

原著 食道癌根治術（胸腔鏡下食道亜全摘術）後の 再発に対する放射線治療の検討

¹⁾ 昭和大学医学部生理学講座（生体調節機能学部門）

²⁾ 昭和大学医学部放射線医学講座（放射線治療学部門）

³⁾ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腫瘍放射線治療学分野

加藤 正子*^{1,2)} 岡部 尚行²⁾ 村上 幸三²⁾

小澤由季子²⁾ 新城 秀典²⁾ 吉村 亮一^{2,3)}

加賀美芳和²⁾ 泉崎 雅彦¹⁾

抄録：食道癌根治術後再発の生存期間中央値は5～10か月とされているが、長期生存や完治が得られる場合があり積極的な治療が望まれる。近年、再発部位に対する放射線治療は日常に行われるようになってきている。当院で放射線治療を施行した症例について、安全性の検討と、長期生存に関わる因子を解析した。胸腔鏡下食道亜全摘術（Video-Assisted Thoracic Surgery for Esophagus；VATS-E）後が施行された例のうち、2011年12月から2015年12月の期間に放射線治療が施行され、3月以上経過観察した24例を検討対象とした。再発診断時に遠隔転移を伴っていた例は除外した。放射線治療は、原則60 Gy以上を処方した。可能であれば化学療法を併用した。観察期間中央値12.5か月（2.5か月から47.3か月）、放射線治療単独13例、同時化学放射線治療11例中、照射野内外とも制御7例、照射野内非制御4例、照射野外非制御11例、照射野内外とも非制御2例であった。手術標本での転移リンパ節が3個までの群は、4個以上に比べて有意に生存率が高かった。また、吻合部再発や、領域内に単発のリンパ節が再発していた群では、領域内に複数のリンパ節再発があった群に比べて生存率が高かった。照射野内が制御された群、化学療法同時併用群、非制御の診断時に遠隔転移を伴わない群では、有意差はないものの、生存期間が延長する傾向にあった。食道癌の初回治療においては、同時化学放射線治療は、放射線単独に比べ有意に生存率を向上させる。そのため、再発例でも、同時化学放射線治療は有効である可能性が考えられる。有害事象は許容範囲内であり、比較的安全に治療遂行できた。食道癌根治手術後局所・領域リンパ節再発に対して、同時化学放射線療法が勧められる治療であることが示唆された。

キーワード：食道癌術後、同時化学放射線治療、放射線治療、術後再発、局所再発

食道癌根治術後の再発は、本邦では28～47%に認められ、その生存期間中央値は5～10月とされ予後不良である。再発部位は、リンパ節・局所再発は22～68%、遠隔臓器転移は12～51%に生じ、両者の複合再発も7～27%に見られる¹⁾。

近年、リンパ節や吻合部などの限局する再発に対して、根治線量の放射線治療や化学療法の有効性及び安全性が検討され²⁻⁴⁾、日常診療として行われるようになってきている。中には長期生存する例も認められ、積極的な治療が望まれる^{1,5)}。

当科でも同様に放射線治療を施行し、重篤な有害事象なく比較的長期に生存する例も経験している。今回、その有効性及び安全性とともに、予後因子について検討した。

研究方法

1. 対象

当院放射線治療科で2011年12月から2015年12月までに放射線治療を施行した患者のうち、食道癌根治術後に吻合部やリンパ節などの局所・領域に限

*責任著者

局した再発を来した例を対象とした。再発診断時に遠隔転移を認めた例は除外した。

再発診断は造影CT画像と内視鏡検査を主体とし、吻合部再発の場合は全例で病理診断を行い確定診断した。造影検査が困難な場合は、非造影CTを代用とした。FDG-PET/CT画像がある場合は参照したが、必須とはしていない。造影CT困難例や、判断が難しい例で追加を考慮するに留まった。嚥下困難や疼痛などの関連する症状があれば、診察所見を参考とした。これらを踏まえ治療方針を検討し、決定した。全身状態などにより、可能であれば化学療法を同時に併用した。

2. 放射線治療と化学療法

臨床的標準体積 (Clinical Target Volume ; CTV) は、画像所見などから判断した局所とし、適切なマージンをとって三次元治療計画を作成した。6 MVあるいは10 MVのX線を用い、1日1回、週5日法で照射を行った。1回線量は2 Gyで、化学療法併用では60 Gy、放射線治療単独では66 Gyの処方原則とした。化学療法はcisplatinあるいはnedaplatinとfluorouracilの2剤を用いた。

