

表4 リンパ節転移個数別術後補助化学療法の成績

Metastatic LNs	5-year survival		
	A-CTx : 71	SA : 351	p-value
all	47.3%	45.0%	NS
1~3	81.2% (26)	58.9% (195)	=0.0092
N+ 4~7	43.0% (29)	36.9% (92)	NS
8~	6.3% (16)	14.8% (64)	NS

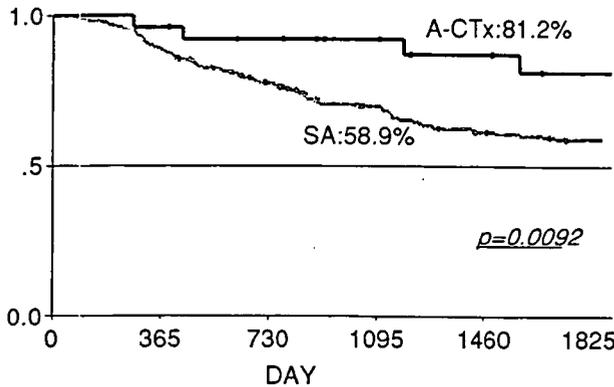


図1 リンパ節転移個数：1~3個 術後補助化学療法の成績

た.

1) 対象と方法

1984~2004年の間に当科において3FDを行った術前未治療、根治度 A/B の胸部食道扁平上皮癌を対象とし、手術単独群 (Surgery alone; SA) 351例、術後補助化学療法群 (Adjuvant chemotherapy; A-CTx) 71例に分け、組織学的リンパ節転移個数別5年生存率をretrospectiveに検討した。化学療法はStandard dose FP (CDDP 80 mg/m², 1day, 5FU 800mg/m², 5 day) の2コース施行を原則とした。

2) リンパ節転移個数別検討 (表4)

overallでの生存率に差はないが、リンパ節転移個数別に検討を行うと、転移個数1~3個において有意に術後補助化学療法の群が予後良好であった (図1)。4~7個でも化学療法群が良い傾向にあったが、8個以上転移では両者の差は全く認められなかった。

3. 術前補助化学療法の治療成績

前項で述べたように、リンパ節転移個数の多い

表5-1 患者背景

根治度 A/B : 29	
年齢	57.8
性 (M, F)	28, 1
c-TNM (II, III, IVA, IVB)	1, 2, 9, 17
治療選択の事由	
3領域転移	13
LN5個以上	24
#16転移	2
その他	2
治療 Regimen	
FP/FNDP	10
FPL	11
FAP	8
術後化学療法	
+/-	22, 7

患者の予後が不良であることから、術前化学療法の適応ならびにその有効性が問題となる。当科では1995年よりリンパ節転移傾向の強い症例を対象に術前化学療法を導入しているが、今回その有用性をretrospectiveに検討した。

1) 対象と方法、患者背景 (表5-1)

対象は胸部食道扁平上皮癌で1995~2005年の間に術前にリンパ節転移5個以上または3領域リンパ節転移と診断され、術前化学療法 (Neoadjuvant chemotherapy; NAC) 施行後3領域リンパ節郭清を行い、根治度 A/B の得られた29例とした。検討項目は化学療法 regimen, 奏効率, 組織学的効果, 5年生存率である。

患者背景は表のごとく、平均年齢は57.8歳で、Stage IVBが17例であった。化学療法 regimen は標準FP (5FU + CDDP / CDGP) が10例、FPL (5FU + CDDP + LV) が11例、FAP療法 (5FU + ADM + CDDP) が8例である。最近では主にFAP療法を採用している。また22例に術後化学療法が追加された。

2) 治療効果 (表5-2)

組織学的リンパ節転移個数は4個以上が23例と多く、奏効率は44.8%であった。FAP療法は75.0%と他療法に比し高い奏効を示した。また組織学的効果も1b以上がFAP療法で50.0%と同様に高い治療効果を認めた。

表 5-2 治療効果

根治度 A/B : 29	
LN 転移個数	
0	2
1~3	4
4~7	11
8~	12
奏効率	44.8%
FP/FNDP	30.0%
FPL	36.3%
FAP	75.0%
組織学的効果 : $\geq 1b$	34.5%
FP/FNDP	30.0%
FPL	27.3%
FAP	50.0%

表 5-3 再発形式, 予後

根治度 A/B : 29	
再発部位	18
リンパ節転移	16
血行性転移	12
他	3
無再発生存 (median)	29.6%
	407d (150~ 664)
5年生存 (median)	34.6%
	830d (504~1156)

3) 再発形式, 予後 (表 5-3)

再発は 18 例に認め、再発形式はリンパ節転移再発が最も多く 16 例、血行性転移が 12 例であった。無再発生存は 29.6%、5 年生存 34.6%であった。

4) リンパ節転移個数別検討 (表 6)

転移個数別に生存率を前項で検討した手術単独群 351 例、術後補助化学療法群 71 例と比較した。患者背景が同一ではなく単純に比較できないものの、8 個以上転移の検討において、NAC 症例で予後の向上を認めた。

5) 臨床的奏効率ならびに組織学的治療効果別検討 (図 2, 3)

NAC 症例を臨床奏効率、組織学的治療効果別に検討すると、NAC 奏効率 (CR+PR) の 5 生は 68.4%と非奏効率に比し有意に予後が良好であった。組織学的治療効果別では grade 1b+2 の

表 6 リンパ節転移個数別術前化学療法の治療成績

転移リンパ節個数	5-year survival		
	NAC : 29	A-CTx : 71	SA : 351
over all	34.6%	47.3%	45.0%
1~3	100% (4)	81.2% (26)	58.9% (195)
4~7	9.1% (11)	43.0% (29)	36.9% (92)
8~	28.6% (12)	6.3% (16)	14.8% (64)

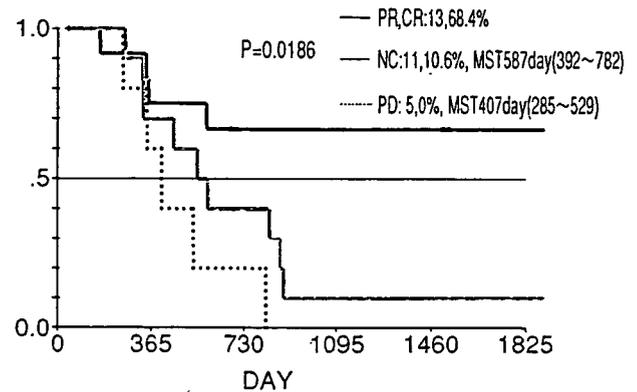


図 2 治療奏効率別術前化学療法の治療成績

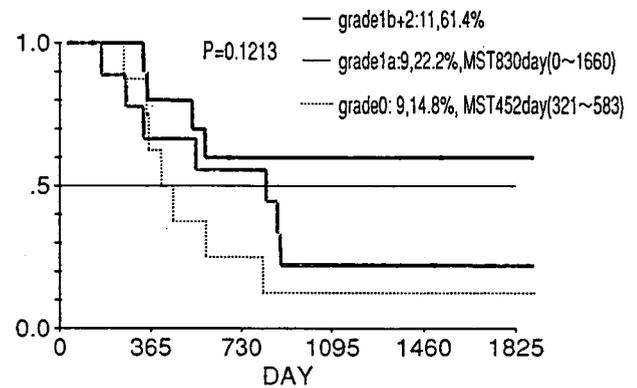


図 3 組織学的治療効果別術前化学療法の治療成績

5 生は 61.4%と grade 1a, 0 に比し有意差はないものの良好な結果であった。

6) 5 年以上長期生存例の検討 (表 7)

さらに 5 年以上長期生存 8 例と 1 年以内原病死の 8 例との比較検討を行った。化学療法 regimen は長期生存群で FAP 療法を 4 例に行い、一方 1 年以内死亡例では FAP 療法を選択した症例はなかった。また長期生存例では臨床奏効率、組織学的治療効果が良く、リンパ節転移個数も 1 年以内死亡例に比して少ない傾向にあった。

表7 長期生存例の検討

	5年以上 長期生存：8	1年以内 死亡：8
Regimen：FP/FNDP, FPL, FAP	2, 2, 4	3, 5, 0
奏効度	87.5%	37.5%
組織学的効果：≥ grade 1b	50.0%	25.0%
LN 転移個数：0, 1~3, 4 ~7, 8~	1, 4, 1, 2	0, 0, 5, 3
術後補助化学療法： +/-	7, 1	7, 1
再発部位：リンパ節転 移, 血行性転移, 他	2, 0, 0	5, 6, 2

4. 考 察

これまでわが国の食道癌治療は、外科的治療を中心に行われてきた。1980年代半ばに上縦隔リンパ節郭清ならびに頸部郭清の意義が認識され、拡大郭清が標準治療としての地位を確立すると、手術治療成績は飛躍的に向上した⁴⁾。今回の検討においても2領域郭清症例に比し3領域郭清症例の予後は深達度別にも、リンパ節転移個数別にもその効果は明らかであり、多変量解析の手法を用いても、これまでの他家の報告同様3領域郭清は独立した予後規定因子であった⁵⁾。しかし詳細に検討を加えると、リンパ節転移個数の多い症例や、T4症例においては2領域郭清と有意な差はなく、これら超進行癌は拡大郭清すなわち外科治療の限界であることが理解できる。

