

# 食道癌集学的治療における術前 Cisplatin, 5-Fluorouracil 併用 化学療法的安全性と直接効果に関する検討

神奈川県立がんセンター外科第1科

南出 純二 小泉 博義 青山 法夫 小沢 幸弘  
徳永 誠 深野 史靖 森脇 良太

食道癌集学的治療における術前 Cisplatin, 5-Fluorouracil 併用療法 (以下, CDDP+5FU 療法と略記) の安全性, 直接効果について検討した。対象は1991年9月から1993年8月までに手術した食道癌症例85例中, 術前 CDDP+5FU 療法を施行した32例である。Cisplatin 80mg/m<sup>2</sup>(day 1), 5-Fluorouracil 800mg/m<sup>2</sup> (day 1~4) で3週間を1コースとし, 不変または進行例には手術を行い, 有効例には2コース目を施行した。

副作用は軽度であり手術日程や術後経過に影響を及ぼさなかった。画像診断では有効11例, 不変17例, 進行4例であった。病理組織学的診断では軽度の効果以上が18例 (56%) となった。7例 (28%) のリンパ節に軽度の効果以上の効果がみられた。術前 CDDP+5FU 療法は副作用が少なく, 術後経過に悪影響を及ぼさず, リンパ節に対する効果も認められた。

**Key words:** neoadjuvant chemotherapy for esophageal carcinoma, cisplatin and 5-fluorouracil combination chemotherapy, side effects of chemotherapy, histopathological examination

## はじめに

食道癌は早期に転移をきたし予後不良な消化器癌の1つであると同時に, 手術侵襲が大きく直死率が問題となる疾患である。前者には3領域郭清<sup>1)</sup>, 後者には所属リンパ節の見直しによる縮小手術<sup>2)</sup>, 早期発見による内視鏡的粘膜切除術<sup>3)</sup>などが試みられてきた。一方, 手術, 放射線療法はあくまで局所療法であることを考慮すると, 全身療法として有効かつ比較的安全で食道癌集学的治療の一翼を担える化学療法の登場が待たれていた。Cisplatin, 5-Fluorouracil 併用療法 (以下, CDDP+5FU 療法と略記) は頭頸部癌<sup>4)</sup>, 食道癌<sup>5)</sup>に比較的安全で高い有効率をもつレジメンとして報告された。そこで当科では, CDDP+5FU 療法を再発症例に用いたところ有効例を認めたので, 各症例における効果 (感受性) 確認の目的で進行食道癌症例の術前化学療法としても本法を施行した。

術前化学療法を施行するに際し, 最も問題となる手術時における安全性および化学療法期間中に癌が進行したかどうかについて検討を加えた。

食道癌取扱い規約<sup>6)</sup>では画像による化学療法の直接効果判定基準と切除標本による病理組織学的効果判定基準が記載されている。そこで術前に CDDP+5FU 療法を施行した症例の効果判定を, 画像診断と病理組織学的診断の両面より分析し, 本法の意義を検討した。

## 対象

1991年9月より1993年8月までに切除した食道癌症例85例中, 70歳以下, 深達度 involving submucosa (以下, sm と略記) 以上, 腎クレアチニンクリアランス50 ml/min 以上で術前化学療法の承諾が得られた32症例に術前 CDDP+5FU 療法を施行した。

## 方法

### 1. 投与方法

Cisplatin (以下, CDDP と略記) は day 1に80mg/m<sup>2</sup>を3%高張食塩水1,000mlに溶解し6時間かけて滴下した<sup>7)</sup>。5-Fluorouracil (以下, 5FU と略記) は day 1から day 4まで, 800mg/m<sup>2</sup>を生理食塩水3,000mlに溶解し24時間かけて滴下した。口内炎予防にアロプリノール含嗽水を使用した<sup>8)</sup>。嘔気の防止策として塩酸グラニセトロン, ドロペリドールを併用した。3週間を1コースとして施行した。

