurrence of residual tumors after CRT with successful results similar to our experience in the colorectum.<sup>23,24</sup> Although the number of patients who underwent ESD in our series was limited and the follow-up periods were short, there were no cases of recurrence after ESD during any of the follow-up periods. Further follow-up data are required, however, for meaningful recurrence and survival analyses.

For comparison, 17 local recurrent or residual tumors (10 recurrent tumors, 7 residual tumors) in 14 patients treated at the NCCH between January 2005 and December

2005 by conventional strip biopsy (EMR) were included as historical controls. Ten of the EMR lesions were stage I treated by CRT, and the other 7 were stage II lesions. The 17 EMRs were performed from 134 days to 636 days after the initial CRT.

Analysis showed a significant difference between the 2 treatment groups in terms of en bloc resection rates, with 100% (4/4) in the ESD group compared with 47% (8/17) in the EMR group ( $P = .05$ ), despite the tumor size being significantly larger in the ESD group. Further analysis showed a difference between the 2 groups in terms of resection margin involvement, with 25% (1/4) in the ESD group and 65% (11/17) in the EMR group (not significant). The higher en bloc resection rate and lower incidence of margin involvement in the ESD group compared with the EMR group resulted in a higher curability rate.

It is recognized that ESD for local recurrent or residual tumors is difficult because of fibrosis, which results after CRT. Although it is still not technically feasible to perform either EMR or ESD for an invasive SCC deeper than sm2 (close to the muscle layer), ESD enables us to resect invasive SCC for both sm1 and sm2. Surgical treatment for esophageal SCC is difficult, with a poor quality-of-life reported for patients after surgery, whereas a higher recurrence rate has been reported after CRT treatment. ESD or EMR should be performed initially, therefore, followed by CRT to treat possible lymph node metastasis when EUS or magnifying endoscopy examinations reveal no evidence of deeper invasion to the muscle layer as previously reported.<sup>27</sup>

In conclusion, ESD for recurrent or residual superficial esophageal tumors after CRT with a B-knife or an IT-knife achieves the goal of an en bloc resection with a low rate of incomplete treatment without greater risk than the EMR technique. ESD should be the reference procedure, therefore, for treating such lesions.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank Christopher Dix for editing this manuscript and Paul Fockens, MD, for critically reading the manuscript.

## DISCLOSURES

*The authors report that there are no disclosures relevant to this publication.*

## REFERENCES

- Muto M, Nakane M, Katada C, et al. Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer* 2004;101:1375-81.
- Gono K, Obi T, Yamaguchi M, et al. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004;9:568-77.
- McCulloch P, Ward J, Tekkis PP, et al. Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multi-centre prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:1192-7.
- Karl RC, Schreiber R, Boulware D, et al. Factors affecting morbidity, mortality, and survival in patients undergoing Ivor Lewis esophagegastrectomy. *Ann Surg* 2000;231:635-43.
- Muro K, Arai T, Hamanaka H. Chemoradiotherapy for superficial (sm2/sm3) esophageal cancer: chemoradiotherapy for clinical stage I esophageal cancer [Japanese with English abstract]. *Stomach Intestine* 2002;37:1305-14.
- Ohtsu A, Boku N, Muro K, et al. Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1999;17:2915-21.
- Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53:925-30.
- Balart J, Balmaña J, Rius X, et al. Treatment of oesophageal cancer with preoperative chemoradiotherapy may increase operative mortality. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:884-9.
- Hattori S, Muto M, Ohtsu A, et al. EMR as salvage treatment for patients with locoregional failure of definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2003;58:65-70.
- Noguchi H, Naomoto Y, Kondo H, et al. Evaluation of endoscopic mucosal resection for superficial esophageal carcinoma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000;10:343-50.
- Narahara H, Iishi H, Tatsuta M, et al. Effectiveness of endoscopic mucosal resection with submucosal saline injection technique for superficial squamous carcinomas of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000;52:730-4.
- Inoue H, Kawano T, Tani M, et al. Endoscopic mucosal resection using a cap: techniques for use and preventing perforation. *Can J Gastroenterol* 1999;13:477-80.
- Inoue H, Endo M, Takeshita K, et al. A new simplified technique of endoscopic esophageal mucosal resection using a cap-fitted panendoscope (EMRC). *Surg Endosc* 1992;6:264-5.
- Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000;3:219-25.
- Gotoda T, Sasako M, Ono H, et al. Evaluation of the necessity for gastrectomy with lymph node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer. *Br J Surg* 2001;88:444-9.
- Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, et al. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005;23:4490-8.
- Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001;48:225-9.
- Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, et al. En bloc resection of a large semicircular esophageal cancer by endoscopic submucosal dissection. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006;16:237-41.
- Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, et al. Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:688-94.
- Fujishiro M, Yahagi N, Nakamura M, et al. Successful outcomes of a novel endoscopic treatment for GI tumors: endoscopic submucosal dissection with a mixture of high-molecular-weight hyaluronic acid, glycerin, and sugar. *Gastrointest Endosc* 2006;63:243-9.
- Sano Y, Fu KI, Saito Y, et al. A newly developed bipolar-current needle-knife for endoscopic submucosal dissection of large colorectal tumors. *Endoscopy* 2006;38(Suppl 5):E95.
- Saito Y, Emura F, Matsuda T, et al. A new sinker-assisted endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors. *Gastrointest Endosc* 2005;62:297-301.
- Saito Y, Uraoka T, Matsuda T, et al. A pilot study to assess safety and efficacy of carbon dioxide insufflation during colorectal endoscopic submucosal dissection under conscious sedation. *Gastrointest Endosc* 2007;65:537-42.
- Saito Y, Uraoka T, Matsuda T, et al. Endoscopic treatment of large superficial colorectal tumors: a cases series of 200 endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc* 2007;66:966-73.

