

# 進行食道癌に対する集学的治療の現況と展望

安田 卓司

近畿大学医学部外科学教室

## はじめに

我が国の食道癌治療は、1980年代中頃に“3領域リンパ節郭清”が導入されたことで成績は飛躍的に向上し、日本食道学会の全国登録においても2001年の全食道切除1767例の5年生存率は42.6%が得られるまでになった<sup>1</sup>。一方、欧米は日本と異なり下部食道の Barrett 腺癌が多いという背景もあるが、経裂孔的な食道切除が基本で、リンパ節郭清も進行度診断目的の sampling 程度であり、3年生存率は20%~30%台程度とその成績に大きな開きがある<sup>2-4</sup>。しかし近年、ヨーロッパを中心にリンパ節郭清の意義が認識され始め、我が国に倣って右開胸による縦隔郭清を含む3領域リンパ節郭清が導入され、漸く日本の成績に近い報告もされつつある状況である<sup>5</sup>。ただ、我が国の成績も Stage 別にみると、pStage I (T1N0M0) の5年生存率は76.8%と良好であるが、pStage II以降になるとII A (T2-3N0M0) で55.9%、II B (T1-2N1M0) で53.5%、最も症例の多いpStage III (T3N1M0 または T4NxM0) では僅か

17.2%とまだまだ満足のものではない<sup>1</sup>。しかし、外科手術の郭清手技はほぼ限界まで極められた感があり、放射線治療や化学療法など、他の modality との組み合わせによる相加・相乗効果で根治性の向上を図る集学的治療の確立が更なる成績向上の鍵を握っている。そこで、本稿では欧米と我が国における食道癌治療の変遷と現況を概説し、私がこれまで取り組んできた食道癌に対する集学的治療戦略とその成績の一端を紹介する。

## I. 欧米における進行食道癌治療の変遷

日本においては根治性の高い外科手術の追及から、補助療法としては術後化学療法が主に研究されてきた経緯があるが、欧米においては外科治療が癌治療の primary treatment であるという認識は日本程強くなく、術前補助療法が積極的に行われ、外科治療はそれを補完する意味で局所のみを切除する傾向にある。

### 1. 術前化学療法

1980年代後半から欧米では、術前化学療法+手術

表1 食道癌に対する術前化学療法の RCT

	症例数 NAC vs S	組織型	治療 regimen	R0 切除率 (%)	生存期間中央値 (MST:月)	全生存率 (%)	P 値
Schlag <sup>6</sup> 1992	21 vs 24	SCC	CDDP+5FU	44 vs 42	10 vs 10	20 vs 32 (1年)	N.S.
Maipang <sup>2</sup> 1994	24 vs 22	SCC	CDDP+VDS+BLM	N.E.	17 vs 17	31 vs 30 (3年)	N.S.
Law <sup>7</sup> 1997	74 vs 73	SCC	CDDP+5FU	67 vs 35	17 vs 13	44 vs 31 (2年)	N.S.
Kelsen <sup>8</sup> 1998	213 vs 227	AC/SCC	CDDP+5FU (術前+術後)	62 vs 59	15 vs 16	23 vs 26 (3年)	N.S.
Ancona <sup>9</sup> 2001	48 vs 48	SCC	CDDP+5FU	79 vs 74	25 vs 24	34 vs 22 (5年)	N.S.
MRC <sup>10</sup> 2002	400 vs 402	AC/SCC	CDDP+5FU	60 vs 54	17 vs 13	43 vs 34 (2年)	0.004
Cunningham <sup>11</sup> 2006	250 vs 253	AC	CDDP+epi-ADM+5FU	69 vs 66	24 vs 20	36 vs 23 (5年)	0.009

RCT: randomized controlled trial, SCC: squamous cell carcinoma, AC: adenocarcinoma, CDDP: cisplatin, 5FU: 5-fluorouracil, VDS: vindesine, BLM: bleomycin, epi-ADM: epirubicin, MST: median survival time, N.E.: not examined, N.S.: not significant

群と手術単独群による無作為比較試験 (RCT: randomized controlled trial) が数多く検討されてきた。主な RCT の報告は表 1 の如くで, CDDP+VDS+BLM で Maipang 等<sup>2</sup> が, CDDP+5FU で Schlag<sup>6</sup>, Law<sup>7</sup>, Kelsen<sup>8</sup>, Ancona 等<sup>9</sup> が報告しているが, いずれも有意な上乘せ効果は認めていない。MRC (Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group)<sup>10</sup> が CDDP+5FU で, Cunningham 等<sup>11</sup> が CDDP+5FU+epi-ADM の術前・術後投与で全生存率の改善をみたしているが, 前者は 2 年生存率で 43% vs 34%, 後者は 5 年生存率での比較ではあるが 36% vs 23% と日本の JCOG9907 における術前化学療法群の 5 年生存率: 60.1% の成績<sup>12</sup> には遥かに及ばない。meta-analysis においても R0 切除率は向上させるが生存率の向上には寄与しないというのが一般的で<sup>13,14</sup>, systemic therapy である化学療法を活かすには質の高い外科手術による局所制御が必要と考える。

