

博士論文

食道癌根治治療後の再発に対する救済治療戦略

切通 智己

食道癌根治治療後の再発に対する救済治療戦略

東京大学大学院 博士課程 医学系研究科

生体物理医学専攻

指導教員 中川 恵一

切通 智己

# 目次

要旨.....	4
略語一覧.....	5
<b>第1章 序論</b>	
1.1 食道癌について.....	7
1.2 食道癌の病期分類.....	8
1.3 食道癌の診断・治療.....	9
1.4 再発食道癌に対する治療.....	11
1.5 食道癌に対する放射線治療の進歩と課題.....	12
1.6 当研究の目的.....	19
<b>第2章 研究1：食道癌術後再発に対する救済化学放射線療法</b>	
2.1 研究対象と方法.....	20
2.2 結果.....	24
2.3 考察.....	40
2.4 結論.....	53

## 第 3 章

### 研究 2 : 食道癌の根治的化学放射線療法後の救済手術

3.1 研究対象と方法.....	54
3.2 化学放射線療法後の手術適応.....	55
3.3 結果.....	58
3.4 考察.....	71
3.5 結論.....	77
第 4 章 本論文のまとめ.....	78
謝辞.....	79
参考文献.....	80

## 要旨

食道癌は予後不良の癌のひとつであり、初回治療後の再発も少なくない。しかしながら、治療後再発に対する救済治療法について確立された見解は示されていない。本研究の目的は、当院における食道癌の根治的治療後再発に対する救済治療における治療成績をまとめ、救済治療における予後因子を明らかにし、食道癌治療全体としての治療成績向上をはかることである。食道癌診療における放射線治療の立場から、術後再発に対する救済化学放射線療法を行った 73 症例と、根治的放射線治療後の救済手術を行った 50 症例について後ろ向きに分析し、救済化学放射線療法について併用化学療法レジメンに NDP / S-1 を用いること、救済手術については手術時の全身状態が良好であることがそれぞれ生命予後に影響する因子であることが示された。術後再発症例に対する救済化学放射線療法により長期生存を認めた症例もあり、適切な症例選択が必要である。また、根治的化学放射線療法後においては、治療後の残存・再発診断の限界がうかがわれた。臨床的残存が疑われた症例については早期の救済手術導入や補助化学療法の追加によって生存延長につながる可能性があると考えられた。

## 略語一覧

略語	正式表記	日本語表記
<sup>18</sup> F-FDG	<sup>18</sup> F-fluorodeoxyglucose	<sup>18</sup> F-フルオロデオキシグルコース
3D-CRT	three-dimensional conformal radiotherapy	3次元放射線治療
5-FU	5-fluorouracil	5-フルオロウラシル
Ae	abdominal esophagus	腹部食道
AIC	Akaike's information criterion	赤池情報量基準
BED	biological effective dose	生物学的等価線量
BIC	Baysian information criterion	ベイズ情報量基準
BSC	best supportive care	ベストサポーターティブケア
CDDP	cisplatin / cis-diamminedichloro-platinum(II)	シスプラチン
Ce	cervical esophagus	頸部食道
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏功
CRT	chemoradiotherapy	化学放射線療法
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語基準
CTV	clinical target volume	臨床的標的体積
dCRT	definitive chemoradiotherapy	根治的化学放射線療法
DVH	dose volume histogram	線量体積ヒストグラム
eGFR	estimate glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ENI	elective nodal irradiation	予防的リンパ節照射
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
EUS	endoscopic ultrasonography	超音波内視鏡検査
FIF	field-in-field	フィールドインフィールド
GTV	gross tumor volume	肉眼的腫瘍体積
Gy	grey	グレイ
HIS	hospital information system	病院情報システム
HR	hazard ratio	ハザード比
ICRU	International Commission on Radiation Units	国際放射線単位
IFRT	involved field radiation therapy	腫瘍進展範囲に限局した放射線治療
IM	internal margin	体内マージン
IMRT	intensity-modulated radiotherapy	強度変調放射線治療
ITV	internal target volume	体内標的体積
KPS	Karnofsky performance status	カルノフスキーの一般全身状態スコア
LC	local control	局所制御
Lt	lower thoracic esophagus	胸部下部食道
MLD	mean lung dose	平均総肺線量
MM	muscularis mucosae	粘膜筋板
MST	median survival time	生存期間中央値
Mt	middle thoracic esophagus	胸部中部食道

略語	正式表記	日本語表記
NA	not applicable / not available	該当なし
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米がんセンターネットワーク
NDP	nedaplatin / cis-diammineglycolatoplatinum	ネダプラチン
OAR	organ at risk	リスク臓器
OS	overall survival	全生存
pCR	pathological complete response	病理学的完全奏功
PD	progressive disease	病態進行
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	progression free survival	無増悪生存
PR	partial response	部分奏功
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PTV	planning target volume	計画標的体積
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がん治療効果判定
RT	radiotherapy / radiation therapy	放射線治療
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group	米国腫瘍放射線治療グループ
ScCC	squamous cell carcinoma	扁平上皮癌
sCRT	salvage chemoradiotherapy	救済化学放射線療法
SD	stable disease	不変
SM	submucosal layer	粘膜下層
SUV	standardized uptake value	
UICC	Union for International Cancer Control	国際対がん連合
Ut	upper thoracic esophagus	胸部上部食道

# 第 1 章

## 序論

### 1.1 食道癌について

本邦における、2016年の悪性新生物による死亡数は372,986人であり、そのうち食道癌による死亡は11,483人と全体の3.1%を占める [1]。日本食道学会による食道癌全国登録 [2] によると、2010年の食道癌切除患者の大部分は扁平上皮癌であり(86.0%)、その他に腺癌(4.5%)、バレット腺癌(2.0%)、腺扁平上皮癌(0.6%)などが続く。日本を含むアジア圏では扁平上皮癌が多く、腺癌が半分強を占める欧米と対照的である。食道扁平上皮癌は、喫煙や飲酒、Plummer-Vinson症候群、萎縮性胃炎、遺伝子異常(17qヘテロ接合性の消失など)、アカラシア、N-ニトロソ化合物・ビンロウ・熱い飲食物の摂取、ヒトパピローマウイルス感染、口腔内不衛生などがリスク因子として報告されているほか、経口ビスホスホネート剤や放射線治療、硬化療法といった医原性発癌も報告されており、頭頸部癌との併発も少なくない [3-24]。

## 1.2 食道癌の病期分類

食道癌の病期分類は、日本食道学会による食道癌取扱い規約 [25] や米国 Union for International Cancer Control (UICC) による TNM 分類等が用いられているが、本研究では UICC TNM 第 8 版に準拠する [26] (表 1)。

表 1. UICC TNM 第 8 版による食道癌 TNM 臨床分類

### TNM臨床分類

T - 原発腫瘍		臨床病期			
TX	原発腫瘍の評価が不可能	0期	Tis	N0	M0
T0	原発腫瘍を認めない	I期	T1	N0、N1	M0
Tis	上皮内癌 / 高度異形成	II期	T2	N0、N1	M0
T1	粘膜固有層、粘膜筋板、または粘膜下層に浸潤する腫瘍		T3	N0	M0
	T1a 粘膜固有層または粘膜筋板に浸潤する腫瘍	III期	T1、T2	N2	M0
	T1b 粘膜下層に浸潤する腫瘍		T3	N1、N2	M0
T2	固有筋層に浸潤する腫瘍	IVA期	T4a、T4b	N0、N1、N2	M0
T3	外膜に浸潤する腫瘍		Tに関係なく	N3	M0
T4	隣接構造に浸潤する腫瘍	IVB期	Tに関係なく	Nに関係なく	M1
	T4a 胸膜、心膜、奇静脈、横隔膜または腹膜に浸潤する腫瘍				
	T4b 大動脈、椎体、気管など他の隣接構造に浸潤する腫瘍				
N - 領域リンパ節		病理学的病期			
NX	領域リンパ節の評価が不可能	0期	Tis	N0	M0
N0	領域リンパ節転移なし	IA期	T1a	N0	M0
N1	1~2個の領域リンパ節転移	IB期	T1b	N0	M0
N2	3~6個の領域リンパ節転移	IIA期	T2	N0	M0
N3	7個以上の領域リンパ節転移	IIB期	T1	N1	M0
			T3	N0	M0
		IIIA期	T1	N2	M0
			T2	N1	M0
M - 遠隔転移		IIIB期	T2	N2	M0
M0	遠隔転移なし		T3	N1、N2	M0
M1	遠隔転移あり		T4a	N0、N1	M0
		IVA期	T4a	N2	M0
			T4b	Nに関係なく	M0
			Tに関係なく	N3	M0
		IVB期	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

### 1.3 食道癌の診断・治療

米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) や欧州臨床腫瘍学会 European Society for Medical Oncology (ESMO) がガイドラインを作成している [27-28] ほか、本邦においても日本食道学会による食道癌診療ガイドライン [29] が発刊されており、日常臨床ではそれに則った治療が行われている。

組織型により分類や推奨される治療法に一部差異があるが、ここでは特記のない限り食道扁平上皮癌について述べる。

食道癌の治療方針決定には、内視鏡検査、頸部・胸部・腹部 CT (computed tomography) 検査、 $^{18}\text{F}$ -FDG-PET ( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography) 検査などによる臨床病期の評価を行う必要がある。早期症例において治療選択の判断は壁深達度の評価が重要であり、拡大内視鏡や超音波内視鏡 (Endoscopic ultrasonography ; EUS) を用いた評価が推奨されている [27-28, 30] 。

T1a (粘膜筋層 (muscularis mucosae ; MM) 浸潤) N0 までの病変であれば、内視鏡的切除 (ESD (endoscopic submucosal dissection) および EMR (endoscopic mucosal resection)) による根治が望めるが、食道抜去術、化学放射線療法 (chemoradiation ; CRT)、放射線療法 (radiotherapy / radiation therapy ; RT) も適応となる。T1b (粘膜下層 (submucosal layer ; SM) 浸潤) 以上になるとリンパ節への

転移頻度が増すため、より侵襲的となる食道切除術や術前 CRT 後の食道切除術の適応となり、耐術能のない症例や頸部食道癌の症例では根治的化学放射線療法 (definitive chemoradiation / dCRT) が適応となり、T4b では dCRT、化学療法が推奨されている [27]。

本邦においては食道癌全体として初回治療で手術が行われることが多い (61.9%) ものの、術後再発率も少なくない [2]。また、近年では切除可能な食道癌であっても初回治療として化学放射線療法が行われる機会が増えてきているが手術同様に治療後再発も多く、こうした治療後の再発に対する救済治療が課題となっている。

初回治療が内視鏡的切除・根治手術・dCRT のいずれにおいても、経過観察による再発や転移病変の検索が重要である。当科では放射線治療終了後 1-2 年間は 3-6 ヶ月程度、3 年目以降も 6-12 ヶ月毎に腫瘍マーカー、頸胸腹部 (造影) CT 検査、上部消化管内視鏡検査を中心とした経過観察を行っている。必要に応じ、頸部・腹部超音波検査や骨シンチグラフィ検査、PET-CT 検査を追加で施行している。

治療後の経過観察法については一定のコンセンサスは得られておらず、再発や多発癌、重複癌の早期発見・早期治療介入を目的とした経過観察法の確立も課題である。

#### 1.4 再発食道癌に対する治療

本邦における食道癌根治手術後の再発は 28-47%と報告されている [31-34]。リンパ節・局所再発が 22-64%と最も多い。食道癌根治手術後の再発例の生存は、再発診断からの生存期間中央値は 5-24 ヶ月と極めて不良である [32-35]。一方で、長期生存や完治する症例の報告もなされており、再発に対する積極的な治療も検討される。再発部位・形式やその範囲、全身状態、RT 歴の有無といった患者・腫瘍背景によって選択される救済治療法は変わりうる。NCCN ガイドラインにおいては、救済化学療法、救済手術、救済化学療法、そして緩和療法・BSC (best supportive care) が示されている [27]。

いずれの治療法においてもそれぞれの病態に応じた多数例での治療成績の報告はほとんどない [31-34]。切除可能食道癌に対する dCRT においても、完全奏効例が報告されている一方で、非奏効例や再発例も報告されている [36-37]。dCRT 後の再発に対する救済治療法についても一定の見解はないものの、非奏効

や限局性再発の場合には手術や内視鏡的切除が検討され、転移再発や複数にまたがる病変がある場合には化学療法が選択されることが多い [30]。

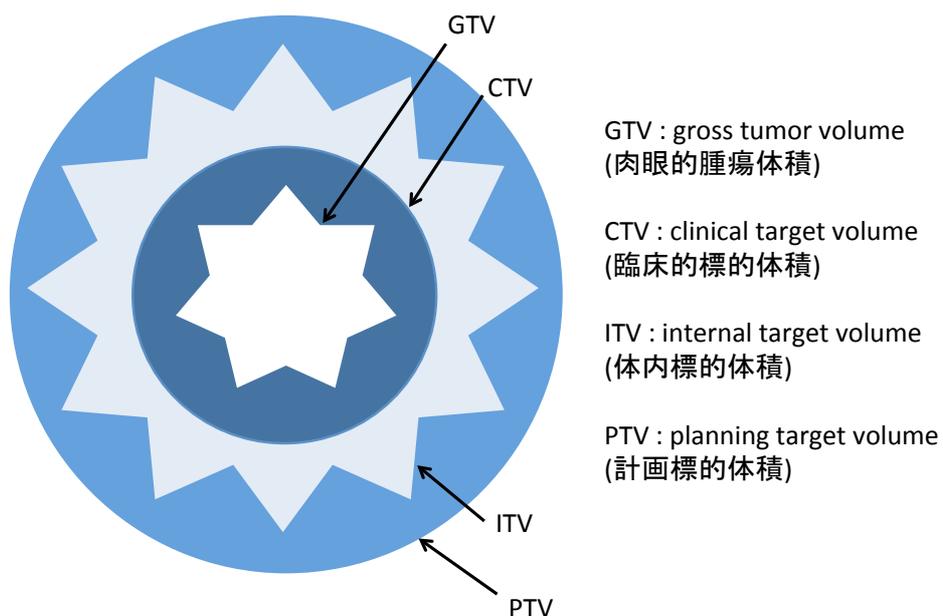
### 1.5 食道癌に対する放射線治療の進歩と課題

食道癌に対する放射線治療方法について、日本放射線腫瘍学会による放射線治療計画ガイドラインが発刊されている [38]。

食道癌の放射線治療は主に体外から X 線を照射する体外照射が行われている。治療効果を保つために腫瘍に線量を集中させ、有害事象を減らすために周囲の正常組織への線量をできる限り低減させる必要がある。そのため、症例ごとに個別化・最適化された放射線治療を計画しなければならない。体外照射では、治療計画用の CT 画像に標的および正常組織の輪郭を入力し、照射するビームを設定し、線量分布を計算する 3 次元放射線治療 (three-dimensional conformal radiotherapy ; 3D-CRT) が行われている。標的として、肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume ; GTV)、臨床的標的体積 (clinical target volume ; CTV)、計画標的体積 (planning target volume ; PTV) を設定し、正常組織としてリスク臓器 (organ at risk ; OAR) を設定する。GTV は肉眼的および画像上確認できる腫瘍の体積で、

原発巣と転移の可能性のあるリンパ節が該当する。CTVはGTVに加え、臨床的に腫瘍の進展が疑われる部分を含め、PTVはCTVに体内での生理的な動きを代償する体内マージン (internal margin ; IM) (これを含んだものを標的体内体積 (internal target volume ; ITV) という)、位置の再現性を担保するためのセットアップマージンを付加した体積である [39] (図 1) 。OARはその放射線感受性が治療計画や処方線量に影響しうる正常組織を指す。放射線治療計画においてはPTVに十分な線量が照射されるよう、OARに対しては各臓器・組織毎に設定されている耐容線量を超えないようビームの角度や線質の設定を行う。

図 1. 標的設定



従来、手術療法におけるリンパ節領域郭清に準じ所属リンパ節領域までを CTV として照射範囲に含めていた [40-43]。この CTV に対して PTV を設定し、これを含むようにビームを設定し、線量分布を計算する。そして、PTV が処方線量でカバーされているか、OAR の線量が許容範囲内か、線量体積ヒストグラム (dose volume histogram ; DVH) で計画の評価を行う。この所属リンパ節領域まで含めた elective nodal irradiation (ENI) が照射野内のリンパ節転移の予防につながらないとする報告がなされ [44]、現在においては照射野を縮小した involved field radiation therapy (IFRT) が行われるようになってきており、ENI に劣らない治療効果と治療関連有害事象の減少が報告されている [44-45]。

図 2-1、2-2 に放射線治療における線量分布図・DVH の一例を示す。この症例では胸部上部食道 (Ut) に 長軸 5 m にわたって傍食道リンパ節と一塊となった腫瘍を認め、気管に広く接し浸潤が疑われた (cT4b)。ビームを回転させながら PTV に合わせた照射をおこなう原体照射と右前方・左後方からの斜入対向 2 門のビームを追加し、OAR である肺・脊髄の線量を低減している。

