

特集

高齢者(75歳以上)の食道癌：治療方針決定をめぐる問題

高齢者の食道癌

—放射線治療の最適化と化学療法併用の選択により

予後が向上したのか—

萬 篤 憲*1 戸 矢 和 仁*1 関 智 史*1 土器屋 卓志*1
 喜 多 和 代*1 金 子 英 樹*1 橋 本 一 樹*1 石 志 紘*2
 池 内 駿 之*2

Long-term Results of Radiotherapy for Patients 75 Years of Age or Older with Esophageal Cancer: Optimization of the Radiotherapy and Combined Chemotherapy: Yorozu A*1, Toya K*1, Seki S*1, Dokiya T*1, Kita K*1, Kaneko H*1, Hashimoto K*1, Seki S*2 and Ikeuti T*2 (*1Department of Radiology, *2Department of Surgery, Tokyo Medical Center, National Hospital Organization)

We reported long-term results of external beam radiotherapy with or without brachytherapy for esophageal carcinoma in patients with 75 years or older. From 1984 to 2005, 160 elderly patients were treated. The overall survival rate at 5 years was 4% in the half term before 1994 and 25% in the half term after 1995 ($p=0.003$). The significant prognostic factors were stage, performance status, comorbidity and combined chemotherapy. Localized radiotherapy fields and dose modification seemed critical for reducing long-term toxicity and treatment-related death. To optimize the therapy for this disease in the elderly, sophisticated radiotherapy technique is mandatory.

Key words: Radiotherapy, Esophagus, Chemoradiotherapy, Age, Elderly

Jpn J Cancer Clin 54(1): 7~11, 2008

はじめに

食道癌の手術は一般に侵襲度が高いとされ、体力の低下した高齢者の場合には手術そのものにより患者の余命が短縮したり、生活の質を著しく低下させる可能性が少なくない。たとえ根治性が高いと判断されるような比較的初期の癌が発見されても、高齢の食道癌患者に対して安易に手術を勧めることは少ない。食道癌では一般に根治性の低い進行病変が多い上に、各種臓器機能低下と合併症により手術不能とされる患者も少なくない。一

方、食道癌の放射線治療は手術に比較して根治性が劣るとされている。高齢者という理由だけで仕方なく延命の可能性や症状緩和を目的に放射線治療を勧められることが多かった。しかし、近年、放射線治療の進歩や化学療法の併用による治療効果の向上が期待されるようになってきた。高齢者であっても、治療の安全性と治療後の生活の質を求めてむしろ積極的に放射線治療を選択する機会が増加することが予想される。

今回、われわれが経験した75歳以上の高齢者食道癌患者160名の長期治療成績を整理し、最近の成績が向上しているかを調査した。照射方法の進歩や化学療法の併用が過去にどのように変遷してきたかを検討し、治療成績の向上の原因を考察する。

*1 国立病院機構東京医療センター放射線科

*2 国立病院機構東京医療センター外科

1. 対象と方法

1984年から2005年までの22年間に放射線治療を施行した422名の食道癌患者のうち、75歳以上の高齢者160名を対象とした。これは全年齢層の38%に相当した。年齢は75歳から92歳、中央値79歳、男性130名、女性30名であった。この中には重複癌を有する30名を含めた。非手術の理由は進行癌のために切除不能と判断された46名（他臓器浸潤ないし転移）、内科的に手術不能とされた32名（心臓疾患8名、肺疾患12名、脳精神疾患8名、肝疾患4名）、重複癌のみを理由とした8名、高齢という理由56名、患者の治療選択が18名であった。UICC（第6版）による病期分類ではⅠ期30名、Ⅱ期53名、Ⅲ期59名、Ⅳ期18名であった。同時化学療法は36名に併用された。

治療方針は22年の間にいくつかの変遷があった。治療時期を1995年で区切り、前期77名と後期83名に分類した。前期の基本方針は予防的拡大照射野と腔内照射の開発導入^{1,2)}、後期の基本方針は限局照射野と化学療法併用の定着である。実際には段階的な変遷であり、前期に腔内照射法のアプリケーションの開発改良から線量決定までの過程があり³⁾、後期に外照射方法が2次元計画から3次元計画に移行し、照射野と線量の調節が次第に組み込まれた。

前期と後期について生存率、再発形式、死因、有害事象に比較を行った。生存率はKaplan-Meier法により計算した。各群の比較検定には χ^2 乗法、Log-rank法、生存率に影響した因子についてはCox model（ステップワイズ変数増加法）を用いた。統計ソフトはSPSS15.0を使用した。

2. 結果

前期と後期の患者群の特徴および治療方針の変遷については表1にまとめた。前期と後期の比較では年齢、性別、重複癌、全身状態に明らかな差を認めなかった。非手術の理由のうち後期に増加傾向がみられたものは患者の治療選択であっ

表1 前後期別の患者の特徴と治療法

		前期 77 名	後期 83 名
年齢	80歳以上	48%	47%
性別	男/女	61/16	69/14
全身状態	PSO-1/2-4	48/29	59/23
非手術の理由	患者選択・高齢	48%	45%
	重症合併症	19%	33%
	切除不能進行癌	33%	22%
組織型	扁平上皮癌	93%	98%
	表在癌	12%	28%
病期	Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ	8/31/30/8	22/22/29/10
照射野	予防拡大照射野	56%	16%
腔内照射併用		90%	65%
化学療法併用		10%	35%

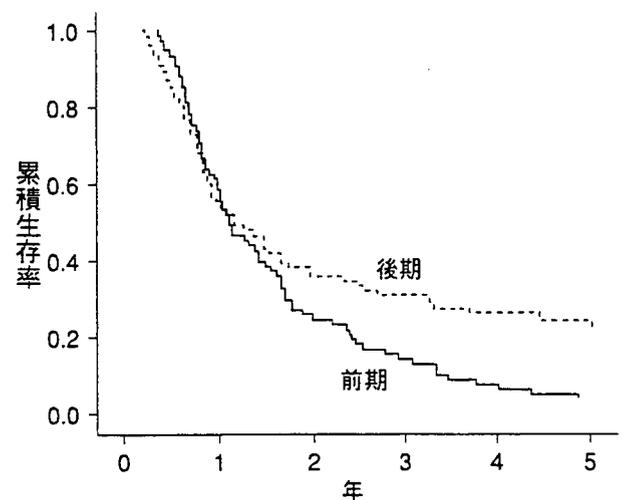


図1 前後期の生存率の比較

た。病期別では後期群では有意にⅠ期が多く、Ⅲ期、Ⅳ期には差を認めなかった。化学療法の併用は前期8名から後期28名と有意に増加した。予防的拡大照射野の利用は前期43名から後期13名に明らかに減少した。

全160名の5年生存率は15%であり、前期の4%から後期の25%へと改善し（ $P=0.003$ ）、生存期間の中央値は前期18カ月から後期34カ月に延長した（図1）。

生命予後に影響すると考えられる因子（年齢、性別、全身状態、非手術の理由、重複癌の有無、T因子、N因子、M因子、照射野、腔内照射、化学療法）についてCoxモデルを用いた多変量

表2 生命予後に影響する因子の多変量解析

		p 値	リスク比
年齢	80歳未満/以上	0.757	
性別	男/女	0.959	
全身状態	PS0-1/2-4	0.002	0.557
非手術の理由	選択・高齢/その他	0.000	0.532
重複癌	なし/あり	0.328	
T因子	T1/2-4	0.000	0.303
N因子	N0/1	0.064	
M因子	M0/1	0.026	0.431
照射野	拡大/限局	0.648	
腔内照射	なし/あり	0.706	
化学療法	なし/あり	0.022	0.608

