

## 進行食道癌に対する集学的治療

慶應義塾大学外科

安藤 暢 敏

食道癌に対する手術補助療法は本邦では術後に用いられることが多く、JCOG 食道がんグループが行った無作為化比較試験 RCT の結果、術後放射線療法と術後化学療法 (CDDP/VDS) の生存率の差は認められなかった。手術単独と術後化療 (CDDP/VDS) の RCT の結果、3 領域郭清を含む開胸開腹根治手術への化療による生存率の上乗せ効果は認められなかった。手術単独と術後化療 (CDDP/5-FU) の RCT は現在追跡期間中である。一方、ネオアジュバント療法、とくに術前補助化学療法や化学放射線併用療法は欧米において1980年代から試みられてきたが、大規模な第III相試験はいまだ行われず、予後改善効果の有無は不明である。化学放射線併用療法による downstaging は有効で、T4例の37%が切除可能となった。高度進行癌に対する治療戦略として期待がもてる。

**Key words:** esophageal cancer, multimodality therapy, neoadjuvant therapy

### はじめに

胸部食道癌に対する3領域郭清は、現在では外科的治療の State of the art と呼ぶことができ、5 生率50%以上の報告<sup>1)</sup>もみられるようになった。一方で3領域郭清が生体に及ぼす手術侵襲は許容限界に近く、外科手術のみではこれ以上の予後の改善が望めない現状では、より有効な集学的治療の開発が必要である。進行食道癌に対する集学的治療は、手術の前後に組み合わせる手術補助療法、切除不能例や再発例に対する化学療法、化学放射線併用療法など多岐にわたる。このような癌治療法の優劣を科学的に立証するには、正確にデザインされた臨床試験、とくに prospective な無作為化比較試験 Randomized Controlled Trial (RCT) が必要である。筆者らはこの目的のために1978年来、厚生省がん研究助成金による研究班『固形がんの集学的治療の研究』班 Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の食道がんグループ (JEOG) において多施設共同研究を継続してきた。本稿では JEOG の成績を中心に、自施設および内外の成績も含め食道癌集学的治療の現況を解説したい。

### 1. 手術補助療法 (Surgical adjuvant therapy)

#### (1) 術前照射か？ 術後照射か？

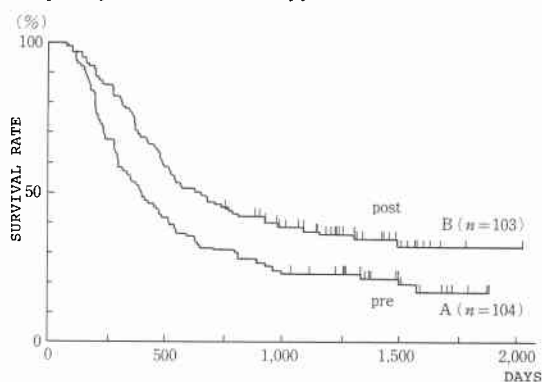
\* 第31回・食道癌の外科治療

<1997年11月5日受理>別刷請求先: 安藤 暢敏

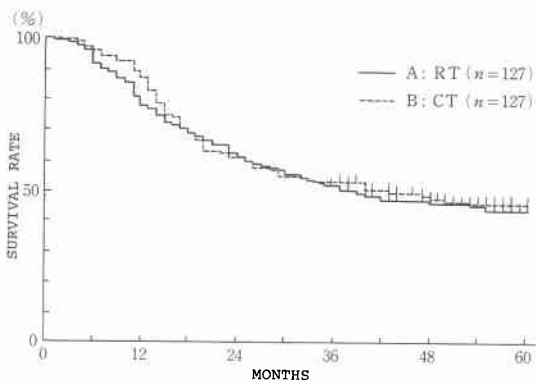
〒160 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学部外科

本邦における食道癌外科治療には、術前照射が広く行われた時代が長く続いた。しかし術前照射が術後生存率の向上に寄与しているか否かの議論には明確な解答はなく、そこで JEOG は第2次研究<sup>2)</sup>として1981~84年に、術前・後照射と術後照射の無作為化比較試験 (RCT) を施行した。その成績では生存期間中央値は術後照射群が良好であり、生存率は有意差はないが高い値を示した (Fig. 1)。その結果、80年代以降本邦での補助療法の施行時期は術前から術後に移った。

**Fig. 1** Survival curves for patients randomized to receive pre and postoperative radiotherapy or postoperative radiotherapy.



