

図4 好中球減少、組織学的効果と予後

表4 予後因子—多変量解析—

臨床病理学的因子	OR	95% CI	P-value
組織学的効果 (grade 1~2/grade 3)	3.788	0.868~ 16.527	0.076
好中球減少 (grade 0~2/grade 3~4)	0.472	0.162~ 0.998	0.049

まとめ

当施設における高度進行食道癌に対する集学的治療の成績を retrospective に検討した。cStage III, IV 症例に対する術前 FAP 化学療法に関しては、術前治療により downstaging が得られた有効例では、同じ pStage の術前無治療群に比べて有意に長期予後が改善する。しかし、一方で downstaging が得られなかった無効例では、同じ pStage の手術単独群に比べて予後が不良となる可能性がある。また、術前化学放射線療法に関しては、従来より指摘されている組織学的効果以上に、治療による骨髄毒性が強い予後規定因子であり、骨髄毒性が高度な症例の予後は著しく不良であった。この理由については骨髄毒性と関連した免疫低下が関与している可能性があり、今後の検討が必要である。いずれにしても高度進行食道癌に対する術前治療は、non-responder にとっては予後を悪化させる危険性もあり、将来的には non-responder を除外する感受性試験の確立や、術前治療による骨髄毒性を軽減するような手段の

開発が望まれる。

文献

- 1) Sugimachi K, Inokuchi K, Kuwano H, et al: Patterns of recurrence after curative resection for carcinoma of the thoracic part of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 157: 537-540, 1983
- 2) Goseki N, Koike M, Yoshida M: Histopathologic characteristics of early stage esophageal carcinoma. *Cancer* 69: 1088-1093, 1992
- 3) Iizuka: Surgical treatment for A3 esophageal carcinoma. *Kyobu Geka* 80: 822-827, 1980 (in Japanese)
- 4) Yano M, Tsujinaka T, Shiozaki H, et al: Concurrent chemotherapy (5-fluorouracil and cisplatin) and radiation therapy followed by surgery for T4 squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 70: 25-32, 1999
- 5) Yano M, Yasuda T, Miyata H, et al: Correlation between histological effects on the main tumors and nodal status after chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 89: 244-250, 2005
- 6) 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: 158-63, 2006
- 7) Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, et al: Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report. *J Clin Oncol* 11: 1118-1123, 1993
- 8) Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al: Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma: clinicopathologic correlations. *Cancer* 73: 2680-2686, 1994

A Retrospective Study of Definitive Chemoradiotherapy for Elderly Patients With Esophageal Cancer

Satoshi Takeuchi, MD,* Atsushi Ohtsu, MD,* Toshihiko Doi, MD,* Takashi Kojima, MD,*
Keiko Minashi, MD,* Kiyomi Mera, MD,* Tomonori Yano, MD,* Makoto Tahara, MD,*
Manabu Muto, MD,* and Keiji Nihei, MD†

Objective: The efficacy and safety of definitive chemoradiotherapy (CRT) for elderly patients with esophageal cancer have not been fully elucidated yet. We conducted a retrospective comparison of the outcomes of CRT between elderly and nonelderly patients with Stage II–III (non-T4) esophageal cancer.

Methods: There were 33 elderly (aged over 71) patients and 145 nonelderly (aged under 70) patients who fulfilled the selection criteria. The treatment consisted of the continuous infusion of fluorouracil (5-FU) and the intravenous infusion of cisplatin (CDDP) combined with 60 Gy of radiation.

Results: Although the CR rate was almost identical between the 2 groups (63.6% vs. 63.4%, respectively), the recurrence rate after CR was higher in the elderly patients group than in the nonelderly patients group (47.6% vs. 33.7%, $P = 0.32$). The elderly patient group showed a significantly inferior survival in comparison to the nonelderly patient group with a median survival time (14.7 months vs. 35.1 months, $P = 0.01$). Discontinuations at the end of CRT were more frequent in the elderly patient group than in the nonelderly patients (57.6% vs. 17.3%, $P = 0.01$). In addition, over Grade 3 hematologic adverse events were more frequently observed in elderly patients than in nonelderly patients. There were no obvious differences in patients who died of causes other than primary disease.

Conclusion: This retrospective analysis revealed a significantly inferior efficacy even in selected elderly patients. Although improving the dose intensity of CRT should be desirable even in elderly patients, it seems to be difficult because of more substantial toxicity in elderly patients.

Key Words: definitive chemoradiotherapy, elderly patients, esophageal cancer

(*Am J Clin Oncol* 2007;30: 607–611)

From the Divisions of *Digestive Endoscopy and Gastrointestinal Oncology and †Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan.

Reprints: Satoshi Takeuchi, MD, Division of Digestive Endoscopy and Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, 277-8577, Japan. E-mail: stakeuch@east.ncc.go.jp.

Copyright © 2007 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0732-3732/07/3006-0607

DOI: 10.1097/COC.0b013e3180ca7c84

Esophageal cancer is still a virulent disease. In Japan, the cancer incidence of esophageal cancer was 14,830 in 1999. The number of esophageal cancer death was estimated to be 11,172 in 2004. The mortality rate for Japanese patients with esophageal cancer was 3.55% of all deaths due to malignant neoplasms in 2001. About 30% of those arose from elderly patients who were over 71 years of age. The number of esophageal cancers in elderly patients is therefore expected to increase in the near future as the number of elderly individuals increases.

Surgery is still the mainstay treatment of esophageal cancer. A radical surgical resection with so-called three-field nodes dissection has achieved a favorable survival in Japan.¹ The indications for such radical surgery, however, are not well defined particularly for elderly patients. Definitive chemoradiotherapy (CRT) is now considered to be the standard treatment modality for patients who are medically unfit for surgery or who desire to preserve their organ function. There have been many reports regarding the treatment results of definitive CRT by cisplatin (CDDP) and 5-fluorouracil (5-FU).^{2–7} However, there have so far been few reports on definitive CRT in elderly patients.

In general, elderly patients have limitations in their ability to tolerate intensive treatments such as CRT in comparison to nonelderly patients because of medical comorbidities and reduced functional reserve of organs. In addition, the dose and schedule of CRT are based on the results from the clinical studies which have usually targeted nonelderly patients. The adequate dose and schedule for elderly patients thus have not yet been clearly determined based on clinical studies. Because elderly patients tend to have more serious adverse events, sometimes resulting in excessive dose reduction, elderly patients may therefore receive treatment which may be an inappropriately reduced dose.⁸ However, even elderly patients may be suitable candidates for intensive treatment.

To clarify efficacy and safety for elderly patients, particularly those who are considered to be suitable candidates for definitive CRT by CDDP and 5-FU, we conducted a retrospective comparison of the treatment results between elderly and nonelderly patients groups.

PATIENTS AND METHODS

Selection Criteria

The subjects were recruited from the database of patient with newly diagnosed esophageal cancer at the National Cancer Center Hospital East between August 1992 and October 2002. We used an aged over 71 years as the cutoff point for defining elderly patients in this study.

The patients were selected according to the following selection criteria: 1) histologically confirmed squamous cell carcinoma (SCC); 2) Clinical Stage II or III except for T4 disease in UICC-TNM staging; 3) Eastern Cooperative Oncology Group scale performance status (PS) 0 or 1; 4) adequate organ function; and 5) thoracic esophageal cancer. The exclusion criteria were as follows: 1) prior therapy for esophageal cancer, 2) other malignant tumors except for early stage, and 3) uncontrollable serious complications.

There were 725 patients (elderly 150 patients, nonelderly 575 patients) who were newly diagnosed with esophageal cancer. Of these patients, 58 elderly and 198 nonelderly patients were classified as Stage II or III (except for T4). There was 1 colon cancer patient in the elderly patient group and 2 laryngeal and 1 lung cancer in nonelderly patient group, although each clinical stage was unknown. Finally, 33 (56.9%) elderly patients and 145 (73.2%) nonelderly patients fulfilled selection criteria and were included in our analysis.

Pretreatment Evaluation

Routine pretreatment evaluations included endoscopy of the upper gastrointestinal tract, and computed tomography of the neck, chest, and abdomen. Endoscopic ultrasonography and bronchoscopy were optional. The clinical stages were based on the UICC (International Union Against Cancer tumor-node-metastasis system) TNM classification of malignant tumors, 1997.

Treatment Schedule

The dose and schedule of the concurrent CRT delivered to the patients have been previously reported in detail by our institution. Briefly, the treatment consisted of the intravenous infusion of CDDP 40 mg/m² on days 1 and 8, and the continuous infusion of 5-FU 400 mg/m² on day 1 to 5 and 8 to 12. This schedule was repeated twice every 5 weeks. Concurrent radiation therapy was performed up to 60 Gy in 30 fractions during an 8-week period with a 2-week break in the middle. For responders, additional chemotherapy consisted of the intravenous infusion of CDDP 80 mg/m² on day 1 and then the continuous infusion of 5-FU 800 mg/m² on days 1 to 5 was repeated twice every 4 weeks. Radiation therapy was delivered with megalovoltage equipment using anterior-posterior opposed fields, including the primary tumor and the regional nodes as far as possible.