25. Uraoka T, Fujii T, Saito Y, et al. Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR. *Gastrointest Endosc* 2005;61:736-40.
26. Minami S, Gotoda T, Ono H, et al. Complete endoscopic closure of gastric perforation induced by endoscopic resection of early gastric cancer using endoclips can prevent surgery (with video). *Gastrointest Endosc* 2006;63:596-601.
27. Shimizu Y, Kato M, Yamamoto J, et al. EMR combined with chemoradiotherapy: a novel treatment for superficial esophageal squamous-cell carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2004;59:199-204.

Received July 13, 2007. Accepted October 2, 2007.

Current affiliations: Division of Endoscopy (Y.S., H.T., H.S., K.T., C.Y., S.N., T.M.), Division of Pathology (Y.N.), Division of Gastrointestinal Oncology (K.K.), National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan.

Presented at 15th United European Gastroenterology Week, October 27-31, 2007, Paris, France (*Gastroenterology* 2007;39[Suppl]:A224).

Reprint requests: Yutaka Saito, MD, Division of Endoscopy, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045, Japan.

## Endoscopic submucosal dissection for cancers of the remnant stomach after distal gastrectomy

Ryuta Takenaka, MD, Yoshiro Kawahara, MD, Hiroyuki Okada, MD, Takao Tsuzuki, MD, Satoru Yagi, MD, Jun Kato, MD, Nobuya Ohara, MD, Tadashi Yoshino, MD, Atsushi Imagawa, MD, Shigeatsu Fujiki, MD, Rie Takata, MD, Masahiro Nakagawa, MD, Motowo Mizuno, MD, Tomoki Inaba, MD, Tatsuya Toyokawa, MD, Kohsaku Sakaguchi, MD

Okayama, Tsuyama, Hiroshima, Takamatsu, and Kan-onji, Japan

**Background:** Endoscopic submucosal dissection (ESD) of early gastric cancer is less invasive than surgical resection, and if technically feasible, it may result in less long-term morbidity than does incisional surgery. However, ESD is technically difficult in patients who have had a previous distal gastrectomy.

**Objective:** Our purpose was to retrospectively assess the results of ESD of early gastric cancer in the remnant stomach.

**Design:** Case series.

**Setting and Patients:** A total of 31 lesions in 30 patients with early remnant gastric cancer were treated with ESD at Okayama University Hospital, Tsuyama Central Hospital, Hiroshima City Hospital, Kagawa Prefectural Central Hospital, and Mitoyo General Hospital from March 2001 to January 2007.

**Intervention:** ESD.

**Main Outcome Measurements:** En bloc resection rate, complete resection rate, operation time, and complications.

**Results:** En bloc resection and complete resection were achieved in 30 (97%) and in 23 (74%) lesions, respectively. The median operation time required for ESD in the remnant stomach was 113 minutes (range 45-450 minutes). Perforation occurred in 4 (13%). The incidence of delayed bleeding requiring blood transfusion was 0%.