3. 経過観察

一連の治療終了後は、1か月から3か月ごとの診察と、3か月から6か月ごとCT画像検査や内視鏡検査により経過観察を行った。吻合部再発例では、内視鏡下で生検して病理診断を行った。観察期間中に再発が確認されなかった場合を制御とし、画像あるいは病理診断により、治療部位の増大や遠隔転移のいずれかを認めた場合を非制御と定義した。死亡あるいは追跡不能まで、有害事象の有無を確認した。有害事象の評価は、有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (略称: CTCAE v4.0-JCOG) に基づいて行った。

4. 解析項目

年齢、性別、pT stage、転移リンパ節の個数、術後から再発までの期間、再発部位が単発・複数かどうか、再発形式、同時化学療法併用の有無、照射野内・外の制御、遠隔転移の有無が、生存期間に影響するかについて単変量解析を行い検討した。

結 果

放射線治療終了後3か月以上経過観察した24例を対象とした。年齢中央値は69.5歳(範囲:55歳か

ら82歳)、男性19例、女性5例であった。全例に胸腔鏡補助下食道亜全摘術が行われており、術後病理診断は、扁平上皮癌23例、腺癌1例、pT1b(SM2)2例、pT1b(SM3)2例、pT2(MP)10例、pT3(AD)10例、pN0/N1/N2/N3はそれぞれ3/7/13/1例であった。手術施行から再発診断時までの期間中央値は10.7か月(範囲:4.2か月から47.7か月)だった。再発形式は吻合部2例、リンパ節22例(鎖骨上1例、縦隔18例、腹部1例、鎖骨上と腹部1例、縦隔と腹部1例)であった。再発後の治療は、放射線治療単独13例、化学療法同時併用11例であった。同時に複数領域のリンパ節転移があれば、それぞれに対して照射を行った。化学療法は1コースから2コース行われ、放射線治療は全例で完遂された(表1)。

観察期間中央値は12.5か月(範囲:2.5か月から47.3か月)だった。観察期間中に、照射野内が制御されたのは17例で、制御されなかったのは7例であった。照射野内が制御された17例のうち、他部位に再発がないのは6例、照射野外の領域リンパ節に再発したのは7例、遠隔転移4例(肺、肝臓、脾臓、臀部筋肉内のそれぞれ1例ずつ)であった。2016年1月の時点での転帰は、死亡7例、転院11例、経過観察中6例で、1年生存率70.6%、2年生存率33.5%、3年生存率22.3%となった(図1)。

単変量解析の結果は表2に示した。手術標本での転移リンパ節が3個までの群は、4個以上に比べて有意に生存率が高かった。また、吻合部再発や、領域内に単発のリンパ節が再発していた群では、領域内に複数のリンパ節再発があった群に比べて生存率が高かった。照射野内が制御された群、化学療法同時併用群、非制御の診断時に遠隔転移を伴わない群では、有意差はないものの、生存期間が延長する傾向にあった(図2)。

有害事象に関しては、Grade 3以上は、白血球減少3例、食思不振2例、悪心1例、心不全1例だった。白血球減少の3例、心不全を来した例は、いずれも化学療法を同時に併用したものであった。

考 察

食道癌根治術後再発に対する放射線治療では、照射野内が制御されていること、化学療法の同時併用、その後の経過で遠隔転移を伴わないことが生存期間を延長する傾向があることが分かった。照射野

表 1 患者背景

年齢		病理	
中央値	69.5	扁平上皮癌	23
幅	55-82	腺癌	1
性別		再発部位	
男性	23	吻合部	2
女性	1	鎖骨上リンパ節	2
pT		縦隔リンパ節	19
T1b	4	腹部リンパ節	3
T2 (MP)	10	(複数同時)	2
T3 (AD)	10	Performance Status	
pN		0	10
N0	3	1	13
N1	7	2	0
N2	13	3	1
N3	1	治療方針	
p Stage (UICC2009)		同時化学放射線治療	11
I A	2	放射線治療単独	13
II A	1		
II B	5		
III A	8		
III B	7		
III C	1		

