

Fig. 1 Overall survival according to T-classification. Patients with T1–3 tumors had significantly longer overall survival than those with T4 tumors ($P = 0.006$).

two, nodal in one, and visceral in two patients. One patient who had no recurrence of esophageal cancer developed multiple new primary cancers in the oropharynx, which were successfully managed by local excision.

Of five patients who underwent curative surgery, two experienced recurrence. One patient with a T4 tumor who achieved initial local control after esophagectomy developed multiple lung metastases followed by local recurrence. Although a patient who received pharyngo-laryngo-esophagectomy achieved local control during a follow-up period, he developed multiple lung metastases 7 months after surgery. Thus, among patients who underwent curative surgery, only one patient who received laryngeal preservation surgery experienced local recurrence.

Survival

Median survival among all patients was 18 months. Overall survival of the entire group was 41% at 2 years and 27% at 5 years, with follow-up of surviving patients ranging from 12–87 months (median, 19 months). Factors that had significant impact on survival were T-classification and initial local control. Patients with T1–3 tumors had a significantly higher overall survival than those with T4 tumors (Fig. 1, $P = 0.006$). Although two patients were still alive at 12 and 13 months at the time of data analysis, no patient with a T4 tumor survived more than 18 months. In contrast, for those with T1–3 tumors, survival was 62% and 41% at 2 and 5 years, respectively. Median survival in patients with T1–3 tumors and T4 tumors was 33 months and 8 months, respectively. Significant effect of T-classification on overall survival was maintained when two patients who received radiation therapy alone were excluded from analysis. Among 19 patients who underwent

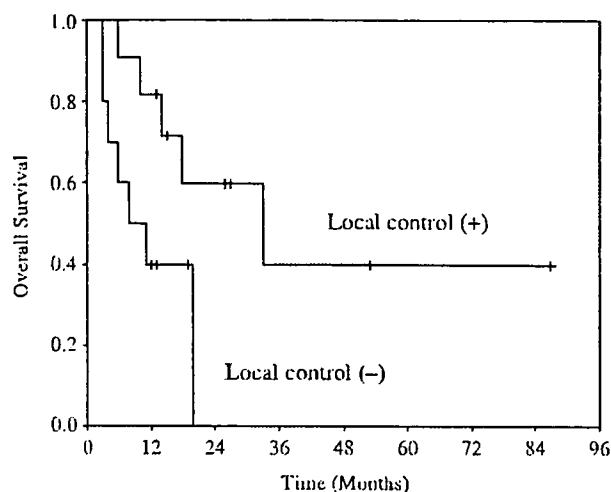


Fig. 2 Overall survival according to response at the primary site. Patients who achieved initial local control after concurrent chemoradiation (CCRT) with or without surgery had significantly longer overall survival than those without initial local control ($P = 0.038$).

CCRT, patients with T1–3 tumors had a significantly higher overall survival than those with T4 tumors ($P = 0.0024$). For 11 patients with T1–3 tumors, overall survival was 67% and 45% at 2 and 5 years, respectively. None in the remaining eight patients with T4 tumors survived more than 18 months.

Patients who achieved initial local control with or without surgery had a significantly higher overall survival than the remainder (Fig. 2, $P = 0.038$). Although three patients were still alive with disease at 12, 13, and 19 months, at the time of data analysis, no patient who could not achieve local control had survived more than 20 months. In contrast, for those with initial local control, survival was 60% and 40% at 2 and 5 years, respectively. Median survival of patients with and without initial local control was 33 months and 8 months, respectively. Significance in survival difference was maintained when patients who underwent surgery were excluded from statistical analyses. Among patients treated without surgery, median survival of patients with primary-CR and non-CR was 33 months and 11 months, respectively ($P = 0.05$). Survival at 2 years in patients with and without surgery was 50% and 40%, respectively ($P = 0.90$). Even if the patient who underwent gastrostomy alone was excluded from the surgery group, difference in survival at 2 years (60% vs. 37%) was not significant. No other factors such as gender, tumor length (< 5 cm vs. ≥ 5 cm), N-classification, age (< 67 years vs. ≥ 67 years), or type of curative surgery (laryngeal preservation surgery vs. pharyngo-laryngo-esophagectomy) influenced overall survival.

Toxicities

All patients who received chemotherapy completed planned treatment. The worst grades of hematologic

Table 3 Acute toxicities of treatment

Toxicity	Grade†				
	1	2	3	4	5
Nausea, vomiting	3	0	0	0	0
Leukopenia	2	5	4	0	0
Thrombocytopenia	0	2	1	0	0
Pharyngo-esophagitis	7	7	3	0	0
Skin reaction	8	7	0	0	0
Radiation pneumonitis	2	1	0	0	1
Renal	2	0	0	0	0

†National Cancer Institute common toxicity criteria Version 2.

and non-hematologic toxicities are summarized in Table 3. Grade 2 or worse acute hematologic toxicities were observed in nine patients. As for grade 3 or worse toxicities, four patients developed grade 3 leukopenia, but only one developed grade 3 thrombocytopenia. Hematologic toxicity did not warrant routine use of hematopoietic growth factors. Grade 2 or worse hematologic toxicities tended to be less frequently observed in patients who received local-field radiotherapy compared with the remaining patients (0% vs. 53%, $P = 0.10$ by Fisher's exact test). A total of 15 patients developed grade 2 or worse pharyngo-esophagitis; however, grade 3 was seen in only three patients. In general, cisplatin-related renal toxicities were mild. One patient who received radiation therapy with long T-shaped large fields including the lower mediastinal lymph node area, developed fatal radiation pneumonitis at 3 months. Interstitial pneumonitis in this patient showed rapid progression extending from irradiated volume to unirradiated lung bilaterally, and resulted in death due to acute respiratory distress syndrome.

DISCUSSION

The cervical esophagus extends from the level of the cricopharyngeal muscle to the thoracic inlet. Because of close proximity, the results of treatment for cancer of the hypopharynx and cervical esophagus are often reported together, especially in surgical series.^{8,9} However, the cervical esophagus is anatomically distinct from the hypopharynx, and radiotherapeutic management is accordingly quite different. Thus, in this study, we reported treatment results for carcinoma of the cervical esophagus as a separate entity.

Carcinoma of the cervical esophagus has been treated with radical surgery, radiation therapy, or a combination of both. However, the results of treatment have been disappointing. Reported 5-year survival in patients treated with curative intent ranges from 15–25%.^{3,10–13} Before the era of chemotherapy use for esophageal cancer, Mendenhall *et al.* recommended preoperative radiotherapy and surgery for patients

who were medically fit for surgery and who had resectable lesions because of better local-regional control and the lower complication rate provided by the combined approach.¹² In the present study, where patients were predominantly treated with CCRT, 5-year survival for the entire group was 27%. Although it is difficult to compare results of treatment between studies, we consider our results as promising.

Recently, based on the results of randomized studies, CCRT has been used as a standard treatment for locally advanced esophageal cancer.^{14,15} In our practice, it is also used before radical surgery.¹⁶ However, there is little information regarding its use for carcinoma of the cervical esophagus. Among 123 eligible patients in the intergroup trial that established the superiority of chemoradiation over radiotherapy alone, there was only one patient with cervical esophageal disease.¹⁴ Despite the lack of sufficient evidence supporting survival equality or superiority, physicians tend to treat cervical esophageal cancer patients with initial CCRT with or without surgery, especially in cases where an *en bloc* pharyngo-laryngectomy is required for initial surgery. Most of these patients prefer initial CCRT rather than surgery due to the hope of possible laryngeal preservation. Our present treatment strategies are as follows: (i) patients who can medically tolerate chemoradiation are treated with CCRT using cisplatin and 5-fluorouracil, with 40 Gy over 20 fractions by short T-field or optional local field for clinically node-negative cases; (ii) at 40 Gy, patients whose primary tumors show good response are further treated with off-cord oblique technique radiotherapy with or without chemotherapy according to the hematologic status up to a dose of 60 Gy or higher; (iii) surgical resection of the primary tumor is recommended for patients who achieved only a modest response if the patient is a good surgical candidate; (iv) treatment is discontinued for patients with initial T4 tumors who show no response or disease progression and whose tumors are still deemed unresectable.

The most predominant failure site in the current series was local, due mainly to extremely poor response in T4 tumors. In the present study, local control rate in T1–3 tumors was significantly higher than that in T4 tumors. Patients who achieved initial local control after treatment had a significantly higher overall survival rate than the remainder. Median survival of patients with initial local control was four times longer than that seen in patients who could not achieve local control. Based on these results, it seems that local control is a surrogate for longer survival. Because of the poor response to treatment, only a small fraction of patients with T4 tumors have a chance for long-term survival.

Treatment planning for the cervical esophagus has been represented as a significant challenge.³ However, implementation of 3D-treatment planning using a CT-

simulator system enables us to deliver an adequate dose to the primary tumor and regional lymph node area while safely sparing critical organs such as the spinal cord. By using a short T-shaped field, our current PTV includes the upper to middle jugular nodes at the superior margin to the upper mediastinal to subcarinal nodes at the inferior edge. Because one patient who received long T-field radiotherapy suffered fatal pneumonitis, we consider that the PTV should exclude the lower mediastinum. There is no consensus as to whether lymph node prophylaxis is necessary in clinically node-negative cases. However, for some cases, local field alone may be preferable because of lower hematologic toxicity. Predominant failure pattern in this CCRT setting also supports use of local field for clinically node-negative cases.

Based on the results of a recent randomized study, it seems that the standard radiation dose for thoracic esophageal cancer patients treated with CRT is 50.4 Gy.¹⁷ More than 200 patients were enrolled in that study. However, the number of patients with cervical esophageal disease was not cited. Thus, it is unclear whether the result of the study is applicable for patients with cancer of the cervical esophagus. On the other hand, one recent report suggested a dose-response relationship in locoregional control for patients with esophageal cancer.¹⁸ Because of the location of the primary tumor, doses to radiation-sensitive organs such as lung parenchyma or pericardium can be limited in patients with cervical esophageal cancer. We currently use 60 Gy or higher total doses, as is the case with advanced head and neck cancers, in order to achieve better local control. The optimal dose of radiotherapy for cervical esophageal cancer in the CCRT setting should be determined in future clinical studies.

