

特集・がん再発治療の現況 (2)

食道癌の再発治療の現況

Current Therapy for Recurrent Esophageal Cancer

藪崎 裕 田中 乙雄 梨本 篤 土屋 嘉昭
 瀧井 康公 中川 悟

Hiroshi YABUSAKI, Otsuo TANAKA, Atsushi NASHIMOTO, Yoshiaki TSUCHIYA
 Yasumasa TAKII and Satoru NAKAGAWA

要 旨

食道癌の予後は上縦隔リンパ節郭清の標準化, 術前後の補助化学療法, 化学放射線療法(chemoradiation therapy : CRT) の奏効例の増加により著明に改善してきているが, 再発例を多数認め CRT後の再発, 再燃も治療上の大きな問題となっている。95年から04年の術後再発107例を対象とし検討した。初発再発形式はリンパ節38例, 血行性25例, 局所3例, 播種3例, 複合型38例。多発が83%を占め, 再発時期は術後2年以内に86%が再発していた。治療法は化療30例, 放射線17例, 両者併用38例, 手術11例。再発例の50%生存期間 (median survival time : MST) は195日, 1年生存率 (1 year survival rate : 1 YSR) は27%。2000年まで (前期) と2001年以降 (後期) の比較で手術が減少し化学・放射線併用療法が増加 ($p < 0.01$)。再発形式別ではリンパ節は良好, 複合型は不良 ($p < 0.05$), 治療法別では複合型は化学・放射線併用療法が良好であった ($p < 0.01$)。再発後の治療成績は不良であり, 症状緩和と延命を目的とした全身化療が中心となる。今後は放射線と新規抗癌剤の併用療法を軸に個々の症例に応じた治療の選択が重要である。

はじめに

食道癌の予後は上縦隔を重視したリンパ節郭清の標準化¹⁾, 術前, 術後の補助化学療法, CRTの奏効例の増加により著明に改善してきている²⁾。しかし, 術後の再発例は進行癌を中心に36~64%に認め³⁾, 最近では根治的CRT後の再発, 再燃も治療上の大きな問題となっている。日本食道疾患研究会の全国登録⁴⁾によると1999年には年間1817例の食道切除術が行われ, 3年生存率52.1%, 死亡例の76%に再発を認め, リンパ節再発21.0%, 血行性再発26.7%であった。再発後の治療については再手術, 化学療法, 放射線治療があるが, 治療成績は不良であり, MSTは6~10か月程度, 通常は症状緩和と延命を目的とした全身化学療法が治療の中心となる。食道癌治療ガイドライン⁵⁾の「再発食道癌の治療」の項では, 現状での結

論はまだ一定のコンセンサスが得られていないと要約され, 再発例の治療にはいまだに多くの問題点が残されている。今後も多施設共同のランダム化比較試験の実施は困難であることが予想され, 個々の症例に応じた治療の選択が必要な領域である。今回は内視鏡的粘膜切除術 (endoscopic mucosal resection : EMR), CRT後の遺残・再発は別稿に譲り, 手術後の再発治療に関して当科における成績および今後期待される治療法について文献的考察を加え報告する。臨床病理学的事項は食道癌取扱い規約第9版⁶⁾に従い, 統計学的解析はChi-square test, Student's t-test, 生存率の算出はKaplan-Meier法, 検定はlogrank testを用い危険率5%未満をもって有意差ありとした。

対象と方法

1995年から2004年に当科で手術を施行した食道癌（頸部食道，腺癌を含む）302例中，治癒切除術が283例に施行され，そのうち再発が認められた107例（再発率37.8%）を対象とした。観察期間中央値32.4か月。男性96例，女性11例。年齢40～79（中央値61）歳。腫瘍占拠部位はCe 7例，Ut 6例，Mt48例，Lt37例，Ae 9例。肉眼型は0型21例，1型 8例，2型58例，3型12例，4型 2例，5型 6例。腫瘍長径1.5～11.0（中央値5.5）cm。術式：進入経路は頸部 6例，右開胸94例，左開胸開腹 5例，経横隔膜 2例，再建経路は頸部 4例，胸壁前 2例，胸骨後63例，後縦隔頸部吻合32例，胸腔内低位吻合 6例。組織型は高分化型扁平上皮癌17例，中分化型扁平上皮癌46例，低分化型扁平上皮癌39例，腺癌 1例，その他 4例。深達度pT1a 1例，pT1b15例，pT2 17例，pT3 66例，pT4 8例。リンパ節転移pN(-) 23例，pN1 12例，pN2 60例，pN3 6例，pN4 6例，転移陽性リンパ節数0～41（中央値 3）個。リンパ節郭清度D0 2例，D1 4例，D2 97例，D3 4例。組織学的根治度a 35例，b 72例。再発治療を施行したのは96例（89.7%）であった（表 1）。

