

博士論文

食道癌根治化学放射線治療における照射法の検討と臨床結果

大森 万美

目次

要旨.....	4
1. 序文.....	5
1.1 食道癌の疫学.....	5
1.2 食道癌に対する治療法.....	6
1.2.1 内視鏡的切除術と外科的切除術.....	7
1.2.2 局所進行食道癌に対する根治化学放射線治療.....	8
1.3 本論文の目的.....	19
2. 研究対象と方法.....	20
2.1 症例.....	20
2.2 放射線治療 1～ENI の照射計画～.....	21
2.3 放射線治療 2～IFRT の照射計画～.....	24
2.4 化学療法レジメン.....	28
2.5 経過観察.....	30
2.6 効果判定と有害事象.....	31
2.7 統計解析.....	32
3. 結果.....	35
3.1 患者背景.....	35
3.1.1 患者背景.....	35
3.1.2 IMRT 症例.....	41
3.1.3 IV 期症例についての検討.....	42
3.2 治療成績.....	44
3.2.1 全 241 症例の生存率、局所制御率、無病生存率.....	44
3.2.2 単変量解析による生存率の比較.....	46
3.2.3 生存率に寄与する因子の多変量解析.....	53
3.2.4 単変量解析による局所制御率の比較.....	55
3.2.5 局所制御率に寄与する因子の多変量解析.....	60
3.2.6 単変量解析による無病生存率の比較.....	64

3.2.7	無病生存に寄与する因子の多変量解析.....	71
3.3	プロペンシティスコアマッチングを用いた解析.....	73
3.3.1	マッチング後の患者背景.....	73
3.3.2	マッチング後の OS・LC・DFS についての単変量解析	79
3.4	全 241 症例の有害事象.....	83
3.5	全 241 症例の初回再発部位	85
3.6	救済手術.....	88
4.	考察	89
5.	結論	101
	アペンディクス	102
	参考文献	108

省略	完全なつづり	日本語訳	初回登場頁
IFRT	Involved Field Radiation Therapy	領域照射	P4
ENI	Elective nodal irradiation	予防的リンパ節領域照射	P4
CCRT	Concurrent Chemoradiotherapy	同時併用化学放射線療法	P8
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合癌センター ネットワーク	P8
fr	fractionation	分割回数	P8
GTV	Gross tumor volume	肉眼的腫瘍体積	P8
CTV	Clinical target volume	臨床標的体積	P8
PTV	Planning target volume	計画標的体積	P8
SM	Setup Margin	セットアップマージン	P9
ITV	internal target volume	生理的動きを含む内的標的体積	P9
RCT	Randomized Controlled Trial	ランダム化比較試験	P10
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group	米国腫瘍放射線治療グループ	P10
CR	complete response	完全寛解	P11
FP	5-FU+シスプラチン		P11
FU	fluorouracil	フルオロウラシル	P11
FDG	fluoro-D-glucose	フルオロ-D-グルコース	P12
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層法	P12
ISRT	involved site radiotherapy		P12
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy	強度変調放射線治療	P14
OS	overall survival	全生存	P14
PFS	progression-free survival	無増悪生存	P15
DFS	disease-free survival	無病生存	P15
AJCC	American Joint Committee on Cancer	対がん米国合同委員会	P20
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影	P21
ICRU	International Commission on Radiation Units	国際放射線単位測定委員会	P21
SUV	standardized uptake value		P24
OAR	organ at risk	リスク臓器	P25
NDP	Nedaplatine	ネダプラチン	P28
PS	performance status	全身状態	P29
CEA	carcinoembryonic antigen	癌胎児性抗原	P30
SCC	squamous cell carcinoma antigen	扁平上皮癌関連抗原	P30
CYFRA	cytokeratin 19 fragment	サイトケラチン19フラグメント	P30
P53	P53 antigen	p53抗体	P30
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors		P31
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究治療学会議	P32
LC	local control	局所制御	P32
AIC	Akaike's Information Criterion	赤池情報量規準	P33
BIC	Bayesian Information Criterion	ベイズ情報量規準	P33
K-PS	karnofsky-PS	カルノフスキーの全身状態	P33
Ce	cervical esophagus	頸部食道	P36
Ut	upper thoracal esophagus	胸部上部食道	P36
Mt	middle thoracal esophagus	胸部中部食道	P36
Lt	lower thoracal esophagus	胸部下部食道	P36
SE	standard error	標準誤差	P44
CI	confidence interval	信頼区間	P44
NA	not arrival	到達せず	P44
MST	median survival time	生存期間中央値	P46
ASTRO	American Society for Radiation Oncology	米国放射線腫瘍学会	P89
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy	強度変調回転照射	P100
DVH	Dose Volume Histogram	線量容積ヒストグラム	P102
PR	Partial response	部分奏効	P105
PD	Progressive disease	進行	P105
SD	Stable disease	安定	P105
IR	Imcomplete response	不完全奏功	P105
PS	propensity score	プロペンシティスコア	P79

要旨

本研究の目的は食道癌に対する根治化学放射線治療において Involved Field Radiation Therapy (IFRT) が許容される照射方法であるか検討することである。Elective nodal irradiation (ENI) の 121 症例と IFRT の 120 症例について後ろ向き研究で比較・解析した結果、IFRT 群では ENI 群よりも重度の有害事象の頻度が少なく、さらには生存率・局所制御率・無病生存率について IFRT が ENI に劣らない成績であることが示唆された。今回の結果から、臨床成績、有害事象、再発形式において IFRT は従来の ENI と比較しても十分に許容されるものと考えられた。

1. 序文

1.1 食道癌の疫学

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」 [1]によると我が国の食道癌の動態は男性では緩徐に増加傾向、女性では横ばいである。日本の食道癌死亡者数は 2013 年の時点で 1,1574 人であり、全がんの 3.2%を占める。男女比は約 6 対 1 で男性に多いとされている。男性では 40 代から罹患率が増加し始め 70 代でピークとなり、女性では 40 代以降年齢とともに緩徐に罹患率が増加する。食道癌診断治療ガイドライン 2012 [2]によると占拠部位としては胸部中部食道が最も多く（52%）、次いで胸部下部食道（24%）、胸部上部食道（13%）、腹部食道（5%）、頸部食道（4%）とされている。組織型は扁平上皮癌が 93%と大多数を占め、腺癌が 2%である。腺癌は日本では数%程度であるが、欧米では食道癌の約半数以上を占めるとされ増加傾向である。

食道扁平上皮癌のリスク因子とされているのは喫煙や飲酒であり、その他にも Plummer-Vinson症候群や熱い食べ物、アカラシアなどもリスク因子として知られている。食道腺癌のリスク因子としてはバレット食道、逆流性食道炎、喫煙、高いBody Mass Indexなどが関与しているとの報告がある [2]。

1.2 食道癌に対する治療法と予後因子

食道癌の根治治療としては病期別に内視鏡的切除術、外科的切除術、化学療法併用放射線治療が選択される。根治的放射線治療で通常行われるのは、直線加速器を用いてX線を体外から照射する外照射である。それ以外にも食道癌に対する放射線治療にはイリジウム192を線源として食道内に直接線源を挿入し病変部を照射する腔内照射などがある。腔内照射は外照射と比較して単回で局所に高線量を照射することが可能であり、腫瘍による食道狭窄などの症状緩和に効果的である。筆者自身も食道癌の緩和腔内照射について2015年に論文発表している。食道狭窄症状緩和目的で腔内照射を施行した24患者を対象にアンケートによる後ろ向き調査を行い、嚥下障害の自覚症状改善を認めたのは24症例中13症例、全症例で照射後に症状の増悪は起きなかった [3]。このように当科ではIV期症例や超高齢食道癌に対して緩和目的での食道腔内照射も施行している。

S. McKenzie らの報告によると食道癌の予後因子として治療法（放射線療法、手術、術前・術後化学放射線治療の有無）に加え、分化度・病期が報告されており [4]、どの治療に対しても病期が影響していると考えられる。また化学放射線治療の症例に限っては臨床病期や治療前のリンパ節転移が予後に影響すると報告されている [5] [6]。

1.2.1 内視鏡的切除術と外科的切除術

壁深達度が粘膜層 (T1a) のうち上皮内、粘膜固有層病変は根治的な内視鏡切除術の適応であり、粘膜筋板に達したもの、粘膜下層にわずかに浸潤するもの (200 μ mまで) はリンパ節転移の可能性があるため相対的な内視鏡切除術の適応とされている。粘膜下層 (T1b) に深く入ったもの (200 μ m以上) では50%程度の転移率があり、表在癌であっても進行がんに準じた治療が必要となる。内視鏡的切除術の方法としては内視鏡的粘膜切除術と広範囲の病変の一括切除が可能な内視鏡的粘膜下層剥離術がある [2]。

外科的切除はI期からIV期までの幅広い適応がある。早期癌でもリンパ節転移を認めない広範病変にはリンパ節郭清を行わない食道切除再建術が施行されることがあり、T4症例でも根治切除が可能と判断される時には外科的切除が選択されうる。頸部食道癌に対しては喉頭温存手術もしくは咽頭喉頭食道切除術が選択され、リンパ節郭清は頸部食道癌の1群【 (#101 (傍食道) + #106rec (反回神経)) , 2群のリンパ節【 #102 (頸部) + #104 (鎖骨上) + #105 (胸部上部食道) 】 の可及的郭清が推奨されている。胸部食道癌については食道全摘術と頸部・胸部・腹部の3領域リンパ節郭清を一般的な切除範囲としている。日本では1980年代から標準的に3領域郭清が行われており [7][8]、現在でも切除可能食道癌に対する標準治療として術前化学療法後の食道切除術と3領域郭清が考慮され、その5年生存率は37–61%と報告されている [9][10][11]。

しかしながら3領域郭清により生存が改善するとの報告はいくつかあるものの、[12][13]、2領域郭清と3領域郭清の遠隔成績の比較についてのランダム化比較試験は未だ行われておらず、郭清領域については科学的根拠に乏しいのが現状である。

1.2.2 局所進行食道癌に対する根治化学放射線治療

同時併用化学放射線療法（Concurrent Chemoradiotherapy: CCRT）は局所進行食道癌の治療法として確立されたものである。National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン 2015 Ver.3 でも T1b かつ N+、T2-4a かつ N-/+, または T4b かつ N-/+で、いずれも遠隔転移なしの病期を CCRT の適応としており、日本食道学会の食道癌ガイドラインでも T1-4、N0-3、M0 の症例及び鎖骨上リンパ節転移（M1）までの局所進行例を CCRT の適応としている。照射線量については欧米では 50Gy/25fr(fractionation)から 50.4Gy/28fr が一般的であり NCCN ガイドラインでも推奨されている。国内の食道癌ガイドラインでは 50Gy/25fr 以上に相当する線量以上が必要と記されており、多くの施設で 60Gy/30fr が標準的に行われている。

照射野の設定について NCCN ガイドラインでは肉眼的腫瘍体積 (Gross tumor volume : GTV) (画像診断で明らかに腫瘍が存在すると考えられる体積) を原発巣病変部と転移リンパ節とし、Clinical target volume(CTV ; 臨床標的体積) (GTV にその周囲への顕微鏡的進展と、顕微鏡的転移を疑うリンパ節を含んだ体積) を原発病変部から頭尾側方向 3-4cm までの食道壁 (噴門からは 1cm まで) と転移リンパ節に 0.5-1.5cm のマージンを付加した領域、Planning target volume(PTV ; 計画標的体積) 【 (ITV (internal target volume ; 生理的動きを含む内的標的体積) に対して患者及びビームの位置合わせに関する不正確度を表すセットアップマージン(SM) を考慮した領域であり、SM を ITV に三次元的に加えることで決定される) 】を CTV に 0.5-1.0cm のマージンを付加した領域とすべきとしている。