化学療法期間中に癌が進行し手術成績に悪影響を及

<1994年7月6日受理>別刷請求先: 南出 純二  
〒236 横浜市金沢区福浦3-9 横浜市立大学第1  
外科

ぼすと思われる症例を少なくするために、1コース終了時に食道造影 X 線検査、上部消化管内視鏡検査、computed tomography を施行した。原則として no change (以下、NC と略記)、progressive disease (以下、PD と略記) の症例には手術、partial response (以下、PR と略記) 以上の症例には化学療法 2 コース目を施行する方針とした。初期の NC 症例に 2 コース目を施行した 2 症例が含まれた。画像診断は化学療法開始後第 18 病日前後で施行した。1 または 2 コース終了後約 1 週間で手術を施行した。

## 2. 検討方法

1) 副作用の程度評価は日本癌治療学会固形がん化学療法の臨床効果判定基準<sup>10)</sup>に従った。

2) 術後経過は術後挿管期間、合併症発生率などを同時期の術前化学療法非施行群の成績と比較した。

### 3) 直接効果判定

CDDP+5FU 療法の治療効果判定は食道癌取り扱い規約<sup>9)</sup>の食道がん化学療法および放射線治療の直接効果判定基準と、放射線ならびに制癌剤の治療効果の組織学的判定基準に従った。

病理組織学的診断は主癌巣に対し、A. 壊死癌胞巣、B. 異物肉芽腫(巨細胞)、C. キサントーマ、D. 食道壁構造(筋層、粘膜筋板など)の破壊、E. 広範な瘢痕組織をもって化学療法前の腫瘍範囲を診断した。リンパ節に対しては A.B.C. は同様で D.リンパ節被膜の破壊、E.アントラコーシスや硬い硝子化を持たない瘢痕組織をもって癌痕跡リンパ節とし、癌生残リンパ節と併せて化学療法前の転移リンパ節と診断した。

画像診断と病理組織学的効果の比較、主癌巣とリンパ節の効果の比較とともに、有効症例を分化度、type、占居部位別に分類し、その頻度に差があるかどうかを検討した。なお有意差検定には Wilcoxon 検定と McNemar 検定を使用した。

## 結 果

対象 32 例中男性 29 例、女性 3 例、平均年齢は 59 歳(70~36)、癌占居部位は Iu 4 例、Im 19 例、Ei 9 例であった。癌型は type 0 は 2 例、type 2 は 19 例、type 3 は 11 例、平均長径は 7.5cm であった。術前 2 コース施行例 18 例、1 コース施行例 15 例であった。なお 1 コース終了時の NC 症例に 2 コース目を施行した 2 症例が含まれた。

### 1. 副作用

#### 1) 口内炎

アロプリノール含嗽水を 1 日 5 回、day 1 より 10 日間

併用すると口内炎の発生率は 20%、いずれも Grade 2 以下にとどまった。

#### 2) 腎機能障害

半数の 16 例は一時的に腎クレアチニンクリアランスが低下したがいずれも Grade 2 以下、可逆的であり術前には全症例 60ml/min 以上で手術を施行した。

#### 3) 骨髄抑制

本法施行後 18 日目で WBC 3,000 以下 (Grade 2) となった症例が 1 例あったが、3 日後には同値を上回った。

#### 4) 肝機能障害

軽度の GOT、GPT 上昇 (Grade 1) を 3 例 (9%) に認めたが術前には正常化した。化学療法前より肝機能障害を認めた症例では不変であった。

#### 5) 消化器症状

食思不振は 32 例中 25 例 (78%) の患者に認められた。12 例 (38%) が摂取不能 (Grade 3) となり、持続期間は平均 2 日間認められた。水様性の下痢 (Grade 2) を 1 例に認めたが、治療を要するような嘔吐は認めなかった (Grade 2 以下)。すべての症状は全例 12 病日までに回復した (Table 1)。