そこでリンパ節転移個数に焦点を絞って、術前後補助化学療法の有用性を検討した。化学療法 regimen は現在標準的に使用されているFP療法である^{6,7)}。overallでの生存率に差は認めないものの、転移個数別に検討を行うと、転移個数1~3個において有意に術後補助化学療法の群が予後良好であった。この結果はJCOG9204の臨床試験の結果とよく一致する¹⁾。現在リンパ節転移を有する食道癌に対し術後補助化学療法が標準治療と考えられており、多くの施設ですでに実地医療として行われている。しかし転移個数8個以上では両者の差は全く認められず、リンパ節転移個数の多い進行食道癌に対しては別の治療戦略が必要と考えられる。

術前化学療法の目的は原発巣の縮小、リンパ節転移のみならず全身の微小転移の抑制を行った後に手術を行い、遠隔転移を減少させ予後の向上を図るものである。利点として切除標本による抗癌剤感受性の正確な把握、術後に比した高い完遂率があげられる。一方不利な点として薬剤耐性獲得、無効例の癌の広がり、あるいは術後合併症のリスクを高めることなどが考えられる。

術前化学療法の有用性に関するエビデンスは乏しく、その有用性を示唆するものもあるが²⁾、多くの臨床試験の報告では、overallでの術前化学療法の有効性は証明されておらず、いまだ未解決の分野である^{3,8)}。ただし欧米では手術術式も日本とは大きく異なりその結果をそのままわが国で受け入れるのは無理がある。FAP療法は1983年にGisselbrechtらによって報告されたFluorouracil, Adriamycin, cisplatinの併用療法であるが⁹⁾、わが国でもFAP療法の扁平上皮癌に対する有用性は複数の施設から報告されており、今後の治療戦略の方向性が示されている^{10,11)}。

今回のわれわれの検討では、切除例全体としては術前化学療法の有用性は証明できなかったが、8個以上転移症例では予後の改善が示唆された。またこれまでの報告同様に、化学療法有効症例において有意な予後の改善を認めた^{11,12)}。詳細な検討では5年以上生存症例ではFAP療法例が多く、同治療の奏効率が高いことを考えると、術前化学療法は抗腫瘍効果が高い治療法を選択すべきと考える。現在切除不能再発食道癌に対して、TS-1¹³⁾、Capecitabine¹⁴⁾、Taxan系¹⁵⁾、CPT-11¹⁶⁾を中心とした併用療法が国内外で積極的に開発され、臨床応用に向けてphase II試験がなされている。これらの試みの中で奏効率の高い regimen は積極的に術前化学療法の候補として考慮する必要がある。

一方無効例では術前化療によりdown stagingが得られるどころか切除不能となる可能性もあるため、化学療法前に感受性の有無を検査し、その結果によって化学療法を選択する方法、あるいは放射線療法を併用することも考慮される。欧米での最近の術前治療をみると、化学療法から化学放射線療法へシフトしていることは明らかである

が、わが国ではきわめて精度の高い拡大リンパ節郭清を採用しているため、海外の結果をそのまま受け入れるのは困難である。わが国ではT4食道癌に対する化学放射線療法と、リンパ節転移に代表される全身病と捉えられる食道癌に対する化学療法の大きく2つの術前治療が存在するが、患者1人1人に細やかな個別対応をするに足るエビデンスは現時点ではほとんどなく、この分野のエビデンス構築には膨大な時間が必要になると推測される。さしあたってはわが国における標準としての根治的食道切除術と組み合わせられるべき術前後の補助化学療法に関して、JCOGを中心とした多施設共同研究によりわが国独自のエビデンスを構築し、世界に向かって標準治療を発信していく必要がある。

まとめ

食道癌治療成績は3領域リンパ節郭清の導入により予後の向上を認めているが、リンパ節転移を認める進行癌ではいまだ予後は不良であり、補助化学療法の導入が必須である。転移個数の多い超進行癌でも術前化学療法にて奏効した症例の予後は良好であることから、今後より治療効果の高い抗腫瘍薬の開発ならびに術前化療と術後化療を有機的に連動させた周術期補助化学療法の確立が必要である。

文献

- 1) Ando N, Iizuka T, Ide H, et al: Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: A Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9204). *J Clin Oncol* 21: 4592-4596, 2003
- 2) Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group: Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: A randomized controlled trial. *Lancet* 359: 1727-1733, 2002
- 3) Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al: Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 339: 1979-1984, 1998
- 4) Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, et al: Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 220: 364-372, 1994
- 5) Tsurumaru M, Kajiyama Y, Udagawa H, et al: Outcomes of extended lymph node dissection for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 7: 325-329, 2001
- 6) Kies MS, Rosen ST, Tsang TK, et al: Cisplatin and 5-fluorouracil in the primary management of squamous esophageal cancer. *Cancer* 60: 2156-2160, 1987
- 7) Bleiberg H, Conroy T, Paillet B, et al: Randomized phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 33: 1216-1220, 1997
- 8) Law S, Fok M, Chow S, et al: Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: A prospective randomized trial. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 114: 210-217, 1997
- 9) Gisselbrecht C, Calvo F, Mignot L, et al: Fluorouracil (F), Adriamycin (A), and cisplatin (P) (FAP): combination chemotherapy of advanced esophageal carcinoma. *Cancer* 52: 974-977, 1983
- 10) Kosugi S, Kanda T, Nakagawa S, et al: Efficacy and toxicity of fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin/nedaplatin treatment as neoadjuvant chemotherapy for advanced esophageal carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 40: 886-892, 2005
- 11) Yano M, Takachi K, Doki Y, et al: Preoperative chemotherapy for clinically node-positive patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus* 19: 158-163, 2006
- 12) Roth JA, Pass HI, Flanagan MM, et al: Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine, and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96: 242-248, 1988
- 13) 岩瀬弘明: 進行食道癌に対するS-1/CDDP併用放射線療法. *癌と化学療法* 33: 224-229, 2006
- 14) Lorenzen S, Duyster J, Lersch C, et al: Capecitabine plus docetaxel every 3 weeks in first- and second-line metastatic oesophageal cancer: final results of a phase II trial. *Br J Cancer* 92: 2129-2133, 2005
- 15) Ilson DH, Ajani J, Bhalla K, et al: Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 16: 1826-1834, 1998
- 16) Lordick F, von Schilling C, Bernhard H, et al: Phase II trial of irinotecan plus docetaxel in cisplatin-pretreated relapsed or refractory oesophageal cancer. *Br J Cancer* 89: 630-633, 2003

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

江原 一尚^{*} 堤 謙二^{*} 宇田川晴司^{*}
田中 慶大^{*} 成瀬 好洋^{*} 竹井 亮二^{*3}

はじめに

高度進行食道癌に対する化学放射線療法 (chemoradiotherapy, 以下 CRT) は有用な治療法である反面, 照射量の増加とともに遅延性胸水や肺臓炎, 心不全, 心嚢水などの合併症が増加することも報告されてきている。そのなかでも致死的な合併症の一つとして食道大動脈瘻 (aortoesophageal fistula, 以下 AEF) がある。我々は治療の過程で AEF が予見された症例に対して, 大動脈ステントグラフト (aortic stent graft, 以下 ASG) を留置することで AEF を回避しえた症例を経験したので報告する。

I. 症例供覧

患者: 54 歳, 男性

主訴: 嚥下困難

既往症: 慢性副鼻腔炎

アルコール歴: ワイン 1/2 ~ 1 本 / 日

喫煙歴: なし

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 上記主訴で近医を受診し精査施行し

* Kazuhisa EHARA et al. 虎の門病院消化器外科 (〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2)

*2 Keita TANAKA et al. 同循環器外科

*3 Ryoji TAKEI 同放射線診断学科

key words: aortic stent graft, chemoradiotherapy, aortoesophageal fistula, adamskiewicz artery

た。胸部上部中部食道癌と診断され, 精査加療目的で当院を紹介された。

入院時現症: 身長 162 cm, 体重 57 kg。頸部に表在リンパ節は触れなかった。腹部は平坦かつ軟で腫瘤を触知しなかった。嘔声もなかった。

入院時検査所見: 白血球 5,200 / μ l, 赤血球 346 $\times 10^4$ / μ l, Ht 34.3%, Hb 11.7 / dl, CEA 1.3 μ g/l, SCC 4.5 ng/ml。貧血と SCC の上昇以外, 有意な異常は認められなかった。

上部消化管内視鏡: 門歯より 32~37 cm に潰瘍を伴う易出血性の隆起性病変が認められ, 3 型食道癌と診断した (図 1a, b)。

生検では moderately differentiated squamous cell carcinoma が認められた。

超音波内視鏡: 門歯より 33 cm で狭窄のためスコープは通過しない。可視範囲では大動脈および左気管支との可動性は消失し, 大動脈浸潤と判断した。また, 上縦隔リンパ節転移も認められた (図 1c)。

気管支鏡: 気管膜様部は外部より圧排され, 呼吸性移動は消失していることから気管浸潤が疑われた。洗浄細胞診では class III であった (図 1d)。

上部消化管造影: 胸部中部食道を中心に病変長 10 cm の深い潰瘍を伴う隆起性病変が認められた。軸変異を伴うことから T4 が疑われた (図 2a)。

胸部造影 CT: 胸部上部食道から胸部中部食道にかけて全周性に食道壁の肥厚が認められた。腫瘍が胸部大動脈には 1/3 周以上接しており, 大動脈と腫瘍の間に介在組織の消失がある