また原発巣の部位に応じた ENI が推奨されているが、それは食道癌症例における予防リンパ節領域への照射が生存予後を改善すると多くの報告で示されているためである [14][15][16][17][18]。ENI とは広義にはリンパ節転移の広がりを正確に特定できないために顕微鏡的な腫瘍の浸潤を考慮に入れた臨床的・画像的に浸潤のないリンパ節に対する照射である。予防的リンパ領域照射の影響は多くの因子 (病期診断、治療、そして患者に関連したもの) に依存する。一般的には GTV の頭尾方向に 5cm 以上のマージンを付けたもの (頭尾方向の傍食道リンパ節転移を予防照射しているので) を ENI と呼んでいる。ENI の最たるもの

が全食道照射である【以降、全食道照射については ENI（全食道照射）と記載する】。日本からの Onozawa らによる 102 症例に対する線量 60Gy/30fr の ENI（全食道照射）の臨床結果の検討では、予防照射を行った所属リンパ節領域からの再発はわずか 1%と少なかったこと示され ENI が所属リンパ節領域からの再発を減らすのに有効であると報告している [19]。しかしながら全食道照射では局所進行食道癌に対する予防リンパ節照射の範囲は広範となり（図 1）、治療関連有害事象の増加が問題となる。頸部胸部領域への照射の有害事象としては、主なもので急性期の骨髄抑制、食道炎、皮膚炎などが生じうる。晩期有害事象としては食道潰瘍、食道穿孔、食道狭窄、放射線性肺臓炎、心臓障害などが報告されている [20]。照射線量と照射範囲は有害事象の発生とその頻度に深く関係すると考えられており、致死的でない有害事象であっても範囲や程度によってはその後の Quality of Life(QOL)を著しく低下させることにもつながりかねない。Herskovic らの ENI(全食道照射)を用いた無作為比較試験によると 2 年局所制御率は 55%、5 年生存率は 25%であったが、有害事象については重篤なもの（グレード 3）が 44%、命を脅かす有害事象（グレード 4）は 20%、治療関連致死（グレード 5）率は 2%と高率に合併症が起きると報告されている [21]。大規模ランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial : RCT）における照射野設定も Radiation Therapy Oncology Group (RTOG ; 米国腫瘍放射線治療グループ)8501 [14]と比較して

RTOG9405 [15]ではかなり縮小されることとなった。RTOG8501 では全食道に30Gy 照射した後に腫瘍に頭尾側 5cm のマージンを付けた範囲に 20Gy の追加照射をするという照射法で根治 CCRT を行ったが、結果としては局所再発が 50% と高率で命を脅かす有害事象（グレード 4）が 20% も発生した。そのため続く RTOG9405 では腫瘍に頭尾側 5cm のマージンを付加した領域に 50.4Gy 照射し、その後 14.4Gy を腫瘍に頭尾側 2cm マージンを付加した範囲に追加照射を行った。それでもグレード 3 以上の急性期有害事象の発生頻度は RTOG8501 で 66%、RTOG9405 で 71% と有害事象を減少させることはできず、また局所制御率も改善できなかったため追加照射の意義は否定された。さらに Wei らが RTOG9405 と同じプロトコールで 101 人を治療し観察したところ、95% PTV に 45-50.4Gy し照射されていないにもかかわらず 28% もの患者に心嚢水貯留を認めたとしている [22]。日本からの Kato らの報告では、5-フルオロウラシル（5-FU）＋シスプラチン（FP 療法）併用の 50.4Gy/28fr の ENI で一旦完全寛解（CR ; complete response）が得られた後の再発については 51 症例中、局所再発が 2 例、領域再発が 2 例と少なかったが、有害事象についてはグレード 3 以上の白血球減少が 82%、食道炎が 35% など頻度は高かった [23]。Uno らは 75 歳以上の高齢者の CRT においては予防照射をしなかった所属リンパ節再発が見られなかったことから GTV のみを標的とすべきと報告した [24]。

こうした結果と 2000 年代後半になると fluoro-D-glucose(FDG)- positron emission tomography(PET)検査など腫瘍の局在をより正確に把握できるようになったこともあって、予防リンパ節領域照射を省いた照射野を用いる IFRT が注目されるようになった。IFRT とは浸潤領域のみへの放射線療法のこと、GTV にマージンを付けただけの照射野のことを指す。ホジキンリンパ腫では古くは上半身全てのリンパ節に照射するマントル照射ならびに下半身全部のリンパ節に照射する逆 Y 字照射が行われていたが、5-10 年後の合併症（放射線肺炎や心筋梗塞などの心臓合併症や 2 次発がん）による死亡が多かったため、化学療法を併用することで、総線量も減らし照射野は治療前に浸潤のあったリンパ節領域のみ (IFRT) へと縮小し、さらに現在では治療前の病変にマージンを付けただけの照射野 (ISRT; involved site radiotherapy) にまで縮小してきている [25]。同じような照射範囲縮小の変化の流れは食道癌と同じ胸部腫瘍の非小細胞肺癌・小細胞肺癌に対する放射線治療でもみられており化学療法併用の際には微視的転移巣に対しては化学療法の効果に期待して予防的リンパ節照射を省き、GTV に限局した照射野で線量を増加する試みが行われている。Yuan らの通常分割照射 (2Gy/回) による IFRT (総線量 68~74Gy) と ENI (総線量 60~64Gy) による比較試験の結果 [26]によると、局所再発率は同等で、肺臓炎の発症割合は ENI 群で有意に

高く、両者の3年生存率は27.3%、19.2%となり、IFRT群の方が有意に予後良好であったと報告されている。また、IFRT群の照射野外の所属リンパ節領域の再発はわずか7%であった。こうした結果から、非小細胞肺癌においては現在のところ化学療法併用例や高齢者で、GTVが大きく、照射野が大きくなる場合には、IFRTで照射するのも一法であるとガイドラインにも明記されている [26] [27] [28] [29] [30]。最近でも非小細胞肺癌におけるIFRTとENIの比較検討についての論文は発表されている [31]。アメリカでは現在ほとんどの施設が非小細胞肺癌・小細胞肺癌の根治化学放射線併用療法に置いてIFRT（PET検査の陽性部分にマージンを付けただけの照射野）を採用している。

食道癌について、最近Zhaoらが報告した53症例の食道扁平上皮癌に対するIFRTの研究結果では68.4Gy/41frの照射単独（後半加速過分割照射）（加速過分割照射とは1回1.3~2.0Gyまでの線量を1日2回あるいは3回照射し、合計線量は変化させずに照射期間を短縮し、照射中の腫瘍再増殖の影響をおさえ、局所制御率の向上を目的とする照射方法のこと）治療後のPTV外のリンパ節再発は8%であり、照射野がENIでないことは照射野外リンパ節再発増加には関連しなかったとしている [32]。また、Button MRらはGTVに前後左右1.5cm、頭尾方向に3cmのマージンを付加したPTV（IFRT）に対して50Gy/25frの照射をFP療法と併用して施行し

た145症例（45%が腺癌、75%がIII期-IV期）を後ろ向きに検討し、照射野に近接するリンパ節再発が生じたのは3人のみで照射範囲は適切であったと結論づけている [33]。ただし、食道癌に対するIFRTに関する報告はまだI期や強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT）（102頁アペンディックス参照）を用いた症例などに限られたものが多い [34] [35]。日本からはKawaguchiらがI期の食道癌68症例に対してFP療法を併用した60Gy/30frのIFRTを行った結果を報告しており、所属リンパ節再発4%、重度晩期障害は3%だったとしている [36]。また同様の研究としてはIshikawaらによるI期68症例の検討結果が報告されており、T1b癌50人のうち、IFRT照射野外の所属リンパ節再発は2%だったとしている [37]。IFRTの有害事象についてKatoらはグレード3以上の重大な晩期有害事象がわずか4%だったと報告している [38]。海外ではZhangらが80人のII-III期食道癌を対象にFP療法併用の60Gy/30frの通常分割照射をした結果を後ろ向きに解析しているが、照射野外所属リンパ節からの再発は13%とやや多い結果だった [39]。

CRTにおけるENIとIFRTの比較についての論文は、Hsuらが118人の食道癌（扁平上皮癌）術前CCRTの結果を後ろ向きに検討したものがある。3年までのM1aリンパ節転移の頻度はIFRT群で多かったが有意差はなく（ $p=0.05$ ）、3年OS（overall

survival ; 全生存)、3年PFS (progression-free survival ; 無増悪生存) についても両群に有意差は見られず術前照射としてのENIは生存予後に関連しないと結論している [40]。また、Ma JBらは根治CRTにおいてENIとIFRTの比較をしたRCTの結果を報告したが、対象は原発腫瘍部位が頸部食道と胸部上部食道の102症例に限られたもので、59.4Gy (後半加速過分割照射) の照射とシスプラチン+タキソールを併用した結果、IFRTでの照射野外局所再発は2%、有害事象については感染症と吐き気はIFRTで有意に低かったとしている [41]。このように対象群を絞った報告は見られているが、全臨床病期を対象として根治CRTのENIとIFRTの両臨床成績を比較した論文は現時点では我々の知る限り報告されていない (表1)。

以前は外科の3領域郭清に合わせて我々の施設でもCCRTにおいてもENI (全食道照射) を行っていた。当院でのENIの臨床成績については、観察期間28か月の時点で、I期-IVB期までの126症例について後ろ向き調査されており3年OSは43%、3年DFS (disease-free survival ; 無病生存) については33%であり、予防リンパ節領域からの再発なしの結果であった [42]。しかし先に述べたように現状ではCCRTにおける全食道照射を含めたENIの有益性についての強いエビデンスはない [43] [44] [45] [46] [47]。最近でも食道癌放射線治療におけるENIの意義につい

て検討する論文発表がなされている [48] [49] [50]。

我々の施設で全食道照射からIFRTへと照射野を改変してきた経緯は、まず全食道照射に耐えられないと考えられた75歳以上の高齢者に限ってIFRTを採用し、その結果が十分に許容されるものであったことが始まりである。さらに高齢者以外のPS良好な患者にIFRTを適応し有害事象を軽減できれば、従来よりも化学療法の投与量を増やせることも期待され、照射野を縮小させることによる局所・遠隔の再発リスクも減らすことにつながるのではないかと考え、現在ではIFRTを全症例に適応している。PET検査でFDGの取り込みがない微小で腫瘍量の少ないリンパ節転移がある可能性は食道癌の場合非常に高いが、この部分は化学療法の投与量を増やすことで予防可能であろうと我々は考えた。先のRTOG85-01 [14]の結果でも照射単独群（66Gy/33Fr）の3年全生存率はゼロであった。照射単独で食道癌を根治させることはほぼ不可能である。化学療法の果たす役割は非常に大きい。化学療法の投与を困難にする放射線治療は結果、成績悪化につながるであろうと考えた。

