

FDG-PET-N(-)切除可能進行食道癌における 予後予測に基づいた術前治療の適応

錦 耕平 安田卓司 新海政幸 安田 篤 白石 治
牧野知紀 岩間 密 加藤寛章 彭 英峰 今野元博
今本治彦 奥野清隆 塩崎 均

近畿大学医学部外科学教室

抄 録

【背景】我が国の Stage II/III 食道扁平上皮癌に対する標準治療は術前化学療法であるが、有効例は限られ、術前治療の個別化が急務の課題である。我々は先ず症例を PET positive LNs をもつ PET-N(+) 食道癌は切除可能であっても予後不良で術前化学療法の対象群とすべき群であると報告してきた。【目的】PET-N(-) 群における予後不良の術前治療対象症例を明らかにする。【対象】PET-N(-) 初発胸部食道扁平上皮癌で根治切除の62例で予後不良因子を検討した。【結果】無再発生存期間 (RFS) に影響を及ぼすリスク因子を多変量解析した結果、pT3 が唯一の独立予後因子であった。FDG-PET の集積値: SUVmax は腫瘍量と相関を示すことから、pT3 の術前予測における至適 SUVmax 値を ROC 曲線を用いて検討した。cut-off 値6.12で感度100%、特異度76.2%、 $P < 0.001$ であった。PET-T SUVmax ≥ 6.12 (high) (n=30) および < 6.12 (low) (n=32) の2群に層別化して比較すると、PET-T high vs. low 群で pT3 率は66.6% vs. 0%、5年 RFS は48.5% vs. 83.3% ($P = 0.002$)、総再発率は50.0% vs. 15.6% ($P = 0.004$) と PET-T high 群で有意に不良で、領域リンパ節や遠隔臓器に再発を多く認めた ($P = 0.0036$ および $P = 0.0014$)。【結語】PET-N(-) のうち PET-T SUVmax ≥ 6.12 の症例は再発高危険群で、領域内および血行性臓器再発が多いことから全身制御の必要な術前化学療法の対象群であることが示唆された。

Key words: 食道癌, PET, 個別化, 術前治療, 予後因子

緒 言

食道癌は進行が早く、高頻度かつ広範囲にリンパ節 (LN) 転移を有する悪性度の高い疾患であり、成績向上を目指して積極的に術前治療が行われてきた。我が国では、日本臨床腫瘍グループ (JCOG) の食道癌グループによる JCOG9907 試験で Stage II/III 食道扁平上皮癌に対する術前化学療法と術後化学療法の有用性が無作為比較試験 (RCT) で検証され、前者の群の予後が有意に良好であったことから術前化学療法が現在の標準治療となっている^{1,2}。しかし、その奏効率は僅か38%であり¹。その適応は予後予測に基づいて個別化すべきと考える。

AJCC/UICC の TNM 分類第7版で N 因子が転移 LN の部位診断から領域 LN の転移個数診断に変更されたように³、切除可能な食道癌においては病

理的転移 LN 個数 (pN 個数) が最も重要な予後因子である。この正確な術前診断が予後予測における重要な課題であるが、高精度の CT 画像や超音波内視鏡 (EUS) をもってしても、個々の LN 転移診断には限界がある⁴。一方、LN 転移個数ではなく、25 mm² 以上の大きさの LN 転移巣をもつ症例も同様に予後不良であるとの報告がある⁵。この pN 個数から LN 転移面積へと発想を転換した LN 転移診断に関しては、共著者の安田等が ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) の有用性を報告している⁶。PET における FDG の集積値: SUVmax は腫瘍の大きさに比例するが、その検出限界は直径数 mm 大、つまり断面積25 mm² に近似した大きさまでの腫瘍であるという特徴をもつ⁷。以上より、彼らは LN 転移巣サイズが25 mm² 以上または以下の予測は、FDG-PET での LN への