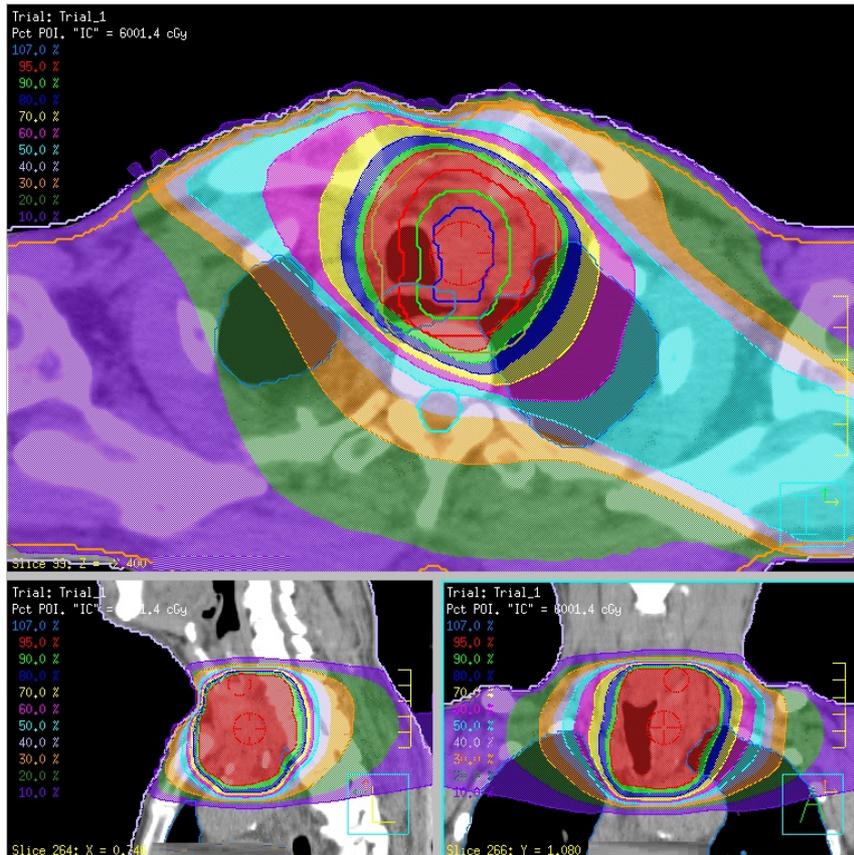


図 2-1. 線量分布部の一例

食道亜全摘術後の局所再発に対する放射線治療の照射野イメージである。中央部分の青線が GTV、緑線が CTV、赤線が PTV を示す。塗りつぶしの色は処方線量に対する線量の割合を示す。(赤 ; 95%、緑 ; 90、青 ; 80%、黄 ; 70%、ピンク ; 60%、空色 ; 50%、薄紫 ; 40%、橙 ; 30%、濃緑 ; 20%、紫 ; 10%)

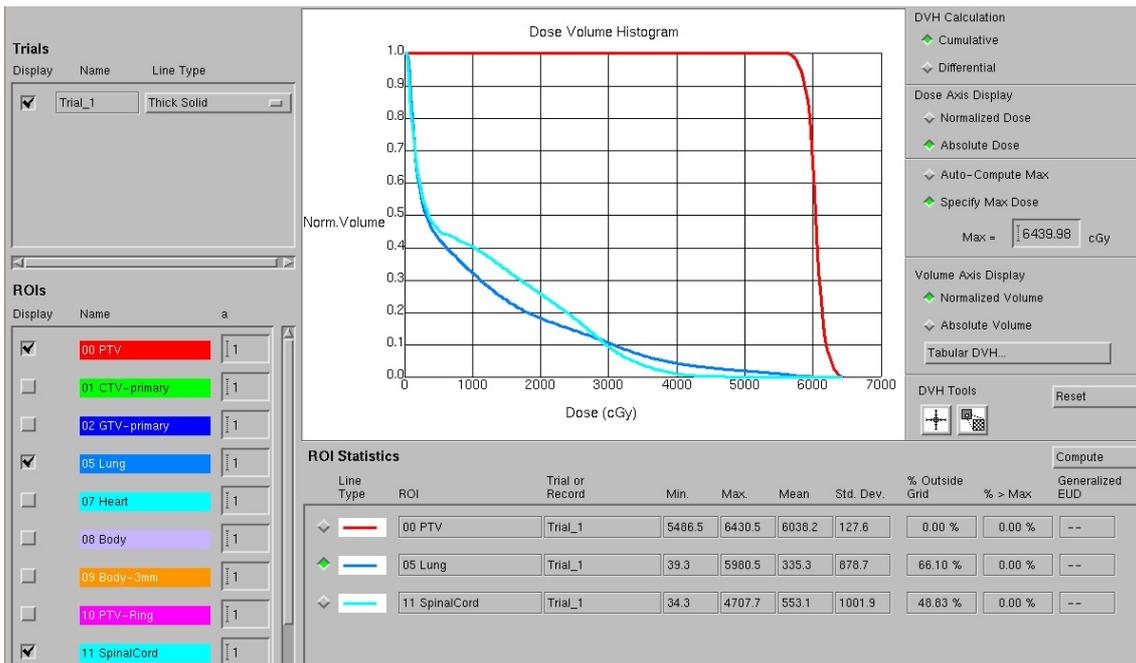


図 2-2. dose volume histogram の一例

3本の曲線はそれぞれ各臓器を示している (赤 ; PTV、青 ; 肺、水色 ; 脊髄)。横軸が線量 (Gy)、縦軸が体積 (%) を示す。

20 Gy 以上が照射される肺の体積 ( $V_{20\text{Gy}}$ ) が 20%未満であることがわかる。

また、強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiotherapy ; IMRT) という高精度放射線照射法により PTV への線量集中性を高め、OAR の線量低減をはかることができるようになった。脊髄と距離が近く高線量となりやすい頸部食道 (Ce) や、腫瘍の長径が長く肺の線量が問題となるような胸部食道の症例でより適切な放射線治療計画ができるようになった。IMRT は当院を含め広く行われるようになっていくほか、粒子線を用いた治療を行っている施設もある [46-47] 。

根治的治療における至適総線量は、日本国内においては CRT として 60 Gy、RT 単独として 60-70 Gy を用いて放射線治療が行われてきたが、化学放射線療法による毒性 (RT による急性有害事象で十分な併用化学療法が行えないなど) や照射後の救済手術時の癒着に伴う周術期合併症の頻度が高いなど課題が多かった。海外においては米国 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) を中心に行われた化学放射線療法における総線量 50.4 Gy と 64.8 Gy とのランダム化比較試験において 64.8 Gy 群での優位性が認められなかったこと [37] を踏まえ、米国 NCCN をはじめ欧州 ESMO ガイドラインでも線量は 50.4 Gy とされている [27-28] 。それを踏まえ、本邦においても 50.4 Gy 28 分割が多く用いられるようになってきている。海外 (主に欧米) においては、術前 CRT として 40-50.4 Gy の線量が用いられることが多く、T4b 症例に対する根治的 CRT でも 50-50.4 Gy

の放射線治療後に腫瘍が残存している場合には術前 CRT のようにダウンステージが得られたとして食道亜全摘術が行われることがある。本邦においても最近では同様の傾向があるものの、以前は主に手術不能例・拒否例に対して根治的 CRT が行われており、線量も 50-60 Gy が用いられてきた。

併用化学療法については cisplatin (CDDP) と 5-fluorouracil (5-FU) を用いた CF (あるいは FP) 療法が広く行われているが、一部の施設では docetaxel を追加した DCF (docetaxel / CDDP / 5-FU) 療法も行われている [48]。当科においては、cisplatin による腎障害や悪心・嘔吐といった有害事象を低減する目的に開発された nedaplatin (NDP) と 5-FU を用いた化学放射線療法を行っており、2011 年以降は 5-FU のプロドラッグである S-1 (Tegafur、Gimeracil、Oteracil potassium 配合経口薬) を用いており、その有効性と安全性を報告している [49]。

こうした従来の細胞障害性抗癌剤の他にも、他癌種に対し使用されている分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の開発・適応拡大といった薬剤治療の進歩が期待されている。

近年の治療法の進歩にも関わらず、食道癌は再発が少なくなく、生命予後の改善には至っていない。この治療後再発に対して、様々な救済治療が行われているが大規模な臨床試験は実施困難であり有用性に関するエビデンスは少ない。今回、この救済治療に関して放射線治療の観点から2つの研究を行うこととした。

研究 1、食道癌術後再発に対する救済化学放射線療法

研究 2、食道癌の根治的放射線療法後の救済手術

### 1.7 当研究の目的

前述のように、食道癌において根治的治療後の再発頻度は少なくなく、こうした再発に対する救済治療について一定のコンセンサスは得られていない。

東京大学医学部附属病院における食道癌の根治手術後の再発に対する救済化学放射線療法を行った症例、および根治的放射線療法後の再発に対する救済手術を行った症例について、後方視的に治療成績・有害事象をまとめ、救済治療における予後因子を解析し、食道癌治療全体としての治療成績向上をはかるため、今後の臨床に応用すべき点について検討することとした。

## 第 2 章

### 研究 1、食道癌術後再発に対する救済化学放射線療法

#### 2.1 研究対象と方法

本研究は東京大学医学部附属病院において、放射線治療を受けた患者を対象とした後ろ向き研究である。診療情報の研究利用について、対象とした全ての症例について、カルテ（紙ベース・電子媒体ベースを含む）・放射線治療照射録における学術研究における診療データ使用に関する同意書を確認した。

#### 症例選択基準

2001 年 1 月から 2017 年 12 月までに東京大学医学部附属病院において、根治的食道切除術が施行され、その後局所再発に対し救済化学放射線療法 (salvage chemoradiotherapy ; sCRT) を施行した連続する症例を対象とした。データベース構築のため、対象となりうる症例の抽出を行った。当院では 2014 年に照射録の完全電子化がなされているため、放射線治療情報システムである TheraRIS (横河医療ソリューションズ株式会社) の情報を閲覧した。臨床情報については HIS (hospital information system) を参照とし、移行されていない情報については、従来の紙ベースの外来カルテあるいは放射線治療照射録を参照した。上記の期間

に当院で根治的食道切除術が施行され、その後残存・再発に対し救済化学放射線療法 (salvage chemoradiotherapy ; sCRT)として 45Gy 以上の線量が照射された連続する症例を対象とした。過去に同部位への放射線照射歴がある症例、および組織型が扁平上皮癌でない症例を除外した。

#### 評価項目

評価項目は、全生存期間 (overall survival ; OS)、局所制御期間 (local control ; LC)、無増悪生存期間 (progression free survival ; PFS)、sCRT における急性期 / 晩期の有害事象、とした。また、sCRT 後に認めた局所・領域再発や遠隔転移、播種を再々発として扱った。

予後に関する因子として、単変量・多変量解析の項目は、年齢、性別、KPS (Karnofsky performance status)、初発時の腫瘍局在部位、手術時の病期分類、手術から再発までの期間、再発部位、sCRT 前の化学療法歴、sCRT における放射線量、照射方法、併用化学療法レジメン、併用化学療法のコース数を設定した。

生存期間は sCRT 開始日から死亡日あるいは観察終了日まで、局所制御期間は sCRT 開始日から局所再々発確認日、死亡日、あるいは観察終了日まで、無増悪

期間は再々発・新規転移確認日、死亡日、あるいは観察終了日までとして算出した。観察終了日は2018年3月31日とした。

有害事象は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4 [50] に則して評価した。放射線治療終了日から90日以内に発生したものを急性期有害事象、90日を超えてから発生したものを晩期有害事象と定義した。

sCRT 後、抗腫瘍効果は RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.0 [51] に則して CT 画像で評価した。sCRT 後少なくとも1年の時点における CT で評価可能な病変を認めないことを完全奏功 (CR)、CT で長径が30%以上縮小を認めたものを部分奏功 (PR)、縮小が30%未満のものを不変 (SD)、sCRT 後1年以内に明らかな増大や他転移の新出を認めたものを増悪 (PD) とした。

局所再々発部位については照射野内再発 (腫瘍残存を含む)、照射野外の局所あるいは所属リンパ節領域再発を区別した。局所再々発・所属リンパ節転移以外は遠隔転移とした。

## 統計

統計は R ver. 3.5.0 を用いて解析した。sCRT 開始日より、死亡、または観察終了日までを全生存期間とし、sCRT 開始日より、増悪、死亡、または観察終了日までを無増悪生存期間とした。生存曲線を Kaplan-Meier 法を用いて描出した。予後因子の解析には log-rank 法および Cox 比例ハザード回帰分析を行い、OS、LC、PFS に対する影響を評価した。具体的には、年齢 (65 歳未満 vs. 以上)、性別 (男 vs. 女)、KPS (90%未満 vs. 以上)、初発時の腫瘍局在部位 (Ce / Ut vs. Mt / Lt / EGJ)、手術時の病期分類 (I / II vs. III / IV)、手術から再発までの期間 (12 ヶ月未満 vs. 以上)、再発部位 (局所 / 所属リンパ節 vs. その他)、sCRT 前の化学療法歴 (なし vs. あり)、sCRT における放射線量 (BED10 換算で 72 Gy 未満 vs. 以上)、照射方法 (3D-CRT vs. IMRT)、併用化学療法レジメン (NDP / S-1 vs. その他)、併用化学療法のコース数 (1-2 vs. 3-4) とし、それぞれ解析した。また sCRT 後の照射野内再発 (なし vs. あり) について生存に関する影響を評価した。予後因子における p 値の有意水準は 0.05 未満とし、95%信頼区間 (confident interval ; CI) は両側検定を行った。単変量および多変量解析において、有意な影響を認めた因子における群別で生存曲線を描出した。

## 2.2 結果

### 患者背景

対象とした期間において、食道癌に対し放射線治療は 396 名に行われており、うち根治的食道亜全摘術後に sCRT は男性 63 名 (86%)、女性 10 名 (14%) の計 73 名に施行されていた。照射時年齢の中央値は 64 歳 (36 歳 - 83 歳) であった。観察期間中央値は 28.3 ヶ月 (2.6 ヶ月 ~ 125.9 ヶ月) であった。原発腫瘍の局在は、胸部中部食道 (middle thoracic esophagus ; Mt) が最も多く 37 例 (51%)、胸部下部食道 (lower thoracic esophagus ; Lt) 20 例 (27%)、胸部上部食道 (upper thoracic esophagus ; Ut) 9 例 (12%)、頸部食道 (cervical esophagus ; Ce) 5 例 (7%)、腹部食道 (abdominal esophagus ; Ae) 2 例 (3%) であった。根治的食道亜全摘術時の Stage 別では III 期 41 例、IIA / IIB 期が 8 / 13 例、I 期が 8 例、IVA / IVB 期が 1 / 2 例で、手術から初回再発までの期間は 10.8 ヶ月 (0.9 ヶ月 ~ 100.4 ヶ月) であった。手術後の初回再発は局所が 26 例 (35.6%)、頸部・鎖骨上窩リンパ節が 16 例、縦隔リンパ節が 13 例、腹部リンパ節が 13 例で、複数部位の再発は 7 例に認められた。また、sCRT を受ける前に 3 症例でオリゴ転移に対する治療を受けていた。2 例が手術、1 例で内視鏡的切除術を受けていたが、sCRT 時点でのオリゴ転移に対する制御は得られていた。sCRT における併用化学療法のレジ

メンは NDP/S-1 が 39 例 (53%)、NDP/5-FU が 22 例 (30%)、DCF・FP がそれぞれ 2 例 (各 3%)、その他 S-1 単剤、5-FU 単剤などが 8 例であった。補助化学療法を受けていたのは 19 例で、NDP/5-FU が 9 例、NDP/S-1 が 7 例であった (表 2)。

表 2. 患者背景

患者背景	症例数	%
症例数	73	
年齢 (歳)		
中央値	64	
範囲	36-83	
性別		
男	63	(86%)
女	10	(14%)
組織型		
扁平上皮癌	73	(100%)
初回治療時の腫瘍局在		
Ce	5	(7%)
Ut	9	(12%)
Mt	37	(51%)
Lt	20	(27%)
EGJ	2	(3%)
手術時の病期分類		
I	8	(11%)
IIA	8	(11%)
IIB	13	(18%)
III	41	(56%)
IVA	1	( 1%)
IVB	2	( 3%)
手術から再発までの期間(月)		
中央値	10.8	
範囲	0.9-100.4	
再発部位 (複数部位の再発も含む)		
局所	26	
頸部/鎖骨上窩リンパ節	16	
縦隔リンパ節	13	
腹部リンパ節	13	
照射方法		
IFRT	69	(95%)
ENI	4	(5%)
救済CRTの併用化学療法		
NDP / S-1	39	(53%)
NDP / 5-FU	22	(30%)
DCF	2	(3%)
others	10	(14%)
救済CRTの併用化学療法コース数		
1-2	54	(74%)
≥3	19	(26%)

IFRT;involved field radiation therapy

ENI;elective nodal irradiation

## 生存率、局所制御率

解析時点において、73 症例中、27 例 (37%) が生存、46 症例 (63%) が死亡していた。生存例のうち 5 例 (7%) に再々発を認めた。死亡例のうち、41 例 (56%) が原病死、5 例 (7%) が他因死であった。図 3 に OS の生存曲線を示す。生存期間中央値は 21.6 ヶ月 (2.6 ヶ月 ~ 125.9 ヶ月)、1 年、2 年、3 年生存率はそれぞれ 82.4% (95%CI; 71.1% ~ 89.6%)、46.2% (95%CI; 33.7% ~ 57.8%)、33.8% (95%CI; 22.3% ~ 45.7%) であった。