References

- 1 The Japanese Society for Esophageal Disease. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan (1998, 1999) & long-term results of esophagectomy in Japan (1988-1977). 3rd edn. Tokyo: The Japanese Society for Esophageal Disease, 2002.
- 2 Yin W B, Zhang L, Miao Y *et al*. The results of high-energy electron therapy in carcinoma of the oesophagus compared with telecobalt therapy. *Clin Radiol* 1983; 34: 113-6.
- 3 Mendenhall W M. Carcinoma of the Cervical Esophagus. In: Million RR, Cassisi NJ, (eds). *Management of Head and Neck Cancer: a Multidisciplinary Approach*, 2nd edn. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1984; 393-406.
- 4 Burdette W J, Jesse R. Carcinoma of the cervical esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 63: 41-53.
- 5 Kakegawa T, Yamana H, Ando N. Analysis of surgical treatment for carcinoma situated in the cervical esophagus. *Surgery* 1985; 97: 150-7.
- 6 Therasse P, Arbuck S G, Eisenhauer E A *et al*. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-16.
- 7 Tahara M, Ohtsu A, Hironaka S *et al*. Clinical impact of criteria for complete response (CR) of primary site to treatment of esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 316-23.
- 8 Schecter G, Kalafsky J. Cancer of the hypopharynx and cervical esophagus: management concepts. *Oncology* 1988; 2: 17-24.
- 9 Triboulet J P, Mariette C, Chevalier D *et al*. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: analysis of 209 cases. *Arch Surg* 2001; 136: 1164-70.
- 10 Goodner J T. Treatment and survival in cancer of the cervical esophagus. *Am J Surg* 1969; 118: 673-5.
- 11 Pearson J G. Radiotherapy for esophageal carcinoma. *World J Surg* 1981; 5: 489-97.
- 12 Mendenhall W M, Parsons J T, Vogel S B *et al*. Carcinoma of the cervical esophagus treated with radiation therapy. *Laryngoscope* 1988; 98: 769-71.
- 13 Mendenhall W M, Sombeck M D, Parsons J T *et al*. Management of cervical esophageal carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 1994; 4: 179-91.
- 14 Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M *et al*. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326: 1593-8.
- 15 Cooper J S, Guo M D, Herskovic A *et al*. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer. Long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 1999; 281: 1623-7.
- 16 Liao Z, Zhang Z, Jin J *et al*. Esophagectomy after concurrent chemoradiotherapy improves locoregional control in clinical stage II or III esophageal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1484-93.
- 17 Minsky B D, Pajak T F, Ginsberg R J *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* 2002; 20: 1167-74.
- 18 Zhang Z, Liao Z, Jin J *et al*. Dose-response relationship in locoregional control for patients with stage II-III esophageal cancer treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 656-64.

特集I 食道癌治療における放射線化学療法的位置づけと展望

食道癌に対する術前予定化学放射線治療手術症例と根治照射後 Salvage手術症例からみた化学放射線治療の位置づけ*

松原久裕**

Key Words : esophageal cancer, preoperative chemoradiotherapy, definitive chemoradiotherapy, salvage surgery

はじめに

食道癌の予後は頸部リンパ節郭清を含めた3領域リンパ節郭清手術の標準化とともに化学放射線治療の進歩により改善してきた。さらに化学放射線治療の発展は目覚ましく、臓器が温存できる治療法として急速に浸透してきている。一方において、根治的化学放射線治療を選択したが治療が奏効しなかった症例、奏効後も局所再発する症例が少なからず認められる。内視鏡的粘膜切除にて対応可能な症例も存在するが、食道切除術が必要な症例も認められ、最近の関連学会では食道癌根治的化学放射線治療後のサルベージ手術がシンポジウム、パネルディスカッションなどの主題として数多く取り上げられている。

今回は手術予定術前化学放射線治療とサルベージ手術を視野に含めた根治的化学放射線治療の相違について当科での経験を踏まえ検討を加えた。

切除可能食道癌に対する根治的化学放射線治療について

手術不能食道癌に対する治療として発展して

きた化学放射線治療であるが、近年目覚ましい進歩により、手術可能な食道癌に対しても臓器の温存できる重要な治療手段の一つとなってきた。放射線単独照射より化学療法併用放射線治療がその有効性において優ることをRadiation Therapy Oncology Group (RTOG)のランダム化比較試験が明らかにした。このRTOG 85-01の臨床研究において長期生存の数字も明らかになり、根治的化学放射線治療の5年生存率は27%、8年生存率が22%と報告されている¹⁾。また、日本ではIshikuraらによる5年生存率49%の報告を認める²⁾。今回改訂される日本食道学会編「食道癌診断・治療ガイドライン」においても全身状態のよい切除可能症例に根治照射を行う場合はグレードAの推奨度をもって同時併用化学放射線治療が推奨されている³⁾。このように切除可能食道癌に対しても化学放射線治療が広く行われるようになったが、いまだ手術治療とのランダム化比較試験はなく、わが国において化学放射線治療が手術治療より生存率において優る報告もなされておらず、日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group : JCOG)において漸く内視鏡的粘膜切除が不可能なStage I 食道癌に対する手術と根治的化学放射線治療のランダム化比較試験がまさに始まったところであり、現在までのところ食道癌の標準治療とまでは成り得ていない。また、食欲低下・嘔吐、白血球減少などの骨髄抑制、食道炎をはじめとした粘膜障

* Neoadjuvant chemoradiotherapy and salvage surgery after definitive chemoradiation for esophageal carcinoma.

** Hisahiro MATSUBARA, M.D., Ph.D.: 千葉大学大学院医学研究院先端応用外科(〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1); Department of Frontier Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, JAPAN

害などの急性の有害事象のみならず、根治的化学放射線治療例が増えるにつれ長期生存症例も増加し、その晩期障害についても徐々に明らかになってきた。放射線肺臓炎、胸水、心嚢液貯留などの報告は多くよく知られた合併症であるが、最近では虚血性心筋障害も報告されるようになった⁴⁾。至適照射線量に関してはRTOG9405において標準量(50.4Gy)と高用量(64.8Gy)を比較した5-FU, シスプラチン併用でのランダム化試験が行われ、生存率、局所制御において両者に差は認められず、有害事象の面からも50.4Gyを標準用量として推奨している⁵⁾。日本では60Gyの線量が照射されている報告が多く、前述のガイドラインにおいても標準的な照射量は定まっていないとの記載に留まっている。

一方、併用する化学療法に関しては現在のところ5-FU, シスプラチンが主に用いられている。JCOGにおいて現在、症例集積中の臨床試験として対象は切除可能食道癌ではなくT4食道癌であるが標準用量(CDDP 70mg/m² × 1 Day, 5-FU 700mg/m² × 5 Days)とエビデンスは乏しいものすでに市中の病院では広く行われつつある低用量分割(CDDP 4 mg/m² × 30Days, 5-FU 200mg/m² × 30Days)に60Gy(2 Gy × 30Days)の照射を併用する治療に関し比較試験が進行中である。

食道切除が予定されている 術前化学放射線治療

食道癌の標準治療は手術であり、頸部リンパ節郭清を含めた3領域郭清によりその予後は改善してきた。しかしながら、予後不良症例も少なくなり、さらなる治療法の改善は重要課題である。R0(癌の残存を認めない)手術においても局所再発を認める症例もあり、術前の診断能がかなり進歩はしてきたが、なお術中に他臓器浸潤が判明しR2(癌が明らかに残存)手術に終わる症例もあり、術前治療を行ってから手術を行う臨床試験が数多く計画され行われている。術前化学療法に関しては欧米において2つの大きなサイズのランダム化比較試験が行われたが結果は相反するものであった⁶⁾⁷⁾。メタ解析による報告においても生存率に関しては差を認めなかつ

た⁸⁾。JCOGにおいては標準治療である手術・術後化学療法に対し、術前化学療法後手術のランダム化比較試験が行われ、現在症例集積が終了し、経過を追跡している段階である。この結果によりCDDP-5-FUによる術前化学療法の意義について明らかになることが期待される。

当科では1983年から3領域郭清を施行してきたが、その成績の反省からリンパ節転移が5個以上の症例、リンパ節転移が3領域すべてに広がる症例、T4症例の予後は3領域郭清を施行しても不良であり⁹⁾、新たな治療法の開発を検討した。その結果1998年より上記3群を高度進行食道癌として術前化学放射線治療後3週以上の間隔をあけ、3領域リンパ節郭清を行う治療計画による術前化学放射線治療を導入することとした。術前治療を行うことによってその効果が認められた症例に関しては予後改善効果があることについては現在ほぼコンセンサスが得られているが¹⁰⁾、より治療効果の高い化学放射線治療を術前に行う計画とした。化学療法はCDDP 15mg/m² × 5 Days, 5-FU 500mg/m² × 5 Days行い、放射線は40Gy(2 Gy × 20 Days)照射した。T4症例を除き術前治療により手術不能になることはなく、また手術における合併症に関しては同時期の術前未治療切除症例に比較して有意差は認めないものの肺合併症がやや増加した。縫合不全、反回神経麻痺に関しては差を認めなかった。手術に関しては1998年から低侵襲化をめざし、広背筋温存・肋骨、肋軟骨非切離開胸、分離換気、周術期ステロイドカバー、生理的な後縦隔経路再建により行っている。手術死亡は術前未治療、術前化学放射線治療両群とも認めず、在院死亡を術前化学放射線治療群に1例認めたのみで安全に施行可能であった。術前化学放射線治療以前は5年生存率が10%前後と予後不良であったであった高度進行症例が、術前診断によるグループ分けのため正確な対比はできないが42%まで改善した。