#### 6) 神経症状

認めなかった。

その結果、術前化学療法 1 または 2 コース終了後 0~10 日目 (平均 7 日目) に全例手術を施行した。

### 2. 術後経過

術前化学療法非施行群と術前化学療法施行群の成績は、術後挿管期間では 3~90 日間 (中間値 5 日間) 対 3~31 日間 (中間値 5 日間)、呼吸器合併症発生率は 1.9% 対 3.0%、縫合不全率 (頸部) は 7.5% 対 9.4%、創感染は 13.2% 対 12.5% と両群間に有意差を認めなかった (Table 2)。

### 3. 治療成績

#### 1) 画像診断

PR 11 例、NC 17 例、PD 4 例、奏効率は 34% であった。1 コース終了時に PD 症例はなかった。NC 症例に 2 コース目を施行した 2 例と、瘢痕狭窄をきたした 2 例が PD 症例とされた。

#### 2) 病理組織学的診断

Grade 2 が 8 例、Grade 1b が 10 例、Grade 1a が 5 例、Grade 0 が 9 例であり、Grade 1b 以上の症例は 18 例 (56%) であった。画像診断との比較では不一致例が 10 例 (31%) であった (Table 3)。

#### 3) リンパ節に対する診断

**Table 1** Side effects of preoperative CDDP+5FU therapy

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Haematological					
Leukocytes	22	9	1	0	0
Renal					
Ccr	16	15	1	0	0
Gastrointestinal					
GOT (U) (GPT (U))	29	3	0	0	0
Oral	27	2	3	0	0
Anorexia	7	9	4	12	0
Nausea/vomiting	7	23	2	0	0
Diarrhea	31	0	1	0	0
Neurotoxicity	32	0	0	0	0

**Table 2** Comparison of postoperative progress in patients with and without preoperative chemotherapy

	Period of postoperative intubation	No. of cases with respiratory complications	Failure of the suture	Infection of the wound, etc.
Non-neoadjuvant chemotherapy group (53)	median 5 days (3-90)	1 (1.9%) (90 days) death	minor 3 major 1 (7.5%)	7 (13.2%)
Neoadjuvant chemotherapy group (32)	median 5 days (3-31)	1 (3.0%) (31 days) alive	minor 3 (9.4%)	4 (12.5%)

**Table 3** Comparison of image diagnosis and histopathological diagnosis in patients with preoperative CDDP+5FU therapy

		Image diagnosis				
		CR	PR	NC	PD	Total
Histopathological diagnosis	Grade 3	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	6	1	1	8
	Grade 1b	0	4	6	0	10
	Grade 1a	0	0	4	1	5
	Grade 0	0	1	6	2	9
	Total	0	11	17	4	32

⋯⋯ Incompatible cases

癌痕跡リンパ節を含み転移リンパ節を認めた症例25例中、Grade 3が2例、Grade 2が2例、Grade 1bが3例、Grade 1aが3例、Grade 0が15例であり、Grade 1b以上の症例は7例 (28%) であった。主癌巣と転移リンパ節との効果の比較では不一致例は9例 (36%) であった (Table 4)。

Grade 3となった2症例のうち1症例は深達度も、

definite invasion to adventitia (以下、a<sub>2</sub>と略記) から involving muscularis propria (以下、mpと略記) に変化しており、stage IIIからstage Iへdownstagingに成功した症例<sup>11)</sup>であった。

4) 分化度, type, 占居部位別による評価

Grade 1b以上の症例は、低分化型扁平上皮癌に7例中5例 (71%), type 2に19例中12例 (63%), Eiに9

**Table 4** Comparison of histopathological effects on main tumor and lymph nodes in patients with preoperative CDDP+5FU therapy

		Main tumor					Total
		Grade 3	Grade 2	Grade 1b	Grade 1a	Grade 0	
Lymph nodes	Grade 3	0	1	1	0	0	2
	Grade 2	0	2	0	0	0	2
	Grade 1b	0	0	3	0	0	3
	Grade 1a	0	1	0	2	0	3
	Grade 0	0	3	3	2	7	15
	Total	0	7	7	4	7	25

□ Incompatible cases

**Table 5** Frequency of differentiation, types and location of lesion in patients who showed improvement of Grade 1b or above