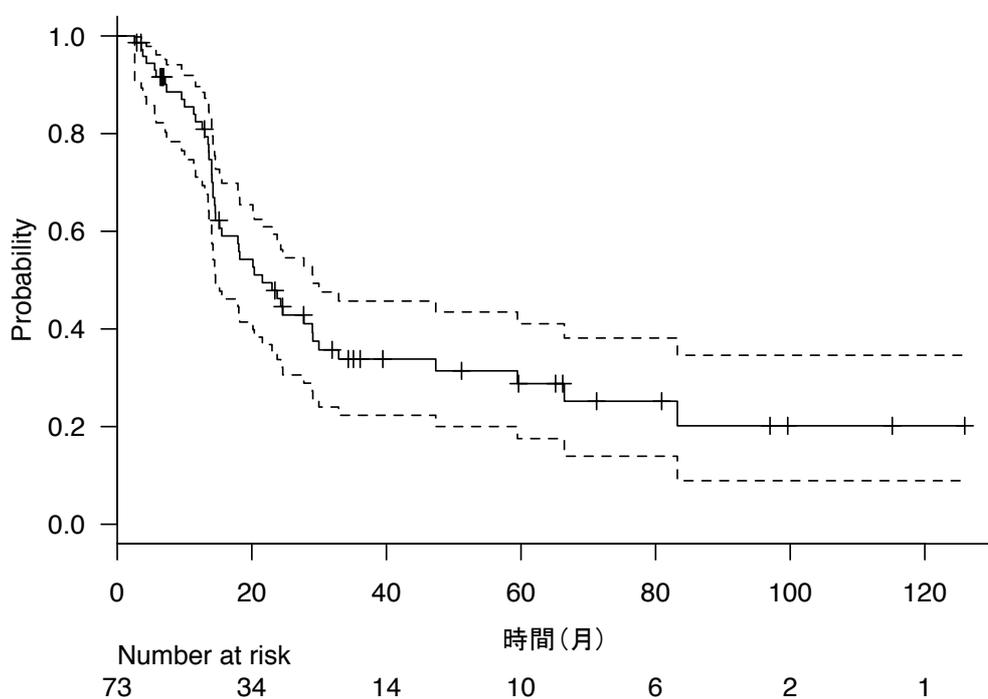


図 3. 生存曲線

実線が生存曲線、+は打ち切り、点線は 95%信頼区間を示す。

次に PFS の生存曲線を示す (図 4)。無増悪期間中央値は 8.4 ヶ月 (1.0 ヶ月 ~ 125.9 ヶ月)、1年、2年無増悪生存率はそれぞれ 38.9% (95%CI; 27.4% ~ 50.0%)、32.1% (95%CI; 21.3% ~ 43.4%) であった。

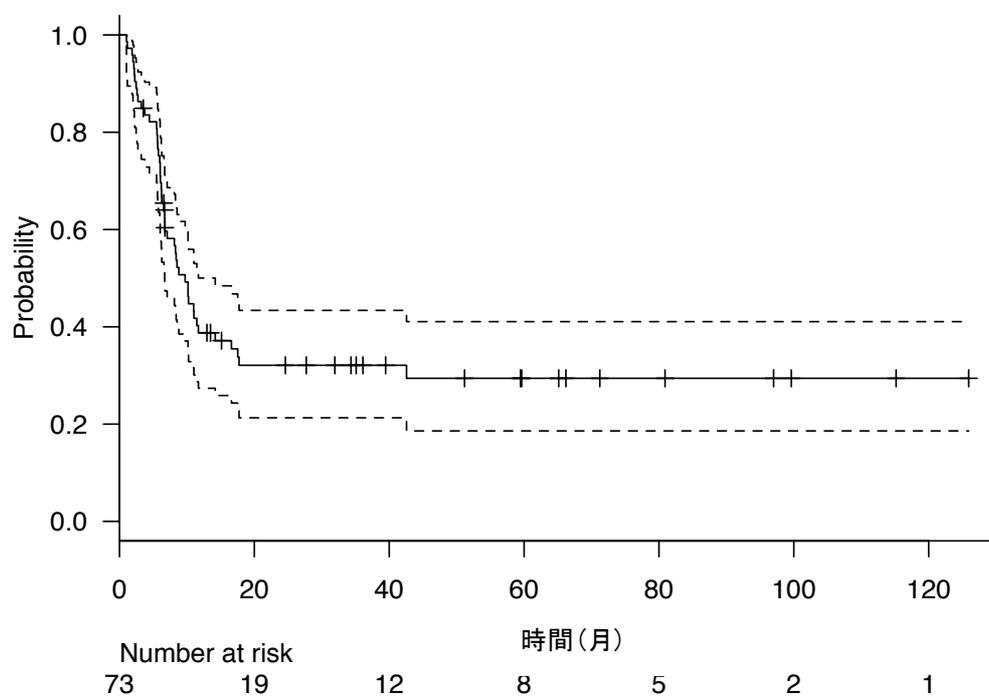


図 4. 無増悪生存期間の生存曲線

実線が生存曲線、+が打ち切り、点線は 95%信頼区間を示す。

## 予後因子

一般的に予後因子とされている因子について予後解析を行った。表 3 に OS に関する予後解析の結果を示す。単変量解析では有意に影響する予後因子は認めなかったものの、手術時の病期分類は境界域であった ( $p=0.053$ )。多変量解析では、併用化学療法のレジメンが NDP/S-1 であること ( $p=0.012$ 、HR 2.34、95% CI: 1.21-4.52) が有意な予後因子となった。術後 12 ヶ月以内の再発 ( $p=0.060$ 、HR 1.85、95% CI: 0.97-3.50) は境界域であった。これら因子で群別化した生存曲線を示す (図 5-7)。

表 3. OSに関する因子別のlog-rank法による単変量解析およびCox比例ハザード回帰分析による多変量解析

因子	OS					
	症例数	MST(月)	Log-rank p値	Cox モデル		
				HR	95% CI	p値
年齢						
<65	39	20.2	0.49			
≥65	34	23.0				
KPS						
≥90	56	23.0	0.52			
<90	17	18.2				
手術時の病期分類						
I / II	28	59.5	0.053	1.38	0.46~4.13	0.57
III / IV	45	18.2				
化学療法歴の有無						
なし	33	24.6	0.15	1.01	0.47~2.16	0.98
あり	40	20.2				
手術から再発までの期間(月)						
<12	42	15.5	0.45	0.54	0.29~1.03	0.060
≥12	31	27.7				
線量(Gy、BED10換算)						
<72	19	18.1	0.57			
≥72	54	23.0				
化学療法レジメン						
NDP/S-1	39	29.1	0.23	2.34	1.21~4.52	0.012
その他	34	16.7				
化学療法コース数						
1-2	54	20.4	0.49			
≥3	19	23.8				

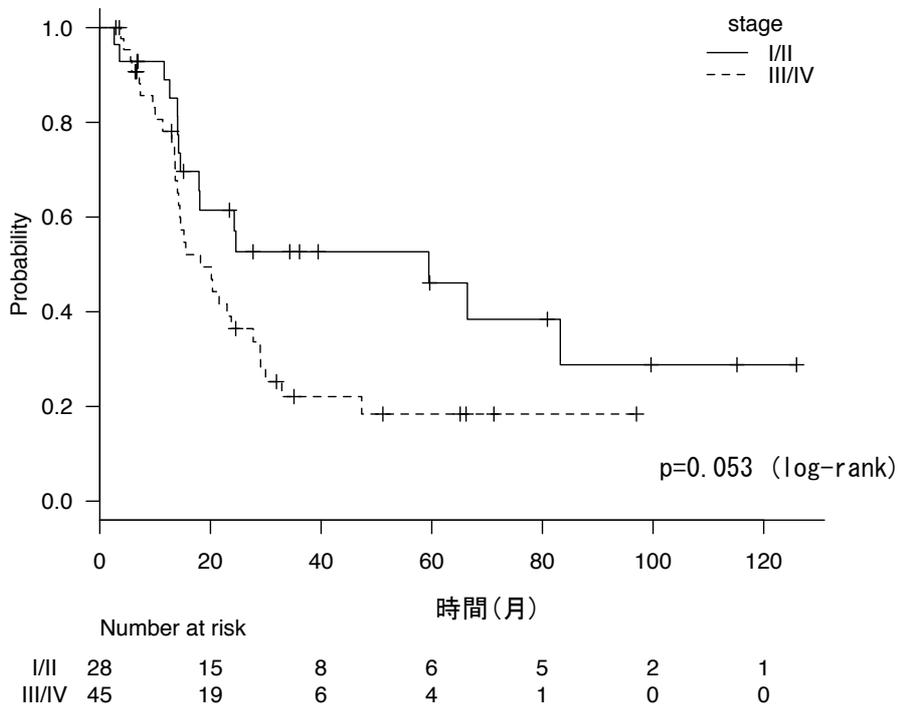


図 5. 手術時の病期分類別の生存曲線

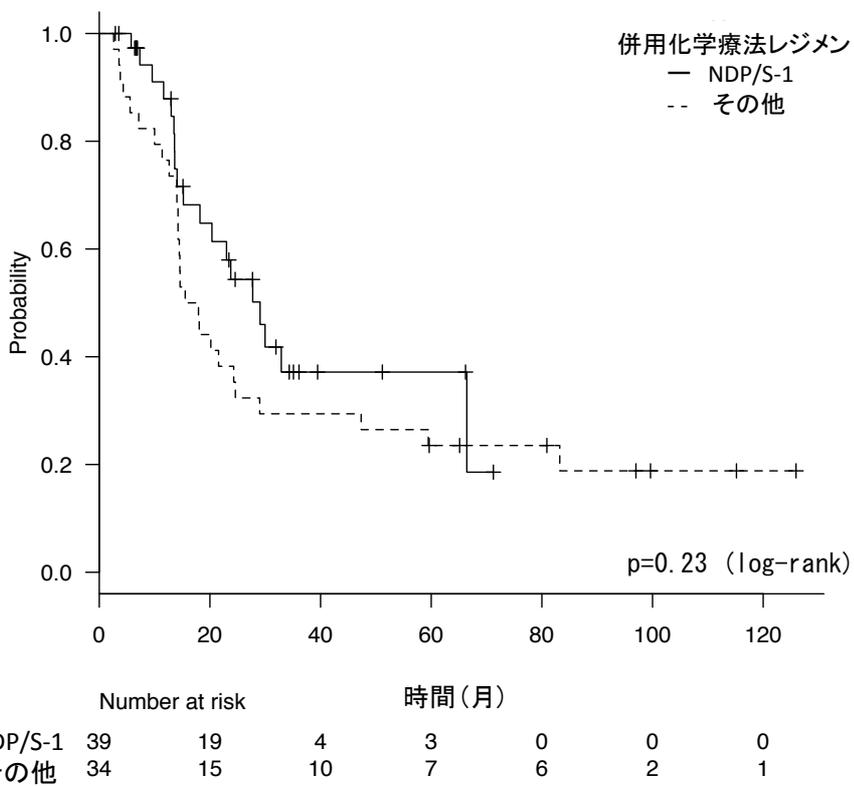


図 6. 併用化学療法別の生存曲線

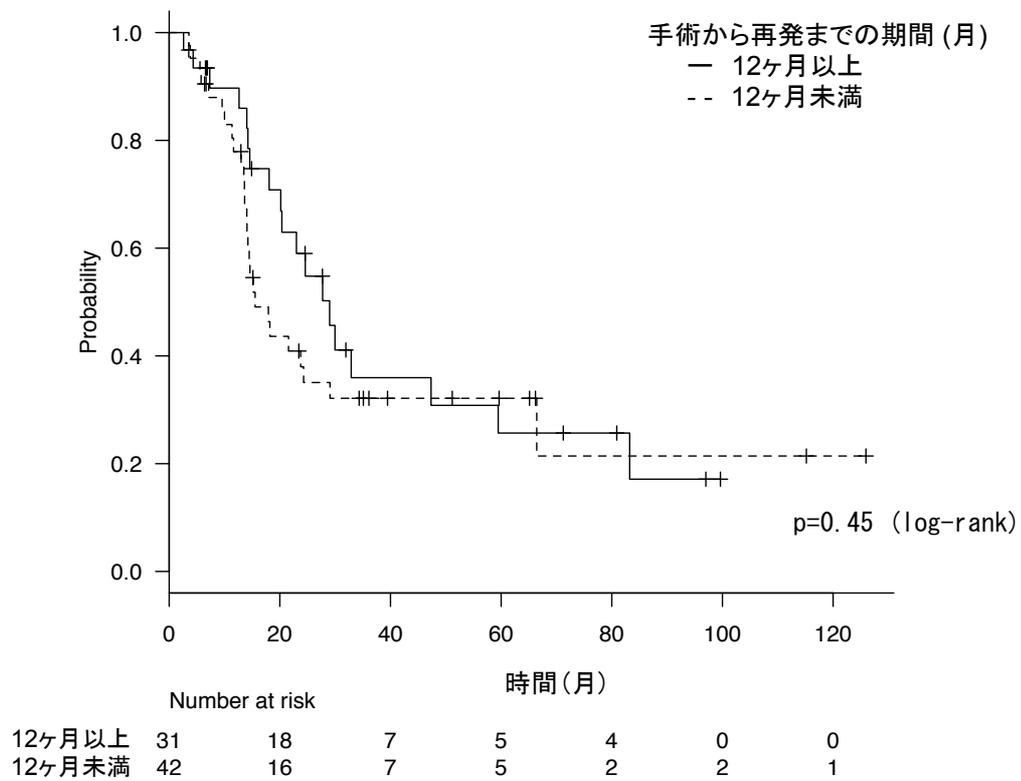


図 7. 手術から再発までの期間別の生存曲線

続いて、表 4 に PFS に関する予後解析の結果を示す。単変量解析では有意な因子は認めなかったものの、手術時の病期分類 ( $p=0.094$ ) が境界域であった。

多変量解析では併用化学療法のレジメンが NDP / S-1 であること ( $p=0.017$ 、HR 2.17、95% CI : 0.97-4.86) が有意な予後因子となった。また、手術時の病期分類 ( $p=0.061$ 、HR 1.98、95% CI : 0.97-4.05) は境界域であった。これら因子で群別化した生存曲線を示す (図 8-9)。

表 4. PFS に関する因子別の log-rank 法による単変量解析および Cox 比例ハザード回帰分析による多変量解析に関する因子別の単変量解析、多変量解析

因子	PFS						
	症例数	PFS 中央値(月)	Log-rank p値	Cox モデル			
				HR	95% CI	p値	
年齢							
<65	39	8.8	0.46	0.85	0.44~1.65	0.63	
≥65	34	11.0					
KPS							
>90	56	8.8	0.43	0.78	0.38~1.59	0.40	
≤90	17	10.2					
手術時の病期分類							
I / II	28	11.0	0.094	1.98	0.97~4.05	0.061	
III / IV	45	8.3					
化学療法歴の有無							
なし	33	9.7	0.48	0.90	0.49~1.65	0.72	
あり	40	10.2					
手術から再発までの期間 (月)							
<12	42	8.1	0.52	1.33	0.71~2.47	0.37	
≥12	31	11.0					
線量 (Gy、BED10換算)							
<72	19	8.5	0.80				
≥72	54	9.7					
化学療法レジメン							
NDP/S-1	39	11.5	0.17	2.17	0.97~4.86	0.017	
その他	34	6.5					
化学療法コース数							
1-2	54	10.2	0.19	1.23	0.62~2.45	0.55	
≥3	19	8.3					

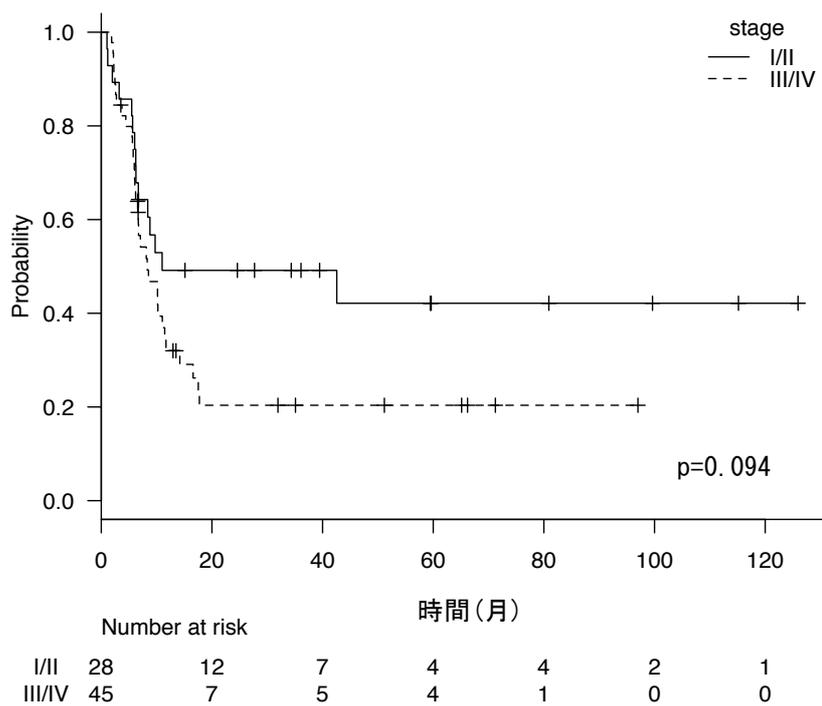


図 8. 手術時の病期分類別の PFS 生存曲線

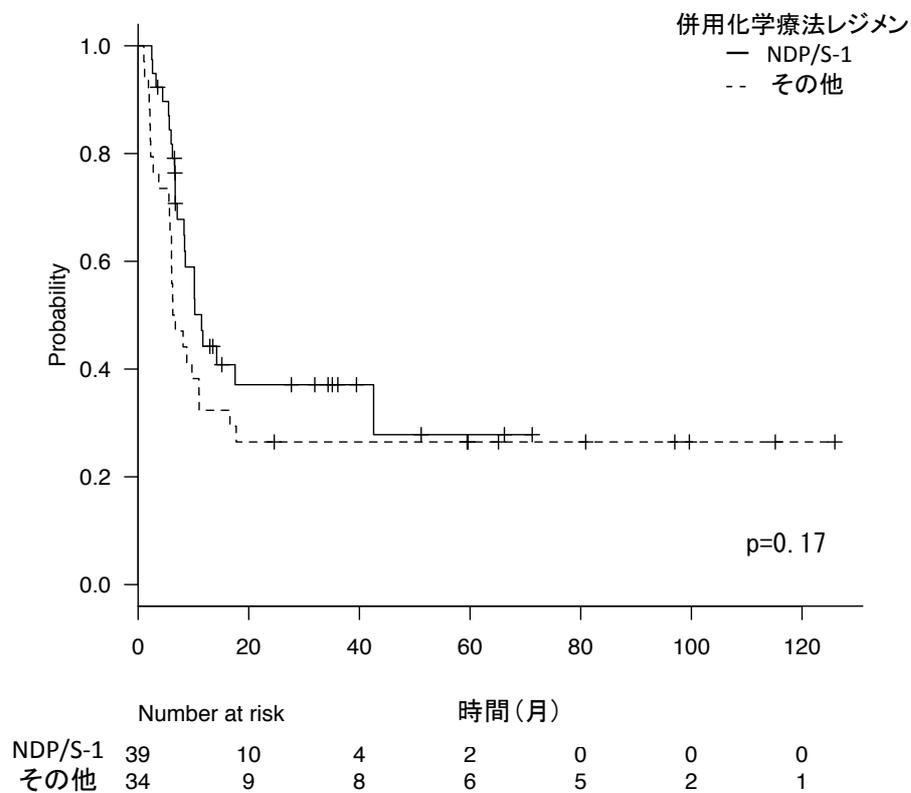


図 9. 併用化学療法別の PFS 生存曲線

## 有害事象

Grade 3 以上の重篤な有害事象は、急性期有害事象として白血球減少症が 32 例 (Grade 4 が 7 例)、貧血が 8 例、血小板減少症が 6 例 (Grade 4 が 2 例)、高血糖が 2 例 (Grade 4 が 1 例)、下痢・倦怠感・腎不全・脱水がそれぞれ 1 例ずつ、晩期有害事象として心不全が 1 例に認められた。今回対象とした症例において、Grade5 (治療関連死) は認められなかった (表 5)。