表3 再発形式の前後期の比較

	前 期	後 期
再発なし	27%	33%
局所のみ	30%	31%
局所と領域	25%	14%
遠隔のみ	10%	8%
局所と領域と遠隔	8%	15%

解析を行った(表2)。有意に予後良好な因子は、良好な全身状態、非手術の理由(患者選択および高齢という理由)、T1、M0、化学療法ありであった。

初回再発形式は表3に示したとおり、明らかな差を認めなかった。最終的な食道内再発は前期53%、後期54%に見られ、有意差はなかった。救済手術は一切行われず、ステントの利用率は食道再発患者のうち、前期3/41から後期13/45と増加した。

晩期有害事象として重篤なものは前期7名(食道潰瘍5名、肺臓炎1名、心外膜炎1名)から後期3名(食道潰瘍1名、胸膜炎1名、心外膜炎1名)と減少した。

死因では原病死の割合が前期65%、後期61%であり、明らかな変化はなかった。治療関連死は前期6.5%から後期0%に低下し、他病死の中では心臓病死が前期10.4%から後期1.5%に低下した(表4)。

表4 死因の前後期の比較

	前 期	後 期
局所病変	30%	29%
転移病巣	13%	16%
局所+転移	22%	29%
治療関連	6.5%	0%
心臓血管疾患	10%	1.5%
呼吸器疾患	8%	7%
脳疾患	3%	3%
肝疾患	1%	3%
他癌	1%	4%
その他	5%	6%

4. 考 察

食道癌の治療の選択では、若年者に手術、高齢者に放射線という治療方針が一般的である。日本の放射線治療全国集計報告では全患者に対して70歳以上が占める割合が56.4%、80歳以上は13.2%であった⁴⁾。これは当院の年齢分布(70歳以上52.7%、80歳以上15.4%)と同様である。一方、手術では全国集計にて70歳以上が24.8%、80歳以上が2.4%であった⁵⁾。75歳以上の患者の多数は手術ではなく放射線治療を受けているのが一般的な日常の臨床と考えられる。

80歳代の高齢者に対する放射線治療の治療成績が報告されている。1985年の全国集計(I~III期)の5年生存率は70歳代が10%、80歳代が11%であった⁴⁾。手術との比較を行った多施設調査*(1985~1990年、I~IV期)では80歳代の64例の放射線治療による5年生存率が4.8%、手術を施行した54例のそれは11.1%(有意差なし)であった⁶⁾。いずれも化学療法はほとんど行われていない。当院の前期(1994年以前、I~IV期)の5年生存率は4%であり、上記報告と同等の治療成績であった。最近、多施設前向き試験(1999~2002年)として80歳代のI~IIA期食道癌患者51名に外照射66 Gy/33frの治療成績が報告されている⁷⁾。I期が35%を占め、3年生存率が39%と良好であった。限局した病期に限れば照射単独でも良好な短期成績が得られていた。

当院における後期（1995年～2005年）83名の5年生存率は25%であり、前期の4%と比べて明らかに長期成績が向上していた。その原因として患者層の変化と治療方針の変遷を考えて検討した。前期と比較して後期に明らかに変化した患者の特徴は、I期患者の増加であった。近年、表在癌の診断能が向上し、内視鏡的粘膜切除が不可能ないし切除後病変が残存・再発する高齢患者が手術でなく、放射線治療に紹介されることが増えたためである。一方、治療方針の変遷としては第一に化学療法の併用が増加したことがあげられる。全身状態が良好であれば75歳以上の患者の35%に化学放射線療法が行われていた。なお、当院では高齢者に投与する場合の抗癌剤の用量は70%に減量している。第二に外照射方法の変遷があげられる。照射範囲を適切に設定するようになり、2000年以降における3次元照射の導入により照射野の縮小傾向があった。一方、以上の治療方針の変遷に並行する形で腔内照射は2000年以降あまり併用されなくなった。

160名の生存率に影響する因子として多変量解析を行った結果、予後良好な因子は、病期（T1, N0, M0）、良好な全身状態、非手術の理由（切除不能や重篤な合併症を有しない）、化学療法の併用が有意な因子とされた。80歳代の前向き治療試験の報告でもI期と良好な全身状態が有意な予後因子であった⁷⁾。また、前後期の有害事象の比較において、放射線治療に伴う重篤な障害（心臓、肺胸膜、食道）が前期の8%から後期には4%に減少した。80歳代の前向き研究では重篤な心肺の晩期有害事象は6/51（12%、累積計算では26%）に生じており、その原因として外照射のみの66 Gyという線量と前後対向2門の照射野が大きいことがあげられている⁷⁾。当院では腔内照射の併用率が特に前期には高く、心肺の有害事象よりも食道潰瘍が多かった。後期には外照射の照射野拡大を避け、腔内照射の併用や総線量も減らし、晩期有害事象や治療関連死が減少した。

今回、22年間の治療方針の変遷とともに、高齢者食道癌の治療成績が著明に向上していることを明らかにした。その理由を探索した結果、まず、早期診断に伴う患者層の変化が考えられた。

次に化学療法の適応がある患者には化学放射線療法を行う利点が高齢者においてもあることが確認された。また、晩期合併症の減少や治療関連死ないし心臓病死が減少したことより、照射方法の変遷が長期生存に寄与しているものと判断することができた。

潜在的に体力の低下した高齢者の場合には侵襲の高い治療は必ずしも延命につながるとは限らないことは当然考えやすいことではあるが、長期間の臨床成績においてその仮説が支持されることを示した。

まとめ

高齢者の治療方針として、照射方法の最適化（適切な照射野設定、適切な線量）を進め、内科的に化学療法併用が可能な場合には併用療法を選択する方針を採用した結果、高齢食道癌患者に治療成績の明らかな向上が得られた。適切な放射線治療と化学療法の選択を中心とした治療方針により、治療中・治療後の生活の質を大きく低下させずに、延命効果が可能となってきた。手術の適応がない高齢者患者に対しては放射線治療を第一選択と考へて、全身状態や合併症に応じて治療方法を相談して判断するのがよいと考えられる。

文献

- 1) 土器屋卓志, 萬 篤憲, 栗林 徹・他: 食道癌に対する高線量率腔内照射—アプリーケーターの試作と線量評価—. 日放腫会誌 7: 207-213, 1995
- 2) 萬 篤憲, 栗林 徹, 荻田幹夫・他: 食道癌に対する高線量率腔内照射を併用した放射線治療—バルーンアプリーケーターを用いた腔内照射の至適線量について—. 日癌治療会誌 31: 427-436, 1996
- 3) Yorozu A, Dokiya T, Oki Y: Curative radiotherapy with high-dose-rate brachytherapy boost for localized esophageal carcinoma: dose-effect relationship of brachytherapy with the balloon type applicator system. *Radiother Oncol* 51: 123-129, 1999
- 4) 西尾正道, 森田皓三, 山田哲哉・他: 食道癌 M0 症例の放射線治療成績の全国集計. 日癌治療会誌 27: 912-924, 1992
- 5) The Japanese Society for Esophageal Diseases: Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan (1998,1999) & long-term results of esophage-