**Fig. 2** Survival curves for patients randomized to receive surgery plus radiation or surgery plus chemotherapy (CDDP/VDS) showing no significant difference.



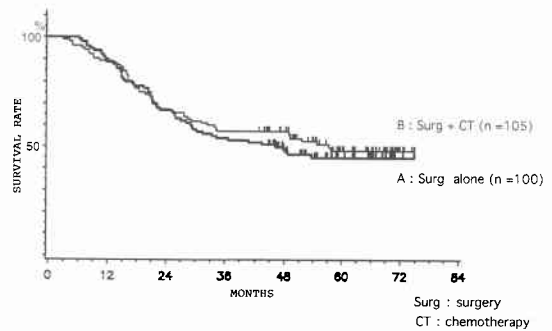
(2) 術後照射か？ 術後補助化学療法か？

80年代前半より本邦でも食道癌に対する化学療法の key drug として Cisplatin が広く使われるようになり、JEOG は第3次研究<sup>3)</sup>として術後照射 (50Gy) と術後化療 [(CDDP 70mg/m<sup>2</sup>+VDS 3mg/m<sup>2</sup>) × 2 コース] との RCT を施行した。切除不能・再発例を対象とした JEOG の第II相試験<sup>4)</sup>では、この CDDP/VDS の奏効率は16%であった。1984~87年に照射群・化療群それぞれ128例・130例が登録された結果、両治療法による遠隔成績には明らかな差は認められず、このレジメンによる術後化療は、それまで標準的治療として本邦で広く行われてきた50Gyの術後照射と同等の効果を示すことが判明した (Fig. 2)。

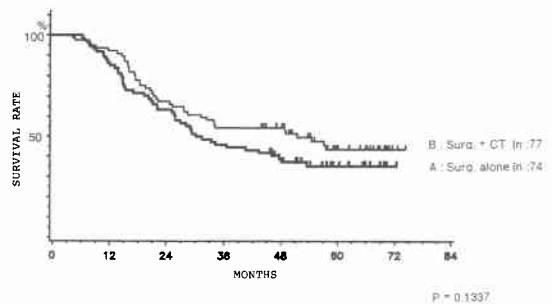
(3) 手術単独に比べ術後補助化学療法による生存率の上乗せ効果はあるのか？

第2次と第3次研究の術後照射群は照射線量50Gyで照射野とも同一の治療内容でありながら、第3次研究の術後照射群の5生率は44%で、第2次の33%よりも僅か3~4年の間に10%以上の向上が認められた。この遠隔成績の改善は、第3次研究の症例集積時の頃より普及し始めた上縦隔郭清の徹底化、3領域郭清など外科手術の質の向上によりもたらされたものと考えられた。そこで第4次研究<sup>5)</sup>では手術単独を標準治療として、3次研究と同一レジメンの (CDDP 70mg/m<sup>2</sup>+VDS 3mg/m<sup>2</sup>) × 2 コースの術後補助化学療法が、遠隔成績のうえで上乗せ効果を発揮するか否かを RCT で比較検討した。1988~91年に手術単独群100例・術後化療群105例が登録されたが、5生率はそれぞれ45%・48%で有意差は認められなかった (Fig. 3)。

**Fig. 3** Survival curves for patients randomized to surgery alone or surgery plus chemotherapy (CDDP/VDS) showing no significant difference.



**Fig. 4** Survival curves for N1 patients randomized to surgery alone or surgery plus chemotherapy (CDDP/VDS) showing no significant difference.



前層別したリンパ節転移の有無別に5生率をみると、n(-)、n(+ )のいずれにも両治療群間で有意差はみられなかったが、n(+ )では手術単独群35.5%、術後化療群43.7% (p=0.13) でn(+ )には補助化療の効果に期待がもてる結果であった (Fig. 4)。

食道扁平上皮癌に対する化学療法の第1選択として広く普及している CDDP/5-FU の奏効率は、JEOG の第II相試験<sup>6)</sup>の結果36%であった。そこで JEOG では第5次研究として、手術単独と (CDDP 80mg/m<sup>2</sup>+5-FU 800mg/m<sup>2</sup>) × 2 コースの術後補助化療との RCT を1992年から開始し、本年3月に症例登録が終了した。手術単独群123例、術後化療群119例で、登録終了後日が浅く追跡期間が短いため群間比較はいまだできないが、全症例の2生率は71%と良好である。