表 5. 有害事象

有害事象		G3	G4
急性期	白血球減少	25	7
	貧血	8	0
	血小板減少	4	2
	下痢	1	0
	高血糖	1	1
	倦怠感	1	0
	腎不全	1	0
	脱水	1	0
	晩期	心不全	1

## 再発様式

再発様式を図 10 に示す。1 年後の治療効果判定で、73 例中、完全奏功 (complete response ; CR) 28 例、部分奏功 (partial response ; PR) 2 例、増悪 (progression disease ; PD) は 43 例で認められた。sCRT 後の再発は 48 例に認められ、照射野内再発が 26 例、照射野外再発が 32 例、照射野内・外再発も 10 例で認められた (図 12)。照射野内再発はそれぞれ縦隔 (局所・リンパ節) が 17 例、鎖上リンパ節が 3 例、腹部傍大動脈リンパ節が 3 例、頸部リンパ節が 1 例、腋窩リンパ節が 1 例、照射野内の骨転移が 1 例に認められた。

照射野外の転移再発は、肺が 12 例、縦隔リンパ節が 8 例、骨が 5 例、腹部傍大動脈リンパ節が 5 例、肝が 3 例、胸膜播種が 2 例、頸部リンパ節が 2 例、その他、脳、心膜、膵臓への転移がそれぞれ 1 例ずつ認められた。

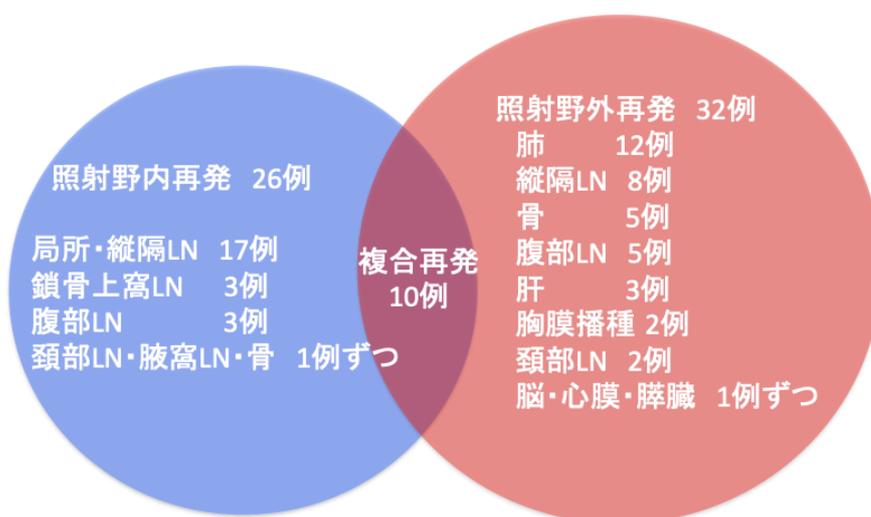


図 10. 再発様式

図 11 に再々発例の一例を提示する。Mt を首座とする pT1 食道癌に対する食道切除術・2 領域 D3 郭清・胸骨前遊離空腸再建術後の 1 年 2 ヶ月後に右鎖骨上窩リンパ節転移を指摘され、当科紹介受診となった。sCRT 60Gy 30 分割と併用化学療法として NDP/S-1 を 2 コース施行した。その後、照射した右鎖骨上窩リンパ節は緩徐に縮小傾向を認めていたが、sCRT 後 6 ヶ月で右肺門リンパ節転移への再々発 (照射野外) を認めた症例である。

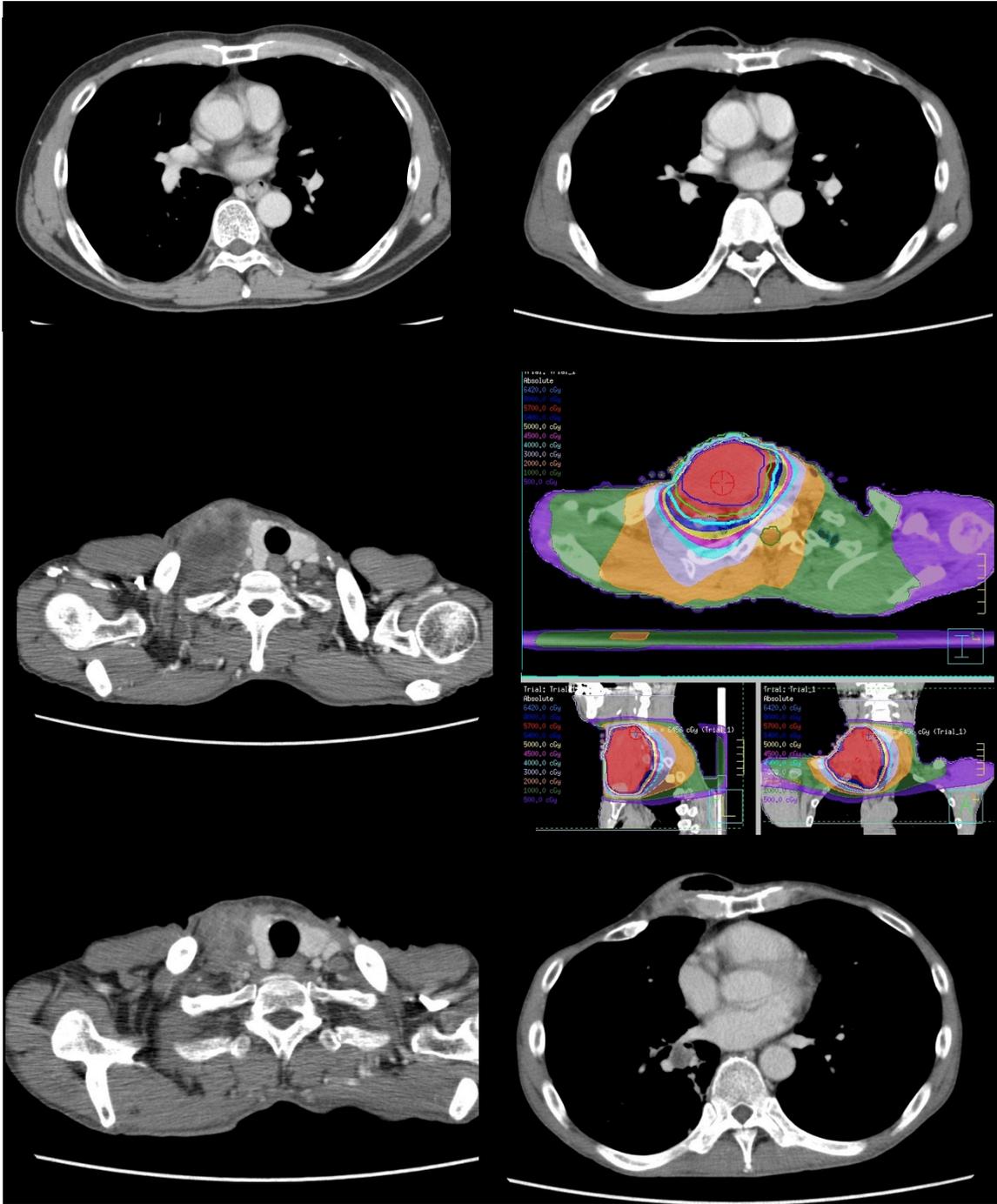


図 11. 救済化学放射線療法後に右肺門リンパ節転移をきたした症例  
 左上；術前の原発巣、右上；術後1年2ヶ月時点での胸部CT  
 左中；術後1年2ヶ月時点のCTで認めた右鎖骨上窩リンパ節転移  
 右中；右鎖骨上窩リンパ節に対する放射線治療の線量分布図  
 左下；sCRT後半年の右鎖骨上窩リンパ節  
 右下；sCRT後半年のCTで右肺門部リンパ節転移を認めている

### 2.3 考察

食道癌根治術後再発の sCRT について、当院における成績を後ろ向きにまとめた。食道癌診療ガイドラインにおいて「根治切除術後に限局した領域に再発が生じた場合、根治を目指した手術、(化学)放射線療法を行うことを弱く推奨する」[29]とされており、現状では国内外を含め救済治療は確立されていない。sCRT についても照射範囲、線量、併用化学療法レジメン・用量いずれも各施設での判断によるところが大きい。

本研究は対象とした全例の組織型が食道扁平上皮癌で、sCRT を完遂したという背景が均一な症例群であるところに強みがある。また、年代による併用化学療法レジメンの変更はあるものの、対象とした期間を通じてほぼ画一的なレジメンでの治療を行っている点も特筆すべき点と考える。

治療成績、予後因子について過去の報告と比較したい。

## 治療成績

本研究における治療成績は、3年 OS 33.8%、MST 21.6 ヶ月とこれまでの報告と同等であった [52-57] (表 6)。また、sCRT に伴う重篤な有害事象も治療関連死 (G5) は認めず、G4 は 10 例 (13.7%) に認めたものの、好中球減少症 7 例、血小板減少症 2 例、高血糖 1 例でいずれも対症療法・保存療法で改善を認めた。

表 6. これまでの報告との治療成績比較

研究	発表年	症例数 (CRT)	3-y OS (%)	MST (月)
Baxiら [52]	2009	14 (9)	<20 (NA、2-y)	16 (再発から)
Zhangら [53]	2012	50 (50)	14.0	13.3 (再発から)
Zhuら [54]	2012	60 (10)	16.4	22.3 (>50Gy) (RT-)
Baoら [55]	2013	83 (83)	51.3	43.0 (RT-)
Maら [56]	2014	98 (49)	RT:28.6 CRT:46.9	RT:19.0 CRT:35.0 (再発から)
Jinguら [57]	2017	80 (80)	39.8	26.5 (RT-)
Kimoto [58]	2017	35 (31)	55.7 (2-y)	29.9 (RT-)
本研究	2019	73 (73)	46.2	21.6 (RT-)

## 予後因子

これまでの報告では、腫瘍径や sCRT 時の PS、線量、年齢、術後の再発部位、再発時の病変数、再発までの期間、術後の予防的（化学）放射線療法の有無、術後のリンパ節転移再発部位、sCRT 後の治療効果などが生存に寄与する因子として報告されている [52-59] (表 7)。

表 7. 既報告における予後因子

研究	発表年	有意に影響する予後因子
Shioyamaら [59]	2007	PS (0-1 > 2-3) 腫瘍径 <3.5cm 線量 >50Gy
Baxiら [52]	2009	年齢 <60歳 再発部位 (縦隔リンパ節 > 吻合部)
Zhangら [53]	2012	年齢 <60歳 レジメン (TP > FP) 線量 >60Gy
Baoら [55]	2013	再発部位 (所属リンパ節 > 吻合部) レジメン (FP > TP) 治療効果 (CR > non-CR)
Jinguら [57]	2017	再発までの期間 >6ヶ月 再発様式(吻合部再発なし)
Kimoto [58]	2017	最大径 <20mm 病変数 治療効果 (CR > non-CR)
本研究	2019	レジメン (NDP/S-1 > その他)

当科における既報告では、OSに寄与する有意な予後因子は認められなかった [34] が、本研究では併用化学療法のレジメンで NDP/S-1 を用いると有意に OS 延長していた。また、手術から再発までの期間が 12 ヶ月以上であることも生存を延長する傾向が認められた。

Jingu ら [57] による 80 症例の術後局所領域再発食道癌患者を対象とした報告では、術後から再発までの期間が 6 ヶ月未満であること、再発様式として吻合部再発を含むことが生存期間を短縮する有意な因子であると報告している。また、術後 12 ヶ月以内の再発についても有意な傾向であった。

Kimoto ら [58] は 35 症例の術後局所領域再発食道癌患者を対象として、再発病変の最大径 (20 mm 未満 vs. 以上)、再発病変数 (単一 vs. 複数)、sCRT による治療効果 (CR vs. not CR) が有意に予後に影響する因子であると報告している。

患者背景ではないものの、本研究において sCRT により CR が得られた症例では観察期間において死亡が半数に達せず、非 CR 群 (MST 14.2 ヶ月) と比較し OS は有意に延長していた (図 12、 $p < 0.01$ )。このことから sCRT における局所制御を向上させるため、IMRT を用いた腫瘍に対する高線量照射や、1 回線量を増加する寡分割照射も研究の余地があると考えられる。

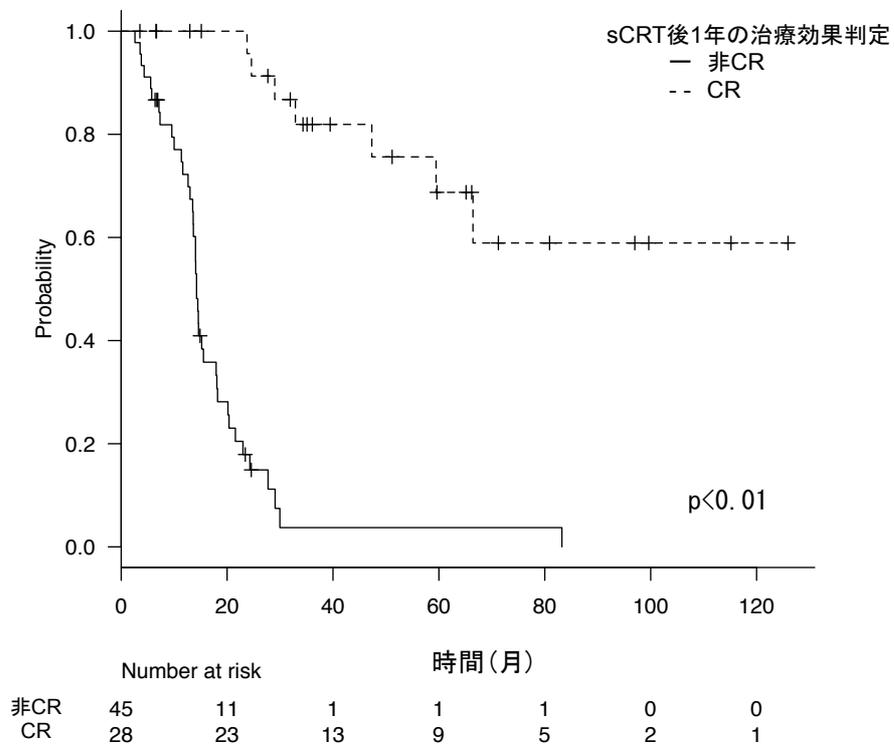


図 12. sCRT 後の治療効果別の生存曲線

## 併用化学療法に関する検討

併用化学療法レジメンが NDP/S-1 であった群は単変量解析では OS に有意な影響は見られなかったものの、多変量解析においてはその他の群と比較し有意に予後良好な因子となった。化学療法レジメン別の患者背景を表 8 にまとめた。

NDP/S-1 を用いた群では、術後再発病変が単発部位再発であった症例が有意に多かったほか、手術時の病期分類が III/IV の症例が多い傾向があった。

表 8. 化学療法レジメン別の患者背景

因子	化学療法レジメン		Fisher検定 p値	
	NDP/S-1	その他		
年齢				
	<65	21	18	1.0
	≥65	18	16	
KPS				
	≥90	30	26	1.0
	<90	9	8	
ステージ				
	I / II	11	17	0.091
	III / IV	28	17	
化学療法歴の有無				
	なし	15	18	0.25
	あり	24	16	
手術から再発までの期間(月)				
	<12	24	18	0.49
	≥12	15	16	
再発病変は局所か非局所か				
	局所	31	23	0.29
	非局所	8	11	
再発病変は単発か複数か				
	単発	36	23	0.015
	複数	3	11	
線量(Gy、BED10換算)				
	<72	9	10	0.60
	≥72	30	24	