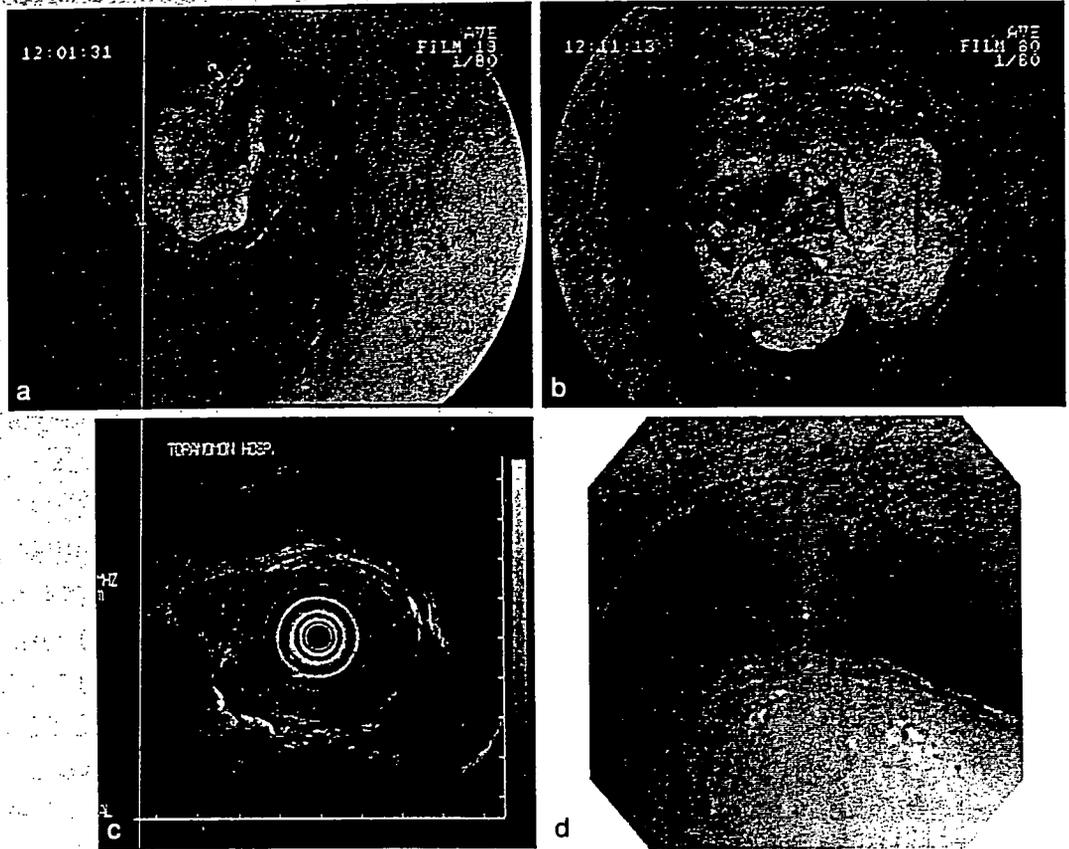


图 1
a) b) 入院時上部消化管内視鏡所見
c) 同, 上部消化管超音波内視鏡所見
d) 同, 気管支鏡所見



图 2
a) 入院時上部消化管造影
b) 同, CT

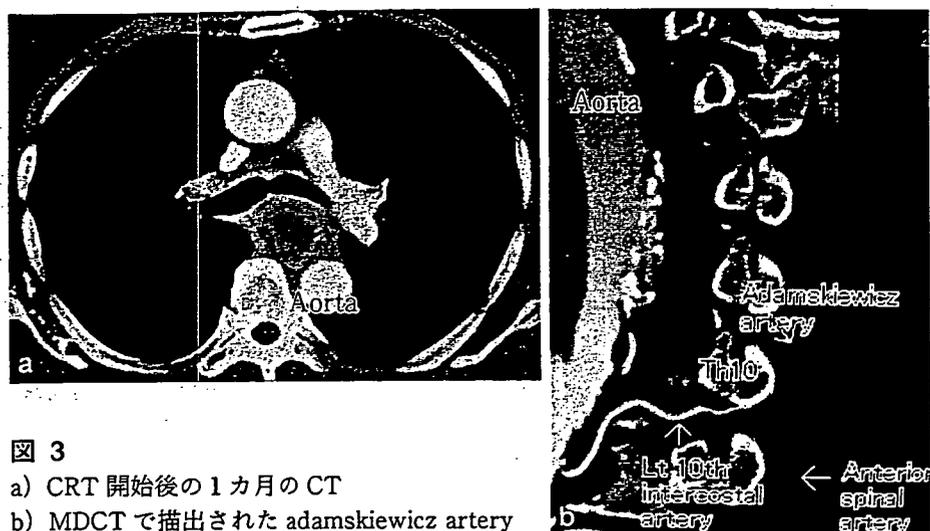


図 3
a) CRT 開始後の1カ月のCT
b) MDCTで描出された adamskiewicz artery

ことから大動脈浸潤と判断した。また左主気管支への直接浸潤も疑われた (図 2b)。

頸部超音波検査所見: No.101, 106recR のリンパ節に転移が認められた。

臨床病期: cT4 (Ao Tr) N2M0 Stage IV a

1. 治療方針

大動脈および左主気管支への浸潤を伴う食道癌と判断し、CRT の方針とした。この状況で CRT を施行すれば腫瘍壊死に伴う致死的な食道大動脈瘻の危険性があり、CRT と並行して、ASG 留置を施行する方針とした。治療方針に関しては、本人と家族に十分な説明を行ったうえで同意を得てから開始した。

2. 治療内容

照射は根治照射とし、照射範囲はリンパ節転移領域に対して両鎖骨上から腹部までの前後対向 2 門 T 字照射で 34Gy、さらに主病巣への斜入照射 28Gy を追加し、総線量は 62Gy とした。CRT と併用する化学療法のレジメンは low-dose FP 療法 (5-FU 200 mg/m² day1-5/week. Cisplatin 4 mg/m² day1-5/week) とし、照射スケジュールと合わせて月曜から金曜日までの 5 日投与の 2 日休薬のサイクルで 6 週間の投与を開始した。CRT 開始後 1 カ月、総線量 34Gy の時点で治療効果判定を行ったところ、SD で

あった。効果判定には RECIST 基準 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) を用いた¹⁾。

結果として治療効果はあるものの、腫瘍が壊死した部位と大動脈壁との距離が近接し、AEF 発症のリスクが高くなったため (図 3a)、CRT を一時休止したうえで ASG を留置する方針とした。また、少量の吐血が認められるようになり、食道大動脈瘻前兆としての Sentinel bleeding の可能性が考えられた。縦隔造影 CT (MDCT) で ASG を留置する部位の Aorta 径と病変長を計測し、さらに前脊髄動脈に血流を供給する adamskiewicz artery を同定し、ステント留置予定部位の下端から 4 cm 頭側に離れていることを確認した (図 3b)。

3. 手術所見

事前に清潔操作下でステントグラフトを作製した。Z ステント (Cook self-expanding Gianturco Z-stent 3 連 30×75 mm) に Ube woven graft (28 mm) を 5-0 タイクロンを用いてステントに縫着した。これを 2 個作製し、グラフト留置用のシースの中に収納した。全身麻酔下に仰臥位で右鼠径部に約 5 cm の皮膚切開をおき、右外長骨動脈を露出し、テーピングを行った。触診上、動脈硬化は認められなかった。

ヘパリン 5,000 単位を静注後、右外長骨動脈の遠位側をクランプし、右外長骨動脈にシース

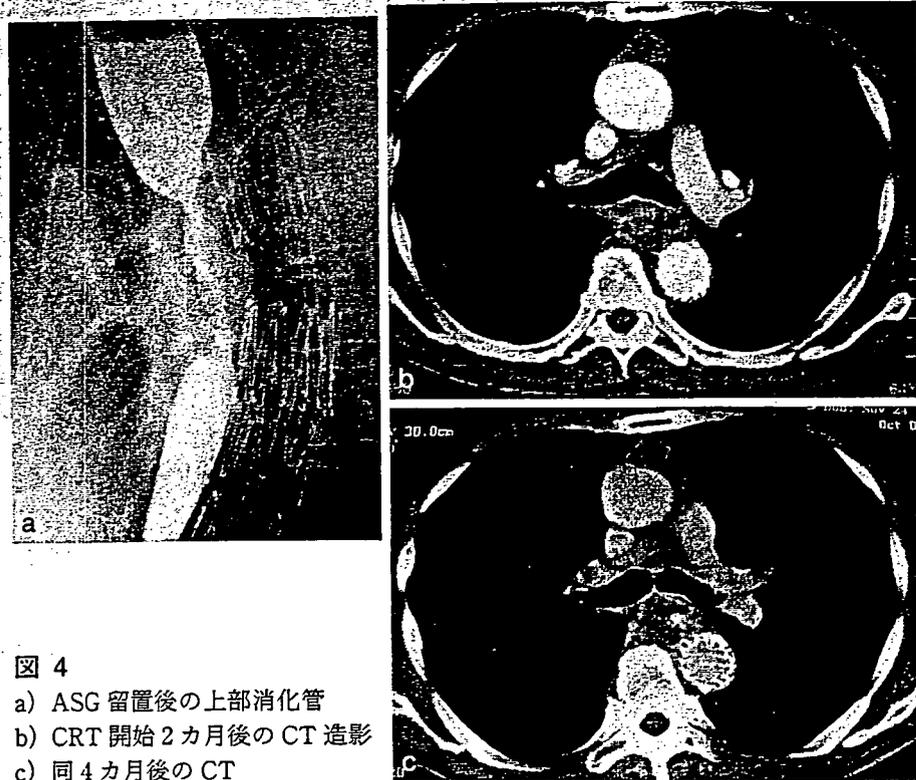


図 4
 a) ASG 留置後の上部消化管
 b) CRT 開始 2 カ月後の CT 造影
 c) 同 4 カ月後の CT

を挿入して下行大動脈に誘導した。ステントグラフトの下端が Th10 の下端となるように 1 個留置した。さらに 1 個目のグラフトの頭側 1/3 と重なるように 2 個目のステントを留置した (図 4a)。その後大動脈造影を行って留置部位に問題ないことを確認した。シースを抜去して右外長骨動脈の近位側を遮断し、5-0 サージロンで縫合閉鎖し、右足背動脈の拍動を確認して手術終了とした。

