

- [3] Hyden EC, Langholz B, Tilden T, et al. External beam and intraluminal radiotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:237-41.
- [4] Coia LR. Chemoradiation as primary management of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1994;21:483-92.
- [5] Forastier AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, Urba SG, Zahurak M. Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report. *J Clin Oncol* 1993;11:1118-23.
- [6] Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy in patients with cancer of esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-8.
- [7] 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* 1997;15:277-84.
- [8] Cooper J, Guo M, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow up of prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 1999;281:1623-7.
- [9] Bumm R, Wong J. More or less surgery for esophageal cancer: extent of lymphadenectomy for squamous cell esophageal carcinoma - how much is necessary? *Dis Esophagus* 1994;7:151-5.
- [10] Japanese Society for Esophageal Disease. Clinicopathological aspects. In: Guidelines for clinical and pathologic studies on carcinoma of the esophagus. 9th ed. Tokyo: Kanehara & Co., Ltd.; 1999. p. 1-34.
- [11] Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1994;220:364-73.
- [12] Kato H, Watanabe H, Tachimori Y, Iizuka T. Evaluation of neck lymph node dissection for thoracic esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1991;51:931-5.
- [13] Ishikura S, Nihel K, Ohtsu A, et al. Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol* 2003;21:2697-702.
- [14] Ohtsu A, Boku N, Muro K, et al. Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of esophagus. *J Clin Oncol* 1999;17:2915-21.
- [15] Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, et al. Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T₂₋₃N_{any}M₀ squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:425-33.
- [16] Sugaya S, Ohara K, Okumura T, Irie T, Nakajima K, Itai Y. Pattern of initial treatment failure of esophageal cancer following radiotherapy. *Nippon Acta Radiol* 1999;59:754-9.
- [17] Yorozu A, Dokiya T, Suzuki T, Toya K. Elective regional nodal irradiation for esophageal carcinoma. *Jpn J Cancer Clin* 2000;46:244-6.
- [18] Minsky BD, Neuberg D, Kelsen DP, et al. Final report of intergroup trial 0122 (ECOG PE-289, RTOG 90-12): phase II trial of neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high dose radiation for squamous cell carcinoma of esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:517-23.
- [19] Minsky BD, Neuberg D, Kelsen DP, Pisansky TM, Ginsberg R, Benson 3rd A. Neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high dose radiation for squamous cell carcinoma of esophagus: a preliminary analysis of the phase II intergroup trial 0122. *J Clin Oncol* 1996;14:149-55.
- [20] Minsky BD, Berkey B, Kelsen D, et al. Preliminary results of intergroup INT0123 randomized trial of combined modality therapy (CMT) for esophageal cancer: standard VS high dose radiation therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:239a [abstr. 927].
- [21] Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg R, et al. INT0123 (Radiation therapy oncology group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-74.

VEGF G-1154A is Predictive of Severe Acute Toxicities during Chemoradiotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma in Japanese Patients

Toshiyuki Sakaeda, PhD,* Motohiro Yamamori, MSc,† Akiko Kuwahara, MSc,† Satoko Hiroe, MSc,‡ Tsutomu Nakamura, PhD,†§ Katsuhiko Okumura, PhD,†|| Tatsuya Okuno, MD, PhD,‡§ Ikeya Miki, MD, PhD,§ Naoko Chayahara, MD,‡§ Noboru Okamura, PhD,|| and Takao Tamura, MD, PhD§

Abstract: This study was conducted to evaluate the association between systemic exposure to 5-fluorouracil (5-FU) and genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor (VEGF) with clinical outcomes to a 5-FU/cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). Forty-nine patients with ESCC (I/II/III/IVa = 11/9/17/7, with 5 post-operative recurrences) were enrolled into this study. One course of treatment consisted of protracted venous infusions of 5-FU (400 mg/m²/24 hr for day 1–5 and 8–12) and cisplatin (40 mg/m²/3 hr on day 1 and 8), and radiation (2 Gy/day on day 1–5, 8–12, and 15–19); a second course was repeated after a 2 week interval. A total of eight measurements of the plasma concentration of 5-FU were made per patient to evaluate its systemic exposure as area under the concentration time curve for 480 hours (AUC_{480h}), and VEGF genotypes of T-1498C, G-1154A, C-634G, C-7T, C936T, and G1612A were evaluated. The mean value of AUC_{480h} in the patients with a complete response was 58.7 ± 16.8 mg*h/L, which was higher than that in the others, 49.0 ± 10.9 mg*h/L (*P* = 0.029), whereas no such association was found for severe acute toxicities. VEGF genotype was not associated with the clinical response, whereas VEGF G-1154A resulted in severe acute leukopenia (*P* = 0.042) and severe acute cheilitis (*P* = 0.025). In conclusion, VEGF G-1154A was a predictor of severe acute toxicities during 5-FU/cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese ESCC patients, whereas the AUC_{480h} value of 5-FU was predictive of the clinical response.

Key Words: Esophageal squamous cell carcinoma, area under concentration time curve, 5-fluorouracil, therapeutic drug monitoring, genetic polymorphisms, vascular endothelial growth factor

(*Ther Drug Monit* 2008;30:497–503)

INTRODUCTION

Esophageal cancers tend to spread axially, up and down the length of the organ, and to regional lymphatics, producing their morbidity and mortality from local-regional effects.¹ Radiation therapy has been understood to be a prerequisite in therapy because it provides the local-regional antitumor effects, and in the late 1990s, a 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin-based chemoradiotherapy (CRT) was proposed for esophageal cancer patients in Western countries.^{1,2} Concurrently administered chemotherapy acts as a promoter of the effects of radiation and, in addition, is supposed to eradicate some presumably subclinical distant metastasis.¹ The treatment achieved a relatively high complete response (CR) rate and survival rate, comparable with those for surgical treatment, and, in stage II to III esophageal cancer patients, two randomized trials showed a 2 year survival rate of almost 40%.^{1,2} Simultaneously, in Japan, a slightly modified 5-FU/cisplatin-based CRT was developed,^{3–7} which proved to have curative potential for unresectable esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) with T4 or M1a.³ Currently, there is an urgent need to establish a methodology to decide which is preferable for a patient, that is, surgical treatment or CRT, especially for stage II to III tumors defined as resectable.⁵

In this study, the systemic exposure to 5-FU and the genotypes of vascular endothelial growth factor (VEGF) were assessed for their association with clinical response and severe acute toxicities after a 5-FU/cisplatin-based CRT. Current practice for the dose calculation of 5-FU is based on the body surface area, but its pharmacokinetics, and therefore clinical response and severe acute toxicities, vary highly within and between individuals. As a consequence, pharmacokinetically guided administration (i.e., dose individualization based on therapeutic drug monitoring) is believed to lead to higher efficacy and less toxicity.^{8,9} In addition to phenotyping, the evaluation of genetic factors of a patient may yield better

Received for publication August 28, 2007; accepted May 23, 2008.

From the *Center for Integrative Education of Pharmacy Frontier (Frontier Education Center), Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan; †Department of Hospital Pharmacy, School of Medicine, Kobe University, Kobe, Japan; ‡Division of Clinical Pharmacokinetics, Department of General Therapeutics, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan; §Division of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, Department of Clinical Molecular Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan; and ||Department of Clinical Evaluation of Pharmacotherapy, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan.

The present study was supported in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan.

Correspondence: Dr. Toshiyuki Sakaeda, PhD, Center for Integrative Education of Pharmacy Frontier, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8501, Japan (e-mail: sakaedat@pharm.kyoto-u.ac.jp).

Copyright © 2008 by Lippincott Williams & Wilkins

outcomes, and their combination might provide a strategy to individualize 5-FU administration.⁹ VEGF, an endothelial cell-specific mitogen and survival factor, was discovered in the 1980s¹⁰⁻¹⁵ and is thought to be involved in the pathogenesis of cancer metastasis, retinopathy, age-related macular degeneration, rheumatoid arthritis, and psoriasis.¹⁶⁻²⁰ Clinical observations have confirmed that VEGF expression in solid tumors is predictive of resistance to radiotherapy, chemotherapy, and endocrine therapy.¹⁶⁻²⁰ Recent investigations have suggested that VEGF and related proteins are important regulators of hematopoietic cell development, survival, differentiation, and migration.²¹⁻²³ It has been demonstrated that the genetic polymorphisms in the promoter region, in the 5' untranslated region (5' UTR) and the 3' UTR of the *VEGF* gene are associated with VEGF levels in plasma or some solid tumors.²⁴⁻²⁹ Taken together, the genotypes of *VEGF* can have an effect on the VEGF levels in solid tumors and therefore on the clinical response and, in addition, an effect on VEGF levels in hematopoietic cells and on the leukopenia after exposure to any anticancer agents. This study was performed to test this assumption on *VEGF* genotypes and to validate their usefulness as predictors for the clinical response and severe acute toxicity as well as systemic exposure to 5-FU. The *VEGF* genotypes were not selected on the basis of any considerations for 5-FU-, cisplatin-, or radiation-specific mechanisms.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Forty-nine ESCC patients were enrolled in this study based on the following criteria: 1) ESCC treated with a 5-FU/cisplatin-based CRT at Kobe University Hospital from August 2002 to September 2005; 2) clinical stage T1 to T4, N0 or N1, and M0 or M1a according to the International Union Against Cancer tumor node metastasis (TNM) classification; 3) age less than 85 years; 4) an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 to 2; 5) adequate bone marrow, renal, and hepatic function; 6) no prior chemotherapy; 7) no severe medical complications; and 8) no other active malignancies (except early cancer). The tumors were histologically confirmed to be primary. Five of 49 patients were those with

postoperative recurrence, and no data on disease stage were obtained. This study was conducted with the authorization of the institutional review board and followed the medical research council guidelines of Kobe University.