併用化学療法レジメンがその他の群では、NDP/5-FU が 22 例 (30%) と多かった。NDP/S-1 と NDP/5-FU およびその他の化学療法レジメンで比較した OS に関する生存曲線を図 13 に示す。生存期間中央値はそれぞれ、29.1 ヶ月、

23.1 ヶ月、14.6 ヶ月と sCRT における併用化学療法レジメンは有意に影響を与えていた ( $p = 0.018$ )。

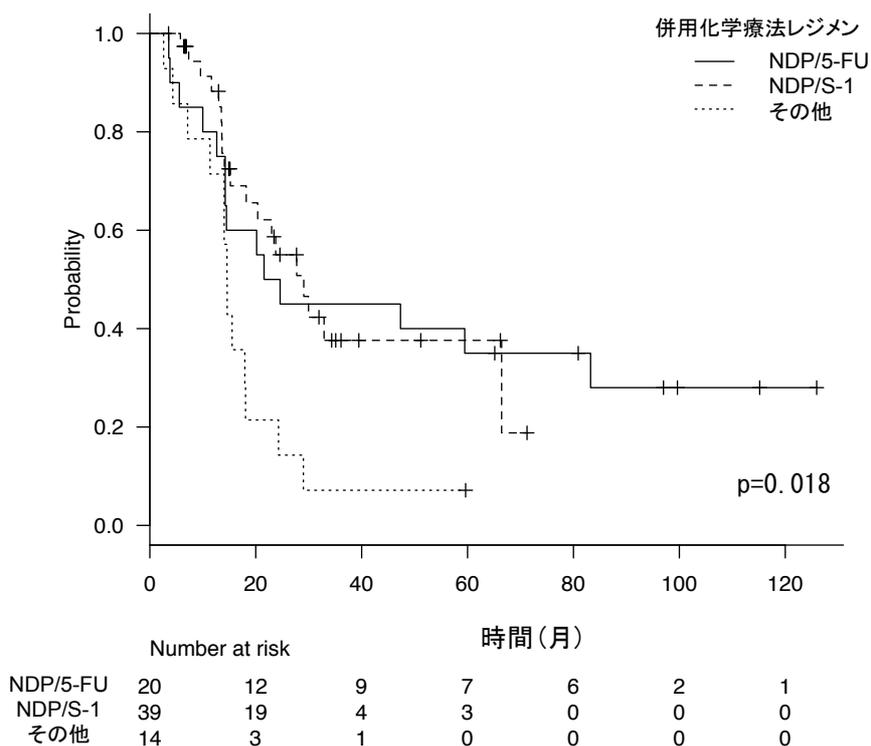


図 13. 併用化学療法別の生存曲線

本研究で、sCRT における同時併用および sCRT 後の補助化学療法のコース数は中央値 2 コース (範囲 ; 1~7) とばらつきがあった。この化学療法コース数 (1-2 vs.  $\geq 3$ ) で比較した OS に関する生存曲線を図 14 に示す。同時併用化学療法 1-2 コースだったのは 54 症例、3 コース以上施行していたのは 19 例であった。生存期間中央値はそれぞれ 20.4 ヶ月、23.8 ヶ月で有意差は認めなかった ( $p=0.49$ )。

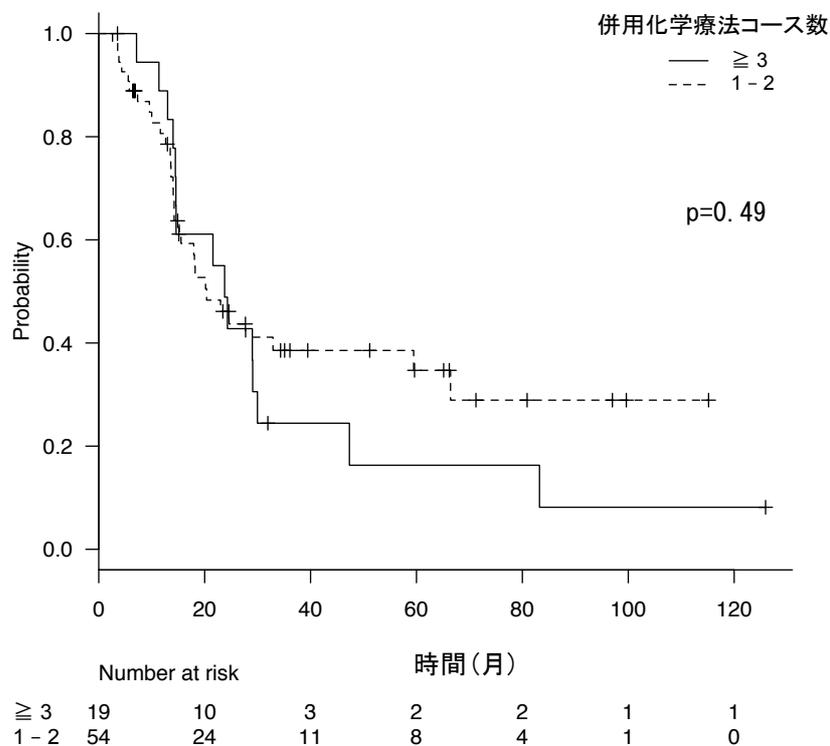


図 14. 併用化学療法コース数別の生存曲線

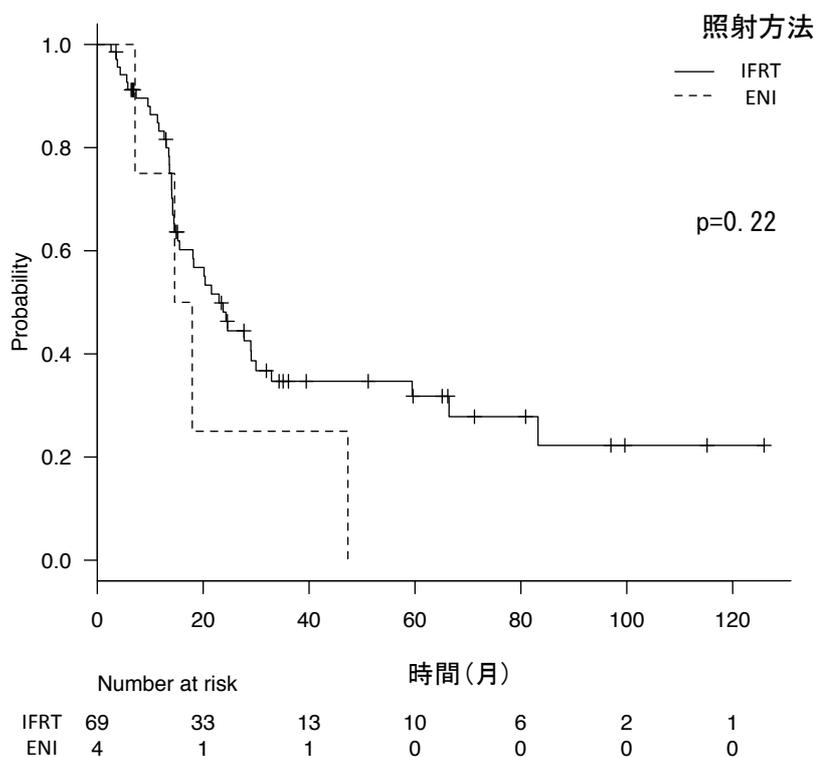
併用化学療法は患者の全身状態を考慮し実施しており、急性期有害事象（主に血液毒性）により 4 例が 1 コースのみの施行にとどまっていた。また sCRT 後、概ね 2 週間で胸部 CT 検査を施行しており、good-PR 以上の症例においては補助化学療法行わずに経過観察とした症例が多数含まれている。一方で 3 コース以上の化学療法を施行した症例では、sCRT 後 PD、SD と判断され補助化学療法を継続した症例が含まれていると考えられる。その他、本研究の対象に術前化学療法を施行した症例が 11 例含まれるほか、手術後のリンパ節転移等の所見から

術後補助化学療法を施行した症例も 36 例含まれており、いずれも DCF 療法や FP 療法を施行した症例が多かった。NDP / S-1 を用いた sCRT はこれらの化学療法で PD となった症例への救済治療としても有効である可能性がある。

### 照射方法についての検討

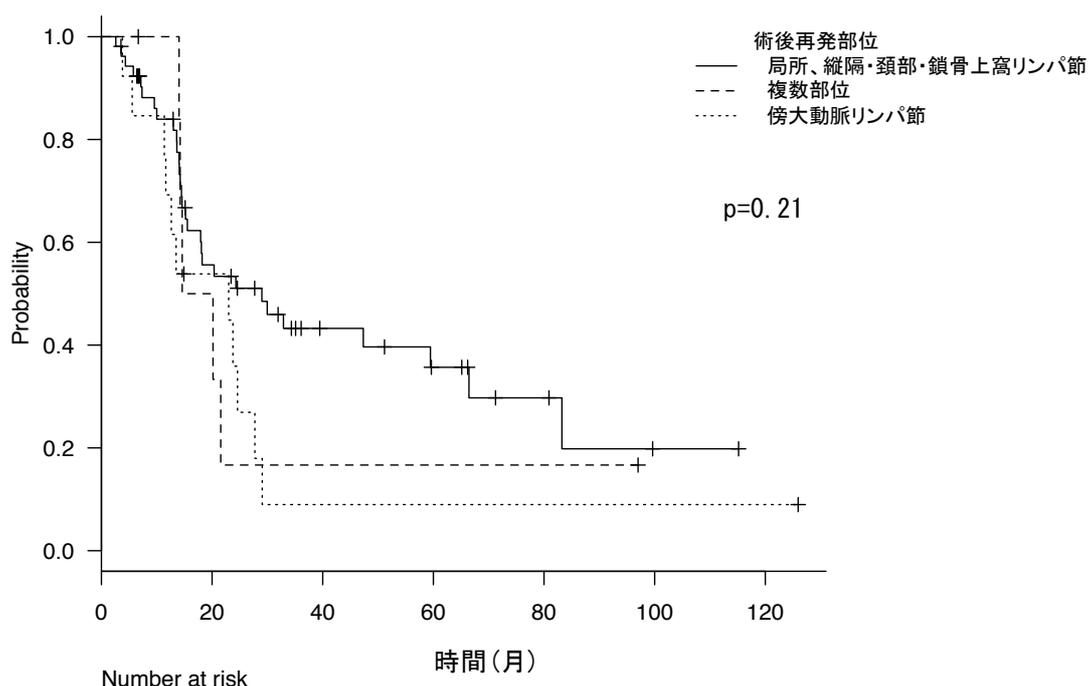
照射方法別の生存曲線を図 15 に示す。生存期間中央値は IFRT 群、ENI 群でそれぞれ 23.0 ヶ月、16.3 ヶ月で有意差は認めなかった ( $p=0.223$ )。

図 15. 照射方法別の生存曲線



## 術後再発部位および再々発形式

術後再発部位別の生存曲線を図 16 に示す。食道亜全摘術後の再発形式として、これまでに縦隔リンパ節転移、鎖骨上窩・頸部リンパ節転移が多く報告されている [60-65]。今回の研究では、これら再発部位は sCRT 後の OS に有意な影響はみられなかった。



	0	20	40	60	80	100	120
局所、縦隔・頸部・鎖骨上窩リンパ節	53	25	12	8	4	1	0
複数部位	7	3	1	1	1	0	0
傍大動脈リンパ節	13	6	1	1	1	1	1

図 16. 術後再発部位別の生存曲線

再々発形式としては、照射野外再発が多かったものの照射野内再発も少なく  
なかった。局所に対する照射線量増加については現在においても議論があり [37,  
59, 66-68]、当科でも初発および再発食道癌に対する dCRT・sCRT における線  
量比較の前向き試験を実施中である (UMIN000020075)。

同様の背景の扁平上皮癌で同じ治療を受けたにも関わらず、局所制御がえら  
れず予後不良であった症例があった一方で、完全奏功をえて長期生存を認めた  
症例もあった。今回の研究では背景因子の違いは明らかではなかったが、予後  
不良群の同定とそれらに対する新たな治療戦略開発は今後の課題といえる。

照射野外再発が多かったことは手術後の各検査では検出できないような微小  
転移への対策および併用化学療法的重要性を示していると考ええる。食道癌に対  
する根治的 CRT において IFRT が ENI に劣らないと報告されており [44-45]、  
sCRT における予防領域への照射の有用性は報告されていない。併用化学療法に  
ついては過去の報告と比較しても NDP/S-1 を併用した sCRT で重篤な有害事  
象を増やすことなく、劣らない治療成績が得られている [49]。本研究では補助  
化学療法として同じレジメンの治療を継続した症例数が限られていた。本研究  
においては補助化学療法追加による生存延長はみられず、化学療法の強化が検  
討課題といえる。DCF を併用した dCRT の報告では骨髄抑制、食道炎を高頻度

に認めたものの OS・PFS は良好であった [48]。DCF 併用の CRT が予後延長につながる可能性がある。

#### 再々発までの期間

sCRT 後の再々発を認めた全 48 症例のうち、大多数の 43 例 (90%) が 1 年以内、47 例 (98%) が 2 年以内の再々発を認めていた。現状では sCRT から 2 年目までは 2~3 ヶ月おきに、2 年経過以降は 3~6 ヶ月毎に血液検査、少なくとも 6 ヶ月毎に胸腹部 CT 検査を行っているが、この経過観察法は妥当であると考える。

#### 本研究の限界

本研究は単一施設における後ろ向き研究であり、術後再発症例における放射線治療の適応について紹介時点では外科医判断となる選択バイアスがある。根治手術後の再発症例であっても紹介元に逆紹介された症例や、多発再発病変・遠隔転移再発など放射線治療の適応とならなかった症例との比較はできていない。症例数も 73 例と限られている。また、患者の QOL や医療費についても検討はしておらず、この点も今後の課題であると考える。

## 2.4 結論

食道癌根治術後の局所再発に対する sCRT の治療成績・有害事象について分析し、生存に寄与する因子を分析した。併用化学療法で NDP / S-1 を用いることが有意に生存を延長する因子であることが示された。食道癌は予後不良の癌の一つであり、根治手術後の再発が少なからず報告されている。sCRT は有効であり重篤な副作用を生じることなく完遂できうる。局所制御率の向上を目指し、IMRT や寡分割照射といった放射線治療の工夫がなされているが予後の劇的な改善には至っていない。

今回研究した症例の中には sCRT 後に 5 年以上の長期生存を得られた例も 10 例 (13.7%) 認めており、適切な症例選択の上で積極的な治療を行い治療成績の向上を目指したい。

※この発表内容の一部は日本放射線腫瘍学会第 28 回学術大会において発表した。

## 第 3 章

### 研究 2、食道癌の根治的化学放射線療法後の救済手術

#### 3.1 研究対象と方法

本研究も研究 1 と同様に、東京大学医学部附属病院において放射線治療を受けた患者を対象とした後ろ向き研究である。診療情報の研究利用について、対象とした全ての症例について、カルテ（紙ベース・電子媒体ベースを含む）・放射線治療照射録における学術研究における診療データ使用に関する同意書を確認した。

#### 背景

根治的化学放射線療法(dCRT)後、下記の場合に手術が行われている。

- ・残存が強く疑われた場合
- ・CRT 後に狭窄症状が改善しない場合
- ・good-PR でも患者が希望した場合
- ・一旦 CR となってから再発した場合

今回、どのような症例で救済手術による恩恵を得られるのか明らかにしたいと考えた。

## 症例選択基準

2007年1月から2017年12月までに東京大学医学部附属病院において、根治的化学放射線療法 (definitive chemoradiation ; dCRT) が施行され、その後手術を施行した症例を対象とした。データベース構築のため、対象となりうる症例の抽出を行った。症例抽出および放射線治療情報の参照のため、TheraRIS の情報を閲覧し、臨床情報については HIS を参照し、移行されていない情報については、従来の紙ベースの外来カルテあるいは放射線治療照射録を参照した。上記の期間において食道癌に対し放射線治療を行った 229 名のうち、根治的化学放射線療法が施行されたのは 133 例で、その後に救済手術が施行された連続する 50 例を対象とした。

### 3.2 化学放射線療法後の手術適応

dCRT 後に手術を拒否しなかった症例については全例、手術を拒否したものの残存が疑われた症例・狭窄が改善しなかった症例・再発を認めた症例については当院胃食道外科に紹介し救済食道亜全摘術術の適応があるか判断されていた。

## 評価項目

評価項目は、OS、PFS、周術期における急性期 / 晩期の有害事象とした。OS は手術日から死亡日まで、PFS は再々発・新規転移確認日、死亡日、あるいは観察終了日までとして算出した。有害事象の評価は CTCAE version 4 を用いた。

周術期死亡として手術日から 30 日以内に死亡したもの、31 日から 90 日までの死亡、手術後に退院できずに死亡したものを在院死として扱った。dCRT の治療効果として、食道癌取扱い規約 [25] に則して病理組織学的判定基準を用いた。癌組織・癌細胞に治療効果を認めないものを Grade 0 (無効、ineffective) 、多少の変性所見を認めるものの増殖しうると判断される程度の癌細胞が組織切片で癌の 3 分の 1 を占めるものを Grade 1 (やや有効、slightly effective) とし、これらを合わせて SD / PD と定義した。増殖しうると判断される癌細胞が 3 分の 1 未満を占めるに過ぎず、核の崩壊に傾いた癌細胞で占められるものを Grade 2 (かなり有効、moderately effective) 、PR とした。増殖しうると判断される癌細胞が全くみられずに、すべて崩壊に傾いた癌細胞のみで占められるか、癌の痕跡のみがみられるものを Grade 3 (著効、markedly effective) 、pCR とした。dCRT 後に明らかな再発を認めなかった群 (Group 1 、非再発群) と残存・再発 (疑いを含む) を認めた群 (Group 2 、再発群) として、両者の治療成績を比較した。