- ctomy in Japan (1988-1997) 3rd edition. 2002
- 6) Kawashima M, Ikeda H, Yorozu A, et al: Multi-institutional survey of radiotherapy for octogenarian squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: comparison with the results of surgery reported in Japan. *Nippon Acta Radiologica* **59**: 72-78, 1999
- 7) Kawashima M, Kagami Y, Toita T, et al: Prospective trial of radiotherapy for patients 80 years of age or older with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Int J Radiother Oncol Biol Phys* **64**: 1112-1121, 2006

Extranodal Spreading of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Clinicopathological Characteristics and Prognostic Impact

Tadashi Tanabe · Tatsuo Kanda · Shin-ichi Kosugi · Yoshiyuki Ikeda ·
Shigeto Makino · Shintaro Komukai · Manabu Ohashi · Tsutomu Suzuki ·
Katsuyoshi Hatakeyama

Published online: 17 September 2007
© Société Internationale de Chirurgie 2007

Abstract

Background Microscopic cancer spreading to extranodal connective tissues (extranodal spreading: ENS) is occasionally found in resected specimens from patients with esophageal squamous cell carcinoma (SCC), but the prognostic impact of ENS remains unclear. The aims of this study were to elucidate the prognostic impact of ENS to help determine the most suitable management for the patients with ENS.

Methods We histologically re-evaluated 7,349 lymph nodes obtained from 171 patients with SCC of the thoracic esophagus who underwent potentially curable resection between 1992 and 2003. We defined ENS as microscopic penetration of tumor cells from metastatic lymph nodes or tumor cell dissemination into extranodal connective tissues.

Results Extranodal spreading was found in 37 (21.6%) patients, and it had a significant relationship with diameter and depth of the tumor, lymphatic and venous invasion, intramural metastasis, and number of metastatic nodes. Patients who were ENS positive were at higher risk of recurrence, and their overall survival rate was lower than that for ENS-negative patients. Furthermore, recurrent risk was higher and overall survival rate was lower in ENS-

positive patients than in ENS-negative patients when they had 1–3 metastatic nodes, but recurrent risk and overall survival rate of the patients with 4 or more metastatic nodes were very similar in ENS-positive and ENS-negative patients.

Conclusions The present findings suggest that in SCC of the thoracic esophagus, the presence of ENS increases recurrent risk and reduces the overall survival of the patients with 1–3 metastatic nodes. Patients showing ENS should be managed in the same way as patients with 4 or more metastatic nodes.

A number of investigators have reported the prognostic factors of patients with esophageal squamous cell carcinoma (SCC). Depth of tumor invasion, distant metastasis, intramural metastasis, lymph node metastasis, and the number of metastatic nodes are widely recognized as prognostic factors in patients with esophageal SCC [1, 2].

The spread of cancer to extracapsular connective tissues surrounding the lymph nodes can be found by the detailed histological investigation of resected lymph nodes; this type of cancer spreading (extranodal spreading: ENS) has been reported as a risk factor for distant metastasis or as an indicator of poor prognosis in people with head and neck cancer [3–5], thyroid cancer [6], breast cancer [7], lung cancer [8], and gastric cancer [9–11]. As regards esophageal SCC, a sole study found that patients exhibiting ENS showed poorer prognosis than patients lacking ENS [12]. However, the impact of ENS on patient prognosis and the independence of ENS as a prognostic indicator remain unclear. Therefore, the optimal approach to the clinical management of patients with ENS has yet to be determined.

T. Tanabe · T. Kanda (✉) · S.-i. Kosugi · Y. Ikeda ·
S. Makino · S. Komukai · M. Ohashi · K. Hatakeyama
Division of Digestive and General Surgery, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Asahimachi-dori 1-757, Niigata City 951-8510, Japan
e-mail: kandat@med.niigata-u.ac.jp

T. Suzuki
Department of Nursing, School of Health Sciences, Faculty of
Medicine, Niigata University, Niigata, Japan

To provide helpful information regarding how to treat patients who are postoperatively revealed to have ENS, we clinicopathologically characterized ENS in esophageal SCC patients based on a 12-year series of radical esophagectomy performed at our hospital. We then addressed the prognostic impact of ENS by conducting a detailed investigation of patient survival using univariate and multivariate analyses.

Materials and methods

Patients

A total of 249 patients underwent potentially curable esophagectomy (R0 resection) for primary squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus at Niigata University Medical and Dental Hospital between 1992 and 2003. Twenty-eight patients who had extra-esophageal second primary cancer and 49 patients who received neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy were found to be ineligible for this study. One patient with intramucosal carcinoma of the upper thoracic esophagus, who underwent transhiatal esophagectomy with no lymph node dissection, was also excluded. The remaining 171 patients (148 men and 23 women) were qualified and were included in the present study. The age of the patients ranged from 40 to 84 years (median: 64 years). Postoperative survival information of all 171 patients was available. The median follow-up period after resection ranged from 2 to 161 months (median: 41 months).

Seventy-six patients underwent transthoracic esophagectomy with en bloc lymphadenectomy of cervical, mediastinal, and abdominal lymph nodes (transthoracic esophagectomy with three-field lymphadenectomy: TTE with 3-FL). Thirty-four patients underwent transthoracic esophagectomy with lymphadenectomy of the mediastinal and abdominal lymph nodes (transthoracic esophagectomy with two-field lymphadenectomy: TTE with 2-FL). In addition, 61 patients underwent transhiatal esophagectomy with dissection of the lower mediastinum and abdomen (THE). The number of dissected lymph nodes ranged from 5 to 105 (median 40) per patient, and a total of 7,349 lymph nodes were examined in the present study.

Our treatment strategy involved TTE with 3-FL for tumors of the middle and upper thoracic esophagus and TTE with 2-FL for tumors of the lower thoracic esophagus that extended to the middle thoracic esophagus or that were diagnosed as having mediastinal lymph node metastasis. The third procedure (THE) was indicated for patients with tumors localized in the lower thoracic esophagus without evidence of mediastinal lymph node metastasis.

As additional postoperative therapy, systemic chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin was administered

to 60 patients, radiotherapy was given to 2 patients, and chemoradiotherapy was given to 4 patients. Patients were followed every 1–3 months in outpatient clinics and monitored for recurrence by measuring blood tumor markers including carcinoembryonic antigen and squamous cell carcinoma antigen. Every patient received chest and abdominal computed tomography at 6-month intervals for the first 2 years post-surgery and annually for the next 3 years to evaluate recurrent disease.

Pathological examinations

Immediately after surgery, a surgical pathologist separated the excised specimens, which were comprised of esophagus, gastric fundus, and surrounding soft tissues including lymph nodes dissected en bloc. The isolated lymph nodes, which contained some amount of surrounding fat tissues, were grouped according to the guidelines for clinical and pathological studies of carcinoma of the esophagus set by the Japanese Society for Esophageal Disease (9th edition) [13]. The specimens were placed into cassettes according to their classification. After fixation and paraffin embedding, a 5- μ m-thick section from the center of each lymph node was selected for staining with hematoxylin and eosin (H&E), according to which lymph node metastasis was then estimated. All of the slides prepared for the assessment of lymph node metastasis were preserved in the pathology archives of our hospital. We re-examined the archival slides in order to evaluate ENS status for the present study. The histological observations were conducted using conventional light microscopes (BX50F4, Olympus Optical Co., LTD, Tokyo, Japan).

In the present study, we defined ENS as a microscopic penetration of cancer cells through the capsule of lymph nodes into the extranodal connective tissues (Fig. 1A) or cancer cell dissemination into the extranodal connective tissues (Fig. 1B). Tumor emboli in the microvessels and direct infiltration of primary tumors into paraesophageal connective tissues were not classified as ENS.