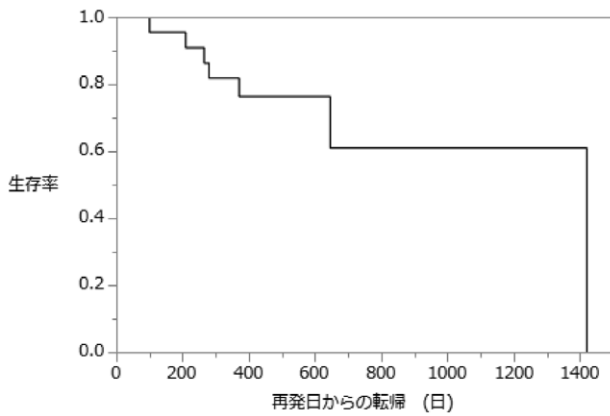


図 1 生存率

内が制御されていたにもかかわらず遠隔転移を認められた4例の生存期間中央値は12.3か月だった。2例は1年程度で死亡、2例は経過観察中で、化学療法のみが継続されている。照射野内は制御されたままであり、これらの症例から、遠隔臓器転移を減らすことが予後の改善につながる可能性が考えられる。実際、今回と同様の症例への治療に同時化学放射線療

法が有用であるとする報告は複数あり²⁻⁷⁾、治療選択肢の一つである⁸⁾。先行研究での1年生存率は52～60.6%^{5,6)}、5年生存率は24～39%^{4,6,7)}となっている。また、当院では食道癌手術において胸腔鏡を用いた鏡視下手術を行っているという特徴がある。従来の開胸手術と比較して合併症が低減され、患者への侵襲が少ないとされている⁹⁾。しかし食道癌の鏡視下手術は一定の技術が必要なこともあり⁹⁾、施設により開胸術が行われることも多い。これまで、胸腔鏡下手術後の再発のみを対象とした放射線治療の報告はない。本研究の1年生存率は70.6%、2年生存率は33.5%、3年生存率は22.3%であり、経過観察期間が短いものの、手術方法は異なっても先行する同様の研究結果と類似した生存率を示している。

また、一般に、同時化学放射線治療が標準治療とされる疾患には、中咽頭癌¹⁰⁾、肺癌¹¹⁾、肛門管癌¹²⁾、子宮頸癌¹³⁾がある。そのほか、局所進行頭頸部癌では、放射線の増感剤として化学療法を同時併用することがある。食道癌の初回根治治療においても同様

表 2 予後因子

	n	log-rank p value		n	log-rank p value
年齢		0.596	再発部位数		0.0302
≤ 65	4		単発	12	
> 65	20		多発	12	
性別		0.943	再発形式		0.724
男性	23		吻合部	2	
女性	1		リンパ節	22	
pT		0.384	治療方針		0.470
pT1-2	14		同時化学放射線治療	11	0
pT3-4	10		放射線治療単独	13	
pN 個数		0.0088	制御の有無		
0-3	13		照射野内外とも制御	7	
≥ 4	11		照射野内非制御, 外制御	4	
術後から再発までの期間		0.567	照射野内制御, 外非制御	11	
< 6 か月	6		照射野内外とも非制御	2	
≥ 6 か月	18				

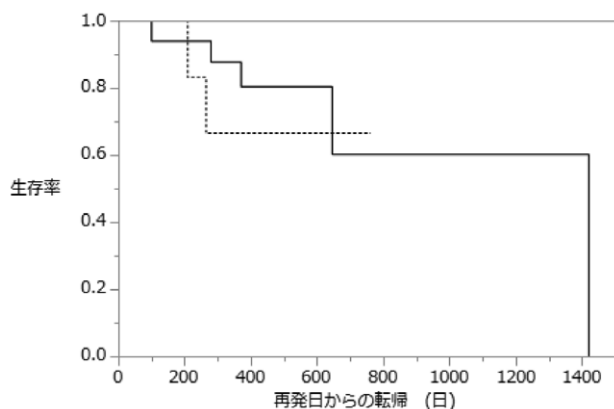


図 2 同時化学放射線治療と放射線治療単独の生存率
実線は同時化学放射線治療, 点線は放射線治療単独を示す。
同時化学放射線治療の方が放射線治療単独に比べ生存率が高い傾向にある。

に, 同時化学放射線治療が標準治療の一つであり¹⁴⁾, 放射線単独に比べ有意に生存率を向上させる¹⁵⁻¹⁷⁾. さらに, ステージ I 食道癌への同時化学放射線治療は手術に遜色ない高い制御率が得られており¹⁷⁾, 化学療法の同時併用は腫瘍制御に効果がある. そのため, 同じ食道癌への治療である点において, 今回のような手術後の再発例へも同時化学放射線治療の担う役割は大きいと考えられる. 近年では, 腫瘍への

線量増加と危険臓器の線量低減を図るため, 化学療法と併用で強度変調放射線治療による寡分割照射を試みる報告もあり¹⁸⁾, 化学療法同時併用を前提とした放射線治療の方法が検討されている.