集積の有無で予測可能で、それは予後と相関すると考え、その妥当性を検討した。実際、PET で LN へ集積を認めた PET-N(+)と集積を認めない PET-N(-)では、直径 5 mm 相当を境に明らかに転移巣の大きさは異なり、PET-N(+)症例は 7 割が再発し、5 年全生存率(OS)は 30%でしかないのに対し、PET-N(-)は 70%と有意に良好であった ($p=0.002$)。しかも、TNM 分類でいう LN 転移個数 3 個以上の pN2 の割合は、PET-N(+)の 85%に対し、PET-N(-)は僅か 8%で、PET による N 評価は pN2 以上の予後不良群の予測に有用で、PET-N(+)が術前治療の対象症例であると述べている⁶。しかし、PET-N(+)で予後不良と術前に予測されるのは根治切除後の全再発の 6 割に留まる。残り 4 割の再発症例を如何に PET-N(-)症例の中から予測し、術前治療を加えていくかが次の課題である。

PET-N(-)は pN 個数が少ないが故、予後規定因子としては当然病理学的壁深達度 (pT) の関与が大きいと考えられる。しかし、CT による T 因子診断は主観的で、客観的な画像診断基準は乏しく、EUS も術者の技量や狭窄の有無に左右されるなどの問題がある。一方、T 因子は腫瘍サイズと相関することを考えると、N 因子同様に PET での SUVmax 値で pT を術前に、客観的に予測することは可能と考える。そこで今回我々は、術前治療の更なる個別化を目的に、PET-N(-)症例における予後因子として pT 因子の意義と PET の SUVmax による pT の客観的予測と予後との関連を後ろ向き研究で検討した。

対象と方法

対象症例

2006年5月から2009年7月までに手術を施行した初発胸部食道扁平上皮癌188例中、以下の81例(術前治療：55例、サルベージ手術：10例、食道抜去術：5例、姑息切除：2例、活動性重複癌：4例、手術関連死亡：2例、他病死：3例)を除く107例を対象とした。この内、術前に FDG-PET を施行していない18例を除いた術前無治療で根治切除の89例において、PET での LN への FDG の集積の有無を評価した。PET-N(+)が27例、PET-N(-)が62例で、今回はこの PET-N(-)の62例を最終的な対象症例とし、後ろ向き研究でこの群の予後因子を解析した。

進行度は、術前 2 週間以内に施行された上部消化管内視鏡検査、頸部・胸部・腹部を含む造影 CT 検査と全身 FDG-PET/CT 検査にて評価し、AJCC/UICC の TNM 分類第 7 版⁹ で最終的に診断した。

FDG-PET 検査および PET-N 診断

最低 4 時間の絶食後、体重あたりで調整された FDG を 90-210 MBq、2 分以上かけ静脈注射し、1 時間後に PET/CT (Siemens Molecular Imaging Inc., Hoffman Estates, Illinois, USA) で全身撮像された。全例、PET 検査時の血糖値は 150 mg/dl 以下であった。得られたデータは再構築され、e.soft workstation (Siemens Molecular Imaging Inc.) で解析された。FDG の集積値は、関心領域 (ROI) 内の最大値：SUVmax で評価し、検出限界の SUVmax=2.0 をカットオフ値として、SUVmax \geq 2.0 を positive、 <2.0 を negative と判定した。PET-N は、CT で腫大した LN に一致した FDG の集積値で評価し、SUVmax <2.0 でいずれの LN に対しても集積を認めない症例を PET-N(-)と診断した。食道の主腫瘍に対しては、CT での主腫瘍に一致した FDG の集積を PET-T SUVmax としてその測定値で評価した。いずれも診断は、放射線科医 1 名と食道癌を専門とする外科医 2 名により行った。

手術術式

全例で右開胸食道亜全摘術が施行され、58例が胃管で再建され、残りの4例は胃切除後のため有茎空腸を用いて再建された。3領域 LN 郭清の適応は、1) 頸部・鎖骨上窩または反回神経周囲に腫大 LN を認める⁸、2) 胸部上部食道癌症例、3) 頸部・上縦隔に画像上腫大 LN は認めない胸部中部・下部食道癌症例で、術中に反回神経周囲 LN の術中迅速診断で転移が確認された症例⁹、の3点で、それ以外の症例は頸部郭清を省略した2領域郭清とした。

病理組織学的検討

郭清した LN は全て切除標本から個別に摘出し、全ての LN について最大断面での転移診断を行った。主腫瘍の壁深達度は、腫瘍の最大断面を含む複数の長軸方向の断面で行い、その最深部で診断した。いずれもホルマリン固定後のパラフィン包埋ブロックより薄切標本を作製し、Hematoxylin-Eosine (HE) 染色後に、病理専門医によって診断した。病理組織学的診断は、食道癌取扱い規約第10版⁹にしたがった。