結 果

初発再発形式はリンパ節38例（頸部10例，縦隔 7例，腹部 7例，2領域以上14例），血行性25例（肺 1例，肝 5例，骨 6例，脳 2例，複合臓器11例），局所 3例，播種 3例，複合型再発38例（リンパ節・血行性24例，リンパ節・局所 5例，リンパ節・播種 3例，血行性・局所 2例，リンパ節・血行性・播種，リンパ節・血行性・播種・局所，血行性・播種，局所・播種は各 1例ずつ）であった（図 1）。

単一臓器転移であっても多発しているものが大部分であり，多発転移89例（83.2%），画像上単発転移は18例（頸部リンパ節 4例，腹部リンパ節，局所各 3例，縦隔リンパ節，肝，骨，脳各 2例）のみであった。

再発時期は術後 1年以内66例（リンパ節22例，血行性18例，播種 2例，局所 1例，複合23例），1～2年26例（リンパ節11例，血行性 5例，複合10例），2～3年 5例（リンパ節，血行性，播種，局所，複合各 1例ずつ），3～4年 7例（リンパ節 3例，複合 4例），4～5年 1例（血行性），5年以降の再発は 3例（リンパ節，局所各 1例ずつ）であった。1年以内に全体の61.7%，2年以内に86.0%が再発していた（図

表 1 背景因子

性 別	男性/女性	96/11
年 齢	range(median)	40-79(61)歳
占拠部位	Ce/Ut/Mt/Lt/Ae	7/6/48/37/9
肉眼型	0/1/2/3/4	20/7/43/48/33
腫瘍長径	range(median)	1.5～11.0(5.5)cm
進入経路	頸部/右開胸/左開胸開腹/経横隔膜	6/94/5/2
再建経路	頸部/胸壁前/胸骨後/後縦隔/胸腔内低位吻合	4/2/63/32/6
組織型	高・中分化型扁平上皮癌/低分化型扁平上皮癌/腺癌/他	63/39/1/4
深達度	pT1a(mm)/T1b(sm) 2/3/4	1/15/17/66/8
リンパ節	pN(-)/N1/N2/N3/N4	23/12/60/6/6
転移陽性リンパ節	range(median)	0～41(3)個
リンパ節郭清度	D0/1/2/3	2/4/97/4
組織学的根治度	a/b	35/72