さらに本研究では, リンパ節転移と生存期間に関わりを認めた. 手術検体での所属リンパ節転移の個数が 0 から 3 個と少ない例や, 再発診断時の領域内転移が単発であった場合は有意に長期生存する結果となった. 食道癌の病期は, 腫瘍の深達度, リンパ節転移の部位や個数, 遠隔転移の 3 つの点から診断される. 一般に用いられているものに TNM 分類と癌取り扱い規約がある. たとえば TNM 分類では, 所属リンパ節を腹腔動脈リンパ節や頸部食道傍リンパ節を含む食道のリンパ流領域にあるリンパ節と定義し, 原発部位に関わらず個数で分類している¹⁹⁾. リンパ節数が多ければ, より進行した病期となる. 癌取り扱い規約では, 原発巣の占拠部位によってリンパ節群を設定し病期分類を行っている²⁰⁾. 複数のリンパ節群では進行期とされる. 今回の再発に対する治療成績でも, 手術時に転移していたリンパ節の個数が予後と有意に関わっていた. 加えて, 再発領域内に複数のリンパ節転移がある場合に有意に予後が不良であった. 根治術後再発でも, リンパ節転移所見と予後との相関があり, すでに広く用いられて

いる病期分類と一致する結果となった。

本研究では、観察打ち切り例が24例中11例と約半数に近い。追跡不能となった患者の多くは、局所非制御や遠隔転移などに伴い全身状態が悪化し、より緩和的な治療を要する状態となつての転院だった。また、遠方から手術を受けに来られ、その後経過観察されていた患者も少なからずおり、地元の病院での加療継続のため早い段階から転院に至っていた。そのため、生存期間や晩期有害事象の評価には限界がある。また、再発部位や転移の程度、全身状態といった患者背景はさまざまである。単施設での検討では、症例数が決して多くなく、後ろ向き研究での報告が主体となっている。今後は、複数の施設での検討などの研究デザインが必要と考える。

食道癌根治手術後局所・領域リンパ節再発に対する放射線治療を検討した結果、照射野内が制御された例あるいは同時化学療法併用例で生存割合が高い傾向があった。また、転移リンパ節個数が3個以下や単発での転移例が長期に生存していた。有害事象は許容範囲内であり、比較的安全に治療遂行できた。食道癌根治手術後局所・領域リンパ節再発に対しては、同時化学放射線療法が有用であることが示唆された。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本食道学会編. 再発食道癌の治療. 食道癌診断・治療ガイドライン. 2012年4月版. 東京: 金原出版; 2012. pp82-85.
- 2) Nishimura Y, Koike R, Nakamatsu K, *et al.* Concurrent chemoradiotherapy with protracted infusion of 5-FU and cisplatin for postoperative recurrent or residual esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2003;33:341-345.
- 3) Nemoto K, Ariga H, Kakuto Y, *et al.* Radiation therapy for loco-regionally recurrent esophageal cancer after surgery. *Radiother Oncol.* 2001;61:165-168.
- 4) Jingu K, Matsushita H, Takeda K, *et al.* Long-term results of radiotherapy combined with nedaplatin and 5-fluorouracil for postoperative loco-regional recurrent esophageal cancer: update on a phase II study. *BMC Cancer* (Internet). 2012;12:542. (accessed 2015 Dec 1) <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-12-542>
- 5) Jingu K, Nemoto K, Matsushita H, *et al.* Results of radiation therapy combined with nedaplatin (cis-diammine-glycopolatinum) and 5-fluorouracil for postoperative locoregional recurrent esophageal cancer. *BMC Cancer* (Internet). 2006;6:50. (accessed 2015 Dec 1) <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-6-50>
- 6) Maruyama K, Motoyama S, Anbai A, *et al.* Therapeutic strategy for the treatment of postoperative recurrence of esophageal squamous cell carcinoma: clinical efficacy of radiotherapy. *Dis Esophagus.* 2011;24:166-171.
- 7) Jingu K, Ariga H, Nemoto K, *et al.* Long-term results of radiochemotherapy for solitary lymph node metastasis after curative resection of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:172-177.
- 8) 室伏景子, 小塚拓洋. 食道癌に対する術後照射と再発癌の照射. 医のあゆみ. 2008;227:719-722.
- 9) 大塚耕司, 村上雅彦, 五藤 哲, ほか. 食道癌に対する胸腔鏡下手術. 昭和医会誌. 2011;71:10-14.
- 10) 日本放射線腫瘍学会編. 中咽頭癌. 放射線治療計画ガイドライン 2012年版. 東京: 金原出版; 2012. pp94-97.
- 11) 日本放射線腫瘍学会編. 非小細胞肺癌. 放射線治療計画ガイドライン 2012年版. 東京: 金原出版; 2012. pp123-128.
- 12) 日本放射線腫瘍学会編. 肛門癌. 放射線治療計画ガイドライン 2012年版. 東京: 金原出版; 2012. pp157-160.
- 13) 日本放射線腫瘍学会編. 子宮頸癌. 放射線治療計画ガイドライン 2012年版. 東京: 金原出版; 2012. pp195-205.
- 14) 日本食道学会編. 化学放射線療法. 食道癌診断・治療ガイドライン. 2012年4月版. 東京: 金原出版; 2012. pp63-69.
- 15) Copper JS, Guo MD, Herskovic A, *et al.* Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA.* 1999;281:1623-1627.
- 16) Kato K, Muro K, Minashi K, *et al.* Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for stage II-III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:684-690.
- 17) Kato H, Sato A, Fukuda H, *et al.* A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical

- Oncology Group Study (JCOG 9708). *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39:638-643.
- 18) 赤木由紀夫, 小山 矩, 直樹邦夫, ほか. 食道癌術後リンパ節転移に対する化学療法を併用した画像誘導強度変調放射線治療. *臨放*. 2014;59:973-982.
- 19) UICC 日本委員会, TNM 委員会訳. 食道と胃接合部 (ICD-O C15) 食道胃接合部 (C16.0) を含む. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH 編. TNM 悪性腫瘍の分類. 第7版 日本語版. 東京: 金原出版; 2010. pp63-68.
- 20) 日本食道学会編. 転移の記載. 臨床・病理食道癌取り扱い規約. 第11版. 東京: 金原出版; 2015. pp10-20.
- 21) 日本食道学会編. 進行度. 臨床・病理食道癌取り扱い規約. 第11版. 東京: 金原出版; 2015. pp10-20.

RADIOTHERAPY AND CHEMORADIOTHERAPY TO POSTOPERATIVE LOCO-REGIONAL RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER TREATED WITH VIDEO ASSISTED THORACIC SURGERY OF ESOPHAGUS (VATS-E)

Masako KATO^{1,2)}, Naoyuki OKABE²⁾, Kouzou MURAKAMI²⁾,
Yukiko OZAWA²⁾, Hidenori SHINJO²⁾, Ryoichi YOSHIMURA^{2,3)},
Yoshikazu KAGAMI²⁾ and Masahiko IZUMIZAKI¹⁾

¹⁾ Department of Physiology, Showa University School of Medicine

²⁾ Department of Radiology, Division of Radiation Oncology, Showa University School of Medicine

³⁾ Department of Radiation Therapeutics and Oncology, Tokyo Medical and Dental University

Abstract — The mean survival time with any recurrence of postoperative esophageal cancer ranges from 5 to 10 months. However, some patients live longer and sometimes cancer is cured, so treatment with curative intent was selected recently. Radiotherapy to loco-regional recurrence was performed as daily practice. The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of radiotherapy (RT) or chemoradiotherapy (CRT) to such patients and analyze the factors of long survival. From December 2011 to December 2015, 24 patients with loco-regional recurrence after Video Associated Thoracic Surgery of Esophagus were selected. Patients with distant metastasis were eliminated. Recurrent tumor was described as a target volume with margins, irradiated with a dose of 60 Gy in 30 fractions by CRT and 66 Gy in 33 fractions by RT. Chemotherapy was added for patients with good condition. The mean follow-up time was 12.5 months (from 2.5 to 47.5 months); 12 patients were treated with RT, and the other 12 with CRT. Of the 24, 7 were controlled within both RT field and distant, 4 were uncontrolled in RT field but had no metastasis, 11 were controlled within RT field but had distant metastasis, 2 were uncontrolled both RT field and distant. Toxicities of more than grade 3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0) were decreased white blood cells and anorexia in CRT patients, but all toxicities were tolerated. Patients who had from 0 to 3 lymph node metastasis lived longer than those had more than 4 lymph node metastasis. Six patients were controlled and lived more than 1 year. RT or CRT might relate to long survival. In particular, CRT tended to live longer than RT alone. Therefore, CRT is one of the recommended therapies.

Key words: esophageal cancer, loco-regional recurrent, postoperative, chemoradiotherapy, radiotherapy

[受付: 2月3日, 受理: 2月5日, 2016]