**Limitation:** Short duration of follow-up.

**Conclusions:** ESD is feasible in the remnant stomach but has a relatively high complication rate and should only be performed by experienced endoscopists.

*Abbreviations:* EMR, endoscopic mucosal resection; ESD, endoscopic submucosal dissection.

Copyright © 2008 by the American Society for Gastrointestinal Endoscopy  
0016-5107/\$32.00  
doi:10.1016/j.gie.2007.10.021

Distal gastrectomy for benign disease appears to lead to an increased risk for the development of gastric cancer.<sup>1,2</sup> Although remnant gastric cancers are usually detected at an advanced stage and surgical resection of the total remnant stomach has been accepted for a long time,

# Multimodality treatments for nodal relapse after endoscopic mucosal resection of a superficial esophageal squamous cell carcinoma

**Author**K. Fu<sup>1,2</sup>, T. Ishikawa<sup>2</sup>, H. Ooyanagi<sup>2</sup>, Y. Kaji<sup>1</sup>, H. Shimizu<sup>3</sup>**Institution**<sup>1</sup> Department of Radiology, Dokkyo Medical University, Mibu, Shimotuga, Tochigi, Japan<sup>2</sup> Department of Diagnostic Imaging, Division of Endoscopy, Tochigi Cancer Center Hospital, Utsunomiya, Tochigi, Japan<sup>3</sup> Department of Surgery, Tochigi Cancer Center Hospital, Utsunomiya, Tochigi, Japan

submitted 2 February 2007  
accepted after revision  
5 February 2007

**Bibliography**

DOI 10.1055/s-2007-966588

Endoscopy 2007; 39:

669–671 © Georg Thieme  
Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 0013-726X**Corresponding author**

K. Fu, MD, PhD

Department of Radiology

Dokkyo Medical University

880 Kitakobayashi

Mibu, Shimotuga

Tochigi 321-0293

Japan

Fax: +81-282-86-5678

fukuangi@hotmail.com

Patients with esophageal intraepithelial carcinoma (m1) and carcinoma invading the lamina propria (m2) are generally considered good candidates for endoscopic mucosal resection (EMR) in Japan, as hardly any of them show lymph node metastasis. Although a few cases of esophageal carcinoma invading the lamina propria have been reported to show nodal involvement, lymph node metastasis and subsequent death due to carcinoma after EMR of m1 or m2 esophageal carcinoma has never been reported in the English

literature. Here we describe a patient who suffered relapse of lymph node metastasis after EMR of an esophageal carcinoma invading the lamina propria without any of the reported risk factors associated with lymph node metastasis, including vascular invasion. Unfortunately, the patient died due to disease recurrence, despite receiving multimodality treatments including chemoradiotherapy and salvage surgery.