Location of the lesion					Types				Degree of differentiation				
	Ce	Iu	Im	Ei		type 0	type 1	type 2	type 3		Well differentiated	Moderately differentiated	Poorly differentiated
Grade 1b or above	0	2	9	7	Grade 1b or above	1	0	12	5	Grade 1b or above	2	9	5
All	0	4	19	9	All	2	0	19	11	All	5	20	7
%	0	50	47	78	%	50	0	63	45	%	40	45	71

例中7例(78%)と高い頻度を示したが有意差は認めなかった (Table 5)。

**考 察**

食道癌は早期に転移をきたす予後不良な疾患であり、有効な化学療法の確立が待たれている。また食道癌は手術侵襲が大きく補助化学療法には安全性が要求される疾患でもある。Kelsenら<sup>9)</sup>はCDDP+5FU療法を食道癌症例に採用して、有効率が高く、副作用の少ないレジメンとして報告した。

当科でも食道癌の再発症例に採用したところ、11例中5例(45%)に再発病変の縮小を認めることができ、全症例において重篤な副作用を認めなかった。そこでCDDP+5FU療法は食道癌集学的治療の一翼を担えるレジメンと考えた。一方、本法において有効率は高いが生存期間の延長は認めないとの報告があり<sup>12)</sup>、術前化学療法としての使用が最適とも考えられた。術前CDDP+5FU療法施行例から食道癌集学的治療を施行するにあたっての安全性と、施行例の切除標本から得られた直接効果判定の検討より予後改善の可能性について考察した。

1. 術前CDDP+5FU療法が手術に与える影響

特徴的な副作用としては高度の口内炎が発生しやすいことが挙げられるが、アロプリノール含嗽水の併用によりその程度はGrade 2以下にとどまっている。消化器症状、特に食思不振、嘔気は78%と頻度が高い。IVH管理のもと早めに摂食を中止しているため食思不振の項目ではGrade 3症例が12例(38%)となっている。摂食によって強い嘔吐(Grade 3)を誘発させないための対策である。腎機能障害は軽度で可逆的であり、骨髄抑制も頻度が低く軽度で可逆的である。いずれの症例でも副作用による症状は3週間以内に改善され、不可逆的な機能低下を認めなかった。術後補助療法として同様のレジメンで98症例、計180コース施行しているが、放射線療法を同時に施行した際に軽度の白血球数の低下を認めること、神経症状が発現し投与を中止した症例が1例あったこと以外は術前化学療法の成績と同様の結果であった。

以上、副作用の継続による手術日程の変更、中止、不可逆的な機能低下の残存による手術リスクの増加は認めなかったこと、術後経過に差異を認めなかったこ

とから、CDDP+5FU 療法による術前化学療法を食道癌集学治療に含めることは可能と考える。

2. CDDP+5FU 療法の直接効果判定（とくにリンパ節に対する効果）の検討

画像診断では PR 以上の症例が11例（34%＝奏効率）にとどまった。

治療効果の組織学的判定基準では、化学療法前の癌量と化学療法後の生残しえた癌量との比率で効果が規定されている。切片上から正確に体積比が算定可能であれば Grade 2（生残しうる癌細胞が1/3未満）が PR（2方向で50%以上、1方向で30%以上の縮小＝3方向では7/10の3乗となり66%以上の縮小）に相当する。しかし切片上では化学療法による癌の形態変化が著しいため、体積比の算定が困難であった。そこで正確に測定できる長径比を用いると Grade 1b（生残しうる癌細胞が2/3未満）が PR（1方向で30%以上の縮小）に相当した。これを基準とすると病理組織学的診断では Grade 1b 以上が18例（56%）となり、画像診断上の奏効率（34%）に比べ実際はより有効であったと考えられる。

画像診断と病理組織学的診断の比較では不一致例が10例（31%）となった。その理由として画像診断では、癌巣が瘢痕に置換され治癒とともに狭窄が解除されないか、かえって強まるタイプの症例を評価しえないことが挙げられる（Fig. 1）。画像診断による直接効果判定が病理組織学的効果判定に対応することが望ましいので、現行規約の見直しも必要と考えられる。