術前化学放射線治療後手術対手術単独のランダム化比較試験は欧米では数多く行われ、その結果も一定ではないが、Fioricaらのメタ解析では術前化学放射線治療群が3年生存率において優っている結果であった¹⁰⁾。他方、術後の死亡率

は術前治療群で高く、このことが臨床試験ごとに異なる結果が導き出される原因の一つではないかと示唆している。日本において術後死亡が少ない安定した手術の条件下でのランダム化比較試験の結果が待たれる有望な治療戦略の一つと考えられる。

根治化学放射線治療後の サルベージ手術

食道癌における非切除治療の標準治療である化学放射線治療ではあるが、切除可能食道癌における完全奏効(CR)率は約70%程度と報告されている。また、Adamsらによれば手術単独治療に比し、約2倍の頻度で局所再発を認めている¹¹⁾。日本においてもOhtsuらは根治的化学放射線治療では約45%の症例で最終的に局所における癌の残存あるいは再発が認められると報告している¹²⁾。サルベージ手術が根治的化学放射線治療終了後に局所コントロール不良症例に対する重要な治療手段となりつつある。粘膜下層までにとどまる症例については内視鏡的粘膜切除術にて対応可能であるという報告もある。しかしながら、根治的化学放射線治療の予後向上には、サルベージ手術の成功が重要な因子であると考えられる。他方、サルベージ手術が必要な症例は全身状態が不良であったり、遠隔転移を認めるなどして手術不能であることも少なくない。適応を含めた症例選択、手術術式、手術の時期など検討すべき課題は多い。

前項の術前化学放射線治療後の手術においても当科では差を認めなかったが、多くの臨床研究で手術単独群に比し術後の合併症、死亡率の上昇が報告されている。根治的化学放射線治療後のサルベージ手術による食道切除では術前予定化学放射線治療よりさらに多くの合併症のリスクがあると考えられる。食道癌術後の呼吸器合併症は術後管理上、もっとも重要な合併症であるがUrschelらは根治的化学放射線治療後のサルベージ手術においては放射線肺臓炎が最初のダメージとして存在しており、その上に術中のサイトカイン産生によるさらなるダメージを受けることが呼吸不全の要因となり、また人工呼吸器による強制換気、肺のリンパ路の閉塞もそ

の原因となりうると述べている¹³⁾。術後の縫合不全についても照射範囲の胃の粘膜下の血管叢が障害をうけることにより胃管の血流障害をひき起こすことが原因の一つであると述べている。Swisherらにより人工呼吸器管理、ICU滞在日数、在院日数および縫合不全、手術死亡率が予定術前化学放射線治療に比し根治的化学放射線治療後の食道切除術において増加したことが報告されている¹⁴⁾。わが国ではNakamuraらにより人工呼吸器管理、ICU管理、在院日数および手術死亡率について差を認めなかったと報告されている¹⁵⁾。

当科ではこれまで17例の根治照射後のサルベージ手術を施行している。1例を除き3領域リンパ節郭清を伴う食道切除を施行したが手術死亡は認めておらず、在院死亡率および合併症についても前述の高度進行症例に対する術前予定化学放射線照射後の手術とは有意差は認めていない。しかしながら合併症が生じた場合は重症化する印象はぬぐいきれず、JCOGの食道グループのアンケート結果においても在院死亡率は術前治療を行っていない症例の約3倍程度ではないかと推定している(東京歯科大学：安藤暢敏教授より私信)。

一方において、治療後の晩期障害とともにサルベージ手術を考慮して放射線照射野の縮小も考慮されており、予防照射を行わない臨床研究も実施されている。前述のJCOGにおけるCDDP、5-FU標準用量と低用量分割を比較した試験においても予防照射は行わないプロトコールとなっている。しかしながら、当科の3領域リンパ節郭清施行例について占居部位別のリンパ節転移の分布をみるとUtは述べるまでもなく、Mtにおいて頸部転移を31%に認め、Ltにおいては壁深達度がsmまでは0%であるがmp以深では22.9%に転移を認めている(図1)。さらに当科でのこれまでの検討、Kajiyamaらの検討でも食道癌では小さなリンパ節にも高率に転移を認めており¹⁶⁾、リンパ節転移陰性の診断は困難を極める。予防照射の必要性の有無と予後、再発形式との関係についてはJCOGの臨床研究の結果を含め、今後の臨床研究における結果が待たれる。

サルベージ手術症例の予後については、Meunierらは全身状態が良好、初回治療前に切除可能で

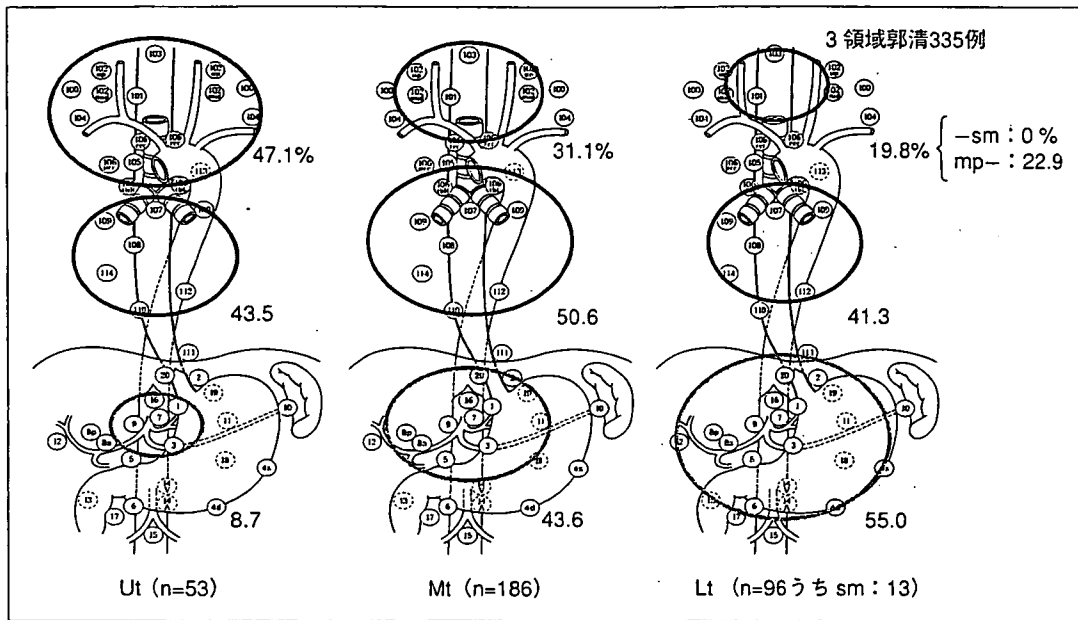


図1 主占居部位別のリンパ節転移分布

表1 サルベージ症例における手術までの期間と再発

未再発症例		再発症例			
症例	手術までの期間	症例	手術までの期間	再発までの期間	初発再発形式
I	1 M	I	1 M	2 M	遠隔転移
II	1 M (n0)	II	1 M	3 M	遠隔転移
III	1 M#	III	1 M	4 M	遠隔転移
IV	2 M (n0)	IV	3 M	4 M	播種
V	2 M (n0)	V	4 M	1 M	遠隔転移
VI	3 M (n0)#	VI	6 M	22M	リンパ節
VII	3 M (n0)	VII	6 M (n0)	22M	遠隔転移*
VIII	12M	VIII	11M	3 M	遠隔転移
IX	18M (n0)	平均	4.1	7.6	
平均	4.8				

他病死

* 生存例

あること、再発まで一定の期間を認めた症例においては良好な成績が得られたと報告している¹⁷⁾。Swisherらは病期の進んでいない症例、増悪までの期間が長かった症例、R0手術が可能だった症例についてサルベージ手術のメリットがあるとしている¹⁴⁾。当科における17例の検討では術後再発を認めた症例はほぼ半数の8例であり、1例を除き手術時病理診断にてリンパ節転移陽性の症例であった。初回根治照射終了から手術までの期間については未再発例が4.8か月、再発例が4.1か月と両群間に差を認めていない。8例中6例の再発が遠隔転移であり、1例が播種であった

(表1)。サルベージ手術後から再発までの期間に関しては平均7.6か月であり、8例中6例が術後6か月以内の再発であった。また未再発例に関しては1例を在院死亡、1例を術後3か月他病死(心外膜炎)により失っている。全身状態、治療前病期、初回治療終了から再発・再燃までの期間などを含めた総合的なサルベージ手術の症例選択基準ならびに手術術式の選択について今後のさらなる症例の蓄積による検討が必要である。また、前述の予防照射の有無、リンパ節転移診断を含めた癌の残存の有無に関する診断の困難さ、サルベージ手術の限界を含め、術前

化学放射線治療後の手術のメリットとサルベージ手術を含めた根治的化学放射線治療とのメリットを比較したランダム化試験の結果が待たれる。

おわりに

サルベージ手術を視野に入れた根治的化学放射線治療はサルベージ手術自体がその適応・方法を含め確立の途上にあるため、今後症例が増えていくことによってその功罪は明らかになっていくと考えられる。予後の改善についてサルベージ手術には限界のある可能性も示唆され、今後術前予定化学放射線治療とサルベージ手術を視野に入れた根治的化学放射線治療についての化学放射線治療の意義・合理性・利点・欠点などについて考えていく必要がある。