Three experienced pathologists investigated all of the sections of primary tumors based on the TNM classification of the International Union Against Cancer (1997) [14]. Lymphatic permeation and venous invasion were evaluated with ordinary H&E staining and, when necessary, by CD31 antibody (Dako, Kyoto, Japan) and Victoria blue elastic fiber staining. The clinicopathological features of the tumors are summarized in Table 1.

Statistical analyses

Fisher's exact test was used to analyze the association between ENS and the other clinicopathological

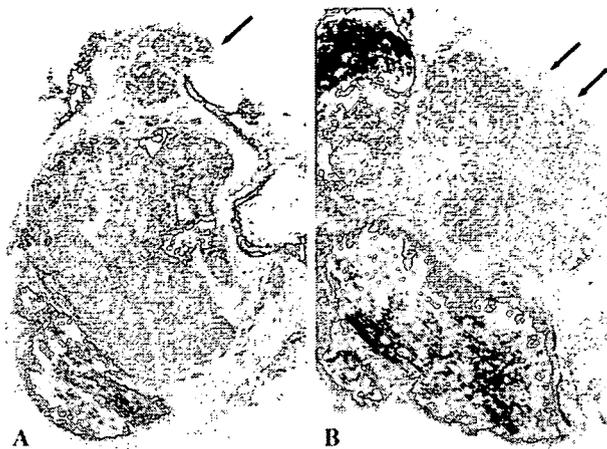


Fig. 1 Microscopic view demonstrating two types of extranodal spreading (hematoxylin-eosin staining, $\times 25$). **A.** Tumor penetration through the nodal capsule into the extranodal connective tissue. **B.** Tumor dissemination into the extranodal connective tissues surrounding the lymph node (arrow, tumor cells)

parameters. In the survival analysis, patients were censored if lost to follow-up or alive at the end of the study. Survival curves were plotted by means of the Kaplan-Meier method and compared by log-rank test. The Cox proportional hazards regression model was used to identify factors that were associated independently with overall survival after resection. All statistical evaluations were performed with the SPSS 11.5J software package (SPSS Japan Inc, Tokyo, Japan). All tests were two-tailed, and differences with p values below .05 were considered statistically significant.

Results

Relationship between extranodal spreading and pathological parameters

Extranodal spreading was seen in 37 (21.6%) of 171 patients, 35 of which were patients histopathologically positive for lymph node metastasis. Of 71 patients negative for lymph node metastasis, only 2 patients (2.8%) had ENS. Extranodal spreading was not found in patients with intramucosal tumors, but it was found in 5 (11.2%) of 42 patients with submucosal tumors. The incidences of ENS by depth of tumor invasion were 7.5% (5/67) in pT1, 14.3% (2/14) in pT2, 34.1% (28/82) in pT3, and 25% (2/8) in pT4. The incidence of ENS was significantly higher in patients with a pT3-pT4 tumor than in those with a pT1-pT2 classification. In addition, tumor size, lymphatic permeation, venous invasion, intramural metastasis, and

Table 1 Patient demographics and tumor characteristics

Variable	No. of patients
Age; years, mean (range)	64 (40–84)
Gender	
Male	148
Female	23
Tumor location	
Upper third	21
Middle third	92
Lower third	58
Depth of tumor invasion	
Carcinoma in situ	3
T1 (lamina propria-submucosa)	64
T2 (muscularis propria)	14
T3 (adventitia)	82
T4 (adjacent structure)	8
Histopathological grading	
G1	51
G2	89
G3	31
Growth pattern	
Expansive	54
Infiltrative	117
Lymphatic permeation	
Negative	81
Positive	90
Venous invasion	
Negative	103
Positive	68
Intramural metastasis	
Negative	151
Positive	20
Number of metastatic nodes	
No nodal metastasis	71
1–3 lymph nodes	71
4 or more lymph nodes	29
Surgical procedure	
TTE with 3-FL	76
TTE with 2-FL	34
THE	61
Adjuvant therapy	
Present	66
Absent	105

Clinical and pathological characteristics were described in accordance with the TNM Classification of Malignant Tumors, 5th Edition [14] *TTE with 3-FL* transthoracic esophagectomy with three-field lymphadenectomy; *TTE with 2-FL* transthoracic esophagectomy with two-field lymphadenectomy; *THE* transhiatal esophagectomy

number of metastatic nodes were significantly associated with ENS (Table 2).

Table 2 Relationship between extranodal spreading and pathological parameters

Variable	No. of patients		<i>p</i> Value
	ENS negative (<i>n</i> = 134)	ENS positive (<i>n</i> = 37)	
Gender			
Male	116	32	1.00
Female	18	5	
Age (years)			
<65	67	20	0.71
>65	67	17	
Diameter of the tumor			
<5 cm	56	7	0.01
>5 cm	78	30	
Depth of tumor invasion			
pT1-pT2	74	7	<0.001
pT3-pT4	60	30	
Histopathological grading			
G1	39	12	0.70
G2-G3	95	25	
Growth pattern			
Expansive	45	7	0.11
Infiltrative	89	30	
Lymphatic permeation			
Negative	72	10	0.005
Positive	62	27	
Venous invasion			
Negative	89	14	0.002
Positive	45	23	
Intramural metastasis			
Negative	122	29	0.044
Positive	12	8	
Number of metastatic nodes			
No nodal metastasis	69	2	<0.001
1–3 lymph nodes	53	18	
4 or more lymph nodes	12	17	

Clinical and pathological characteristics were described in accordance with the TNM Classification of Malignant Tumors, 5th Edition [14] ENS extranodal spreading

Anatomical distribution of extranodal spreading

The pattern of ENS distribution by the tumor location is shown in Table 3. In patients with a primary tumor located in the upper third of the thoracic esophagus, ENS was distributed only to the cervical area. In patients with middle-third tumors, ENS was distributed predominantly to the mediastinum, but also to the cervical and perigastric areas. In patients with lower-third tumors, ENS was distributed to the mediastinum and perigastric areas, whereas no ENS was observed in the cervical area.

Table 3 Anatomical distribution of extranodal spreading

Tumor location	Number of patients	ENS-positive lymph nodes		
		Cervical	Mediastinal	Perigastric
Upper third	4	4	0	0
Middle third	16 ^a	3	12	2
Lower third	17 ^a	0	7	13

^a One and 3 patients with a tumor located in the middle and lower third of the thoracic esophagus had ENS-positive lymph nodes at two anatomical sites

