

原 著

食道癌化学放射線療法 of 組織学的治療効果を反映した 原発巣に関する新たな画像効果判定基準

鹿児島大学大学院腫瘍制御学・消化器外科学

奥村 浩 夏越 祥次 横枕 直哉
松本 正隆 愛甲 孝

目的：近年，進行食道癌に対する治癒切除率の向上や予後改善の目的で術前化学放射線療法（以下，CRT）施行例が増加している．CRT の画像および組織学的効果判定は追加治療や予後の推測に重要である．今回，画像および組織学的効果判定の異同を是正し，新たな効果判定基準の作成を試みた．**方法**：術前 CRT 施行後に切除された食道癌 36 例を対象とした．食道癌取り扱い規約に準じ，CRT 後の画像および組織学的効果判定を行った後，組織学的効果判定をもとに画像所見の再評価を行った．**結果**：画像効果は CR/PR/NC がおのおの 0/26/10 例，組織学的効果は Grade 1/2/3 がおのおの 17/11/8 例であった．Grade 1 における画像所見の特徴は，生検における癌細胞陽性であり，この所見に一致する 16 例中 14 例 (88%) が Grade 1 であった．また，Grade 3 の特徴は，X 線上の縮小率 75% 以上かつ内視鏡像での隆起・潰瘍消失後瘢痕形成の存在であり，これらの所見を満たす 5 例全例が Grade 3 であった．以上の Grade 1 と 3 の所見は多変量解析で有意な CRT 効果の予測因子であった．**考察**：今回検討した X 線と内視鏡の新たな効果判定基準では，80% 以上の確率で組織効果の推測が可能となった．新たな効果判定基準を用いることにより CRT の継続や手術の選択，さらに CRT 後の予後の推測に有用な情報を提供すると考えられた．

緒 言

食道癌に対する化学放射線療法 (以下，CRT) を中心とした補助療法にはさまざまな工夫が行われている．根治的 CRT の治療成績は放射線単独療法より優れていることが報告されている¹⁾．また，最近切除不能例に対する CRT により切除率の向上および術前 CRT により予後の改善が認められた報告が散見されている^{2)~4)}．CRT 症例の切除標本における組織学的効果判定は予後の推測や追加治療の選択に重要な情報を提供する．一方，CRT 後の病変は多彩な組織像を呈するため，CRT 後の画像診断による効果判定と切除標本での組織学的効果判定の間に異同がみられることも少なくない．したがって，CRT のみの治療例では画像診断

が主体となるため，画像による効果判定ができるかぎり組織学的評価に近づくことが望まれる．今回，画像効果判定と組織学的効果判定の異同を是正する目的で，組織学的効果判定を反映した原発巣に関する画像効果判定基準の検討を行ったので報告する．

対象・方法

1997 年 1 月から 2001 年 12 月の期間に，当科で入院加療された食道癌患者のうち 62 例に CRT を施行した．その内訳は，切除可能進行食道癌 23 例，術前検査において T4 疑い，あるいはリンパ節転移が高度であった 22 例，初回手術を拒否された 5 例および術前合併症により切除不能と判断された 12 例であった．このうち，40Gy 照射後の再検査において切除可能と判断され，切除を施行した 36 症例を対象とした (Table 1)．術前 CRT の化学療法は CDDP (7mg/m²) を放射線治療日に 1 時間

<2005 年 4 月 27 日受理> 別刷請求先：奥村 浩
〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8 丁目 35-1 鹿児島大学
大学院腫瘍制御学・消化器外科学

Table 1 Characteristics of patients

Male/Female	36/0
Age	64 (48-77)
* Location (Ut/Mt/Lt/Ae)	5/18/11/2
* T (T1b/T2/T3/T4)	2/0/25/9
* N (N0/N1/N2/N3/N4)	10/6/12/5/3

* Based on Guidelines for Clinical and Pathologic Studies on Carcinoma of the Esophagus, the 9th edition

点滴静脈投与, 5日間投与後2日休業および5-FU (350mg/m²) を24時間持続点滴静脈連日投与で4週間行った。放射線治療は全例で外照射2Gy/回, 5回/週の通常分割方法で4週間行われ, 照射線量の合計は全例40Gyであった。照射範囲は原発巣の上下3cmおよび画像上リンパ節転移を疑う範囲とし, I字照射が15例, T字照射が21例に施行された。CRT終了後から手術までの平均期間は35日であった。