Response and Toxicity Evaluations

The objective response was evaluated according to World Health Organization response criteria for measurable lesions.⁹ The method for evaluating the response included physical examination, blood test, endoscopy (including bi-

opsy), neck and chest and abdomen CT, and toxicity. A complete response (CR) for the primary tumor was defined as the complete disappearance of all signs of active tumor with a negative biopsy and lasting for 4 weeks or longer.

The method for evaluating the response and toxicity included physical examination, blood test, endoscopy (including biopsy), neck, chest, and abdominal CT. Follow-up examinations after completing CRT were basically conducted every 3 months in the first year and then every 6 months thereafter using esophagoscopy and a CT scan. Toxicity was evaluated by the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), version 2.0.¹⁰

Statistics

The average dose per 1 week during CRT (8 weeks) was calculated as the dose intensity (DI). The planned DI (PDI) which was calculated beforehand was 20 mg/m² week in CDDP, and 1000 mg/m² week in 5-FU, respectively. The relative dose intensity (RDI) was calculated in the ratio of actual DI to PDI. The overall survival was measured from the date initiating the treatment to either the date of death or the date of the last patient contact when the patient was still alive. We estimated the survival curves using the Kaplan-Meier method and then compared these 2 groups with the log-rank test. For the categorical data, group comparisons were based on the Mann-Whitney *U* test. Statistical analyses were performed using the StatView version 5.0.1 software program (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

Patient Characteristics

The patient characteristics are listed in Table 1. There was a tendency that the elderly patient group included more PS1 patients and Stage II patients (33.3% and 54.5%, respectively) than the nonelderly patient group (16.6% and 42.8%, respectively). There were no patients over 80-year-old in the elderly patient group. The elderly patient group tended to have more comorbid diseases at baseline than the nonelderly patient group (39.4% vs. 23.4%, respectively), although those diseases had been mostly controlled with or without drug medication.

Efficacy

Table 2 shows the efficacy outcomes of both groups. Almost identical CR rates were observed between the 2 groups, namely, 63.6% for the elderly and 63.4% for the nonelderly patients groups. However, a higher recurrence rate after achieving CR was observed in the elderly patient group (47.6%) than in the nonelderly patient group (33.7%), although the difference was not statistically significant. The median follow-up period was 57.0 months for the surviving patients. Figure 1 shows the survival curves of both groups indicated a significantly inferior survival in the elderly group than in the nonelderly group (14.7 months vs. 35.1 months, *P* = 0.01). Table 3 shows the survival results of both groups. The same inferior results in the elderly patients were seen regarding

TABLE 1. Patient Data

	Elderly (71+ years) Patients [no. (%)]	Nonelderly (≤70 years) Patients [no. (%)]
Patients	33 (100)	145 (100)
Gender		
Male	31 (93.9)	130 (89.7)
Female	2 (6.1)	15 (10.3)
Age (yr)		
Median age	74	61
Range	71-79	39-70
Performance status		
0	22 (66.7)	121 (83.4)
1	11 (33.3)	24 (16.6)
Tumor site		
Upper	7 (21.2)	31 (21.3)
Middle	17 (51.5)	75 (51.7)
Lower	9 (27.3)	39 (26.9)
Histologic type of SCC		
Well/moderately differentiated	24 (72.7)	113 (77.9)
Poorly differentiated	9 (27.3)	32 (22.1)
T stage		
1	2 (6.1)	6 (4.1)
2	2 (6.1)	27 (18.6)
3	29 (87.8)	112 (77.2)
N		
0	14 (43.1)	45 (31.0)
1	19 (56.9)	100 (69.0)
Clinical stage		
II	18 (54.5)	62 (42.8)
III (non-T4)	15 (45.5)	83 (57.2)
Comorbid diseases*		
Total	13 (39.4)	34 (23.4)
Hypertension	8 (24.2)	14 (9.7)
Diabetes	2 (9.1)	10 (6.9)
Heart diseases	1 (3.0)	9 (6.2)
Lung diseases	1 (3.0)	2 (1.4)
Others	5 (15.2)	5 (3.4)

*Including duplication.

the median survival time (MST) as well as the 3- and 5-year survival rates.

Compliance

The treatment compliance in each group is shown on Table 4. Nineteen of the 33 elderly patients (57.6%) did not receive additional chemotherapy after CRT segment, whereas such discontinuations were seen in only 25 patients (17.3%) in the nonelderly group. The reasons for discontinuing chemotherapy in the 19 elderly patients were as follows: 10 due to toxicity from CRT, 3 due to disease progression, 3 due to patient refusal, 1 due to progression of dementia, 1 due to cessation of follow-up, and 1 due to unknown reasons. Patients who required dose reduction during CRT were more frequently seen among the elderly patients (33.3%) than

TABLE 2. Response and Recurrence Results

	Elderly Patients [% (no.)]	Nonelderly Patients [% (no.)]	P
CR rate	% (No.)	% (No.)	
Total	63.6 (21)	63.4 (92)	0.98
Stage II	39.4 (13)	29.7 (43)	0.38
Stage III (non-T4)	24.2 (8)	33.8 (49)	0.39
Recurrence rate after CR			
Total	47.6 (10)	33.7 (31)	0.32
Stage II	23.8 (5)	14.1 (13)	0.49
Stage III (non-T4)	23.8 (5)	19.6 (18)	0.76

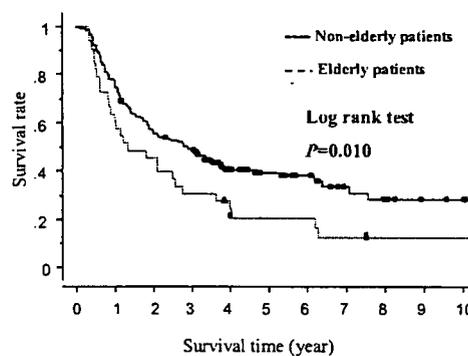


FIGURE 1. The survival curves of both groups indicated a significantly inferior survival in the elderly group than in the nonelderly group (14.7 months vs. 35.1 months, P = 0.01).

TABLE 3. Survival Results

	No. of Patients	MST (Mo)	3-Year Survival (%)	5-Year Survival (%)
Elderly patients				
Stage II	18	14.2	33.3	27.8
Stage III (non-T4)	15	19.1	26.7	10.0
Total	33	14.7	29.3	21.4
Nonelderly patients				
Stage II	62	65.3	57.4	50.2
Stage III (non-T4)	83	30.1	42.8	32.3
Total	145	35.1	49.4	39.6

MST indicates median survival time.

among the nonelderly patients (10.3%). These reductions in the chemotherapy doses ranged from 20% to 30%. Only a slight difference in RDI was observed between the 2 groups: RDI for CDDP and 5-FU was 0.92 in the elderly patient group versus 0.96 in the nonelderly patient group.

Planned radiation therapy was completed in 31 of 33 patients (93.9%) in the elderly patient group and in 143 of 145 patients (98.6%) in the nonelderly patient group, respectively.

Adverse Events

The adverse events over grade 3 are listed in Table 5. Hematologic adverse events were more frequently seen in the

TABLE 4. Compliance

	Elderly Patients	Nonelderly Patients	P
Number of completed chemotherapy courses [% (no.)]			
1 course	3.1 (1)	2.1 (3)	0.74
2 courses	54.5 (18)	15.2 (22)	<0.001
3 courses	9.1 (3)	14.5 (21)	0.41
4 courses	33.3 (11)	68.3 (98)	0.001
Dose reduction during CRT [% (no.)]	33.3 (11)	10.3 (15)	0.04
Radiation therapy completed [% (no.)]	93.9 (31)	98.6 (143)	0.68
Dose intensity during CRT (mg/m ² per week)			
CDDP	18.5	19.2	
5-FU	924	960	
Relative dose intensity during CRT			
CDDP	0.92	0.96	
5-FU	0.92	0.96	

TABLE 5. Grade 3/4 Adverse Events

	Elderly Patients [% (no.)]	Nonelderly Patients [% (no.)]	P
Leucopenia	70.0 (23)	49.7 (72)	0.042
Anemia	51.5 (15)	17.9 (26)	0.001
Thrombocytopenia	33.3 (11)	18.6 (27)	0.063
Nausea and vomiting	6.1 (2)	2.8 (4)	0.34
Stomatitis	6.1 (2)	2.1 (3)	0.21
Esophagitis	9.1 (3)	6.2 (9)	0.55
Renal dysfunction	0 (0)	6.2 (9)	0.14
Treatment-related death	0 (0)	0.7 (1)	0.63

elderly patients than in the nonelderly patients, although these events were mostly manageable. All other adverse events were under Grade 2 in most cases.

