

## 食道癌の術後補助療法

久留米大学外科

山 名 秀 明

厚生省がん研究助成金「固形がんの集学的治療の研究」班の食道グループでは、第3次研究として術後放射線治療(50GyのT字射)と術後化学療法(cisplatin/vindesine, CDDP/VDS)の無作為比較試験(RCT)を行ったが、両群の予後に差を認めなかった。そこで次の第4次研究では手術単独群と術後化学療法群(CDDP/VDS)のRCTを施行したが、本研究でも両群の予後に差を認めなかった。しかし、リンパ節転移陽性例では化学療法群の生存曲線が良好な傾向( $p=0.134$ )を示し、奏効率の高い薬剤を使用すると予後が向上する可能性が示唆された。またリンパ節転移陰例では、予防的化学療法の必要性はないと考えられた。一方、adhesive tumor cell culture system法によるin vitro抗癌剤感受性試験の多施設共同研究を行ったが、本試験と臨床効果との相関性は認めなかった。

**Key words:** esophageal carcinoma, randomized controlled study, chemotherapy

### はじめに

胸部食道癌の外科手術成績は、近年の表在癌の増加や手術手技などの進歩によって著しく向上<sup>1)</sup>し、根治手術例の5年生存率は50%を越えるまでになってきた。とくに1983年を境に頸・胸・腹の3領域郭清<sup>2)</sup>が試みられるようになった結果、所属リンパ節の転移形式や転移頻度が総合的かつ詳細に検討<sup>3)</sup>されるようになり、これら3領域を含めた系統的郭清の合理性が認知され広く施行されるようになったことが遠隔生存率向上の一大要因といえる。しかし、外科手術はあくまで局所療法であり、微小転移巣の遺残等による再発防止には集学的治療が不可欠なことは従来より提唱されており、近年では術後の補助療法を主体とする種々の治療が試みられている。しかし、それらの効果に関する一定した評価はなく、食道癌手術において有効な補助療法はいまだ確立されてない。そこで本項では、筆者も長年参加してきた厚生省指定研究「固形がんの集学的治療の研究」班(JCOG)の食道がんグループ(JEOG, Japan Esophageal Oncology Group, 飯塚紀文班長: 1978~1993, 安藤暢敏班長: 1994~)において施行された術後化学療法の無作為比較試験の成績を中心に解説し、現在の問題点と今後の方向性について若干の私見を加え報告する。

### 1. 術後放射線療法と術後化学療法の比較

1981年から1983年の間に、JEOGの第2次研究<sup>4)</sup>として施行した術前後放射線治療と術後放射線治療の比較試験の結果、術後照射群が有意( $p=0.0069$ )に良好な5年生存率を示した。そこで、第3次研究<sup>5)</sup>('84~'87)では、術後放射線療法(A群)と術後化学療法(B群)の無作為比較試験を施行した。対象症例は、術後組織診断で癌遺残なく切除術が施行された術前無治療の胸部食道扁平上皮癌患者とし、術後2カ月以内にblock randomizationにより両治療法のいずれかが選択され、ただちに術後治療を開始した。本プロトコールでは、放射線照射野は両側鎖骨上窩と上縦隔を含むT字型とし、照射線量は50Gy/25Fr/5weeksとした。化学療法のレジメンは、cisplatin(CDDP; 50mg/m<sup>2</sup>, Day 1)とvindesine(VDS; 3mg/m<sup>2</sup>, day 1)の併用療法とし、3週間隔で2コースの施行が規定された。本研究にはA群128例、B群130例が登録(適格例: A群, 127例; B群, 126例)されたが、両群間の性別、年齢、癌占居部位、p-TNM分類などの背景因子に有意差を認めなかった。両治療による有害反応(AR, adverse reaction)をWHO毒性判定規準で比較すると、術後治療開始前では両群間に差を認めなかったが、治療開始後にはB群においてgrade 3~4の白血球数減少が有意( $p=0.026$ )に多く認められ、また血漿BUN( $p=0.018$ )と血漿クレアチニン値( $p=0.006$ )もB群が有意な高値を示した。治療成績を累積生存率(Kaplan-