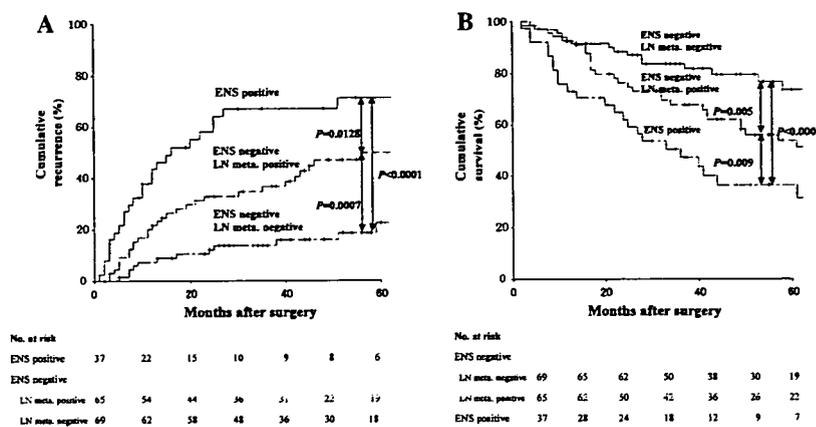
Recurrence and patient survival

Recurrent disease developed in 25 (68%) of 37 patients with ENS and in 45 (34%) of 134 patients lacking ENS. The median follow-up period of the former group was 30 months and that of the latter group was 45 months. As regards the pattern of initial recurrence in the 25 recurrent cases of ENS-positive patients, 13 were in lymph node and 12 were in distant organs. In the 45 patients with recurrence who lacked ENS, 24 were in lymph node, 18 were in distant organs, 2 showed pleural dissemination, and the remaining 1 was in the gastric tube used as the esophageal substitute. The recurrent patterns of the two groups did not differ significantly. The sites of lymph node recurrence in the 13 patients positive for ENS were at the cervix in 4, mediastinum in 3, cervix and mediastinum in 3, mediastinum and abdomen in 1, and abdomen in 2. In 9 of those 13 patients, ENS was observed at the same anatomical site as the recurrent disease: cervical recurrence in 2, mediastinal recurrence in 4, and abdominal recurrence in 3.

Figure 2A shows the cumulative probability of recurrence, and Figure 2B shows the Kaplan-Meier overall survival curves of 37 patients with ENS, 65 patients with only lymph node metastasis, and 69 patients with neither ENS nor lymph node metastasis. Recurrence risk and patient survival after surgery were stratified by ENS status. The cumulative probability of recurrence and survival curve of patients who were positive for ENS was much stronger than for those of patients negative for ENS, irrespective of the lymph node metastasis status. The median survival time of ENS-positive patients was 36 months, and survival rates at 2, 3, and 5 years after surgery were 62%, 47%, and 36%, respectively.

To acquire a better understanding of the clinical significance of ENS, we analyzed the survival of ENS-positive patients by stratification of the number of lymph node metastases. In patients who had 1–3 metastatic nodes, the cumulative recurrence in those with ENS was higher than that in those lacking ENS; this difference was statistically significant ($p = 0.031$; Fig. 3A). In contrast, in patients who had 4 or more metastatic nodes, the cumulative recurrence in patients was very similar among

Fig. 2 A. The cumulative probability of recurrence according to the status of ENS and lymph node metastasis. B. Overall survival curves according to the status of ENS and lymph nodes metastasis. *ENS* extranodal spreading; *LN meta.* lymph node metastasis



groups, irrespective of ENS status (Fig. 3B). In patients who had 1–3 metastatic nodes, the overall survival curve of those with ENS was worse than that of those lacking ENS; this difference was also statistically significant ($p = 0.008$; Fig. 3C). In contrast, among patients who had 4 or more metastatic nodes, the overall survival curves were very similar, irrespective of ENS status (Fig. 3D).

Analyses of prognostic factors

To determine whether ENS has prognostic impact by itself, we analyzed factors that may influence patient prognosis. Univariate analysis revealed that depth of tumor invasion, growth pattern, venous invasion, intramural metastasis, number of metastatic nodes, and ENS were statistically significant factors influencing patient survival in the present series (Table 4). These 6 significant variables, including ENS, were entered into a multivariate analysis. Depth of tumor invasion and number of metastatic nodes were found to be independent prognostic factors, but ENS was not abstracted as an independent prognostic factor (Table 4).

Discussion

Extranodal spreading refers to the case of a cancer spreading to the extracapsular connective tissues surrounding lymph nodes. Such spreading can be identified by detailed histological examination of surgical specimens obtained by radical esophagectomy. This distinctive pattern of a spreading cancer cell has been reported for more than 20 years, and has been associated with esophageal carcinoma that is refractory to cure [15]. However, several clinical issues involving ENS remain unclear. First, it is unknown whether ENS is present in patients already suffering from systemic disease. Second, it is unclear whether tumors associated with ENS exhibit any particular features

in terms of disease recurrence pattern. Third, not only the magnitude of the prognostic impact of ENS but also whether or not ENS itself serves as a prognostic factor remains unknown. Because these questions remain unanswered, we cannot clinically employ important information, even when ENS is identified by pathological examination of surgical specimens.

In many types of cancer, ENS is known as a pathological factor contributing to poor prognosis. Particularly in the case of gastric adenocarcinoma, a close association with hepatic and peritoneal metastases has been reported [10, 11]. Baba and co-workers analyzed 131 patients who underwent complete resection of esophageal SCC, and reported that the 2- and 5-year overall survival rates of patients with ENS were 23% and 14%, respectively, and that mean survival time (MST) was approximately 10 months, suggesting that the surgical cure of patients with ENS is very difficult [12]. In the present study, the 2- and 5-year overall survival rates of ENS-positive patients were 62% and 36%, respectively, and MST was 36 months. The data obtained in the present study support the notion that ENS is a finding indicative of poor prognosis, although they do not suggest that the disease is incurable.

Although we cannot fully explain why a better prognosis was obtained in our study than in the previous study, we present two factors that may account for this difference. First, the disease backgrounds of the patients in the two studies were quite different. In the previous study by Baba et al. [12], 41% of the patients had stage IV disease. We excluded patients who had received preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy in our study because these treatments can exert a significant effect on the pathological findings. This patient criterion would account for the lower proportion of patients with highly advanced disease and may consequently explain the better prognosis in our series. Second, the patients in our study underwent surgery between 1992 and 2003, which is 10 years later than the surgeries of the study by Baba et al. [12]. Recent remarkable advances in surgical techniques, particularly in en bloc

Fig. 3 **A.** The cumulative probability of recurrence according to ENS status in patients with 1–3 metastatic nodes. **B.** The cumulative probability of recurrence according to ENS status in patients with 4 or more metastatic nodes. **C.** Overall survival curves according to ENS status in patients with 1–3 metastatic nodes. **D.** Overall survival curves according to ENS status in patients with 4 or more metastatic nodes