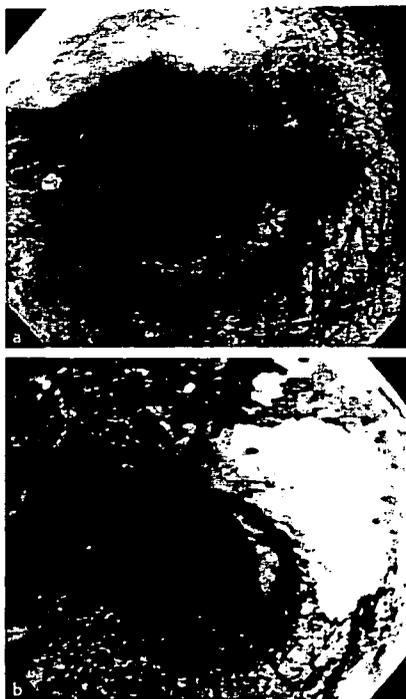
**Introduction**

▼ In Japan, most esophageal carcinomas are squamous cell carcinomas (SCC), and the presence of lymph node metastasis (LNM) determines the prognosis of patients with SCC [1]. The rate of LNM tends to be higher when tumor infiltration is deeper [2,3], and esophageal mucosal carcinomas are divided into three subgroups according to the depth of their invasion: epithelial carcinoma (m1) is limited to the intraepithelial layer, whereas m3 carcinoma involves or partly involves the deep mucosal layer adjacent to the lamina muscularis mucosae. Mucosal esophageal carcinomas with intermediate-depth invasion between m1 and m3 are classified as m2 [1]. Patients with intraepithelial carcinoma (m1) and carcinoma invading the lamina propria (m2) are generally considered by the Japanese Esophageal Association to be good candidates for EMR, as hardly any of them show LNM [1,4]. Although a few cases of esophageal carcinoma invading the lamina propria (m2) have been reported to show nodal involvement or vascular invasion, LNM and subsequent death due to cancer after EMR for m1 or m2 esophageal carcinomas have never been documented previously [1]. We describe a patient who suffered recurrence of LNM after EMR of an esophageal carcinoma invading the lamina propria (m2) without vascular invasion. Unfortu-

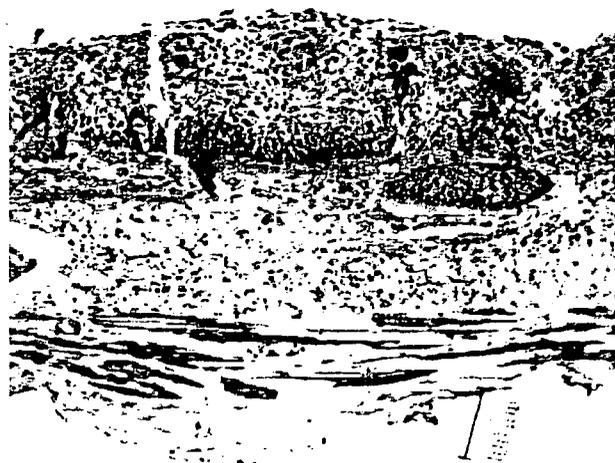
nately, the patient died due to recurrence of the LNM despite receiving multimodality treatment including chemoradiotherapy and salvage surgery.

**Case report**

▼ A 74-year-old man visited our department for treatment of a superficial esophageal carcinoma, which had been detected by follow-up esophagogastroduodenoscopy during treatment for a gastric ulcer. Esophagogastroduodenoscopy showed an area of redness in the middle thoracic esophagus (● Fig. 1 a). Superficial esophageal carcinoma was suspected on conventional view, and subsequently chromoendoscopy with 2% Lugol's iodine solution demonstrated a Lugol-unstained area, approximately 30 mm in diameter, corresponding to the area of redness (● Fig. 1 b). Histological analysis of endoscopic biopsies taken from the Lugol-unstained area revealed SCC. As the invasion depth of the detected tumor was estimated endoscopically to correspond to m1 or m2, EMR was performed using an endoscopic esophageal mucosal resection (EEMR) tube [5,6]. The lesion was completely resected in two pieces endoscopically. The resected specimens were fixed with 10% formalin overnight, and then withdrawn from the fixative and precut



**Fig. 1** a Esophago-gastroduodenoscopy shows an area of redness in the middle thoracic esophagus. b Chromoendoscopy using 2% Lugol staining demonstrates a Lugol-unstained area, approximately 30 mm in diameter, corresponding to the area of redness on conventional view.

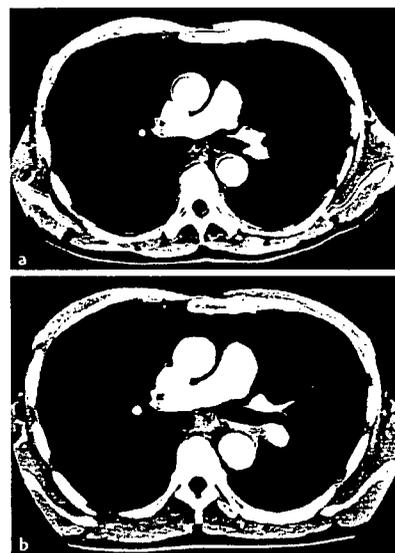


**Fig. 2** Histologically, almost all of the tumor was an intraepithelial carcinoma (m1) with five foci invading the lamina propria (m2), and was therefore finally diagnosed as m2 in terms of invasion depth. No vascular invasion was detectable histologically.

