

論文の内容の要旨

論文題目 食道癌根治治療後再発に対する救済治療戦略

氏名 切通 智己

【背景】

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。食道癌の治療方針は病期および患者背景によって決定される。早期であれば内視鏡的切除術での根治が期待できるが、粘膜下層浸潤 (T1b) 以上になると外科的切除や放射線療法、それらと化学療法の併用療法が行われている。従来、欧米と比較し食道癌の根治治療において放射線治療を受ける患者の割合は低かったものの、国内における放射線治療体制の充実やエビデンスの構築などにより、外科的切除不能例以外にも放射線治療を受ける患者割合は増えてきている。本研究の目的は、放射線治療の観点から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。

研究 1. 食道癌に対する根治手術後の再発に対する救済化学放射線療法

【研究対象】

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 73 症例を対象とした。過去に同じ部位への照射歴がある症例、扁平上皮癌でない症例、sCRT を完遂できなかった症例は除外した。2011 年 11 月以前は、ネダプラチン (nedaplatin ; NDP) 80mg / m² の点滴静注を Day1、Day29 に、5-FU の持続点滴静注を Day 1-5、Day 29-33 に行った。2011 年 11 月以降は、NDP 80mg / m² の点滴静注を Day 1、Day 29 に行い、S-1 (Tegafur、Gimeracil、Oteracil potassium 配合経口薬) 100mg / m² / day を Day 1-14、Day 29-42 に内服した。その他、FP、DCF、NDP 単剤での併用が行われていた。同時併用として原則 2 コース施行し、sCRT 終了後に同様の化学療法を補助治療として 1~2 コース追加した。この補助化学療法は、十分な骨髄機能が保たれており、全身状態良好で、化学療法継続を拒否しなかった患者に施行した。放射線治療は X 線を用いた 3D-CRT (three-dimensional conformal radiotherapy; 4 門照射あるいは原体照射) もしくは IMRT (intensity-modulated radiotherapy; 強度変調放射線療法) で、GTV (gross tumor volume) は CT あるいは FDG-PET で同定しうる再発病変、CTV (clinical target volume) は GTV に 5mm のマージンを加えた体積、PTV (planning target volume) は CTV に 5~10 mm のマージンを加えた体積とした。線量分割方法は 1 日 1 回 1.8~2.0 Gy、週 5 回法とした。総線量は 50

～64.8 Gy とした。

【結果】

男性 63 名 (86%)、女性 10 名 (14%) の計 73 名が治療された。照射時年齢の中央値は 64 歳 (36～83 歳) であった。観察期間中央値は 28.3 ヶ月 (2.6～125.9 ヶ月) であった。手術から初回再発までの期間は 10.8 ヶ月 (0.9～100.4 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、複数部位の再発が 7 例に認められた。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%) が現病死、5 例 (7%) が他因死であった。生存期間中央値は 21.6 ヶ月 (2.6～125.9 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。無増悪期間中央値は 8.4 ヶ月 (1.0～125.9 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。一般的に予後因子とされているいくつかの因子について予後解析を行った。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 であることが有意な予後因子となった ($p=0.012$ 、HR 2.34、95% CI : 1.21-4.52)。術後 12 ヶ月以内の再発は境界域であった ($p=0.060$ 、HR 1.85、95% CI : 0.97-3.50)。PFS に関する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 であることが有意な予後因子となった ($p=0.017$ 、HR 2.17、95% CI : 0.97-4.86)。また、手術時の病期分類は境界域であった ($p=0.061$ 、HR 1.98、95% CI : 0.97-4.05)。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・めまい・腎障害・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。今回の症例において、Grade 5 (治療関連死) は認められなかった。

【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。

研究 2. 食道癌の根治的化学放射線療法後の再発に対する救済手術

【研究対象】

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連続する 50 症例を対象とした。dCRT における化学療法は、2011 年 11 月以前は、NDP 80mg/m² の点滴静注を Day 1、Day 29 に、5-FU の持続点滴静注を Day 1-5、Day 29-33 に行った。2011 年 11 月以降は、NDP 80mg/m² の点滴静注を Day 1、Day 29 に、S-1 100mg/m²/day を Day 1-14、Day 29-42 に内服した。その他、FP、CDDP 単剤での併用が行われていた。同時併用として原則 2 コース施行し、dCRT 終了後に同様の化学療法を補助治療として 1~2 コース追加した。この補助化学療法は、十分な骨髄機能が保たれており、全身状態良好で化学療法継続を拒否しなかった患者に施行した。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され救済食道亜全摘術の適応があるか判断されていた。

【結果】

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。dCRT から手術までの期間は 2.3 ヶ月 (0.9 ~ 28.3 ヶ月) であった。MST は 18.0 ヶ月 (1.2 ~ 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 ~ 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。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、dCRT 後に明らかな再発・残存を認めなかった群 (狭窄・希望群) では観察期間中に死亡は半数に至らず、有意に生存期間が長かった (p=0.028)。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。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。救済食道亜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検討した。救済食道亜

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 ($p<0.01$)。

【結論】

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部門の観点からまとめた。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。