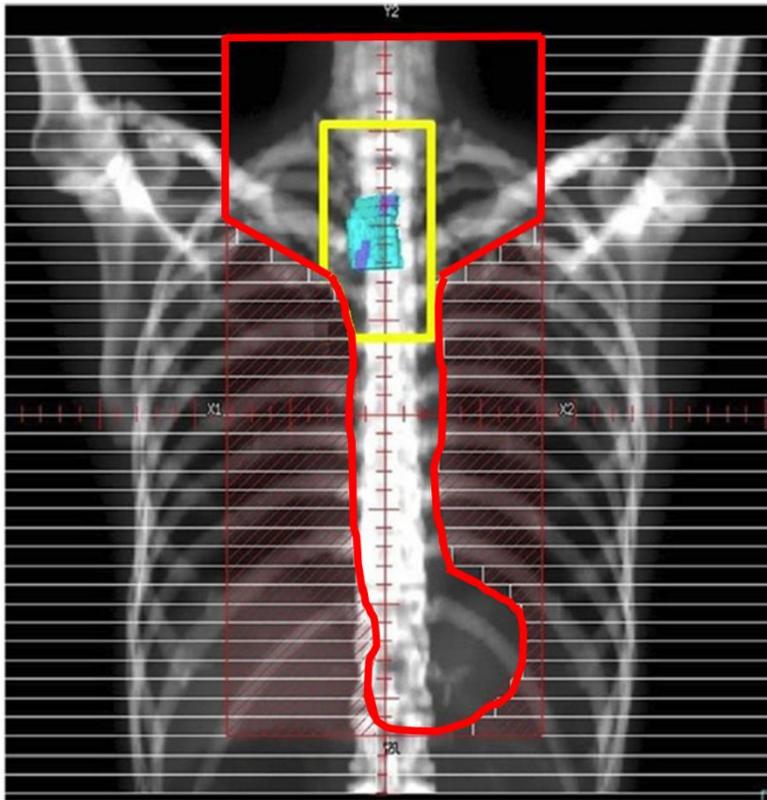


図1. 頸部-胸部上部食道癌の照射野の例（水色がGTV、赤の照射野は全食道照射、黄色の囲いがIFRTでの照射野）

著者名 (施設)	雑誌名 (IF2014) 発表年	症例数	対象	I期	II期	III期	IV期	SqCC	化学療法	1Y-OS	2Y-OS	3Y-OS	4Y-OS	5Y-OS	MST	局所再発	遠隔転移	局所+ 遠隔転移	照射野 マージン	照射総量	G3以上の 急性毒性 (非血液学的)	G3以上の 晩期毒性	参考文献番号
Cooper JS (RTOG 85-01)	JAMA (35.3) 1999	129	±CTxORCT	85%	15%	0%	100%	FP(75+4000)	50%	38%	NA	NA	26%	13mo	46% (残存込み)	7%	5%	ENI	全食道	50Gy	66% (血液も含めて)	44%	14
Herskovic A (NY大)	NEJM (55.9) 1992	121	後ろ向き	14%	28%	40%	18%	100%	FP(80+2000)	65%	50%	42%	32%	24mo	52% (残存込み) 予防照射野: 1%	10%		ENI	全食道	60Gy	NA	NA	19
Onozawa M (がん東)	RO (4.4) 2009	102	根治CCRT	17%	25%	30%	28%	100%	FP(75+4000)	72%	55%	42%	38%	29mo	47% (残存込み) ENF=0	16%		ENI	全食道	50/50.4Gy	32%	3%	42
Yamashita 2011	RO (4.4)	126																ENI	5cm	50.4Gy	NA	NA	16
Wang S (MDACC)	JTO (5.3) 2006	35	Ce/Utのみ	55%	46%	0%	89%	5-FU+ヘー	85%	40%	35%	25%	19%	13mo	46%	34%		ENI	5cm	40Gy+	NA	NA	17
Wang D (山梨がん病院)	Radiat Oncol (2.6) 2013	68	第II相試験	0%	21%	47%	32%	100%	FP(75+3000)	78%	69%	47%	41%	23%	35mo	12%	16%	3%	ENI	5cm	食道炎: 26%	6%	17
Kato K (がん中)	JCO (2.0) 2013	51	第II相試験	0%	57%	43%	0%	98%	FP(75+4000)	88%	72%	52%	52%	NA	NR	27% (残存込み)	8%		ENI	50.4Gy	45%	12%	23
Ueno T (千葉大)	AR (1.8) 2004	22	75歳以上のみ	18%	5%	27%	50%	100%	FP(75+2500)	40%	0%	0%	0%	0%	9mo	26%	NA	ENI	3-5cm	50Gy以上	10%	NA	24
Ishikura S (がん東)	JCO (18.4) 2003	78		9%	22%	42%	27%	100%	FP	58%	48%	39%	32%	28%	23mo	19%	17%	3%	ENI	60Gy	23%	19%	43
Minsky BD (RTOG 94-05)	JCO (18.4) 2002	236	標準のRCT	64%	36%	0%	86%	FP(75+4000)	63%	40%	30%	NA	NA	18mo	55% (残存込み)	13%	2%	ENI	5cm	50Gy	71% (血液も含めて)	37%	15
Zhao KL (復旦大)	IJOBP (4.2) 2005	111	SqCCだけ	20%	69%	11%	0%	100%	FP(75+1800)	63%	59%	45%	42%	40%	31mo	24%	22%	2%	ENI	41.4Gy+	52%	19%	18
Hsu FM (台湾大病院)	IJOBP (4.2) 2011	73	術前CCRT	0%	21%	79%	0%	100%	CDDP+PTX	80%	52%	50%	46%	40%	48mo	22%	14%		ENI	3-5cm	NA	10%	40
Ma JB (Onkologie)	(0.9) 2011	45	Ce/Utのみ	0%	42%	58%	0%	100%	CDDP+TXL	80%	62%	50%	46%	40%	48mo	20%	18%		IFRT	3cm	NA	6%	41
Kawaguchi Y (大阪医大)	Onkologie 2011	51	照射野のRCT	0%	83%	17%	0%	100%	CDDP+TXL	100%	80%	45%	15%	0%	33mo	14%	18%		ENI	41.4Gy+	63%	37%	41
Ishikawa H (群馬大)	JCO (2.0) 2011	68	照射野のRCT	100%	0%	0%	0%	99%	FP(70+2800)	100%	100%	45%	15%	0%	33mo	18%	22%		IFRT	18Gy(BID)	31%	18%	37
Kato H (JCOG9708)	JGH (3.5) 2006	68	照射野のみ	100%	0%	0%	0%	99%	FP(70+2800)	90%	80%	75%	70%	60%	NR	4% (局所再発群)	1%	36%	IFRT	60Gy	NA	3%	36
Zhao KL (復旦大)	JCO (2.0) 2009	72	照射野のみ	100%	0%	0%	0%	100%	なし	95%	90%	83%	83%	80%	NR	18%	3%		IFRT	66Gy	15%	3%	37
Zhang X (山東がん病院)	IJOBP (4.2) 2010	53	SqCCだけ	6%	41%	53%	0%	100%	なし	96%	93%	85%	81%	78%	NR	40%	8%	2%	IFRT	3cm	2%	4%だけ	38
Roadat Oncol (DKFZ)	Radiat Oncol (2.6) 2014	80	後ろ向き	0%	26%	74%	0%	100%	FP(75+2800)	77%	56%	41%	32%	NA	30mo	44%	41%	5%	IFRT	41.4Gy+	10%	6%	32
Yu W (上海がん大)	SS-IMRT 2015	27	IMRT	0%	15%	85%	0%	81%	FP(100+5000)	82%	61%	56%	56%	56%	NR	52%	26%	NA	IFRT	27Gy(BID)	NA	NA	39
		25	IMRT	0%	36%	40%	24%	100%	FP(75+2000)	69%	NA	NA	NA	NA	NR	20%	NA	NA	IFRT	50.4Gy	52% (血液も含めて)	22%	34
																			IFRT	50/50.4Gy	8%	8%	35

表 1. 食道癌放射線治療の照射野と臨床成績についての主な論文

1.3 本論文の目的

切除不能食道癌に対する化学放射線治療を施行した症例においてENI群とIFRT群で治療成績ならびに副作用の比較を行い、IFRTが許容されうる照射方法であるか検討する。

2. 研究対象と方法

2.1 症例

2000年6月から2014年3月の期間に東京大学医学部附属病院にて根治目的のCCRTを受けたI期からIV期までの切除不能食道癌連続症例241人を後ろ向きに解析した。

当院での手術適応外症例とは、原発巣が直接周囲臓器に浸潤していて手術で取りきれないT4症例などの技術的・臨床的手術不能症例、臨床病期にかかわらず患者の手術希望がなかった症例、もしくは全身麻酔ができない症例や重度の他疾患があり医学的に手術適応外とされた症例のことである。同時期（2002年から2014年）に当院では460症例の食道癌に根治手術が行われている。この研究は後ろ向き研究として行われ、倫理審査会にも承認されている（No.3372）。症例集積期間の間に、照射野設定の変更、ステージング方法の変更（第6版から7版へ）[今回の解析では全症例American Joint Committee on Cancer（AJCC；対がん米国合同委員会）-1997の第6版（103頁アペンディックス参照）の分類に合わせた]、必要に応じてIMRTを用いることが可能になったこと、2006年12月からはFDG-PETによる病期決定を開始したことなどの患者背景についての変更はあった。また、

2000年から2009年12月の間は全食道照射が75歳以上の高齢者を除く全症例で適応されており、IFRTはこの時から高齢者に限っては施行されていた。2009年12月以降は全例にIFRTを適応とした。

2.2 放射線治療 1～ENI の照射計画～

ENIでは50Gy/25回/5週間もしくは50.4Gy/28回/5.6週間の照射が行われた。GTVはCT (computed tomography ; コンピュータ断層撮影) ならびに内視鏡所見で可視できる病変 (PET-CT施行している症例にはその結果も考慮した範囲) とした。

リンパ節はCT上で短径0.5cm以上のもの、もしくはFDG- PET/CTで陽性となるものをGTVに含めた。つまりGTVは原発巣と転移リンパ節と定義した。CTVは全胸部食道 (鎖骨上窩から食道胃接合部) でGTV+5mmの範囲を含むものとした。

CTVには所属リンパ節と同様にM1a領域のリンパ節 (胸部上部食道癌の鎖骨上リンパ節と胸部下部食道癌の腹腔動脈周囲リンパ節) も含めた。PTVはCTVに5mmから10mmのマージンを付加したものとした (図2)。

線量はInternational Commission on Radiation Units (ICRU ; 国際放射線単位測定委員会) point (4門照射以上を採用している) のので、基準点100%は、ビーム軸上の

PTV の中心となる) で表記した。照射計画は3D計画 (102頁アペンディクス参照) され、線量均一性のための条件としてはPTVが処方線量の95%-107%を満たすこととした。

少なくとも 4 門の照射 (前後対向方向 2 門、脊髓を外すための射入対向方向 2 門) で行われた (図 3)。必要に応じて field-in-field 法 (FIF 法)、IMRT を用いた。FIF 法とは放射線の当たりムラにより線量が不足する部位に小さな照射野を重ねる方法である。また、肺野の平均線量が 20Gy 以下であること、肺の V20 (20Gy 以上の線量が当たる体積) が全肺野の 20%未満であること、脊髓の最大線量が 45Gy 未満であることを規定とした。治療はリニアック (直線加速器) でエネルギーが 6MV もしくは 10MV の X 線を用いて行われた。肺野の不均一補正も使用した。