4. 術後経過

ASG 留置後は数日間の高熱が認められたものの、脊髄麻痺などの問題は認められなかった。炎症反応の回復を待ったうえで CRT を再開した。化療のレジメンを DCF 療法 (5-FU 500 mg/m² day1-5. Docetaxel. 60 mg/m² day2. Cisplatin 50 mg/m² day2. 4 週 1 クール) 療法に変更し、その後 CRT は完遂し、治療効果判定は PR であった。治療により腫瘍は縮小したが、大動脈ステントにより AEF は発症しな

かった。CRT 開始後 2 カ月と 4 カ月後の写真を示す (図 4b, c)。治療開始後 4 カ月まで再発は認められず、経口摂取も可能であった。

その後食道気管支瘻および食道縦隔瘻を形成したため食道バイパス術 (胸骨後挙上胃再建, 頸部食道胃吻合, 残置食道・胃上部チューブ外瘻, 腸瘻造設) を施行して、再び経口摂取可能となり治療開始 6 カ月で退院となった。その後肺炎による呼吸不全となり、治療開始 8 カ月で永眠された。治療後の剖検では食道癌局所再発, 原発巣周囲のリンパ節再発, 腫瘍壊死に伴う食道気管支瘻が認められた (図 5a, b)。大動脈壁は壊死により脱落し、近傍には壊死に伴う膿瘍が認められた (図 5c, d)。しかし、炎症性細胞はほとんど認められず、感染による膿瘍とは判断できなかった。結果として瘻孔形成による大動脈穿孔を免れた状態であり、ASG の有用性が証明された。

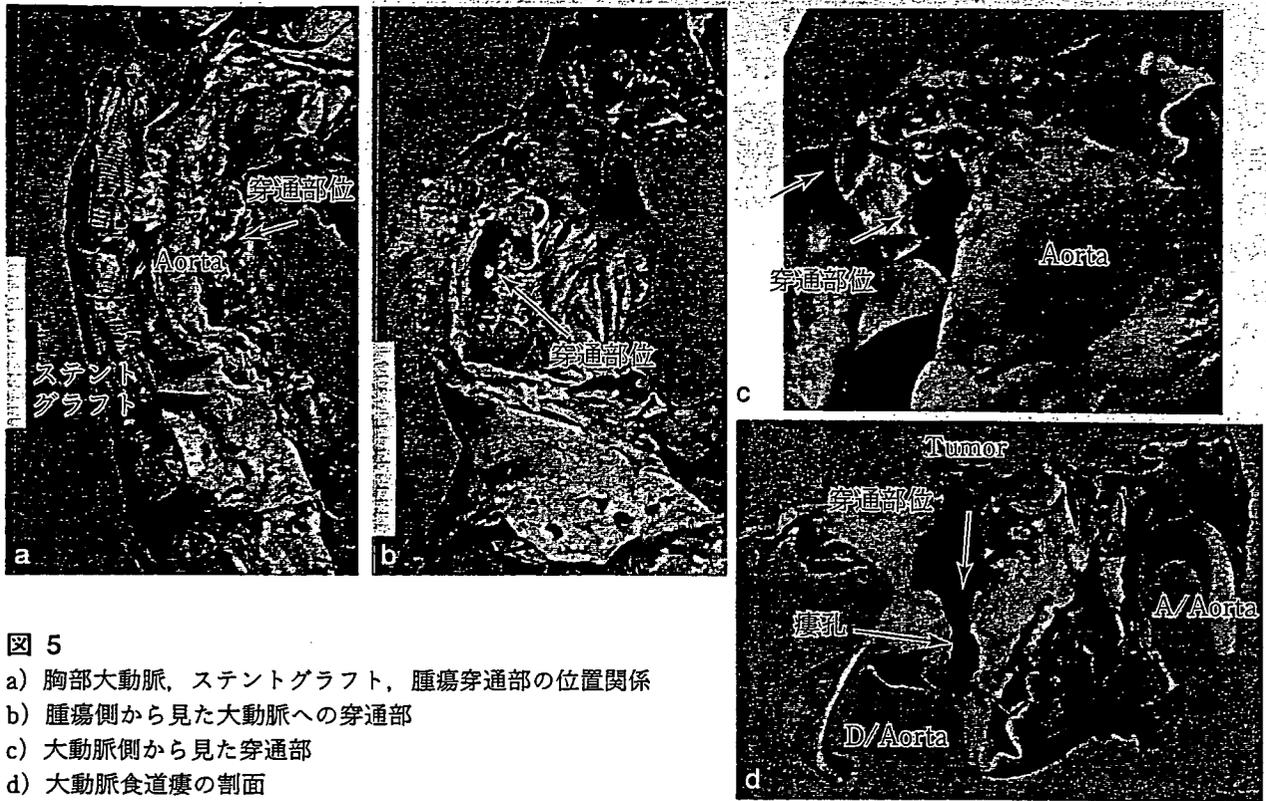


図 5
 a) 胸部大動脈, ステントグラフト, 腫瘍穿通部の位置関係
 b) 腫瘍側から見た大動脈への穿通部
 c) 大動脈側から見た穿通部
 d) 大動脈食道瘻の剖面

II. 考 察

CRTは放射線単独治療と比較すると、抗癌剤の放射線増感作用により、病変局所のコントロールという点で優れた治療成績が示され²⁾、現在では進行食道癌に対する治療の一選択肢となっている。併用する抗癌剤はCDDP/5FUが主に用いられ¹⁾、放射線の総線量は50~60Gyとの報告が多い⁴⁾⁵⁾。しかし、従来の化学療法や放射線単独治療と比較すると血液毒性、粘膜障害、潰瘍形成、壊死、穿孔などの点で強いといわれている⁶⁾。とくに大動脈浸潤のある食道癌へのCRT治療過程において、腫瘍壊死から動脈壁の破綻を生じて出血を引き起こす大動脈食道瘻は致死的な合併症である⁷⁾。今回我々は予防的にASGを留置することでその合併症を回避し、CRTを完遂することが可能であった。元来ASGは大動脈瘤の治療に使用されてきたが⁸⁾、近年では動脈硬化による大動脈潰瘍の治療や、大動脈浸潤食道癌に対する術前CRTに

おいてAEF予防目的で留置する方法も報告されている⁹⁾。

ASG留置前に把握しておかねばならないことは以下の3点である。①ASG留置部位のAorta径、②留置するASGの長さ、③adamskiewicz arteryの走行である。③についてはASG留置によりadamskiewicz arteryが閉塞した場合、脊髄麻痺が発症するリスクがあるため、当院では縦隔造影CTを用いてその走行を把握するようにしている。また、ASGはキットとしての取り扱いはないため、事前に自分達で準備、作製する必要がある。挿入するステントはCook self-expanding Gianturco Z-stentを使用し、これらを①清潔操作下にUbe woven Graftをステント周囲に体外で縫着、②全身麻酔下に右鼠径部から右腸骨動脈を露出して切開し、シーソを用いてステントを誘導して大動脈内に留置、といった手順となる。挿入にはデリケートなカテーテル操作や適切な部位にステントを留置する技術、血管のcut downなどの技術が必要とされるため、血管外科および放射線

科の協力を得て行う必要があり、今回当院でも両科の協力を得たうえで施行した。AEFの予見に関しては、当院におけるCRT症例の合併症を検討した結果、術前の上部消化管造影にて潰瘍底形成が深いものやSpur-formationを形成する症例でリスクが高く、とくにCRTの照射線量が35Gyを超えるとAEFが発症しやすいという結果が得られている。AEFの予兆としてはsentinel bleedingという持続する少量の吐血が特徴であり⁷⁾、当院の過去のAEF症例にも高頻度に認められた。

以上の理由から、当院ではCRT症例は30Gyを超えたところで胸部CTを用いて治療の効果判定を行い、大動脈浸潤症例のAEFが予見される場合はASGを留置する方針としている。このような所見に従い、2005年から現在まで4例にASGを留置した。3例は予定手術、1例は緊急手術でASGを留置した。ASGを留置するようになってからAEFによる急死例は認められなくなった。ASG留置後の合併症としては高熱や胸痛、出血、ステント逸脱などが報告されており、当症例でも持続する高熱は認められたがそれ以外の合併症は経験していない。治療上の問題点としては、AEFの診断がついてから治療開始するまでに人員と時間が必要なこと、ステントおよびグラフトの手配と準備に時間がかかること、保険適応ではないため30万円程度の自己負担が必要なことがある。しかし、発症すれば死に直結する合併症であることには間違いなく、AEFが予見される症例に対してCRTを安全に施行するためには有用な治療手段のひとつであると考えられる。

おわりに

高度進行食道癌に対するCRTの致死的な合併症のAEFに対しASGを留置することでAEFを回避し得た症例を経験した。CRTにおいて少量の喀血などAEFを予見させる所見が認められた場合、AEFを予想して治療を進め