\* 第32回・消化器癌術後補助療法の適応と方法  
<1998年5月19日受理>別刷請求先: 山名 秀明  
〒830-0011 久留米市旭町67 久留米大学医学部外科

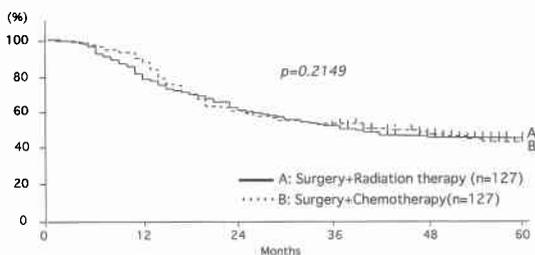
Meier法)で検討すると、両群の生存曲線に差を認めなかった(**Fig. 1**)。また、術後のリンパ節再発や血行性再発の頻度でも両群間に差を認めず、両補助療法の予後向上効果はほぼ同等であるか、もしくは両治療ともに無効であるかの何れかであろうと判定された。なお、CDDPとVDSの第II相試験<sup>6)</sup>を高度進行食道癌を対象に施行したが、完全奏功例はなく奏功率も16.1%と満足できる成績ではなかった。

## 2. 術後化学療法と手術単独療法の比較

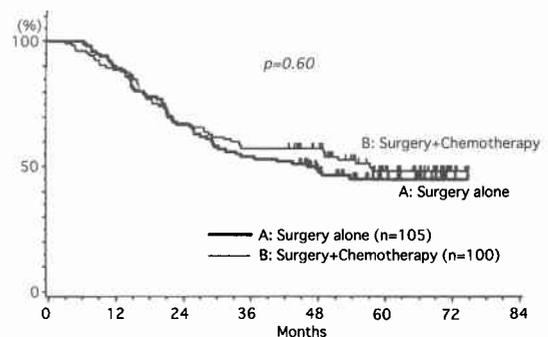
第3次研究の成績から、次期研究では手術単独群と術後補助療法群とを比較検討する必要性に迫られた。そこで、第4次研究<sup>7)</sup>(88~91)では手術単独群(A群)と術後化学療法群(B群)の2群を設定し、術後化学療法の効果について検討した。術後化学療法のレジメンは第2次研究と同じであるが、CDDPは70mg/m<sup>2</sup>に増量された。対象症例の設定は第3次研究と同様であるが、リンパ節転移陽性例と陰性例の偏りをなくするため登録時に両者を前層別した。Block randomizationによりA群100例、B群105例が登録(適格例:A群, 100例; B群, 105例)された。両群の背景因子の比較では、B群に女性が有意( $p=0.02$ )に多く、遠隔リンパ節転移陽性例(pM1-LYM)もB群に多い傾向( $p=0.1$ )を認めたが、年齢、癌占居部位、pTNM分類などには差を認めなかった。なお、B群には化学療法施行が1回だけの症例が13例あり、非投与も3例存在した。術後化学療法によるARをJCOGの毒性判定規準でみると、Grade3~4のヘモグロビン減少が2例、白血球減少13例、嘔気・嘔吐13例、血漿クレアチニン上昇8例、下痢2例、感染症が1例にみられた。両群の術後5年累積生存率を術後経過観察期間の中央値が59.2か月の時点で算出して比較すると、A群45.1%、

B群48.3%と差を認めず( $p=0.60$ )、また、術後のリンパ節再発や血行性再発の頻度でも両群間に差を認めなかった(**Fig. 2**)。そこでリンパ節転移の有無で層別して同様に予後と比較すると、リンパ節転移陰性例(pN0)の5年生存率はA群72.1%、B群60.3%と有意差はないもののA群が若干高値( $p=0.215$ )を(**Fig. 3**)、またリンパ節転移陽性例(pN1)ではA群の35.5%に対しB群43.7%とB群が高値の傾向( $p=0.1337$ )を認めた(**Fig. 4**)。この結果から、pN0には術後補助療法は必要ないがpN1症例には何らかの補助療法が必要であり、奏功率の高い抗癌剤を選択すると術後補助療法によって予後が向上する可能性があると考えられた。そこでCDDP(70mg/m<sup>2</sup>, Day 1)と5-FU(700/m<sup>2</sup> 24時間持続注入, Day 1~5)の第II相試験<sup>8)</sup>を高度進行癌を対象に行ったところ、完全奏功(CR)例はなかったものの35.9%の比較的良好な奏功率が得られ