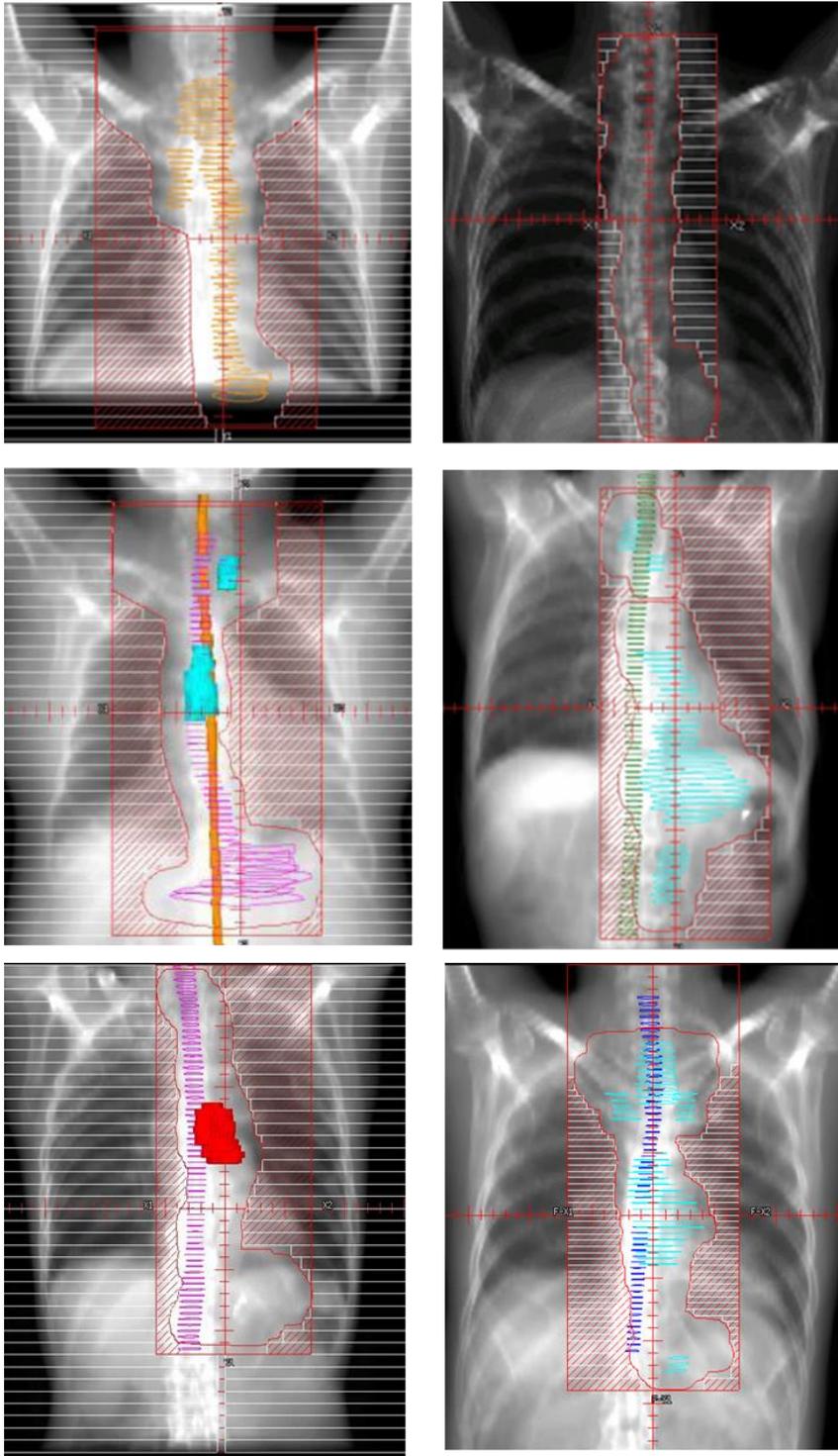


図2. ENIの照射野の例 (赤線で囲まれた部分が照射野) 左上: オレンジ=CTV、
 左中央: 水色=GTV・紫=CTV・オレンジ=脊髄腔、右中央: 水色=CTV・緑=
 脊髄腔、左下: 赤=GTV・紫=脊髄腔、右下: 水色=CTV・青=脊髄腔

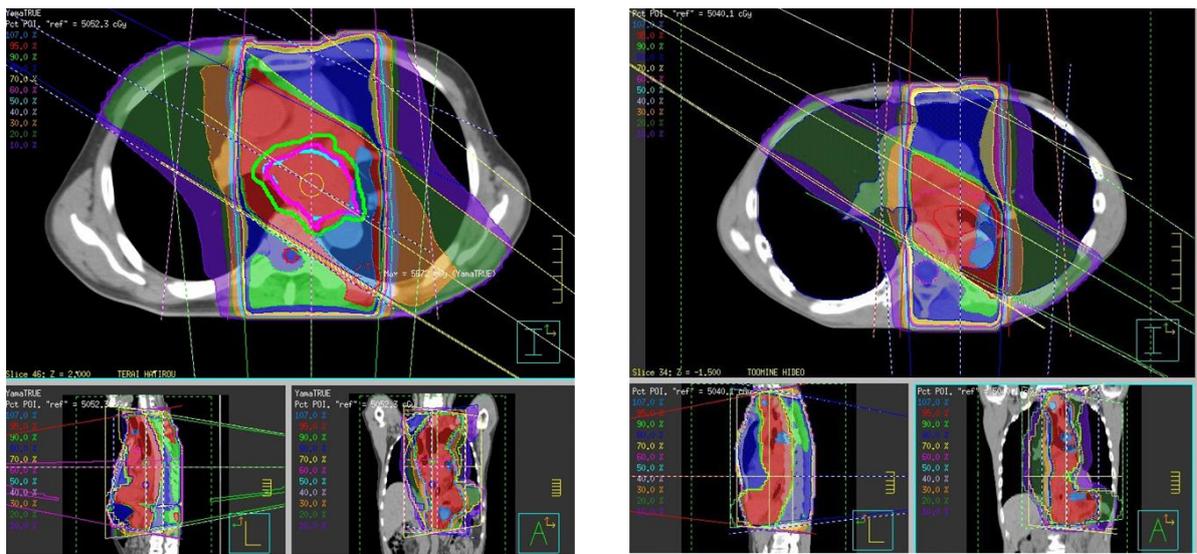


図 3. ENI の線量分布の例(青：処方の 107%以上の線量が当たっている体積、赤：95%以上、緑：90%以上、紺：80%以上、黄色：70%以上、ピンク：60%以上、水色：50%以上、オレンジ：40%以上、濃い緑：30%以上、紫：20%以上、分布図の色は以降の分布図に共通。左図ではピンクのラインが CTV、緑のラインが PTV、右図では赤の細ラインが CTV、ピンクの細ラインが PTV。)

2.3 放射線治療 2～IFRT の照射計画～

IFRTでは50Gy/25fr/5週間もしくは50.4Gy/28fr/5.6週間の照射が施行された。GTVはPET-CTでstandardized uptake value (SUV；画像で計測される放射能濃度を投与量と体重で補正した定量値) max2.5以上の部分にCT上での可視病変や上部消化管内視鏡所見を考慮した病変とした。リンパ節はCT上で短径0.5cm以上のもの、もしくはFDG-PET/CTで陽性となるものをGTVに含めた。CTVはGTV-primaryの頭尾方向にのみ2cmのマーヅンを付加したものとし、GTV-LNsにはマーヅンを付加せずCTVとした。表在性食道癌では内視鏡下にクリッピングを行い、クリップ

間の食道壁をCTVとした。PTVはCTVに頭尾側1cm・その他の方向0.5cmのマージンを付加したものとした（図4, 5）。PTV最低線量は処方線量の90%以上を満たし107%以上のPTVの容積の割合が5%未満となるように規定した。少なくとも4門の照射（前後対向方向2門、脊髄を外すための射入対向2門）で行われた（図6）。必要に応じてfield-in-field法、IMRTを用いた。リスク臓器（organ at risk, OARs）への線量制約はENI群のそれと同様であるが、さらに心臓への制約としてD75%（心臓の75%以上にあたっている線量）が45Gy未満であること、心臓の平均線量が30Gy未満であることを付け加えた。FDG-PETで陽性とはSUVmaxが2.5以上であるときと定義した。画像誘導放射線治療としてcone beam CTを最低週1回は撮像した。

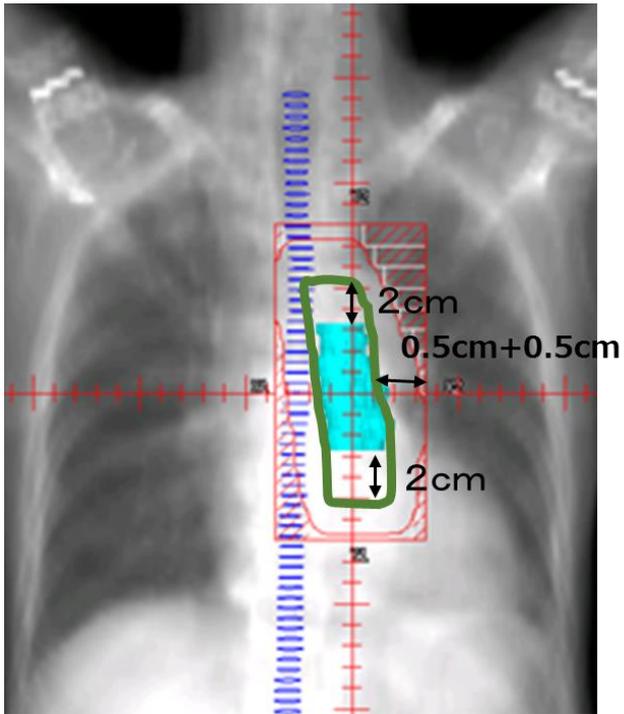
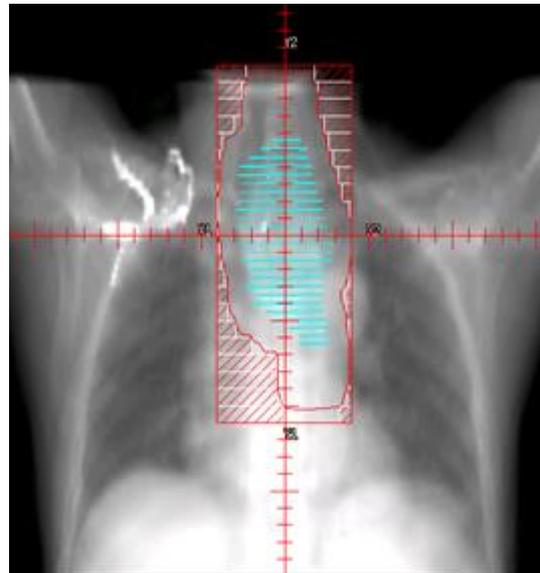
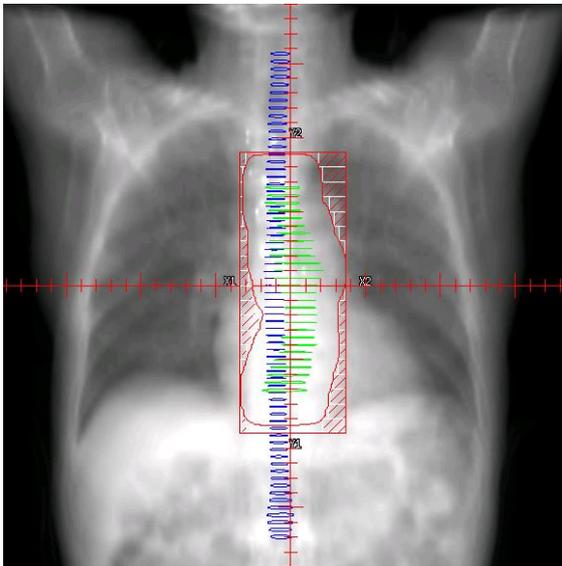