経過観察

術後 5 年間は 3-6 カ月間隔で外来通院とし、年 2 回の採血 (腫瘍マーカーを含む) および頸部から骨盤までの造影 CT 検査、年 1 回の上部消化管内視鏡検査を少なくとも行い、必要時には FDG-PET/CT 検査を追加して再発の有無を評価した。再発は局所・領域リンパ節再発、遠隔再発 (遠隔リンパ節再発、播種性再発、血行性遠隔臓器再発) で分類した。

統計解析

2群間の比較は、非連続データはカイ2乗検定、連続データはANOVAもしくはstudent *t* 検定で解析した。再発に対するリスク因子解析はCox比例ハザード分析を用いた単変量および多変量解析で行った。無再発生存期間(RFS)は手術日から再発確認日までとしてKaplan-Meier法で計算し、生存曲線の比較はlog-rank法で検定した。pT予測に関するPET-T SUVmaxの至適カットオフ値は、PET-T SUVmaxの連続変数を用いて、pTに対する感度と偽陽性率を2次元にプロットしたROC曲線(receiver operating characteristic curve)で解析した。全てにおいて P 値 <0.05 を統計学的有意差ありとした。

結 果

患者背景

表1に全62例の臨床病理学的患者背景因子を示す。男性が79.0%で、胸部中部食道癌が53.2%と最も多かった。全例PET-N(-)で、pN個数2個以下のpN0/N1症例が55例(88.7%)を占めた。PET-Tに関してはpositiveが49例で、平均PET-T SUVmaxは7.99であった。T診断に関してはcT1/T2/T3=28/17/17に対しpT1/T2/T3=34/8/20とばらつきを認めた($P<0.001$)。3領域LN郭清は

22.6%に行われていたが、平均LN転移個数は0.93個であった。

PET-N(-)群における予後因子

無再発生存期間に影響を及ぼす臨床病理学的因子をCox比例ハザードモデルで単変量解析すると、pT因子(pT1/2 vs. pT3またはpT1 vs. pT2/3)、pN因子(pN0 vs. pN1/2/3またはpN0/1 vs. pN2/3)、pStageがいずれも有意な再発に対するリスク因子であった(表2)。 $P<0.1$ の因子を多変量解析に投入することにしたが上記以外には適格因子はなかった。pTおよびpN因子と明らかに交絡するpStageは除外して、各pTおよびpN因子の群分けで P 値の低い、pT1/T2 vs. pT3とpN0 vs. pN1/2/3の2項目を変数として入れ、多変量解析を行った。その結果、pT因子のみが再発と有意な関係を認め、pT3はPET-N(-)における独立した再発リスク因子であることが明らかになった(リスク比3.414, $P=0.014$) (表2)。

pT因子別に5年無再発生存率を比較したが、pT1/T2の81.2%/75.0%に対し、pT3は38.6%と有意に不良であった($P=0.003$) (図1)。

PET-T SUVmaxによるpT3予測

pT1/2/3と深達度別にPET-T SUVmaxの平均値を比較すると、3.98/12.1/13.2と深達度が深くな

表1 臨床病理学的患者背景

背景因子		症例数
全症例数		62
年齢	平均(範囲)	65.3(34-82)
性別	男/女	49/13
占拠部位	上部/中部/下部	11/33/18
臨床的因子	cT因子	cT1/T2/T3
	cN因子	cN0/N1/N2/N3
	cM因子	cM0/M1
	cStage	IA/IB/IIA/IIB
		IIIA/IIIB/IIIC/IV
PET-N	Negative/Positive	62/0
PET-T	Negative/Positive	49/13
	平均(範囲)	7.99(2.0-31.1)
郭清範囲	2領域/3領域	48/14
郭清リンパ節個数	平均(範囲)	47.2(18-138)
転移リンパ節個数	平均(範囲)	0.93(0-8)
病理学的因子	pT因子	pT1/T2/T3
	pN因子	pN0/N1/N2/N3
	pM因子	pM0/M1
	pStage	IA/IB/IIA/IIB
		IIIA/IIIB/IIIC/IV
	組織分化度	G1/G2/G3
	リンパ管浸潤(ly)	0/1/2/3
	静脈浸潤(v)	0/1/2/3