## 2. 根治的放射線療法

欧米の主流は局所制御の向上を狙った化学放射線療法である。1992年, 1997年に米国 RTOG (Radiation

Therapy Oncology Group) より CDDP+5FU 同時併用化学放射線療法 (50Gy) と放射線単独 (64 Gy) を比較した RTOG85-01 の結果が相次いで報告されたが<sup>15,16</sup>, 2 年局所再発率: 45% vs 59%, 3 年生存率 30% vs 0% でいずれも前者の化学放射線療法群が有意に良好であり, 以降は抗癌剤同時併用化学放射線療法が標準療法となった<sup>16</sup>。続いて intergroup 試験として, 化学療法は同じ CDDP+5FU を同時併用とし, 照射線量を 50.4Gy と 64.8Gy で比較する RTOG95-05/int0123 試験が行われた。後者の優越性が期待されたが, 結果は後者の方が全生存率で下回り, かつ治療関連死亡も 2% vs 10% と後者が不良で, 欧米の化学放射線療法は CDDP+5FU+50.4Gy RT が標準治療となった<sup>17</sup>。ただ, これらを含む根治的放射線療法の局所遺残・再発率は 2 年で 50% を超えるものが多く (表 2)<sup>17-19</sup>, 外科的切除の追加が検討されるに至った。

## 3. 術前化学放射線療法+手術療法

Stahl 等は根治的放射線療法群と術前化学放射線療法+手術群による RCT を行った。外科切除の追加は生存期間の延長には寄与しなかったが局所制御率は明らかに高く (2 年局所無増悪生存率: 40.7% vs 64.3%, p=0.003), 局所制御に手術は必要であるというのが結論であった<sup>19</sup>。しかし, 術前化学放射線療法+手術の成績もこれまでの RCT の報告によれば, いずれも手術単独群よりは生存期間の延長はみたが, 有意差までは得られていない (表 3)<sup>4,20-26</sup>。唯一 Walsh 等のみが有意差があると報告

表 2 根治的放射線療法における局所不制御率

	症例数	T3/T4割合	放射線線量	局所不制御率
RTOG 85-01 <sup>16</sup>	61	8	50	47
INT 0123 <sup>17</sup>	109	43	50	52
INT 0123 <sup>17</sup>	109	48	64	56
Stahl et al <sup>19</sup>	86	100	>65	58

表 3 食道癌に対する術前化学放射線療法の RCT

	症例数 CRT+S vs S	組織型 AC/SCC(%比)	治療 regimen	放射線線量 (Gy)	生存期間中央値 (MST:月)	3 年全生存率 (%)	P 値
Nygaard <sup>20</sup> 1992	53 vs 50	0/100	CDDP+BLM	35	7 vs 7	17 vs 9	N.S.
Le Prise <sup>21</sup> 1994	41 vs 45	0/100	CDDP+5FU	20	11 vs 11	19 vs 14	N.S.
Apinop <sup>22</sup> 1994	35 vs 34	0/100	CDDP+5FU	40	9.7 vs 7.4	26 vs 20	N.S.
Bosset <sup>23</sup> 1994	143 vs 139	0/100	CDDP	37	18.6 vs 18.6	39 vs 37	N.S.
Walsh <sup>4</sup> 1996	58 vs 55	100/0	CDDP+5FU	40	16 vs 11	32 vs 6	0.01
Urba <sup>24</sup> 2001	50 vs 50	75/25	CDDP+5FU +vinblastine	45	17.6 vs 16.9	30 vs 16	0.07
Burmeister <sup>25</sup> 2002	128 vs 128		CDDP+5FU	35	21.7 vs 18.5	N.E.	0.38
Lee JL <sup>26</sup> 2003	52 vs 50		CDDP+5FU	45.6	28.2 vs 27.3	N.E.	N.S.

RCT: randomized controlled trial, AC: adenocarcinoma, SCC: squamous cell carcinoma, CDDP: cisplatin, BLM: bleomycin, 5FU: 5-fluorouracil, MST: median survival time, N.E.: not examined

したが<sup>4</sup>、手術単独群の3年生存率が6%とあまりに低かったため、術前化学放射線療法+手術群の成績は32%と他の報告と同程度であることから有意とは言えないと考える。meta-analysisの結果では、術前化学放射線療法は局所再発を抑制し、3年生存率に関しては予後改善に寄与するという結論であった<sup>27</sup>。しかし、遠隔転移再発に関しては化学放射線療法に手術を追加する、しないにかかわらず同等で<sup>28</sup>、全身化学療法の追加の必要性が検討された。