画像効果判定は, 食道癌取扱い規約⁵⁾に従い, CRT前後での原発巣のX線像および内視鏡像の所見にもとづき complete response (以下, CR), partial response (以下, PR), no change (以下, NC, progressive disease: PDを含む)の3群に分類し, CRを著効, PRを奏効, NCを無効症例と判定した。病理組織学的効果判定は切除標本でのHE染色所見にもとづきGrade分類 (Grade3を著効, Grade2を奏効, Grade1を無効と判定)を行った。観察項目はX線像では腫瘍縮小率, 壁不整, 内視鏡像では隆起・潰瘍, 隆起・潰瘍消失後の瘢痕形成および生検組織における癌細胞の存在とした。その後, 画像所見と組織学的所見を比較し, 組織学的Grade分類別に画像所見の異同について検討後に再評価した。各因子の有意検定は χ^2 乗検定で行い, 多群間の有意検定はロジスティック回帰分析で判定し, $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. 食道癌取扱い規約による画像および組織学的効果判定

画像診断による効果判定ではCR/PR/NCがおのおの0/26/10例であった。X線像による腫瘍陰

Table 2 Clinical and histological effect of CRT on ESCC

	CR	PR	NC	Total
Grade 1	0	9	8	17
Grade 2	0	10	1	11
Grade 3	0	7	1	8
Total	0	26	10	36

CR: complete response; PR: partial response;

NC: no change

Grade 1: slightly effective;

Grade 2: moderately effective;

Grade 3: markedly effective

影および腫瘍による2次性病変がすべて消失した症例は1例, 内視鏡による腫瘍の消失, 表面平滑という所見は3例に認められた。しかし, X線, 内視鏡の両者の所見を有するCR症例は認められなかった。組織学的効果はGrade 1/2/3がおのおの17/11/8例であった。Grade 1の17例中PRは9例, NCは8例, Grade 2の11例中PRは10例, NCは1例, Grade 3の8例中PRは7例, NCは1例に認められた(**Table 2**)。組織学的効果判定と画像効果判定の間には統計学的に有意な関連性は認められなかった ($p = 0.09$)。

2. 組織学的効果判定に基づく画像所見の特徴

X線像によるGrade 1/2/3の縮小率の平均はおのおの47/62/75%であり, 縮小率が50%未満の症例にGrade 1症例が有意に多く, 50%以上の症例にGrade 2, 3症例が多かった。また, 75%以上では有意にGrade 3症例が多かった。壁不整像の存在は82/27/25%に確認された。内視鏡像によるGrade 1/2/3における肉眼的腫瘍・潰瘍の存在はおのおの76/18/25%, 瘢痕の存在はおのおの12/27/75%, 生検組織における癌細胞陽性はおのおの82/18/0%であった。以上, すべての因子において組織学的判定Grade間に統計学的有意差が認められた(**Table 3**)。組織学的効果判定に寄与する画像所見を単変量解析すると, Grade 1に対する画像所見の特徴は, X線上の縮小率50%未満, 壁不整像陽性, 内視鏡において肉眼的腫瘍・潰瘍が存在し瘢痕陰性, 生検における癌細胞陽性が有意な因子であった。多変量解析では生検における癌細

Table 3 Clinical findings of primary tumor according to histological response after CRT

	Barium Study		Endoscopy		
	Mean reduction rate	Irregularity of wall	Tumor or ulcer formation	Scar formation	Viable cancer cells in biopsy specimen
Grade 1 (n = 17)	** { * 47%	14 (82%)	13 (76%)	1 (12%)	14 (82%)
Grade 2 (n = 11)		3 (27%)	2 (18%)	3 (27%)	2 (18%)
Grade 3 (n = 8)		2 (25%)	2 (25%)	6 (75%)	0 (0%)
P	* 0.02 ** 0.006	0.003	0.004	0.002	0.001

Grade 1 : slightly effective ; Grade 2 : moderately effective ; Grade 3 : markedly effective

Table 4 Univariate and Multivariate analyses of clinical findings for Grade 1 of primary tumor after CRT