図4. IFRTの照射野設定（水色：GTV、緑線：CTV、赤線がPTVに5mmのリーフマージンを付加した実際の照射領域、青＝脊髄腔）



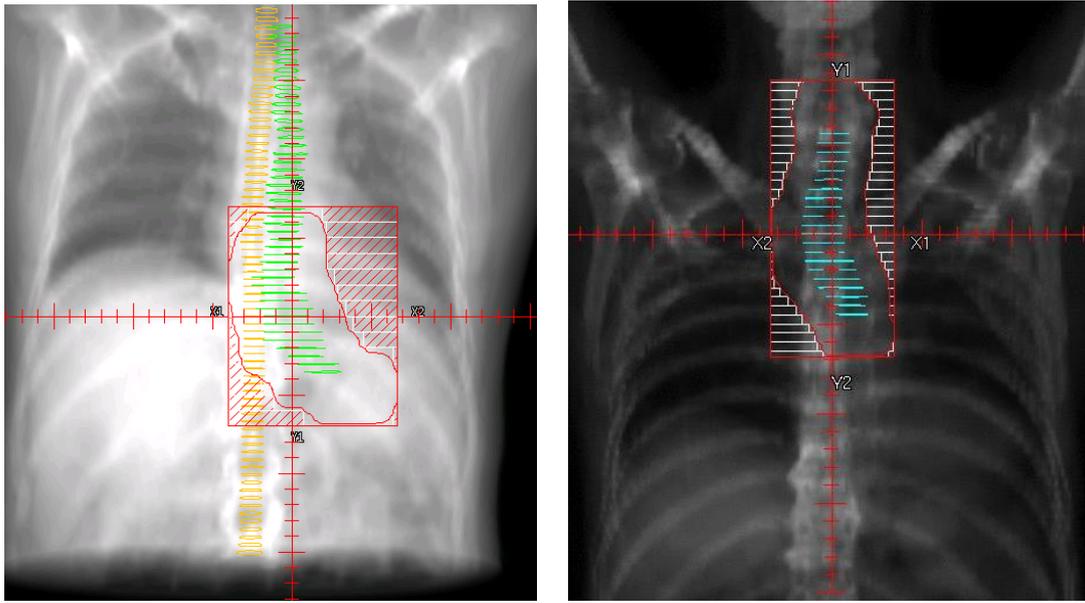


図5. IFRTの照射野の例 左上：緑=CTV・青=脊髄腔、右上：水色=CTV、
 左下：緑=全食道・オレンジ=脊髄腔、右下：水色=CTV

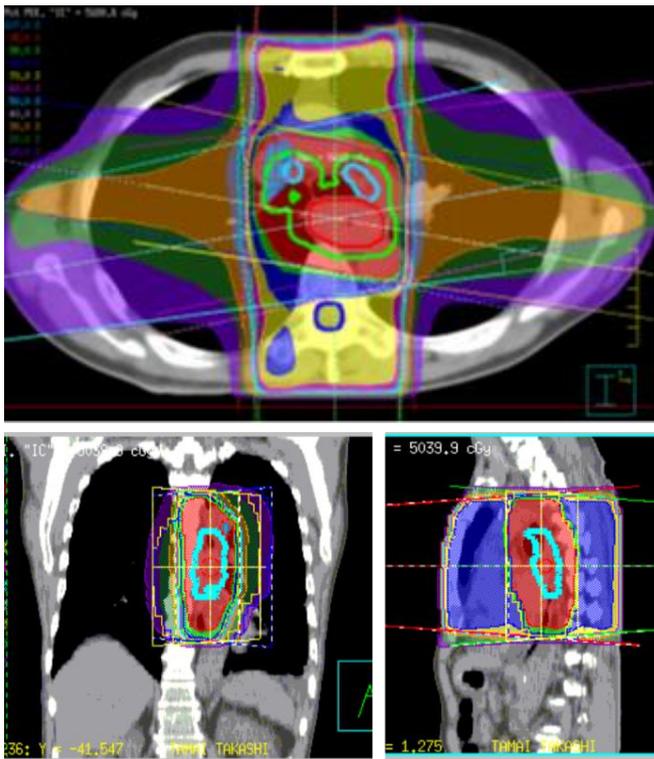


図6. IFRTの線量分布の例（色の線量分布は図3と同様、赤=GTV-primary・水色=GTV-LN・緑=CTV）

2.4 化学療法レジメン

全症例で放射線治療と同時に化学療法が投与された。化学療法はシスプラチン (CDDP)と5-FU併用、ネダプラチン (NDP) と5-FU併用、もしくはNDPとTS-1内服併用のレジメで2サイクルを標準として行われた。投与量、投与方法については、CDDPと5-FU併用療法においては、CDDPは治療開始日に70mg/m²を2時間で滴下投与、5-FUは治療開始日より4日連続で700mg/m²/dayで持続滴下投与とした (図7)。化学療法が行われた日には制吐剤として、パロニセトロン (アロキシ) 0.75mg/body、デキサメタゾン9.9mg/body、ホスアプレピタントメグルミン (プロイメンド) 150mg/bodyを滴下投与した。ハイドレーションとして化学療法開始日から投与終了翌日までは生食1000mL/dayを持続投与した。同内容を29日目から2サイクル目として施行した。NDP+5-FU併用療法においては、NDPは治療開始日に80mg/m²を3時間で滴下投与、5-FUは治療開始日より4日連続で800mg/m²/dayで持続滴下投与とした (図8)。化学療法が行われた日には制吐剤として、グラニセトロン (カイトリル) 3mg/body、デキサメタゾン (デカドロン) 16mg/body、シメチジン (タガメット) 400mg/bodyを滴下投与した。ハイドレーションとして化学療法開始日から投与終了翌日までは生食1000mL/dayを持続投与した。同内容を29日目から2サイクル目として施行した。

NDP+TS-1（テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム）併用療法においては、NDPは治療開始日に $80\text{mg}/\text{m}^2$ を3時間で滴下投与し、TS-1は治療開始日より $80\text{mg}/\text{m}^2$ /日用量で14日間内服した。これを1サイクルとし29日目より同内容で2サイクル目を施行した（図9）。

75歳以上の高齢の患者に対しては投与量を80%に減量した。いずれのレジメンでも化学療法は照射開始日と同日に開始した。同時化学放射線治療の化学療法2サイクル終了後は、1期と高齢者を除き骨髄機能に問題なくPS（performance status；全身状態）良好な症例に対しては補助化学療法を施行した。補助化学療法として、1-2サイクルと同内容で57日目から3サイクル目を施行、症例によっては85日目から4サイクル目を施行した。当科では制吐剤として5-HT₃受容体拮抗薬は2000年から全症例で使用していた。

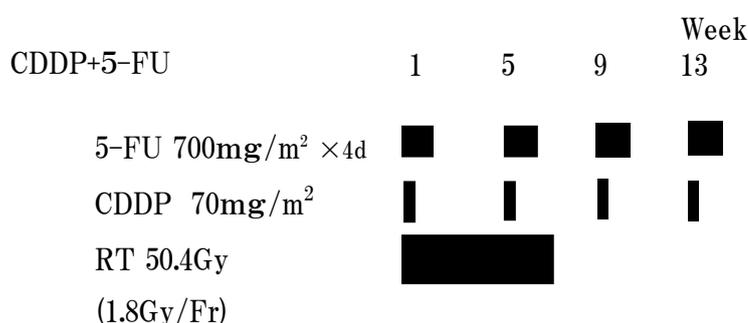


図7. 化学療法レジメン（CDDP+5-FU）

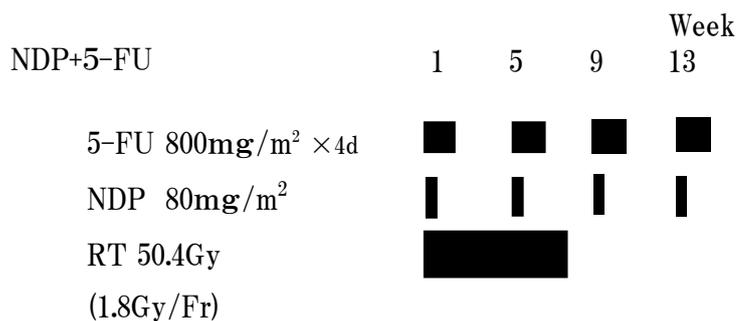


図8. 化学療法レジメン (NDP+5-FU)

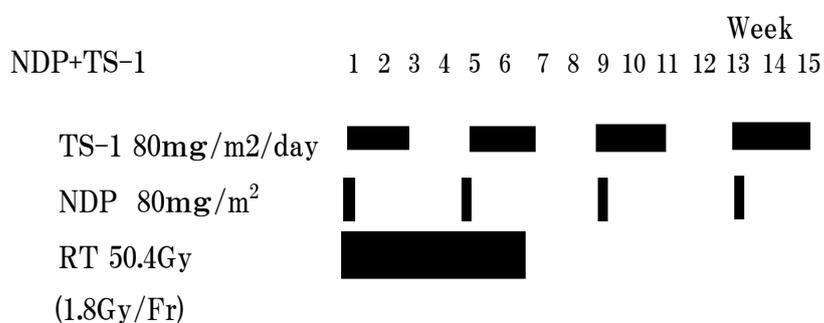


図9. 化学療法レジメン (NDP+TS-1)

2.5 経過観察

放射線治療終了後は4-6週のうちに効果判定を行い、その後最初の2年は3ヶ月毎に3年目は4ヶ月毎に、以降は6ヶ月毎に評価を行った。採血での腫瘍マーカー

【CEA (carcinoembryonic antigen ; 癌胎児性抗原)、SCC (squamous cell carcinoma antigen ; 扁平上皮癌関連抗原)、CYFRA (cytokeratin 19 fragment ; サイトケラチン19フラグメント)、P53 (P53 antigen ; p53抗体)】測定を含め、身体検査を行

については照射野内のGTV内原発巣再発（腫瘍残存含む）、照射野内のGTV内リンパ節再発、ENI症例における照射野内GTV外再発、IFRT症例における照射野外局所所属からの再発を区別した。局所再発以外は遠隔転移となっている。局所再発までの期間は化学放射線治療開始日から局所再発を認めた時点までとした。

放射線治療の間中は急性期放射線肺炎、体重についてカルテ上に記録され、週1回の血算評価が行われた。急性期の血液学的毒性や体重減少はCTCAE ver 4.0.に従って評価し、急性期・晩期の肺炎、食道炎についての評価はRTOG/EORTC（European Organisation for Research and Treatment of Cancer；欧州がん研究治療学会）遅発性放射線反応評価基準（105-106頁アペンディックス参照）に則したものとした。RTOG/EORTC遅発性放射線反応評価基準の定義に従って放射線治療開始後90日を越えて発症した有害事象を晩期性と定義した。

2.7 統計解析

ENI・IFRT各群の背景因子の比較には群全体の比較には χ^2 検定、2x2表にはFisher直接法、各群の比較には残差分析(χ^2 検定)、年齢と観察期間の平均値の比較には対応のない検定ならびにSpearmanの順位相関の両方を用いた。OS・LC・DFSの

解析についてはKaplan-Meier法を使用し、生存曲線における群比較はLog-rank（Mantel-Cox）検定ならびにBreslow-Gehan-Wilcoxon（一般化Wilcoxon検定）の両方の手法を用いた。OS・LC（local control；局所制御）・DFSについてはそれぞれの期間の開始日は化学放射線治療開始日とし、OSは死亡のみ、LCは局所残存もしくは局所領域再発、DFSは局所残存もしくは再発・転移もしくは死亡をイベント（非打ち切り）として解析した。局所残存については0日目再発と定義した。