Protocol of 5-FU/Cisplatin-Based CRT

The protocol is presented in Figure 1. One course of treatment consisted of protracted venous infusions of 5-FU (400 mg/m²/24 hr for day 1–5 and 8–12) and cisplatin (40 mg/m²/3 hr on days 1 and 8) and radiation (2 Gy/day on day 1–5, 8–12, and 15–19), and a second course (day 36–56) was repeated after a 2 week interval.³⁻⁵ After another 2 week interval, the patients with locally advanced ESCC who showed an objective response to treatment received additional chemotherapy with protracted venous infusions of 5-FU (400 mg/m²/24 hr for day 71–75 and 78–82) and cisplatin (40 mg/m²/3 hr on day 71 and 78). If disease progression/recurrence was observed, either salvage surgery, endoscopic treatment, or another regimen of chemotherapy was scheduled. In this study, salvage surgery or endoscopic treatment was conducted for 5 and 2 of the 49 patients, respectively. Filgrastim was administered if the patient had a neutrophil count of less than 1000/mm³ with fever, or 500/mm³, and the administration was repeated until the count was 5000/mm³. Thirty of 49 patients received a daily dose of 75 µg for 6.4 ± 4.9 (range, 2–25) days. All patients received total parenteral nutrition before CRT, and nutritional support was continued if possible.

Clinical Response to 5-FU/Cisplatin-Based CRT

A CR was defined as the complete disappearance of all measurable and assessable disease at the first evaluation, which was performed 1 month after the completion of CRT to determine whether the disease had progressed. The clinical response was evaluated by endoscopy and chest and abdominal computed tomography (CT) scans in each course. A CR at the primary site was evaluated by endoscopic examination when all of the following criteria were satisfied on observation of the entire esophagus: 1) disappearance of the tumor lesion; 2) disappearance of ulceration (slough); and 3) absence of cancer cells in biopsy specimens. If small nodes of 1 cm or less were detected on CT scans, the recovery was

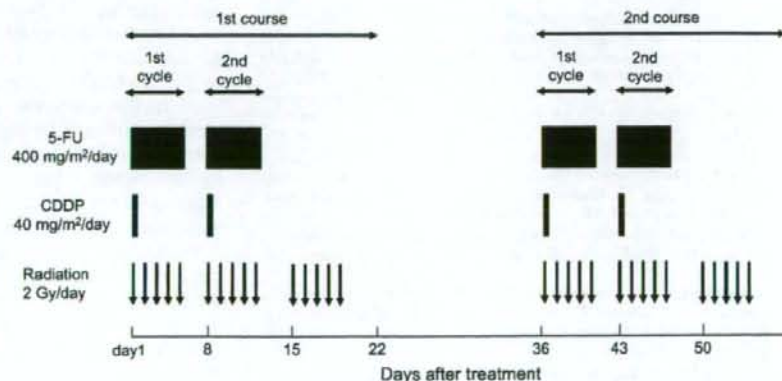


FIGURE 1. Protocol of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin-based chemoradiotherapy for unresectable esophageal squamous cell carcinoma patients. One course of treatment consisted of protracted venous infusions of 5-FU (400 mg/m²/24 hr for day 1–5 and 8–12) and cisplatin (40 mg/m²/3 hr on day 1 and 8), and radiation (2 Gy/day on day 1–5, 8–12, and 15–19), and a second course (day 36–56) was successively repeated after a 2 week interval.

defined as an "uncertain CR" after confirmation of no progression for at least 3 months. The "uncertain CR" was included as CR when calculating the CR rate. When these criteria were not satisfied, a non-CR was assigned. The existence of erosion, a granular protruded lesion, ulcer scar, and 1.2 w/v% iodine/glycerin-voiding lesions did not prevent an evaluation of CR. The evaluations were performed every month for the first 3 months, and when the criteria for CR were not satisfied at 3 months, the result was changed to non-CR. Follow-up evaluations were performed thereafter every 3 months for 3 years by endoscopy and CT scan. After 3 years, patients were seen every 6 months. During the follow-up period, a routine course of physical examinations and clinical laboratory tests was performed to check the patient's health.

Severe Acute Toxicities during 5-FU/Cisplatin-Based CRT

This 5-FU/cisplatin-based CRT was associated with significant acute toxicities, predominantly leukopenia, stomatitis, and cheilitis.³⁻⁷ Toxicity was evaluated using criteria defined by the Japan Clinical Oncology Group.³⁰ These criteria were based on the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. Toxicity was assessed on a 2 to 3 day basis during the CRT and subsequent hospitalization period and on every visit after the completion of CRT. Episodes of leukopenia, stomatitis, and cheilitis during the first 2 courses and subsequent 2 weeks (until day 70) were recorded as acute toxicities and those of grade 3 or more as severe acute toxicities.

Survival after 5-FU/Cisplatin-Based CRT

The survival time was defined as the time from the date of treatment initiation to that of death from any cause or to the last date of confirmation of survival. Survival data were updated on December 31, 2006, and the 2 year survival rate was assessed using the data for 38 patients with stage I/II/III/IVa (N = 9/8/16/5).

Systemic Exposure to 5-FU

Aliquots (5 mL) of blood were collected into EDTA-treated tubes at 5 PM on days 3, 10, 38, and 45, and at 5 AM on days 4, 11, 39, and 46.^{31,32} The plasma concentration of 5-FU was determined by high-performance liquid chromatography as described previously, and the systemic exposure to 5-FU was assessed as the area under the concentration time curve for 480 hours (AUC_{480h}), as calculated by 480 hours × the average values of eight measurements. The regimen consisted of four cycles of 120 hour infusions of 5-FU, and the blood sampling times (i.e., at 5 PM on the third day and at 5 AM on the fourth day) corresponded to 54 and 66 hours after the start of infusion for each of four cycles. Reportedly, the apparent elimination half-life of 5-FU is approximately 10 minutes,³³ and the plasma concentration will reach steady-state within a few hours at the most. The association with clinical response was assessed in 44 patients with stage I/II/III/IVa of the disease because preferable response would not be expected for the patients with postoperative recurrence, but severe acute toxicities were assessed in 49 patients.

VEGF Genotyping

VEGF genotypes of T-1498C and G-1154A in the promoter region, C-634G and C-7T in the 5' UTR, and C936T and G1612A in the 3' UTR, were evaluated using peripheral blood and the TaqMan MGB probe-based polymerase chain reaction and confirmed by direct sequencing, as described previously.²⁴ The association with clinical response was assessed in 44 patients with stage I/II/III/IVa of the disease and severe acute toxicities in 49 patients.

Statistical Analysis

All values reported are the mean ± standard deviation. The association of disease stage with the CR rate, the 2 year survival rate, and the AUC_{480h} values of 5-FU was analyzed with Fisher's exact test, log rank test, and an analysis of variance, respectively. The effect of disease stage on the frequency of severe acute toxicities was also examined with Fisher's exact test. The unpaired Student's *t* test/Welch's test were used for the two-group comparison of the AUC_{480h} values of 5-FU. The difference of overall survival curves was also analyzed by log rank test after stratification of patients by the AUC_{480h} values of 5-FU. The effects of VEGF genotypes on the CR rate, or frequency of severe acute toxicities, were assessed with Fisher's exact test.

RESULTS

The demographic and clinicopathologic characteristics of the 49 ESCC patients are summarized in Table 1. The clinicopathologic evaluation indicated that the ratio of well/moderate/poor was 9/29/8, and no data were obtained for 3 patients. The ratio of T1/T2/T3/T4 was 15/5/12/12, that of N0/N1 was 18/26, and that of M0/M1a was 37/7, resulting in a stage I/II/III/IVa ratio of 11/9/17/7; disease stage was not evaluated for 5 patients with postoperative recurrence.

The association between disease stage, the CR rate, 2 year survival rate, and AUC_{480h} values of 5-FU was evaluated with 44 stage I/II/III/IVa ESCC patients, and the results are summarized in Table 2. The CR rate was 50.0% (22/44) and

TABLE 1. Demographic and Clinicopathologic Characteristics of 49 Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients

Age, yr (range)	64.0 ± 7.9 (48-83)
Height, cm (range)	163.8 ± 6.6 (149.7-180.0)
Weight, kg (range)	54.7 ± 9.1 (33.4-72.0)
Sex	Male/female = 45/4
Race	Japanese
Performance status	0/1/2 = 23/21/5
Differentiation	Well/moderate/poor/unknown = 9/29/8/3
TNM	T1/T2/T3/T4 = 15/5/12/12 (n = 44) N0/N1 = 18/26 (n = 44) M0/M1a/M1b = 37/7/0 (n = 44)
Stage	I/II/III/IVa = 11/9/17/7 (n = 44)
Postoperative recurrence	5

Patients with noncervical primary tumors with positive supraclavicular lymph nodes were defined as M1a.

TABLE 2. Complete Response (CR) Rate, 2 Year Survival Rate, and Area Under the Concentration Time Curve (AUC)_{480h} Value of 5-Fluorouracil (5-FU) in 44 Stage I/II/III/IVa Esophageal Squamous Cell Carcinoma Japanese Patients

	N	CR Rate	2 Year Survival Rate (%)	AUC _{480h} of 5-FU, mg*h/L (%)
Total	44	22 (50.0)	19/38 (50.0)	53.9 ± 14.8
I	11	10 (90.9)	7/9 (77.8)	63.4 ± 19.4
II	9	7 (77.8)	6/8 (75.0)	51.2 ± 13.5
III	17	5 (29.4)	5/16 (31.3)	51.1 ± 10.6
IVa	7	0 (0.0)	1/5 (20.0)	49.1 ± 13.5
		<i>P</i> < 0.001	<i>P</i> = 0.002	<i>P</i> = 0.103

The association of disease stage with CR rate, 2-year survival rate, and AUC_{480h} values of 5-FU was analyzed with Fisher's exact test, log-rank test, and analysis of variance (ANOVA), respectively.

depended on disease stage ($P = 0.0000545$, Fisher's exact test). The 2 year survival rate was 50.0% (19/38), again dependent on disease stage ($P = 0.002$, log rank test). The AUC_{480h} value of 5-FU tended to be higher in the patients with stage I ($P = 0.103$, analysis of variance). Seventeen of the 19 patients who survived for at least 2 years had been diagnosed as CR 1 month after the completion of CRT, whereas 16 of 19 patients who died within 2 years had been diagnosed as non-CR. The 2 year survival rate was 85.0% (17/20) for CR patients, whereas it was 11.1% (2/18) for non-CR patients. Of three patients with a CR, two died of head and neck cancers at 9.8 and 4.6 months, and the third died of disease progression/recurrence at 22.4 months. Severe acute leukopenia, stomatitis, and cheilitis were found at a rate of 38.8% (19/49), 12.2% (6/49), and 14.3% (7/49), respectively, and one or more of these severe acute toxicities were observed in 46.9% (23/49) of cases. The effect of disease stage on the frequency of severe acute toxicities was also evaluated, but no association was observed ($n = 44$, $P = 0.842$, Fisher's exact test).