リンパ節に対する効果は Grade 1b 以上 7例（28%）と主癌巣に対する効果より劣っていた。しかし、術前化学療法の画像診断上、確実に転移リンパ節が存在した部位を完全郭清したが、病理組織学的には同部位に癌瘢痕リンパ節または癌生残リンパ節を認めなかった症例<sup>13)</sup>を経験している。この事実は瘢痕組織を残さずに消失するリンパ節の存在を示唆するものと思われた。効果判定に化学療法前の画像診断などを取り入れるとその評価はさらに高まる可能性があると考えられる。

化学療法に期待されることは主に転移巣に対する効果であり、リンパ節に対する効果 Grade 3が2症例あったことはきわめて有意義である。

3. 術前 CDDP+5FU 療法施行中に癌が進行するかどうかの検討

病理組織学的診断上 Grade 0の9症例中、化学療法前画像診断と比較して癌の進行が推測される2症例は、いずれも1コース終了時の NC 症例に2コース目

**Fig. 1** Esophagography X-ray examination. Left) before chemotherapy, Im 6cm, type 2, Right) after 2 courses of chemotherapy, Constriction is strengthened and only barium can slightly pass. Image diagnosis: PD, Histopathological diagnosis: Grade 2.



を施行し術前 PD と診断された症例であった。残りの7症例は標本上の長径が化学療法前画像診断による長径以下にとどまり、肉眼型を大きく変えていないことから病理組織学的には不変症例と考えた。

1コース終了時に画像診断上 PD 症例は認めなかった。

術前化学療法中に癌が進行し手術成績を悪化させる可能性が存在するが、1コース終了時に画像診断上 NC 以下の症例には2コース目を施行せず手術を施行すればその可能性は小さいと考えられる。

4. 食道癌集学的治療における術前 CDDP+5FU 療法の意義

現在、食道癌治療の第1選択は手術である。その手術侵襲は大きく、食道癌集学的治療を考慮する際には手術時のリスクを増大させないように十分注意する必要がある。

術前 CDDP+5FU 療法の手術、ならびに術後経過に与える影響は小さい。また転移リンパ節に対しても効

果を認めることから、術前 CDDP+5FU 療法を食道癌集学的治療に含めることにより食道癌治療成績の向上が期待できる。さらに術前化学療法では各症例に対する効果が病理組織学的にも確認でき、有効症例には術後化学療法を追加することが可能である。

#### 5. 効果判定における問題点

現在化学療法前の癌の進展範囲、量、深達度などの確実な判定法が確立されていない。現行の病理組織学的効果判定が癌量の縮小率を基準としている以上、臨床にそくした判定法が必要とされる。私たちは、A. 壊死癌巣、B. 異物肉芽腫(巨細胞)、C. キサントーマ、D. 食道壁構造(筋層、粘膜筋板など)の破壊、E. 広範な瘢痕組織の所見があれば、癌が存在していたと判定している。リンパ節に対しても化学療法前の転移の有無が問題となるが、主癌巣に対してと A.B.C. は同様でありさらに D.リンパ節被膜の破壊、E.アントラコーシスや硬い硝子化を持たない瘢痕組織を加え判定の根拠としている。

また癌量の縮小率だけでなく、化学療法前の浸潤範囲から深達度の変化をとらえたり、癌痕跡リンパ節+癌生残リンパ節を化学療法前の転移リンパ節としてリンパ節転移の程度の変化をとらえたりすること、つまり病理組織学的所見の変化をとらえることも、術前 CDDP+5FU 療法の直接効果判定の一助となると考えている。

CDDP+5FU 療法は侵襲の大きい食道癌手術の neoadjuvant chemotherapy として安全であり、直接効果判定において主癌巣のみならずリンパ節にも効果が認められた。