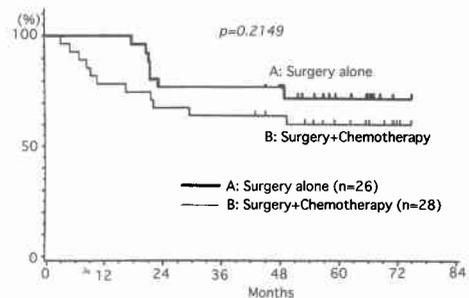
**Fig. 1** Overall survival curves for patients with radiation therapy or chemotherapy after radical esophagectomy for carcinoma of the thoracic esophagus: The 3rd JEOG randomized controlled study



**Fig. 2** Overall survival curves for patients with thoracic esophageal carcinoma who received radical surgery alone or radical surgery plus chemotherapy: The 4th JEOG randomized controlled study



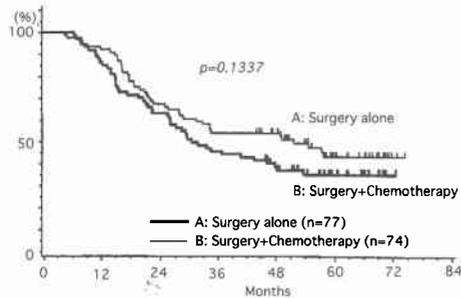
**Fig. 3** Overall survival curves for pN0 patients who underwent surgery alone or postoperative chemotherapy: The 4th JEOG randomized controlled study



た。この結果から、第5次試験ではCDDP(80mg/m<sup>2</sup>, Day 1)と5-FU(800mg/m<sup>2</sup> 24時間持続注入, Days 1~5)による術後化学療法群と手術単独群の無作為比較試験を行い、本研究は1997年3月で終了した。現在

予後を追跡調査中で、今年末には予後の中間解析を行う予定である。なお、1996年にフランスより報告<sup>9)</sup>された食道扁平上皮癌切除術後化学療法群(CDDP/5-FU, n=52)と手術単独群(n=68)の無作為比較試験の成績をみると、本邦と比べて著しく不良な成績ではあるが、生存期間中央値はそれぞれ14と13か月で差はみられず、非根治切除術後のCDDP/5-FUの有用性は認められなかったと述べている。