into parallel fragments 2 mm wide for hematoxylin and eosin staining. Histologically, the lesion was found to be a SCC partly invading the lamina propria (m2) without vascular invasion (○ Fig. 2). Follow-up esophagogastroduodenoscopy 6 months after EMR disclosed no local recurrence, but computed tomography (CT) of the chest showed mediastinal lymph node swelling, which had not been detected before EMR (○ Fig. 3). Cytological examination by transbronchial needle aspiration confirmed that the swollen lymph nodes were consistent with metastasis from the esophageal SCC treated previously. Therefore, definitive chemoradiotherapy consisting of 50 Gy irradiation, delivered in 25 fractions of 2 Gy, along with two cycles of 5-fluorouracil (5-FU) (400 mg/m<sup>2</sup>, 24-h intravenous infusion on days 1–5 and days 8–12) and cisplatin (CDDP) (40 mg/m<sup>2</sup>, 2-h intravenous infusion with hydration on day 1 and day 8), was administered as secondary treatment. Complete response as defined by disappearance of the metastatic lymph nodes on chest CT was obtained after the chemoradiotherapy. Unfortunately, however, recurrence of LNM was again detected 8 months after chemoradiotherapy. Although salvage surgery was added as a third treatment, the metastatic lymph nodes could not be resected completely. The surgically resected specimens showed that the lymph node metastases consisted of SCC. The patient died of recurrent LNM 26 months after EMR, and consent for autopsy was not given.

## Discussion

Although esophagectomy with lymph node dissection has been considered the standard treatment for esophageal carcinoma, EMR as a less invasive, localized treatment is currently recommended for tumors confined to the lamina propria of the mucosa (m1 or m2), as these are known to have almost no risk of LNM [1–3,6]. The occurrence seen in our patient, in whom LNM recurred after EMR of an m2 esophageal SCC without any associat-



**Fig. 3** a Chest CT before EMR shows no lymph node metastasis. b Mediastinal lymph node swelling detected by chest CT 6 months after EMR.

ed risk factors, is considered to be extremely rare. Considering the short time to recurrence after EMR in this case, the growth rate of the tumor must have been very rapid, suggesting high biological aggressiveness. However, there exists no previously published detailed study of the mortality rate associated with recurrence of m1 or m2 carcinomas. Kodama and Kakegawa mention one patient with an intraepithelial lesion and one with invasion limited to the lamina propria, who died due to recurrent disease, although they did not specify whether these patients were treated with EMR or surgery [1].

The prognosis of patients with recurrent esophageal SCC remains poor. In the present case, we chose definitive chemoradiotherapy as a second treatment. With regard to the choice of initial treatment, a previous study has shown no difference in outcome between patients treated with surgery and those treated with radiation or chemoradiotherapy, although the study was limited in being retrospective, nonrandomized, and including only a small number of patients [7]. Further prospective studies using a randomized design and including a large number of patients are needed to clarify this issue.

The survival of patients who relapse after definitive chemoradiotherapy is poor, and salvage treatment for such patients is indicated to improve the overall treatment result [8]. Salvage esophagectomy with lymph node dissection was performed as a third treatment in the present case. A few studies, although involving only a small number of cases, have demonstrated the feasibility and efficacy of salvage surgery, and long-term survival can be expected in selected cases [9,10]. However, reduction of the high morbidity and postoperative mortality is an important issue, and further experience and investigation are needed. In addition, the optimal timing and modes of salvage surgery should also be investigated in a large study in the future.

In conclusion, we have reported an extremely rare case of esophageal SCC invading the lamina propria (m2) without reported risk factors associated with LNM, in which LNM recurred after EMR. Unfortunately, the patient died due to recurrent carcinoma despite receiving multimodality treatment including chemoradiotherapy and salvage surgery.