(4) 術前補助化学療法 (Neoadjuvant chemotherapy)

上述のように食道癌補助化療は本邦では術後に施行することが多いが、欧米では術前が主流であり、術前

化療の最初の pilot trial が1970年代半ばに Kelsen らにより始められた<sup>7)</sup>。術前化療の有利な点は食道主病巣や転移リンパ節のコントロールによる downstaging と、手術により得られる切除標本の組織学的検索により in vivo の正確な制癌剤感受性試験が可能であることが挙げられる。一方、不利な点としては薬剤耐性の獲得を促してしまう、あるいは術前化療施行期間中に有効な局所コントロールが遅れ、転移による広がりや助長する、術後合併症のリスクを高めるなどの危険性が理論的には考えられる。これまでに報告された欧米での第II相試験では、CDDP/5-FU を key drug としたレジメンが主体で、切除標本の組織学的CRは10%以下で、生存期間中央値は20~30か月、5年生存率は17~30%であった。術前化療と手術単独とのRCTの第III相試験も二、三行われているが、術前化療による生存期間の延長効果は証明されていない<sup>8)</sup>。

(5) 術前補助化学放射線療法 (neoadjuvant chemoradiotherapy)

欧米では食道癌治療の中で化学放射線併用療法の比重が大きく、1980年代から試みられ始め、化学放射線併用療法が放射線単独の治療効果を上回ることは、ほ

ぼコンセンサスが得られている<sup>9)</sup>。この併用療法の理論的根拠は、化療が有する放射線増感効果により放治の局所コントロール効果を高め、遠隔成績の向上を図ろうというものである。

これまでの第II相試験の成績では、いずれも化療はCDDP/5-FU、放射線線量は30~45Gyが広く用いられ、組織学的CRは20~40%であった<sup>10)11)</sup>。術前補助化学放射線療法による予後改善効果は未だ不明であるが、術前化療と同様に術前治療の有効例では生存期間の延長効果が明らかである。したがって、将来的にはどのような症例に化学療法や化学放射線療法が有効かを探索することが重要である。

## 2. 高度進行癌 (T4・M1 Lym) に対する化学放射線併用療法

本邦でも高度進行食道癌を対象とした第II相試験が、がん集学的治療研究財団の共同研究<sup>12)</sup>として行われた。CDDP/5-FU と30Gyの放治を sequential に2コース行い64%の奏効率が認められた。筆者らはその後化療と放治の時期を sequential から concurrent に

Fig. 5 Esophagogram left : before chemoradiotherapy, right : after chemoradiotherapy

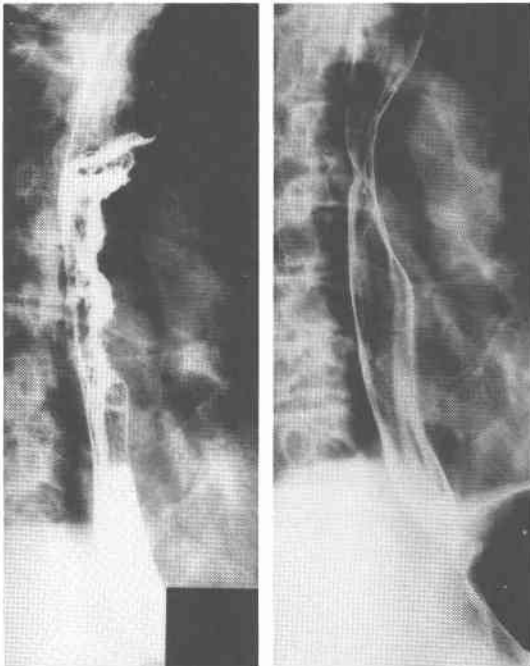


Fig. 6 CT scan upper : before chemoradiotherapy lower : after chemoradiotherapy



変え、現在までにさらに進行癌45例、表在癌4例に施行した。進行癌の30例では治療前の画像評価にて気管・気管支や大動脈への直接浸潤 A3 (T4) が疑われたが、26例は2コースを完遂し11例 (T4例の37%) は downstaging により切除可能となり、Salvage surgery を施行しえた<sup>13)</sup>。組織学的には主癌巣とリンパ節のいずれも grade 3が4例みられ、予後は最長39か月生存中で、3例は原病死、1例は遷延する膿胸による他病死であった。