The effect of AUC_{480h} value of 5-FU on the clinical response was evaluated in 44 patients, and the results are summarized in Table 3. The mean AUC_{480h} value of 5-FU in the patients with CR was 58.7 ± 16.8 mg*h/L, which was higher than that in the patients with non-CR, 49.0 ± 10.9 mg*h/L ($n = 44$, $P = 0.029$, Welch's test), but the difference of

TABLE 3. Effect of Area Under the Concentration Time Curve (AUC)_{480h} Value of 5-Fluorouracil (5-FU) (mg*h/L) on Clinical Response in 44 Stage I/II/III/IVa Esophageal Squamous Cell Carcinoma Japanese Patients

	CR		non-CR		<i>p</i>
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD	
Total	22	58.7 ± 16.8	22	49.0 ± 10.9	0.029
I	10	65.3 ± 19.3	1	43.7	—
II	7	52.1 ± 14.7	2	48.0	—
III	5	54.9 ± 11.0	12	49.5 ± 10.5	.388
IVa	0	—	7	49.1 ± 13.5	—

Statistical significance was assessed by unpaired Student's *t*-test/Welch's test.

overall survival curves was not significant after stratification of patients with cutoff of the overall average of 53.9 mg*h/L (Fig. 2) ($P = 0.180$, log rank test). The mean AUC_{480h} value of 5-FU in stage I/II patients with CR was 59.9 ± 18.3 mg*h/L, 1.3 times that in non-CR patients, 46.5 ± 8.7 mg*h/L, but the difference was not significant ($P = 0.095$, unpaired Student's *t* test). The effects of VEGF genotypes of T-1498C, G-1154A, C-634G, C-7T, C936T, and G1612A on the clinical response were also evaluated, but no associations were detected ($n = 44$, data not shown, Fisher's exact test).

The effect of AUC_{480h} value of 5-FU on the severe acute toxicities was evaluated in 49 patients, and it was found that the mean AUC_{480h} value of 5-FU was 55.6 ± 15.1 mg*h/L for the patients with one or more of severe acute leukopenia, stomatitis, or cheilitis and 50.9 ± 13.6 mg*h/L for those without ($n = 49$, $P = 0.258$, unpaired Student's *t* test). The associations between VEGF genotypes and severe acute leukopenia, stomatitis, and cheilitis are summarized in Table 4. VEGF G-1154A resulted in severe acute leukopenia ($P = 0.042$ for genotype, $P = 0.010$ for allele, Fisher's exact test) and cheilitis ($P = 0.025$ for genotype, $P = 0.010$ for allele, Fisher's exact test). VEGF T-1498C was also predictive of severe acute cheilitis ($P = 0.033$ for genotype, $P = 0.752$ for allele, Fisher's exact test).

DISCUSSION

Tahara et al.⁶ and Ishikura et al.⁷ recently summarized the data on 5-FU/cisplatin-based CRT in Japanese ESCC patients. Compared with those reports, this study was characterized by a relatively high ratio of patients with T1/T2 (45%

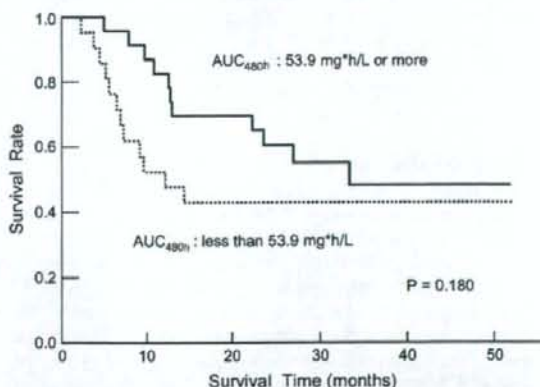


FIGURE 2. Overall survival curves for 44 stage I/II/III/IVa unresectable esophageal squamous cell carcinoma patients with the mean area under the concentration time curve (AUC)_{480h} value of 5-fluorouracil (5-FU) of 53.9 mg*h/L or more ($n = 23$) and that of less than 53.9 mg*h/L ($n = 21$). This cutoff value was the overall mean shown in Table 3. The mean AUC_{480h} value of 5-FU in the patients with complete response (CR) was 58.7 ± 16.8 mg*h/L, which was higher than that in the patients with non-CR, 49.0 ± 10.9 mg*h/L ($P = 0.029$, Welch's test), but the difference of overall survival curves was not significant ($P = 0.180$, log rank test).

TABLE 4. Effects of VEGF Genetic Polymorphisms on Severe Acute Toxicities in 49 ESCC Japanese Patients

	N	Leukopenia		p	Stomatitis		p	Cheilitis		p
		Yes	No		Yes	No		Yes	No	
		19	30		6	41		7	40	
T-1498C	TT	7	16	0.383 (0.258)	2	20	0.464 (0.333)	4	18	0.033 (0.752)
	TC	10	13		3	19		1	21	
	CC	2	1		1	2		2	1	
G-1154A	GG	12	27	0.042 (0.010)	5	33	0.175 (0.628)	4	34	0.025 (0.010)
	GA	5	3		0	7		1	6	
	AA	2	0		1	1		2	0	
C-634G	CC	4	4	0.733 (0.835)	2	6	0.121 (1.000)	1	7	1.000 (1.000)
	CG	9	17		1	24		4	21	
	GG	6	9		3	11		2	12	
C-7T	CC	14	19	0.848 (0.427)	3	28	0.455 (0.450)	7	24	0.163 (0.066)
	CT	5	10		3	12		0	15	
	TT	0	1		0	1		0	1	
C936T	CC	11	21	0.369 (0.796)	4	26	1.000 (1.000)	4	26	0.762 (1.000)
	CT	8	7		2	13		3	12	
	TT	0	2		0	2		0	2	
G1612A	GG	17	23	NC (0.475)	6	32	NC (0.598)	6	32	NC (1.000)
	GA	2	7		0	9		1	8	
	AA	0	0		0	0		0	0	

Episodes of leukopenia, stomatitis, and cheilitis during first 2 courses and subsequent 2 weeks (until day 70) were recorded as acute toxicities and those of grade 3 or more, as severe acute toxicities. The statistical significance was assessed with Fisher's exact test, and values for allele frequencies are in parentheses.

vs. 19%) or stage I/II (45% vs. 31%), but the CR rate of 50.0% was only slightly lower than in the previous reports, 56% to 58%,^{6,7} and the 2 year survival rate was 50.0%, again consistent with other results (i.e., a 3 year survival rate of 37–38%).^{6,7} Thus, because of the relatively high ratio of T1/T2 or stage I/II, it can be concluded that the CR rate was lower in this study, especially for stage II. This is, in part, because of the re-evaluation of the clinical response at 3 months after the completion of CRT and might reflect the higher 2 year survival rate, 85.0%, for the patients with CR versus approximately 75% in the previous studies.^{6,7}

The clinical response or survival rate could be predicted by using disease stage (Table 2). A CR rate of more than 70% was expected for the patients with stage I/II, compared with only 30% at maximum for stage III/IVa. The survival rate was well correlated with the clinical response, consistent with other reports.^{6,7,32} In this study, the AUC_{480h} value of 5-FU proved potentially useful for predicting the clinical response; that is, it was higher in the patients with CR than those with non-CR (Table 3). Statistical significance was obtained for all patients ($P = 0.029$), but the analysis was not powered to reach significance for stage I/II ($P = 0.095$) because of the small number of the patients with non-CR ($n = 3$). Pharmacokinetically guided administration has been studied for many antitumor agents,⁸ and, for 5-FU, the AUC value is understood to be a more useful predictor for efficacy and toxicity.⁹ For continuous 120 hour infusion, the threshold value for AUC was suggested to be 25 to 30 mg*h/L to provide a higher efficacy or toxicity.⁹ In our study, the mean AUC_{480h} values in the patients with CR and non-CR were 58.7 and 49.0 mg*h/L, respectively, comparable with the threshold value. In this

study, no measurement was performed for the plasma concentrations of platinum or cisplatin. In a systematic review published recently,³⁴ it was suggested that pharmacokinetically guided administration may be useful for carboplatin but not for cisplatin. There is little evidence for cisplatin, presumably because of its long half-life of more than 100 hours.

The expression of VEGF in solid tumors is predictive of resistance to radiotherapy, chemotherapy, and endocrine therapy,^{16–20} and, previously, we found that T-1498C in linkage with G-1190A, C-7T, and possibly C-634G resulted in higher levels of VEGF mRNA in colorectal adenocarcinomas,²⁴ but the association with VEGF genotypes were not confirmed in this study. Taken together, the AUC_{480h} value of 5-FU, but not VEGF genotype, would be useful as an additional marker of the clinical response.

Severe acute leukopenia, stomatitis, and cheilitis were independent of disease stage. The AUC_{480h} value of 5-FU was not a predictor for these severe acute toxicities. However, the VEGF genotype of G-1154A, but not of C-634G, C-7T, C936T, or G1612A, was associated with severe acute leukopenia and cheilitis, and VEGF T-1498C was also predictive of cheilitis (Table 4). Recent investigations have suggested that VEGF regulates hematopoietic stem cell survival by way of an internal autocrine loop mechanism.²¹ The migration of hematopoietic progenitor cells is reduced after treatment with VEGFR1 antibody, resulting in anti-inflammatory effects.²² The recruitment of VEGFR1-positive hematopoietic stem cells to a proliferative bone marrow microenvironment suggests VEGF-related hematopoiesis after the bone marrow's destruction.²³ Thus, VEGF and related proteins are important regulators of hematopoietic cell

development, survival, differentiation, and migration.¹⁶⁻²⁰ The effect of VEGF G-1154A on leukopenia found in this study might occur by way of an influence on VEGF expression in hematopoietic stem cells. In contrast, there are few experimental data suggesting an association with mucositis. VEGF is understood to be a key factor for aphthous ulceration, but its association is still being debated.^{25,26} VEGF genetic polymorphisms were investigated with regard to the genetically controlled production of VEGF; C-2578A,²⁵ G-1154A,²⁵ C-634G,²⁶ and C936T^{27,28} resulted in lower levels in plasma. G-1154A and C-634G were associated with lower levels, but C-2578A was associated with higher levels in non-small cell lung cancer,²⁹ and T-1498C and C-7T resulted in higher levels in colorectal adenocarcinomas.²⁴ Linkage disequilibrium among C-2578A, G-1154A, and C-634G suggests the importance of analyzing haplotypes for predicting the expression and susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis.^{37,38} Although no data are available for genetic effects on VEGF levels in bone marrow or hematopoietic cells, VEGF genotyping, not monitoring of plasma concentration of 5-FU, might be a promising tool for the prediction of severe acute leukopenia and cheilitis.