#### References

- 1 Kodama M, Kakegawa T. Treatment of superficial carcinoma of the esophagus: a summary of responses to a questionnaire on superficial carcinoma of the esophagus in Japan. *Surgery* 1998; 123: 432–439
- 2 Tajima Y, Nakanishi Y, Ochiai A *et al*. Histopathologic findings predicting lymph node metastasis and prognosis of patients with superficial esophageal carcinoma: analysis of 240 surgically resected tumors. *Carcinoma* 2000; 88: 1285–1293
- 3 Eguchi T, Nakanishi Y, Shimoda T *et al*. Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal carcinoma: analysis of 464 surgically resected cases. *Mod Pathol* 2006; 19: 475–480
- 4 *Japanese Society for Esophageal Disease*. Guidelines for clinical and pathologic studies on carcinoma of the esophagus [in Japanese]. 9th edn. Tokyo: Kanehara Shuppan, 1999
- 5 Makuuchi H, Yoshida T, Ell C. Four-step endoscopic esophageal mucosal resection (EMR) tube method of resection for early esophageal carcinoma. *Endoscopy* 2004; 36: 1013–1018
- 6 Makuuchi H. Endoscopic mucosal resection for mucosal carcinoma in the esophagus. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2001; 11: 445–458
- 7 Yamashita H, Nakagawa K, Tago M *et al*. Salvage radiotherapy for post-operative loco-regional recurrence of esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 2005; 18: 215–220
- 8 Ohtsu A. Chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 444–450
- 9 Swisher SG, Wynn P, Putnam JB *et al*. Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 175–183
- 10 Nakamura T, Hayashi K, Ota M *et al*. Salvage esophagectomy after definitive chemotherapy and radiotherapy for advanced esophageal carcinoma. *Am J Surg* 2004; 188: 261–266

## 特集

## 食道癌に対する集学的治療

## 進行食道癌における補助化学療法の実状と問題点

堤 謙二<sup>\*1</sup> 宇田川 晴司<sup>\*1</sup> 木ノ下 義宏<sup>\*1</sup> 上野 正紀<sup>\*1</sup>  
峯 真司<sup>\*1</sup> 江原 一尚<sup>\*1</sup> 鶴丸 昌彦<sup>\*2</sup>

**Adjuvant Chemotherapy for Advanced Esophageal Cancer** : Tsutsumi K<sup>\*1</sup>, Udagawa H<sup>\*1</sup>, Kinoshita Y<sup>\*1</sup>, Ueno M<sup>\*1</sup>, Mine S<sup>\*1</sup>, Ehara K<sup>\*1</sup>, and Tsurumaru M<sup>\*2</sup> (<sup>\*1</sup>Department of gastroenterological surgery Toranomon Hospital, <sup>\*2</sup>Department of gastroenterological surgery, Juntendo University School of Medicine)

We investigated the present problems of adjuvant chemotherapy for advanced esophageal cancer which is recently adapted actively. Patients were selected as thoracic squamous cell carcinoma of the esophagus, who underwent three-field lymph node dissection (3FD), curability A/B from 1984 to 2004. Surgery alone group contained 351 cases, postoperative adjuvant chemotherapy group 71, neo-adjuvant chemotherapy group 24. The 3FD, number of lymph node metastasis, and depth of invasion were contributed to prognosis by Cox regression analysis. When only the patients with 1-3 metastatic nodes were examined, the five year survival rate of adjuvant chemotherapy group was 81.2%, which was better than 58.9% in surgery alone group ( $p=0.0092$ ). As for clinical response in neo-adjuvant chemotherapy, 5-year survival rate in PR/CR patients was 68.4%, which was significantly better than in NC/PD patients. In more advanced group, such prognostic benefit was not obtained with adjuvant treatment. Development of more effective anti-tumor agent is awaited and the establishment of more sophisticated strategy of adjuvant chemotherapy theoretically combining the preoperative chemotherapy and postoperative chemotherapy is necessary.

**Key words:** Esophageal cancer, Adjuvant chemotherapy, Preoperative chemotherapy, Postoperative chemotherapy, Three-field lymph node dissection

*Jpn J Cancer Clin* 53(1): 11~16, 2007

## はじめに

食道癌治療成績は3領域リンパ節郭清の導入により改善を認めたが、リンパ節転移個数の多い進行癌ではいまだ予後は不良であり、さまざまな集学的治療を駆使してその予後向上が図られている。術後補助化学療法の有用性を検討した臨床試験 Japan Clinical Oncology Group (JCOG, 日本臨床試験腫瘍グループ) 9204: 術後5-FUとCDDPによる化学療法 (FP療法) 2コースと手術単独との比較試験では術後の補助化学療法にて