#### 4. 導入化学療法+術前化学放射線療法+手術療法

Jin等はretrospectiveに導入化学療法の有無で術前化学放射線療法+手術治療の成績を比較したが、全生存期間、無病生存期間、局所無再発期間、遠隔無再発期間全てにおいて導入化学療法群が有意に良好であったと報告している<sup>29</sup>。以上より化学療法+化学放射線療法+手術の3段階の集学的治療での成績向上が検討されているが、まだ結論はでない。ただ、化学放射線療法の前に化学療法を追加するとGrade2以上の治療関連性肺炎の発症率が1年で49%と非追加例の14%に比し有意に高く(p=0.003)、警鐘を鳴らしている報告もあり<sup>30</sup>、安全性を含めて慎重にその結果を検討する必要がある。

欧米の考え方はリンパ節郭清に治療的な意義を認めておらず、primary treatmentは化学放射線療法との認識が強く、外科治療は化学放射線療法による不十分な原発巣制御の補完とリンパ節のsampling郭清によるstagingという意味合いが強いと思われる。難治癌の一つである食道癌に対し、集学的に治療を目指すなら各治療modalityの効果を最大限に発揮して初めて根治の道が開ける訳で、人種や組織型の違いの影響もあろうが、我が国との成績の差は外科手術における局所制御の質に大きな要因があると考えられる。

## II. 日本における進行食道癌治療の変遷

我が国の食道癌治療は、外科手術の根治性の追及と向上、得られた病理情報の詳細な解析と蓄積、それに基づいた至適補助療法の研究と、しっかりと手術という局所制御治療を中心に成績向上が図られてきた。

### 1. 手術療法

大きな分岐点は3領域リンパ節郭清の導入である。我が国の胸部食道癌手術も初期においては中・下縦隔および腹部のリンパ節郭清のみであった。しかし、1980年三戸等が頸部・上縦隔の転移の実態とその頻度の高さを報告し<sup>31</sup>、それ以後頸部・上縦隔郭清を含む3領域リンパ節郭清が導入され、手術成績

は飛躍的に向上した。当初は鎖骨上窩リンパ節郭清にも重点が置かれていたが、3領域郭清による正確な転移状況やその後の再発形式が明らかになるにつれ、両側の反回神経周囲リンパ節を頸部から上縦隔にかけて連続的に、かつ徹底的に郭清することが最も重要であると認識されるに至った。それ故、今では2領域リンパ節郭清といえども、頸部の反回神経周囲リンパ節である頸部食道傍リンパ節も可能な限り郭清し、上縦隔郭清を徹底化することが基本となっている。外科手術手技的にはほぼ限界まで改良し確立されてきた感があり、現在は気管支動脈や迷走神経肺枝温存などの機能温存と胸腔鏡手術の導入による低侵襲化が進んでいるところである。今後の成績向上には補助療法の併用が鍵を握っている。

### 2. 補助療法

我が国においては厚生労働省がん研究助成金指定研究班を主体とする共同研究グループであるJapan Clinical Oncology Group (JCOG)の中の食道癌グループで様々な臨床研究が進められている。以下はnon-T4 cStage II/III胸部食道癌に対する臨床試験の成績とその変遷である。

#### 2-1. JCOG8201 術前放射線治療 vs 術後放射線治療<sup>32</sup>

術前30Gy+術後24Gy照射群と術後のみの50Gy照射群で比較したが、生存期間中央値で394日 vs 648日で後者が有意に良好で(p=0.0069)、術前放射線治療は予後の改善に寄与しないと結論付けられた。

#### 2-2. JCOG8503 術後放射線治療 vs 術後化学療法<sup>33</sup>

術後50Gy照射群とCDDP 50 mg/m<sup>2</sup>+VDS 3 mg/m<sup>2</sup>による術後化学療法群でRCTが行われたが、5年生存率は44% vs 42%で差を認めなかった。一般に欧米で報告されていたCDDPの量よりも少ない量で放射線と同等の効果が得られたことより、以降は術後化学療法を標準療法としてCDDPの投与量を70 mg/m<sup>2</sup>として手術治療に対する上乗せ効果を検討することとなった。

#### 2-3. JCOG8806 手術単独治療 vs 術後化学療法 (CDDP+VDS)<sup>34</sup>

手術単独群とCDDP 70 mg/m<sup>2</sup>+VDS 3 mg/m<sup>2</sup>による術後化学療法群によるRCTが行われたが、5年生存率は45% vs 48%で有意差はなく、CDDP+VDSによる術後化学療法は予後向上には寄与しないという結果であった。

#### 2-4. JCOG9204 手術単独治療 vs 術後化学療法 (CDDP+5FU)<sup>35</sup>

その後世界的にはCDDP+5FUのレジメンがstandardとなってくる。JCOGでもCDDP+5FU

に関する第II相試験が行われ、奏効率は36%と高く、その有効性が期待された。そこで、術後化学療法のレジメンをCDDP+5FUとして手術単独群と比較するRCTが行われた。その結果、全生存期間では両群に有意差はなかったが、5年無病生存率は45% vs 55%と後者の術後化学療法群が有意に良好であった ( $p=0.037$ ) (図1-a)。更にリンパ節転移の有無で層別化すると、pN0症例では両群に差は認めないものの、pN1症例において5年無病生存率は38% vs 52%と大きな開きを認め ( $p=0.041$ ) (図1-b)、CDDP+5FUレジメンによる術後化学療法はリンパ節転移陽性症例において再発抑制効果があると結論付けられ、根治切除後のpN1症例に対する標準治療となった。しかし、全生存期間の向上には寄与しておらず、術後施行という点で完遂率の低さ(75.8%)が問題とされ、次に補助化学療法の施行時期の検討が行われた。