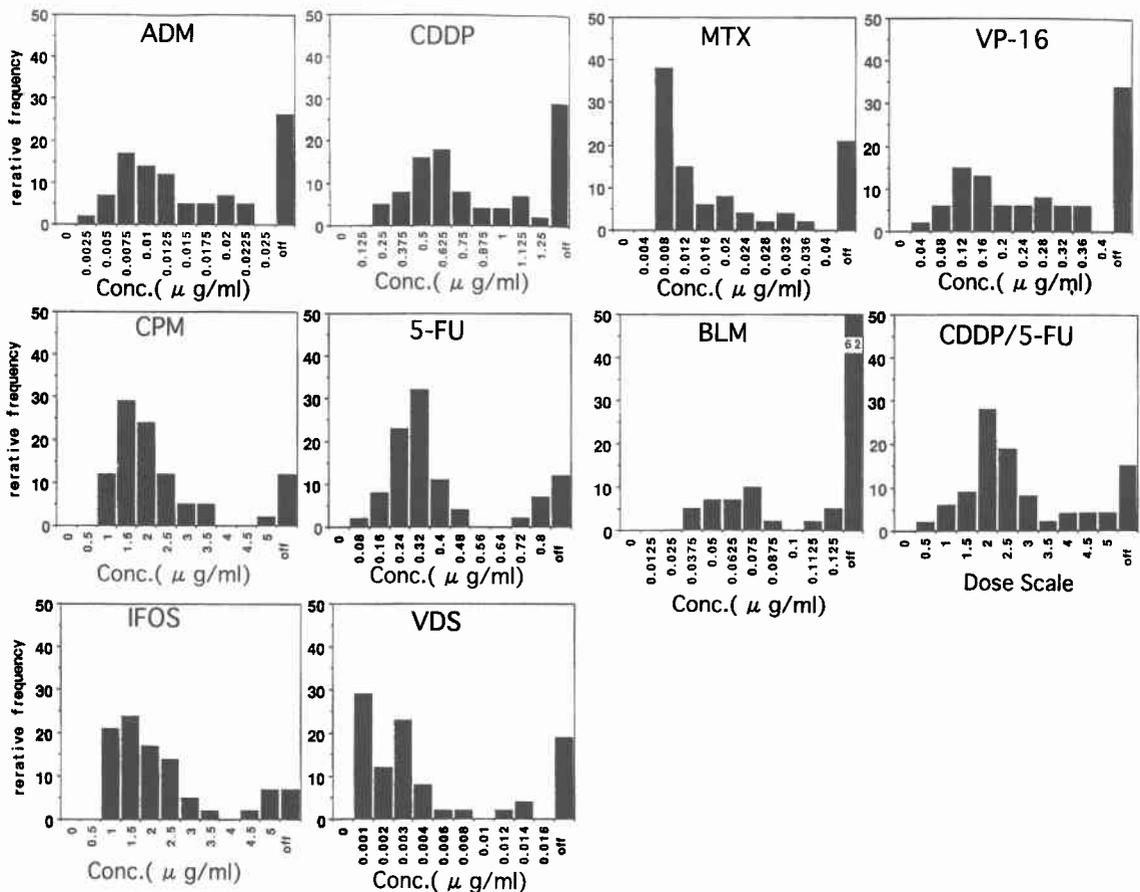
Fig. 4 Overall survival curves for pN1 patients who underwent surgery alone or postoperative chemotherapy: The 4th JEOG randomized controlled study



3. 食道癌における抗癌剤感受性試験

JEOG 班員の一部と SRL 株式会社との共同研究として、食道癌の抗癌剤感受性試験を施行した。感受性試験は、切除組織片を用いて ATCCS(adhesive tumor cell culture system)法により10種薬剤(CDDP, 5-FU, VDS, BLM, DOX, CPM, MTX, VP-16, IFOS, CDDP/5-FU)の in vitro 感受性試験<sup>10)</sup>を施行した。本研究では79例の患者から83検体が登録され、このうち71検体が set up でき、57検体で感受性の評価が可能で

Fig. 5 Cummulative IC90 values of 10 anti-cancer drugs against esophageal carcinoma



あった。ATCCSによる抗癌剤感受性試験の結果を要約すると、IC90値は薬剤毎に異なっており、また、種々薬剤に対するIC90値も個々の腫瘍で異なっていた(Fig. 5)。薬剤間における感受性の相関をlinear regression法で算出すると、CDDP/5-FUは5-FUとのみ高い相関( $r=759$ )を示し、CDDPは5-FUのmodulatorと考えられた。また、大半の腫瘍において転移巣は原発巣よりも低感受性を示した。これらの結果から、実際の臨床においてもATCCSによる感受性試験は有効と思われた。そこで、東京女子医科大学消化器病センターの井手教授を代表として術前biopsy時の組織採取によって本感受性試験を行い、臨床効果との相関性が検討されたが、臨床効果と感受性試験との間に関連性を認めなかった。この原因としては、食道癌において薬価収載されている制癌剤はBLM, 5-FU, CDDP, VDS, Nedaplatinの5薬剤しかなく、感受性試験の結果に基づいた治療が行い難いことなどが関与していると考えられた。