因子の多変量解析ではステップワイズ法（106頁アペンディックス参照）

【Akaike's Information Criterion(AIC；赤池情報量規準）法・Bayesian Information Criterion（BIC；ベイズ情報量規準）法・p値法】を使ったcox比較ハザード回帰分析【使用した背景因子は化学療法サイクル数（1-2サイクル、3-4サイクル）、照射野、K（karnofsky；カルノフスキー）-PS（90%以上、未満）、腫瘍部位、臨床TNM分類、年齢（68歳以上、未満）、線量（標準線量、50Gy>、50.4Gy<）】をおこなった。多変量解析のp値に関してはBonferroni（ボンフェローニ）補正を施行した。有意水準5%を検定数で割ったもの（ただし最小でも1%まで）と定義した。つまり、2個の因子を多変量解析に含めた場合の有意水準は2.5%で、5個以上の因子を含めた場合には有意水準を1%と定義した。また2値ロジスティック回帰分析[使用した背景因子は化学療法サイクル数（1-2サイクル、3-4サイクル）、照射野、K-PS（90%以上、未満）、腫瘍部位、臨床TNM分類、年齢（68歳以上、

未満)、性別]を基にした算出したプロペンシティスコア (107頁アペンディクス参照) によるランダム・マッチングも使用した。背景因子のカイ2乗、フィッシャー、残差分析、t検定にはStatViewを使用、生存曲線以降のログランク・ウイルクソン・コックス多変量解析・PSマッチングにはRを使用した。また、統計解析の質を保障するためにStatViewとRの両方で年ごとのOSの値 (SEも) とMSTとログランクp値に違いが無いことも確認した。

3. 結果

3.1 患者背景

3.1.1 患者背景 (表 3, 4)

全 241 症例のうち生存者は 74 症例、その観察期間中央値は 58.1 カ月 (16.8 カ月 -169.4 カ月) で、その間に follow-out となった患者は 7 人であった。これら 7 人の follow-out までの観察期間は 54.9 カ月、85.7 カ月、88.5 カ月、91.7 カ月、115.5 カ月、144.5 カ月、168.8 カ月と十分な follow 後の follow-out であった。

ENI を施行されたのは 121 人、IFRT を施行されたのは 120 人であった。年齢別に両群を比較すると IFRT 群で有意に 81 歳以上が多い結果となった (2% 対 13%, $\chi^2 p=0.0009$)。臨床 T 分類では T4 症例が IFRT 群で有意に多かった (ENI 群 20% 対 36%, $p=0.0063$)。臨床 M 分類では M1 症例が ENI 群で有意に多かった (34% 対 16%, $p=0.0012$)。また、ENI 群で III 期が有意に少なく (27% 対 48%, $p=0.0005$)、IV 期が有意に多かった (33% 対 18%, $p=0.0044$)。化学療法については NDP+TS-1 症例は IFRT 群にのみ含まれており (0% 対 34%, $p<.0001$)、CDDP+5-FU の症

例と NDP+5-FU の症例が有意に少なかった（それぞれ 32% 対 20%, $p=0.031$ 、67% 対 45%, $p=0.0006$ ）。照射線量については IFRT 群で 50Gy/50.4Gy の症例が有意に多かった（88% 対 97%, $p=0.04$ ）。生存者の観察期間は ENI 群が 69.6-169.4 カ月（中央値 98.5 カ月）、IFRT 群が 16.8-131.1 カ月（中央値 39.9 カ月）で ENI 群が有意に長かった（t 検定 $p<0.0001$ ）。

その他の性別（男性 vs. 女性）（ $p=0.13$ ）、化学療法サイクル数（1 vs. 2 vs. 3 vs. 4 サイクル）（ $p=0.24$ ）、原発巣の部位【Ce（cervical esophagus；頸部食道） vs. Ut（upper thoracal esophagus；胸部上部食道） vs. Mt（middle thoracal esophagus；胸部中部食道） vs. Lt（lower thoracal esophagus；胸部下部食道）】（ $p=0.63$ ）、K-PS（90%未満 vs.90%以上）（ $p=0.75$ ）、臨床 N 分類（N0 vs. N1）（ $p=0.37$ ）、組織型（SqCC vs. その他）（ $p=0.44$ ）、照射方法（IMRT vs. 従来法）（ $p=0.054$ ）については両群間で有意差は見られなかった。ただし、化学療法サイクル数については、75 歳以上と I 期症例では 2 サイクルまでとしているため、それらを除く症例のみで解析を追加したところ、EMI 群で 83 症例、IFRT で 73 症例が該当し、4 サイクルまで施行出来ていたのは ENI 群で 27 症例（33%）、IFRT 群で 38 症例（52%）だった。ENI 群と IFRT 群で 4 サイクルと 1-3 サイクルの症例数を比較すると有意に IFRT 群で 4 サイクルまでできた症例が多い結果となった（ χ^2 検定 $p=0.014$ ）。

病理型のその他の内容は腺癌が 11 例 (65%) , 未分化癌 (非小細胞型の) が 4 例 (24%) , 小細胞癌が 2 例 (12%) であった (表 5)。照射線量が 50Gy・50.4Gy 以外のものには 40Gy から 71.4Gy までの 16 症例が含まれた。40Gy が 2 症例 (13%)、45.4Gy が 1 症例(6%)、46Gy が 1 症例 (6%)、59.4Gy が 2 症例 (13%)、60Gy が 4 症例 (26%)、60.4Gy が 1 症例 (6%)、65.4Gy が 1 症例 (6%)、69.5Gy が 1 症例 (6%)、71.4Gy が 3 症例 (19%) だった (表 6)。

因子	ENI		IFRT		残差分析 p値	Fisherの 直接法 p値	カイ2乗 p値
	数	割合	数	割合			
総数	121		120				
性別							
女性	13	11%	21	17%		0.14	0.13
男性	108	89%	99	83%			
年齢1						0.16 (t検定)	0.77 (Spearman)
範囲	46-83		44-86				
中央値	66		68				
年齢2							
41-50歳	3	2%	6	2%	0.30	0.33	
51-60歳	26	21%	20	8%	0.34	0.41	
61-70歳	57	47%	45	38%	0.13	0.15	0.011
71-80歳	33	27%	34	28%	0.85	0.89	
81-90歳	2 ▽	2%	15 ▲	13%	0.0010	0.0009	
年齢3							
68歳未満	68	56%	58	48%		0.25	0.22
68歳以上	53	44%	62	52%			
K-PS							
60%	2	2%	0	0%	0.16	0.50	
70%	5	4%	1	1%	0.10	0.21	0.12
80%	19	16%	26	22%	0.23	0.25	
90-100%	95	78%	93	78%	0.85	0.88	
K-PS2							
<90%	25	22%	27	23%		0.88	0.75
≥90%	95	78%	93	78%			
化学療法のサイクル数							
1	21	17%	11	9%	0.061	0.087	
2	51	42%	52	43%	0.85	0.90	0.24
3	14	12%	13	11%	0.86	0.99	
4	35	29%	44	37%	0.41	0.49	
化学療法のサイクル数2							
1-2	72	60%	63	52%		0.30	0.27
3-4	49	40%	57	48%			
化学療法							
CDDP/5-FU	39 ▲	32%	24 ▽	20%	0.031	0.040	
NDP/5-FU	81 ▲	67%	54 ▽	45%	0.0006	0.0007	
NDP/TS-1	0 ▽	0	41 ▲	34%	<0.0001	<0.0001	<.0001
CDDP/VP-16	1	0.8%	1	0.8%	0.99	0.99	
照射線量							
50Gy/50.4Gy	109 ▽	88%	116 ▲	97%	0.04	0.067	
50Gy以下	3	3%	1	1%	0.32	0.62	0.12
50.4Gy以上	9	9%	3	2%	0.078	0.14	
照射方法							
従来法	120	99%	114	95%		0.066	0.054
強度変調放射線治療	1	1%	6	5%			
観察期間(月)							<.0001 (Spearman)
範囲	69.6-169.4		16.8-131.1				
中央値	98.5		39.9				

(▲有意に多い、▽有意に少ない)

表 3. 患者背景

因子	ENI		IFRT		残差分析 p値	Fisherの 直接法 p値	カイ2乗 p値
	数	割合	数	割合			
総数	121		120				
原発巣の部位							
頸部食道	4	3%	5	4%	0.12	0.75	
胸部上部食道	21	17%	21	18%	0.98	>0.99	0.63
胸部中部食道	49	40%	57	48%	0.27	0.30	
胸部下部食道	47	39%	37	31%	0.19	0.22	
cT病期							
T1	27	22%	22	19%	0.44	0.52	
T2	19	16%	15	13%	0.48	0.58	0.053
T3	51	42%	40	33%	0.16	0.18	
T4	24 ▽	20%	43 ▲	36%	0.0056	0.0063	
cT病期2							
T1-2	46	38%	37	31%		0.28	0.24
T3-4	75	62%	83	69%			
cN病期							
N0	46	38%	39	33%		0.42	0.37
N1	75	62%	81	67%			
cM病期							
M0	80 ▽	66%	101 ▲	84%		0.0016	0.0012
M1	41 ▲	34%	19 ▽	16%			
臨床病期1							
I	21	17%	21	18%	0.99	0.99	
II-III	60 ▽	50%	79 ▲	65%	0.011	0.013	0.0098
IV	40 ▲	33%	20 ▽	18%	0.0033	0.0044	
臨床病期2							
I	21	17%	21	18%	0.99	0.99	
II	28	23%	21	17%	0.28	0.34	0.0017
III	32 ▽	27%	58 ▲	48%	0.0004	0.0005	
IV	40 ▲	33%	20 ▽	18%	0.0033	0.0044	
組織型							
扁平上皮癌	114	94%	110	92%		0.46	0.44
他	7	6%	10	8%			

(▲有意に多い、▽有意に少ない)

表 4. 腫瘍背景

病理組織型	照射野	年齢	Site	K-PS	化学療法の サイクル数	T	N	M	Stage	生存期間 (ヶ月)	状態	化学療法の レジメン
腺癌	ENI	72歳	Mt	90%	2	2	0	0	2	3.7	原病死	NDP 5-FU
腺癌	IFRT	60歳	Lt	90%	4	4	1	0	3	10.8	他病死	CDDP 5-FU
腺癌	ENI	74歳	Lt	90%	3	3	1	0	3	101.3	無病生存	NDP 5-FU
腺癌	ENI	79歳	Lt	90%	3	3	1	0	3	85.7	無病生存	NDP 5-FU
腺癌	IFRT	72歳	Lt	90%	1	3	1	0	3	1.6	原病死	NDP 5-FU
腺癌	ENI	75歳	Lt	80%	1	3	1	0	3	8.6	原病死	NDP 5-FU
腺癌	ENI	71歳	Lt	90%	4	4	1	1	4	18.7	他病死	NDP 5-FU
腺癌	IFRT	49歳	Lt	90%	2	1	0	0	1	57.2	無病生存	NDP 5-FU
腺癌	IFRT	67歳	Lt	90%	4	3	0	0	2	58.9	無病生存	NDP 5-FU
腺癌	IFRT	61歳	Lt	80%	4	4	1	0	3	20.9	他病死	NDP TS-1
腺癌	IFRT	63歳	Mt	90%	2	3	1	0	3	25.0	原病死	NDP TS-1
未分化癌	IFRT	68歳	Mt	90%	2	4	1	0	3	8.8	原病死	CDDP 5-FU
未分化癌	IFRT	53歳	Ut	90%	3	4	1	1	4	27.1	原病死	NDP 5-FU
未分化癌	ENI	65歳	Lt	90%	4	2	1	1	4	46.9	原病死	NDP 5-FU
未分化癌	IFRT	79歳	Lt	90%	3	4	1	1	4	16.7	原病死	NDP 5-FU
小細胞癌	IFRT	67歳	Lt	80%	2	3	0	0	2	131.1	無病生存	CDDP VP-16
小細胞癌	ENI	66歳	Lt	90%	4	2	1	0	2	106.9	無病生存	CDDP 5-FU