文 献

- 1) Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer : long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999 ; 281 (17) : 1623-7.
- 2) 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* 2003 ; 21 (14) : 2697-702.
- 3) 日本食道学会・編. 食道癌診断・治療ガイドライン. 東京 : 金原出版 ; 2007.
- 4) Gayed IW, Liu HH, Yusuf SW, et al. The prevalence of myocardial ischemia after concurrent chemoradiation therapy as detected by gated myocardial perfusion imaging in patients with esophageal cancer. *J Nucl Med* 2006 ; 47 (11) : 1756-62.
- 5) Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, 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* 2002 ; 20 (5) : 1167-74.
- 6) Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *New Engl J Med* 1998 ; 339 (27) : 1979-84.
- 7) Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 ; 359 (9319) : 1727-33.
- 8) Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002 ; 183 (3) : 274-9.
- 9) 小出義雄, 岡住慎一, 松原久裕, ほか. 食道癌における至適切除範囲の検討. *日消外会誌* 1997 ; 30 : 2088-92.
- 10) Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer : a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004 ; 53 (7) : 925-30.
- 11) Adams R, Morgan M, Mukherjee S, et al. A prospective comparison of multidisciplinary treatment of oesophageal cancer with curative intent in a UK cancer network. *Eur J Surg Oncol* 2006.
- 12) Ohtsu A. Chemoradiotherapy for esophageal cancer : current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* 2004 ; 9 (6) : 444-50.
- 13) Urschel JD, Sellke FW. Complications of salvage esophagectomy. *Med Sci Monit* 2003 ; 9 (7) : RA173-80.
- 14) Swisher SG, Wynn P, Putnam JB, et al. Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002 ; 123 (1) : 175-83.
- 15) Nakamura T, Hayashi K, Ota M, et al. Salvage esophagectomy after definitive chemotherapy and radiotherapy for advanced esophageal cancer. *Am J Surg* 2004 ; 188 (3) : 261-6.
- 16) Kajiyama Y, Iwamura Y, Tomita N, et al. Size analysis of lymph node metastasis in esophageal cancer : diameter distribution and assessment of accuracy of preoperative diagnosis. *Esophagus* 2006 ; 3 (4) : 189-96.
- 17) Meunier B, Raoul J, Le Prise E, et al. Salvage esophagectomy after unsuccessful curative chemoradiotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. *Dig Surg* 1998 ; 15 (3) : 224-6.

特集

● 食道癌根治的化学放射線療法における salvage 手術の意義 ●

術後再発からみた食道癌根治照射後
salvage 手術の意義

松原久裕*1 阿久津泰典*1

Usefulness of the Salvage Operation after Definitive Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer: Matsubara H*1 and Akutsu Y*1 (*1Department of Frontier Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University)

Definitive chemoradiation is chosen for resectable esophageal cancer because of the acceptable prognosis and the preservation of esophagus and stomach. On the other hand, late adverse events after definitive chemoradiation and the local control failure are pointed out as two major problems in this treatment modality. To overcome the failure of local control and recurrence, salvage surgery attracts attention as a breakthrough. Salvage operation is still a high risk surgical procedure. This paper reports that salvage surgery is an effective surgical method and it isn't useful strategy for lymph node positive recurrent patients.

Key words: Esophageal cancer, Definitive chemoradiotherapy, Salvage surgery, Recurrence

Jpn J Cancer Clin 53(10): 631~634, 2007

はじめに

食道癌における放射線治療は従来、根治切除不能症例、手術拒否症例を中心に施行されてきたが、シスプラチンの出現とともに化学放射線治療の有用性が報告され、奏効率の高さと臓器温の点から積極的に行われるようになってきた^{1,2)}。内視鏡的粘膜切除の適応とならない Stage I 食道癌に対してもその有効性が報告され、当科も参加している日本臨床癌研究グループ (JCOG) の食道班においては究極的な比較試験ともいえる標準治療である手術に対し、化学放射線治療の非劣勢を比較する多施設共同ランダム化比較試験が実施されることとなり、現在進行中である。一方において、問題点も指摘されており、実施中の有害事象だけでなく心嚢炎、放射線肺臓炎などの晩期

合併症も少ないこと、局所制御不良の症例が少なからず存在することである^{3,4)}。前者に対しては予防照射を行わない、あるいは Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) の報告により、化学放射線治療の場合は照射線量が 50.4 Gy が推奨されることから、これまで根治線量と考えられていた 60 Gy でなく、50.4 Gy までで照射を終了するなどの対策が考えられている⁵⁾。後者に関しては salvage 手術が化学放射線治療の治療成績向上に極めて重要な地位を占めるようになってきた。今回、術後の再発からみた根治化学放射線治療後の salvage 手術の有用性について述べてみたい。

1. 術前予定化学放射線治療後の手術と根治化学放射線治療後の salvage 手術との異同

当科においては 1983 年から胸部食道癌に対し頸部リンパ節郭清を含めた 3 領域リンパ節郭清を伴う胸部食道切除を行ってきたが、その予後の

*1 千葉大学大学院医学研究院先端応用外科

検討から、3領域すべてにリンパ節転移を有する症例、リンパ節転移が5個以上の症例、あるいは他臓器浸潤を認める症例(pT4)については3領域郭清を行っても予後改善効果を認めず、5年生存率もほぼ10%前後であった⁶⁾。そのため1998年から当科においてはよりパワーのある術前治療を模索すると同時に不必要な術前治療を避けるという目的から、術前診断により上記の3群(3領域すべてにリンパ節転移を有する、リンパ節転移が5個以上、あるいは他臓器浸潤を認める)を高度進行食道癌と位置づけ術前化学放射線治療を行うこととした。化学療法はシスプラチン15 mg/m² (d.i. Day1-5), 5-FU 500 mg/m² (c.i.v. Day0-4)により行い、放射線に関してはT字照射1回2 Gy, 20回計40 Gyを行った。一方、この3群を除く食道癌通常の進行癌として術前治療を行わず手術を施行することにした。

これまでの検討から、癌が残存する手術(R2)も予後不良であり、非切除症例と予後について有意差を認めないためR2手術は避けるべきである⁷⁾。このため術前および術前加療後の画像診断は極めて重要である。当科で行っている脂肪組織、線維、腫瘍をvolume renderingにて表示するCTにより術前治療後のT3/T4の判定がほぼ100%可能となり、R2手術を回避している⁸⁾。外村らはsalvage手術においても長期予後を得るにはR0の手術が重要であると報告している⁹⁾。

また、手術に関しても合併症を防ぎ早期退院を目指した3領域リンパ節郭清を伴う統合化した低侵襲手術を行っている¹⁰⁾。皮膚縦切開による広背筋を温存、肋骨・肋軟骨非切離による開胸、分離換気、生理的な後縦隔経路による再建、再建胃管において最も血流の良い大彎側による吻合を行う。また、術中にメチルプレドニゾロンを250 mg/body i.v.術後1, 2日目に125 mg/body i.v.を施行し、サイトカインのカスケードをブロックし、SIRS, MOFへの進行を予防している。この結果、9割の症例は当日気管内チューブを抜管し、ICUへの入室を要せず、術後在院日数が中央値14日と早期退院を可能としている。

術後合併症に関して術前未治療群と術前予定化学放射線治療群に差は認めていない。両群とも手

術死亡はなく、術前化学放射線治療群に1例の在院死亡を認めた。肺合併症12.7%:21.6%, 縫合不全10.8%:11.8%, 反回神経麻痺2.9%:9.8%と術前治療群に肺合併症が多い傾向を認めたが、いずれも有意差を認めなかった。このように術前化学放射線治療後の3領域郭清は比較的安全に行い得るが、salvage手術に関してはJCOG食道班のアンケートによると約3倍の合併症、死亡率が回答されており、Swisherら¹¹⁾, Tomimuraら¹²⁾, 外村ら⁹⁾によっても予定術前治療群より高い死亡率が報告されている。Urschelらは放射線肺臓炎が根治的放射線治療を施行した症例にはすでに存在し、さらに手術による侵襲に伴うサイトカイン産生によりさらなるダメージを受け呼吸不全の原因になると推論している¹³⁾。また、同時にリンパ路の閉塞も大きな要因の1つに挙げている。また、縫合不全に関しても照射野の胃粘膜下血流の減少を引き起こすことがその原因の1つであると報告している。当科では手術死亡は認めなかったが、在院死亡を1例に認めている。術後合併症に関しては肺合併症、縫合不全、反回神経麻痺いずれも術前予定群と有意差は認めていない。Nakamuraらによる報告¹⁴⁾や当科での成績では合併症に差を認めず比較的安定した成績が得られたが、これまでの報告では合併症が多くsalvage手術はハイリスクであると位置づけられる¹⁵⁾。当科でも1例の在院死亡のほか心嚢炎による他病死をも1例認めており、現状ではその適応を慎重にするべきであると考えている。

2. salvage手術の治療成績

術前予定化学放射線治療群は元来5年生存率が10%にも満たない予後不良である高度進行群を対象にしており、術前臨床診断による振り分けのため単純比較はできないが、その予後は35.5%と著明に改善している。また、一方で術前未治療にて手術を行った通常進行症例は5年生存率64.6%と満足すべき結果であり、全例に術前化学放射線治療を行う必要性はないと考えている。不必要な術前治療により治療期間の長期化、有意差

表1 salvage手術例と同時期非切除症例の全生存率

治療	1年生存率	5年生存率
salvage手術	61.1%	27.8%
非切除	17.5%	0%

Wilcoxon P=0.001

表2 術前予定CRT後切除例リンパ節転移個数別生存率

リンパ節転移個数	1年生存率	5年生存率
3個未満	78.1%	45.1%
3個以上	22.2%	0%

Wilcoxon P=0.00009

はないが合併症の多い傾向もあり詳細な術前診断による術前治療の振り分けは有用である。

他方, salvage手術の1・5年生存率も61.1%・27.8%であり, これも直接比較はできないが, 同時期の切除できないで終わった症例が1年生存率17.5%, 5年生存例なしに比し有意に予後良好であり, 前述のごとく適応は厳格にするべきであるが治療法としては有効である(表1)。しかしながら, リスクの高い手術を行っても早期に再発する症例も少なくなく, 再発例の8割がsalvage手術後6カ月以内に再発している。また, 在院死亡, 他病死の2例を除き切除時郭清リンパ節に転移を有した症例は全例再発を認めた。