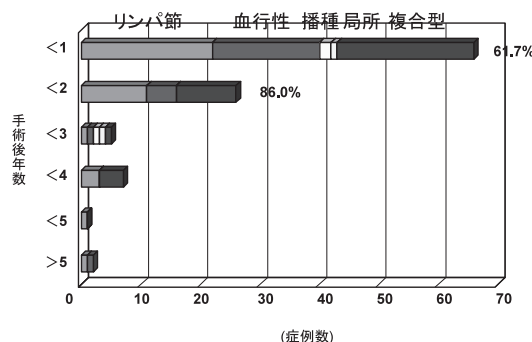


図 2 再発時期別再発形式

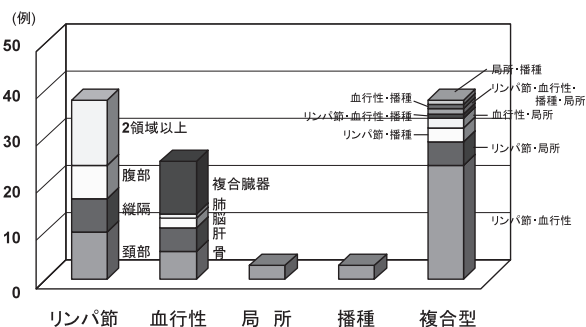


図 1 初発再発形式

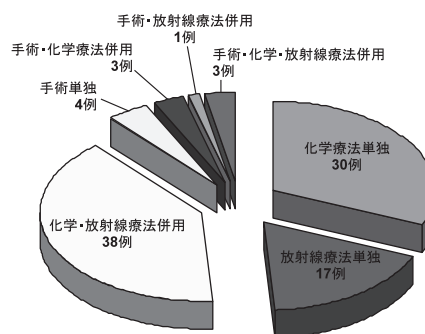


図 3 再発後治療法

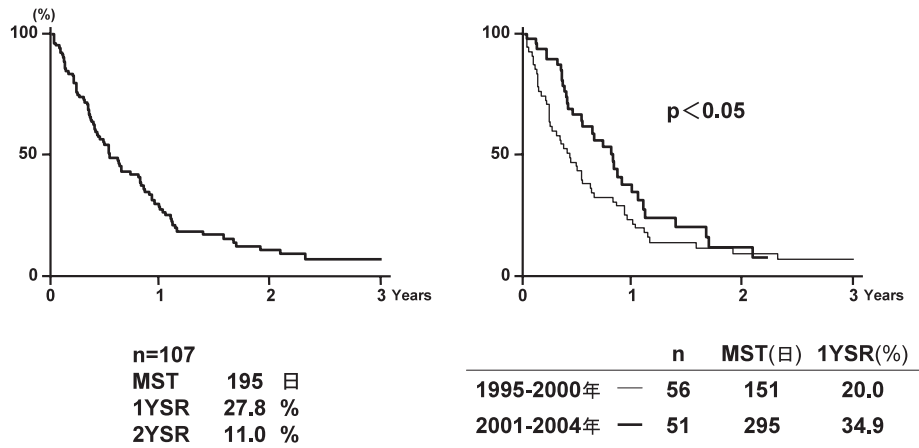


図 4 再発例における再発後生存期間

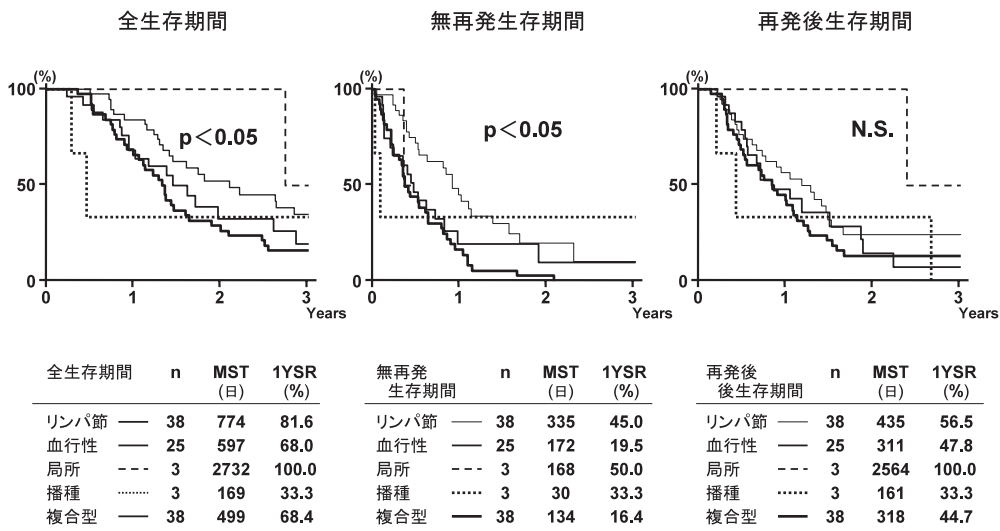


図 5 再発形式別各生存期間

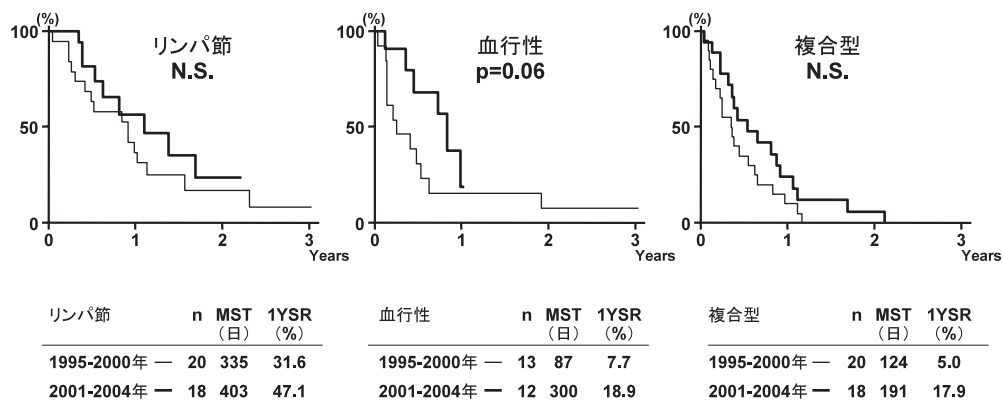


図 6 再発形式別再発後生存期間
1995 - 2000 年 (前期) vs 2001 - 2004 年 (後期)