表 5. 扁平上皮癌以外の病理型の症例

RT-dose	Field	Age	KPS	CTX数	Location	T	N	M	病理組織型	stage	RT法	生存期間 (ヶ月)	状態	化学療法の レジメン	
40	③	ENI	62	90	2	Ce	3	1	0	SqCC	3	Conv	48.5	原病死	NDP 5-FU
40	③	ENI	60	90	2	Mt	4	1	1	SqCC	4	Conv	11.9	原病死	NDP 5-FU
45.4	②	IFRT	85	90	1	Lt	2	0	0	SqCC	2	Conv	1.8	原病死	NDP 5-FU
46		ENI	64	60	1	Lt	3	0	0	SqCC	2	Conv	7.8	原病死	CDDP 5-FU
59.4		ENI	60	80	1	Lt	4	1	0	SqCC	3	Conv	30.5	原病死	CDDP 5-FU
60		ENI	65	100	4	Lt	2	1	0	SqCC	2	Conv	100.7	有病生存	NDP 5-FU
60		ENI	59	90	4	Mt	4	1	1	SqCC	4	Conv	15.8	他病死	NDP 5-FU
60		IFRT	80	70	2	Lt	2	0	0	SqCC	2	Conv	106.0	無病生存	CDDP 5-FU
60		ENI	59	80	1	Mt	2	0	0	SqCC	2	Conv	15.1	原病死	CDDP 5-FU
71.4	①	IFRT	82	90	1	Lt	3	1	0	SqCC	3	Conv	30.0	他病死	NDP 5-FU
71.4		ENI	61	90	2	Lt	3	1	0	SqCC	3	Conv	11.8	原病死	NDP 5-FU

表 6. 50Gy・50.4Gy 以外の照射線量の症例

(①化学療法が 80%用量の 1 サイクルしか施行できなかった症例。②治療中の合併症のため途中中止の症例。③40Gy の時点で手術を選択した症例。)

3.1.2 IMRT 症例

7 症例で通常照射野では標的体積への線量制約が満たせなかったため、IMRT が行われた。そのうち 1 症例のみ ENI（全食道照射）であった。IV 期が 3 症例、III 期が 3 症例、II 期が 1 症例で、原発巣の部位は Mt が 4 症例、Ce、Ut、Lt がそれぞれ 1 症例ずつであった（表 7、図 10）。

照射野	年齢	K-PS	TNM分類	臨床 病期	Site	病理	線量	生存期間 (カ月)	状態	再発部位
ENI	48	90	cT3N1M1	4	Lt	SqCC	50	22.7	原病死	胃小彎LN再増大・多発肺転移
IFRT	49	90	cT4N3M0	3	Mt	SqCC	50	6.2	原病死	腫瘍残存
IFRT	77	90	cT3N2M0	3	Ut	SqCC	50	36.1	原病死	原発巣・左腋窩LN
IFRT	64	90	cT3N0M0	2	Mt	SqCC	50	50.2	無病生存	再発なし
IFRT	56	90	cT4N2M1	4	Ce	SqCC	50	4.8	原病死	評価不能
IFRT	77	90	cT3N3M1	4	Mt	SqCC	50	18.0	原病死	原発巣
IFRT	52	90	cT4N2M0	3	Mt	SqCC	50	22.3	無病生存	再発なし

表 7. IMRT を施行した 7 症例の詳細（上から治療開始日順）

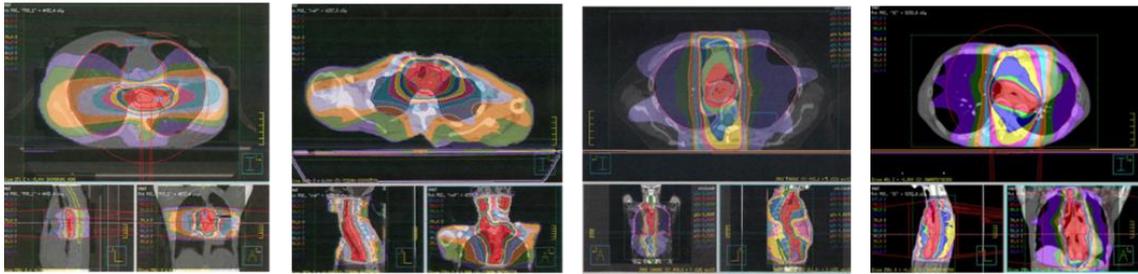
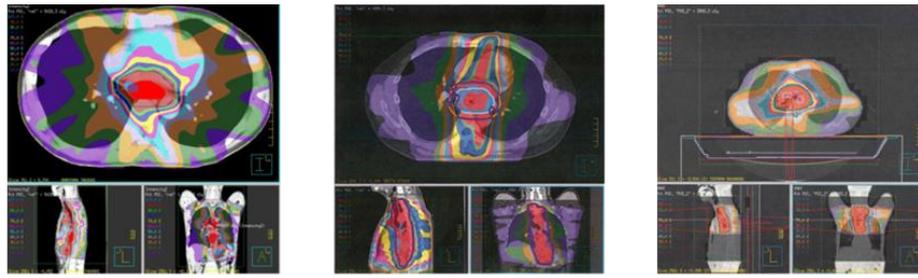


図 10. IMRT 施行した 7 症例の線量分布図（線量分布の色は図 3 と同様。左上から右下に順に、表 7 の症例順に対応。）

3.1.3 IV 期症例についての検討

IV 期症例の M1 病変の部位については、鎖骨上/頸部リンパ節が 53 症例 (88%)、傍大動脈リンパ節が 4 症例 (7%)、縦隔リンパ節が 1 症例 (2%)、肺門リンパ節が 2 症例 (3%) であった。いずれも合理的に 1 つの照射野に含められる病変であると判断したため (準) 根治目的の化学放射線療法の適応とした (図 11)。

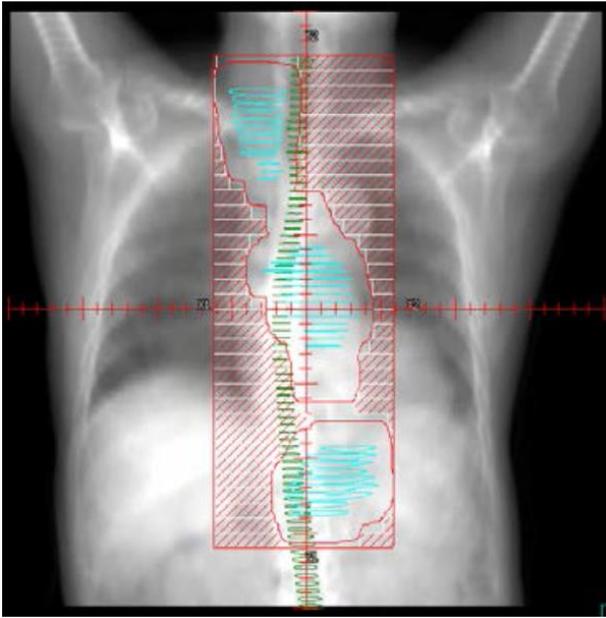


図 11. IV 期症例（右鎖骨上リンパ節転移陽性）に対する IFRT 照射野の例（水色=CTV・緑=脊髄腔）

3.2 治療成績

3.2.1 全 241 症例の生存率、局所制御率、無病生存率

241 症例の生存率については、2 年 OS は 50.2% 【SE (standard error; 標準誤差) : 3.2%】、3 年 OS は 39.3% (SE : 3.2%)、5 年 OS は 29.0% (SE : 3.2%)、MST (生存期間中央値; median survival time) は 24.6 カ月 【95%CI (confidence interval) ; 信頼区間) : 19.7-32.0 カ月】であった (図 12)。局所制御については 2 年 LC が 57.1% (SE:3.1%)、3 年 LC は 49.8% (SE : 3.8%)、5 年 LC は 47.3% (SE : 4.0%)、LC 期間中央値は 35.1 カ月 【95%CI : 23.6 カ月-NA (not arrival ; 到達せず)】であった (図 13)。

無病生存率については 2 年 DFS が 36.8% (SE:3.1%)、3 年 DFS は 30.4% (SE : 3.1%)、5 年 DFS は 23.8% (SE:3.1%)、DFS 期間中央値は 10.8 カ月 (95%CI : 7.8-15.5 カ月) であった (図 14)。