る必要がある。放射線科や循環器外科の協力を得なければ成立しない治療であること、緊急の場合の人員確保の難しさ、費用などの諸問題はあるものの、大動脈浸潤のある食道癌に対する予防的ASG留置はCRTを安全に勧めるうえで有用な手段であると考えられる。

文 献

- 1) Patrick Therasse et al : New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors : J National Cancer Institute, 92, 205-216, 2000
- 2) Al-Sarraf M et al : Progress report of combined chemo radio-therapy compared with radiotherapy alone in patients with esophageal cancer : J Clin Oncol 15 : 277-284, 1997
- 3) Nishimura Y et al : Prospective trial of concurrent chemo radiotherapy with protected infusion of 5-fluorouracil and Cisplatin for T4 esophageal cancer with or without fistula. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53 : 134-139, 2002
- 4) Minsky BD et al : INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) : phase III trial of combined modality therapy for esophageal cancer : high dose versus standard dose radiation therapy. J Clin Oncol 20 : 1167-1174, 2002
- 5) Ohtsu A et al : Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 Lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 17 : 2915-2921, 1999
- 6) Ishikawa S et al : Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. J Clin Oncol 21 : 2697-2702, 2003
- 7) Nemoto K et al : Fatal hemorrhage in irradiated esophageal cancer patients. Acta Oncol 37 : 259-262, 1998
- 8) Chaikof EL et al : Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: problems and progress. Semin Vasc Surg 12 : 163-164, 1999
- 9) Intra-aortic stent graft in oesophageal carcinoma invading the aorta. Prophylaxis for fatal haemorrhage. Int J Clin Prac 60 : 1600-1603,

Second-Line Combination Chemotherapy with Docetaxel for Cisplatin-Pretreated Refractory Metastatic Esophageal Cancer: A Preliminary Report of Initial Experience

Toshiaki Tanaka Hiromasa Fujita Susumu Sueyoshi Yuichi Tanaka
Hiroko Sasahara Naoki Mori Tsuyoshi Nagano Hideaki Yamana
Kazuo Shirouzu

Department of Surgery, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

Key Words

Esophageal cancer · Docetaxel · Second-line chemotherapy

Abstract

Background and Aims: Patients with esophageal cancer often develop metastatic disease after esophageal resection and generally receive cisplatin-based chemotherapy or chemoradiotherapy. The efficacy and toxicity of the combination of docetaxel, 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin (DFC) as a second-line chemotherapy were evaluated in patients with postoperative metastatic esophageal cancer refractory to cisplatin-based chemotherapy. **Patients and Methods:** Twenty patients with metastatic esophageal cancer after esophagectomy refractory to cisplatin-based therapy were included in this study. The DFC regimen consisted of docetaxel (60 mg/m²) on day 1, 5-FU (500 mg/day) on days 1–5 and cisplatin (10 mg/day) on days 1–5, being repeated every 3 weeks. **Results:** A total of 49 cycles (median 2, range 1–6) was administered to 20 patients. The median follow-up was 8 months (range 3–24). Of the 20 patients, 1 had a complete response, 6 had a partial response, 6 had stable and 7 had progressive disease. Median time to progression for all pa-

tients was 4 months (95% CI 1.7–5.6). The median overall survival for all patients was 8 months (95% CI 5.7–10.3). The major toxicity was myelosuppression. Neutropenia of grade 3 or more occurred in 13 patients (65%), and thrombocytopenia of grade 3 occurred in 1 patient (5%). Febrile neutropenia was observed in 1 patient (5%). There was no treatment-related mortality. **Conclusion:** DFC is a feasible and promising regimen as a second-line therapy in metastatic/recurrent esophageal cancer refractory to cisplatin-based chemotherapy.

Copyright © 2007 S. Karger AG, Basel

Introduction

Esophageal cancer is one of the most virulent cancers. There were 11,172 deaths from esophageal cancer in Japan in 2004, which was the seventh leading cause of death [1]. Commonly, patients with esophageal cancer present with advanced disease due to early lymphogenic and hematogenous metastases. These patients receive multimodal treatment including surgery, chemotherapy and/or radiotherapy. Often patients with esophageal carcinoma, despite undergoing radical esophagectomy with cu-

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2007 S. Karger AG, Basel
0009–3157/07/0536–0449\$23.50/0

Accessible online at:
www.karger.com/che

Toshiaki Tanaka
Department of Surgery, Kurume University School of Medicine
67, Asahi-machi
Kurume-shi, 830-0011 (Japan)
Tel. +81 942 31 7566, Fax +81 942 34 0709, E-Mail totanaka@med.kurume-u.ac.jp

rative intent, develop recurrence/metastases, and over 35% of patients die of the same [2].

Cisplatin has been the key drug of choice for chemotherapy and chemoradiotherapy protocols for metastatic/recurrent esophageal cancer [3–5]. The response rate of the standard combination of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) is around 30–40% with short duration of responses, with a median survival of 6–10 months [3–6]. However, there is no definite potent second-line chemotherapy for patients refractory to the cisplatin-based regimen, leading to poor results. Novel combination regimens with irinotecan or taxanes have shown comparable response rates and survival in comparison with the combination of cisplatin and 5-FU in the present decade [7–12]. However, the efficacy of the newer combinations remains unclear when employed as second-line chemotherapy in cisplatin-pretreated refractory esophageal cancer. There is an urgent need for an effective second-line chemotherapy regimen after failure of the standard cisplatin and 5-FU therapy. Accordingly, we investigated the efficacy and toxicity of the combination of docetaxel, 5-FU and cisplatin (DFC) as a second-line chemotherapy for patients with cisplatin-pretreated refractory metastatic/recurrent esophageal cancer after surgery.

Patients and Methods

Between January 2002 and December 2004, 20 consecutive patients with metastatic esophageal cancer after radical esophagectomy were enrolled in the study. All patients had metastatic/recurrent esophageal squamous cell carcinoma refractory to the prior cisplatin plus 5-FU chemotherapy or chemoradiotherapy. One of the 20 patients responded to the first-line chemotherapy with rapid regrowth and a new lesion. Patients with histologically proven esophageal cancer were eligible for the study. Further eligibility requirements were: age younger than 75 years, WHO performance status 0–2, measurable lesions assessed by Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) [13], adequate hematological, hepatic and renal functions defined as hemoglobin level ≥ 8 g/dl, white blood cells $\geq 4,000/\text{mm}^3$, granulocytes $\geq 2,000/\text{mm}^3$, platelets $\geq 100,000/\text{mm}^3$, total bilirubin level ≤ 1.5 mg/dl and creatinine level ≤ 1.5 mg/dl, as well as written informed consent. Patients were required to have measurable disease.

The chemotherapy regimen consisted of $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ of docetaxel on day 1, given intravenously over 3 h, 500 mg/day of 5-FU on days 1–5 as a 24-hour continuous intravenous infusion, and 10 mg/day of cisplatin, given intravenously over 1 h, on days 1–5. This schedule was repeated every 3 weeks. Patients received the next cycle when the blood counts were as follows: white blood cells $\geq 3,000/\text{mm}^3$, granulocytes $\geq 1,500/\text{mm}^3$ and platelets $\geq 75,000/\text{mm}^3$. In the case of delayed recovery of blood counts, the next treatment was postponed for a week. A dose reduction was not made.

A CT scan was performed for response assessment after every two treatment cycles. Response was evaluated using RECIST. A complete response (CR) required disappearance of all known tumors. A partial response (PR) was defined as a $>30\%$ reduction in the sum of the longest diameter of target lesions. CR and PR had to be confirmed for 4 weeks. A progression (PD) was defined as $>20\%$ increase in the sum of the longest diameter of target lesions or the appearance of a new lesion. A stable disease (SD) was defined as neither sufficient shrinkage for PR nor sufficient increase for PD.

The overall survival curve was estimated by the Kaplan-Meier method. Overall survival was measured from the start of the therapy until the date of death or the last confirmed date of survival. Survival curves were compared by the log-rank test.

Results

Of the 20 patients with cisplatin-pretreated metastatic/recurrent esophageal cancer after esophagectomy, 8 had lymphogenous metastasis, 6 had hematogenous metastasis, 5 had both, and 1 had local recurrence. Lung, bone and adrenal gland were the predominant sites of hematogenous metastasis. Patient characteristics are listed in table 1. The mean age of the patients was 62 years, with a range of 47–74 years. DFC therapy was started within 3 months after the end of the first-line therapy in all patients. All patients received at least two courses of DFC, except 1 who refused treatment after the first course. A total of 49 courses was administered at the planned dose to the 20 patients (median, 2 courses).

The overall clinical response rate was 35%. Response results in the 20 patients are summarized in table 2. CR was seen in 1 patient (5%), PR in 6 patients (30%), SD in 6 patients (30%) and PD in 7 patients (35%). Three out of 6 patients who achieved PR had multiple sites involved. Response rates of lymphogenous and hematogenous metastasis are 42.9 and 29.4%, respectively. The response rates in target sites of hematogenous metastasis were 75% (3 of 4) in the lung, 33% (1 of 3) in the adrenal gland and 0% (0 of 4) in bone.