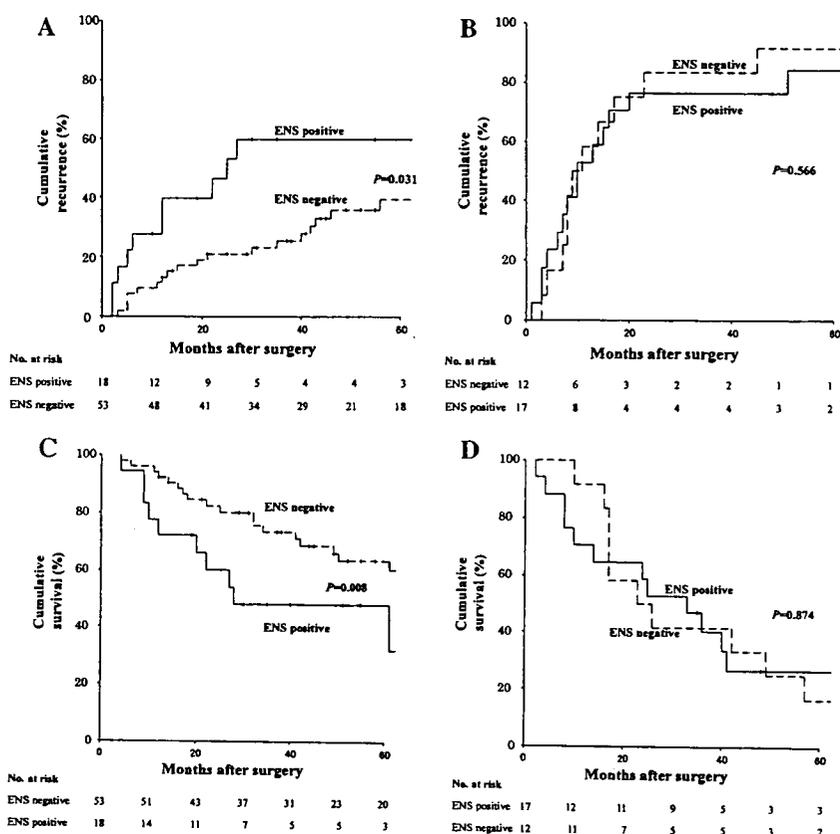


Table 4 Prognostic factors for overall survival after surgery

Variable	3-year survival rate	Univariate analysis <i>p</i> Value	Multivariate analysis	
			Relative risk (95% CI)	<i>p</i> Value
Depth of tumor invasion				
pT1–pT2	0.88		1.00	
pT3–pT4	0.54	<0.0001	2.06 (1.15–3.70)	0.02
Growth pattern				
Expansive	0.86		1.00	
Infiltrative	0.62	0.002	1.77 (0.95–3.28)	0.07
Venous invasion				
Negative	0.80		1.00	
Positive	0.54	0.0005	1.21 (0.72–2.02)	0.48
Intramural metastasis				
Negative	0.73		1.00	
Positive	0.45	0.018	1.16 (0.61–2.19)	0.65
Number of metastatic nodes				
No nodal metastasis	0.84		1.00	
1–3 lymph nodes	0.67		1.48 (0.80–2.71)	0.21
4 or more lymph nodes	0.41	<0.0001	2.50 (1.16–5.38)	0.02
Extranodal spreading				
Negative	0.76		1.00	
Positive	0.47	<0.0001	1.35 (0.76–2.39)	0.30

dissection, may also have contributed to the improvement of patient survival. In addition, 25 of the 37 patients with ENS in our study received postoperative chemotherapy and/or radiotherapy, which may have prevented disease recurrence originating from minute occult metastasis.

Knowing the recurrence pattern is important in devising a cancer treatment strategy. The present study revealed that the initial recurrence patterns of tumors with ENS were not different from those of tumors lacking ENS; approximately half (13/25) of the recurrences in ENS-positive patients occurred initially in the lymph nodes, and 10 of the 13 (77%) recurrent cases involved the cervix and/or mediastinum. In 6 of 10 patients, recurrence occurred at the sites where ENS had been found. The frequent recurrences in those areas could have been related to the difficulty in achieving complete dissection in those regions, owing to the complexity of structures, including the carotid arteries, the bronchial tree, and the recurrent laryngeal nerves. Adjuvant therapy, such as aggressive chemoradiotherapy, may be required even after R0 resection of esophageal SCC with ENS in those areas, in order to improve postoperative locoregional control.

Baba et al. [12] reported that the survival rate of patients with ENS was lower than that of patients with no ENS. Simultaneously, they showed a close relationship between ENS and lymph node metastasis. Therefore, it remains uncertain whether the poor prognosis in patients with ENS was caused by ENS alone. Univariate analyses also revealed that ENS in esophageal SCC was significantly associated with depth of tumor invasion, intramural metastasis, lymph node metastasis, and number of metastatic nodes, all of which are known to be prognostic factors of esophageal SCC. To clarify the impact of ENS itself on prognosis, we conducted multivariate analysis of the present data and found that ENS was not a significant independent prognostic factor. In addition, stratified analyses of disease recurrence by the number of metastatic lymph nodes showed that ENS increased the recurrence rate and reduced the overall survival rate of patients with 1–3 metastatic nodes, who accounted for approximately one-half of the ENS-positive patients in the present study, whereas the recurrence rate and the overall survival rate of patients with 4 or more metastatic nodes remained constant regardless of ENS status. These results suggest that a tumor showing ENS is a highly advanced tumor with high metastatic potential, rather than a particular phenotype that is distinct from commonly observed types of esophageal SCC.

Finally, the present study provided important information to better understand ENS, and this might help improve clinical management of esophageal SCC patients. The ENS-positive patients having 1–3 metastatic nodes should be treated in the same manner as those with 4 or more metastatic nodes. In contrast, no difference in treatment is

required for ENS-positive patients having 4 or more metastatic nodes. Neoadjuvant chemotherapy and/or radiotherapy in collaboration with surgery and adjuvant therapy may improve prognosis. However, determining the basis for selection of patients who need neoadjuvant therapy before surgery remains a problem to be solved.

No additional techniques are required for the evaluation of ENS in surgical specimens, although investigators should take note of ENS when evaluating lymph node metastasis histologically.

References

1. Nishimaki T, Suzuki T, Suzuki S, et al. (1998) Outcomes of extended radical esophagectomy for thoracic esophageal cancer. *J Am Coll Surg* 186:306–312
2. Baba M, Aikou T, Yoshinaka H, et al. (1994) Long-term results of subtotal esophagectomy with three-field lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 219:310–316
3. Wenzel S, Sagowski C, Kehrl W, et al. (2004) The prognostic impact of metastatic pattern of lymph nodes in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 261:270–275
4. Jeffrey NM, Jayson SG, Mo V, et al. (2001) Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer* 92: 3030–3036
5. Steinhart H, Schroeder HG, Buchta B, et al. (1994) Prognostic significance of extra-capsular invasion in cervical lymph node metastases of squamous epithelial carcinoma. *Laryngorhinotologie* 73:620–625
6. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, et al. (1997) Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. *Cancer* 80:2268–2272
7. Leonard C, Corkill M, Tompkin J, et al. (1995) Are axillary recurrence and overall survival affected by axillary extranodal tumor extension in breast cancer? Implications for radiation therapy. *J Clin Oncol* 13:47–53
8. Suemasu K, Naruke T (1982) Prognostic significance of extranodal cancer invasion of mediastinal lymph nodes in lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 12:207–212
9. Koike H, Ichikawa D, Kitamura K et al. (2004) Perinodal involvement of cancer cells in gastric cancer patients. *Surgery* 135:266–272
10. Kumagai K, Tanaka T, Yamagata K et al. (2001) Liver metastasis in gastric cancer with particular reference to lymphatic advancement. *Gastric Cancer* 4:150–155
11. Tanaka T, Kumagai K, Shimizu K, et al. (2000) Peritoneal metastasis in gastric cancer with particular reference to lymphatic advancement; extranodal invasion is a significant risk factor for peritoneal metastasis. *J Surg Oncol* 75:165–171
12. Baba M, Aikou T, Natsugoe S, et al. (1997) Lymph node and perinodal tissue tumor involvement in patients with esophagectomy and three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 64:12–6
13. Japanese Society for Esophageal Diseases (1999) Guidelines for Clinical and Pathologic Studies on Carcinoma of the Esophagus, 9th edition, Japanese Society for Esophageal Disease, 2–58
14. Sobin LH, Wittekind C, eds. (1997) TNM Classification of Malignant Tumours, 5th Edition, New York, Wiley-Liss, 51–58
15. Gatzinsky P, Berglin E, Dernevik L, et al. (1985) Resectional operations and long-term results in carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:71–76

■ 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目的放射線化学療法後の salvage 手術の意義と適応について