Causes for Death

There were no obvious differences in patients who died of causes other than primary disease: 6.9% (2 of 27 dead patients) in the elderly patient group and 7.8% (7 of 90 dead patients) in the nonelderly patient group, respectively. Two patients in the elderly patient group died of other causes: 1 patient due to cerebral events and another due to pneumonia. On the other hand, 7 patients in non-elderly patient group died of other causes: 2 due to pneumonia, 1 due to myocardial infarction, 1 due to other cancer, 1 due to suicide, and 2 due to unknown reasons.

DISCUSSION

A randomized Phase III trial has been conducted in elderly patients with lung cancer.¹¹ That trial showed single-agent chemotherapy improved survival of elderly patients.

Pignon et al¹² described age has no impact on toxicity of curative thoracic radiotherapy for elderly patients. There are little clinical data about definitive CRT for elderly patients with esophageal cancer. A Phase III trial by Herskovic et al² included 28 of 121 patients older than 70 years. While this trial included elderly patients, it did not specifically report toxicity or efficacy in elderly compared with nonelderly patients and did not reach any conclusions about whether CRT should be used in elderly patients. Thus elderly patients (age, >71 years) have historically been excluded from many clinical studies evaluating esophageal cancer treatment. As a result, treatment for elderly patients is poorly defined. The age cutoff to define the elderly patients still remains controversial. Various cutoff points have been used in each study. Over 30% of esophageal cancer arises from patients older than 71 years. In addition, there are very few patients older than 80 years who can tolerate definite CRT with sufficient doses in daily practice. It therefore seemed reasonable to use an age of >71 years as the cutoff point for defining elderly patients in this retrospective study.

There were obvious differences in patients' treatment based on age in this retrospective analysis: 33 of 58 (56.9%) of elderly patients with Stage II or III (non-T4) esophagus cancer received definitive CRT, whereas 145 of 198 (73.2%) of nonelderly patients received definitive CRT. Given this difference in treatment, we consider our analysis to be a comparison of the treatment outcomes between "highly-selected elderly patients and nonelderly patients."

Despite such selection bias, this study demonstrated an inferior survival in the elderly patient group than in the nonelderly group. There might be some reasons that caused such an inferior survival in the elderly group: a lower response, a higher mortality due to complications, and a lower compliance. In the present analysis, the CR rates were almost identical between the elderly patients (63.6%) and nonelderly patients (63.4%), thus supporting the notion that no obvious differences exist in the response to the CRT between the 2 groups. However, there were obvious differences in the treatment compliance between the 2 groups, particularly in the rate of administration of additional chemotherapy (42.4% vs. 82.8%) following completion of CRT. In addition, the elderly group showed a higher recurrence rate (47.6%) after achieving CR than the nonelderly group (33.7%). The lower treatment compliance in the elderly group might therefore have caused a higher recurrence rate, thus resulting in the inferior survival. Contrary to these differences, no significant differences in the mortality due to complications, including to those related to the late toxicity of CRT, were observed between the 2 groups. These results suggest that the lower compliance of the treatment in elderly patients might thus be the major reason for the inferior outcomes. However, toxicities, particularly hematologic toxicity, also tended to be more substantial in elderly patients. Although improving the dose intensity of CRT is still required, it nevertheless seems difficult to achieve when considering the toxicity data.

Our treatment schedule for CRT was different from that of other published schedules.^{13,14} Although this difference in the schedule might cause the lower compliance in elderly patients, it seems to be unlikely since the planned dose intensities of the chemotherapeutic agents in this regimen were equivalent to those in the standard ones and this regimen also yielded similar efficacy results to those of the standard regimens.

CONCLUSION

This retrospective analysis revealed a significantly inferior efficacy in elderly patients than in nonelderly patients. Considering the efficacy results, improving the dose intensity of CRT should thus be highly desirable even in elderly patients in daily practice as well as in future studies. However, it seems to be difficult to achieve this objective, since these data showed more substantial toxicity even in "selected elderly patients." These conflicts remain a dilemma for oncologists to overcome in the treatment of elderly patients, although this study is expected to provide valuable information, which can hopefully lead to the establishment of more appropriate treatments for elderly patients with esophageal cancer.

REFERENCES

1. Baba M, Aikou T, Yoshinaka H, et al. Long-term results of subtotal esophagectomy with three-field lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus. *Ann Surg*. 1994;219:310-316.
2. 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;326:1593-1598.
3. Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, et al. Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T(2-3)N(any)M(0) squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57:425-433.
4. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15:277-284.
5. 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;281:1623-1627.
6. 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;20:1167-1174.
7. Wilson KS, Lim JT. Primary chemo-radiotherapy and selective oesophagectomy for oesophageal cancer: goal of cure with organ preservation. *Radiother Oncol*. 2000;54:129-134.
8. Fentiman IS, Tirelli U, Monfardini S, et al. Cancer in the elderly: why so badly treated? *Lancet*. 1990;335:1020-1022.
9. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47:207-214.
10. National Cancer Institute. The revised common toxicity criteria: version 2.0 CTEP. Available at: <http://ctep.info.nih.gov>. 1999.
11. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. *Oncologist*. 2001;6(suppl 1):4-7.
12. Pignon T, Gregor A, Schaake Koning C, et al. Age has no impact on acute and late toxicity of curative thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol*. 1998;46:239-248.
13. 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;21:2697-2702.
14. Ohtsu A, Boku N, Muro K, et al. Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 1999;17:2915-2921.

食道癌の術後補助療法と再発例の治療はここまできた

三梨桂子* 大津 敦

要 旨

- ・切除可能病期の食道癌に対する標準治療は外科切除である。
- ・食道扁平上皮癌に対しては、わが国での無作為化比較試験の結果から、組織学的 Stage II～III の症例で術後化学療法(5-FU+CDDP)による無再発生存の向上が示されている。
- ・食道癌術後再発例は、その病態に応じて CRT、化学療法単独、緩和治療などの治療方針を適宜決定する必要がある。
- ・食道癌術後再発例に対する化学療法で標準的に行われているのは 5-FU と CDDP の併用療法である。現時点で docetaxel は二次治療として位置づけられるが、5-FU+CDDP に加えた 3 剤併用療法の臨床試験が展開中である。
- ・欧米を中心に、遠隔転移・再発食道癌に対する併用化学療法の試験が多数行われているが、FP 療法と比較し優越性が示されているものはない。
- ・食道癌に対する分子標的治療薬の開発は、まだわが国では導入が遅れているが、なかでも上皮細胞成長因子受容体(EGFR)に対するキメラ型モノクローナル抗体である cetuximab は放射線併用療法での有効性が頭頸部癌で示されており、食道癌での開発が期待される。また、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)に対するヒト化モノクローナル抗体の bevacizumab も、化学療法との併用療法での臨床試験が進行中である。

はじめに

切除可能病期の食道癌の治療は、外科切除が標準治療とされているが、欧米では手術単独での 5 年生存率は全病期の平均で 20～40% 台、わが国での全国登録調査でも術後組織学的病期 I～III での 5 年生存率は 64.5～19.8%¹⁾と報告されており、特にリンパ節転移陽性(pN1)は術後再発の高リスク群と考えられている。

日本での 3 領域郭清術後の再発について後ろ向きに検討した報告では、再発までの期間中央値

は 11 カ月、局所再発は 17.5%、血行性転移再発は 14%、両者の合併が 2.9% でみられた。また外科切除 160 例での多変量解析の結果からは、腫瘍の深達度および遠隔リンパ節(頸部および腹腔動脈周囲 LN)転移の有無が局所再発と有意に相関し、腫瘍の深達度およびリンパ節転移個数が血行性転移と有意に相関していたと述べられている²⁾。また、血行性転移例の生存期間は、局所再発と比べ有意に短かった(16 カ月 vs 25.5 カ月)。

1980 年代より、欧米では術前化学療法や術前化学放射線療法(chemoradiotherapy; CRT)の臨床試験が多数実施されてきているが、欧米と日本

*MINASHI Keiko, OHTSU Atsushi 国立がんセンター東病院消化器内科〔〒277-8577 柏市柏の葉 6-5-1〕

mg/m², day 1+5-FU 1000mg/m², day 1~4 の化学療法を 21 日ごとに 2 コース行い, 3~5 週後に手術を行った。全生存, 無増悪生存はいずれも術前化学療法群が手術単独群に比し有意に良好であり, 2 コースの CDDP+5-FU 術前化学療法は重篤な有害事象を伴わず生存を改善すると結論されている。