The median survival time was 8 months (95% CI 5.7–10.3) and the 1-year survival rate was 20%. The Kaplan-Meier survival curve is shown in figure 1. In patients who achieved CR and/or PR, the median survival was 12.5 months (95% CI 8.8–16.2) and the 1-year survival rate was 57%, with a median duration of response of 8 months. The median survival was 6 months (95% CI 4.6–7.4) and the 1-year survival rate was 0% in patients with stable disease and/or progressive disease. The median time to progression for all patients was 4 months (95% CI 1.7–5.6). The Kaplan-Meier survival curves in the responders

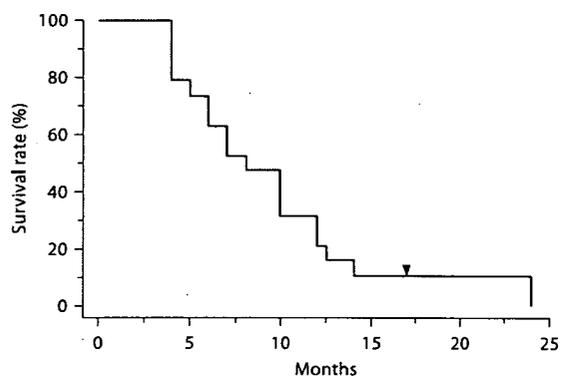


Fig. 1. Overall survival of all patients. ▼= Censoring.

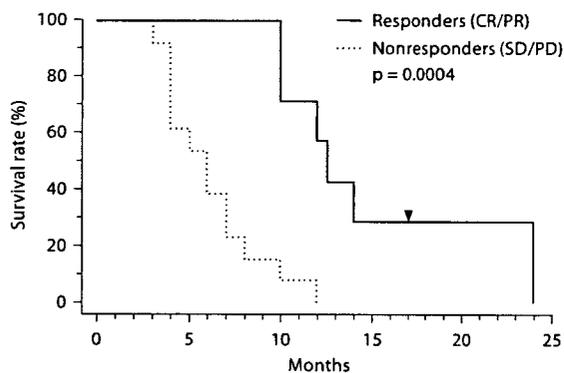


Fig. 2. Overall survival of responders compared with nonresponders. ▼= Censoring.

(CR + PR; 7/20, 35%) and nonresponders (SD + PD; 13/20, 65%) are shown in figure 2.

The toxicities observed during chemotherapy are summarized in table 3. The most common toxicity of this chemotherapy regimen was neutropenia. Neutropenia grade 3 or more was observed in 13 of 20 patients (65%). Granulocyte colony-stimulating factor was given to 13 of 20 patients (65%). The median time to the nadir for neutropenia was 7 days. One patient experienced febrile neutropenia. Leukopenia, anemia and thrombocytopenia of grade 3 or more occurred in 15 (75%), 1 (5%) and 1 (5%) patient, respectively. The nonhematological toxicities were usually mild. Fatigue, anorexia and nausea were ob-

Table 1. Patient characteristics (n = 20)

Characteristics	Patients	
	n	%
Sex		
Males	19	95
Females	1	5
Age, years		
Median	62	
Range	47-74	
Histology		
Squamous cell carcinoma	20	100
WHO performance status		
0	10	50
1	8	40
2	2	10
Prior therapy		
Esophagectomy	20	100
Chemotherapy	12	60
Chemoradiotherapy	12	60
Metastatic sites		
Lymph nodes	13	65
Lung	4	20
Bone	4	20
Adrenal gland	3	20
Other	5	25

Table 2. Overall responses in all patients

Outcome	Patients	
	n	%
CR	1	5
PR	6	30
SD	7	35
PD	7	35

Table 3. Toxicity of DFC

Toxicity (grade 3/4)	Patients	
	n	%
Neutropenia	13	65
Leukopenia	15	75
Anemia	1	5
Thrombocytopenia	1	5

served most frequently. Grade 1 or 2 fatigue, anorexia and nausea occurred in 3 (15%), 9 (45%) and 10 (50%) patients, respectively. Grade 1 alopecia was also observed in 14 (70%) patients.

Discussion

Patients undergoing radical esophagectomy for esophageal cancer often relapse both locoregionally as well as at distant sites despite curative intent. These patients usually receive chemotherapy either alone or in combination with radiotherapy. Cisplatin has been the key drug of choice in most chemotherapy and chemoradiotherapy protocols. The combination of cisplatin and 5-FU is the standard combination most frequently used in the treatment of esophageal cancer worldwide. Newer combination chemotherapy with irinotecan, paclitaxel, gemcitabine or vinorelbine has been reported with improvement in outcome in the present decade. Recent trials with paclitaxel or irinotecan combination chemotherapy have shown a comparable or better overall response rate to a combination of cisplatin and 5-FU in chemo-naïve patients [8–11]. However, some of those were reported with a significant rate of treatment-related mortality [10, 11]. Moreover, the efficacy of these new combination chemotherapy regimens has not been fully understood so far.

Docetaxel has shown antitumor activity against a variety of cancers in clinical studies, such as head and neck, lung, gastric and breast cancer [14–16]. In a recent phase II clinical trial, single-agent docetaxel showed a partial response in 20% of patients with metastatic esophageal cancer [17]. Docetaxel has been investigated in combination with other anticancer agents, such as irinotecan and cisplatin, in phase II studies in patients with metastatic or recurrent esophageal cancer [18, 19]. The combination of docetaxel and cisplatin yielded a 46% response rate for patients with metastatic gastroesophageal cancer [18]. The present study was conducted to assess the activity

and toxicity of DFC as a second-line chemotherapy in patients with recurrent esophageal cancer after surgery, resistant to cisplatin-based chemotherapy or chemoradiotherapy.

In the present study, DFC showed a response rate of 35% with the median duration of response being 8 months, which is almost in line with the results of first-line chemotherapy including the standard regimen with cisplatin and 5-FU in patients with metastatic/recurrent esophageal cancer [4, 5]. Of the 7 responding patients, 5 survived 12 months or more. The prognosis of patients with metastatic esophageal cancer refractory to cisplatin-based therapy usually has been dismal, with survival rates in the order of a few months. DFC seems to be a promising regimen as a second-line chemotherapy in cisplatin-pretreated refractory esophageal cancer.

Given the fact that all patients had received prior chemotherapy, the treatment with DFC was well tolerated. In general, patients pretreated with chemotherapy or chemoradiotherapy tend to suffer from more severe adverse events than chemo-naïve patients. In a recent phase II clinical trial with DFC in patients with gastric or gastroesophageal cancer, neutropenia was the most common grade 3–4 toxicity [20]. Hematological toxicity was the major toxicity observed in almost all patients, with neutropenia of grade 3 or more being observed in 65% of patients; however, this could be managed well with granulocyte colony-stimulating factor support. The fact that all patients had received prior cisplatin-based chemotherapy with or without radiation therapy might explain the high incidence of myelotoxicity. However, this did not necessitate a reduction in the dose of docetaxel. There was no treatment-related death. Gastrointestinal toxicity was in general mild, and nausea of grade 2 or less was the most common toxicity observed.

In conclusion, DFC is a promising combination as second-line chemotherapy in the treatment of patients with recurrent/metastatic esophageal cancer resistant to a cisplatin-based regimen.

References

- 1 Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labor and Welfare: Vital statistics of Japan 2004. Tokyo, Ministry of Health, Labor and Welfare, 2006.
- 2 Fujita H, Sueyoshi S, Tanaka T, Fujii T, Uhi T, Mine T, Sasahara H, Sudo T, Matono S, Yamana H, Shirouzu K: Optimal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus: comparing the short- and long-term outcome among the four types of lymphadenectomy. *World J Surg* 2003;27:571–579.
- 3 Enzinger PC, Ilson DH, Kelsen DP: Chemotherapy in esophageal cancer. *Semin Oncol* 1999;26:12–20.
- 4 Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, Bedenne L, Namer M, De Besi P, Gay F, Collette L, Sahnoud T: Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:1216–1220.

- 5 Iizuka T, Kakegawa T, Ide H, Ando N, Watanabe H, Tanaka O, Takagi I, Isono K, Ishida K, Arimori 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* 1992;22:172-176.
- 6 Hayashi K, Ando N, Watanabe H, Ide H, Nagai K, Aoyama N, Takiyama W, Ishida K, Isono K, Makuuchi H, Imamura M, Shinoda M, Ikeuchi S, Kabuto T, Yamana H, Fukuda H: Phase II evaluation of protracted infusion of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG) Trial (JCOG9407). *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:419-423.
- 7 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* 1998;16:1826-1834.
- 8 Pollee MB, Eskens FALM, van der Burg MEL, Splinter TAW, Siersema PD, Tilanus HW, Verweij J, Stoter G, van der Gaast A: Phase II study of bi-weekly administration of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2002;86:669-673.
- 9 Pozzo C, Bugat R, Peschel C: Irinotecan in combination with CDDP or 5-FU and folinic acid is active in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: final results of a randomised phase II study (abstract). *Proc ASCO* 2001;20:531.
- 10 Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, Costa F, Heelan R, Huang Y, Kelsen DP: A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000;6:316-323.
- 11 Ilson DH, Saitz L, Enzinger P, Huang Y, Kornblith A, Gollub M, O'Reilly E, Schwartz G, De Groff J, Gonzalez G, Kelsen PD: Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3270-3275.
- 12 Laack E, Andritzky B, Durk H, Burkholder I, Edler L, Schuch G, Boeters I, Gorn M, Lipp R, Horst H, Popp J, Hossfeld D: Docetaxel and cisplatin as first-line treatment for patients with metastatic esophageal cancer: a pilot study. *Onkologie* 2005;28:647-650.
- 13 Therasse P, Arbuick SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Glabbeke VM, Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-216.
- 14 Montero A, Fossella F, Hortobagyi G, Valero V: Docetaxel for treatment of solid tumours: a systematic review of clinical data. *Lancet Oncol* 2005;6:229-239.
- 15 Mori K, Kamiyama Y, Kondo T, Kano Y, Kodama T: A phase II study of docetaxel and infusional cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *Chemotherapy* 2005;51:120-125.
- 16 Balcer-Kubiczek EK, Attarpour M, Jiang J, Kennedy AS, Suntharalingam M: Cytotoxicity of docetaxel (Taxotere) used as a single agent and in combination with radiation in human gastric, cervical and pancreatic cancer cells. *Chemotherapy* 2006;52:231-240.
- 17 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* 2004;15:955-959.
- 18 Schull B, Kornec 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* 2003;65:211-217.
- 19 Lordick F, von Schilling C, Bernhard H, Henning M, Bredenkamp R, Peschel C: Phase II trial of irinotecan plus docetaxel in cisplatin-pretreated relapsed or refractory oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2003;89:630-633.
- 20 Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, Moiseyenko VM, Chao Yee, Filho SC, Majlis A, As-sadourian S, Cutsem EV: Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5660-5667.