G1: well differentiated, G2: moderately differentiated, G3: poorly differentiated

表2 Cox 比例ハザードモデルによる無再発生存期間に対するリスク因子

危険因子		単変量解析			多変量解析		
		リスク比	95%信頼区間	P 値	リスク比	95%信頼区間	P 値
年齢	<65 vs. >65	1.103	0.456-2.738	0.827			
性別	男 vs. 女	1.312	0.426-3.389	0.608			
占拠部位	下部 vs. 中部/上部	0.518	0.214-1.324	0.163			
病理学的因子	pT1/2 vs. pT3	4.224	1.740-10.82	0.002	3.414	1.280-9.567	0.014
	pT1 vs. pT2/3	3.429	1.372-9.699	0.008			
	pN0 vs. pN1/2/3	2.716	1.121-6.944	0.027	1.627	0.612-4.518	0.332
	pN0/1 vs. pN2/3	3.310	1.064-8.726	0.040			
	pStage I/II vs. pStage III	3.039	1.222-7.368	0.018			
組織分化度	G1 vs. G2/3	0.867	0.291-3.719	0.823			

G1 : well differentiated, G2 : moderately differentiated, G3 : poorly differentiated

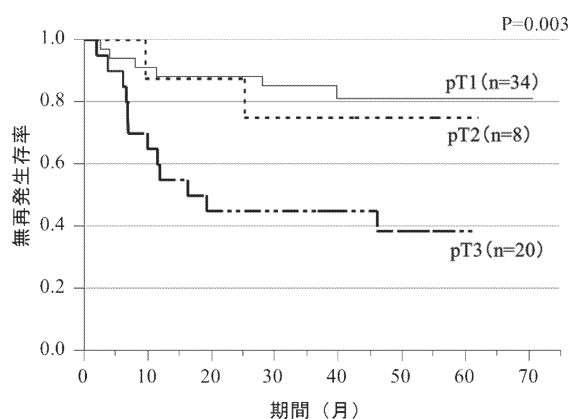
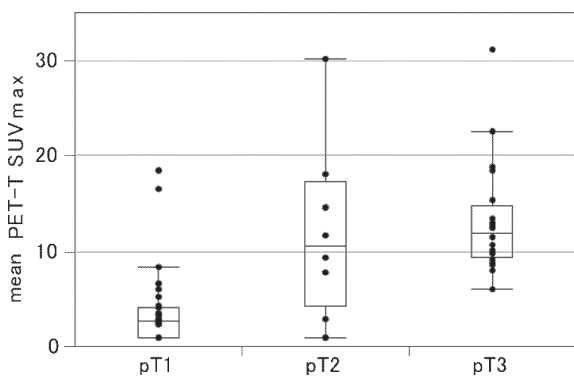


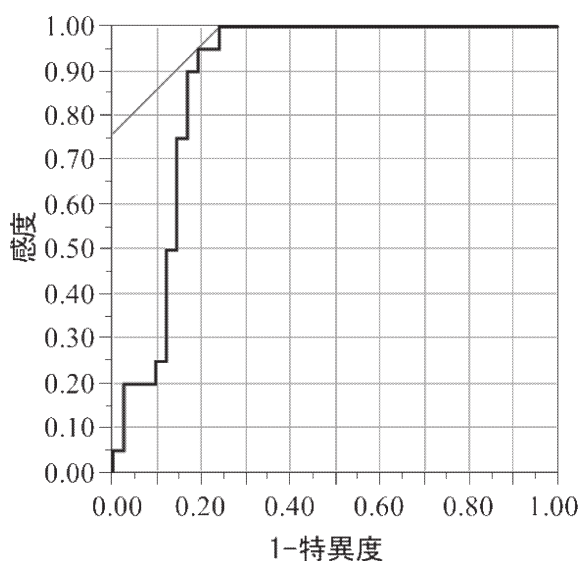
図1 pT 因子別にみた術後無再発生存期間



	pT1 (n=34)	pT2 (n=8)	pT3 (n=20)
PET-T SUVmax	3.98	12.1	13.2
(範囲)	(2.0-18.4)	(2.0-30.2)	(6.12-31.1)

図2 pT 因子別にみた PET-T SUVmax の分布図は箱ひげ図を示す。box 内の横線は50パーセンタイル値を、box 上下の横線は75および25パーセンタイル値を示す。SUVmax : maximum standardized uptake value.