このように症例数の十分な無作為化比較試験でも相反する結果がみられるが, これらは術前化学療法群で登録日から手術日までの日数が 93 日 vs 63 日, 手術割合が 80% vs 92% と異なること, また MRC の報告にプロトコル外の放射線治療を行った症例が各群で 9% ずついることなども影響していると考えられる。術前 CRT については, 前向き無作為化試験での meta-analysis においても^{8,9)}, 3 年生存率は手術単独に比べ向上していることが示された (表 1)。術前 CRT については別稿が設けられているため, ここでは割愛する。

扁平上皮癌で術後補助療法が検討された報告は少ない (表 2)。1996 年に Poiliquen らが, 124 例の扁平上皮癌患者を手術単独群と術後化学療法 (CDDP 100 mg/m², day 1+5-FU 1000 mg/m², day 1~5/6~8 コース) にランダム化し, 術後化

学療法は手術単独に比し生存率の向上は得られなかったと述べている¹⁰⁾が, これらの対象例の約半数は不完全切除または遠隔転移を有する姑息切除の症例であった。しかし, 治癒切除が得られた症例 (62 例) のみの結果でも, やはり生存率には差がなく, MST はそれぞれ 20 カ月であった。

2005 年に韓国の Lee ら¹¹⁾は前向き試験として, 治癒切除が得られた pN1 の食道扁平上皮癌 40 例に対し CDDP 60mg/m², day 1+5-FU 1000 mg/m², day 1~4 の化学療法を 3 週ごとに 3 コース行い, 同時期に手術単独で治療した 52 例を historical control として比較検討している。5 年無再発生存率は術後化学療法群で 47.6% に対して手術単独群では 35.6% で有意に補助療法群が良好であったが, 5 年全生存率は術後化学療法群 50.7% に対し手術単独群 43.7% と有意差はみられていない。再発の予測因子は, 転移リンパ節個数と術後化学療法の有無があげられ, 筆者らは治癒切除が得られたリンパ節転移陽性の食道癌に対して術後化学療法を行うことは無再発生存を向上させる可能性があるが, 術後補助療法を行う基準は手術後のリンパ節転移の評価のうえで行うべきであり, 術後 pN1 例に対する無作為化比較試験

表 2 手術単独と術後化学療法に関する報告

著者	報告年	modality	病期	症例数	治療内容
Poiliquen	1996	手術+術後治療	NR 根治切除例のみ	38	CDDP 100 mg/m ² , day 1+5-FU 1000 mg/m ² , day 1~5 4 週 1 コース
		手術単独		24	
Ando	1997	手術+術後治療	pT1-4, N0-1 M0-1LYM	105	CDDP 70 mg/m ² , day 1+VDS 3 mg/m ² , day 2~3 3 週 1 コース
		手術単独		100	
Ando	2003	手術+術後治療	pT1-4, N0-1 M0	120	CDDP 80 mg/m ² , day 1+5-FU 800 mg/m ² , day 1~5 3 週 1 コース
		手術単独		122	
		手術+術後治療		pN1 のみ ※1	
		手術単独		101	
Lee	2005	手術+術後治療	pT1-4, N1 M0	40	CDDP 60 mg/m ² , day 1+5-FU 1000 mg/m ² , day 1~4 3 週 1 コース
		手術単独		historical control	

※1 サブグループ解析

ns: not significant, NR: not reported

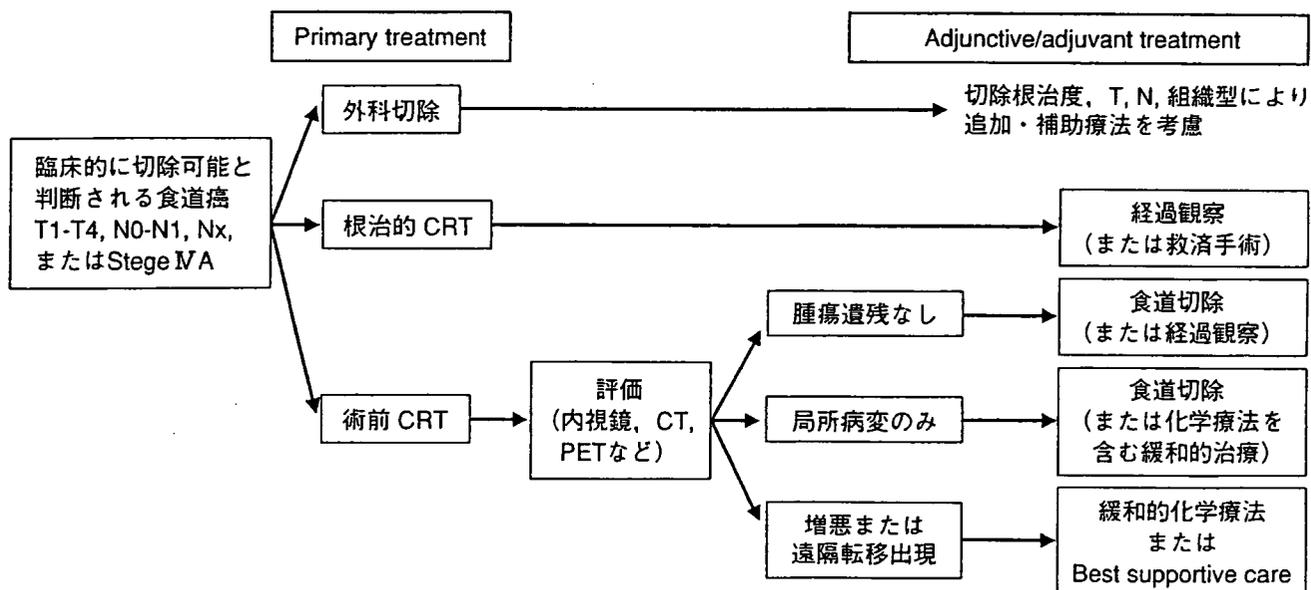


図1 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) での切除可能病期の食道癌に対する治療のガイドライン (NCCN Esophageal cancer : clinical practice guidelines in oncology—v. 1. 2007 より引用し改変)

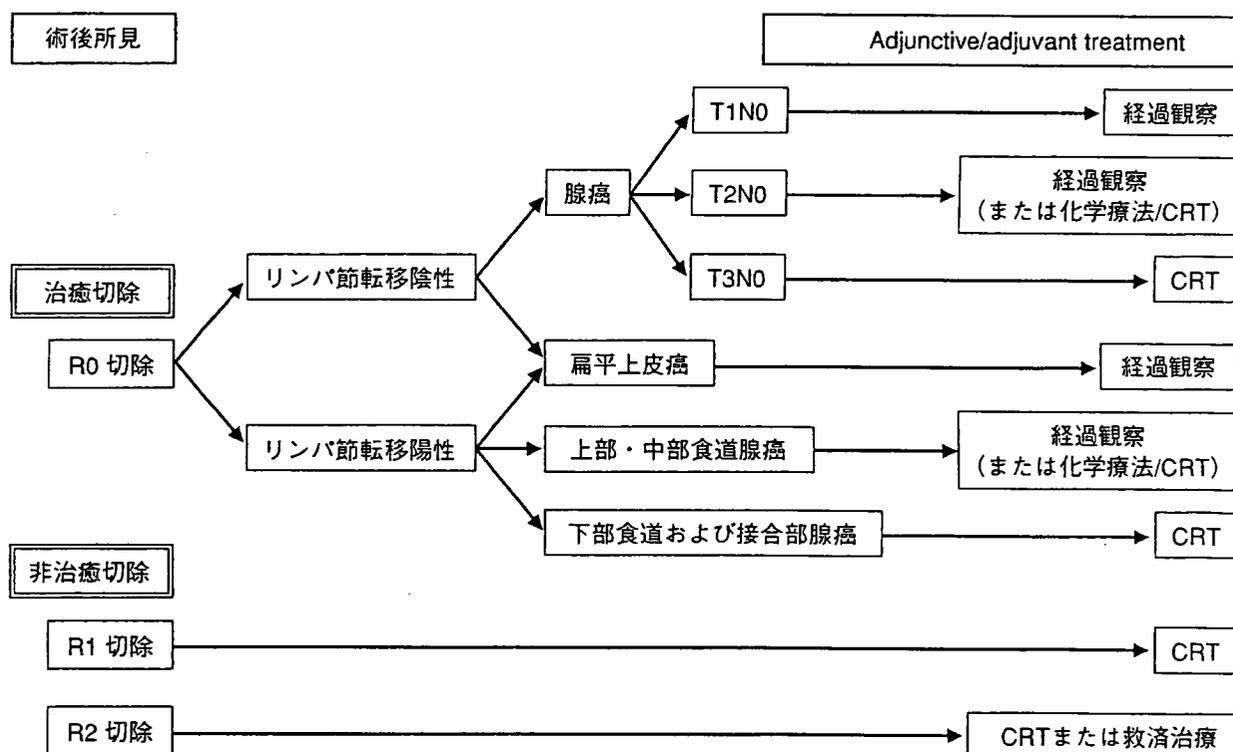


図2 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) での食道癌術後症例に対する補助療法のガイドライン (NCCN Esophageal cancer : clinical practice guidelines in oncology—v. 1. 2007 より引用し改変)
CRT : chemoradiotherapy