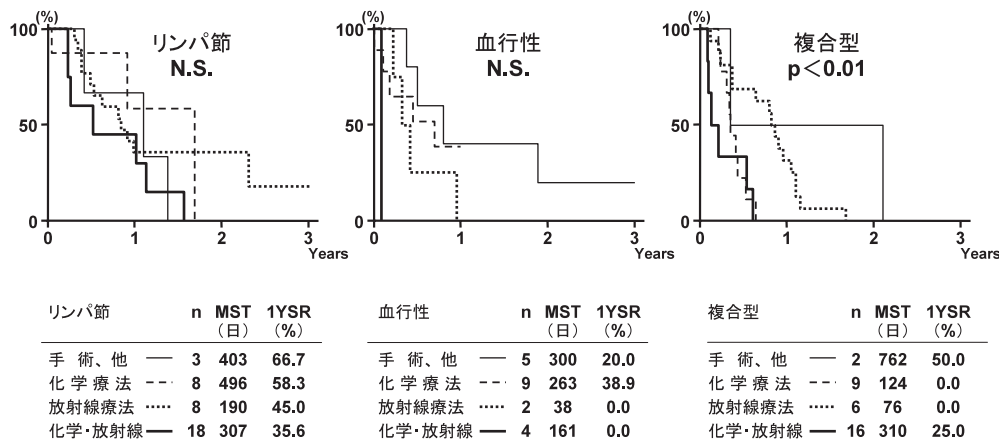


図7 再発形式別治療法別再発後生存期間

2)。

再発後治療法は化学療法単独30例，放射線療法単独17例，両者併用38例であった（図3）。手術は11例（単独4例，化療併用3例，放射線併用1例，化療・放射線併用3例）に施行されている。しかし，生存しているのは1例のみで，Mt，0-I型，中一低分化型扁平上皮癌，pT1b (sm)，pN0，術後4か月で左肺S9に単発転移出現，左下葉部分切除（VATS）施行，術後7年無再発生存中である。

再発後生存期間（SAR）：全症例107例の50%生存期間（MST）は195日，1年生存率（1YSR）は27.8%，2YSRは11.0%であった。⁷⁾（図4）。

再発形式別の比較では，無再発生存期間では差はなかったが全生存期間，再発後生存期間ではリンパ節再発は良好で，複合再発は不良であった（ $p<0.05$ ）（図5）。

血行性再発の治療法を前期と後期で比較すると，手術が減少し化学・放射線併用療法が増加していた（ $p<0.01$ ）（表2）。

再発形式別治療法別再発後生存期間は，リンパ節

再発で差がなく，血行性再発で手術が良好な傾向で（ $p=0.08$ ），複合型再発では化学・放射線併用療法が良好であった（ $p<0.01$ ）（図6）。

補助化学療法

上縦隔の積極的な郭清は手術成績を向上させてきた一因と考えられるが，縦隔再発の頻度は高率でリンパ節郭清術の限界を示している。このため有効な術後補助療法の開発が重要な課題である。JCOG食道癌グループ（JEOG）における手術単独群vs術後補助化学療法（CDDP/5-FU）群の比較試験（JCOG9204）で術後補助化学療法群の予後が良好であった。その結果を受け，術前vs術後補助化学療法の無作為化比較試験（JCOG9907）が現在進行中であり，今後その結果が注目される。

再発形式

食道癌の再発形式は諸家の報告⁸⁾と同様に頸部・縦隔リンパ節再発が多かった。血行性再発も再発例の23.4%を占めており少なくなかった。臓器再発で多い肺転移は，積極的な切除により良好な成績を報告している施設もあるが⁹⁾，当科では大部分が多発性，頸部・縦隔再発との複合型再発で切除例は1例のみであった。また，肝，脳，骨なども初発再発診断後まもなくリンパ行性再発との複合型であることが判明することが多かった。