CONCLUSION

VEGF G-1154A was a predictor of severe acute toxicities during a 5-FU/cisplatin-based CRT in Japanese ESCC patients, whereas the AUC_{48h} value of 5-FU was predictive of the clinical response.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Associate Professor Chiho Ohbayashi, in the Surgical Pathology Division, Kobe University Hospital, for support with the pathohistologic examination and suggestions.

REFERENCES

- Cooper JS, Guo MD, Henskovic 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.
- 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.
- 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.
- Kaneko K, Ito H, Konishi K, et al. Definitive chemoradiotherapy for patients with malignant stricture due to T3 or T4 squamous cell carcinoma of the esophagus. *Br J Cancer*. 2003;88:18-24.
- 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.
- 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;35:316-323.
- 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.
- van den Bongard HJ, Mathôt RA, Beijnen JH, et al. Pharmacokinetically guided administration of chemotherapeutic agents. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39:345-367.
- Ploylearmsaeng SA, Fuhr U, Jetter A. How may anticancer chemotherapy with fluorouracil be individualised? *Clin Pharmacokinet*. 2006;45:567-592.
- Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*. 1983;219:983-985.
- Crisuolo GR, Merrill MJ, Oldfield EH. Further characterization of malignant glioma-derived vascular permeability factor. *J Neurosurg*. 1988;69:254-262.
- Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;161:851-858.
- Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, et al. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest*. 1989;84:1470-1478.
- Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989;246:1306-1309.
- Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science*. 1989;246:1309-1312.
- Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, et al. VEGF receptor signaling - in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7:359-371.
- Han W, Yu Y, Liu XY. Local signals in stem cell-based bone marrow regeneration. *Cell Res*. 2006;16:189-195.
- Toi M, Matsumoto T, Bando H. Vascular endothelial growth factor: its prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Lancet Oncol*. 2001;2:667-673.
- Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109:227-241.
- Roy H, Bhardwaj S, Yla-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Lett*. 2006;580:2879-2887.
- Gerber HP, Malik AK, Solar GP, et al. VEGF regulates haematopoietic stem cell survival by an internal autocrine loop mechanism. *Nature*. 2002;417:954-958.
- Lutun A, Tjwa M, Moons L, et al. Revascularization of ischemic tissues by PIGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-FIt1. *Nat Med*. 2002;8:831-840.
- Hattori K, Heissig B, Wu Y, et al. Placental growth factor reconstitutes hematopoiesis by recruiting VEGFR1(+) stem cells from bone-marrow microenvironment. *Nat Med*. 2002;8:841-849.
- Yamamori M, Sakaeda T, Nakamura T, et al. Association of VEGF genotype with mRNA level in colorectal adenocarcinomas. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;325:144-150.
- Shahbazi M, Fryer AA, Pravica V, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:260-264.
- Awata T, Inoue K, Kurihara S, et al. A common polymorphism in the 5'-untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:1635-1639.
- Renner W, Kotschan S, Hoffmann C, et al. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. *J Vasc Res*. 2000;37:443-448.
- Krippel P, Langsenlehner U, Renner W, et al. A common 936 C/T gene polymorphism of vascular endothelial growth factor is associated with decreased breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2003;106:468-471.
- Koukourakis MI, Papazoglou D, Giatromanolaki A, et al. VEGF gene sequence variation defines VEGF gene expression status and angiogenic activity in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2004;46:293-298.
- Tobinai K, Kohno A, Shimada Y, et al. Toxicity grading criteria of the Japan Clinical Oncology Group (The Clinical Trial Review Committee of the Japan Clinical Oncology Group). *Jpn J Clin Oncol*. 1993;23:250-257.
- Miki I, Tamura T, Nakamura T, et al. Circadian variability of pharmacokinetics of 5-fluorouracil and CLOCK T3111C genetic polymorphism in patients with esophageal carcinoma. *Ther Drug Monit*. 2005;27:369-374.
- Okuno T, Tamura T, Yamamori M, et al. Favorable genetic polymorphisms predictive of clinical outcome of chemoradiotherapy for Stage II/III esophageal squamous cell carcinoma in Japanese. *Am J Clin Oncol*. 2007;30:252-257.

33. Heggie GD, Sommadossi JP, Cross DS, et al. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine, and bile. *Cancer Res.* 1987;47:2203-2206.
34. Loh GW, Ting LS, Ensom MH. A systematic review of limited sampling strategies for platinum agents used in cancer chemotherapy. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46:471-494.
35. Arbiser JL, Johnson D, Cohen C, et al. High-level expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in an aphthous ulcer. *J Cutan Med Surg.* 2003;7:225-228.
36. Brozovic S, Vucicevic-Boras V, Mravak-Stipetic M, et al. Salivary levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 2002;31:106-108.
37. Lambrechts D, Storkebaum E, Morimoto M, et al. VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. *Nat Genet.* 2003;34:383-394.
38. Prior SJ, Hagberg JM, Paton CM, et al. DNA sequence variation in the promoter region of the VEGF gene impacts VEGF gene expression and maximal oxygen consumption. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290:1848-1855.

食道がん化学放射線療法における5-フルオロウラシル血漿中濃度と治療効果との相関

乗原晶子¹, 山森元博¹, 門脇祐子¹, 八木敬子², 中村 任^{1,3}, 奥野達哉^{3,4}, 茶屋原菜穂子^{3,4}, 三木生也⁴,
田村孝雄⁴, 平井みどり^{1,3}, 柴田敏之^{*1,3,5}

Association of the Plasma Concentration of 5-Fluorouracil with Clinical Efficacy after FP+RT Chemoradiotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma in Japanese

Akiko KUWAHARA¹, Motohiro YAMAMORI¹, Yuko KADOWAKI¹, Keiko YAGI², Tsutomu NAKAMURA^{1,3},
Tatsuya OKUNO^{3,4}, Naoko CHAYAHARA^{3,4}, Ikuya MIKI⁴, Takao TAMURA⁴, Midori HIRAI^{1,3},
Toshiyuki SAKAEDA^{*1,3,5}

Department of Hospital Pharmacy, Kobe University, 7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan¹

Department of Clinical Pharmacy, Kobe Pharmaceutical University, 4-19-1 Motoyamakitamachi, Higashinada-ku, Kobe 658-8558, Japan²

Division of Clinical Pharmacokinetics, Department of General Therapeutics, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan³

Division of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, Department of Clinical Molecular Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan⁴

Center for Integrative Education of Pharmacy Frontier (Frontier Education Center), Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, 46-29 Yoshidashimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan^{*5}

ABSTRACT

The association of plasma concentration of 5-fluorouracil (5-FU) with clinical efficacy, i.e., clinical response and prognosis, after treatment with one of the standard protocols of 5-FU/cisplatin (CDDP) - based chemoradiotherapy, i.e., FP+RT therapy, was evaluated in 30 Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). Here, one course of treatment consisted of protracted venous infusions of 5-FU (400 mg/m²/24 h for day 1-5 and 8-12) and CDDP (40 mg/m²/3 h on day 1 and 8), and radiation

(2 Gy/day on day 1-5, 8-12 and 15-19), and a second course was successively repeated after a 2-week interval. Clinical response was evaluated about 1 month after the completion of FP+RT therapy as well as the prognosis. A total of 8 measurements of the plasma concentration of 5-FU was done per patient, by means of high performance liquid chromatography, and their average values were adopted as the data. It was found that the plasma concentration of 5-FU tended to be independent of disease stage. Prognosis was associated with the plasma concentrations of 5-FU, and presumably clinical response could be also, that is, the values

1 Akiko KUWAHARA, Motohiro YAMAMORI, Yuko KADOWAKI, Tsutomu NAKAMURA, Midori HIRAI, Toshiyuki SAKAEDA

神戸大学医学部附属病院薬剤部 (〒650-0017神戸市中央区楠町7-5-2)

2 Keiko YAGI, Midori HIRAI

神戸薬科大学臨床薬学研究室 (〒658-8558神戸市東灘区本山北町4-19-1)

3 Tsutomu NAKAMURA, Tatsuya OKUNO, Naoko CHAYAHARA, Midori HIRAI, Toshiyuki SAKAEDA

神戸大学大学院医学系研究科薬物動態学分野 (〒650-0017神戸市中央区楠町7-5-2)

4 Tatsuya OKUNO, Naoko CHAYAHARA, Ikuya MIKI, Takao TAMURA

神戸大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝・内分泌内科学分野 (〒650-0017神戸市中央区楠町7-5-2)

5 Toshiyuki SAKAEDA*

京都大学大学院薬学研究科統合薬学フロンティア教育センター (〒606-8501京都府京都市左京区吉田下阿達町46-29)

受付日: 2007.12. 20

受理日: 2008. 5. 21

tended to be higher in the patients with CR than those with non-CR ($p=0.100$), and the patients with survival of more than 2 years showed higher values compared with those with less than 2-years survival ($p=0.047$). Examination with each of 8 points suggested that the plasma concentrations on day 4 ($p=0.053$) and day 10 ($p=0.062$) might be predictive of prognosis, hopefully instead of the average values of 8 measurements. Collectively, the monitoring of 5-FU plasma concentration is one of promising way to optimize the FP+RT therapy, via the dose-adjustment of 5-FU.