である5年無再発生存率は手術単独群45%,術後化学療法群55%と術後化学療法群が有意に良好であった($p=0.037$)。

さらに,サブグループ解析結果から,組織学的

リンパ節転移陰性例($pN0$)では術後化学療法により全生存・無再発生存率ともに向上はみられなかったが,組織学的リンパ節転移陽性例($pN1$)では全生存は差がないものの,5年無再発生存率

は手術単独群 38%に対し術後化学療法群が 52%と有意に良好であった ($p=0.041$) と結論している。サブグループ解析は統計学的な検出力が十分ではなく、その解釈は慎重を要するが、本試験の結果から組織学的 Stage II~III の治癒切除症例、特に pN1 症例では CDDP+5-FU による術後化学療法が推奨されるとのガイドライン記述に至っている (表 2)。

前述のように、欧米では術前化学療法+食道切除の試みが多数行われているが、生存率への上乗せ効果はまだ明らかではない。術前治療は手術成績の向上が期待される一方で、手術単独で根治を目指す患者に対しても化学療法の毒性を与える可能性が懸念される。これらの仮説に基づき、術後化学療法に対する術前化学療法の優越性を評価する目的で JCOG9907 が計画され、2000 年より登録が開始された。2006 年 5 月で、術前化学療法群 166 例、術後化学療法群 164 例の計 330 例が登録終了となり、現在追跡中である。

食道癌再発例に対する治療

再発食道癌の治療は、初回治療の種類によって個別に考える必要があり、再発形式がリンパ節・局所再発か、遠隔臓器再発か、またはこれらの複合かによって治療法が異なり、また患者の全身状態も治療法を選択に影響を与える³⁾。食道癌の初回治療として、内視鏡的粘膜切除術、食道切除、CRT があげられるが、ここでは術後再発例に対する治療について記載する。

局所 (吻合部・縦隔内リンパ節) 再発に対しては、原発巣が放射線照射可能範囲にとどまる場合は根治的 CRT が優先される。

臓器転移を含む遠隔再発例に対しては全身的化学療法が選択されるが、根治は期待されずその予後は不良である。食道癌術後再発例に対する化学療法で標準的に行われているのは、5-FU と CDDP の併用療法 (FP 療法) である。現時点で docetaxel は二次治療として位置づけられるが、5-FU+CDDP に加えた 3 剤併用療法の臨床試験が国内でも展開中である。表 3¹⁶⁾ に食道癌に対する主な化学療法と治療成績を示す。

FP 療法は、欧米の場合は CDDP 100mg/m², day 1+5-FU 1000 mg/m², day 1~4 または day 1~5 で行われることが多く、CDDP 単独 (100 mg/m², day 1) とのランダム化第 II 相試験の報告¹⁷⁾、またわが国で Iizuka らが行った多施設第 II 相試験¹⁸⁾ (CDDP 70mg/m², day 1+5-FU 700mg/m², day 1~4) から、奏効率 35~36%と同様の結果が得られた。Docetaxel は、わが国で行われた第 II 相試験の結果¹⁹⁾から、奏効率は 20%と報告されている。その他にも欧米では irinotecan²⁰⁾ や oxaliplatin²¹⁾, gemcitabine²²⁾ などの併用療法による有効性が報告されているが、毒性も高度であり、まだ比較試験で 5-FU+CDDP を上回る治療成績は証明されていない。

また、他の癌腫と同様、分子標的治療薬も注目されており、欧米では遠隔転移例に対する治療のほか局所進行期に対する CRT の併用薬剤としても、基礎的データに基づいて臨床試験が行われてきている²³⁾。

細胞増殖に関与する上皮細胞成長因子受容体 (EGFR) は食道癌の 20~90%で陽性で、過剰発現例では予後が不良と報告されている²⁴⁾。

EGFR に対するキメラ型モノクローナル抗体の cetuximab は、頭頸部癌および大腸癌ですでに放射線や化学療法との併用で優越性が示されており、食道癌においてもいくつかの臨床試験が進行している。頭頸部癌に対する放射線治療単独 (213 例) と cetuximab+放射線併用療法 (211 例) の無作為化比較試験の結果では²⁵⁾、局所無増悪期間、1, 2, 3 年局所無増悪割合、全生存のいずれも cetuximab+放射線併用群で有意に良好であった。頭頸部癌は食道癌と同様に扁平上皮癌が多く EGFR の発現も高いことから、高い治療効果が期待できるものと考えられる。

EGFR チロシンキナーゼ阻害薬である gefitinib (Iressa) や erlotinib (Tarceva) は、単剤での第 II 相試験でそれぞれ 9%, 3%の奏効率が報告されている^{26, 27)}。

血管新生の中心的役割を果たす血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対するヒト化モノクローナル抗体 bevacizumab (Avastin) は、大腸癌で化学療法併用での有効性がすでに証明され、わが

表3 食道癌に対する化学療法と治療成績 (文献¹⁶⁾より引用し改変)

薬剤	組織型	症例数	奏効率 (%)	
Bleomycin	SCC	80	15	
Mitomycin C	SCC	58	26	
5-FU	SCC	26	15	
VDS	SCC	86	22	
CDDP	Adeno	12	8	
	SCC	18	28	
Paclitaxel	Adeno	32	34	
	SCC	18	28	
Docetaxel	S/A	49	20	文献 ¹⁹⁾
Irinotecan	Adeno	34	15	
併用での化学療法と治療成績				
CDDP+Bleomycin	SCC	27	17	
CDDP+Bleomycin+VDS	SCC	47	32	
CDDP+5-FU	SCC	44	35	文献 ¹⁷⁾
	SCC	39	36	文献 ¹⁸⁾
CDDP+Paclitaxel (3hr)	S/A	24	50	
CDDP+Paclitaxel+5-FU	S/A	61	48	
CDDP+Irinotecan	S/A	35	57	文献 ²⁰⁾
Nedaplatin+5-FU	SCC	38	40	
Oxaliplatin+Capecitabine	Adeno	43	35	文献 ²¹⁾
Gemcitabine+Irinotecan	S/A	57	NR (6カ月生 存期間 56%)	文献 ²²⁾

VDS : vindesine, CDDP : cisplatin, 5-FU : 5-fluorouracil, SCC・S : squamous cell carcinoma, Adeno・A : adenocarcinoma, NR : not reported

国でも2007年春より認可された。2006年に報告された、食道胃接合部癌・胃癌に対する bevacizumab+irinotecan+CDDP の第II相試験結果は²⁸⁾、奏効率65%、生存期間中央値12カ月と良好な成績であり、現在食道癌でも同様の併用療法の臨床試験が進行中である。

これらの分子標的薬剤は、まだわが国では導入が遅れているが、今後の開発が期待される。

..... 文 献

- 1) http://www.esophagus.jp/pdf_files/CREC_JPN_3rd.pdf
- 2) Nakagawa S, Kanda T, Kosugi S, et al : Recurrence pattern of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus after extended radical esophagectomy with three-field lymphadenectomy. *J Am Coll Surg* 198 : 205-211, 2004
- 3) 日本食道学会編 : VI術後補助療法. 食道癌診断・治療ガイドライン, 金原出版, 東京, 2007, pp42-46
- 4) 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* 183 : 274-279, 2002
- 5) GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, et al : Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma : a meta-analysis. *Lancet Oncol* 8 : 226-234, 2007
- 6) 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
- 7) Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group : Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer : a randomised controlled trial. *Lancet* 359 : 1727-1733, 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) Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al : Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer : a systematic review and meta-analysis. *Gut* 53 : 925-930, 2004
- 10) Poulliquen X, Levard H, Hay JM, et al : 5-Fluorou-