#### 2-5. JCOG9907 術前化学療法 vs 術後化学療法<sup>12</sup>

世界的には術前化学療法が主流である。その主たる理由は、腫瘍縮小効果による根治性の向上、微小転移巣の制御による再発抑制、感受性試験としての意義などであるが、それに加え、手術で血管網が破壊される前、または手術侵襲が入る前に投与することによる drug delivery および完遂率の面での benefit も期待される。そこでJCOG9204と同じCDDP+5FUレジメンで、術前投与群と術後投与群で至適投与時期について検討するRCTが行われた。中間解析において、primary endpointである無増悪生存期間の中央値は3年 vs 2年で、中間解析で設定していたP値を上回り有意ではなかったものの(図2-a)、全生存期間では5年生存率:60.1% vs

38.4% ( $p=0.013$ ) と有意に術前化学療法群が良好であり(図2-b)、化学療法の有害事象や周術期合併症に差を認めないことから効果・安全性評価委員会より早期の結果公表の勧告となった。以上より、現在我が国におけるcStage II/III胸部食道癌に対する標準治療はCDDP+5FUによる術前化学療法となっている。

#### 2-6. 我が国における化学放射線療法

国立がんセンター東病院においてnon-T4 cStage II/IIIに対する根治的化学放射線療法と手術単独治療をretrospectiveに比較した結果が報告された<sup>36</sup>。それによれば、根治的化学放射線療法群の5年生存率、生存期間中央値は46%と34ヶ月で、手術単独群の51%と40ヶ月に比しほぼ同等の結果であり、根治的化学放射線療法が手術に代わる標準治療と期待された。これを受けてJCOG 消化器がん内科グループにおいてJCOG9906:cStage II/III食道扁平上皮癌に対する放射線化学療法の第II相試験が行われた。照射野は手術と同様の3領域を含む広いもので、総線量は60Gyで行われた。結果、CR割合は68%で、3年/5年全生存率は45%/37%と有望な結果ではあったが<sup>37</sup>、JCOG9907の術前化学療法の成績と比べるとかなり劣る成績であった。CR例も約半数が再発をきたしており、non-CR例とあわせると全体の約2/3で何らかの救済治療が必要と考えられたが、実際salvage surgeryが行われたのは僅か16%であった<sup>37</sup>。また、Grade3以上の遅発性有害事象として胸水:9.2%、心嚢水:15.8%、肺臓炎:4.0%、食道狭窄:13.2%を認め、治療関連死亡も5.3%に認めたことから<sup>37</sup>、根治的化学放射線療法は切除可能食道癌に対するoption治療として位置づけら

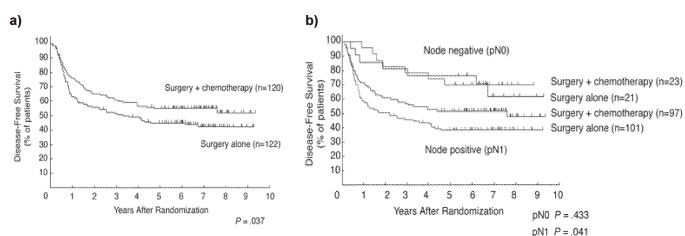


図1 JCOG9204:cStage II/III進行食道癌に対する術後化学療法(CDDP+5FU)の無作為比較試験(第III相)の成績(文献35より引用)

- a) 無病生存期間  
b) 病理学的リンパ節転移の有無で層別化した無病生存期間

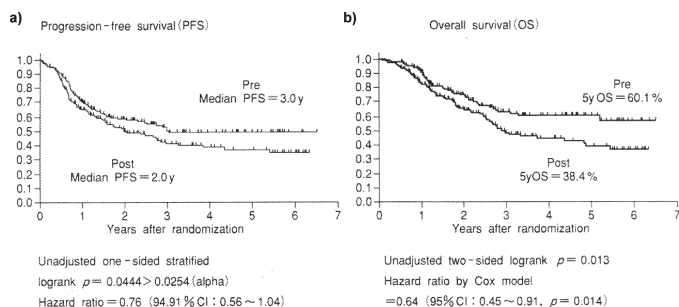


図2 JCOG9907:臨床病期II期およびIII期胸部食道がんに対する5FU+シスプラチン術前補助化学療法と術後補助化学療法のランダム化比較試験の成績(文献12より引用)