Keywords: esophageal squamous cell carcinoma, chemoradiotherapy, 5-fluorouracil, plasma concentration, clinical response

要 旨

食道がんに対する標準的治療のひとつである化学放射線療法（以下、FP+RT療法）に関して、30症例を対象に、5-フルオロウラシル（以下、5-FU）血漿中濃度と治療効果との相関を解析した。FP+RT療法とは、5-FUの120時間持続点滴投与（400 mg/m²/day, 1～5日目, 8～12日目）、シスプラチン（以下、CDDP）の3時間点滴投与（40 mg/m²/day, 1日目, 8日目）、放射線照射（2 Gy/day, 1～5日目, 8～12日目, 15～19日目）を1コースとし、2週間の休業期間を設け、2コース目を繰り返す方法である。治療効果の指標として、治療終了約4週間後に、常法に従い抗腫瘍効果を評価するとともに、予後を解析した。患者1名あたり8点の採血を行い、高速液体クロマトグラフィー（以下、HPLC）で、5-FU血漿中濃度を測定し、8点の平均値をデータとして採用した。その結果、1）病期と5-FU血漿中濃度は相関しないこと、2）治療終了約4週間後における評価にて著効（complete response；以下、CR）となった症例では、non-CR症例と比較して、5-FU血漿中濃度が高い傾向にあること（ $p=0.100$ ）、3）生存期間が2年以上であった症例では、2年未満であった症例と比較して、5-FU血漿中濃度が有意に高いこと（ $p=0.047$ ）が明らかになった。また、8点個々の値と予後との関係を解析した結果、4）予後の指標とする採血ポイントとしては、1コース目の4日目と10日目に設定できる可能性があること（ $p=0.053\sim 0.062$ ）が明らかとなった。すなわち、FP+RT療法の適用に際し、患者個々に、5-FU血漿中濃度のモニタリングを行い、5-FU血漿中濃度の結果に基づいて、5-FUの投与量を最適化できる可能性があると思われた。

索引用語：食道がん、化学放射線療法、5-フルオロウラシル、血漿中濃度、治療効果

I はじめに

一般的に、がん化学療法においては、治療効果や副作用発現に明らかな個人差が観察され、患者個々に最適な治療計画を立てることが火急の課題とされており、これらの点、食道がんも例外ではない。本邦では、食道がんに対して、1999年、Ohtsuraにより、5-FUの5日間持続点滴投与、CDDPの点滴投与、ならびに放射線照射を併用する化学放射線療法、いわゆる、FP+RT療法が提唱されており¹⁾、多数症例による長期間の予後に関する詳細な情報が収集され^{2,5)}、現在では、FP+RT療法は食道がんに対する標準的治療法のひとつであると認識されている。

我々は、FP+RT療法の最適化を目的として、様々な検討を行ってきた^{6,8)}。まず、治療効果や副作用発現の指標の探索を目的として、各種遺伝子の多型とともに、5-FU血漿中濃度に注目した。FP+RT療法は5-FU、CDDPおよび放射線照射から構成されているが、このうち、CDDPが不適と思われる患者に対しては、投与量を減量しても、CDDPを投与しなければならないというエビデンスはなく、多くの場合で、CDDP以外の白金系抗がん剤に変更される。これと比較して、5-FUの代替になる同種の抗がん剤はなく、投与量を減量せざるを得ないが、何を指標に、どの程度減量するかの方法は確立されていない。さらには、CDDPの血漿中濃度の測定は非常に困難であり、白金濃度でCDDPの体内動態を表現せざるを得ない一方で、5-FUの血漿中濃度の測定は比較的簡便である。以上のような状況を勘案し、放射線の照射量とともに、5-FUの投与量を変更することによって、FP+RT療法を最適化できるのではないかと考えた。患者ひとりあたり8点の採血を行い、その結果、これまでに、1）5-FU血漿中濃度の個体間変動と個体内変動（日内変動）が非常に大きいことを明らかにするとともに⁵⁾、さらに、2年間の予後を追跡調査し、2）病期と予後が相関すること、3）治療終了約4週間後における評価、具体的にはCRであるか否かで予後が決定することを明らかにした⁸⁾。すなわち、非常に優れた抗腫瘍効果が認められない限り予後も良好とはならないと予測できることから、抗腫瘍効果に影響を与える因子を患者個々に最適化することにより、予後を改善できる可能性があると考えられた。そこで、本研究では、神戸大学医学部附属病院（以下、当院）にてFP+RT療法を受けた患者30名を対象に、5-FU血漿中濃度と治療終了約4週間後における評価との関係を解析し、さらには、予後との関係も解析した。

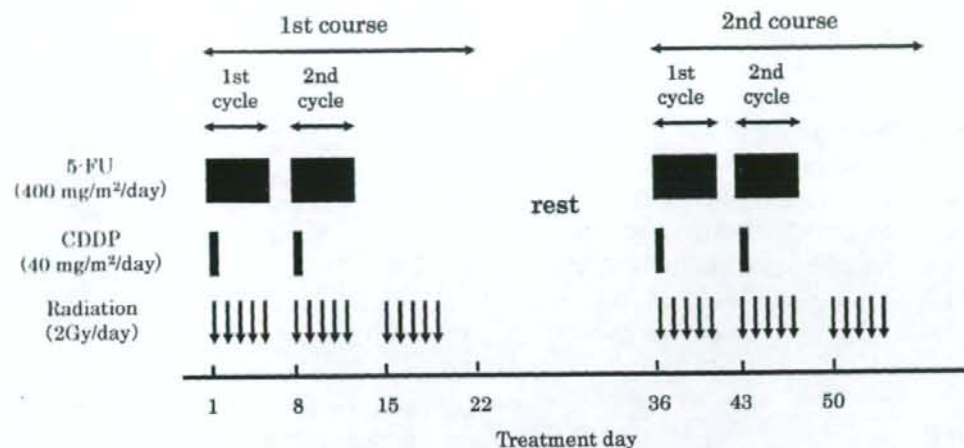


図1 FP+RT療法の標準スケジュール

表1 患者背景

患者数	30	(M29, F1)
身長 (cm)	164.6 ± 6.8	(149.7-180.0)
体重 (kg)	56.3 ± 9.4	(37.2-73.6)
年齢 (才)	65.8 ± 7.2	(48-78)
観病期間 (月)	22.1 ± 14.9	(2-46.2)
PS 0/1/2/不明	14/14/1/1	
Stage I/IIA/IIIB/IIIC/IVB/術後再発	10/5/3/6/2/1/3	

II 対象及び方法

1. FP+RT療法の標準スケジュール

FP+RT療法の標準スケジュールを図1に示した。FP+RT療法とは、5-FUの5日間持続点滴投与(400 mg/m²/day, 1~5日目, 8~12日目), CDDPの点滴投与(40 mg/m²/day, 1日目, 8日目), 放射線照射(2 Gy/day, 1~5日目, 8~12日目, 15~19日目)を1コースとし, 2週間の休薬期間を設け, 引き続き2コース目を施行する治療レジメンである。

2. 解析対象患者

2002年8月から2005年5月の間に治療を受け, 標準スケジュールを完遂した患者30例を対象とした。患者背景を表1に示した。病期分類には, UICC (The International Union Against Cancer) のTNM (tumor, node, metastasis) 分類を用いた。なお本研究は, ヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し, 研究の対象となる個人の権利の尊重, 理解を求める同意を得る方法, 研究対象となる個人への不利益および危険性について詳述した上で, 研究内容について理解を求め, 被験者となる同意を得る方法を明記した研究計画書を神戸大学医学部医学倫理委員会に

提出し, 承認を得ている。研究目的で利用される診療情報については, 別途設定した個人情報管理者により連結可能匿名化されており, 新たに定義されたコード番号で取り扱われるため, 個人情報は保護されている。

3. 5-FU血漿中濃度測定

1) 採血および前処理

患者ひとりあたり合計8点, すなわち, 1コース目における3日目, 10日目の17時, 4日目, 11日目の5時, 2コース目における38日目, 45日目の17時, 39日目, 46日目の5時に, エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩(EDTA-2Na)処理した採血管を用いて, 採血を行った。直ちに, 遠心分離(3,000 rpm×10分)により血漿を分離し, 測定まで-80℃で凍結保管した。

2) 5-FU血漿中濃度測定法

5-FU血漿中濃度を, UV検出器(SPD-6AV, 島津製作所株)を備えたHPLCシステム(LC-6A, 島津製作所株)で定量した。カラムには逆相用カラム(CHEMCOSORB, 5-ODS-H, 4.6 mm×250 mm; ケムコ株)を, 移動相には10 mM酢酸ナトリウム緩衝液pH 4.0:メタノール=99:1(v/v)を用いた。また, 内部標準物質として5-プロモウラシル(以下, 5-BrU)を用いた。これらの試薬類は入手できる最高純度のものを購入して用いた。流速は1.5 mL/min, カラム温度は40℃, 測定波長は266 nmに設定した。以上の条件で, 5-FUの保持時間は3.6~4.0分, 5-BrUの保持時間は7.8~8.5分であった。測定毎に, 検量線用のサンプルを同時に測定し, ピーク面積比を基準に検量線を構築した。検量線の相関係数 r^2 は, 常に, 0.999以上であった。定期的に, 3水準の濃度のクオリティコントロールサンプル(健康人血漿を利用)を用いて精度の検討を行い, 問題がないことを確認した。精度に問題がなくとも, カラ

ム圧が初期の10%以上上昇した時点で、新規なカラムに交換した。

4. 治療終了約4週間後における評価

常法に従い、FP+RT療法による治療終了約4週間後に抗腫瘍効果を評価した。内視鏡による標的病変の評価にリンパ節の評価を加えて総合的に評価した。標的病変がすべて消失したものをCRとし、標的病変の縮小が25%までのものを有効 (partial response; PR), 以下、不変 (stable disease; SD), 進行 (progressive disease; PD) とした。

5. 予後の評価

30例中24例で、観察期間が2年以上であり、このうち病期不明例、転帰不明例、2年生存率算出不能例、各1例を除外した21例を対象に、2年生存率を算出した。また、Kaplan-Meier法を適用し、予後を推定した。

6. データ処理および統計処理

8点の5-FU血漿中濃度の平均値を算出し、当該患者の5-FU血漿中濃度データとして、病期、治療終了約4週間後における評価および予後との関係を解析した。さらに、8点個々の値と予後との関係も解析した。値は平均±標準偏差で表記した。5-FU血漿中濃度の2群間比較には、unpaired Student's *t*-test もしくは Welch's test を用いた。3群以上の比較は、分散分析 (ANOVA) を行った。また、頻度、予後の群間比較には、各々、Fisher's exact test, Log-rank testを用いた。