佐藤 弘 坪佐恭宏 多久佳成 安井博史
福富 晃 吉野孝之 広中秀一 小野澤 祐輔
朴 成和 全田貞幹 橋本孝之 西村哲夫

癌の臨床 第53巻 第10号 (2007)

Jpn J Cancer Clin Vol 53 No 10 2007

篠原出版新社

特集

食道癌根治的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目的放射線化学療法後の salvage 手術の意義と適応について

佐藤 弘^{*1} 坪佐 恭宏^{*1} 多久 佳成^{*2} 安井 博史^{*2}
 福富 晃^{*2} 吉野 孝之^{*2} 広中 秀一^{*2} 小野澤 祐輔^{*2}
 朴 成和^{*2} 全田 貞幹^{*3} 橋本 孝之^{*3} 西村 哲夫^{*3}

The Role and Indication of Salvage Surgery after Definitive Chemoradiotherapy for Thoracic Esophageal Cancer: Sato H^{*1}, Tsubosa Y^{*1}, Taku K^{*2}, Yasui H^{*2}, Fukutomi A^{*2}, Yoshino T^{*2}, Hironaka S^{*2}, Onozawa Y^{*2}, Boku N^{*2}, Zenda S^{*3}, Hashimoto T^{*3} and Nishimura T^{*3} (^{*1}Department of Esophageal Surgery, ^{*2}Department of Gastrointestinal Oncology, ^{*3}Department of Radiation Oncology, Shizuoka Cancer Center).

Salvage surgery may also be the best second-line treatment for local and regional recurrence after definitive chemoradiotherapy, but this has not yet been established. All patients who received salvage surgery had been preoperatively estimated as being "curatively resectable", but non-curative rate was about 20%. The benefits of salvage treatments seem to be limited, since about 30% of patients were recurred within 3 months. Our results suggested the first endoscopic evaluation for the primary site should be performed on 75-90 days from the initiation of treatment, and the next examination as the first response evaluation should be performed about 5 weeks after the initiation of treatment. We need to clarify suitable indications, optimal timing of salvage surgery in the near future.

Key words: Esophageal cancer, Esophageal surgery, Definitive Chemoradiotherapy, Salvage surgery

Jpn J Cancer Clin 53(10): 635~639, 2007

はじめに

胸部食道癌に対する根治目的放射線化学療法は、食道温存を可能とした有力な治療選択肢である¹⁾。しかしながら、腫瘍が遺残したり、一旦、完全寛解 (CR) した後に再発することも多く経験する。そのような症例に対する救済 (salvage) 手術は重要であると考えられているが^{2,3)}。その意義、適応については議論の多いところである。

1. 当院における切除可能胸部食道癌症例における基本姿勢

おのおのの専門家が説明し、患者自身による治療法決定を支持する“積極的な患者参加型医療の実践”を心がけている。すなわち消化器内科医師より根治的放射線療法の説明、食道外科医師より食道癌手術の説明を施行している。放射線治療に関するより詳細な説明を要する場合、放射線治療医からも説明している。2002年9月から2005年3月までに当院で開胸開腹食道切除再建術が可能と判断され、根治目的の治療が施行された胸部食道癌は94例であった。その治療選択の割合は、手術60例 (64%)、根治的放射線療法34例 (36%) であり、おおよそ2/3が手術

*1 静岡県立静岡がんセンター食道外科

*2 静岡県立静岡がんセンター消化器内科

*3 静岡県立静岡がんセンター放射線治療科

を希望した。手術例の1年生存率, 2年生存率はそれぞれ86.3%, 58.6%, 放射線化学療法例では87.6%, 66.3%であった。

2. CRのタイミングとsalvage手術について

1) 目的

胸部食道癌に対する根治目的放射線化学療法後のsalvage手術の意義・適応について, CRのタイミングから明らかにすること。

2) 対象と方法

当院で2002年9月から2005年7月までの胸部食道癌に対しCDDPと5-FUを用いた根治目的放射線化学療法施行例65例を対象とした。症例選択基準は, 下記の6つの条件をすべて満たしたものとした。①前治療なし②組織学的に扁平上皮癌③75歳以下④performance status 2以下⑤主要臓器機能が保たれている⑥重篤な合併症がない。放射線化学療法のregimenは, Japan Clinical Oncology Group (JCOG) のJCOG9906に基づき, 5-FU 400 mg/m² day1-5, 8-12, 36-39, 43-46, CDDP 40 mg/m² day1, 8, 36, 43, 以後, 効果により4週ごとに5-FU 800 mg/m² day1-5, CDDP 40 mg/m² day1を追加, 放射線総線量は60 Gy (2 Gy/day, 予定休止期間2週間) (表1)。遺残・再発した時は, salvage手術を検討した。適応は遺残や再発した癌が, 通常の3領域郭清の範囲に限局し, 全身状態が耐術可能なものとした。手術の術式は, 通常の3領域郭清より郭清の範囲は縮小した。遺残や再発した領域および治療前にリンパ節転移が疑われた領域を重点的に郭清した。

患者背景を表2に示す。Stage NのM因子はすべて頸部リンパ節転移である。cT4の割合は34例(52%)である。

3) 結果

Complete Response (CR) と診断された症例は31例(48%)。Partial Response (PR) 31例(48%)。Progressive Disease (PD) 3例(4%)。cT4は34例中14例がCR(41%)。CRに入ったタイミングは, 2コース終了後11例, 3コー

表1 放射線化学療法の治療スケジュール

1~2コース	1	5	8	12	15	19
CDDP (40 mg/m ²) ↓			↓			
5-FU (400 mg/m ²)	□			□		
Radiation (2 Gy/day)*	↓↓↓↓↓		↓↓↓↓↓		↓↓↓↓↓	
* 放射線総線量; 60 Gy 5週ごとに繰り返す						
3コース以降	1	5				
CDDP (80 mg/m ²) ↓						
5-FU (800 mg/m ²)	□					
* 4週ごとに繰り返す						

表2 患者背景 n=65

Gender	Location
Male: 56	Ut: 11
Female: 9	Mt: 43
Age 62.4±7.1 y.o.	Lt: 11
cStage	
I : 5	
II : 2	
III : 33	
N : 25 (M: Cervical Lymph Node Metastasis)	
*cT4: 34 (52%)	

ス9例, 4コース8例, 5コース以降3例であった。一旦CRと診断された後に14例(45%)が再発した。遺残・再発した症例48例のうち19例(40%)がsalvage切除可能病変と診断。内視鏡を用いたsalvage治療を3例に施行。内視鏡的粘膜下剥離術(ESD)1例, 光線力学療法(PDT)1例, ESDを施行後にPDTを施行した1例である。salvage手術は12例に施行。術式は, 右開胸食道切除再建9例, 胸部下部食道切除・胃全摘1例, 頸部郭清2例である。2例(17%)に腫瘍が遺残。そのうちの1例はcT4症例であった。放射線性肺炎による術後在院死亡1例, 縫合不全2例, 細菌性肺炎を1例に認めた。在院死亡した1例を除いた11例中7例(64%)が術後に再発し, 3例が3カ月以内であった。5例が郭清範囲内の局所再発である。手術拒