リンパ行性と血行性の再発時期の検討では，リンパ節再発が早期に認められるとする報告と臓器再発が早期に認められるとする報告があり，一定した見解は得られていない。また，今回の検討では，再発後生存期間ではリンパ節再発は良好で，複合再発は不良であった。剖検検討ではリンパ節単独再発例の90%に臓器再発が潜在していたとする報告もあり¹⁰⁾，臨床診断で再発が明らかとなった時点では多くの症

表2 血行性再発における治療法の比較
前期 vs 後期

	1995～2000年(前期)	2001～2004年(後期)
手術	3 (33.3)	0 (0.0)
化学療法	4 (44.4)	5 (45.5)
放射線療法	0 (0.0)	2 (18.2)
化学・放射線併用療法	1 (11.1)	3 (27.3)
手術・化学併用療法	1 (11.1)	1 (9.1)
合計	9(100.0)	11(100.0)

(%)

$p<0.01$

例が複合型再発となっている可能性が高い¹¹⁾。術後再発の早期発見には新たな対策と工夫が必要である。ヘリカルCTやpositron emission tomography (PET) などの有用性が検討されており¹²⁾、方法論、cost benefitが改善され広く臨床応用されることが期待される。

再発食道癌に対する治療

再発後生存期間はMST 195日, 1YSR 27.8%だった。諸家の報告も同様に不良で、1年生存率は10~20%と報告されている¹³⁾。

再発病巣の切除例は107例中11例10.2%にすぎず、諸家の報告でも再発病巣の切除率は7~10%と低率である¹⁴⁾。その中で磯野らは食道癌再発症例の手術適応を、①愁訴が軽減できる場合、②単一臓器再発と考えられる場合、③切除後、他の集学的治療によりある程度の予後が期待できる場合、④摘出、再手術が比較的容易な場合としている。しかし、食道癌術後再発では病巣の進展状況や全身状態から積極的治療が不可能な場合が多く、多くの再発食道癌症例においてQOLの向上を目標にした治療が要求されているのが現状である。局所controlが可能な時点での再発病巣の早期診断がなされない限り予後の改善は期待できず、重要なのは早期発見の努力と、発見後は直ちに局所療法と全身療法を展開することであると考えられる。

一般的には再発形式が局所再発や骨・リンパ節の限局した再発には放射線療法が加えられ、血行性転移で多臓器または多発している場合には化学療法が選択される。再発食道癌に対する従来の化学療法剤としてはcisplatin (CDDP), 5-fluorouracil (5-FU), bleomycin (BLM), mitomycin C (MMC) などが使用されていた¹⁵⁾。現在ではこれらの薬剤が単独で使用されることはなく、多剤併用療法としてcisplatinを中心とした多くのregimenが報告されてきた¹⁶⁾。CDDP/5-FU併用化学療法のランダム化第Ⅱ相試験では奏効率が局所進行食道癌で50%、遠隔転移例で35%と有効性が確認され¹⁷⁾、JEOGにより行われた進行・再発症例に対する第Ⅱ相試験 (JCOG8807, 9407) でも奏効率33~36%であり¹⁸⁾、現時点での国際的な標準治療となっている。一方、新規抗癌剤としてnedaplatin (CDGP), taxanes (欧米ではpaclitaxelの食道癌への応用が一般的であるが、日本ではdocetaxelのみが食道癌に対する保険適用認可を受け、臨床導入されている), TS-1 (日本では食道癌に対し未承認だがJEOGでは医師主導治験を計画中) などがある。その中でDCF療法 (Docetaxel, Cisplatin, 5-FU) は海外で既に胃癌¹⁹⁾、頭頸部癌領域 (EORTC24971/TAX 323) において5FU, CDDP併用療法を上回る治療成績が報告され、食道癌においても最も有効な併用療法と期

待される。JEOGでは臨床第Ⅱ, (Ⅲ) 相試験を予定した第Ⅰ相試験を進行中であり、奏効率だけでなく生存期間延長につながる治療法の確立が期待される。

一方、化学放射線治療の有用性が数多く報告され²⁾、推奨線量、晩期毒性、薬剤投与法、容量など今後のさらなる検討が必要ではあるが、modalityの一つとして重要な位置を占めることは確実である。