III 結果

1. 病期と5-FU血漿中濃度との関係

表2に結果を示した。術後再発3例を除外し、27例を対象として、データをまとめた。Stage Iにおいて5-FU血漿中濃度が若干高い傾向にあったが、病期と5-FU血漿中濃度との間には、有意な関係は認められなかった ($p=0.729$, ANOVA)。

2. 治療終了約4週間後における評価と5-FU血漿中濃度との関係

表3に結果を示した。術後再発3例と評価不能1例を除外し、26例を対象とした。有意な関係は認められなかったものの、CR症例では、non-CR症例と比較して、5-FU血漿中濃度が高い傾向にあった ($p=0.100$, unpaired Student's *t*-test)。

3. 予後と5-FU血漿中濃度との関係

表4に結果を示した。生存期間が2年以上であった症例では、2年未満であった症例と比較して、5-FU血漿

表2 病期と5-FU血漿中濃度 (8点の平均値) との関係

病期	N	平均血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
Stage I	10	0.121 \pm 0.048
Stage II	8	0.111 \pm 0.027
Stage III	6	0.100 \pm 0.030
Stage IV	3	0.107 \pm 0.040
全体	27	0.112 \pm 0.037

Stage I vs II vs III vs IV: $p=0.729$ (ANOVA)

表3 治療終了約4週間後における評価と5-FU血漿中濃度 (8点の平均値) との関係

	N	平均血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
CR	17	0.122 \pm 0.037
non-CR	9	0.098 \pm 0.028
全体	26	0.114 \pm 0.036

CR vs non-CR: $p=0.100$ (unpaired Student's *t*-test)

表4 予後と5-FU血漿中濃度 (8点の平均値) との関係

生存期間	N	平均血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
2年以上	12	0.126 \pm 0.037
2年未満	9	0.093 \pm 0.032
全体	21	0.112 \pm 0.038

2年以上 vs 2年未満: $p=0.047$ (unpaired Student's *t*-test)

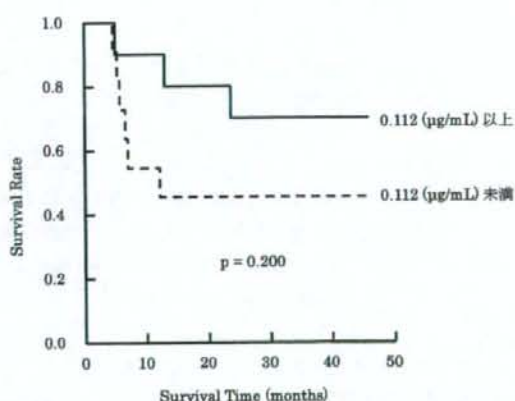


図2 5-FU血漿中濃度と生存曲線との関係 (N=21)

平均血漿中濃度0.112 $\mu\text{g/mL}$ をカットオフ値として2群の比較を行った。Log-rank testにより検定を行った結果、危険率は0.200であった。

表5 予後と1コース目の5-FU血漿中濃度との関係

	N	第1サイクル		第2サイクル	
		3日目	4日目	10日目	11日目
		17:00	5:00	17:00	5:00
2年以上	12	0.112±0.080	0.095±0.051	0.186±0.095	0.136±0.040
2年未満	9	0.083±0.063	0.048±0.041	0.106±0.056	0.132±0.044
		p = 0.420 ^{a)}	p = 0.053 ^{a)}	p = 0.062 ^{b)}	p = 0.097 ^{b)}

a) unpaired Student's t-test ; b) Welch's test

表6 予後と2コース目の5-FU血漿中濃度との関係

	N	第1サイクル		第2サイクル	
		38日目	39日目	45日目	46日目
		17:00	5:00	17:00	5:00
2年以上	12	0.124±0.068	0.096±0.043	0.158±0.066	0.125±0.064
2年未満	9	0.088±0.034	0.074±0.040	0.122±0.049	0.106±0.046
		p = 0.165 ^{a)}	p = 0.240 ^{a)}	p = 0.297 ^{b)}	p = 0.449 ^{a)}

a) unpaired Student's t-test ; b) Welch's test

中濃度が有意に高いことが明らかとなった ($p=0.047$, unpaired Student's *t* test)。なお、両群における病期の比率は、各々、Stage I/II/III/IV =5/5/2/0, 1/2/3/3であり、両群間に有意差を認めるには至らなかった ($p=0.095$, Fisher's exact test)。続いて、Kaplan-Meier法を用いて、5-FU血漿中濃度を指標とした予後推定の可能性について検討を行った。21例の平均血漿中濃度 $0.112 \mu\text{g/mL}$ をカットオフ値として2群間の比較を行った結果を図2に示した。5-FU血漿中濃度が高いほど、生存期間が長い傾向にあることが確認できた ($p=0.200$, Log-rank test)。

4. 予後と、個々の5-FU血漿中濃度との関係

表5、表6に結果を示した。1コース目、2コース目、合計8点の採血ポイント全てにおいて、生存期間が2年以上であった症例では、2年未満であった症例と比較して、5-FU血漿中濃度が高い傾向にあることが確認できた。特に、1コース目の4日目と10日目において、生存期間による差が大きかったものの、これら2点を含め8点全てで、有意差を得るには至らなかった。

IV 考察

日本人の食道がんの多くは扁平上皮がんであり、本邦では、これまで、外科的処置が食道がんに対する標準的治療法であるとされてきた。しかしながら、従来から、遠隔転移の改善が期待できないこと、進行がんでは治療が期待できないこと、治療後のQuality of Lifeの低下が著しいこと、などの問題点が指摘されており、1990年代に入りようやく、各種の集学的な治療法の開発が検討されるようになった。このような中、Ohtsuraによって提唱されたFP+RT療法は、切除不能であるT4/M1a症例においても、CR率が33%、3年生存率が23%と、非常に良好な成績を示した¹⁾。続いて、本邦の他施設においても非常に優れた治療成績が得られること²⁾、T2/3症例を対象に外科的処置と同等以上の治療成績が望めること³⁾などが明らかとされるとともに、多数例による長期間の予後に関する詳細な情報が収集され^{4,5)}、現在では、FP+RT療法は、食道がん、特に進行性の食道がんに対する標準的治療法のひとつであると認識されている。食道がんは、局所に腫瘤を形成するとともに、早期の段階でリンパ節転移を来し、全身疾患としての性格をもつことから、局所治療としての放射線療法と全身治療としての化学療法という理解の上、理にかなった治療戦略として推進されている⁹⁾。しかしながら、他のがん化学療法と同様に、治療効果や副作用発現における明らかな個人差が問題となっており、FP+RT療法の適用が望ましい患者の識別方法、もしくは患者個々に最適なFP+RT療法のスケジュールの設定方法の確立が課題となってい

る。具体的には、外科的処置との併用、5-FUやCDDPの投与量や投与方法の変更、CDDP以外の白金系抗がん剤への変更、放射線照射量の変更などについて、医学的、薬学的な観点から、様々な論議が行われており、また一部、臨床的な検討も行われている。

我々は、FP+RT療法の最適化を目的とし、5-FU血漿中濃度に注目し、様々な検討を行ってきた^{6,8)}。本研究では、当院にてFP+RT療法を受けた患者30名を対象に、5-FU血漿中濃度と治療効果、すなわち治療終了約4週間後における評価もしくは予後との関係を解析した。一般的には、病期により治療効果が推定可能とされており、この点、我々はこれまでに、CR率もしくは2年生存率が病期に依存することを明らかにしている⁸⁾。本研究にて、Stage Iで5-FU血漿中濃度が若干高い傾向にあるものの、全体的には、病期と5-FU血漿中濃度が相関しないことが明らかとなり(表2)、病期と治療効果との関係は、5-FU血漿中濃度を介したのではないと推察された。一方、本研究により、生存期間が2年以上であった症例では、2年未満であった症例と比較して、病期の比率に違いがないものの、5-FU血漿中濃度が有意に高いことが明らかとなった(表4)。ただし、治療終了約4週間後における評価との相関は有意差を得るには至らなかった(表3)。上述したように、病期による治療効果の推定は可能であるが、病期と5-FU血漿中濃度が相関しないと推察されることから、5-FU血漿中濃度によって、抗腫瘍効果もしくは予後の推定が可能であると思われた。すなわち、FP+RT療法の適用に際し、患者個々に、5-FU血漿中濃度のモニタリングを行い、5-FU血漿中濃度の結果に基づいて、5-FUの投与量を最適化できる可能性があると思われた。ただし、より多くの症例を対象に検討を行い、治療効果に対する病期および5-FU血漿中濃度の影響についての多変量解析を行い、5-FU血漿中濃度モニタリングの有用性について明らかにすることが必要と思われた。

ところで、以上の結果は、患者ひとりあたり8点の採血を行い、8点の5-FU血漿中濃度の平均値による検討結果である。しかしながら、患者ひとりあたり8点の採血を行うことは実用的でなく、1~2点の採血により、治療方針を設定することが望ましい。5-FUの半減期は10分程度とされており、持続点滴投与した場合、定常状態に達するまでにそれほど時間を要しない。よって、理論的には、8点の5-FU血漿中濃度は同じであり、1~2点の採血で十分のはずである。しかしながら、現実的には、5-FU血漿中濃度の個体間変動と個体内変動(日内変動)は非常に大きく、8点の5-FU血漿中濃度は一定にならない(表5、表6)。本研究では、8点個々の値と予後との関係についても解析を行った。表5、表6に示したように、1コース目の4日目、10日目に特

定できる可能性が示されたが、8点の5-FU血漿中濃度の平均値のように有意差を得ることはできなかった。この点についても、症例の追加を行い、更なる検討が必要と思われる。