否例や内視鏡治療例を除く salvage 手術対象 12 例中、術後無再発生存は 4 例 (33%)。

小 括

(1) cT4 食道癌で、CRT 後に down stage により、根治切除可能であった症例は 1 例 (3%) のみであった。

(2) 19 例 (29%) が salvage 治療の対象となった。

(3) salvage 手術は、術前診断に限界があり、結果的に非治癒切除や早期再発となる症例が多い。

(4) salvage 手術の意義があったと考えられる症例は 33% であった。

(5) 3 コース以降に CR に入る症例が多いため、早期に salvage 手術を決定すると、CR に入る症例を手術している可能性が高くなる。

(6) CRT 後のより早期の段階で CR に入らないと考えられる population を明らかにし、より早期の salvage 手術のタイミングを明らかにすることも必要である (CR に入る症例を手術している可能性は少ないが、非治癒切除にしている可能性はある)。

3. 内視鏡検査による原発巣の CR 判定とそのタイミングの検討

1) 背景

放射線治療後の効果判定は、検査時期により内視鏡所見が異なる。効果判定が早い場合、食道炎や潰瘍残存などの所見により腫瘍残存の判定が困難である。判定時期が遅い場合、原発巣の遺残の判定が遅れ、salvage 治療のタイミングが遅れる可能性がある。また現時点で、治療終了後早期の段階で、腫瘍消失もしくは増悪を予測する有効な指標はない。

2) 目的

局所進行食道癌に対する根治的放射線 (化学) 療法症例の適切な原発巣効果判定時期を明らかにすること。

3) 対象と方法

2002 年 9 月から 2004 年 12 月まで当院において根治的放射線 (化学) 療法が施行された局所進

表 3 CR と判定された症例 n=55

性別	
男/女	50/5
年齢	
中央値 (範囲)	65(47-87)
PS	
0/1/2	20/30/5
部位	
Ce/Ut/Mt/Lt/Ae	6/6/30/12/1
腫瘍径 (mm)	
中央値 (範囲)	50(15-150)
肉眼型	
Type 0/1/2/3/4	10/5/28/12/0
T Stage	
T1/T2/T3/T4	10/2/22/21
N Stage	
N0/N1	14/41
M Stage	
M0/M1	41/14
治療レジメン	
5-FU+CDDP+RT	24
5-FU+CDGP+RT	9
5-FU+RT	3
RT alone	1

行扁平上皮癌症例 120 例中、前治療がなく、治療終了後に少なくとも 2 回以上の原発巣効果判定を施行している 90 例を対象とした。原発巣の内視鏡による CR 判定基準は、①全食道が観察可能②腫瘍の残存なし③潰瘍形成なし④生検で陰性の 4 つの基準をすべて満たすものとした。salvage 治療は、原則として明らかな PD を確認するまで行わない方針とした。

4) 検討結果 1: 原発巣が CR と判定されたグループについて治療開始から CR 判定されるまでの期間

CR と判定されたのは 55 例であった。その患者背景を表 3 に示す。CR に入るまでの期間に、CR と判定できなかった理由とその判定時期を表 4 に示す。また内視鏡の効果判定時期と生検結果を表 5 に示す。原発巣効果判定において、治療開始から CR 判定されるまでの中央値は 97 日であり、CR 判定の遅い症例では約 7 カ月の期間を要した。治療開始後 75 日以内に効果判定を行った 47 件中 4 件が生検にて癌細胞陽性であり、75

表4 CRと判定できなかった理由とその判定時期

	～90日	～120日	～150日	～180日	～210日
のべ検査数	55	46	29	42	27
non-CR 判定件数	33	14	4	2	0
CR 判定できなかった理由					
生検結果陽性	4	0	0	0	0
狭窄*	10	6	0	0	0
潰瘍	27	10	3	1	0
その他	21	4	2	1	0

* 狭窄所見を認めた場合 non-CR と判定し、内視鏡的食道拡張術を施行

表5 内視鏡的効果判定時期と生検結果

内視鏡的 効果判定時期 (治療開始日より)	検査 件数	生検結果		施行 せず
		陽性	陰性	
75日以内	47件	4	39	4
75日以降	128件	0	127	1

日以降効果判定を行った128件では全例生検にて癌細胞陰性であった。

5) 検討結果2: 原発巣がCRと判定されなかったグループについて治療開始からPD判定されるまでの期間

CRと判定されなかったのは35例であった。

その患者背景を表6に示す。PDと判定された時期を表7に示す。治療開始90日以内でPDと判定されたのは1例(3%)であり、治療開始後90～150日以内に17例(47%)がPD判定されており、2週間単位で最も多くPD判定された期間は105～120日であった。

両検討の効果判定結果を時系列で表す(表8)。治療開始75日以内で生検陽性でもCRになるcaseがあり、90日以降に生検陽性でCRになるcaseはなく、210日以降にCRになるcaseはなかった。

小括

局所進行食道癌に対する根治的放射線(化学)療法症例の内視鏡検査は治療開始後75～90日に初回の検査を行い、2週間から1カ月の間隔で2回目の検査を施行するのが適切と考えられた。今後、原発巣CR後の検査間隔の検討とLNについても評価時期と方法の検討が必要である。本検討結果を表1の放射線化学療法のregimenに当て

表6 CRと判定されなかった症例 n=35

性別	
男/女	32/3
年齢	
中央値(範囲)	63(49-81)
PS	
0/1/2	11/22/2
部位	
Ce/Ut/Mt/Lt/Ae	1/5/23/2/4
腫瘍径(mm)	
中央値(範囲)	70(25-120)
肉眼型	
Type 0/1/2/3/4	1/3/22/8/1
T Stage	
T1/T2/T3/T4	1/0/10/24
N Stage	
N0/N1	4/31
M Stage	
M0/M1	5/31
治療レジメン	
5-FU+CDDP+RT	26
5-FU+CDGP+RT	5
5-FU+RT	3
RT alone	1

はめると、内視鏡による原発巣の評価からみたsalvage手術の適応は、3コース終了後のPD、4コース終了時でのPDとPR・SDの生検結果陽性例、5コース終了時でのすべてのnonCRである。

まとめ

salvage手術は、結果的に非治癒切除や早期再発となる症例が多く、根治が得られる症例は限ら

表7 判定時期と判定結果

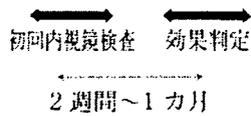
	～90日	～120日	～150日	～180日	181～日
のべ検査数	46*	32	22	15	18
PD判定件数	1	10	7	2	15

* 35例すべてが90日以内に少なくとも1回の内視鏡検査を受けている
最後に原発巣 non-CR と判定されてから PD 診断に至るまでの期間

中央値 (範囲) 37(11-176)日

表8 両群の効果判定結果と時系列

治療開始～(日)	～75	90	97	105～120	150	201日
A群	生検陽性の可能性	CR判定	50%			全例 CR判定
B群	PD判定	6%		PD判定	47%	



れていると考えられる。術式は、通常の郭清範囲より縮小せざるを得ないが、術後の再発形式は局所に多かった。したがってCRT前やsalvage手術前の癌の存在部位を重点的に切除すべきである。Salvage手術の適応は、resectabilityがあり耐術可能な3コース終了以前でのPD、4コース終了時点でのPDとPR・SDの生検結果陽性

例、5コース終了時点でのすべてのnonCRと考える。この適応の妥当性は、今後のprospectiveな検討が必要である。

文献

- 1) Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, et al: Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T2-3NanyM0 Squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiation Oncology Bio Phys* 57: 425-433, 2003
- 2) Meunier B, Raoul J, Le Prise E, et al: Salvage esophagectomy after unsuccessful curative chemoradiotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. *Dig Surg* 15: 224-6, 1998
- 3) Swisher SG, Wynn P, Putnam JB, et al: Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123: 175-83, 2002