るに伴い集積値も大きくなる傾向を認めた (図2)。そこで ROC 曲線を用いて pT3 予測に至適な PET-



至適	感度	特異度	AUC	P 値
SUVmax	100.0%	76.2%	0.880	<0.001

図3 pT3 予測に関する PET-T SUVmax の ROC 曲線
SUVmax : maximum standardized uptake value, AUC : area under the curve, ROC : receiver operating characteristic

T SUVmax のカットオフ値を検討したが、6.12の時、感度：100%、特異度：76.2%、AUC (Area under the curve) : 0.880, $P < 0.001$ で、最も pT3 の診断能が高いことがわかった (図3)。

PET-T SUVmax による層別化後の患者背景

PET-T SUVmax ≥ 6.12 を PET-T high 群 (n=30), < 6.12 を PET-T low 群 (n=32) として2群間を比較した (表3)。年齢、性別、占拠部位において両群間に有意差は認めなかったが、3領域郭清例は PET-T high 群に多く、平均転移 LN 個数も1.47個で、PET-T low 群の0.44に比し有意に多かった

表3 PET-T SUVmax 別の患者背景

背景因子		PET-T high (SUVmax \geq 6.12)	PET-T low (SUVmax $<$ 6.12)	P 値
全症例		30	32	
年齢	平均 (範囲)	65.1 (34-74)	65.6 (51-82)	0.780
性別	男/女	23/7	26/6	0.658
占拠部位	上部/中部/下部	6/12/12	5/21/6	0.106
PET-T	平均 (範囲)	13.5 (6.12-31.1)	2.82 (2.0-6.04)	$<$ 0.001
郭清範囲	D2/D3	18/12	30/2	0.002
郭清リンパ節個数	平均 (範囲)	56.1 (18-138)	38.8 (19-72)	$<$ 0.001
転移リンパ節個数	平均 (範囲)	1.47 (0-8)	0.44 (0-6)	0.001
病理学的因子				
T因子	pT1/T2/T3	4/6/20	30/2/0	$<$ 0.001
N因子	pN0/N1/N2/N3	12/12/5/1	25/6/1/0	$<$ 0.001
M因子	pM0/M1	30/0	32/0	—
Stage	IA/IB/IIA/IIIB IIIA/IIIB/IIIC/IV	0/3/6/6 9/4/2/0	4/20/1/6 0/1/0/0	$<$ 0.001
組織学的因子				
分化度	G1/G2/G3	4/19/7	5/18/9	0.851
リンパ管浸潤 (ly)	0/1/2/3	15/11/3/1	25/6/1/0	0.116
静脈浸潤 (v)	0/1/2/3	28/1/1/0	31/1/0/0	0.580

G1 : well differentiated, G2 : moderately differentiated, G3 : poorly differentiated

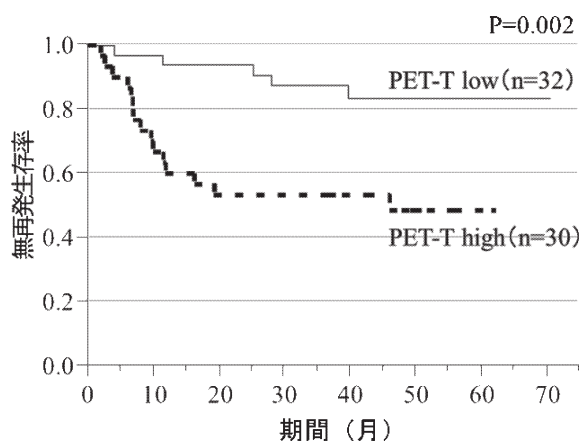


図4 PET-T SUVmax 6.12で層別化した無再発生存期間

($P=0.001$). また、PET-T low 群には pT3 症例はなく、pN 因子および pStage 共に PET-T high 群で有意に進行していた。しかし、組織学的分化やリンパ管侵襲、静脈侵襲には有意差はなかった。