術前診断においてリンパ節転移個数により高度進行食道癌に振り分け, 術前治療を行ったが, 化学放射線治療後の手術に関してもリンパ節転移個数は予後に重要な因子であり, 術前予定化学放射線治療においてはリンパ節転移が3個以上であった症例と3個未満の症例で予後に差を認め, 前者が1・5年生存率22.2%・0%, 後者が78.1%・45.1%であった(表2)。一方, salvage手術では前述のようにリンパ節転移が1個でもある症例は他病死を除き全例再発し, リンパ節転移あり群が1・5年生存率33.3%・0%, 転移なし群が1・5年生存率88.9%・55.6%とリンパ節転移を認めない症例の予後は良好であったが転移陽性症例の予後は悲惨であった(表3)。

表3 salvage手術例リンパ節転移有無別生存率

リンパ節転移	1年生存率	5年生存率
なし	88.9%	55.6%
あり	33.3%	0%

Wilcoxon P=0.011

術後の再発形式を検討すると術前未治療の手術に比し, salvage手術ではリンパ節再発が減少する一方, 遠隔臓器転移が有意に増加した。リンパ節再発が1例のみであったのに対し, 8割が遠隔転移であった。

これらの結果より salvage手術においてリンパ節転移を有する症例に対しては8割の症例が術後6カ月以内に遠隔臓器転移再発を認め, 手術単独での予後延長は現状において期待しにくく, その適応は手術自体のリスクを含め慎重であるべきと考えられた。術前あるいは術後の化学療法の有効性の検討, またさらに侵襲を低減できるような手術術式自体の検討も必要である。術式に関しては salvage手術においても当科では3領域リンパ節郭清を積極的に行ってきたが, このように予後不良であった。Tomimuraら¹²⁾, 外村ら⁹⁾はR0の手術が予後因子となり, survival benefitが得られるとしているがR0であってもリンパ節転移陽性例ではこのように予後不良となる症例が存在するのも事実であり, 最適な手術法を模索する必要がある。しかしながら当科のこれまでの検討やKajiyamaらの報告¹⁶⁾においても小さなリンパ節にも転移は高率に存在し, リンパ節転移を手術前に正確に診断することは困難であることも事実であり, 当面は明らかにリンパ節転移陽性症例に対する縮小手術の可能性の模索から開始し, 明確な転移を認めていない症例に関してはこれまで通り積極的に3領域郭清を行いR0の手術を目指す予定である。

まとめ

根治照射後の salvage手術は当科における統合化した低侵襲化手術により手術死亡を認めず, 術後合併症では呼吸器合併症が多い傾向を有するも比較的安全に施行可能であった。しかしながら在

院死亡を1例、心嚢炎による他病死1例を認めており、その適応は慎重に決定する必要がある。また、再発の点からも55.6%に再発を認め、その8割が6カ月以内の再発であり、遠隔転移再発であった。手術時リンパ節転移陽性例は他病死の2例を除き全例再発しており、手術のリスクとともにリンパ節転移陽性症例の適応は慎重にすべきで、また術前化学療法、術後化学療法の意義なども今後の検討課題として残される。

文 献

- 1) Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* **326**: 1593-1598, 1992
- 2) al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al: Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* **15**: 277-284, 1997
- 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) Ohtsu A: Chemoradiotherapy for esophageal cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* **9**: 444-450, 2004
- 5) Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, 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
- 6) 小出義雄, 岡住慎一, 松原久裕・他: 食道癌における至適切除範囲の検討. *日消外会誌* **30**: 2088-2092, 1997
- 7) 小出義雄: 胸部食道癌集学的治療の研究. *千葉医学* **74**: 361-371, 1998
- 8) 岡住慎一, 吉永有信, 首藤潔彦・他: MD-CTによる食道癌 CRT 後の質的効果判定—3D 画像による手術シミュレーション—. *手術* **61**: 197-201, 2007
- 9) 外村修一, 日月裕司: 食道癌の CRT と salvage 手術. *癌と化療* **34**: 1379-1384, 2007
- 10) 落合武徳, 松原久裕: 胸部食道癌手術. *消外* **25**: 802-880, 2002
- 11) Swisher SG, Wynn P, Putnam JB, et al: Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* **123**: 175-183, 2002
- 12) Tomimura Y, Yano M, Takachi K, et al: Factors affecting the prognosis of patients with esophageal cancer undergoing salvage surgery after definitive chemoradiation. *J Surg Oncol* **93**: 422-428, 2007
- 13) Urschel JD, Sellke FW: Complications of salvage esophagectomy. *Med Sci Monit* **9**: RA173-180, 2003
- 14) 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
- 15) Matsubara H: Salvage surgery for esophageal carcinoma after definitive chemoradiation therapy. *Ann Thoracic Cardiovasc Surg* **13**: 293-295, 2007
- 16) Kajiyama Y, Iwamura Y, Tomita N, et al: Size analysis of lymph node metastasis in esophageal cancer: diameter distribution and assessment of accuracy of preoperative diagnosis. *Esophagus* **3**: 189-196, 2006

ORIGINAL ARTICLE

Masashi Kanai* · Shigemi Matsumoto*
Takahumi Nishimura · Yutaka Shimada · Go Watanabe
Toshiyuki Kitano · Akiko Misawa · Hiroshi Ishiguro
Kiyotsugu Yoshikawa · Kazuhiro Yanagihara
Satoshi Teramukai · Michihide Mitsumori
Tsutomu Chiba · Yoshiharu Sakai · Masanori Fukushima

Retrospective analysis of 27 consecutive patients treated with docetaxel/nedaplatin combination therapy as a second-line regimen for advanced esophageal cancer

Received: September 1, 2006 / Accepted: February 2, 2007

Abstract

Background. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of combination therapy with docetaxel and nedaplatin in advanced esophageal cancer as a second-line regimen in an outpatient setting.

Methods. Twenty-seven consecutive patients with advanced esophageal cancer who received docetaxel/nedaplatin combination therapy as a second-line regimen were retrospectively evaluated. The combination therapy consisted of intravenous administration of docetaxel 30 mg/m² and nedaplatin 40 mg/m² every 2 weeks.

Results. The patients received a median of 7.4 cycles of treatment (range, 2–25 cycles). No complete response was observed, and 3 of the 27 patients (11%) achieved partial responses. The disease control rate (partial response + stable disease) was 52%. The median survival time (MST) was 11.4 months. Severe hematological adverse events (grade 3–4) were: neutropenia ($n = 10$; 37%) and anemia ($n = 5$; 19%); there was neither febrile neutropenia nor grade 3–4 thrombocytopenia. Furthermore, no severe nonhematological adverse events or treatment-related deaths were observed.

Conclusion. Combination therapy of docetaxel with nedaplatin was safe and well tolerated; however, the development of more effective therapy is warranted to improve the prognosis of esophageal cancer.

Key words Docetaxel · Nedaplatin · Esophageal cancer · Chemotherapy

Introduction

The incidence of esophageal cancer is increasing in Western countries as well as in Japan. Interestingly, squamous cell carcinoma accounts for more than 90% of esophageal cancers in Japan, while adenocarcinoma has rapidly increased over the past decade and has now become the most common histological type in Western countries.^{1,2} In both histological subtypes, early lymphogenic and hematogenous spread is a common feature, resulting in the poor prognosis of this disease.³ Even patients with the earliest stage disease have a significant risk of recurrence. Thus, locoregional treatment is not sufficient to treat this highly lethal disease, and the development of effective systemic chemotherapy is urgently needed. A variety of chemotherapeutic regimens has been tested until now;^{4–6} however, no gold standard chemotherapy regimen has been established for advanced esophageal cancer. At present, a combination of cisplatin and continuous-infusion 5-fluorouracil (5-FU) is one of the most commonly used regimens, with a 25%–35% response rate in metastatic disease.^{3,7} The major problem of cisplatin-based chemotherapy lies in its nephrotoxicity. The use of this chemotherapy mandates large-volume hydration, which limits the management of this agent in an outpatient setting, and badly hampers the patient's quality of life.

Docetaxel has been proven to show antitumor activity against various cancers, including esophageal cancer.^{8–10} Clinical trials of single-agent docetaxel have demonstrated 20%–28% response rates for its use as a second-line regimen in advanced esophageal cancer.^{9,10}

M. Kanai · S. Matsumoto (✉) · T. Nishimura · T. Kitano ·
A. Misawa · H. Ishiguro · K. Yoshikawa · K. Yanagihara ·
M. Fukushima
Outpatient Oncology Unit, Kyoto University Hospital,
54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan
Tel. +81-75-751-4770; Fax +81-75-751-4772
e-mail: motocame@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Y. Shimada · G. Watanabe · Y. Sakai
Department of Surgery, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

S. Teramukai · M. Fukushima
Translational Research Center, Kyoto University Hospital, Kyoto,
Japan

M. Mitsumori
Department of Radiation Oncology and Image-Applied Therapy,
Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

T. Chiba
Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyoto University
Hospital, Kyoto, Japan

* These authors contributed equally to this study

Nedaplatin (*cis*-diammine-glycolate platinum) is a second-generation platinum derivative developed in Japan, and several *in vitro* studies have demonstrated that nedaplatin has equivalent antitumor activity to cisplatin, with less nephrotoxicity.^{11,12} Consistent with the results of the *in vitro* studies, nedaplatin in combination with other agents has shown modest antitumor activity for several human tumors, with less nephrotoxicity and gastrointestinal toxicity.^{13,14} These reports prompted us to use a combination of docetaxel with nedaplatin as a second-line regimen in patients with advanced esophageal cancer, because pretreated patients have poorer tolerance to second-line chemotherapy, and a less toxic treatment is desirable. Supporting our idea, at the time we started this combination therapy, several Japanese groups were also using docetaxel/nedaplatin combination regimens for treating advanced esophageal cancer, as well as for head and neck cancer. We carried out the present retrospective study to evaluate docetaxel/nedaplatin combination therapy as a second-line regimen in patients with esophageal cancer, and we report our findings here.