	Univariate		Multivariate		
	Grade 1/Grade 2,3 (n = 17) (n = 19)	P-value	Odds ratio	Confidence Interval	P-value
Barium Study					
Mean reduction rate					
< 50%	8/2	0.0384	5.763	0.262-126.9	0.2668
≥ 50%	9/17				
Irregularity of wall					
(+)	14/5	0.0025	7.692	0.371-166.7	0.1872
(-)	3/14				
Endoscopy					
Tumor or ulcer formation					
(+)	13/4	0.0028	4.065	0.253-66.67	0.3219
(-)	4/15				
Scar formation					
(-)	16/10	0.0163	4.548	0.287-72.18	0.2829
(+)	1/9				
Viable cancer cells in biopsy specimen					
(+)	14/2	0.0003	18.52	1.314-250.0	0.0306
(-)	3/17				

Grade 1 : slightly effective ; Grade 2 : moderately effective ; Grade 3 : markedly effective

胞陽性の所見が Grade 1 に対する単独寄与因子であった (Table 4)。以上より、Grade 1 の所見を生検における癌細胞陽性と定義したところ、この所見に一致する症例は 16 例存在し、そのうち 14 例 (88%) が Grade 1 で 2 例が Grade 2 であった。一方、Grade 3 における画像所見の特徴は単変量解析では、X 線像上の縮小率 75% 以上、内視鏡像での癒痕陽性、生検における癌細胞陰性が有意な因子であった。多変量解析では縮小率 75% 以上およ

び内視鏡像での癒痕陽性が単独寄与因子であった (Table 5)。以上より、Grade 3 の所見を縮小率 75% 以上かつ内視鏡像での癒痕陽性定義したところ、このような所見を呈する症例 5 例存在し、その全例 (100%) が Grade 3 であった (Fig. 1)。上記所見以外の症例は 15 例存在し、その内訳は Grade 1 が 3 例、Grade 2 が 9 例、Grade 3 が 3 例であった。

3. 画像効果判定の再評価

Table 5 Univariate and Multivariate analyses of clinical findings for Grade 3 of primary tumor after CRT

	Univariate		Multivariate		
	Grade 3/Grade 1, 2 (n = 8) (n = 28)	P-value	Odds ratio	Confidence Interval	P-value
Barium Study					
Mean reduction rate					
≥ 75%	7/6	0.0026	28.2	1.836-432.1	0.0166
< 75%	1/22		1		
Irregularity of wall					
(-)	6/14	N.S.			
(+)	2/14				
Endoscopy					
Tumor or ulcer formation					
(-)	6/13	N.S.			
(+)	2/15				
Scar formation					
(+)	6/4	0.0033	19.9	1.622-244.2	0.0194
(-)	2/24		1		
Viable cancer cells in biopsy specimen					
(-)	8/12	0.0137	4.348	0.2098-90	0.3418
(+)	0/16		1		

Grade 1 : slightly effective ; Grade 2 : moderately effective ; Grade 3 : markedly effective

N.S. : not significant

上述の結果から効果判定の再評価のために、新分類のフローチャートを作成した (Fig. 2). Grade 1の画像所見を有する症例をNC, Grade 3の画像の特徴を有する症例をCR, その他をPRと判定し、効果判定を再検討した. 新分類ではPR症例のうち7例がNC, 5例がCR, またNCの1例がPRと判定された. 新分類は、画像所見と組織所見の異同が少ない判定法となり、両者の間に有意な関連性が認められた (P=0.0001) (Table 6). 初回の画像評価でNC, 新分類でPRと判定されたが、組織学的にGrade 3であった症例が1例にみられた. この症例は治療前の画像所見で3型の狭窄が強い腫瘍であり、CRT後にも画像所見にほとんど変化がみられなかった症例であった (Fig. 3).

考 察

食道癌に対するCRTの照射に関しては60Gy以上の照射を行う根治的CRTと、手術を前提とした30~40Gyの術前CRTが行われている. しかし、全身状態や年齢などの要素を除外して、CRT

途中の効果によって根治照射まで行うかあるいは手術に移行するかに関しては一定の見解が得られていない. 切除不能症例に対する根治的CRT症例のうち、30~40Gyの照射時点で著効が得られ、切除可能と判断された場合、根治照射後の体力低下による術後合併症を危くし^{6)~9)}、この時点で手術が選択される症例もある. しかしながら、実際の臨床ではインフォームド・コンセントを含めた治療の選択に難渋する場合も少なくない. 切除可能な食道癌に対する術前CRTの意義については一定の見解は得られていないが^{2)~4)}、有効例に関しては生存期間の延長がみられている. したがって、CRTの画像効果判定を組織学的効果判定にできるかぎり近似させることにより、画像所見で組織効果を予測することは重要な課題である.