- a) 無増悪生存期間  
b) 全生存期間

れた。しかし、食道温存を強く希望する症例や切除不能食道癌に対しては唯一の根治的治療であり、現在は遅発性有害事象を考慮し、RTOG レジメンである50.4Gy 照射で、かつ中下部食道癌では多門照射により心臓への照射を避けるなど照射方法に修正を加えたプロトコルを用いて国立がんセンター中央病院を中心に第II相試験が行われ、結果待ちの状況であり、その有効性、安全性が期待される。

我が国においては多くの外科医の先達たちの努力と詳細な病態解析により、リンパ節郭清を含む手術術式は極限にまで改良が加えられ、現在では世界に誇る質の高い局所制御効果が得られるに至った。この手術成績を向上させるために至適補助療法が研究されてきたが、これに関しても手術治療を中心に極めて合理的に標準治療が検討されてきた経緯がある。その一つ一つの積み重ねの結果が現在の標準治療である cStage II/III に対する術前化学療法である。局所療法である手術に全身治療である化学療法を上乗せするというのは非常に reasonable な治療戦略であり、これもそれぞれの治療 modality の特徴を最大限に活かした結果と考える。今後の JCOG 研究としては CDDP+5FU に代わるより強力なレジメンとして Docetaxel+CDDP+5FU (DCF) の有用性を検討する第 I / II 相試験：JCOG0807 や積極的な salvage surgery を考慮した cStage II/III に対する根治的放射線療法に関する第 II 相試験等が計画中である。

### III. Non-T4 cStage II/III 進行食道癌に対する集学的治療の取り組み

non-T4 cStage II/III 食道癌に対しては術前化学療法+徹底した郭清を伴う外科切除が最も根治性が高く、標準治療となった。しかし、実際臨床では cStage II/III 全例に術前化学療法を施行すべきか、適切な症例選択基準は何か、或いは予後を反映する正確な治療効果判定は何か等様々の問題がある。これに関して、私は当大学に赴任する前の大阪大学消化器外科学講座に在籍中から FDG-PET を中心とした集学的治療戦略に取り組んで現在に至るが、近年においては FDG-PET の有用性が多くの疾患で報告され注目されている。ここでは大阪大学時代の成績を中心に現在の我々の取り組みを紹介する。

#### 1. 術前化学療法に対する対象症例の選別

non-T4 cStage II/III は、原発巣は切除可能な N0 或いは N1 食道癌である。根治切除後の食道癌の最も強い予後因子は病理学的リンパ節転移の有無であり、4 個或いは 5 個以上の転移を有する症例<sup>38,39</sup> や

リンパ節転移巣の大きさが直径 5 mm を越える症例は予後不良である等の報告がある<sup>40</sup>。FDG-PET は glucose の analogue である <sup>18</sup>F -2- fluoro -2- deoxy-D- glucose (FDG) を投与し、腫瘍細胞内に取り込まれた FDG を positron emission tomography (PET) で検出する診断法である。我々は、この FDG の取り込みが腫瘍断面積に相関することを明らかにしたが、これによれば PET の検出感度限界である SUVmax=2.5 に相当する腫瘍サイズは 33 mm<sup>2</sup> で (図 3)、つまり FDG の集積があればそれは直径 5~6 mm 以上の腫瘍であることを示唆する<sup>41</sup>。であれば、cStage II/III でリンパ節に一致して FDG の集積を認める腫瘍は予後不良のはずである。そこで、術前の FDG-PET 検査でリンパ節に一致した FDG 集積陽性：PET-N positive の non-T4

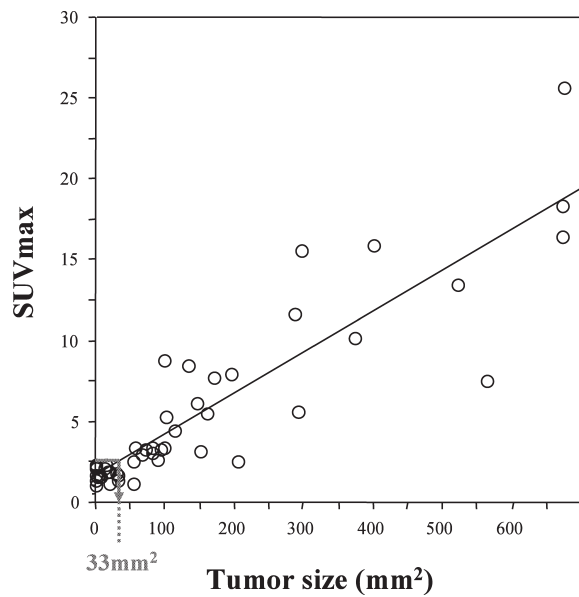


図 3 FDG-PET における主腫瘍の SUVmax と最大腫瘍断面積との相関 (文献41より引用)  
→ : SUVmax=2.5, FDG 集積の可視限界に対する最大腫瘍断面積