- racil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. A multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research. *Ann Surg* 223 : 127-133, 1996
- 11) Lee J, Lee KE, Im YH, et al : Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in lymph node-positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 80 : 1170-1175, 2005
 - 12) Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al : Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345 : 725-730, 2001
 - 13) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al : Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355 : 11-20, 2006
 - 14) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
 - 15) 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
 - 16) Enzinger PC, Ilson DH, Kelsen DP : Chemotherapy in esophageal cancer. *Semin Oncol* 26 : 12-20, 1999
 - 17) Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, et al : Randomised 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
 - 18) Iizuka T, Kakegawa T, Ide H, et al : Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus : a Japanese Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol* 22 : 172-176, 1992
 - 19) Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al : A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol* 15 : 955-959, 2004
 - 20) Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, et al : Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 17 : 3270-3275, 1999
 - 21) Jatoi A, Murphy BR, Foster NR, et al : Oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia : a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Ann Oncol* 17 : 29-34, 2006
 - 22) Williamson SK, McCoy SA, Gandara DR, et al : Phase II trial of gemcitabine plus irinotecan in patients with esophageal cancer : a Southwest Oncology Group (SWOG) trial. *Am J Clin Oncol* 29 : 116-122, 2006
 - 23) Tew PW, Kelsen DP, Ilson DH : Target therapies for esophageal cancer. *Oncologist* 10 : 590-601, 2005
 - 24) Kitagawa Y, Ueda M, Ando N, et al : Further evidence for prognostic significance of epidermal growth factor receptor gene amplification in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2 : 909-914, 1996
 - 25) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al : Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354 : 567-578, 2006
 - 26) Jannet ML, Gallegos-Ruiz MI, Rodriguez JA, et al : Predictive factors for outcome in a phase II study of gefitinib in second-line treatment of advanced esophageal cancer patients. *J Clin Oncol* 24 : 1612-1619, 2006
 - 27) Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, et al : Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma : SWOG0127. *J Clin Oncol* 24 : 4922-4927, 2006
 - 28) Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, et al : Multi-center phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 24 : 5201-5206, 2006

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

胸部食道癌に対する根治的化学放射線療法後
salvage 手術の検討

竹内裕也*1 才川義朗*1 須田康一*1 安藤崇史*1
平岩訓彦*1 入野誠之*1 吉川貴久*1 小澤壯治*2
安藤暢敏*3 北島政樹*1 北川雄光*1

Salvage Esophagectomy after Chemoradiation for Patients with Thoracic Esophageal Cancer: Takauchi H*1, Saikawa Y*1, Suda K*1, Ando T*1, Hiraiwa K*1, Irino M*1, Yoshikawa T*1, Ozawa S*2, Ando N*3, Kitajima M*1 and Kitagawa Y*1 (*1Department of Surgery, Keio University School of Medicine, *2Department of Surgery, Banbuntane Houtokukai Hospital, Fujita Health University, *3Department of Surgery, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital)

Recent advances in multimodal treatments for patients with esophageal cancer focus on “salvage” esophagectomy following definitive chemoradiation. However the definitive chemoradiation may result in severe postoperative complications including pneumonia and anastomotic leakage. In this study, we retrospectively analyzed the management and the prognosis of the patients with thoracic esophageal cancer who underwent the esophagectomy after chemoradiation. Long-term survival can be achieved by the “curative and safe” salvage esophagectomy. We concluded that performance of curative resection and the prevention and management of postoperative pneumonia are particularly crucial for ideal salvage esophagectomy after definitive chemoradiation.

Key words: Chemoradiotherapy, Esophagectomy, Pneumonia, Esophageal cancer, Salvage

Jpn J Cancer Clin 53(10): 599~604, 2007

はじめに

胸部食道癌に対する化学放射線療法は、慶應義塾大学医学部外科学教室ではこれまでに T4 ないし切除不能リンパ節を有する食道癌、あるいは M1 食道癌に対して施行されてきた (図 1)^{1~4)}。しかし最近では T1b-T3 症例においても手術拒否例を中心に化学放射線療法施行例が増加している^{5,6)}。またそれに伴い、腫瘍の遺残や CR 後の再発例に対する食道切除術も積極的に行われるよ

うになった⁷⁾。

今回われわれは、教室における化学放射線療法後に施行された食道切除術の成績を検討し、その問題点を明らかにした。さらに、問題点を解決するために行うべき手術、周術期管理につき考察した。

1. 対象と方法

慶應義塾大学医学部外科学教室で 1994 年 1 月から 2005 年 12 月までに化学放射線療法が施行された胸部食道扁平上皮癌 158 例のうち、化学放射線療法後に食道切除術が行われた 56 例を対象とした。照射量 50 Gy 未満 (中央値 46 Gy) の 35 例 (A 群) と 50 Gy 以上の根治的照射 (中央

*1 慶應義塾大学医学部外科

*2 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院外科

*3 東京歯科大学市川総合病院外科

値 60 Gy) を受けた 21 例 (B 群) に分け、術式や術後合併症、遠隔成績を検討した。なお非切除症例 (バイパス例含む)、同時性重複癌症例、UICC stage IV b 症例は今回の検討から除外した。

教室における治療方針としては図 2 のような時代変遷があり、現在教室では周術期の合併症軽減を目的に、照射量 46 Gy の時点で切除可能かどうか一度画像評価を行い、手術適応を決めることとしている。化学放射線療法については、現在は原則として JCOG 0303 A 群ないし B 群に準拠したレジメンを用いており、46 Gy の時点で画像評価を行っている。患者背景と化学放射線療法のプロトコールについては表 1, 2 に示したが、患者背景において A, B 群間に有意差を認めなかった。

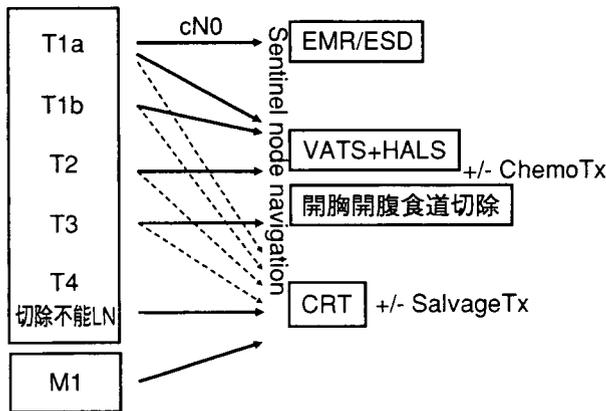


図 1 胸部食道癌に対する治療方針 (慶應義塾大学外科)

2. 結果

1) 術式の検討

化学放射線療法の治療効果について表 3 に示した。化学放射線療法終了後から、手術までの期間は、A 群で中央値 40 日、B 群腫瘍遺残例で 46 日、B 群再発例は 300 日であった。

A, B 群間の切除術式について表 4 に示した。A 群の 1 例を除きほぼ全例で、右開胸開腹胸部食道切除術が施行され、胸腔鏡・腹腔鏡併用の食道切除術は手技の安全性の面から選択されなかった。頸部郭清は 56 例中 17 例 (30%)、胸管合併切除は 14 例 (25%) にのみ施行されたが、A, B 群間に差はみられず、両群とも可及的に頸部郭清の省略、胸管の温存が図られていることが明らかとなった。郭清度、R (癌遺残度)、手術根治度に関しても A, B 群間に有意な差を認めず、R0、手術根治度 A の手術が大半を占めた。

再建術式に関しても A, B 群間で有意な差を認めなかった (表 5)。安全性を重視し、ほぼ全例で胸壁前経路による胃管再建術が選択された。また空腸瘻も 1 例を除き造設され、術後の経管栄養に使用された。二期分割手術は B 群のハイリスク例 (3 例) に施行された。

切除標本の病理組織学的結果は、表 6 に示した。

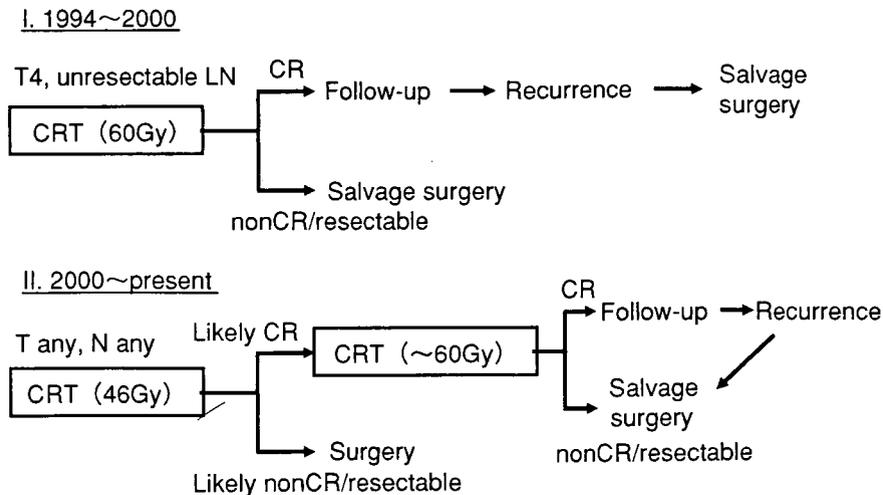


図 2 慶應義塾大学外科学教室における化学放射線療法の strategy

表1 患者背景

	A群 n=35	B群 n=21	Total n=56
性別: M/F	32/3	21/0	53/3
年齢 (M±SD)	59±7	61±9	60±8
占居部位: Ut/Mt/Lt	4/26/5	6/13/2	10/39/7
cT factor:	1/0/3/31	2/1/2/16	3/1/5/47
T1/T2/T3/T4	89%	76%	84%
cN factor: N0/N1	10/25	7/14	17/39
	71%	67%	70%
Stage: I/II/III/IVa	0/2/11/22	2/1/6/12	2/3/17/34
	94%	86%	91%