今回の検討では、食道癌取扱い規約による画像効果判定でPRとされた症例が組織学的効果判定ではGrade 1~3に分布していた. したがって、腫瘍の縮小効果が顕著でない場合にはGrade 2, 3

Fig. 1 An example of case with complete response a: Barium study before chemoradiation therapy. b: Barium study after chemoradiation therapy. Reduction rate of the tumor was 95%. No wall irregularity is seen. c: Endoscopic finding before chemoradiation therapy. d: Endoscopic finding after chemoradiation therapy. No ulcer and scar formation is seen. e: Histological finding after chemoradiation therapy (H.E. staining, ×10). No residual cancer cells are found.

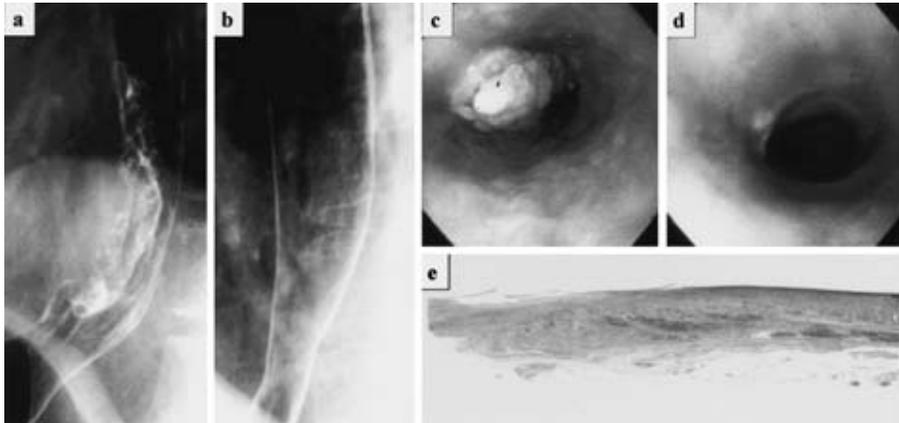
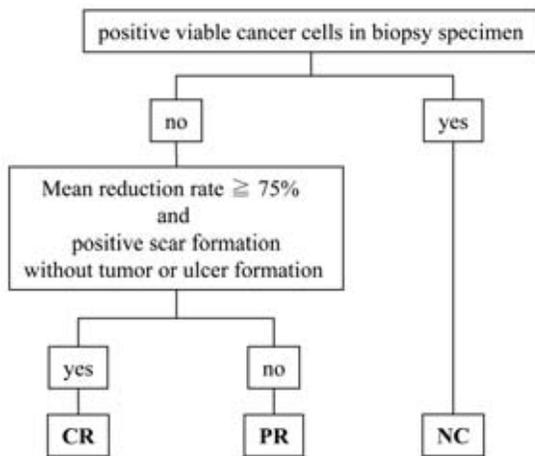


Fig. 2 The flow chart for clinical response judgment of the primary tumor after chemoradiation therapy



の組織学的効果が得られていないことが明らかとなった。食道癌取扱い規約では画像所見でのPRは肉眼的腫瘍の縮小、潰瘍辺縁隆起の平坦化、潰瘍底の浄化と規定されている⁵⁾。潰瘍の残存する17例に関して組織学的に観察すると、潰瘍底部の深層から外膜にかけて腫瘍細胞の存在が15例に確認され、そのうち13例がGrade 1であった。ま

Table 6 Reassessment of clinical and histological response after CRT

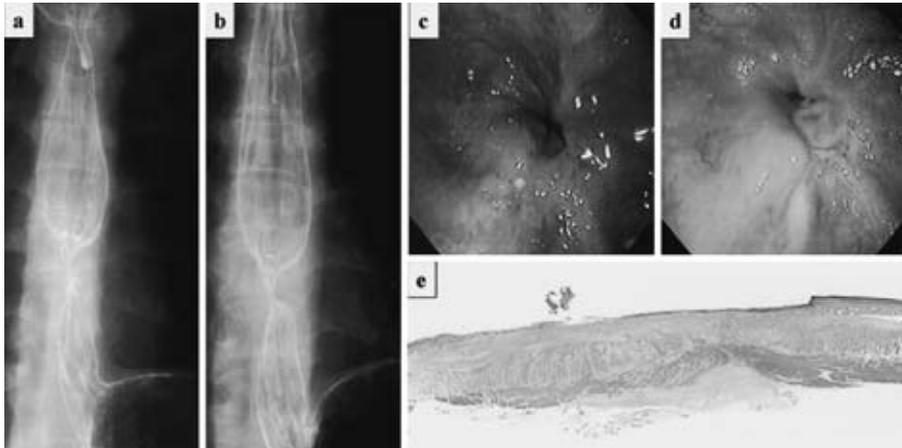
	CR	PR	NC	Total
Grade 1	0	3	14	17
Grade 2	0	9	2	11
Grade 3	5	3	0	8
Total	5	15	16	36