## 統計

統計は R ver. 3.5.0 を用いて解析した。予後解析では、年齢、性別、病期、KPS、放射線療法終了日から手術日までの期間、CRT 後の臨床的再発の有無、手術検体における病理学的効果判定、病理組織型を因子とした Cox 比例ハザード解析モデルを用いて単変量解析を行った。生存曲線を Kaplan-Meier 法を用いて描出した。予後因子の解析には log-rank 法および Cox 比例ハザード回帰分析を行い、OS、LC、PFS に対する影響を評価した。具体的には、年齢 (66 歳未満 vs. 以上)、性別 (男 vs. 女)、KPS (90%未満 vs. 以上)、病理組織型 (扁平上皮癌 vs. その他)、初発時の腫瘍局在部位 (Ce / Ut vs. Mt / Lt / Ae)、dCRT 時の病期分類 (I / II vs. III / IV)、dCRT から手術までの期間 (12 ヶ月未満 vs. 以上)、dCRT における放射線量 (BED10 換算で 72 Gy 未満 vs. 以上) とし、それぞれ解析した。また、dCRT 後の照臨床的再発(なし vs. あり)、病理学的効果判定 (CR vs. 非 CR) についても生存に対する影響を分析した。予後因子における p 値の有意水準は 0.05 未満とし、95% CI は両側検定を行った。単変量および多変量解析において、有意な影響を認めた因子における群別で生存曲線を描出した。

### 3.3 結果

患者集団のフローチャートを図 17 に示す。

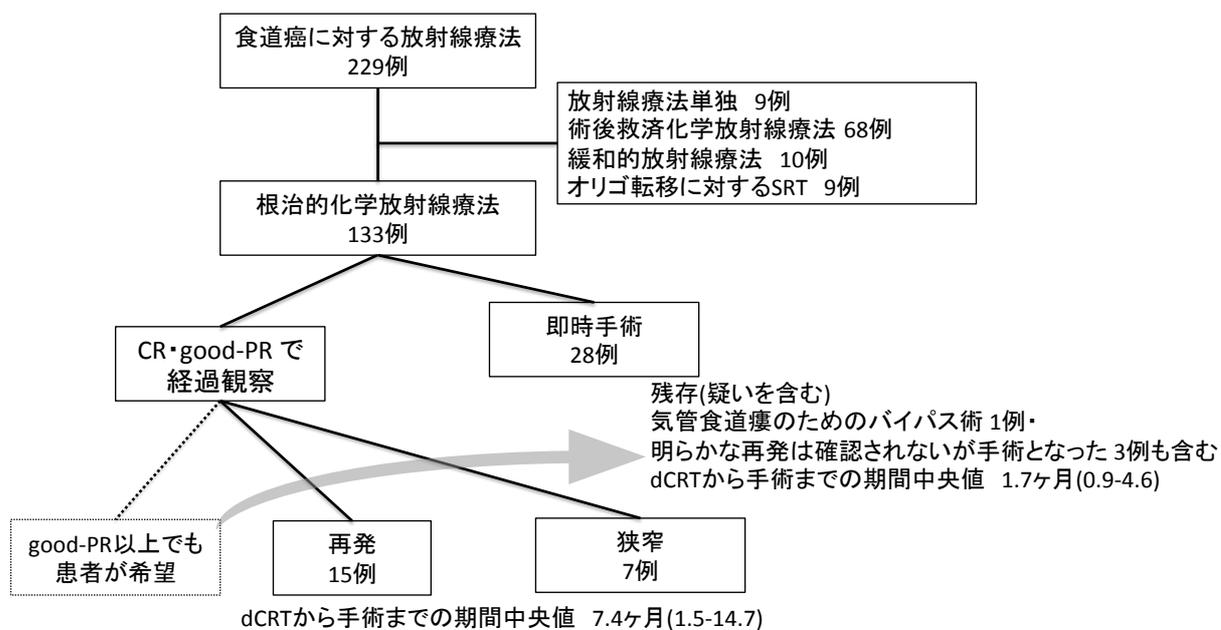


図 17. 患者集団のフローチャート

#### 患者背景

男性 38 名 (76%)、女性 12 名 (24%) の計 50 名が治療された。手術時年齢の中央値は 65.5 歳 (50 歳 - 81 歳) であった。dCRT から今回の最終フォローアップ日までの観察期間中央値は 20.2 ヶ月 (2.6 - 131.3 ヶ月) であった。手術後からの観察期間中央値は 15.6 ヶ月 (1.2 - 108.6 ヶ月) であった。初回治療時の腫瘍の局在は、Mt が最も多く 31 例 (62%)、Lt 9 例 (18%)、Ut 8 例 (16%)、Ce 2 例

(4%) であつた。dCRT 時の Stage 別では III 期 26 例、IV 期が 15 例、I/II 期が 9 例で、組織型は扁平上皮癌が 48 例 (96%) と大多数を占めていた。dCRT から手術までの期間は 2.3 ヶ月 (0.9 ヶ月～28.3 ヶ月) であつた。患者背景を表 9 に示す。

表 9. 患者背景

患者背景	n	%
症例数	50	
年齢(歳)		
中央値	65.5	
範囲	50-81	
性別		
男	38	(76%)
女	12	(24%)
病理組織型		
扁平上皮癌	48	(96%)
その他 (腺癌、類基底細胞癌)	2	(4%)
dCRT時の病変の首座		
Ce	2	(4%)
Ut	8	(16%)
Mt	31	(62%)
Lt	9	(18%)
dCRT時のステージ		
I - II	9	(18%)
III	26	(52%)
IV	15	(30%)
dCRTの併用化学療法		
NDP/S-1	24	(48%)
NDP/5-FU	21	(42%)
FP	4	(8%)
CDDP	1	(2%)
救済手術の理由		
再発	18	(36%)
残存	11	(22%)
狭窄	7	(14%)
患者の希望	14	(28%)
救済手術における癌遺残度		
治癒的切除 (R0)	41	(82%)
非治癒切除 (非R0)	9	(18%)
バイパス術のみを行った2例を含む		

## 治療成績

全集団の OS および PFS に関する Kaplan-Meier の生存曲線を図 18、19 に示す。MST は 18.0 ヶ月 (1.2 ヶ月 ~ 108.6 ヶ月)、1 年、2 年、3 年生存率はそれぞれ 63.0% (95%CI ; 49.1% ~ 75.9%)、44.8% (95%CI ; 30.8% ~ 59.2%)、38.3% (95%CI ; 24.2% ~ 53.5%) であった。PFS 中央値は 7.5 ヶ月 (3.8 ヶ月 ~ 38.3 ヶ月) であった。最終フォローアップ時点で救済手術後 2 年以上生存を認めたのは 18 例 (24.7%) であった。

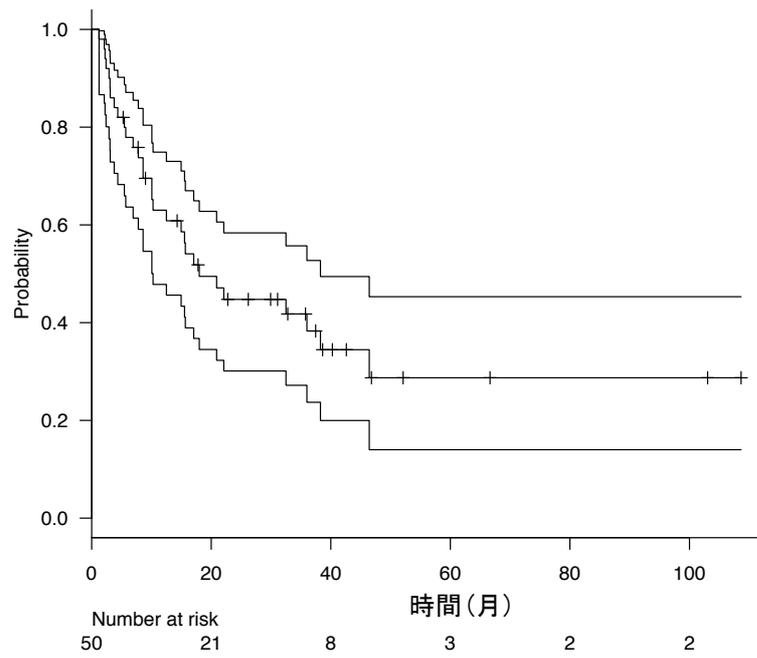


図 18. 生存曲線、上下の線は 95%信頼区間を示す

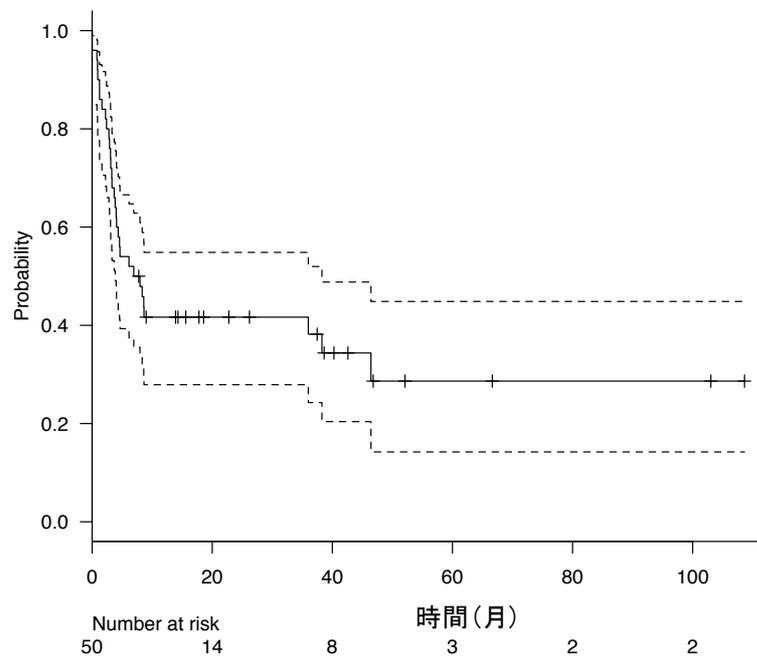


図 19. 無増悪生存期間の生存曲線、上下の線は 95%信頼区間を示す

次に、dCRT 後に即時手術を行った群、非即時手術群で分類した OS に関する Kaplan-Meier の生存曲線を図 20 に示す。MST は 即時手術群、非即時手術群でそれぞれ 18.0 ヶ月、18.3 ヶ月で有意差はみられなかった ( $p=0.87$ )。

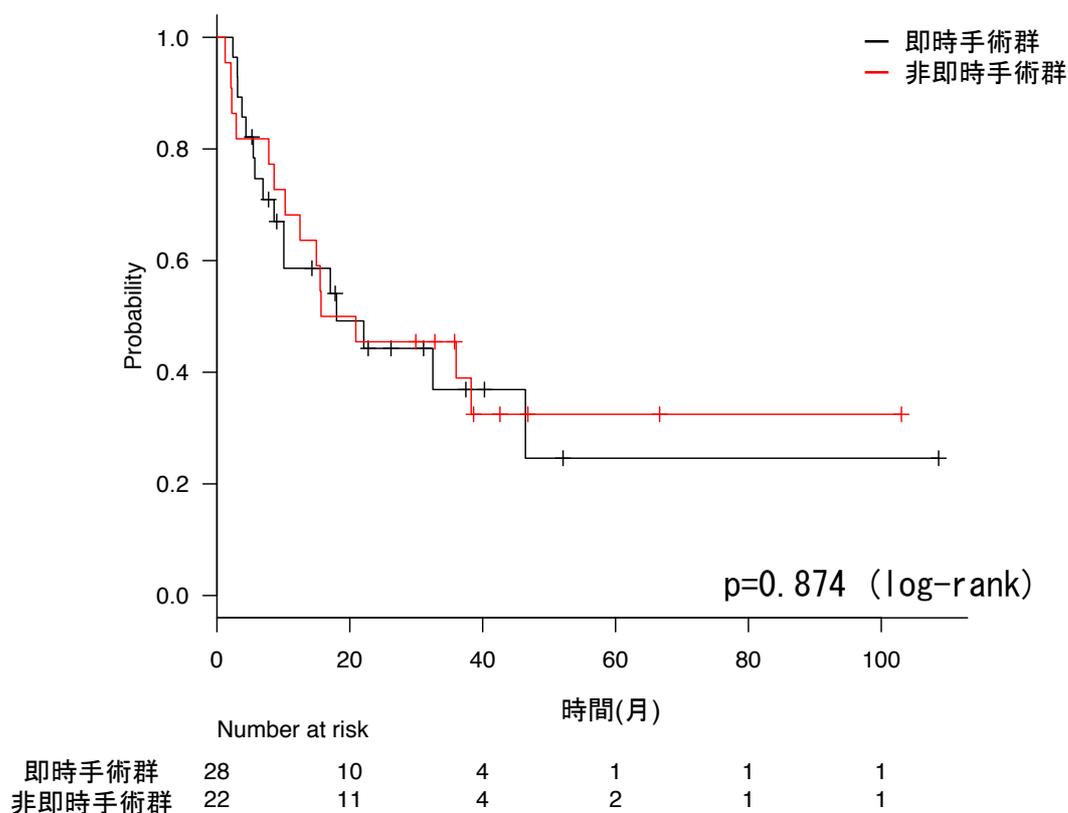


図 20. dCRT 後の即時・非即時手術群別の生存曲線

即時群には明らかな再発はなかったものの、患者の希望で救済食道亜全摘術を施行された 3 例が含まれており、これらと明らかな再発・残存を認めなかった群 (狭窄・希望群) とで即時手術群、再発群とで比較した生存曲線を図 21 に

示す。即時手術群、再発群では MST はそれぞれ 17.1 ヶ月、15.5 ヶ月であったの  
 に対し、明らかな再発を認めなかった狭窄・希望群では死亡は半数に至らず、  
 有意に生存期間が長かった (p=0.028)。

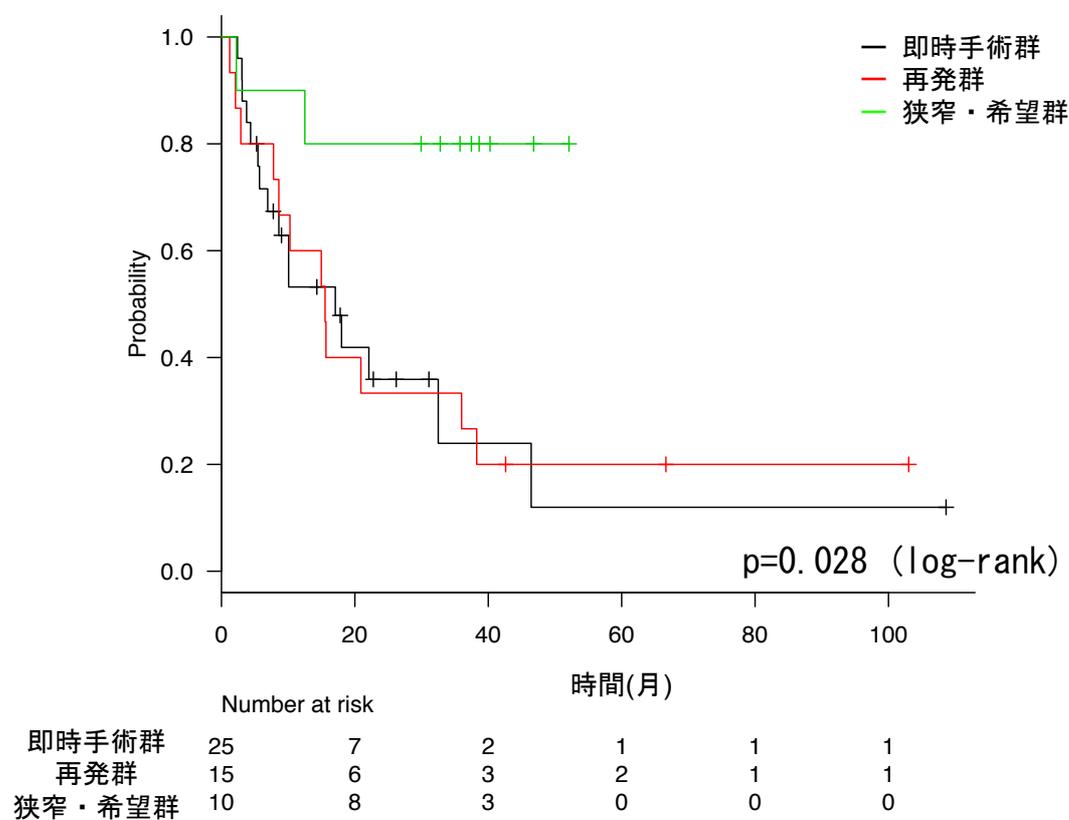


図 21. dCRT 後の即時手術群、再発群、狭窄・希望群別の生存曲線

## 有害事象

術後 30 日以内の死亡はみられなかったが、術後 90 日以内に 5 例の死亡を認めた。死因としては呼吸不全 3 例（術後間質性肺炎 1 例を含む）、癌性胸膜炎・DIC がそれぞれ 1 例ずつであった。呼吸不全で死亡した 3 例全例で pCR を認めていた。救済食道亜全摘術後に退院できずに死亡した在院死は 4 例であった。その後の死亡原因としては、原病死が 19 例、呼吸不全 3 例、他癌死 2 例、放射線心障害による死亡が 1 例であった。

## 予後因子

一般的に予後因子とされている因子について予後解析を行った。KPS  $\geq 90\%$  群および KPS  $< 90\%$  群の MST はそれぞれ 32.5 ヶ月、8.6 ヶ月で単変量解析 ( $p=0.045$ ) および多変量解析 ( $p=0.035$ ) で有意に生存期間が長かった。KPS ( $\geq 90\%$  vs.  $< 90\%$ ) について比較した Kaplan-Meier 生存曲線を図 22 に示す。また、表 10 に OS に関する予後解析の結果を示す。

