

主論文 昭和学会雑誌 第76巻 第3号 平成28年6月 掲載予定
食道癌根治術(胸腔鏡補助下食道亜全摘術)後の再発に対する放射線治療の検討

著者名 責任著者* 加藤正子*¹⁾²⁾

共同研究者

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⁾

- 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

抄録

食道癌根治術後再発の生存期間中央値は5-10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的に行われるようになっていく。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。

胸腔鏡補助下食道亜全摘術(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60Gy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月(2.5月から47.3月)、放射線治療単独11例、同時化学放射線治療13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%にみられる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や安全性が検討され^{2,3,4)}、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、その有効性や安全性とともに、予後因子について検討した。

方法と対象

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。6MVあるいは10MV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2Gyで、化学療法併用では60Gy、放射線治療単独では66Gyの処方を原則とした。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 月(範囲:2.5 月から 47.3 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,Grade3 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。照射野内が制御されていたにもかかわらず、遠隔転移を認めた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、遠隔臓器転移を減らすことが予後を改善する可能性があり、化学療法の併用が勧められる。また同時化学放射線療法を有用とする報告はすでにあるが^{2,4,6,8}、後ろ向き研究が主体で、根治術後の再発例に対する化学放射線治療の有効性に対する高いレベルのエビデンスは乏しい。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^{9,10}。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。

今回、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り転院した。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、観察打ち切り例が最も多く、生存期間や晩期有害事象の評価には限界がある。

結語

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。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勧められる治療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) 特定非営利活動法人 日本食道学会編. 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.
- 2) Nishimura Y, Koike Y, 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: 341-5.
- 3) Nemoto K, Ariga H, Kakuto Y *et al.* Radiation therapy for loco-regionally recurrent esophageal cancer after surgery. *Radiotherapy and Oncology*. 2001; 61: 165-8.
- 4) Jingu K, Matsushita H, Takeda K, *et al.* Long-term bresults of radiotherapy combined with nedaplatin and 5-fluorouracil for postoperative loco-regional recurrent esophageal cancer: update on a phase II study. *BMC Cancer*. 2012; 12: 542. Published online 2012 Nov 22.
- 5) 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. 医学のあゆみ. 2008; Vol. 227 No.9:719-722.
- 6) Jingu K, Nemoto K, Matsushita H *et al.* Results of radiation therapy combined with nedaplatin and 5-fluorouracil for postoperative locoregional recurrent esophageal cancer. *BMC Cancer*. 2006; 6: 50-9.
- 7) K. Maruyama, S. Motoyama, A. Anbai, *et al.* Therapeutic strategy for the treatment of postoperative recurrence of esophageal squamous cell carcinoma: clinical efficacy of radiotherapy. *Dis Esophagus*. 2011; 24(3):166-171.
- 8) 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. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2012; 83(1): 172-177.
- 9) 特定非営利活動法人 日本食道学会編. 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.
- 10) 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. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2011; 81(3): 684-690.

表 1 患者背景

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

表 2 予後因子

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

図1 生存率

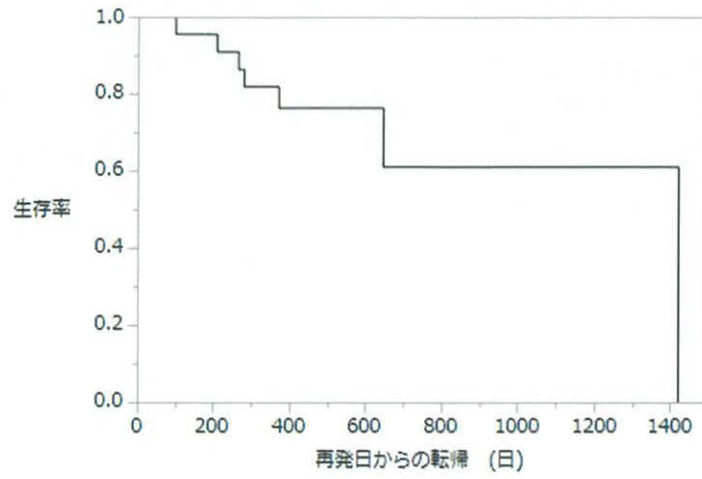
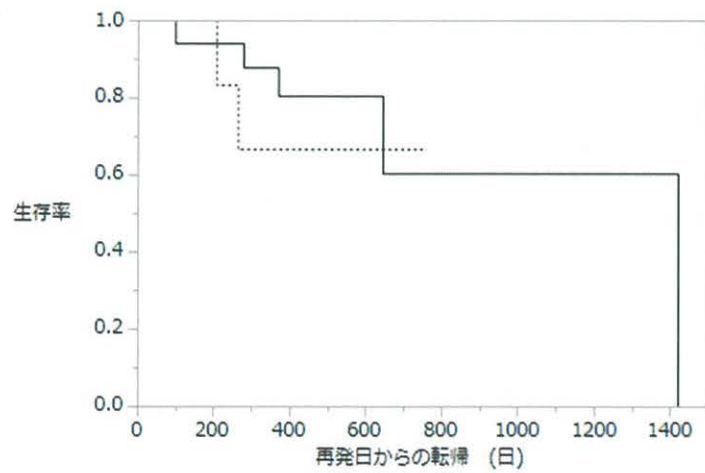


図2 同時化学放射線治療と放射線治療単独の生存率



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ほうが放射線治療単独に比べ生存率が高い傾向にある。

Title: Radiotherapy and chemoradiotherapy to postoperative loco-regional recurrent esophageal cancer treated with Video Associated Thoracic Surgery of Esophagus (VATS-E)

Masako Kato ¹⁾²⁾

Naoyuki Okabe ²⁾

Yukiko Ozawa ²⁾

Kouzou Murakami ²⁾

Hidenori Shinjo ²⁾

Ryoichi Yoshimura ²⁾³⁾

Yoshikazu Kagami ²⁾

Masahiko Izumizaki ²⁾

- 1) Showa University School of Medicine Department of Physiology
- 2) Showa University School of Medicine Department of Radiology Division of Radiation Oncology
- 3) Tokyo Medical and Dental University Department of Radiation Therapeutics and Oncology

The purpose of this study was to evaluate the efficacy and the safety of Chemoradiotherapy(CRT) and Radiotherapy(RT) to postoperative loco-regional recurrent esophageal cancer. And also to analyze the factors of life expectancy. From December 2011 to December 2015, 24 patients with loco-regional recurrence after Video Associated Thoracic Surgery of Esophagus (VATS-E) were selected. All patients were treated with RT alone or CRT with curative intent. Recurrent tumor was described as a target volume with margins, irradiated of a dose of 60Gy in 30 fractions by CRT and 66Gy in 33 fractions by RT. The regimen of chemotherapy were Cisplatin or Nedaplatin and Fluorouracil. Patients who were treated with CRT, kept good control of irradiated field and had no distant metastasis tend to alive longer. Toxicities were within the acceptable range. Locoregeonal metastasis and Chemoradiotherapy was suggested to be effective and feasible to control loco-regional recurrent esophageal cancer treated with VATS-E.

Key wards esophageal cancer, loco-regional recurrent, postoperative, chemoradiotherapy, radiotherapy