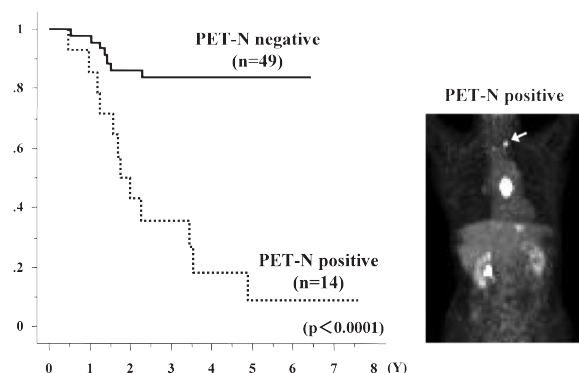


図 4 切除可能 non-T4 cStage II/III 食道癌における PET-N 集積別の手術単独治療成績

cStage II/III食道癌は集積陰性群：PET-N negative に比し予後不良と仮定し retrospective に手術単独治療の63例で検討した。PET-N positive は14例、PET-N negative は49例であったが、その5年生存率は8.9% vs 83.8% ( $p < 0.0001$ ) で明らかに有意に前者の PET-N positive 群が不良で(図4)、逆に PET-N negative であれば手術単独治療でも十分根治が期待されるといえた。また、リンパ節転移個数でも、PET-N negative 群は全例が3個以下であったのに対し、PET-N positive 群は11例(79%)が4個以上を有する症例であった。以上より、術前化学療法は PET-N positive 例が良い適応と考えられた。

## 2. 治療効果判定

FDG の集積値は腫瘍サイズを反映することから、治療前後での SUVmax の変化から治療効果を知ることができる。しかもそれは viable な腫瘍細胞のみの評価で、形態学的な従来の効果判定に比しより正確な質的評価が可能で、原発巣の治療効果判定に有用であるとの報告は多い<sup>42</sup>。しかし、我々は non-T4 cStage II/III食道癌では基本的に原発巣は切除可能であり、術後の最も強い予後因子がリンパ節転移であることを考慮すると、原発巣の抗腫瘍効果ではなく、転移リンパ節に対する治療効果が最も予後と相関すると考えた。そこで、治療後のリンパ節に対する FDG の集積が消失した治療後 PET-N negative 症例を responder, 治療後もリンパ節に対する FDG の集積が遺残した PET-N positive 症例を non-responder と規定し(図5)、遠隔成績を比較した。Responder は24例(58.5%), nonresponder は17例(21例)で、5年生存率は73.9% vs 19.6% ( $p < 0.0001$ ) と nonresponder では術前化学療法の効果は全く認めず、PET-N (+)手術単独群と同等の成績であった(図6)。一方、responder においては術前 PET-N negative 群にはやや劣るもののそれに近い成績が得られ、再発形式をみても responder 群で遠隔再発が有意に抑制されるなど、高い抗腫瘍効果が示された(表4)。つまり、切除可能 PET-N positive 食道癌においては、原発巣ではなく、リンパ節転移巣に対する治療効果を PET での FDG の集積の有無により評価することが重要で、術前に、かつ正確に、しかも非侵襲的に予後を予測することができる点で極めて有用と考えている。

術前化学療法は有用ではあるといっても survival benefit は responder に限られ、有害事象も伴う治療である。その意味で治療前、治療後の FDG-PET 診断は症例毎に至適治療を決定していく上で必要不可欠の検査で、その意義は極めて大きいと考える。

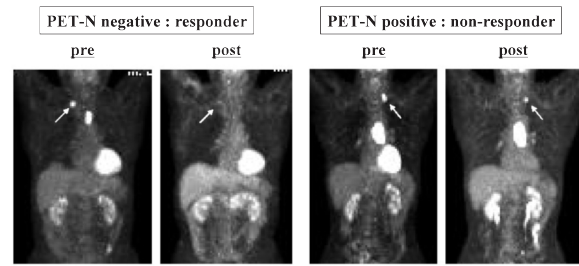


図5 治療前 PET-N positive 症例に対する術前化学療法後の FDG-PET による治療効果判定  
pre: 治療前, post: 治療後  
→: FDG-PET positive リンパ節

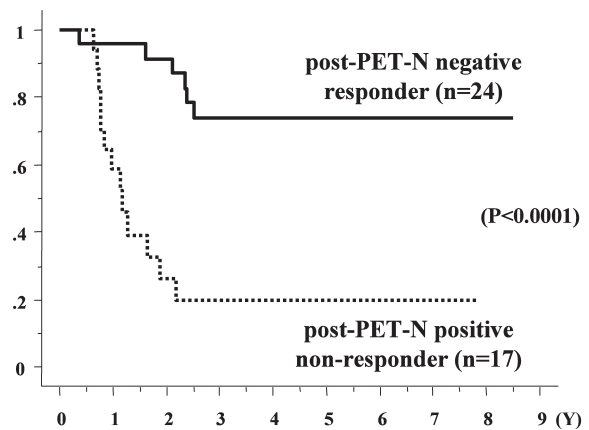


図6 治療前 PET-N positive 症例に対する術前化学療法後の治療後 PET-N 治療効果判定別の遠隔成績

表4 non-T4 cStage II/III PET-N positive 症例に対する治療効果別再発形式

Patterns of failure	posttreatment PET		p-value
	PET-N positive	PET-N negative	
Local recurrence	0(0%)	0(0%)	
LN (N1)	2(12.5%)	3(12.4%)	1.0000
Distant metastases	12(75.0%)	5(20.8%)	0.0007
M1LYM	7(43.8%)	4(16.7%)	0.0602
Dissemination	3(18.8%)	0(0%)	0.0274
M1ORG	7(43.8%)	3(12.5%)	0.0253
Total	13/16(81.7%)	6/24(25.0%)	0.0005