PET-T SUVmax 別にみた無再発生存期間

無再発生存症例の観察期間は平均48.5カ月 (36.0カ月から70.5カ月) で、1年/3年/5年無再発生存期間は、PET-T low 群の93.8%/87.5%/83.3%に対し、PET-T high 群は60.0%/53.3%/48.5%と有意に不良であった ($P=0.002$) (図3)。

PET-T SUVmax 別にみた再発形式

PET-T low 群の再発は5例 (15.6%) に対し、

表4 PET-T SUVmax 別にみた再発形式

再発形式	PET-T high (n=30)	PET-T low (n=32)	P 値
局所再発	0	0	—
領域リンパ節再発	6 (20.0%)	1 (3.13%)	0.036
遠隔再発	12 (40.0%)	5 (15.6%)	0.032
遠隔リンパ節再発	3 (10.0%)	3 (9.68%)	0.934
播種性再発	2 (6.67%)	0	0.138
血行性臓器再発	9 (30.0%)	2 (6.25%)	0.014
全再発症例	15 (50.0%)	5 (15.6%)	0.004

PET-T high 群は15例 (50.0%) と有意に多くの症例に再発を認めた ($P=0.004$)。中でも、領域リンパ節や血行性臓器再発を多く認めた ($P=0.036$ および $P=0.014$) (表4)。

考 察

今回我々は切除可能食道癌症例を対象に、前回の報告で遠隔再発が多く予後不良で術前治療の対象とした PET-N (+) を除いた残りの PET-N (-) 症例における術前治療の対象症例を予後因子の面から検討した。多変量解析の結果、pT3 が PET-N (-) 症例における唯一の予後因子であり、pT3 予測に関する ROC 解析により PET-T SUVmax \geq 6.12であれば、感度100%、特異度76.2%で pT3 を術前に予測できることが明らかになった。予後に関しても、PET-T SUVmax \geq 6.12の PET-T high 症例はそれ以

下の PET-T low 症例に比し領域 LN や遠隔再発が多く予後不良であり、PET-N(-)かつ PET-T SUVmax \geq 6.12の症例は術前治療により再発予防が必要な予後不良症例であることが示唆された。一方、PET-N(-)かつ PET-T SUVmax $<$ 6.12の症例は5年 RFS が83.3%と pStage I の予後に近似し、術前化学療法による予後の上乘せ効果は乏しいと考えられた。

食道癌治療は、これまで根治切除率の向上や再発予防による予後改善を目指して積極的に術前治療が行われ、様々のレジメンの優劣が検討されてきた。最近のメタ・アナリシスでは、術前化学療法、術前化学放射線療法のいずれも予後を改善するという結果が報告されており¹⁰、進行食道癌に対しては術前治療+手術が標準的治療戦略となっている。しかし、術前治療の恩恵はどのレジメンを用いたとしても一部の奏効例に限られており¹¹、抗癌剤や放射線自体が毒性を有する治療であることを考慮すると、今後は適応の個別化による術前治療の質の向上を図るべきと考える。

根治切除された食道癌の予後因子としては、pN 個数^{12,13} や LN 転移比率 (pN 個数/郭清 LN 個数)^{14,15}、或いは総 LN 郭清個数^{16,17} が重要であるなどの多くの報告があるが、LN 郭清が徹底して行われる我が国においては、pN 個数が最も重要な予後規定因子である。しかし、この pN 個数の正確な術前診断は困難で、通常の進行度診断に基づいて術前治療の適応を判断するしかなく、JCOG9907以降の我が国では術前化学療法が切除可能の cStage II 以上の食道癌に対する標準治療として一律にガイドラインで推奨されているのが現状である¹。この点に関しては、PET-N(+)/(−)による診断が pN2 以上 (pN 個数 \geq 3) の術後再発高危険群の術前予測として、客観性、簡便性、そして信頼性の点で有用なであることは既に報告してきたとおりである⁶。現在、我々は切除可能食道癌に対する術前治療の個別化治療戦略として、まず PET-N 診断に基づいて術前化学療法の適応の個別化を図っている。