表2 化学放射線療法プロトコールの内訳

	A群(%) n=35	B群(%) n=21	Total(%) n=56
Chemotherapy			
Standard FP	0(0)	6(29)	6(11)
Low dose FP	30(86)	8(38)	38(68)
FP (others)	5(14)	6(29)	11(20)
Docetaxel	0(0)	1(5)	1(2)
Radiotherapy (Gy)			
Median (range)	46(30-48)	60(50-60)	46(30-60)

表3 化学放射線療法の治療効果

	A群(%) n=35	B群(%) n=21	Total(%) n=56
治療効果			
CR	0(0)	5(24) CR後再発例	5(7)
PR	29(83)	16(76)	45(80)
NC	5(14)	0(0)	5(9)
PD	1(2)	0(0)	1(2)
化学放射線療法終了から手術までの期間(中央値)	40日 (27-104)	遺残例 46日(11-69) 再発例 300日(234-347)	43日 (11-347)

2) 術後合併症

各群における術後合併症の頻度については表7に示した。縫合不全、循環不全の頻度はA, B群間に差を認めなかったが、呼吸器合併症(肺炎)の頻度は、A群で35例中9例(26%)だったのに対して、B群では21例中11例(52%)と有意に高かった。また、気管切開を要した重症肺炎例もB群では5例(24%)と高頻度であり、50

表4 切除術式の検討

	A群(%) n=35	B群(%) n=21	Total(%) n=56
到達経路			
右開胸開腹胸部食道切除	34(97)	21(100)	55(98)
非開胸食道抜去	1(3)	0(0)	1(2)
リンパ節郭清			
2領域	24(69)	15(71)	39(70)
3領域	11(31)	6(29)	17(30)
D0/D1/D2/D3	1/1/20/13	0/0/14/7	1/1/34/20
	94%	100%	96%
胸管合併切除:	9/26	5/16	14/42
Y/N	74%	76%	75%
R0/R1/R2	26/1/8	16/4/1	42/5/9
	74%	76%	75%
手術根治度:	22/6/7	13/7/1	35/13/8
A/B/C	63%	62%	63%

表5 再建術式の検討

	A群(%) n=35	B群(%) n=21	Total(%) n=56
二期分割手術: Y/N	0/35	3/18 14%	3/53
再建経路 (胸前/胸後/後縦)	31/4/0 89%	20/0/1 95%	51/4/1 91%
再建臓器(胃/結腸)	34/1	20/1	54/2
吻合部 (頸部/高位胸腔内)	35/0	20/1	55/1
空腸瘻造設: Y/N	35/0	20/1	55/1
手術時間 (min)	489±127	472±143	483±133
出血量 (ml)	533±347	566±374	546±355

表6 切除標本の病理組織学的効果

	A群(%) n=35	B群(%) n=21	Total(%) n=56
原発巣 pCR (Grade 3)	5(14)	7(33)	12(21)
原発巣 non pCR	30(86)	14(67)	44(79)
pN0	14(40)	10(48)	24(43)
pN1	21(60)	11(52)	32(57)

Gy以上の根治的照射を受けた患者における salvage 手術では、とくに術後肺炎対策が重要であることが示唆された。なお教室では、気管・気管支膜様部壊死は1例も経験していない。

術後30日以内の手術死亡例はA群で1例に認め、全体では56例中1例(1.8%)であった。ま

た、手術死亡例を含む在院死亡は両群ともに2例ずつ認めため、A群では5.7%、B群で9.5%、全体では56例中4例(7.1%)であった。この在院死亡4例の主たる原因は、術後肺炎によるものが2例、胃管壊死・縫合不全から敗血症を生じたものが1例(手術死亡例)で、もう1例は術中アナフィラキシーショックからARDS, DICを発症し、多臓器不全となった症例であった。

3) 術後生存率の検討

今回検討された56例全体での術後生存率は、1年生存率67%、5年生存率29%で、生存期間中央値は759日であったが(図3a)。A, B群間では生存率に差を認めなかった(図3b)。癌遺残度、手術根治度の検討では、R0, 手術根治度A

でそれぞれ有意に予後が良好であった(図4a, b)。原発巣とリンパ節転移巣の病理組織学的な検討では、原発巣pCR(Grade 3)症例はnon pCR症例に比べ有意差はなかったものの、予後良好であった(図5)。術後合併症の有無による生存率の比較検討では、とくにB群のsalvage例において呼吸器合併症、縫合不全、循環不全ともに有意な予後不良因子となった。

表7 術後合併症の検討

	A群(%) n=35	B群(%) n=21	Total(%) n=56
呼吸器合併症(肺炎)	9(26)*	11(52)*	20(36)
気管切開例	5(14)	5(24)	10(18)
縫合不全(胃管壊死含む)	9(26)	5(24)	14(25)
循環不全	4(11)	5(24)	9(16)
手術直接死亡	1(2.8)	0(0)	1(1.8)
在院死亡(手術死亡含む)	2(5.7)	2(9.5)	4(7.1)

* P=0.04

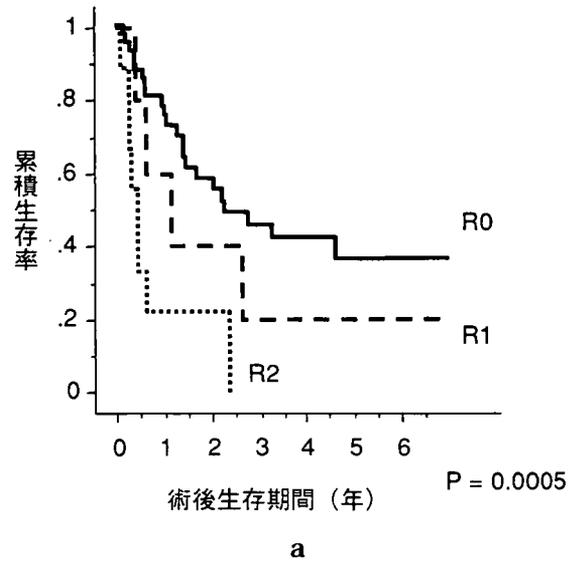


図4a Overall survival (癌遺残度)

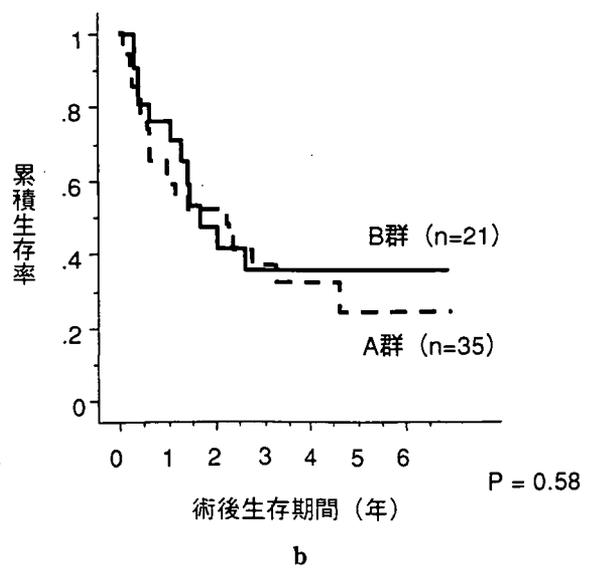
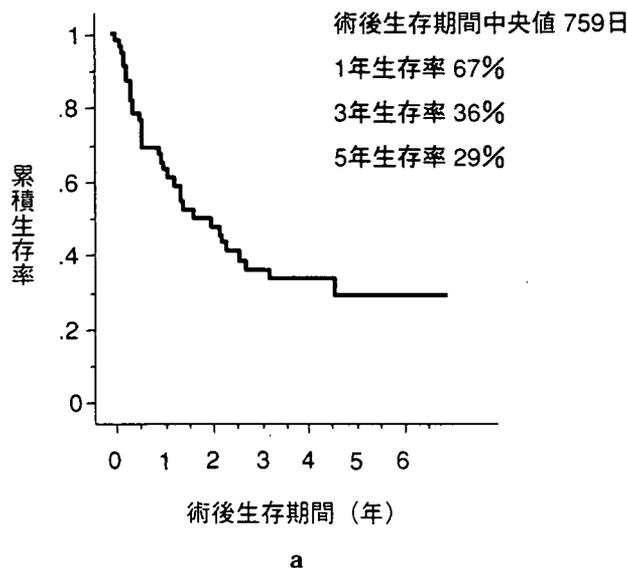