Patients and methods

Patients

Twenty-seven consecutive patients who received docetaxel/nedaplatin combination therapy as a second-line regimen at Kyoto University Hospital, between January 2004 and June 2006, were retrospectively analyzed. All the patients had histologically proven esophageal cancer with metastasis. Docetaxel/nedaplatin combination therapy was given if the patient met the following criteria: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0–2; adequate baseline bone marrow function (hemoglobin level, ≥ 8 g/dl; neutrophil count, $\geq 1000/\text{mm}^3$; and platelet count, $\geq 75000/\text{mm}^3$); adequate hepatic function (total bilirubin level, ≤ 1.5 mg/dl; and aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels, $\leq 3.0 \times$ the upper limit of normal); adequate renal function (serum creatinine level, ≤ 1.5 mg/dl); and written informed consent to receive chemotherapy at our hospital. Toxicities were graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE v 3.0). Measurable target lesions were assessed by the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).¹⁵

Treatment plan

Docetaxel 30 mg/m² (Taxotere; Aventis Pharma, Tokyo, Japan) was infused in 40 min, followed by nedaplatin 40 mg/m² (Aqupa; Shionogi Pharma, Tokyo, Japan) over 1.5 h, every 2 weeks. These doses were based on a phase I trial of chemotherapy using docetaxel and nedaplatin in chemotherapy-naïve patients with oral squamous cell carcinoma in Japan.¹⁵ That phase I trial recommended 60 mg/m² docetaxel and 100 mg/m² nedaplatin every 4 weeks in che-

motherapy-naïve patients. Because our treatment was to be repeated every 2 weeks in patients who had had prior chemotherapy, we adjusted the doses of docetaxel and nedaplatin to 30 mg/m² and 40 mg/m², respectively. Premedication with an H₂-blocker and dexamethasone, as well as post-therapy hydration with 500 ml saline was given for every administration. 5-HT₃ antagonists were added when the oncologist judged it necessary. If the neutrophil count was less than 1000/ μl or the platelet count was less than 75000/ μl on the day of administration, treatment was adjourned until the count recovered. The dose of docetaxel and nedaplatin was reduced by 20% when the oncologist judged it necessary, according to hematological and other toxicities observed in the previous course. Treatment was continued until disease progression, unacceptable adverse events, patient withdrawal, or death.

Follow-up evaluation

Standard radiological examinations, using computed tomography (CT) scans, were applied for response every 1 to 3 months. Tumor response was assessed based on RECIST.¹⁴ Metastatic lymph nodes within a previous radiation field and the primary lesion were also evaluated. Complete response (CR) was defined as the disappearance of all evidence of cancer, and partial response (PR) as a more than 30% reduction in the sum of the longest diameters of target lesions. Stable disease (SD) was defined as either a less than 30% reduction in the sum of the longest diameters of target lesions, or less than a 20% increase without any new lesions. Progressive disease (PD) was defined as more than a 20% increase in the sum of the longest diameters of target lesions or the appearance of new lesions. The best response achieved during the treatment course was reported.

Statistical methods

Overall survival was measured from the start of the treatment to the date of death. If the patients had not died, overall survival was censored on the last confirmed date of survival. Time to treatment failure (TTF) was measured from the start of the treatment to the date when the treatment was discontinued. The Kaplan–Meier method was used to estimate the overall survival curve. Survival time was censored at the last confirmation date if the patients were alive.

Results

Patient characteristics

Twenty-seven consecutive patients who received docetaxel/nedaplatin combination therapy as a second-line regimen at Kyoto University Hospital were evaluated for response, survival, and toxicity. Patient baseline characteristics are summarized in Table 1. The most common histological type was squamous cell carcinoma ($n = 26$; 96%), and there

Table 1. Patients' baseline characteristics

Characteristics	n (%)
Age (years)	
Median	62.5
Range	45–84
Sex	
Male	25 (93)
Female	2 (7)
ECOG performance status	
0	25 (93)
1	2 (7)
2	0
Histology	
Squamous cell carcinoma	26 (96)
Adenocarcinoma	1 (4)
Previous treatment	
Chemoradiotherapy	14 (52)
Chemoradiotherapy → surgery	5 (19)
Surgery → chemoradiotherapy	3 (11)
Surgery → chemotherapy	5 (19)
Evaluated lesions	
Lung	7 (23)
Liver	4 (13)
Lymph nodes	15 (50)
Others	4 (13)

Table 2. Tumor response

No. of patients	Response				Disease control rate (%)
	CR	PR	SD	PD	
27	0	3	11	13	52

CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; disease control rate. CR + PR + SD

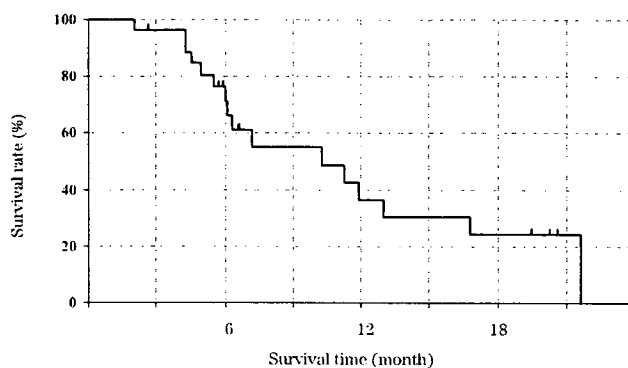
was one adenocarcinoma case. All patients had a history of prior treatment, consisting of chemoradiotherapy ($n = 14$), chemoradiotherapy/surgery ($n = 5$), surgery/chemotherapy ($n = 5$), and surgery/chemoradiotherapy ($n = 3$). A combination of cisplatin ($70\text{mg}/\text{m}^2$) on day 1 and continuous-infusion 5-FU ($700\text{mg}/\text{m}^2$ per day on days 1 through 5) had been repeated at 4-week intervals, with or without radiotherapy in 24 patients (89%). No patients had a history of prior chemotherapy containing docetaxel or nedaplatin.

Response and survival

Patients received a median of 7.4 cycles of treatment (range, 2–25 cycles). Response rates are summarized in Table 2. There was no CR, and 3 of the 27 patients (11%) achieved a PR. The disease control rate (PR + SD) was 52%. Twelve patients had measurable lymph nodes within the previous radiation field. Among these 12 patients, only one patient had another target size of lung. The response rates in these 12 patients were as follows; 1PR (8%), 9SD (75%) and 2PD (17%) field, PR, SD, and PD were observed in 1/12 (8%), 9/12 (75%), 2/12 (17%), respectively. When this article was submitted, 8 of the 27 patients were still alive. The overall survival of the 27 patients is shown in Fig. 1. The median survival time was 11.4 months (95% confidence interval

Table 3. Worst grade of toxicity per patient during all cycles: CTCAE v 3.0 grade [No. (%)]

Toxicity	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemia	10 (37)	8 (30)	4 (15)	1 (4)
Neutropenia	0	2 (7)	7 (26)	3 (11)
Febrile neutropenia	–	–	0	0
Leukopenia	0	9 (33)	7 (26)	0
Thrombocytopenia	7 (26)	1 (4)	0	0
Anorexia	14 (51)	3 (11)	0	0
Fatigue	14 (51)	2 (7)	0	0
Diarrhea	9 (33)	0	0	0
Nausea	5 (19)	2 (7)	0	0
Vomiting	3 (11)	1 (4)	0	0
Neuropathy-sensory	5 (19)	0	0	0

**Fig. 1.** Overall Survival for 27 patients

[CI], 6.8–18.7), the 1-year survival rate was 46.5% (95% CI, 25.0–68.0), and the median time to treatment failure (TTF) was 4.3 months (range, 1.0–20.2 months).

Toxicity

The docetaxel/nedaplatin combination therapy was generally safe and well tolerated. Dose reduction was required in 5 of the 27 patients (18.5%). Hematological and nonhematological toxicities are summarized in Table 3. The most common and severe, but reversible, toxicity of this combination therapy was neutropenia. Grade 3 and grade 4 neutropenia were observed in 7 (26%) and 3 (11%) patients, respectively. Febrile neutropenia was not observed in this study. Grade 3–4 anemia was observed in 5 (19%) patients. Anorexia and fatigue were the most common nonhematological toxicities (grade 1–2 anorexia, 62%; grade 1–2 fatigue, 58%). However, neither severe nonhematological adverse events (grade 3–4) nor treatment-related deaths were observed.

Discussion

A number of studies have reported on chemotherapy for advanced esophageal cancer; however, most of these re-

ports evaluated a first-line regimen for chemonaïve patients and only a limited number of studies focused on second-line chemotherapy for advanced esophageal cancer. The low incidence and poor prognosis of esophageal cancer also limit therapeutic trials for this disease. Among the limited number of studies focusing on second-line chemotherapy, several groups evaluated the efficacy of single-agent docetaxel for advanced esophageal cancer. Two independent studies, from France and Japan, reported overall response rates of 28% and 20%, respectively, with single-agent docetaxel at 70–100 mg/m² every 3 weeks.^{9,10} Because pre-treated patients have poorer tolerance to second-line chemotherapy, lower toxicity, as well as efficacy, is an important factor when considering the second-line chemotherapy. By combining nedaplatin at 40 mg/m² with docetaxel at 30 mg/m² every 2 weeks, we expected less toxicity, with preserved efficacy. In our current study, we observed a partial response (PR) in 3 of the 27 patients (11%), a disease control rate (PR + SD) of 52%, a 1-year survival rate of 46.5% and the MST of 11.4 months.