切除例の1例を供覧する。71歳の男性で食道 X 線造影にて Iu~Im に長径12cm におよぶ3型の病変が認められ (Fig. 5 左)、CT では左右主気管支膜様部と広く接し、とくに左主気管支は大きく偏位しその膜様部には不整形の変化も認められ (Fig. 6 上)、気管支鏡所見からも腫瘍直接浸潤が疑われた。切除不能と判断し化学放射線併用療法を開始し、問題となるような骨髄抑制もみられず、治療と照射を concurrent に2コース完遂しえた。その結果、高度の全周狭窄は残存したが辺縁はスムーズで (Fig. 5 右)、腫瘍は著明に縮小し左主気管支の偏位や不整な変化は改善した (Fig. 6 下)。画像評価の結果切除可能と判断し、右開胸開腹により肉眼的な癌遺残なく標準的な切除郭清術を施行できた。術後3年間無再発生存中である。

以上のように、高度進行食道癌に対する化学放射線併用療法による down staging 後の Salvage surgery という新しい治療戦略の展開は期待できる。

#### 文 献

- 1) Matsubara T, Ueda M, Yanagida O et al: How extensive should lymph node dissection be for cancer of the thoracic esophagus? *J Thorac Cardiovasc Surg* 107: 1073-1078, 1994
- 2) Iizuka T, Ide H, Kakegawa T et al: Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma. Randomized evaluation trial in eight institutions. *Chest* 93: 1054-1058, 1988
- 3) Japanese Esophageal Oncology Group: A comparison of chemotherapy and radiotherapy as adjuvant treatment to surgery for esophageal carcinoma. *Chest* 104: 203-207, 1993
- 4) Iizuka T, Kakegawa T, Ide H et al: Phase II

evaluation of cisplatin and vindesine in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: Japanese Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol* 21: 176-179, 1991

- 5) Ando N, Iizuka T, Kakegawa T et al: A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: The Japan Clinical Oncology Group Study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114: 205-209, 1997
- 6) Iizuka T, Kakegawa T, Ide H et al: Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: A Japanese Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol* 22: 172-176, 1992
- 7) Reed CE: Neoadjuvant therapy of esophageal carcinoma. *Chest Surg Clin N Am* 4: 299-314, 1994
- 8) 安藤暢敏, 小澤壯治, 三木浩榮ほか: 食道癌に対する術前化学療法と化学放射線療法. *癌と化療* 22: 1878-1885, 1995
- 9) Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A et al: Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 15: 277-284, 1997
- 10) Ilson DH, Kelsen DP: Combined modality therapy in the treatment of esophageal cancer. *Semin Oncol* 21: 493-507, 1994
- 11) Stahl M, Wilke H, Fink U et al: Combined preoperative chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer. Interim analysis of a phase II trial. *J Clin Oncol* 14: 829-837, 1996
- 12) Ishida K, Iizuka T, Ando N et al: Phase II study of chemotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: Nine Japanese Institutions Trial. *Jpn J Clin Oncol* 26: 310-315, 1996
- 13) 安藤暢敏, 小澤壯治, 北川雄光ほか: T4食道癌に対する化学放射線併用療法後の根治手術. *日外会誌* 98: 767-772, 1997

### **Multimodality Therapy for Advanced Esophageal Cancer**

Nobutoshi Ando

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

Adjuvant therapy following surgery has been the mainstream in surgical adjuvant therapy in Japan. A randomized controlled trial (RCT) by the JEOG showed no significant differences in survivals between the surgery plus radiation group and the surgery plus chemotherapy (CDDP/VDS) group. The JEOG subsequent RCT also showed no significant differences in survivals between the surgery alone group which consisted of thoracotomy and laparotomy with three-field dissection and the surgery plus chemotherapy (CDDP/VDS) group. The JEOG subsequent RCT comparing surgery with and without chemotherapy (CDDP/5-FU) is now in the middle of the follow up period. Otherwise in western countries, neoadjuvant therapy, especially neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy has become popular from 1980's. However it is still uncertain whether neoadjuvant therapy offers the advantage on survival or not. Salvage surgery for the suspected T4 tumors has become to be available following downstaging by means of chemoradiotherapy and to be possible new strategy for far advanced esophageal cancer.

**Reprint requests:** Nobutoshi Ando Department of Surgery, School of Medicine, Keio University  
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, 160 JAPAN

---