特集

食道癌に対する集学的治療

食道癌における初期治療としての根治的化学放射線療法

中村 努*1 太田正穂*1 成宮孝祐*1 工藤健司*1
佐藤拓也*1 林 和彦*1 山本雅一*1 那須佐知子*2
三橋紀夫*2

Definitive Chemoradiotherapy as an Initial Treatment for Esophageal Cancer: Nakamura T*1, Ota M*1, Narumiya K*1, Kudo K*1, Sato T*1, Hayashi K*1, Yamamoto M*1, Nasu S*2 and Mistuhashi N*2 (*1Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, *2Radiology, Tokyo Women's Medical University)

Recently, definitive chemoradiotherapy has been developed as a radical treatment for esophageal cancer. Although it could make cure for stage I (T1N0) disease, considerable rate of the patients with advanced cancer had residual or recurrent tumors. Salvage esophagectomy has been performed for these tumors, but mortality and morbidity were relatively high. Survival of the patients with stage II/III diseases who received chemoradiotherapy was comparable to that of those underwent esophagectomy. Definitive chemoradiotherapy might be useful as an initial treatment for esophageal cancer, but considerable rate of the patients with advanced stage had local recurrence.

Key words: Esophageal squamous cell carcinoma, Salvage esophagectomy, Radiochemotherapy, Neoadjuvant chemoradiotherapy

Jpn J Cancer Clin 53(1): 43~47, 2007

はじめに

近年、食道癌に対する初期治療として化学放射線療法が腫瘍内科でさかんに行われるようになってきている¹⁾。そして、食道癌治療の中心である Stage II/III においても外科手術と生存率に差がないとしている²⁾。一方、化学放射線療法後の遺残や再発に対しての手術（サルベージ手術）が行われるようになった。将来的に食道癌の初期治療は化学放射線療法となり、外科的治療はサルベージ手術に限定されることとなる可能性がある。しかし、化学放射線療法後の長期生存例に晩期障害が出現すること³⁾や食道癌が5年以上経ても再発することやサルベージ手術の困難なこと⁴⁾がわか

ってきている。そのため、化学放射線療法は初期治療としていまだ確立されていない。

今回、初期治療として根治的化学放射線療法を行った食道癌症例について Retrospective に検討した。その効果とともに遺残・再発に対する治療など遠隔成績について詳述する。

1. 初期治療として根治的化学放射線療法を行う食道癌症例

根治的化学放射線療法は臨床病期 (TNM 分類) で T4, N0/1, M0 に対して絶対的適応として行っている。食道癌の他臓器浸潤 (T4) の診断は CT や MRI でも困難なことも多く、手術で完全に切除できないと判断される場合で放射線診断では T4 となる。手術を前提に照射線量を 40 Gy とする術前化学放射線療法は現在でも希望する患者に行われている。T1N0M0 においては JCOG で第

*1 東京女子医科大学消化器病センター外科

*2 東京女子医科大学放射線科

II相試験(JCOG9807)が行われて手術と同等の成績であったこと²⁾で、ランダム化比較試験(JCOG0502)が現在開始されようとしている。その中間のStage II, IIIでは手術が標準治療であることを説明し、頸部食道癌症例や化学放射線療法希望者つまり手術を拒否した症例に行っている。切除不能のリンパ節転移・臓器転移で根治切除不能のStage IV症例が化学放射線療法の適応である。臨床病期は超音波内視鏡やマルチスライスのCT scan, PET/CTなどの精密検査を施行しているが病理診断とは約70%の一致率であるとされている。

2. 治療方法

当院における根治的化学放射線療法は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の食道がんグループのレジメンに沿って行われている。化学療法はCisplatin+5-FUで1992年より特定研究19(特19)が行われ、これは化学療法を放射線療法の1週間前より開始するレジメンであった。1995年よりJCOG9516が開始され⁵⁾、化学療法と放射線療法を同時に施行するレジメンである。現在もほぼ同様に行われているが、放射線療法の中断はしないようになり、第5週に化学療法の2コース目が行われている。そのほかCisplatinのかわりにNedaplatin(アクブラ)を使用するレジメンが行われている⁶⁾。近年、低用量CDDP+5FUのレジメンが行われるようになってきている。白血球が減少してきた場合化学療法を中止できる利便性があるが、効果は標準量との間に差があるか不明であるためJCOGで検証中である(JCOG0303)。また、放射線療法はまず前後対向2門にて1日2Gyで20回(40Gy)の時点で斜入にして20~30Gy追加し、合計60~70Gyであった。近年、INT0123(Radiation Therapy Oncology Group 94-05)では2Gy 30回(60Gy)と1.8Gy 28回(50.4Gy)で生存率に差がなかった⁷⁾。わが国でもRTOGレジメンとして行われ始めている。頸部と全縦隔の長いT字照射を行う場合は1.8Gyで50.4Gyとし、化学療法をやや多く投与するこのレジメンをすでに導入して

いる。一方、T1の場合は治療前に内視鏡でクリッピングをして病巣の上下5cmに限定している。根治的化学放射線療法後の補助化学療法は以前原則として施行していなかったが、2005年より進行癌に対しては行っている。内視鏡検査で局所再発を治療終了後と以後3カ月おきに行っている。CT scan, FDG-PETなどで遠隔再発は4カ月おきに検査している。そして、再発が切除可能ならSalvageの食道切除手術やリンパ節郭清術を優先している。多発リンパ節や臓器転移に対してはCisplatin+5FUは化学放射線療法で使用しており、Docetaxel(タキソテール)を中心としたSecond Lineの化学療法を行っている。

3. 治療成績

当センターにおける根治的化学放射線療法の治療成績を臨床診断のStage別に手術成績または術前化学放射線療法施行例と比較した。しかし、これはあくまで参考であって多施設共同のランダム化比較試験が必要であることはいままでのない。

1) 表在癌 Stage I

Stage I (T1N0M0)で根治的化学放射線療法が施行された症例は18例であり、CRは17例(94%)で遺残(nonCRnonPD)が1例あり内視鏡的粘膜切除およびアルゴンプラズマ凝固焼灼を行い治療している。局所再発に対してサルベージ食道切除を4例に施行している。多発食道癌に対して内視鏡的粘膜切除およびアルゴンプラズマ凝固焼灼を行っている症例が2例ある。予後は癌死が1例のみで、頸部リンパ節に再発し照射野外であったため再度化学放射線療法を行ったが再発し死亡している。手術でpT1(sm), pN0, pM0であった症例87例との比較では生存率の差はなかった(図1)。また、この検討からは除外したが内視鏡的粘膜切除(EMR)を先行させて粘膜下層まで浸潤していた9例に対して化学放射線療法をしている。1例がリンパ節再発し死亡しておりほぼ同等の治療成績であった。

現在、JCOGでこのStage I食道癌に対する手術と化学放射線療法のランダム化比較試験

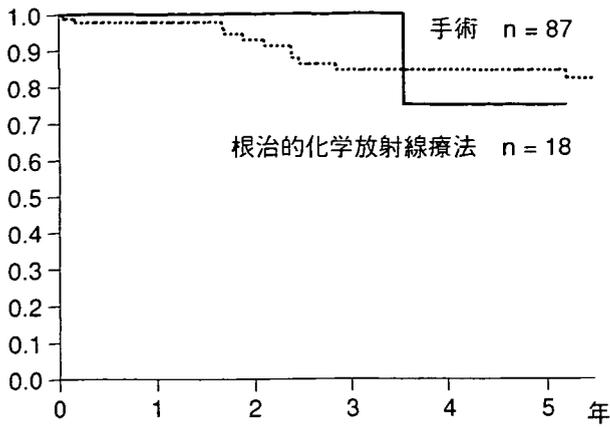


図1 Stage I (T1N0M0) 症例での根治的化学放射線療法例と手術例の生存曲線

(JCOG0502) が開始されている。全く異なった治療方法を比較する試験として画期的であると思われる。遠隔成績まで出るには数年を要するが、晩期障害や Quality of Life まで調査し本当に化学放射線療法でよいのか検討すべきと考えられる。