## VI. おわりに

欧米と我が国における進行食道癌に対する標準治療の変遷を non-T4 cStage II/IIIを中心に概説し、最後に我々の取り組みを紹介した。我が国の食道癌治療は、手術、放射線治療共に極めて質の高いものであり、最近では早期癌に対する内視鏡的粘膜切除/剝離術も開発されるなど、局所制御に関しては世界のトップと認識している。この確固とした局所治療を軸に、今後は強力な化学療法のレジメンの開発や

近年注目されている癌ワクチン療法の確立など、組み合わせる全身治療の質の向上と新規治療の開拓が予後改善の鍵を握ると考える。しかし、massで検討して有効な治療であっても個々の症例においてはall or noneで、no responseであれば無意味な苦痛を与え、貴重な人生の残り時間を無駄にしかただけである。このことをよく認識し、真に有効な治療を症例毎に個別化して提供すべく、効果予測の確立にも力を注ぐべきと考える。今後も欧米の流れに左右されることなく、我々の積み重ねてきた治療成績と経験に基づき、我が国の食道癌に適した治療を、現状に満足することなく追及していくことが肝要である。

### 文 献

1. The registration committee for esophageal cancer. The Japanese Society for Esophageal Diseases. (eds) (2009) Clinical results in patients treated by esophagectomy in 2001, In: Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2001. pp 29-49
2. Maipang T, Vasinanukorn P, Petpichetchian C, Chamroonkul S, Geater A, Chansawwaang S, Kuapanich R, Panjapiyakul C, Watanaarepornchai S, Punperk S (1994) Induction chemotherapy in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 56: 191-197
3. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD, Roth JA (1998) Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 31: 1979-1984
4. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP (1996) A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 15: 462-467
5. Lerut T, Nafteux P, Moons J, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Van Raemdonck D, Ectors N (2004) Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections: impact on staging, disease-free survival, and outcome: a plea for adaptation of TNM classification in upper-half esophageal carcinoma. *Ann Surg* 240: 962-972
6. Schlag PM (1992) Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. The Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Fuer Onkologie der Deutschen Gesellschaft Fuer Chirurgie Study Group. *Arch Surg* 127: 1446-1450
7. Law S, Fok M, Chow S, Chu KM, Wong J (1997) Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114: 210-217
8. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD, Roth JA (1998) Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 339: 1979-1984
9. Ancona E, Ruol A, Santi S, Merigliano S, Sileni VC, Koussis H, Zaninotto G, Bonavina L, Peracchia A (2001) Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer* 91: 2165-2174
10. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group (2002) Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 18: 1727-1733
11. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 6: 11-20
12. Igaki H, Kato H, Ando N, Shinoda M, Shimizu H, Nakamura T, Ozawa S, Yabusaki H, Aoyama N, Kurita A, Fukuda H (2008) A randomized trial of postoperative versus preoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin plus 5-fluorouracil for clinical stage II/III squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. (JCOG9907) *Proc Am Soc Clin Oncol* 26: 215s (abstract 4510)
13. Urschel JD, Vasani H, Blewett CJ (2002) A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 183: 274-279
14. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 8: 226-234
15. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B (1992) Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 326: 1593-1598
16. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B (1997) Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 15: 277-284
17. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM,

- Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP (2002) INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 1: 1167-1174
18. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL (1999) Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *Radiation Therapy Oncology Group. JAMA* 5: 1623-1627
19. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W, Teichmann R, Schmitt M, Schmitt G, Franke C, Wilke H (2005) Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1: 2310-2317
20. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A, Mäntyla M, Modig H, Munck-Wikland E, Rosengren B, Tausjo J, Elgen K (1992) Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 16: 1104-1109
21. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D, Boutin D, Campion JP, Launois B (1994) A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1: 1779-1784
22. Apinop C, Puttisak P, Preecha N (1994) A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 41: 391-393
23. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Mantion G, Elias D, Lozach P, Ollier JC, Pavy JJ, Mercier M, Sahmoud T (1997) Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 17: 161-167
24. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M (2001) Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 15: 305-313
25. Burmeister BH, Smithers BM, Fitzgerald L, GebSKI V, Devitt P, Ackland S, Joseph D, Millar J, North J, Walpole ET, Denham JW, Trans Tasman Radiation Oncology Group, Australasian Gastrointestinal Trials Group and Clinical Trials Centre, Sydney, Australia (2002) A randomized phase III trial of preoperative chemoradiation followed by surgery (CR-S) versus surgery alone (S) for localized resectable cancer of the esophagus. (abstr.) *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 130a
26. Lee JL, Kim SB, Jung HY, Park SI, Kim DK, Kim JH, Song HY, Kim WK, Lee JS, Min YI (2003) Efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy in resectable esophageal squamous cell carcinoma—a single institutional study. *Acta Oncol* 42: 207-217
27. Urschel JD, Vasani H (2003) A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 185: 538-543
28. Liao Z, Zhang Z, Jin J, Ajani JA, Swisher SG, Stevens CW, Ho L, Smythe R, Vaporciyan AA, Putnam JB Jr, Walsh GL, Roth JA, Yao JC, Allen PK, Cox JD, Komaki R (2004) Esophagectomy after concurrent chemoradiotherapy improves locoregional control in clinical stage II or III esophageal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1: 1484-1493
29. Jin J, Liao Z, Zhang Z, Ajani J, Swisher S, Chang JY, Jeter M, Guerrero T, Stevens CW, Vaporciyan A, Putnam J Jr, Walsh G, Smythe R, Roth J, Yao J, Allen P, Cox JD, Komaki R. (2004) Induction chemotherapy improved outcomes of patients with resectable esophageal cancer who received chemoradiotherapy followed by surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 427-436
30. Wang S, Liao Z, Wei X, Liu HH, Tucker SL, Hu C, Ajani JA, Phan A, Swisher SG, Mohan R, Cox JD, Komaki R (2008) Association between systemic chemotherapy before chemoradiation and increased risk of treatment-related pneumonitis in esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy. *J Thorac Oncol* 3: 277-282
31. 三戸康郎, 平塚隆三, 土器 潔 (1980) 胸部食道癌の頸部リンパ節(左右下内深頸部) 転移の実態と, その対策—こと上縦隔リンパ節転移との関連において—. *日胸部外会誌* 28: 241-247
32. Iizuka T, Ide H, Kakegawa T, Sasaki K, Takagi I, Ando N, Mori S, Arimori M, Tsugane S (1988) Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma. Randomized evaluation trial in eight institutions. *Chest* 93: 1054-1058
33. Japanese Esophageal Oncology Group (1993) A comparison of chemotherapy and radiotherapy as adjuvant treatment to surgery for esophageal carcinoma. *Chest* 104: 203-207
34. Ando N, Iizuka T, Kakegawa T, Isono K, Watanabe H, Ide H, Tanaka O, Shinoda M, Takiyama W, Arimori M, Ishida K, Tsugane S (1997) 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
35. Ando N, Iizuka T, Ide H, Ishida K, Shinoda M, Nishimaki T, Takiyama W, Watanabe H, Isono K, Aoyama N, Makuuchi H, Tanaka O, Yamana H, Ikeuchi S, Kabuto T, Nagai K, Shimada Y, Kinjo Y, Fukuda H; Japan Clinical Oncology Group (2003) Surgery plus



- chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study -- JCOG9204. *J Clin Oncol* 21 : 4592-4596
36. Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, Muto M, Nagashima F, Saito H, Yoshida S, Nishimura M, Haruno M, Ishikura S, Ogino T, Yamamoto S, Ochiai A (2003) Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T(2-3)N(any) M(0) squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 : 425-433
37. Minashi K, Muro K, Kato K, Ohtsu A, Ishikura S, Boku N, Takiuchi H, Komatsu Y, Miyata Y, Fukuda H (2008) A phase II study of chemoradiotherapy in patients (pts) with stage II, III esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): JCOG trial (JCOG 9906). *Gastrointestinal Cancers Symposium (abstract 114)*
38. Mariette C, Piessen G, Briez N, Triboulet JP (2008) The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent. *Ann Surg* 247 : 365-371
39. Dhar DK, Tachibana M, Kinukawa N, Riruke M, Kohno H, Little AG, Nagasue N (2002) The prognostic significance of lymph node size in patients with squamous esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 9 : 1010-1016
40. Komori T, Doki Y, Kabuto T, Ishikawa O, Hiratsuka M, Sasaki Y, Ohigashi H, Murata K, Yamada T, Miyashiro I, Mano M, Ishiguro S, Imaoka S (2003) Prognostic significance of the size of cancer nests in metastatic lymph nodes in human esophageal cancers. *J Surg Oncol* 82 : 19-27
41. Higuchi I, Yasuda T, Yano M, Doki Y, Miyata H, Tatsumi M, Fukunaga H, Takiguchi S, Fujiwara Y, Hatazawa J, Monden M (2008) Lack of fluorodeoxyglucose F 18 uptake in posttreatment positron emission tomography as a significant predictor of survival after subsequent surgery in multimodality treatment for patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 136 : 205-212
42. Westterterp M, van Westreenen HL, Reitsma JB, Hoekstra OS, Stoker J, Fockens P, Jager PL, Van Eck-Smit BL, Plukker JT, van Lanschot JJ, Sloof GW (2005) Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy—systematic review. *Radiology* 236 : 841-851