#### 4. 食道癌ワクチン療法の可能性

上述したように、食道癌根治術後の補助療法として有効な薬剤はなく、また臨床効果を反映する有用な抗癌剤感受性試験もみあたらず、術後の補助療法に関しては今後の新薬剤開発や新たな感受性試験の発見を待つしかない。そこで筆者らは、当大学の免疫学教室と

の共同で食道癌のワクチン療法を目指して研究中であり、その一部を紹介する。

Table 1は、食道扁平上皮癌患者より採取したリンパ球より癌特異的cytotoxic T lymphocytes (CTL)の誘導を試みたものであるが、術前無治療患者の転移陽性リンパ節から高率にHLA class I拘束性のCTLが誘導<sup>11)</sup>された。このことは、転移リンパ節には癌を認識したリンパ球が存在し、これらリンパ球はIL-2添加によるin vitro培養のような至適環境下に設置すると抗腫瘍効果を発揮する可能性があることを示唆している。癌切除術後の理想的な補助療法は生体防御機能を利用した癌免疫療法と思われ、そのためには癌のワクチン療法の開発が必要と考えられた。そこで、株化食道癌細胞と同一患者の末梢血リンパ球をIL-2存在下に混合培養したところ、HLA-A26拘束性のCTL<sup>12)</sup>が誘導できた。また、このCTLの認識抗原をコードする遺伝子を同定したことで抗原蛋白およびペプチド<sup>13)</sup>が解明でき、現在癌ワクチン療法の臨床治験を計画中である。最近、欧米でメラノーマを主体に癌ワクチン療法が活発に試みられており、近い将来には消化器癌のワクチン療法も確立されるものと思われる。

#### 5. 現在の問題点と今後の方向性

以上の臨床試験の成績から、現時点における食道癌根治術後の補助化学療法の現状をまとめると、以下の

**Table 1** Patient's profile and summary of HLA class I-restricted CTLs in cases with squamous cell carcinoma of the esophagus.

Cases	Age	Stage	Preop. R and/or C	Source of Lymphocytes	T cell growth	HLA class I-restricted CTL	HLA class I		
							A	B	C
1	48	III	-	Met. LN	+	A26/A33	A2601/3302	B44/66	Cw3/7
2	69	II	-	Met. LN	+	Cw 0102	A2/	B67/	Cw0102
3	70	III	-	Pl. Effusion	+	A24/A26	A2402/2601	B35/52	Cw3/
4	64	IV	-	Met. LN	+	A26	A0102/2601	B48/61	Cw3/
5	53	IV	-	Met. LN	+	A26/A33	A26/33	B44/60	Cw3/
6	66	IV	-	Met. LN	+	A24	A11/A24	B35/62	Cw3/
7	75	IV	+	Met. LN	-		A0201/		
8	65	IV	+	Met. LN	-		A11/24	B55/67	Cw1/
9	64	II	+	Met. LN	-		A24/	B52/	Cw-
10	53	IV	+	Met. LN	-		A24/11	B62/51	Cw4
11	79	II	-	LN	+	-	A24/33	B7/44	Cw7/
12	48	III	-	LN	-		A2/33	B46/62	Cw1/3
13	63	III	-	LN	-		A24/	B7/61	Cw7/3
14	59	III	-	LN	+	-	A24/11	B39/61	Cw3/
15	65	IV	-	LN	-		A24/	B39/62	Cw7/3
16-21			-	Tumor	-				

R and/or C, radiation therapy and/or chemotherapy; Met. LN, metastatic lymph node; Pl. Effusion, pleural effusion; LN, lymph node without metastasis; and T, primary tumor.