2) 切除可能症例 Stage II/III

現在でも Stage II/III 食道癌 (T1/2/3, N0/1, M0) は手術が標準的治療とされている。しかし、腫瘍内科からの報告では根治的化学放射線療法と外科手術と差がなかったとしている²⁾。当センターでは根治的化学放射線療法が施行された症例は 25 例あり、そのほとんどが手術拒否例である。しかし、喉頭合併切除となる頸部症例が 5 例とやや多いなど手術先行例との間に背景因子の差が多少みられる。しかし、全身状態などに大きな差はなく、結果的に 10 例 (40%) でサルベージ手術を受けている。治療効果は CR11 例 (44%) で、PR で終わった症例は早期に再発している。生存曲線は手術先行例と差はなかったが、治療開始から 3 年以降は手術例より低下する傾向にあった (図 2)。しかし、このような Retrospective な検討はバイアスが多く、ランダム化試験を行わなければ結論は出ない。再発形式では局所再発が多く、サルベージ食道切除術の適応となっている。頸部や腹部のリンパ節転移に対しては郭清するサルベージ手術を行っているが、多発で広汎に転移していることが多く手術の適応になる症例は少ない。化学放射線療法の晩期障害や多発

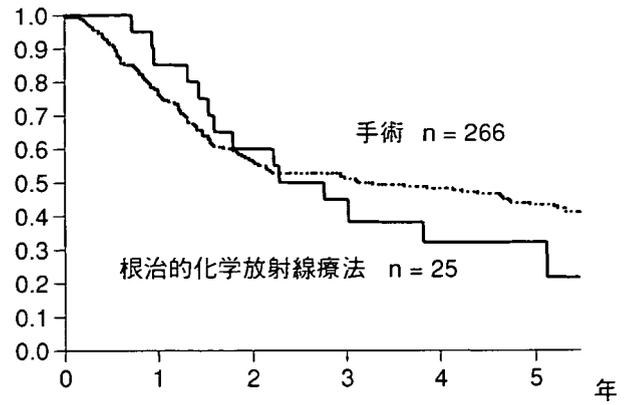


図2 Stage II/III 症例での根治的化学放射線療法例と手術例の生存曲線

食道癌を含めた局所再発の危険性がある。

3) 局所進行癌 T4N0/1M0

10 年以上前までは手術療法が絶対であり、局所進行癌で腫瘍が切除できなかった症例を少なからず経験していた。近年、このような症例には化学放射線療法が必ず行われるようになった。そして、根治的な化学放射線療法を行うか術前 (ネオアジュバント) 化学放射線療法を行うかで方針が分かれるところである。欧米では腺癌が多いこともあり、ネオアジュバント化学放射線療法+手術が主流である⁸⁾。この場合照射線量は 30~50 Gy で化学療法は 1~2 コースとなり、治療終了後約 3~5 週で手術を行っている。効果のあったつまり Down-staging した症例が手術されており長期生存している。切除標本の病理学的所見で癌を認めない Grade3 (pathological CR) 症例は逆に手術が不要であった可能性がある。根治的化学放射線療法を行い、遺残・再発した場合にサルベージ手術を行った 19 例を含めた生存曲線に有意差は認めていない (図 3)。以上より、当院では根治的化学放射線療法を行い厳重な follow-up を行うようになった。しかし、根治的化学放射線療法で CR となり再発しないで 5 年以上の長期生存した症例が少ないこととサルベージ手術となった場合は死亡率が高くリスクが大きいことなどの不利な要因がある。

文献的にはわが国で 36 Gy の時点で患者に手術するか化学放射線療法を継続するかを決めてもらう非ランダム化試験が行われている⁹⁾。その結

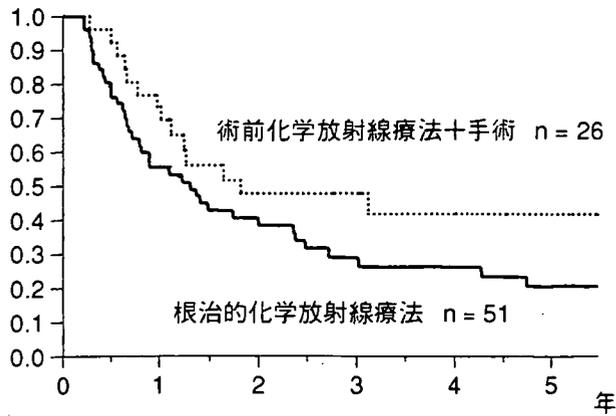


図3 局所進行食道癌 (T4, N0/1, M0) 症例での根治的化学放射線療法例とネオアジュバント化学放射線療法+手術例の生存曲線

果、化学放射線療法の奏効例が非奏効例よりも有意に生存率が高いことのほか、手術した場合非奏効例の生存期間が延長したとしている。欧米¹⁰⁾では化学療法3コースの後、化学放射線療法40 Gyを行い手術する(A)群と50~60 Gy根治的放射線療法をして手術しない(B)群に振り分ける臨床試験を行った結果、手術は局所コントロールを向上させるが生存率に有意差はなかったとしている。この試験もA群の34%が手術拒否していたり手術在院死が11.3%であったりバイアスが多く問題である。進行食道癌では遠隔のリンパ節や臓器転移で再発死亡することが多く、この場合生存率に差は生じない。むしろ、生存率が高くなった場合、局所コントロールが問題となると考えられる。

4) 遠隔転移例 T_xN_xM1 (Stage N)

遠隔転移のある(M1)症例では化学療法の効果が予後に関与することになる。化学放射線療法の前また後に必ず化学療法を行っている。食道癌局所が進行していて食事が食べられない場合は局所効果の高い化学放射線療法を優先することになる。遠隔リンパ節転移の症例は放射線の照射野が入れば、化学放射線療法を行う。つまり頸部と腹部の両方のリンパ節に転移がある場合は化学療法が優先される。頸部に大きな(Bulky)転移リンパ節のある症例で化学放射線療法が奏効し長期生存している症例もみられる。T₂, 3M₁症例において、生存曲線では手術先行例と結果的に差は認

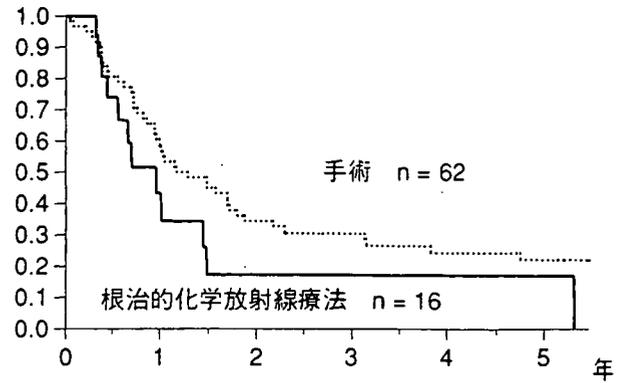


図4 遠隔転移のある食道癌 (T₂/3, N0/1, M1) 症例での根治的化学放射線療法例と手術例の生存曲線

められていない(図4)。

臓器転移では肺転移症例は化学療法が奏効し長期生存例がみられる。最近、化学放射線療法で局所(T₂)がCRとなり、外来で多発肺転移に対してCisplatin+TS-1を不定期に繰り返し行っている症例が3年以上経過した。一方、肝転移症例は化学療法の奏効率も低く、より効果的とされるNedaplatinやDoxetaxelを使用しても生存期間の中央値は約半年で、ほとんどの症例が1年以内に死亡してしまう⁶⁾。通常、化学放射線療法で局所に効果がない場合は転移巣にも効果がない。一方、奏効例に対しては化学療法を外来で繰り返し行っているが、いずれ効かなくなることが多い。

まとめ

食道癌治療において根治的放射線療法は早期(T₁N₀M₀)と進行期(T₄N₁/O_M0)が適応となっている。早期に対しては化学放射線療法で食道温存がほぼ可能となったが内視鏡的治療が必要な場合があり、照射野外のリンパ節転移再発が少なからず発生するため注意が必要である。一方進行癌症例では根治手術後の遠隔リンパ節・臓器再発が多く予後不良であるため手術でも根治的放射線療法でも差がないという一面もある。化学放射線療法の後には追加の化学療法を行いまた内視鏡検査を含めた厳重なfollow-upが重要で、食道温存のために相当な労力が必要である。いず

れにせよ手術一辺倒ではなくなってきたために治療法の選択に苦慮する症例が存在するようになってきた。将来的に遺伝子解析などの科学的な方法によるオーダーメイドの治療法選択が可能になることが期待される。

文 献

- 1) Ohtsu A, Boku N, Muro K, et al: Definitive chemoradiotherapy for T4 or/and M1 lymph node squamous cell of the esophagus. *J Clin Oncol* 17: 2915-2921, 1999
- 2) 室 圭: 食道がんの標準的治療—各種治療成績と問題点 医学のあゆみ 215: 420-427, 2005
- 3) Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A, et al: Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol* 21: 2697-2702, 2003
- 4) Nakamura T, Hayashi K, Ota M, et al: Salvage esophagectomy after definitive chemotherapy and radiotherapy for advanced esophageal cancer. *Am J Surg* 188: 261-266, 2004
- 5) 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: Japan Clinical Oncology Group Trial (JCOG9516). *Jpn J Clin Oncol* 34: 615-619, 2004
- 6) 中村 努, 井手博子, 江口礼紀・他: 進行食道癌に対する Nedaplatin+5-FU 化学放射線療法の治療成績. 癌と化学療法 30: 803-807, 2003
- 7) Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 20: 1167-1174, 2002
- 8) Urschel JD, Vasan H: A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 185: 538-543, 2003
- 9) Fujita H, Sueyoshi S, Tanaka T, et al: Esophagectomy: Is it necessary after chemoradiotherapy for a locally advanced T4 esophageal cancer? Prospective nonrandomized trial comparing chemoradiotherapy with surgery versus without surgery. *World J Surg* 29: 25-31, 2005
- 10) Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al: Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 23: 2310-2317, 2005