図3

a: Overall survival (56例)
b: Overall survival (A, B群間比較)

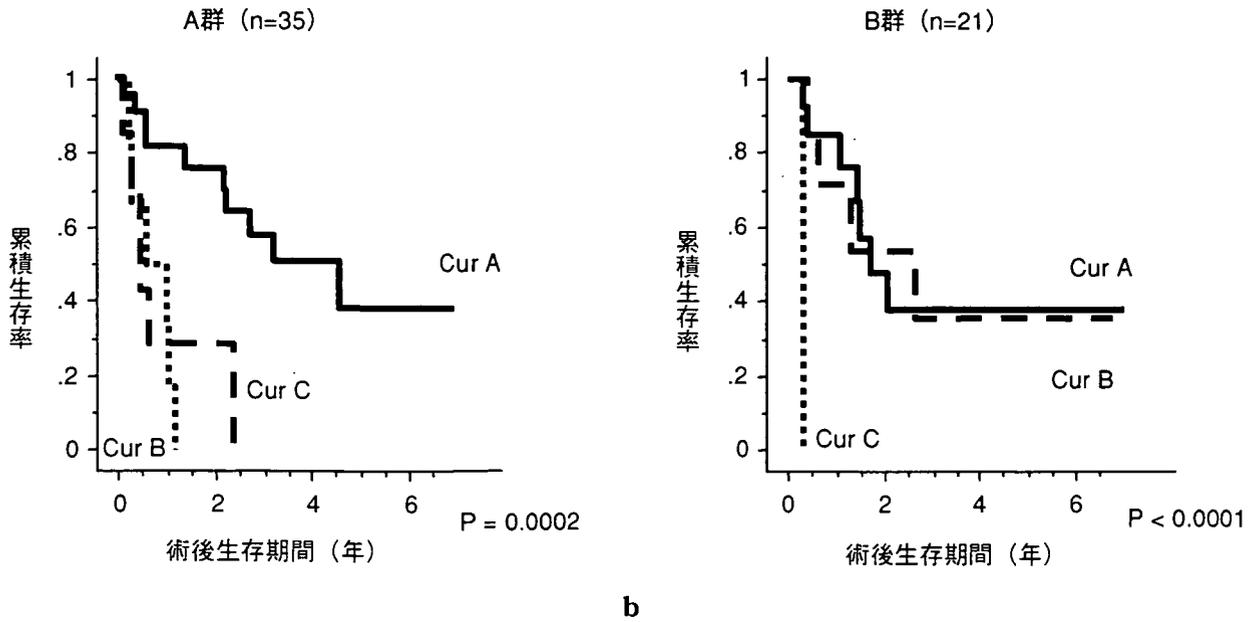


図4b Overall survival (手術根治度)

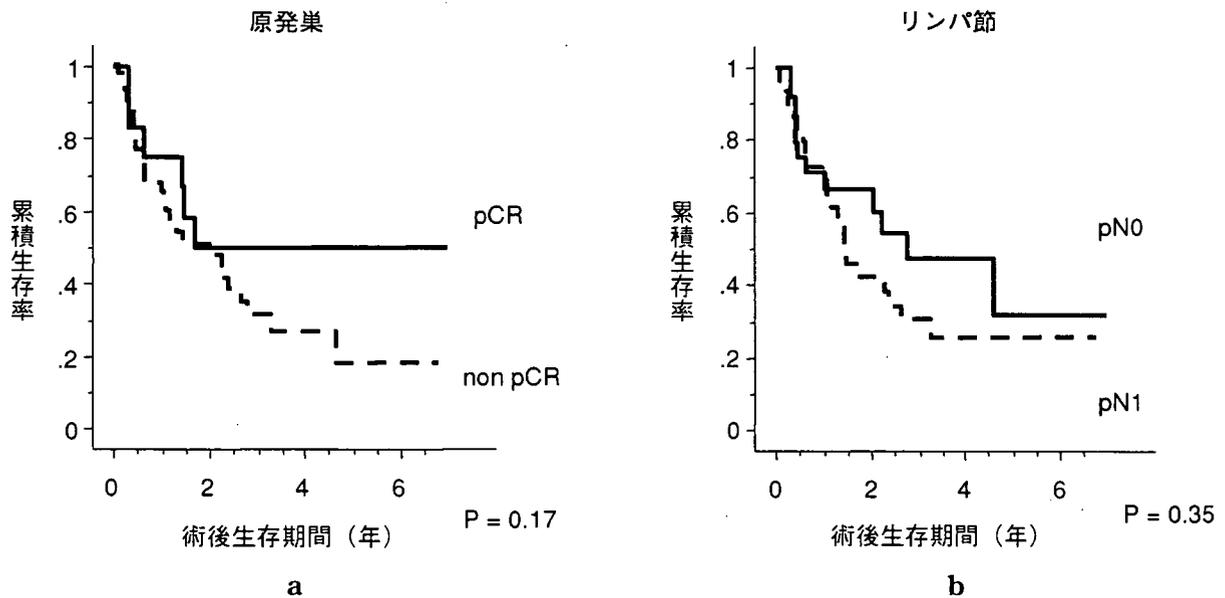


図5 Overall survival (手術根治度)

まとめ

今回の検討から以下のような点が明らかとなった。① A, B 群ともほぼ全例で、右開胸開腹胸部食道切除、胸壁前胃管再建術が選択され、安全性を重視した術式の選択がなされていた。② B 群 (salvage 群) は A 群に比べ、術後呼吸器合併症の頻度が有意に高かったが、縫合不全、循環不全の頻度は両群間で差を認めなかった。このことよ

り salvage 手術における術後肺炎対策の重要性が示唆された。③ R0, 手術根治度 A の手術は有意に予後良好であったことから、治癒切除の重要性が認識された。④ B 群 (salvage 群) では術後合併症例は有意に予後不良であった。

以上の結果から、根治的化学放射線療法後の salvage 手術は、安全性と根治性の両立を図ることが要求され、とくに高度な手術手技と緻密な術後管理が必要であることが認識された。現在教室では、表 8 に列挙した点に留意した salvage 手

表8 安全性・根治性を重視した胸部食道癌 salvage 手術

I. 手術	
●	開胸開腹食道切除術(VATS+HALS は用いない)
●	頸部郭清の省略
●	胸管の温存
●	気管支動脈・気管固有鞘の温存
●	胸壁前経路の選択
●	血流のよい胃管の作製と大彎側での確実な吻合
●	空腸瘻の造設
●	高リスク症例での二期分割手術の選択
●	R0, 根治度 A を目指した手術
II. 周術期管理	
●	術前画像評価 (CT, PET, EUS, etc)
●	術後肺炎対策 …気管支鏡, ミニトラック留置, 呼吸リハビリ, 早期離床
●	生体反応の制御…シベレスタットナトリウム, ステロイド投与
●	栄養管理 …術後早期経腸栄養 術前 Immunonutrition の検討

術を行っており、徐々に成果をあげつつある。また、教室では照射量 46 Gy の時点で一度画像評価を行い、患者への十分な説明のもと 46 Gy で切除をするか、根治照射量まで化学放射線療法を続行するか検討することとしており、周術期の合

併症軽減に有効と考えられる。しかしながら 46 Gy の時点で、根治照射量まで続けられれば CR となるであろう症例を選別できるかどうか重要な点であり、現在 PET や血中遊離癌細胞 (Circulating tumor cells) の意義について検討中である。

文献

- 1) Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, et al: Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg* 232: 225-232, 2000
- 2) 北川雄光, 安藤暢敏, 小澤壯治・他: 食道癌における至適リンパ節郭清. *日外会誌* 102: 477-483, 2001
- 3) Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, et al: Salvage surgery for the T4 esophageal cancer following downstaging by neoadjuvant chemoradiotherapy. *日外会誌* 98: 767-72, 1997
- 4) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al: The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin N Am* 80: 1799-1809, 2000
- 5) 安藤暢敏: 食道癌治療のパラダイムシフト. *慶應医* 82: 47-53, 2005
- 6) 安藤暢敏: 癌治療適応のパラダイムシフト—手術から非手術へ. *日医師会誌* 130: 1015-1019, 2003
- 7) 日月裕司: 食道癌治療の最前線 サルベージ・サージャー. *消病セミナー* 99: 113-127, 2005