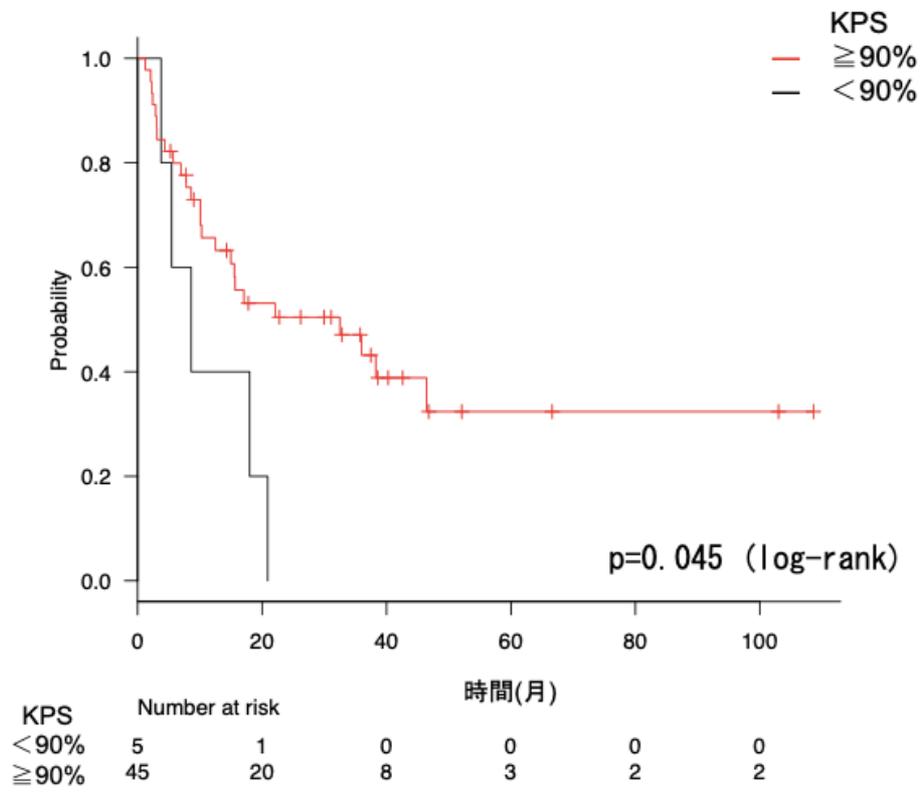


図 22. KPS 別の生存曲線

表 10. OS に関する因子別の log-rank 法による単変量解析および Cox 比例ハザード回帰分析による多変量解析

因子	OS						
	症例数	MST(月)	Log-rank p値	Cox モデル			
				HR	95% CI	p値	
年齢							
	<66	25	17.1	0.61			
	≥66	25	18.0				
性別							
	男	38	15.7	0.12	2.37	0.81~6.90	0.11
	女	12	NA				
KPS(%)							
	≥90	45	32.5	0.045	0.34	0.12~0.92	0.035
	<90	5	8.6				
病理組織型							
	SqCC	48	18.0	0.23	0.42	0.10~1.82	0.25
	その他	2	12.5				
dCRT時の腫瘍の局在							
	Ce Ut	42	31.0	0.89			
	Mt Lt	8	18.0				
cステージ							
	I / II	9	17.1	0.64			
	III / IV	41	22.1				
CRTから手術までの期間(月)							
	<12	42	17.1	0.31	1.37	0.46~4.04	0.57
	≥12	8	36.0				

PFS に関する予後解析の結果を示す (表 11)。単変量解析、多変量解析において有意に影響を示す因子は認められなかった。

表 11. KPSに関する因子別の log-rank 法による単変量解析およびCox 比例ハザード回帰分析による多変量解析

因子	PFS						
	症例数	PFS 中央値 (月)	Log-rank p値	Cox モデル			
				HR	95% CI	p値	
年齢							
<66	25	8.6	0.49	1.24	0.59~2.60	0.56	
≥66	25	4.6					
性別							
男	38	6.5	0.14	0.52	0.20~1.39	0.19	
女	12	NA					
KPS(%)							
≥90	45	8.0	0.11	2.07	0.76~5.60	0.15	
<90	5	4.7					
病理組織型							
SqCC	48	7.5	0.40	2.15	0.49~9.46	0.31	
その他	2	5.7					
dCRT時の腫瘍の局在							
Mt/Lt	40	8.0	0.52				
Ce/Ut	10	4.1					
cステージ							
I / II	9	8.0	0.80				
III / IV	41	6.1					
CRTから手術までの期間(月)							
<12	42	6.5	0.30	0.64	0.21~1.90	0.42	
≥12	8	36.0					

救済食道癌全摘術における根治度 (R0 vs. R1-2) および病理学的奏功についての OS に関する生存曲線を図 23、24 に示す。救済食道癌全摘術において、R0 切除群、R1-2 切除群の MST はそれぞれ 32.5 ヶ月、5.7 ヶ月と R0 切除が有意に生存延長と関連していた ( $p<0.01$ )。また、手術検体における非 pCR 群の MST は 15.0 ヶ月であった一方、pCR 群では死亡が半数に至らず、有意に生存延長と関連していた ( $p<0.01$ )。

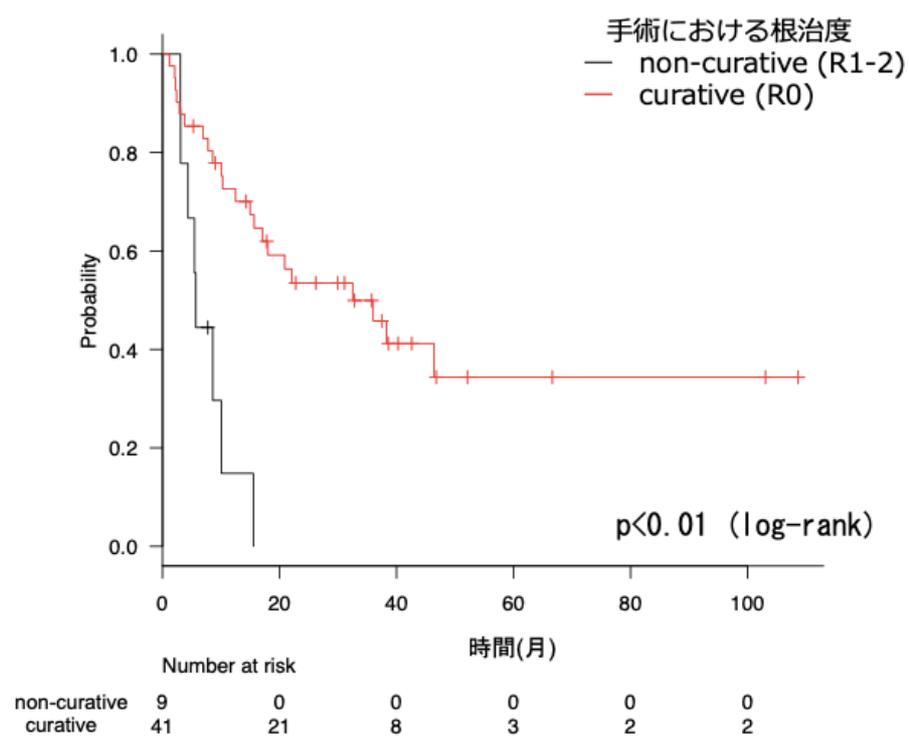


図 23. 手術における根治度別の生存曲線

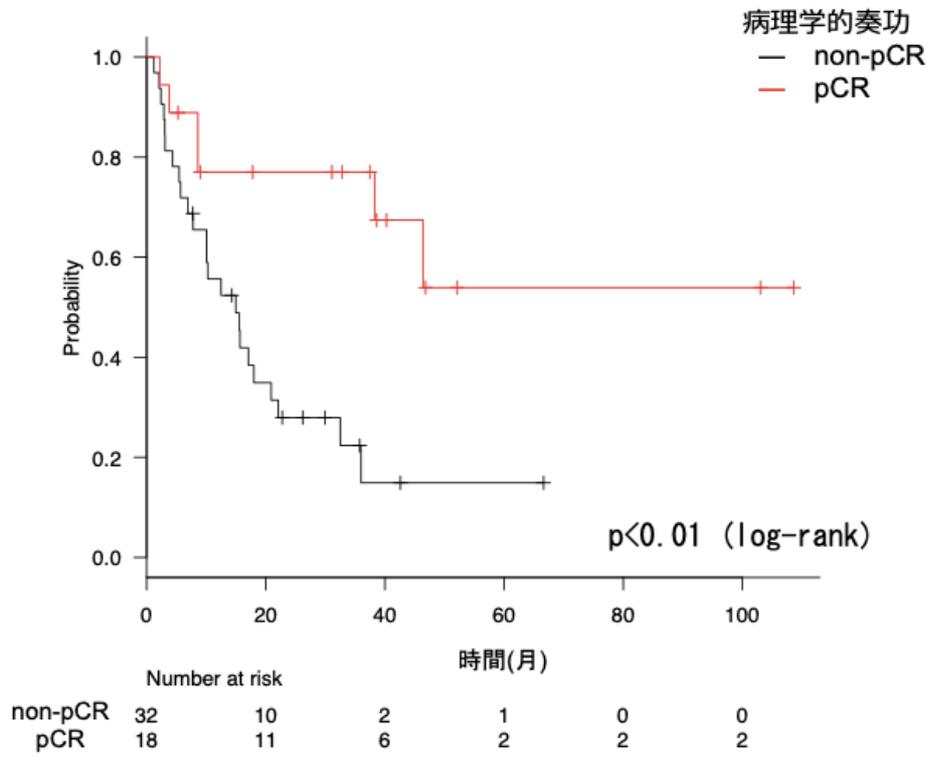


図 24. 病歴学的効果判定についての生存曲線

### 3.4 考察

食道癌の dCRT 後の再発に対する救済手術について、当院における治療成績を放射線治療の観点からまとめた。dCRT の対象となる症例は、局所進行癌で手術適応とならない症例や併存疾患で耐術能がない症例、手術適応と耐術能があっても手術を拒否した例、T4b 症例、頸部食道癌の症例に限られる。

#### 再発診断の限界

当科では dCRT 後、明らかな CR 以外の症例に対して食道亜全摘を勧めている。今回、明らかな再発や残存を認めなかったが狭窄症状や患者の希望により食道亜全摘術を行った症例が 21 例あり、うち 12 例(57%)で病理学的完全奏功(pCR)を認めた。また臨床的に残存・再発と診断された 29 例でも 6 例(21%)で pCR を認めていた。このように dCRT 後の再発・残存の診断には限界がある。

Chao ら [69] は、術前 CRT 後の内視鏡下生検術において偽陰性となる因子を報告している。食道扁平上皮癌に対し、術前 CRT を行い内視鏡下生検術を行った 227 例のうち、生検陽性となった 92 例のうち ypT0 が 8 例、ypTx が 84 例、性検陰性となった 135 例のうち ypT0 は 52 例、ypTx は 83 例と偽陰性率は 7.5%

であった。この原因は病変の状態にあり、潰瘍形成・瘢痕・狭窄といった要素で感度・特異度・診断精度が影響されるとしている。本研究において、救済食道亜全摘術前に生検をしていた41例において感度70.0%、特異度85.7%と概ね同等の結果であった。

Dewanら [70] は、70例の食道扁平上皮癌患者に対する術前CRT後の $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CTでpCRが予測できると報告している。CDDPを併用した術前CRT前後に $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CTの撮像を行い、画像検査上で44.3%、病理学的には34.3%のCRを認め、SUV max 3.25、術前CRT前後でのSUV maxの72%低下が病理学的治療効果を反映しているとした。本邦においては治療効果判定における $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CTは保険適応にはならず、本研究でも救済食道亜全摘術前後に $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CTを施行していたのは2例のみであった。実際に臨床試験として有用性を評価するのは難しいと考える。

予後因子について

既報告で、病期 (cStage・ypStage)、CRT から再発までの期間、リンパ節転移再発の部位、照射野内再発の有無などが予後に有意な影響を与える因子とされている [71-77]。今回、これらは有意な影響はみられなかったが、これは症例数の少なさによると考えられる。救済食道亜全摘術時の KPS が 90%以上であること、および救済食道亜全摘術における治癒切除、病理学的奏功が有意に生存に影響しており、非治癒切除例や dCRT で pCR が得られなかった症例においては、補助化学療法の施行が生存延長につながるかもしれない。

過去の dCRT 後の救済食道亜全摘術の報告はいくつかあるものの、その背景は、再発病変に対するもの以外にも術前化学放射線療法後の手術も混在するなど一定していない [71, 73-77]。表 13 に既報告との治癒切除率、術後 30 日以内の死亡率、在院死亡率、3 年生存率の比較を示す。本研究は既報告の成績と概ね同等であった。化学療法や内視鏡的治療、再 CRT など他の救済治療との比較は行えていないが、唯一の根治治療法として救済食道亜全摘術の意義は大きいと考える。

表 13. 既報告との治癒切除率、術後 30 日以内の死亡率、在院死亡率、3 年生存率の比較

論文	報告年	症例数	治癒切除率(%)	術後30日以内の死亡率(%)	在院死亡率(%)	3年生存率(%)
Takeuchiら [73]	2010	65	78.5	1.5	6.2	46.0
Moritaら [74]	2011	27	70.4	-	7.4	50.6
Chenら [75]	2014	51	80.4	2.0	2 (治療関連死)	20.0
Markarら [76]	2015	308	87.3	-	9.0	43.3
Farinellaら [71]	2016	16	81.3	0.0	-	63.0
RTOG 0246 [77]	2017	41	-	-	9.8 (治療関連死)	43.9
本研究	2019	50	82.0	0.0	8.0	38.3

#### 周術期に関する患者背景

周術期における患者背景について、栄養状態（経口摂取可能かどうか）、肝機能および腎機能障害の有無について検討した。救済食道亜全摘術を行った症例であるため、重篤な肝腎機能障害は認めなかった。術前の肝機能障害は Child-Pugh 分類では全症例が A であったため、肝逸脱酵素は正常上限値の3倍以上（CTCAE における Grade 2 以上に相当）、腎機能障害の評価には推定糸球体濾過量（eGFR；

estimate glomerular filtration rate) で 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満 (CTCAE における Grade 2 以上に相当) として扱った。

これら背景因子における単変量解析の結果を示す (表 14)。経口摂取不能や肝・腎機能障害があった症例数が少なく、いずれの因子においても生存に関する有意な影響はみられなかった。

表 14. 栄養状態・肝腎機能障害別の単変量解析

因子	症例数	MST(月)	範囲	Log-rank p値
栄養状態				
経口摂取可能	44	18.0	10.3~NA	0.10
経口摂取不能	6	16.1	2.2~NA	
肝機能障害				
なし	47	15.7	10.1~46.4	0.97
あり	3	20.9	15.5~NA	
腎機能障害				
なし	44	17.1	10.1~38.3	0.72
あり	6	20.9	1.2~NA	

今回の研究の限界として、後ろ向きの単施設研究であること、症例数が限られること、臨床的再発診断の限界、対象が dCRT 後に救済手術を行った症例であるという選択バイアスがあることが挙げられる。また、評価項目として挙げていない医療費や患者の QOL についても今後の検討課題である。

KPS $\geq$ 90%で手術を施行した群で有意に生存期間が長かったことから、症状がない、あるいは軽度の症状のみの段階で救済食道亜全摘術を施行できるよう早期発見が重要であると考ええる。また R0 切除可能であった例で有意に生存期間が長く、dCRT 後の再発を早期発見し救済食道亜全摘術を施行するのが重要である。化学療法や内視鏡的治療、再 CRT など他の救済治療との比較は行えていないものの、唯一の根治治療法として救済食道亜全摘術の意義は大きいと考える。今後の症例蓄積と再検討により手術不要な症例の同定が可能となるかもしれない。

### 3.5 結論

食道癌根治 CRT 後の救済手術の治療成績・有害事象について分析し、生存に寄与する因子を分析した。食道癌 dCRT 後の救済食道亜全摘術は安全に施行しうる。全身状態良好であればより救済手術を勧めるべきかもしれないが、過剰治療に繋がる可能性もある。R0 切除可能であった例では有意に生存期間が長く、dCRT 後の再発を早期発見し救済食道亜全摘術を施行するのが重要であると考ええる。

食道癌に対する dCRT は増加傾向であり、dCRT 後の再発も少なくない。治療後の適切なフォローアップを行い、残存・再発病変の早期発見・治療につなげていく必要がある。

今回研究した症例の中で救済手術後に 5 年以上の長期生存を得た症例も 3 例 (6%) 認めている。適切な症例選択の上で積極的な治療を行い治療成績の向上を目指したい。

※この発表内容の一部は第 76 回日本医学放射線学会総会において発表した。

## 第 4 章

### 本論文のまとめ

本研究では、食道癌根治治療後の再発に対する救済治療として放射線治療の観点から根治手術後の救済化学放射線療法および根治的化学放射線療法後の救済手術について後方視的に当院における成績をまとめた。

救済化学放射線療法において、当科で行っている NDP / S-1 による化学療法レジメンが生存を有意に延長する因子として同定された。

また、救済手術については手術時の全身状態が良好な例で有意な生存延長が認められた。根治的化学放射線療法後に明らかな臨床的再発がなくても病理学的残存・再発を認めた症例もあり、再発診断の限界がうかがわれた。こうした症例は有意に生命予後不良であり、補助療法追加による生存延長が見込める可能性がある。

食道癌は予後不良な癌のひとつであり、治療法の発展にもかかわらず劇的な治療効果の改善は得られていない。適切な症例選択の上で、積極的な治療を行い治療成績の向上を目指したい。

## 謝辞

本論文は、私が東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻医学博士課程に在籍中の研究成果の一部をまとめたものです。

東京大学医学部附属病院放射線科准教授の中川恵一先生には指導教官として本研究における的確なご指導のみならず、大学院入学前より放射線治療医としての進路を示してくださり心より御礼申し上げます。また講師の山下英臣先生には放射線治療の基礎から学会発表、臨床試験の立ち上げ・遂行に至るまで親身にご指導をいただきました。深く感謝申し上げます。放射線治療部門の医師、看護師、医学物理士、放射線技師をはじめ皆様には本研究における有益なご助言をはじめ多大なサポートをいただきました。

最後に、遠くから大学院生活を支えてくれた両親の道也・春美、姉・千絵、そして医師を志すきっかけを与えてくれた祖母・光子に心より感謝します。

## 参考文献

1. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」. 人口動態統計によるがん死亡データ (1958年～2016年).
2. The Registration Committee for Esophageal Cancer. The Japan Esophageal Society. Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2010.
3. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW Jr., Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997;337:1705-1714.
4. Pandeya N, Williams G, Green AC, Webb PM, Whiteman DC. Alcohol Consumption and the Risks of Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Gastroenterology* 2009;136:1215-1224.e2.
5. Islami F, Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Jenab M, Scotti L, Rota M, Corrao G, Garavello W, Schuz J, Straif K, Negri E, Boffetta P, Vecchia CL. Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2011;129:2473-2484.
6. Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The Synergistic Effects of Alcohol and Tobacco Consumption on the Risk of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:822-827.
7. Islami F, Ren JS, Taylor PR, Kamangar F. Pickled vegetables and the risk of oesophageal cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2009;101:1641-1647.
8. Siddiqi M, Tricker AR, Preussmann R. The Occurrence of Preformed N-Nitroso Compounds in Food Samples from A High Risk Area of Esophageal Cancer in Kashmir, India Several commonly used raw foodstuffs from a high risk esophageal cancer region in Kashmir ( India ) were analysed for the presenc. *Cancer Lett.* 1988;39:37-43.
9. Pickwell SM, Schimelpfening S, Palinkas LA. 'Betelmania'. Betel quid chewing by Cambodian women in the United States and its potential health effects. *West J Med* 1994;160:326-330.