以上、食道がんに対する標準的治療法のひとつであるFP+RT療法に関して、5-FU血漿中濃度と治療効果との相関を解析した。患者1名あたり8点の採血を行い、8点の平均値をデータとして採用した。その結果、1) 病期と5-FU血漿中濃度は相関しないこと、2) 治療終了約4週間後における評価にてCRとなった症例では、non-CR症例と比較して、5-FU血漿中濃度が高い傾向にあること、3) 生存期間が2年以上であった症例では、2年未満であった症例と比較して、5-FU血漿中濃度が有意に高いことが明らかになった。また、8点個々の値と予後との関係を解析した結果、4) 予後の指標とする採血ポイントとしては、1コース目の4日目と10日目に設定できる可能性があることが明らかとなった。すなわち、FP+RT療法の適用に際し、患者個々に、5-FU血漿中濃度のモニタリングを行い、5-FU血漿中濃度の結果に基づいて、5-FUの投与量を最適化できる可能性があると思われる。今後、さらに症例の追加を行い、5-FU血漿中濃度と副作用発現との関係も解析し、情報を整理することも必要であるが、5-FU血漿中濃度モニタリングを治療期間中できる限り早期に実施し、その結果に基づいて以後の投与量を調整した場合についてprospective studyを実施する必要があると思われる。また、表4に示すように、生存期間が2年以上であった症例の平均値が0.126 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、全体の平均値が0.112 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったことから、FP+RT療法においては、5-FUの投与量を400 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ から450 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ へ増量すれば、より高い治療効果が得られるものと推察できた。この点についてもprospective studyを行い、副作用の発現状況とともに、評価を行う必要があると思われる。

引用文献

- 1) 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.
- 2) Kaneko K, Ito H, Konishi K, et al. Definitive chemoradiotherapy for patients with malignant stricture due to T3 or T4 squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Cancer* 2003; 88: 18-24.
- 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) 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: 316-323.
- 5) 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.
- 6) Miki I, Tamura T, Nakamura T, et al. Circadian variability of pharmacokinetics of 5-fluorouracil and CLOCK T3111C genetic polymorphism in patients with esophageal carcinoma. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 369-374.
- 7) Okuno T, Tamura T, Yamamori M, et al. Favorable genetic polymorphisms predictive of clinical outcome of chemoradiotherapy for Stage II/III esophageal squamous cell carcinoma in Japanese. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 252-257.
- 8) 栗原晶子, 山森元博, 横本博雄ら. 食道がん化学放射線療法における病期, 奏効と予後との相関. *医療薬学* 2008; 34: 13-19.
- 9) 日本臨床腫瘍学会編. 臨床腫瘍学 (第三版). 東京: 癌と化学療法社, 2003: 582-613.

食道がん化学放射線療法における病期、奏効と予後との相関

栗原晶子¹, 山森元博¹, 横本博雄¹, 西口工司¹, 八木敬子¹

奥野達哉⁴, 茶屋原菜穂子^{3,4}, 三木生也⁴, 田村孝雄⁴,

平井みどり¹⁻³, 柴田敏之^{*1,3,5}

神戸大学医学部附属病院薬剤部¹

神戸薬科大学臨床薬学研究室²

神戸大学大学院医学系研究科薬物動態学分野³

神戸大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝・内分泌内科学分野⁴

京都大学大学院薬学研究科統合薬学フロンティア教育センター⁵

Association of Disease Stage and Response with Survival Following
FP+RT Chemoradiotherapy for Esophageal Squamous Cell
Carcinoma in Japanese Patients

Akiko Kuwahara¹, Motohiro Yamamori¹, Hiroo Makimoto¹, Kohshi Nishiguchi¹,

Keiko Yagi², Tatsuya Okuno^{3,4}, Naoko Chayahara^{3,4}, Ikuya Miki⁴,

Takao Tamura⁴, Midori Hirai¹⁻³ and Toshiyuki Sakaeda^{*1,3,5}

Department of Hospital Pharmacy, Kobe University¹

Department of Clinical Pharmacy, Kobe Pharmaceutical University²

Division of Clinical Pharmacokinetics, Department of General Therapeutics,

Kobe University Graduate School of Medicine³

Division of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, Department of Clinical Molecular Medicine,

Kobe University Graduate School of Medicine⁴

Center for Integrative Education of Pharmacy Frontier (Frontier Education Center),

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University⁵

[Received May 24, 2007]
[Accepted October 19, 2007]

The association of disease stage and response with survival following treatment with 5-fluorouracil/cisplatin-based chemoradiotherapy (CRT) was evaluated in 51 Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). One course of treatment consisted of protracted venous infusions of 5-fluorouracil (400 mg/m²/24 h for days 1-5 and 8-12) and cisplatin (40 mg/m²/3 h on day 1 and 8), and radiation (2 Gy/day on days 1-5, 8-12 and 15-19), and a 2nd course was given after a 2-week interval. The response was assessed about 4 weeks after the CRT by endoscopy, and chest and abdominal CT scans. The CR+PR rate was 80%, which was consistent with other institutions, and we confirmed that this CRT procedure was effective even for Stage III ESCC. The 2-year survival rate was 52%, which was comparable with or better than other institutions. Our results also showed that survival depended on the disease stage ($p=0.027$, Log-rank test). The response (CR or non-CR) was also associated with survival ($p<0.0001$, Log-rank test) with 2-year survival rates of 88% and 13% for CR patients and non-CR patients, respectively. Overall, we concluded that the prognosis could be predicted from the disease stage or response, hopefully with good accuracy.

Key words — esophageal squamous cell carcinoma, chemoradiotherapy, disease stage, response, survival

* 京都市左京区吉田下阿達町 46-29; 46-29, Yoshidashimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto-shi, 606-8501 Japan

結 言

日本人の食道がんの多くは扁平上皮がんであり、わが国では、これまで、外科的処置が食道がんに対する標準的治療法であるとされてきた。しかしながら、従来から、遠隔転移の改善が期待できないこと、進行がんでは治療が期待できないこと、治療後の Quality of life(以下、QOLと略す)の低下が著しいこと、などの問題点が指摘されており、1990年代に入りようやく、各種の集学的な治療法の開発が検討されるようになった。このような中、1999年、Ohtsuらにより、5-fluorouracil(以下、5-FUと略す)とcisplatin(以下、CDDPと略す)、および放射線照射を併用する化学放射線療法(JCOG 9906;以下、FP+RT療法と略す)が提唱され、切除不能であるT4/M1a症例においても、組織学的著効 complete response(以下、CRと略す)率が33%、3年生存率が23%と、非常に良好な成績が得られたことから、FP+RT療法に非常に大きな注目が集まった。続いて、Kanekoらにより、わが国の他施設においても非常に優れた治療成績が得られること²⁾、Hironakaらにより、T2/3症例を対象に外科的処置と同等以上の治療成績が望めること³⁾、などが明らかとされるとともに、Taharaら、もしくはIshikuraらにより、多数例による長期間の子後に関する詳細な情報が収集され⁴⁾、現在では、FP+RT療法が、食道がん、特に進行性の食道がんに対する標準的治療法と認識されるようになってきている。

ところで一般的に、がん化学療法においては、治療効果や副作用発現に明らかな個人差が観察され、患者個々に最適な治療計画を立てることが火急の課題とされている。食道がん化学療法についても例外ではない。われわれは、これまでに、FP+RT療法について、治療効果や副作用発現の指標の探索を目的として、5-FU血漿中濃度に注目し、患者ひとりあたり8点の採血を行い、5-FU

血漿中濃度の個体間変動と個体内変動(日内変動)が非常に大きいことを明らかにした⁵⁾。また、適用の可否を事前に診断する方法の確立を目的として、5-FUとCDDPの抗腫瘍効果に関与する酵素に注目し、それらをコードする遺伝子の多型と治療効果との関係について検討を行い、良好な予後が期待できる遺伝的特徴を明らかにした⁶⁾。ところで、現状、予後は、病期、奏効したか否か、などによって推定される。予後の推定において、5-FU血漿中濃度測定もしくは遺伝子型診断が利用されるためには、推定精度の点で、病期、奏効したか否か、と同等以上でなければならない。われわれは、外科的処置について、QOL低下などの問題点が少なからず指摘されていることに注目し、非進行性の食道がんに対しても、FP+RT療法が外科的処置に代わり得ると考え、T1/2の症例に対しても、積極的に本法を適用した。本研究では、神戸大学医学部附属病院(以下、当院と略す)にてFP+RT療法を受けた患者を対象に2年間の子後を追跡調査し、病期あるいはFP+RT療法による治療終了約4週間後における評価と、予後との関係を解析した。

方 法

1. FP+RT療法の標準スケジュール

FP+RT療法の標準スケジュールを図1に示した¹⁻³⁾。FP+RT療法とは、5-FUの5日間持続点滴投与(400 mg/m²/day, day 1~5・8~12)、CDDPの点滴投与(40 mg/m²/day, day 1・8)、放射線照射(2 Gy/day, day 1~5・8~12・15~19)を1st courseとし、2週間の休薬期間を設け、引き続き2nd courseを施行する治療レジメンである。

なお、5-FU投与量については、基本的には、400 mg/m²/dayであるが、患者の状態によっては、適宜、500もしくは550 mg/m²/dayに増量した(以下、Dose escalation

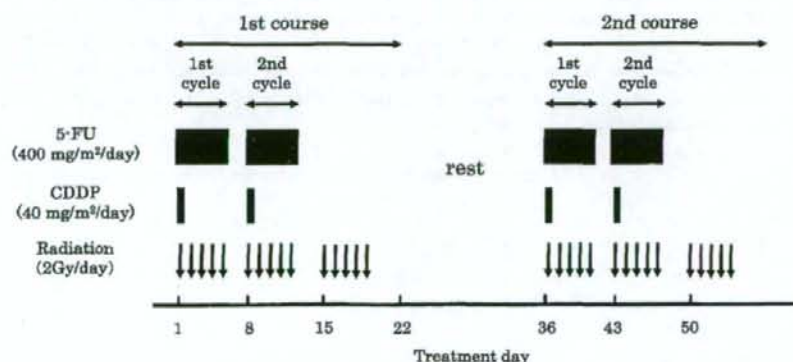


図1. FP+RT療法の標準スケジュール

例と略す)。また、奏効が期待でき、重篤な副作用が認められない症例に対しては、標準スケジュール完遂後、2週間の休薬期間を設け、同様の治療を追加した(以下、追加治療例と略す)。追加治療は、基本的には、標準スケジュールに従ったが、放射線照射を行わず、5-FUの5日間持続点滴投与、CDDPの点滴投与のみとした。

2. 解析対象患者

2002年8月から2005年5月の間にこの治療を受けた患者のうち、標準スケジュールを完遂した51例を対象とした。患者背景を表1に示した。病期分類には、UICC (The International Union Against Cancer)のTNM (tumor, node, metastasis)分類を用いた。また、5-FUおよびCDDPの平均投与量を表2に示した。51例のうち、Dose escalation例数は6、追加治療例数は19であった。