ま と め

以上、当科の食道癌術後再発と治療の現況を述べた。再発癌治療においては画像上初発再発が確認された時期とその部位において再発形式と治療成績が検討される上、症例数が限られること、historical studyとなることなどから治療成績を評価するのは難しい。ガイドラインに記載があるように初回治療が多岐にわたり、また個々の症例の状態も異なるため多施設で行うRCTはきわめて難しい分野ではあるが、少しでもevidence levelの高い方法を用いて着実にそれぞれの治療法の有用性を検証していく必要がある。現在の臨床上の課題としては再発早期診断の精度向上と再発癌の治療効果やQOLを比較するための規約の整備が必要であり、その上で進行癌において高い奏効率を示している放射線と抗癌剤の併用療法あるいは新規抗癌剤を含む併用療法を軸とした治療体系を適応しその評価を行うことが必要と思われる。

近年、テーラーメイド治療が癌治療の研究目標として種々の研究が行われているが、もっとも必要とする治療分野の一つが食道癌に対する再発治療である。さらなる予後向上のためには個別化治療に向けた一歩すすんだ治療法選択のストラテジー確立が重要である。

文 献

- 1) Isono K, Sato H, Nakayama K: Result of a nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer. *Oncology* 48: 411-420, 1991.
- 2) Swisher SG, Ajani JA, Komaki R, et al: Long-term outcome of phase II trial evaluating chemotherapy, chemoradiotherapy, and surgery for locoregionally advanced esophageal cancer. *Int J Radit Oncol Biol Phys* 57: 120-127, 2003.
- 3) Mariette C, Balon JM, Piessen G et al: Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma and factors predictive of recurrent disease. *Cancer* 97: 1616-1623, 2003.
- 4) The Japanese Society for Esophageal Disease: Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan (1998-1999) and Long-term Results of Esophagectomy in Japan (1988-1997). 3rd ed, The Japanese Society for Esophageal disease, Chiba, 2002.
- 5) 日本食道疾患研究会 (編): 食道癌治療ガイドライン。金原出版、東京、2002.
- 6) 日本食道疾患研究会/編: 臨床・病理食道癌取扱い規約。改訂第9版。金原出版、東京、1999.

- 7) 田中乙雄, 藪崎 裕, 瀧井康公, 他: 胸部食道癌に対する外科的治療成績の現況。新潟がんセンター病医誌 39: 63-66, 2000.
- 8) Morita M, Kuwano H, Ohno S, et al: Characteristics and sequence of the recurrent patterns after curative esophagectomy for squamous cell carcinoma. *Surgery* 116: 1-7, 1994.
- 9) 宇田川晴司, 堤 謙二, 木ノ下義宏, 他: 食道癌の遠隔転移。外科67(8): 890-893, 2005.
- 10) 天満和男, 阿保七三郎, 北村道彦, 他: 食道癌再発転移様式に関する考察—術後再発剖検例の検討—。日胸外会誌 42: 2193-2199, 1994.
- 11) Carlisle LG, Quint LE, Francis IR, et al: Recurrent esophageal carcinoma: CT evaluation after esophagectomy. *Radiology* 189: 271-275, 1993.
- 12) Yasuda S, Raja S, Hubner KF: Application of whole-body positron emission tomography in the imaging of esophageal cancer: report of a case. *Surg Today* 25: 261-264, 1995.
- 13) 北村道彦, 阿保七三郎, 橋本正治, 他: 再発食道癌の治療成績に関する検討。日消外会誌 26: 746-769, 1993.
- 14) 磯野可一, 奥山和明: 再発食道癌の手術—適応と術式—。外科診療 30: 1353-1360, 1988.
- 15) Ajani JA: Current status of new drugs and multidisciplinary approaches in patients with carcinoma of the esophagus. *Chest* 113: S112-S119, 1998.
- 16) 安藤暢敏, 石 志紘: 食道癌の化学療法。日外会誌 103: 359-363, 2002.
- 17) Ilson DH, Kelsen DP: Combined modality therapy in the treatment of esophageal cancer. *Semin Oncol* 21: 493-507, 1994.
- 18) 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.
- 19) Moiseyenko VM, Ajani JA, Tjulandin SA, et al: Final results of a randomized controlled phase III trial (TAX325) comparing docetaxel (T) combined with cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) to CF in patients (pts) with metastatic gastric adenocarcinoma (MGC). *J. Clin. Oncol (Meeting Abstracts)* 23: #4002, 2005.