10. Akhtar S, Sheikh AA, Qureshi HU. Chewing areca nut, betel quid, oral snuff, cigarette smoking and the risk of oesophageal squamous-cell carcinoma in South Asians: A multicentre case-control study. *Eur J Cancer* 2012;48:655-661.
11. Islami F, Boffetta P, Ren JS, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F. High-temperature beverages and Foods and Esophageal Cancer Risk -- A Systematic Review. *Int J Cancer* 2010;125:491-524.
12. Wu M, Liu AM, Kampman E, Zhang ZF, Van't Veer P, Wu DL, Wang PH, Yang J, Qin Y, Mu LN, Kok FJ, Zhao JK. Green tea drinking, high tea temperature and esophageal cancer in high- and low-risk areas of Jiangsu Province, China: A population-based case-control study. *Int J Cancer* 2009;124:1907-1913.
13. Messmann H. Squamous cell cancer of the oesophagus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:249-265.
14. Islami F, Sheikhattari P, Ren JS, Kamangar F. Gastric atrophy and risk of oesophageal cancer and gastric cardia adenocarcinoma-a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2011;22:754-760.
15. Al-Haddad S, El-Zimaity H, Hafezi-Bakhtiari S, Rajendra S, Streutker CJ, Vajpeyi R, Wang B. Infection and esophageal cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1325:187-196.
16. Li X, Gao C, Yang Y, Zhou F, Li M, Jin Q, Gao L. Systematic review with meta-analysis: The association between human papillomavirus infection and oesophageal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:270-281.
17. Iwaya T, Maesawa C, Ogasawara S, Tamura G. Tylosis esophageal cancer locus on chromosome 17q25.1 is commonly deleted in sporadic human esophageal cancer. *Gastroenterology* 1998;114:1206-1210.
18. Wysowski DK. Reports of Esophageal Cancer with Oral Bisphosphonate Use. *N Engl J Med* 2009;360:89-90.

19. Ribeiro Jr.U, Posner MC, Safatle-Ribeiro AV, Reynolds JC. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 1996;83:1174-1185.
20. Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, Tupchong L, Brady LW, Leibel SA, Laramore GE, Marcial VA, Davis LW, Cox JD. Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:449-456.
21. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head, neck and esophagus. *J Clin Oncol* 2001;19:1358-1362.
22. Dar NA, Islami F, Bhat GA, Shah IA, Makhdoomi MA, Iqbal B, Rafiq R, Lone MM, Abnet CC, Boffetta P. Poor oral hygiene and risk of esophageal squamous cell carcinoma in Kashmir. *Br J Cancer* 2013;109:1367-1372.
23. Abnet CC, Qiao YL, Dawsey AM, Dong ZW, Taylor PR, Mark SD. Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. *Int J Epidemiol* 2005;34:467-474.
24. Guha N, Boffetta P, Filho VW, Neto JE, Shangina O, Zaridze D, Curado MP, Koifman S, Matos E, Menezes A, Szeszenia-Dabrowska N, Fernandez L, Mates D, Daudr AW, Lissowska J, Dikshit R, Brennan P. *et al.* Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: Results of two multicentric case-control studies. *Am J Epidemiol* 2007;166:1159-1173.
25. 日本食道学会. 食道癌取り扱い規約 第11版.
26. Union for International Cancer Control. TNM classification of malignant tumours. Eighth edition. 2017.

27. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2. 2018.
28. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannova R, Arnold D on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27 (Suppl 5):v50-57.
29. Van Vliet EPM, Heijenbroek-kal MH, Hunink MGM, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer : a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008;98:547-557.
30. 日本食道学会. 食道癌診療ガイドライン 2017年版.
31. Kato H, Fukuchi M, Miyazaki T, Nakajima M, Kimura H, Faried A, Sohda M, Fukai Y, Masuda N, Manda R, Ojima H, Tsukada K, Kuwano H. Classification of recurrent esophageal cancer after radical esophagectomy with two- or three-field lymphadenectomy. *Anticancer Res* 2005;25:3461-3467.
32. Toh Y, Oki E, Minami K, Okamura T. Follow-up and recurrence after a curative esophagectomy for patients with esophageal cancer: The first indicators for recurrence and their prognostic values. *Esophagus* 2010;7:37-43.
33. Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Takiguchi S, Nakajima K, Fujikawa Y, Konishi K, Mori M, Doki Y. Survival factors in patients with recurrence after curative resection of esophageal squamous cell carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3353-3361.
34. Hsu PK, Wang B, Huang CS, Wu YC, Hsu WH. Prognostic Factors for Post-recurrence Survival in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients with Recurrence after Resection. *J Gastrointest Surg* 2011;15:558-565.
35. Kobayashi R, Yamashita H, Ohkuma K, Shiraishi K, Ohtomo K, Nakagawa K. Salvage radiation therapy and chemoradiation therapy for postoperative locoregional recurrence of esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2014;27:72-78.

36. Crosby T, Hurt CN, Falk S, Gollins S, Mukherjee S, Stuffurth J, Ray R, Bashir N, Bridgewater JA, Geh JI, Cunningham D, Blazeby J, Roy R, Maughan T, Griffiths G. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14: 627-637.
37. Tang HR, Ma HF, An SM, Badakhshi H, Deng JY, Zhang JH, Chen Y, Zhang Z, Guo XM, Jiang GL, Zhao KL. A phase II study of concurrent chemoradiotherapy with paclitaxel and cisplatin for inoperable esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2016;39:350-354.
38. 日本放射線腫瘍学会. 放射線治療計画ガイドライン 2016年版.
39. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), Bethesda, U.S.A. ICRU Publications, 1999.
40. 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. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999;281:1623.
41. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP. 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* 2002;20:1167-74.
42. Wang S, Liao Z, Chen Y, Chang JY, Jeter M, Guerrero T, Ajani J, Phan A, Swisher S, Wang Z, Li H, Zhang Z. Elective lymph node irradiation late course accelerated hyper-fractionated radiotherapy plus concurrent cisplatin-based chemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study. *Radiat Oncol* 2013;8:108.

43. Zhao KL, Shi XH, Jiang GL, Yao WQ, Guo XM, Wu GD, Zhu LX. Late course accelerated hyperfractionated radiotherapy plus concurrent chemotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus: a phase III randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1014-1020.
44. Yamashita H, Takenaka R, Omori M, Imae T, Okuma K, Ohtomo K, Nakagawa K. Involved-field radiotherapy ( IFRT ) versus elective nodal irradiation ( ENI ) in combination with concurrent chemotherapy for 239 esophageal cancers : a single institutional retrospective study. *Radiat Oncol* 2015;10:171.
45. Li M, Zhang X, Zhao F, Luo Y, Kong L, Yu J. Involved-field radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: Theory and practice. *Radiat Oncol* 2016;11:18.
46. Lin SH, Komaki R, Liao Z, Wei C, Myles B, Guo Z, Palmer M, Mohan R, Swisher SG, Hofstetter WL, Ajani JA, Cox JD. Proton beam therapy and concurrent chemotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e345-e351.
47. Fernandes A, Berman AT, Mick R, Both S, Lelionis K, Lukens JN, Ben-Josef E, Metz JM, Plastaras JP. A prospective study of proton beam reirradiation for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:483-487.
48. Higuchi K, Komori S, Tanabe S, Katada C, Azuma M, Ishiyama H, Sasaki T, Ishido K, Katada N, Hayakawa K, Koizumi W. Definitive chemoradiation therapy with in advanced esophageal cancer : A phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:872-879.
49. Yamashita H, Haga A, Takenaka R, Kiritoshi T, Okuma K, Ohtomo K, Nakagawa K. Efficacy and feasibility of ambulatory treatment-based monthly nedaplatin plus S-1 in definitive or salvage concurrent chemoradiotherapy for early, advanced, and relapsed esophageal cancer. *Radiat Oncol* 2016;11:4.
50. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0.  
([http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40))

51. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
52. Baxi SH, Burmeister B, Harvey JA, Smithers M, Thomas J. Salvage definitive chemo-radiotherapy for locally recurrent oesophageal carcinoma after primary surgery: Retrospective review. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008;52:583-587.
53. Zhang J, Peng F, Li N, Liu Y, Xu Y, Zhou L, Wang J, Zhu J, Huang M, Gong Y. Salvage concurrent radio-chemotherapy for post-operative local recurrence of squamous-cell esophageal cancer. *Radiat Oncol* 2012;7:93.
54. Zhu YL, Li Q, Gao JM, Li JS, He ZY, Xu JJ, Lu XJ, Liu YM . A retrospective evaluation of radiotherapy for the treatment of local esophageal squamous cell carcinoma recurrence after initial complete surgical resection. *J Investig Med* 2013;61(1):34-9.
55. Bao Y, Liu S, Zhou Q, Cai PQ, Anfossi S, Li QQ, Hu YH, Liu MZ, Fu JH, Rong TH, Li Q, Liu H. Three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent chemotherapy for postoperative recurrence of esophageal squamous cell carcinoma: Clinical efficacy and failure pattern. *Radiat Oncol* 2013;8:241.
56. Ma DY, Tan BX, Liu M, Li XF, Zhou YQ, Lu Y. Concurrent three-dimensional conformal radiotherapy and chemotherapy for postoperative recurrence of mediastinal lymph node metastases in patients with esophageal squamous cell carcinoma : a phase 2 single-institution study. *Radiat Oncol* 2014;9:28.
57. Jingu K, Umezawa R, Yamamoto T, Matsushita H, IshikawaY, Koizumi M, Kubozono M, Takahashi N, Kadota N, Takeda K. Elective nodal irradiation is not necessary in chemoradiotherapy for postoperative loco-regional recurrent esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47:200-205.

58. Kimoto T, Yamazaki H, Suzuki G, Aibe N, Masui K, Tatekawa K, Sasaki N, Fujiwara H, Shiozaki A, Konishi H, Nakamura S, Yamada K. Local field radiotherapy without elective nodal irradiation for postoperative loco-regional recurrence of esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47: 809-814.
59. Shioyama Y, Nakamura K, Ohga S, Nomoto S, Sasaki T, Yamaguchi T, Toba T, Yoshitake T, Terashima H, Honda H. Radiation Therapy for Recurrent Esophageal Cancer after Surgery : Clinical Results and Prognostic Factors. *Jpn J Clin Oncol* 2008;37:918-923.
60. Liu Q, Cai XW, Wu B, Zhu ZF, Chen HQ, Fu XL. Pattern of failure after radical surgery among patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma: Implications for the clinical target volume design of postoperative radiotherapy. *PLoS ONE* 2014;9(5): e97225. doi:10.1371/journal.pone.0097225.
61. Hsu PK, Chen HS, Huang CS, Liu CC, Hsieh CC, Hsu HS, Wu YC, Wu SC. Patterns of recurrence after oesophagectomy and postoperative chemoradiotherapy versus surgery alone for oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Surg* 2017;104:90-97.
62. Liu J, Cai X, Liu Q, Li H, Cheng Y, Fu X. Characteristics of the local recurrence pattern after curative resection and values in target region delineation in postoperative radiotherapy for lower thoracic esophageal squamous cell cancer. *Thoracic Cancer* 2017;8:630-633.
63. Chen J, Cai W, Lin Y, Chen Y, Zheng Q, Pan J, Chen C. Patterns and rates of abdominal lymphatic metastasis following esophageal carcinoma. *PLoS ONE* 2017;12(10): e0185424. doi:10.1371/journal.pone.0185424
64. Wang Y, Zhang L, Ye D, Xia W, Jiang J, Wang Z, Zhang M, Wang F. A retrospective study of pattern of recurrence after radical surgery for thoracic esophageal carcinoma with or without postoperative radiotherapy. *Oncol Lett* 2018;15:4033-4039.

65. Zhang X, Yang X, Ni J, Li Y, Zou L, Chu L, Chu X, Xia F, Zhu Z. Recommendation for the definition of postoperative radiotherapy target volume based on a pooled analysis of patterns of failure after radical surgery among patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2018;13:255. doi:10.1186/s13014-018-1199-3
66. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593.
67. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:277.
68. Leichman L, Herskovic A, Leichman CG, Lattin PB, Steiger Z, Tapazoglou E, Rosenberg JC, Arbulu A, Asfaw I, Kinzie J. Nonoperative therapy for squamous-cell cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 1987;5:365.
69. Chao YK, Yeh CJ, Lee MH, Wen YW, Chang HK, Tseng CK, Liu YH. Factors associated with false-negative endoscopic biopsy results after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Medicine* 2015;94:e588.
70. Dewan A, Sharma SK, Dewan AK, Khurana R, Gupta M, Pahuja A, Srivastava H, Sinha R. Impact on radiological and pathological response with neoadjuvant chemoradiation and its effect on survival in squamous cell carcinoma of thoracic esophagus. *J Gastrointest Canc* 2017;48:42-49.
71. Farinella E, Safar A, Nasser HA, Bouazza F, Liberale G, Paesmans M, Marechal R, Van Laethem JL, Hendlisz A, Vanhoutte P, El Nakadi I. Salvage esophagectomy after failure of definitive radiochemotherapy for esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2016;114:833-837.

72. Kiyozumi Y, Yoshida N, Ishimoto T, Yagi T, Koga Y, Uchihara T, Sawayama H, Hiyoshi Y, Iwatsuki M, Baba Y, Miyamoto Y, Watanabe M, Matsuyama T, Oya N, Baba H. Prognostic Factors of Salvage Esophagectomy for Residual or Recurrent Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Definitive Chemoradiotherapy. *World J Surg* 2018;42:2887-2893.
73. Takeuchi H, Saikawa Y, Oyama T, Ozawa S, Suda K, Wada N, Takahashi T, Nakamura R, Shigematsu N, Ando N, Kitajima M, Kitagawa Y. Factors influencing the long-term survival in patients with esophageal cancer who underwent esophagectomy after chemoradiotherapy. *World J Surg* 2010; 34: 277-284.
74. Morita M, Kumashiro R, Hisamatsu Y, Nakanishi R, Egashira A, Saeki H, Oki E, Ohga T, Kakeji Y, Tsujitani S, Yamanaka T, Maehara Y. Clinical significance of salvage esophagectomy for remnant or recurrent cancer following definitive chemoradiotherapy. *J Gastroenterol* 2011;46:1284. doi:10.1007/s00535-011-0448-0.
75. Chen Y, Lu Y, Wang Y, Yang H, Xia Y, Chen M, Song H, Li T, Wang J, Li S, Wang J. Comparison of salvage chemoradiation versus salvage surgery for recurrent esophageal squamous cell carcinoma after definitive radiochemotherapy or radiotherapy alone. *Dis Esophagus* 2014;27(2):134-140.
76. Markar SR, Karthikesalingam A, Penna M, Low DE. Assessment of short-term clinical outcomes following salvage esophagectomy for the treatment of esophageal malignancy: systematic review and pooled analysis. *Ann Surg Oncol* 2014;21(3):922-31. doi:10.1245/s10434-013-3364-0.
77. Swisher SG, Moughan J, Komaki RU, Ajani JA, Wu TT, Hofstetter WL, Kanski AA, Willett CG. Final Results of NRG Oncology RTOG 0246: An Organ-Preserving Selective Resection Strategy in Esophageal Cancer Patients Treated with Definitive Chemoradiation. *J Thorac Oncol* 2017; 12(2):368-74. doi:10.1016/j.jtho.2016.10.002.