3. 治療終了約4週間後における評価

標的病変がすべて消失したものをCR、標的病変の縮小が25%までのものを有効(partial response, 以下、PRと略す)と定義し、以下、不変(stable disease, 以下、SDと略す)、進行(progressive disease, 以下、PDと略す)と評価した。奏効率を、著効率と有効率の和(CR+PR)と定義し、FP+RT療法による治療終了約4週間後に評価を行った。内視鏡による標的病変の評価にリンパ節の評価を加え、総合的に評価した。治療終了約4週間後における評価の結果を、年齢別、病期別に分類して、それらの関係を解析した。

4. 医学倫理に対する配慮の概要

ヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、研究の対象となる個人の権利の尊重、理解を求める同意を得る方法、研究対象となる個人への不利益および危険性について詳述した上で、研究内容について理解を求め、被験者となる同意を得る方法を明記した研究計画書を神戸大学医学部医学倫理委員会に提出し、承認を得ている。研究目的で利用される診療情報については、別途設定した個人情報管理者により連結可能匿名化されており、新たに定義された

表2. 5-FU および CDDP の平均投与量

5-FU (mg/day)	1 st course	650.2±86.3	(480-970) ^{a)}
	2 nd course	648.9±84.5	(490-980) ^{a)}
	平均	649.6±85.3	
CDDP (mg/day)	1 st course	63.4±5.5	(48-76) ^{a)}
	2 nd course	63.2±5.2	(49-75) ^{a)}
	平均	63.3±5.3	
Dose escalation 例数 ^{b)}		6/51	
追加治療例数 ^{c)}		19/51	

a) 投与量の幅

b) 5-FU 投与量を 500 もしくは 550 mg/m²/day とした症例

c) 標準スケジュール完遂後、2週間の休薬期間を設け、同様の治療を追加した症例

コード番号で取り扱われるため、個人情報保護されている。

5. 統計処理

51例中31例で、観察期間が2年以上であり、この31例を対象に2年生存率を算出した。また、Kaplan-Meier法を適用し、Log-rank testを行い、群間比較を行った(SYSTAT[®] 11, Hulinks Inc., Tokyo, Japan)。

結 果

1. 患者背景

51例のうち女性数は2例であり、当院における食道がん患者数においても、疫学的報告と同様、性差がみられた。T1/2は全体の43%、Stage I/IIの比率は全体の41%であった。Taharaらの報告⁹⁾、もしくはIshikuraらの報告¹⁰⁾にあるT1/2率19%、Stage I/II率31%と比較して、当院では、ともに大きいこと、すなわち、進行性のがんが少ないことが特徴として挙げられた。

2. 治療終了約4週間後における評価

表3に結果をまとめた。奏効率は全体で80%であった。Stage I/II/IIIにおける奏効率が80%以上に達して

表1. 患者背景

患者数	51	(M 49, F 2)
身長(cm)	164.6±6.3	(149.7-180.0) ^{a)}
体重(kg) ^{b)}	55.9±9.3	(33.4-78.6) ^{a)}
年齢(歳)	63.6±7.3	(48-78) ^{a)}
観察期間(月) ^{b)}	18.1±13.9	(1-46.2) ^{a)}
PS 0/1/2/不明	23/24/2/2	-
Stage I/IIA/IIIB/III/IVA/IVB/術後再発	11/5/3/17/4/6/5	

a)身長, 体重, 年齢, 観察期間の幅

b)不明1例含む

おり、進行がんに対しても、FP+RT療法が有効であることが確認できた。なお、年齢との関係については、何らかの傾向を見出すことはできなかった。一方、Stage I/IIと比較して、Stage III/IVで著効率が低い傾向にあった。

3. 2年生存率～病期、5-FU投与量との関係

2年生存率は全体で52%であった。病期との関係を表4にまとめた。Stage I/IIでは2年生存率が50%を超えていた。一方、Stage IIIでは31%、Stage IVでは25%であった。病期分類不能な術後再発例を除き、Stage I, II, III, IVで分類し、生存曲線を描いた。結果を図2に示した。病期の進行に伴い生存率が低下することが明らかとなった($p=0.027$, Log-rank test)。

5-FU投与量と2年生存率との関係を表5に示した。500～600 mg未満群, 600～700 mg未満群, 700～800 mg未満群, いずれの群でも2年生存率は50～70%であった。

4. 治療終了約4週間後における評価と2年生存率との関係

治療終了約4週間後における評価と2年生存率との関係を表6にまとめた。CR例での2年生存率が85%を超えていた。CR例とCR以外であった症例(以下、non-CR例)に分類し、生存曲線を描いた。結果を図3に示した。non-CR例で生存率が低下することが明らかとなった($p<0.0001$, Log-rank test)。

表4. 病期と2年生存率との関係^{a)}

	No.	%
全体	16/31	51.6
Stage I	5/6	83.3
Stage IIA	2/4	50.0
Stage IIB	3/3	100.0
Stage III	4/13	30.8
Stage IVA	1/3	33.3
Stage IVB	0/1	0
術後再発	1/1	100.0

a) 病期分類不能な術後再発1例を含む

表3. 治療終了約4週間後における評価

	CR		PR		SD		PD		不明		CR+PR	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
全体	23	45.1	18	35.3	2	3.9	4	7.8	4	7.8	41	80.4
年齢												
40-49			1	50.0			1	50.0			1	50.0
50-59	2	16.7	9	75.0					1	8.3	11	91.7
60-69	12	52.2	5	21.7	1	4.3	2	8.7	3	13.0	17	73.9
70-79	9	64.3	3	21.4	1	7.1	1	7.1			12	85.7
病期 ^{a)}												
Stage I	9	81.8							2	18.2	9	81.8
Stage IIA	3	60.0	1	20.0			1	20.0			4	80.0
Stage IIB	3	100.0									3	100.0
Stage III	5	29.4	12	70.6							17	100.0
Stage IVA			3	75.0			1	25.0			3	75.0
Stage IVB	2	33.3	2	33.3	1	16.7	1	16.7			4	66.7
術後再発	1	20.0			1	20.0	1	20.0	2	40.0	1	20.0

a) 病期分類不能な術後再発6例を含む

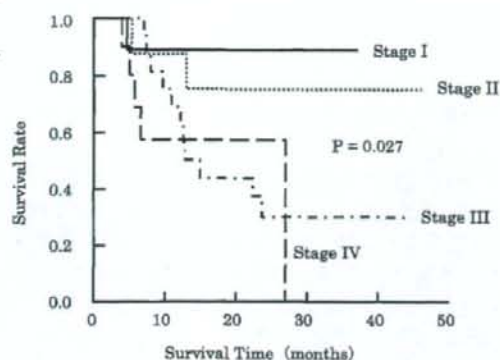


図2. 病期と生存曲線との関係
病期分類不能な術後再発例を除外し, Stage I, II, III, IVで分類し, 生存曲線を描いた. Log-rank testにより検定を行った結果, 危険率は0.027であった.

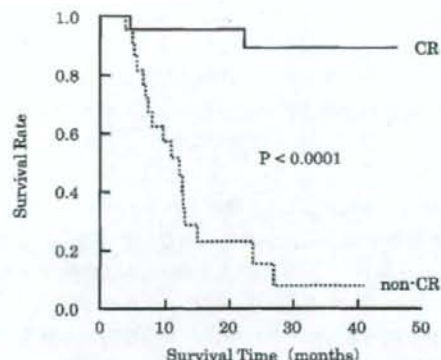


図3. 治療終了約4週間後における評価と生存曲線との関係
CR例とnon-CR例に分類し生存曲線を描いた. Log-rank testにより検定を行った結果, 危険率は0.0001未満であった.

表5. 5-FU投与量(mg/day)^{a)}と2年生存率との関係

	No.	%
全体	16/31	51.6
400~	0/1	0
500~	4/6	66.7
600~	11/22	50.0
700~	1/2	50.0
800~	0/0	—
900~	0/0	—

a) 1st course, 2nd courseの平均投与量

表6. 治療終了約4週間後における評価と2年生存率との関係

	No.	%
全体	16/31	51.6
CR	14/16	87.5
PR	2/12	16.7
SD	0/0	0
PD	0/3	0
不明	0/0	—

5. 2年生存率~TNM(tumor, node, metastasis)分類による予測

T因子(原発巣), M因子(遠隔転移の有無)と生存率との関係について検討を行った. なお, N因子(リンパ節転移の有無)に関する検討は行わなかった. 51例中T因子, M因子が不明である症例を除外し, 検討を行った.

その結果, T因子が進行するほど生存率が低下すること, が明らかとなった. すなわち, 1年生存率は, T1, T2, T3, T4で, おおの, 90%, 80%, 70%, 55%であった. また, 2年生存率は, T1, T2, T3, T4で, おおの, 88%, 50%, 29%, 44%であった.

M因子についても同様であった. 遠隔転移のない症例に比較し, 遠隔転移のある症例において, 生存率は低下していた. 具体的には, M0, M1で, 1年生存率は, おおの, 77%, 40%, 2年生存率は, おおの, 56%, 33%であった.

考 察

わが国における医療統計(国立がんセンターがん対策情報センター; <http://ganjoho.ncc.go.jp/public/index.html>)によると, 2003年度, 食道がん死亡者数は11,048人(男性9,397人, 女性1,651人)であり, これは全がん死の3.57%にあたる. 近年の罹患率・死亡率は, ともにほぼ横ばいで推移している. 食道がんは, 男性に圧倒的に多く発症しており, 性差がみられるがん種である. 病理学的には, 日本人の92%は扁平上皮がんであり, 腺がんは1~2%にすぎないが, 欧米では近年, 扁平上皮がんが横ばいもしくは減少している一方で, 腺がんが急速に増加している²⁾.

食道がんの治療は, 早期がんに対する内視鏡的治療の開発と普及, 外科手術における頸部・胸部・腹部の三領域リンパ節郭清術の確立や周術期管理の改善, さらに最近では放射線療法³⁾の工夫や化学療法への積極的取り組み, 化学放射線療法⁴⁾の開発などにより大きく変貌している. 食道がんは, 局所に腫瘍を形成するとともに, 早期