CR : complete response ; PR : partial response ;
 NC : no change
 Grade 1 : slightly effective ;
 Grade 2 : moderately effective ;
 Grade 3 : markedly effective

た、X線像による腫瘍縮小率が75%以上の13例のうち、内視鏡で潰瘍消失部位に癒痕のみられない6例は粘膜下層から筋層に癌細胞が残存し、組織学的にはGrade 2であった。Grade 3と判定された症例はX線所見による腫瘍縮小率が75%以上であることに加え、内視鏡所見で癒痕の存在が高率に認められ、組織学的には食道壁全層を占める高度な線維化がみられた。

画像効果判定と組織学的判定が相関すると治療方針の決定に有用と考えられる。今回、画像と組織学的効果判定を再評価したが、画像診断から組

Fig. 3 A case with discrepancy between clinical and histological effect a: Barium study before chemoradiation therapy. b: Barium study after chemoradiation therapy. Clinical effect was judged as no change. c: Endoscopic finding after chemoradiation therapy. d: Endoscopic finding after chemoradiation therapy. Clinical effect was judged as no change because of serious stenosis. e: Histological findings after chemoradiation therapy (H.E. staining, $\times 10$). No residual cancer cells are found.



組織学的効果を予測する場合、Grade 1, 3 に関しては画像所見の特徴をもとに分類可能であった。Grade 2 は画像の特徴に加え Grade 1, 3 に当てはまらないことで判定された。初回の画像診断で NC と判定したが、組織学的には Grade 3 であった 1 例は強い狭窄を伴う 3 型腫瘍であり、治療前より高度狭窄例に対する画像評価には注意を要すると考えられた。新分類による再評価では、生検陰性であったための PR と判定された。

食道癌 CRT 後の内視鏡による CR 判定基準として、内視鏡で全食道の観察が可能なこと、潰瘍の消失、生検で癌陰性の 3 項目を満たすものという報告¹⁰⁾がある。実際この方法を用いて自験例を解析すると、3 項目を満たす症例は 12 例あり、Grade 2 が 6 例、Grade 3 が 5 例で grade 1 も 1 例含まれており、Grade 3 の予測は 42% に可能であった。この方法は Grade 1 と Grade 2, 3 の判定には有用であるが、Grade 2 と Grade 3 の鑑別は困難と考えられた。特に、生検による癌細胞陰性の確認は Grade 2 と Grade 3 の鑑別において必要条件ではあるが十分条件とはなりえないと考えられた。今回の検討では、内視鏡による隆起・潰瘍

消失後の癒痕形成、かつ透視所見で 75% 以上の改善が重要因子であった。また、近年固形がんの効果判定のための新ガイドラインである Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (以下、RECIST) が発表され、消化管癌の原発巣は測定不能病変として取扱い、PR 判定を行わないことが提唱されている¹¹⁾。これは従来の PR 判定の概念が患者さんにとっての本質的な意味を持たないという事実に起因するものである。しかし、特に転移を伴わない症例や小さな転移巣のみを有する症例では、RECIST での評価対象とはならない。したがって、今回の検討のように原発巣の組織学的効果を反映する PR 判定を行うことは臨床的に有用と考える。

最近では CRT 前後の効果判定に関して positron emission tomography (以下、PET) の有用性が報告されており、直接的に組織学的効果を反映しうる低侵襲検査法として認識されつつある¹²⁾¹³⁾。現時点では保険適応の制約もあり、コストの面からもどの施設でも容易に施行できないが、今後は食道癌についても組織学的効果との対比検討が必要と考えられる。ただし、画像診断による精密な