一方、PET-N(-)症例は92.0%が pN1 以下 (pN 個数 \leq 2) (内54.0%が pN0) で、pN2 (pN 個数 \geq 3) 以上が84.6%を占める PET-N(+)に比し有意に予後良好である⁶。しかし、pN0-1 症例であっても pT 因子が深くなるにつれて予後は低下し、Worldwide esophageal cancer collaboration (WECC) の多施設から集計されたデータによる食道癌手術単独の4627人を対象とした解析では、pN0M0 の5年生存率は pTis/T1/T2/T3=86%/79%/57%/48% であり、pT3 は予後不良であった¹⁸。また、別の報告では

pN1M0 になると pT3 のリスク調整後5年生存率は約20%前半と極めて予後不良である¹⁹。今回の検討でも、PET-N(-)の生存率を pT 因子で層別化すると pT3 症例は有意に低く、多変量解析でも pT3 は有意な予後不良因子であった ($P=0.014$)。つまり、PET-N(+)に続く術前治療の個別化の対象は pT3 と考えられた。

しかし、pT3 の正確な術前診断は造影 CT や EUS を用いても明確な基準はなく、主観的要素も大きいため困難である。そこで、食道腫瘍の大きさと正の相関を示し⁷、かつ客観的評価が可能な PET における FDG の集積値 : SUVmax による pT3 予測に対する診断能を検討した。ROC 解析で得られたカットオフ SUVmax 値は6.12で、pT3 全例を予測することが可能であった。この値で2群に層別化した比較では、PET-T high 群の平均 pN 個数は1.47個と2個以下であるにも関わらず半数が再発し、PET-T low 群に比し有意に予後不良であった。pN(+)症例は、PET-T low 群での7/32例 (21.9%) に対し、PET-T high 群は18/30例 (60.0%) と pN(+)率が高い上に、pN2 以上の症例も6例と多く、3領域郭清症例数および LN 郭清個数共に有意に多いにもかかわらず領域 LN および血行性臓器再発が約6倍または5倍と有意に多かった。腫瘍は深達度の進行と共に LN 転移や微少転移を高率に伴ってくると推測され、PET-N(-)といえども PET-T high を示す症例は systemic disease の状態であると考えられた。以上より、腫瘍活性を反映する PET-T SUVmax は主腫瘍の客観的な悪性度評価に基づいた予後予測として有用と考える。

PET-T SUVmax の予後因子としての有用性は、これまでもいくつかの報告がある。層別化する SUVmax 値は4.5^{20,21}、5²² 或いは6.6²³ と様々であるが、いずれも PET-T SUVmax high 群で有意に予後不良であった。しかし、WECC による4627人の手術単独治療の食道癌患者の解析では、pT 因子は pN0 症例など比較的予後のよい症例においては有用な予後因子だが、pN(+)などの予後不良の症例に関しては pN 個数がより強い予後因子であると述べている¹⁹。以上を考慮すると、まず pN(+)で予後不良の症例において pN 個数を反映する PET-N(+)診断で層別化し、次に半数以上の pN0 を含む pN 個数の少ない予後良好な症例の中で、予後不良群である pT 因子を反映する PET-T SUVmax \geq 6.12 をもって層別化する我々の術前治療の個別化は、食道癌外科手術の成績に基づいた合理的な治療戦略と考える。

ただ、本研究の問題点は、単一施設での少ない症

例数での検討であるという点である。JCOG9907以降我が国でも切除可能 Stage II/III食道癌に対しては術前化学療法が標準治療となった現在², 手術単独で予後比較を行う本研究を前向き試験で行うことは困難と考えている。しかし, 本研究は術前治療の適応を決定する重要なテーマであり, 術前に FDG-PET 検査を施行した術前無治療の根治切除症例のデータを多施設で集計し, 本研究結果の有用性と PET-T SUVmax のカットオフ値の妥当性を検証する必要がある。今後の課題は, PET-N(-)で PET-T SUVmax ≥ 6.12 の切除可能食道癌に対する術前治療の予後改善効果の検討である。再発形式からは遠隔再発を中心とした systemic disease と考えられ, 術前治療としては全身化学療法がその適応と考えられる。これに関しては, 多施設データ解析による本研究の検証と至適 PET-T SUVmax 値の決定が終了次第, 多施設による前向き研究で PET-N(-) and PET-T high 症例に対する術前化学療法の有用性を検討する予定である。