本論文の要旨は第41回(1993年2月、神戸)および第42回(1993年7月、大阪)日本消化器外科学会総会にて発表した。

#### 文 献

- 1) Nishihira T, Mori S, Hirayama K et al: Extensive lymphnode dissection for thoracic esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 21: 79-89, 1992
- 2) 松原敏樹, 植田 守, 奥村 栄ほか: 胸部食道癌における縮小郭清術式の可能性について. *日消外会誌* 26: 770-776, 1993
- 3) 門馬久美子, 榎 信廣, 吉田 操ほか: 食道上皮内癌, 異型病変の診断と治療—内視鏡的粘膜切除の成績について. *胃と腸* 26: 654-660, 1991
- 4) Kish J, Drelichman A, Jacobs J et al: Clinical trial of cisplatin and 5-fu infusion as initial treatment for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep* 66: 471-474, 1982
- 5) Kelsen D: Chemotherapy of esophageal cancer. *Semin Oncol* 11: 159-168, 1984
- 6) 食道疾患研究会編: 臨床・病理 食道癌取扱い規約. 第8版. 金原出版, 東京, 1992
- 7) Blumenreich MS, Woodcock TM, Jones M et al: High-dose cisplatin in patients with advanced malignancies. *Cancer* 55: 1118-1122, 1985
- 8) Litterst CL: Alteration in toxicity of cis-dichlorodiammineplatinum (II) and in tissue localization of platinum as a function of NaCl concentration in the vehicle of administration. *Toxicol Appl Pharmacol* 61: 99-108, 1981
- 9) 南出純二, 小泉博義, 小沢幸弘ほか: CDDP+5FU 療法の副作用(口内炎)に対するアロプリノール含嗽水の効果. *癌の臨* 39: 1249-1251, 1993
- 10) 日本癌治療学会編: 固形がん化学療法の臨床効果判定基準. *日癌治療会誌* 28: 127-130, 1993
- 11) 南出純二, 小泉博義, 青山法夫ほか: Neoadjuvant chemotherapy (CDDP+5FU 療法)により食道癌転移リンパ節が消失した2症例. *癌の臨* 39: 1735-1740, 1993
- 12) Decker D, Drelichman A, Jacobs J et al: Adjuvant chemotherapy with cis-diamminodichloroplatinum II and 120-hour infusion 5-fluorouracil in Stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 51: 1353-1355, 1983
- 13) 南出純二, 小泉博義, 小沢幸弘ほか: 進行食道癌に対し Neoadjuvant Chemotherapy (CDDP+5FU 療法)を施行し転移リンパ節に対する効果が評価できた1例. *癌と化療* 20: 1849-1852, 1993

**Study on Safety and Finding of Direct Effect of Preoperative Cisplatin and  
5-Fluorouracil Combination Chemotherapy in Intensive  
Treatment for Esophageal Carcinoma**

Junji Minamide, Hiroyoshi Koizumi, Norio Aoyama, Yukihiro Ozawa, Makoto Tokunaga,  
Fumiyasu Fukano and Ryouta Moriwaki  
First Division of Surgery, Kanagawa Cancer Center

We have investigated safety and finding of direct effect of preoperative Cisplatin and 5-Fluorouracil combination therapy (in the following it is abbreviated to CDDP + 5FU therapy) in intensive treatment for esophageal carcinoma. Thirty-two patients were received CDDP + 5FU therapy before operation were selected for this study from 85 patients with esophageal carcinoma who underwent surgery from September, 1991 to August, 1993. 80 mg/m<sup>2</sup> (day 1) of Cisplatin and 800 mg/m<sup>2</sup> (day 1-4) of 5-Fluorouracil were administered for 3 weeks as one course. Operation was performed to patients who showed no change or less and second course was treated to those who showed partial response. Side effects were mild and did not affect operation schedule and postoperative progress. Partial response in 11, no change in 17 and progressive disease in 4 were observed by image diagnosis. Histopathological diagnosis indicated slight effect or above in 18 (56%). Slight effect or above on lymph nodes were observed in 7 (28%). Preoperative CDDP + 5FU therapy had mild side effects and did not affect postoperative condition. Its effect on lymph node was also good.

**Reprint requests:** Junji Minamide First Department of Surgery, Yokoyama City University  
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, 241 JAPAN

---