予後向上の可能性が示唆され<sup>1)</sup>、現在リンパ節転移陽性症例では標準治療として術後補助化学療法を施行している施設が多い。一方術前化学療法に関するevidenceは少なく、英国MRCでの臨床試験では術前FP療法2コース+手術と手術単独群の比較にて生存期間中央値 (MST) が16.8カ月と13.3カ月、2年生存率が43%と34%であり、有意に術前化学療法群が良好であったが、これ以外には有意差はないとの報告も多く、いまだ確立された治療とはいえない<sup>2,3)</sup>。わが国ではJCOG9907: STAGE II/III食道癌の手術前後の補助化学療法投与時期について術前と術後のいずれが優れているかを検討する臨床試験の症例登録が終了し、その結果によって今後の治療指針に定められようとしている。

<sup>\*1</sup> 国家公務員共済組合連合会虎の門病院消化器外科

<sup>\*2</sup> 順天堂大学食道・胃外科

しかしこのような混沌とした状況下においても、われわれは手をこまねている訳には行かない。今回当科において術前後補助化学療法を施行してきた症例を検討し、術前後の補助化学療法の現状と問題点を明らかにする。

## 1. 進行食道癌外科治療における予後規定因子

補助化学療法の有用性の検証の前に、手術単独症例の検討を行い、どのような症例に化学療法を適用すべきかを考察する。

### 1) 対象と方法

対象は1972～2004年の間に当科において手術を行った胸部食道扁平上皮癌とした。術前未治療で根治度AまたはBが得られた2領域及び3領域リンパ節郭清の症例で、術後補助化学療法を施行した症例を除いた2領域郭清群（以下2FD）は351例、3領域郭清群（以下3FD）は513例であった。検討項目はリンパ節転移個数、深達度別の5年生存率、および多変量解析による生存に寄与する因子とした。累積生存曲線はKaplan-Meier法にて算出し、2群間の比較にはLogrank法を用いて検討し、 $p < 0.05$ にて有意差ありとした。多変量解析にはCox回帰分析を用いた。

### 2) リンパ節転移個数による検討（表1）

リンパ節転移個数を0個、1～3個、4～7個、8個以上に層別し、2FDと3FDを比較検討した。転移個数0個、1～3個、4～7個、8個以上のすべての層で有意に3FDの予後が良好であったが、8個以上の超進行癌では、3FDでも5年生存率15.6%と不良であり、拡大郭清の限界と考えられた。

### 3) 深達度別の検討（表2）

T2では症例数が少なく有意差はなかったが、T1b及びT3においては3FDの予後は有意に良好であった。しかしT4では差は明らかではなかった。

### 4) 多変量解析による検討（表3）

各因子の交絡を除外するために、多変量解析の手法を用いて予後に寄与する因子を検討した。臨床病理学的因子をCox回帰分析を用いて検定し

表1 リンパ節転移個数別5年生存率2FD vs. 3FD

転移リンパ節個数	2FD : 351	3FD : 513	p-value
over all	46.4%	57.8%	0.0002
0	67.8%	80.0%	0.003
1～3	38.5%	59.5%	0.0003
4～7	16.3%	34.5%	0.001
8～	6.3%	15.6%	0.0067
	MST 338 days (0～826)	MST 520 days (382～658)	

表2 深達度別5年生存率2FD vs. 3FD

深達度	2FD : 328	3FD : 363	p-value
T1a	87.2%	84.9%	0.8269
T1b	68.6%	77.2%	0.0011
T2	35.3%	53.5%	0.1579
T3	32.4%	45.1%	0.0083
T4	20.0%	28.6%	0.2543
	MST 421 days (0～906)	MST 676 days (237～1115)	

表3 Cox回帰分析（変数増加法ステップワイズ（尤度比））

Variable	Hazard ratio	95%CI	p-value
リンパ節転移個数	1.070	(1.052～1.088)	<0.001
2FD vs. 3FD	1.729	(1.295～2.308)	<0.001
T1 vs. T2-4	0.392	(0.207～0.743)	<0.01

た結果、リンパ節転移個数、手術術式（3FD）、深達度（T1 vs. T2-4）が独立した予後規定因子となった。

## 2. 3領域郭清術後補助化学療法の治療成績

前項の結果、リンパ節転移症例の予後不良傾向が明らかとなったため、これが術後化療で改善できるか否かを検討した。当科では、リンパ節転移を認める患者には原則的に術後化学療法を行ってきたが、今回術後補助化学療法の有用性を3領域郭清症例に限定しretrospectiveに検討を加え