On the other hand, this combination regimen demonstrated less nephrotoxicity and gastrointestinal toxicity, as we expected. Only 37% of the patients developed grade 3–4 neutropenia and neither febrile neutropenia nor treatment-related deaths were observed in this study. Interestingly, while we were revising this manuscript, Osaka et al.¹⁶ reported the feasibility of docetaxel/nedaplatin combination therapy for patients with recurrent esophageal cancer. Their regimen consisted of docetaxel 30 mg/m² and nedaplatin 40 mg/m² every 2 weeks, which was completely consistent with the regimen in our study. They evaluated 28 patients with recurrent esophageal cancer who had had prior chemotherapy, and they reported a response rate of 39.3%, with one complete response and an MST of 8.5 months. They also noted that the toxicity was relatively low and that this regimen could be safely managed in an outpatient setting. Table 4 summarizes the results of second-line chemotherapy using docetaxel/nedaplatin combination therapy for advanced esophageal cancer. The docetaxel/nedaplatin combination appears to have a modest effect on advanced esophageal cancer, with less toxicity however, we must be cautious in interpreting these results, because both our study and that of Osaka et al.¹⁶ are retrospective, with a small sample size. Furthermore, because of the lack of phase I studies, the dose-finding method was not scientific

in either of the studies, and the lower toxicity observed with this regimen may be attributable to the low dose intensity. However, a recent phase I study from another group (Abe et al.¹⁷) reported a recommended dose of 30 mg/m² docetaxel and 30 mg/m² nedaplatin every 2 weeks for advanced esophageal cancer. That report scientifically supports the dose used in our regimen.

References

- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. (2001) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 51:15–36. Erratum in: *CA Cancer J Clin* 2001 Mar–Apr: 51:144
- Foundation for promotion of cancer Research (2001) Cancer Statistics in Japan Editorial Board. Tokyo, Japanese National Cancer Center
- Enzinger PC, Ilson DH, Kelsen DP (1999) Chemotherapy in esophageal cancer (review). *Semin Oncol* 26(5 Suppl 15):12–20
- Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, et al. (1994) Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 86:1086–1091
- Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, et al. (1999) Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 17:3270–3275
- Conroy T, Etienne PL, Adenis A, et al. (2002) European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. Vinorelbine and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus: response, toxicity, quality of life and survival. *Ann Oncol* 13:721–729
- Hayashi K, Ando N, Watanabe H, et al. (2001) Phase II evaluation of protracted infusion of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG) Trial (JCOG9407). *Jpn J Clin Oncol* 31:419–423.
- Trudeau ME (1996) Docetaxel: a review of its pharmacology and clinical activity. *Can J Oncol* 6:443–457
- Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al. (2004) A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol* 15:955–959
- Metges J, Hennequin C, Ychou M, et al. (2001) Docetaxel as a second line chemotherapy in metastatic esophageal cancer: a French study. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 20:160a (Abstr 635)
- Sasaki Y, Shinkai T, Eguchi K, et al. (1991) Prediction of the anti-tumor activity of new platinum analogs based on their ex vivo pharmacodynamics as determined by bioassay. *Cancer Chemother Pharmacol* 27:263–270
- Alberts DS, Fanta PT, Ruuing KL, et al. (1997) In vitro phase II comparison of the cytotoxicity of a novel platinum analog, nedaplatin (254-S), with that of cisplatin and carboplatin against fresh, human ovarian cancers. *Cancer Chemother Pharmacol* 39:493–497.
- Kurata T, Tamura K, Yamamoto N (2004) Combination phase I study of nedaplatin and gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 90:2092–2096.
- Kurita H, Yamamoto E, Nozaki S, et al. (2004) Multicenter phase I trial of induction chemotherapy with docetaxel and nedaplatin for oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 40:1000–1006.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92:205–216
- Osaka Y, Takagi Y, Hoshino S, et al. (2006) Combination chemotherapy with docetaxel and nedaplatin for recurrent esophageal cancer in an outpatient setting. *Dis Esophagus* 19:473–476
- Abe T, et al. (2005) A phase I trial of docetaxel/nedaplatin combination therapy for advanced esophageal cancer. The 59th Annual Meeting of the Japan Esophageal Society, Tokyo, June 2005

Table 4. Results of second-line chemotherapy with a combination of docetaxel/nedaplatin for advanced esophageal cancer

	Our report	Osaka et al. ¹⁶
No. of patients	27	28
Response rate	11%	39%
MST (months)	11.4	8.5
Grade 3–4 leukopenia	7/27 (26%)	2/28 (7.1%)
Grade 3–4 anemia	5/27 (19%)	1/28 (3.6%)
Grade 3–4 thrombocytopenia	0/27 (0%)	0/28 (0%)

特集

食道癌に対する集学的治療

cStage III, IV 食道癌に対する集学的治療

矢野 雅彦*1 高地 耕*1 本告 正明*1 岸 健太郎*1
宮代 勳*1 後藤 邦仁*1 能浦 真吾*1 江口 英利*1
山田 晃正*1 大植 雅之*1 大東 弘明*1 石川 治*1
今岡 真義*1

Multidisciplinary Therapy for UICC cStage III/IV Esophageal Cancer: Yano M*1, Takachi K*1, Motoori M*1, Kishi K*1, Miyashiro I*1, Goto K*1, Noura S*1, Eguchi H*1, Yamada T*1, Ohue M*1, Ohigashi H*1, Ishikawa O*1 and Imaoka S*1 (*1Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases)

The patients with advanced esophageal cancer have poor prognosis and need multidisciplinary therapy. We retrospectively analyzed the prognosis of patients with cStage III/IV esophageal cancer who were treated with neoadjuvant chemotherapy. The responders showed downstaging of the diseases, fewer metastatic nodes and better survival as compared with surgery alone patients, whereas non-responders showed poorer survival. We also analyzed the prognostic factors in curatively resected patients after concurrent chemoradiotherapy. Multivariate analysis identified the grade 3-4 leucopenia as the only significantly poor prognostic factor. Because the neoadjuvant therapy may worsen the prognosis of non-responders, methods for avoiding demerit in non-responders should be developed.

Key words: Esophageal Cancer, Multidisciplinary therapy, Chemoradiotherapy, Neoadjuvant Chemotherapy

Jpn J Cancer Clin 53(1): 17~21, 2007

はじめに

食道は縦隔内の狭いスペースを大動脈、気管、気管支に隣接して走行するため、進行癌では容易にこれら重要臓器に浸潤する。また食道癌は胃癌や大腸癌など他の消化器固形癌に比べて比較的早期から広範にリンパ節転移を生じやすく、リンパ節転移も重要な予後規定因子である。すなわちT4、高度N(+)食道癌の予後はきわめて不良であり外科手術単独では限界があり、集学的治療が必要である¹⁻³⁾。

われわれの施設では、これまで基本的にはT4食道癌に対しては術前化学放射線療法を、高度

N(+)食道癌に対しては術前化学療法を行い responderにおいては良好な成績を得てきた⁴⁻⁶⁾。

今回、これら術前治療を行った後に手術を施行した症例の予後を解析し、術前療法の功罪を検討する。

2. cStage III, IV 症例に対する術前化学療法の有用性

1994年1月より2003年12月までに当施設で切除した胸部食道癌471例のうち、UICC cStage IIIまたはIVで術前化学療法施行後に根治術を行った84例(FAP群)と同時期に術前治療なしで手術を先行した111例(Surg群)を対象とした。術前画像診断で遠隔臓器転移陽性例は除外した。術前化学療法としてはFAP療法(5-

*1 大阪府立成人病センター消化器外科

FU 700 mg / m² day1 - 7, CDDP 70 mg / m² day1, adriamycin 35 mg / m² day1) を2クール施行した. 切除標本における主腫瘍の組織学的効果が Grade 1b-3 を responder, Grade 0-1a を non-responder, また治療前 cStage に比べ切除後 pStage が若くなったものを downstage ありと定義した. 表1にFAP群とSurg群の臨床病理学的背景の比較を示す. Retrospective な比較のためFAP群に有意にT4が多くみられT因子に偏りがあるが, その他の因子には両群間で有意差は

表1 cStage III/IV 症例の背景比較

		FAP	Surgery	
性別	M/F	70/14	100/11	P=0.16
年齢		60.3±7.4	62.5±9.2	P=0.07
占居部位	Ut/Mt/Lt	11/46/27	15/53/43	P=0.59
組織型	well SCC	13	19	P=0.68
	mod SCC	57	67	
	por SCC	12	20	
	others	2	5	
	治療前 T	cT1	2	
	cT2	4	13	
	cT3	24	74	
	cT4	54	15	
治療前 N	cN0	7	4	P=0.82
	cN1	18	33	
	cM1a	20	25	
	cM1b	39	49	
治療前 Stage	III	25	37	
	IVA	20	25	
	IVB	39	49	

なかった. 図1は, これら2群の生存曲線の比較であるが, FAP群, Surg群の間に有意差はみられない. しかしFAP群を組織学的効果の程度により Responder群と Non-responder群に分けて比較すると, Responder群はSurgery群より有意に予後が良好であるが, Non-responder群は逆にSurg群に比べ有意に予後不良であった.

Responder群と Non-responder群, Surg群の病理組織所見を比較すると, Responder群はSurg群に比べ有意にpStageが若く, リンパ節転移個数が少なく, 脈管侵襲の軽度の症例が多いが, Non-responder群ではSurg群とほぼ同様であった(表2).

この結果から, FAP療法は単に元々予後の良好な集団と予後不良な集団を選別しただけなのか, それともFAP療法によりResponder群ではdownstagingが起こり予後が改善したが Non-responder群ではstageの変化はないにも関わらずFAP療法により予後を悪化させたのではないかという疑問が生じる.