効果判定には、PETのみではなく従来の検査法も駆使した総合判定が重要と考える。

本研究では、術前画像診断と組織診断の異同を是正する目的で両者の所見を対比検討した。その結果、透視および内視鏡所見の両者を総合すると80%以上の確率で組織効果が推測された。このような組織学的効果判定を反映した原発巣に関する画像効果判定法は、CRTの継続あるいは手術への移行など治療法の選択に有用な情報を提供すると考えられた。

文 献

- 1) 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* **15** : 277—284, 1997
- 2) Le Prise E, Etienne PL, Meunier B et al : A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* **73** : 1779—1784, 1994
- 3) Apinop C, Puttisak P, Preecha N : A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* **41** : 391—393, 1994
- 4) Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP et al : Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* **337** : 161—167, 1997
- 5) 食道疾患研究会編：食道癌取扱い規約。第9版。金原出版，東京，1999
- 6) 嶋田 裕，今村正之，渡辺 剛ほか：化学療法後の食道癌手術とその留意点。手術 **53** : 1565—1569, 1999
- 7) 青山法夫，南出純二，小泉博義ほか：化学療法/化学放射線療法後の食道癌手術。手術 **53** : 1571—1575, 1999
- 8) 吉田一成，井手博子，林 和彦ほか：食道癌に対する Cisplatin, 5-FU, Leucovorin 3 剤併用による術前化学療法の臨床・病理学的研究。日胸外会誌 **43** : 159—167, 1995
- 9) 新部英男，長谷川正俊：放射線治療に伴う副作用急性障害とその対策。大川智彦編。癌放射線治療 '95。篠原出版，東京，1995，p395—405
- 10) 宮田佳典，大津 敦：手術非適応食道癌の治療治療に対するレスポンスの評価。消臨 **2** : 660—664, 1999
- 11) Therasse P, Arbutk SG, Eisenhauer EA et al : New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* **92** : 205—216, 2000
- 12) Kato H, Kuwano H, Nakajima M et al : Usefulness of positron emission tomography for assessing the response of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer. *Am J Surg* **184** : 279—283, 2002
- 13) Brucher BL, Weber W, Bauer M et al : Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma : response evaluation by positron emission tomography. *Ann Surg* **233** : 300—309, 2001

The New Criteria of Clinical Response for the Primary Tumor Based on the Findings of Histological Response after Chemoradiation Therapy in Esophageal Cancer

Hiroshi Okumura, Shoji Natsugoe, Naoya Yokomakura,
Masataka Matsumoto and Takashi Aikou

Department of Surgical Oncology and Digestive Surgery, Graduate School of Medicine, Kagoshima University

Purpose : The incidence of chemoradiation therapy (CRT) increased in order to improve the surgical resectability and clinical outcome. It is important to accurately assess the effect of CRT for selecting further treatment and predicting prognosis. We tried to make the new criteria for imaging diagnosis after we reevaluated the discrepancy between clinical and histological effect of CRT. **Methods** : Subjects were 36 patients with advanced esophageal cancer who underwent esophagectomy with lymphadenectomy after CRT that consisted of 5-fluorouracil plus cisplatin and 40Gy of radiation. The clinical and histological response was firstly evaluated based on esophageal disease guidelines for clinical and pathologic studies on carcinoma of the esophagus by the Japanese Society of Clinical response in imaging was reassessed based on the histological response. **Results** : The number of tumors judged as clinical CR/PR/NC was 0/26/10, and the histological grading 1/2/3 was 17/11/8, respectively. Imaging for Grade 1 tumors showed the existence of viable cancer cells in biopsy specimen. Of 16 patients with such finding, 14 (88%) were histologically judged as Grade 1. Imaging characteristics for grade 3 tumors was more than a 75% reduction in esophagography, and the existence of scar formation by esophagoscopy. All five (100%) patients with these findings were histologically judged as Grade 3. The findings of grade 1 and 3 based on new criteria were independent predictive factors for CRT effect. **Conclusions** : According to new criteria, it was possible to predict the histological effect by the combination of esophagography and endoscopy in more than 80% of patients after CRT. Our new criteria may offer important information on the selection of further treatment or the prediction of prognosis after CRT in patients with esophageal cancer.

Key words : esophageal cancer, chemoradiation therapy, clinical response, histological response

[Jpn J Gastroenterol Surg 38 : 1637—1644, 2005]

Reprint requests : Hiroshi Okumura Department of Surgical Oncology and Digestive Surgery, Graduate School of Medicine, Kagoshima University
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890-8520 JAPAN

Accepted : April 27, 2005