ごとくとなる。①所属リンパ節転移陰性の根治切除例には、術後の補助療法は不要である。②所属リンパ節転移陽性例は、根治切除を施行しても5年生存率が35%程度と不良で何らかの補助療法が必要であるが、現行の化学療法剤に顕著な予後向上効果を期待することは困難である。③ATCCSによる抗癌剤感受性試験は、*in vitro*では有効性が示唆されたが臨床相関はみられず、新たな感受性試験の研究が必要である。

このように、現時点では術後の化学療法に多くを期待することは困難であり、外科切除術が最も重要な治療法となるが、この手術療法も限界に近い。そこで今後の課題としては、有効な補助療法確立のためのCR率の高い薬剤の開発と臨床相関の高い抗癌剤感受性試験の樹立が急務である。感受性試験によってresponderを選出することが可能となれば、化学療法の効果は必ず向上するはずである。また今後は、術後のみでなく術前補助化学療法の第3相試験も必要であり、さらには理想的な再発防止治療と思われる癌ワクチン療法についても基礎・臨床の両面から詳細に研究して臨床応用できるように努力し、これらの集学的研究によって常により良い治療を選択して行くことが予後向上の近道と考える。

#### 文 献

- 1) 山名秀明, 掛川暉夫, 藤田博正ほか: 胸部食道癌に対する拡大リンパ節郭清の功罪. 日消外会誌 28: 942-946, 1995
- 2) 掛川暉夫, 山名秀明, 藤田博正: 胸部食道癌根治手術における頸部リンパ節郭清の意義. 外科診療 28: 523-528, 1986
- 3) 掛川暉夫, 山名秀明: 食道癌治療の歩みと今後の展望. 消外 18: 9-18, 1995
- 4) 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
- 5) Japanese Esophageal Oncology Group: A comparison of chemotherapy and radiotherapy as adjuvant treatment to surgery for esophageal

- carcinoma. Chest 104: 203-207, 1993
- 6) Iizuka T, Kakegawa T, Ide H et al: Phase II evaluation of combined cisplatin and vindesine in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: Japanese Esophageal Oncology Group Trial. Jpn J Clin Oncol 21: 176-179, 1991
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Poulliquen X, Levard H, Hay JM et al: 5-fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus—A multicenter randomized trial—. Ann Surg 223: 127-133, 1996
- 10) Terashima M, Hayashi K, Fukushima M et al: Drug sensitivity for clinical samples from oesophageal cancer using adhesive tumour cell culture system. Br J Cancer 74: 73-77, 1996
- 11) Toh U, Yamana H, Nakao M et al: HLA class I-restricted and tumor-specific cytotoxic T lymphocytes from metastatic lymph nodes of esophageal cancers. Cellular Immunol 177: 137-143, 1997
- 12) Nakao M, Yamana H, Imai Y et al: HLA A2601-restricted CTLs recognized a peptide antigen expressed on squamous cell carcinoma. Cancer Res 55: 4248-4252, 1995
- 13) Shichijo S, Nakao M, Imai Y et al: A gene encoding antigenic peptide of human squamous cell carcinoma recognized by cytotoxic T lymphocytes. J Exp Med 187: 227-288, 1998

## Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Thoracic Esophageal Carcinoma

Hideaki Yamana

Department of Surgery, Kurume University, School of Medicine

To compare the adjuvant effect of radiation therapy and chemotherapy after curative resection for patients with esophageal squamous cell carcinoma, a prospective randomized study was performed by Japan Esophageal Oncology Group (JEOG) between 1984 and 1987. In this study, postoperative survival curves showed no significant difference between the two groups. Therefore, JEOG also performed a randomized trial between surgery alone and postoperative chemotherapy between 1988 and 1991. There was no significant difference in survivals between the two groups. In cases with lymph node metastasis positive, however, postoperative chemotherapy group showed a tendency of good survival ( $p=0.134$ ) in comparison with surgery alone group. Adversely, a better survival was found in surgery alone group in patients with no lymph node metastasis, but it had no statistical significant difference ( $p=0.215$ ). This result suggest that postoperative chemotherapy with more effective anti-cancer drugs may improve patients' prognosis and impresses that radically resected cases with no lymph node metastasis may not require adjuvant chemotherapy. On the other hand, co-operative study of anti-cancer drug sensitivity test was done by using adhesive tumor cell culture system. Although no correlation was found between the drug sensitivity and clinical effects, further studies on useful drug sensitivity tests are needed.

**Reprint requests:** Hideaki Yamana Department of Surgery, Kurume University, School of Medicine  
67 Asahimachi, Kurume, 830-0011 JAPAN

---