3. FAP群と手術先行群の同pStage同士での比較

そこで次にFAP群の予後をpStage別に検討した. 比較対象として術前治療なしで手術を行った症例の予後を同じpStage同士で比較した(図2). pStage 0-IではFAP群, Surg群に差はないが, pStage IIではFAP群の方が良好であっ

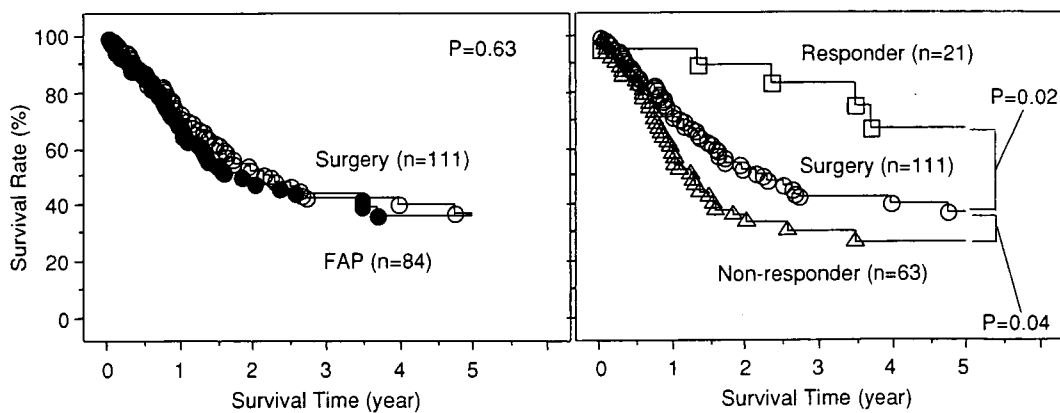


図1 FAP群とSurgery群の予後比較

表2 Responder, Non-responder, Surg 群における組織学的進行度

	Responder (n=21)	Non-responder (n=63)	Surgery (n=111)	P-value
pStage 0/I	4(19.0%)	0(0 %)	1(0.9%)	R vs N 0.0003, N vs S 0.50, R vs S 0.0004
II	6(28.6%)	5(7.9%)	10(9.0%)	
III	5(23.8%)	17(27.0%)	35(31.5%)	
IV	6(28.6%)	41(65.1%)	65(58.6%)	
転移個数 0個	7(33.3%)	4(6.3%)	12(10.8%)	R vs N 0.0003, N vs S 0.10, R vs S 0.003
1~3個	9(42.9%)	22(34.9%)	41(36.9%)	
4~7個	4(19.0%)	11(17.5%)	29(26.1%)	
8個以上	1(4.8%)	26(41.3%)	29(26.1%)	
ly 0~1	15(71.4%)	22(34.9%)	45(40.5%)	R vs N 0.004, N vs S 0.46, R vs S 0.009
2~3	6(28.6%)	41(65.1%)	66(59.5%)	
v 0~1	21(100%)	29(46.0%)	69(62.2%)	R vs N <0.0001, N vs S 0.06, R vs S 0.0002
2~3	0(0 %)	34(54.0%)	42(37.8%)	

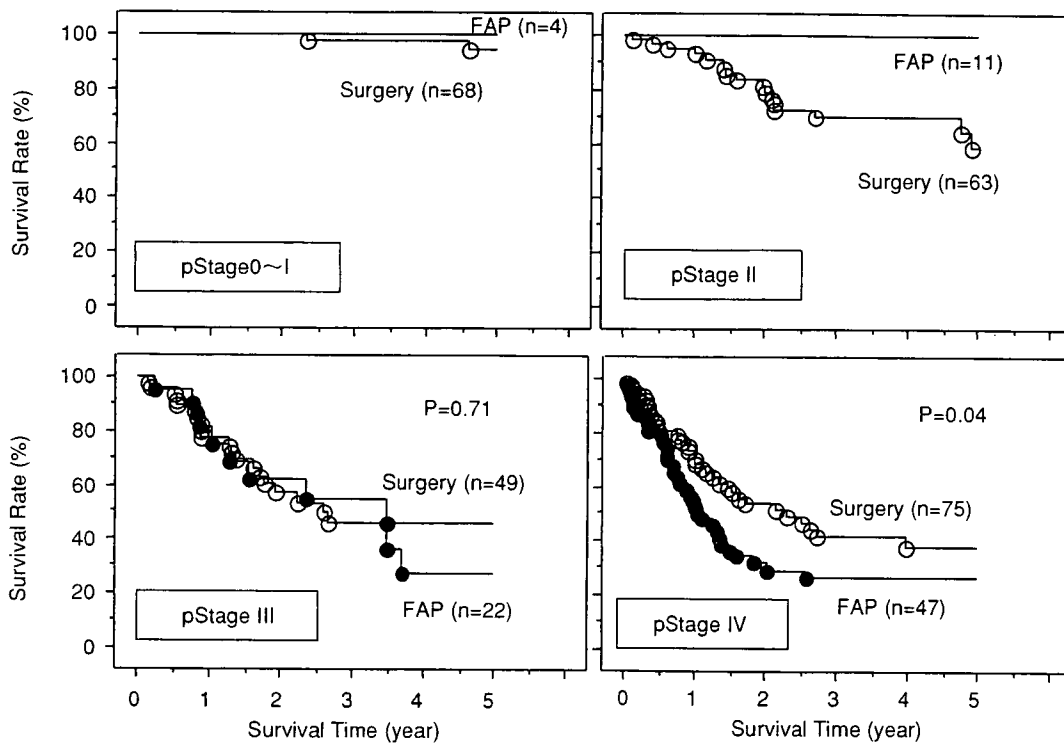


図2 pStage 別の予後比較

た. 逆に pStage IV では Surg 群の方が有意に予後良好であった. 以上の結果より, FAP により downstaging した場合には, 同じ pStage の Surg 群よりも予後が良好であるのに対し, FAP により downstaging しなかった症例 (pStage IV) では Surg 群よりもさらに予後が不良であることを示している. すなわち FAP により responder

は予後が改善するが Non-responder は逆に悪化する可能性があることを示唆している. 同様のことがリンパ節転移個数についてもいえる (図3). FAP 群の n0 症例は全例生存しておりきわめて予後が良好であった. 一方, n(+) 症例では, 転移個数に関わらず FAP 群の方が Surg 群より予後不良の傾向がみられた. これは FAP は

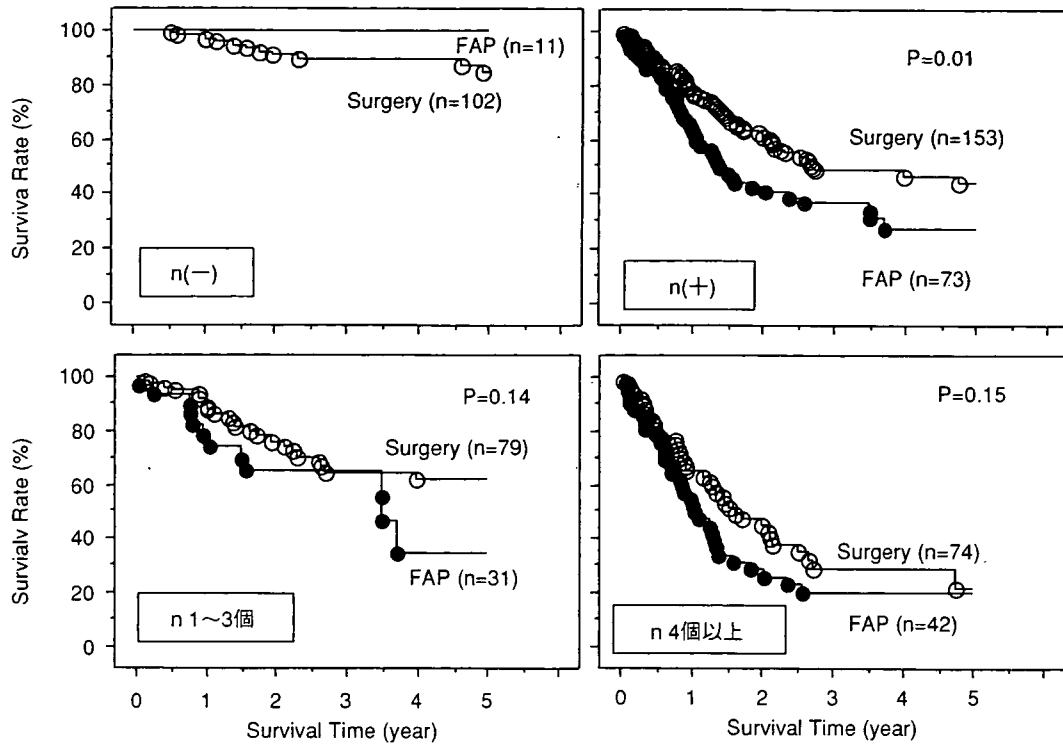


図3 リンパ節転移個数と予後

responder には merit があるが non-responder には demerit となる可能性を示唆している。

4. 前化学放射線療法施行例における予後規定因子の検討

われわれの施設では、局所進行 T4 食道癌に対しては術前化学放射線療法を行い、responder には手術を行ってきた。切除例を対象に術前化学放射線療法の効果、毒性の予後に及ぼす影響を検討した。対象は1985年1月から2003年に12月までに、術前診断 T4 N(Any) M0 の食道扁平上皮癌で術前CRT後根治手術が施行された42例である。放射線は40 Gyを照射し、併用化学療法はFPまたはFAPとした。臨床病理学的諸因子の中から予後を規定する因子を単変量解析にて検討した(表3)。その結果、従来よりある諸家の報告と同様に^{7,8)}、腫瘍に対する化学放射線療法の組織学的効果(grade 1~2/grade 3, p=0.03)が有意な予後因子であることがわかった。また、これに加えて好中球減少(grade 1~2/grade 3~

表3 予後因子—単変量解析—

臨床病理学的因子	N=42	P-value
性別(男/女)	35/7	0.67
年齢(60歳以上/60歳未満)	20/22	0.21
CRT 完遂/非完遂	37/5	0.13
CRT 治療期間(2.1 M 以下/2.2 M 以上)	24/18	0.25
臨床効果(CR+PR/NC)	35/7	0.78
組織学的 T (T0~2/T3~4)	23/19	0.11
組織学的 N (N0/N1)	17/25	0.72
組織学的 Stage (stage 0~IIA/IIB~III)	14/28	0.33
組織学的効果(grade 1~2/grade 3)	33/9	0.03
好中球減少(grade 0~2/grade 3~4)	24/18	0.02
腎毒性(grade 0/grade 1~3)	28/14	0.26
消化器毒性(grade 0/grade 1~3)	15/27	0.25

4, p=0.02) も有意な予後因子であることが明らかとなった(図4)。多変量解析では、好中球減少のみが唯一の予後因子として残った(表4)。