以上, FDG-PET を用いた予後予測に基づく術前治療の個別化戦略において, PET-N(+)での層別化に続く予後良好の PET-N(-)症例における予後不良の層別化因子を検討し報告した。PET-N(-)においても pT3 を示唆する PET-T SUVmax ≥ 6.12 の症例は再発率が高く, 予後不良で, 術前治療の対象症例と考えられた。術前治療は全例に有効なわけではなく, 毒性を有する治療であることを十分に認識し, 手術単独では予後不良の症例を選別して適応する個別化戦略を確立し, 術前治療の質の向上を図るのは我々の急務の課題と考える。

文 献

1. Ando N, et al. (2012) A Randomized Trial Comparing Postoperative Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and 5-Fluorouracil Versus Preoperative Chemotherapy for Localized Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Thoracic Esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 19: 68-74
2. Japanese Society for Esophageal Diseases. Guidelines for the clinical and pathologic studies on carcinoma of the esophagus. 10th ed. Tokyo: Kanehara; 2007.
3. Rice TW, Blackstone E, Rusch V (2010) A cancer staging primer: esophagus and esophagogastric junction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 139: 527-529
4. Barthet M, et al. (2007) Endoscopic ultrasound teaching and learning. *Minerva Med* 98: 247-251
5. Komori T, et al. (2003) Prognostic significance of the size of cancer nests in metastatic lymph nodes in human esophageal cancers. *J Surg Oncol* 82: 19-27
6. Yasuda T, et al. (2012) The impact of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography positive lymph nodes on postoperative recurrence and survival in resectable thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 19: 652-660
7. Higuchi I, et al. (2008) Lack of fluorodeoxyglucose 18 F 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
8. Shiozakial H, et al. (2001) Lymph node metastasis along the recurrent nerve chain is an indication for cervical lymph node dissection in thoracic esophageal cancer. *Dis Esophagus* 14: 191-196
9. Miyata H, et al. (2006) A prospective trial for avoiding cervical lymph node dissection for thoracic esophageal cancers based on intra-operative genetic diagnosis of micrometastasis in recurrent laryngeal nerve chain nodes. *J Surg Oncol* 93(6): 477-484
10. Sjoquist KM, et al. (2011) Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet oncol*, 12: 681-692
11. Malthaner R, et al. (2010) Preoperative or Postoperative Therapy for Resectable Oesophageal Cancer: an Updated Practice Guideline. *Clinical Oncology* 22: 250-256
12. Zhang H L, et al. (2010) The number of lymph node metastases influences survival and International Union Against Cancer tumor-node-metastasis classification for esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 23: 53-58
13. Kunisaki C, et al. (2010) Impact of lymph-node metastasis site in patients with thoracic esophageal cancer. *J Surg oncol* 101: 36-42
14. Liu Y P, et al. (2009) Prognostic value of lymph node metastases and lymph node ratio in esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 36: 155-159
15. Greenstein AJ, et al. (2008) Prognostic Significance of the Number of Lymph Node Metastases in Esophageal Cancer. *J Am Coll Surg* 206: 239-246
16. Altorki NK, et al. (2008) Total number of resected lymph nodes predicts survival in esophageal cancer. *Ann Surg* 248: 221-226
17. Peyre CG, et al. (2008) The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg* 248: 549-556
18. Rice TW, et al. (2009) Worldwide Esophageal Cancer Collaboration. *Dis Esophagus* 22: 1-8
19. Rice TW, Rusch VW, Ishwaran H, Blackstone EH, for the World Esophageal Cancer Collaboration (2010) Cancer of the esophagus and esophagogastric junction Data-driven staging for the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Cancer Staging Manuals. *Cancer* 116: 3736-3773

20. Kato H, et al. The Clinical Application of 18F-fluorodeoxyglucose Positron emission Tomography to Predict Survival in Patients With Operable Esophageal Cancer. *Cancer* 115 : 3196-3203
21. Rizk N, et al. (2006) Preoperative 18[F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography standardized uptake values predict survival after esophageal adenocarcinoma resection. *Ann Thorac Surg* 81 : 1076-1081
22. Brown C, et al. (2012) Accuracy of PET-CT in Predicting survival in patients with Esophageal Cancer. *World J Surg* 36 : 1089-1095
23. Cerfolio RJ, Bryant AS (2006) Maximum standardized uptake values on positron emission tomography of esophageal cancer predicts stage, tumor biology, and survival. *Ann Thorac Surg* 82 : 391-395