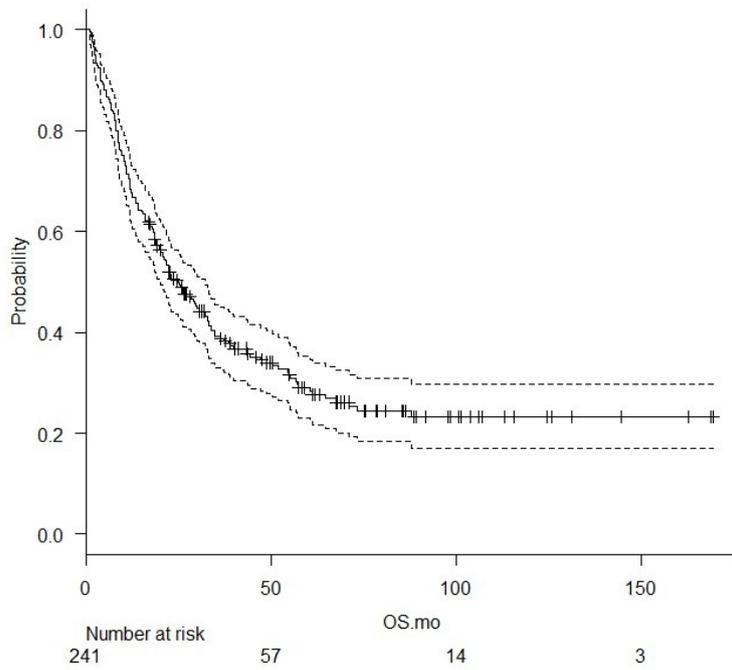


図 12. 全 241 症例の全生存率曲線（上下の線は 95%CI）

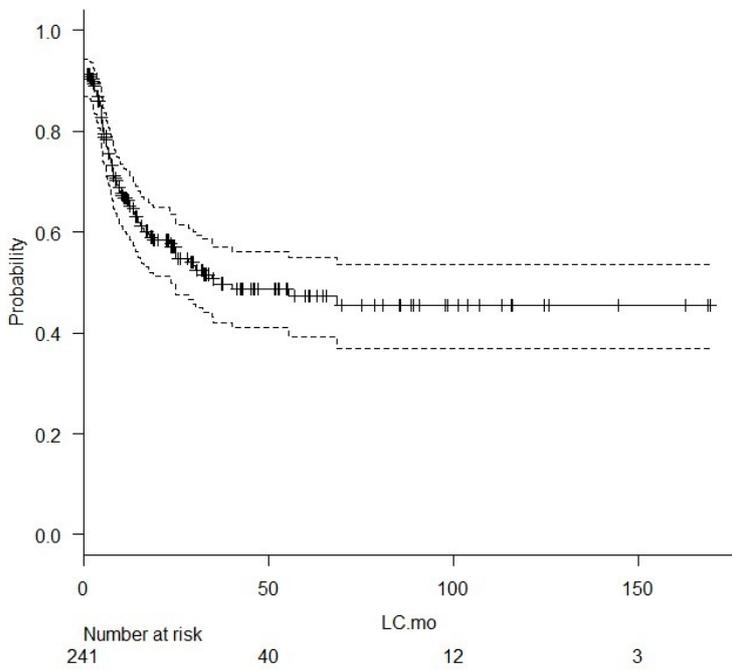


図 13. 全 241 症例の局所制御率（上下の線は 95%CI）

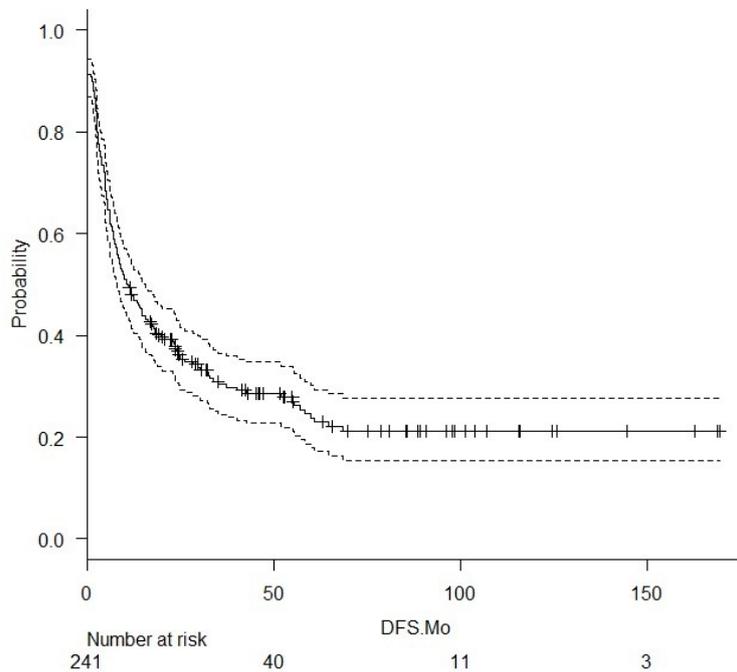


図 14. 全 241 症例の無病生存率（上下の線は 95%CI）

3.2.2 単変量解析による生存率の比較（表 8）

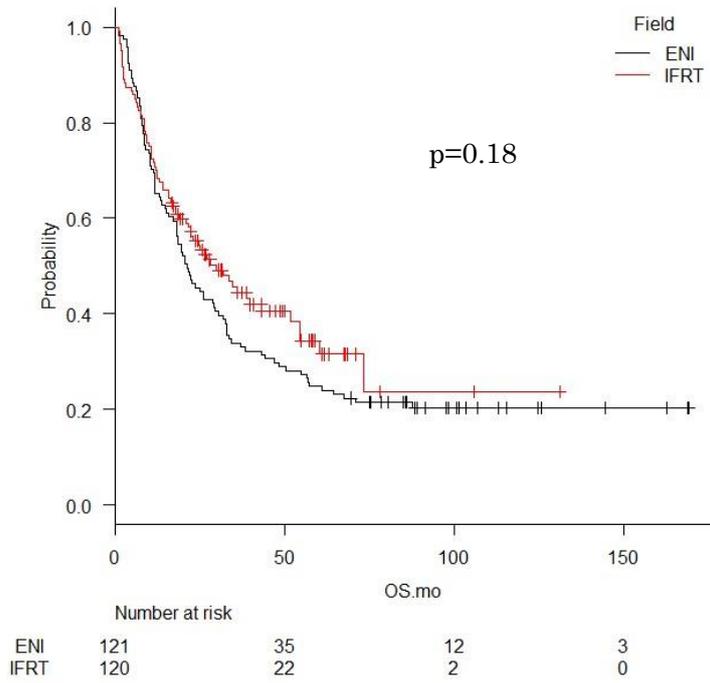
ENI 群と IFRT 群の OS では有意差は見られなかった（MST で 21.3 カ月 vs. 29.9 カ月, $p=0.18$ ）（図 15）。各群の平均値と SE の値から算出した IFRT 群の ENI 群に対する非劣性率は 2 年・3 年・4 年・5 年 OS でそれぞれ 85.3%, 89.4%, 90.1%, 85.1%であった。68 歳以上よりも 68 歳未満の症例で有意に OS が良好であった（MST で 19.5 カ月 vs. 32.0 カ月, $p=0.035$ ）（図 16）。化学療法サイクル数では 1-2 サイクルと比較して 3-4 サイクル施行した症例で OS は良好であった（MST で

19.7 カ月 vs. 33.0 カ月, $p=0.009$) (図 17)。臨床 T 分類については T1 から T4 に進行するにつれ OS は悪化しており, 有意差を認めた (MST で T1 : 57.2 カ月, T2 : 38.8 カ月, T3 : 22.5 カ月, T4 : 13.4 カ月, $p<0.0001$) (図 18)。臨床 N 分類では N0, 臨床 M 分類では M0 で有意に OS 良好の結果となった (図 19,20)。(MST で N0:43.2 カ月, N1:18.4 カ月, $p<.0001$, MST で M0:32.6 カ月, M1:12.4 カ月, $p<0.0001$)。臨床病期の比較では I 期が最も OS 良好で, IV 期が最も不良の結果となった (MST で I 期:57.2 カ月, II 期:32.0 カ月, III 期:21.5 カ月, IV 期:12.5 カ月, $p<0.0001$) (図 21)。化学療法レジメンについてはシスプラチンより NDP のほうが有意に OS 良好であった (MST でシスプラチン:13.2 カ月, NDP:29.9 カ月, $P=0.0038$) (図 22)。

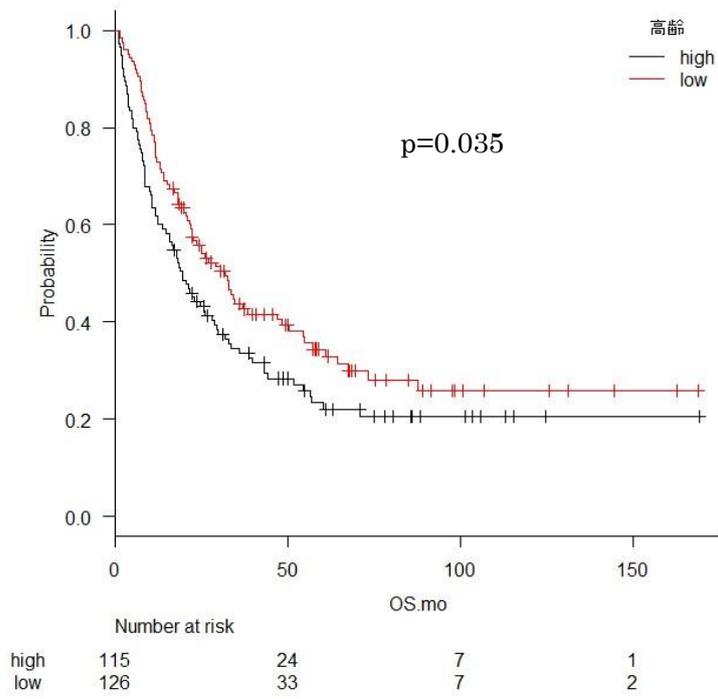
その他, 病理型 ($p=0.50$)、照射線量 ($p=0.75$)、照射方法 ($p=0.66$)、化学療法レジメン : 5-FU vs. TS-1 ($p=0.10$)、原発巣の部位 ($p=0.099$)、K-PS ($p=0.07$) については OS に有意差は認められなかった。また、治療時期について年代の古い症例 (2009 年 5 月まで) と新しい症例 (2009 年 6 月以降) を比較したが OS についての有意差はなかった (logrank 検定 $p=0.12$)。

因子	人数	OS				p-value		MST	
		2年 (%)	3年 (%)	4年 (%)	5年 (%)	Logrank (Mantel- Cox)	Breslow- Gehan- Wilcoxon	期間 (カ月)	標準誤差
照射範囲									
ENI	121	46%	33%	29%	24%	0.18	0.31	21.3	2.7
IFRT	120	55%	46%	41%	34%			29.9	7.9
IERT-ENI		10%	12%	12%	10%				
IFRT<ENIの確率		15%	11%	10%	15%				
年齢									
高齢68才以上	115	44%	35%	28%	23%	0.035	0.010	19.5	2.2
年齢68歳未満	126	56%	44%	41%	34%			32.0	5.1
化学療法サイクル数									
1サイクル	32	22%	13%	13%	9%	<.0001	<.0001	7.9	1.1
2サイクル	103	51%	40%	35%	29%			25.0	3.7
3サイクル	27	67%	51%	43%	43%			36.1	5.7
4サイクル	79	55%	46%	41%	32%			33.0	6.5
臨床T分類									
T1	49	75%	66%	59%	48%	<.0001	<.0001	57.2	13.2
T2	34	65%	46%	41%	36%			38.8	12.0
T3	91	47%	33%	29%	25%			22.5	0.9
T4	67	29%	23%	23%	17%			13.4	3.3
臨床N分類									
N0	85	68%	54%	47%	41%	0.00080	0.00020	43.2	7.3
N1	156	41%	31%	28%	22%			18.4	2.3
臨床M分類									
M0	181	58%	46%	40%	36%	<.0001	<.0001	32.6	2.4
M1	60	27%	20%	17%	11%			12.4	2.5
臨床病期1									
stage I	42	76%	67%	61%	47%	<.0001	<.0001	57.2	11.6
stage II-III	139	52%	39%	34%	31%			25.3	3.1
stage IV	60	28%	22%	18%	12%			12.5	1.5
臨床病期2						<.0001	<.0001		
stage I	42	76%	67%	61%	47%			57.2	11.6
stage II	49	61%	44%	39%	37%			32.0	7.7
stage III	90	47%	36%	30%	28%			21.5	1.5
stage IV	60	28%	22%	18%	12%			12.5	1.5
病理組織型									
扁平上皮癌	224	50%	39%	35%	28%	0.50	0.72	25.0	6.4
その他	17	53%	41%	35%	35%			24.6	5.5
照射線量									
50Gy/50.4Gy	225	50%	39%	34%	29%	0.75	0.65	24.6	4.6
50.4Gy<	12	54%	39%	39%	39%			29.9	13.2
<50Gy	4	40%	40%	40%	20%			11.9	22.3
照射法									
conventional	234	51%	39%	35%	29%	0.66	0.82	25.0	2.2
IMRT	7	38%	38%	19%	19%			22.7	9.5
化学療法1									
CDDP	65	32%	26%	23%	20%	0.0038	0.0003	13.2	1.5
NDP	176	57%	45%	39%	32%			29.9	7.0
化学療法2									
5-FU	198	48%	38%	33%	28%	0.10	0.058	22.2	2.6
TS-1	41	61%	45%	45%	45%			34.7	11.8
腫瘍部位									
頸部食道	9	56%	56%	56%	37%	0.099	0.40	48.5	27.8
胸部下部食道	84	52%	38%	33%	30%			29.5	7.9
胸部中部食道	106	50%	44%	39%	33%			25.0	8.2
胸部上部食道	42	45%	27%	21%	10%			14.7	12.2
KPS									
60以上90未満	53	34%	25%	25%	25%	0.070	0.058	18.9	4.1
90以上	188	55%	43%	38%	31%			29.4	1.9
化学療法サイクル									
1-2サイクル	135	44%	33%	29%	24%	0.0089	0.0046	19.7	1.7
3-4サイクル	106	58%	47%	41%	35%			33.0	0.8
臨床T分類 (早期or進行期)									
T1-2	83	71%	60%	52%	43%	<.0001	<.0001	51.7	13.0
T3-4	158	40%	28%	26%	22%			18.4	1.1

表 8. 241 症例の OS 単変量解析



☒ 15. OS (ENI vs. IFRT)



☒ 16. OS (年齢 68 歳未満 vs. 68 歳以上)

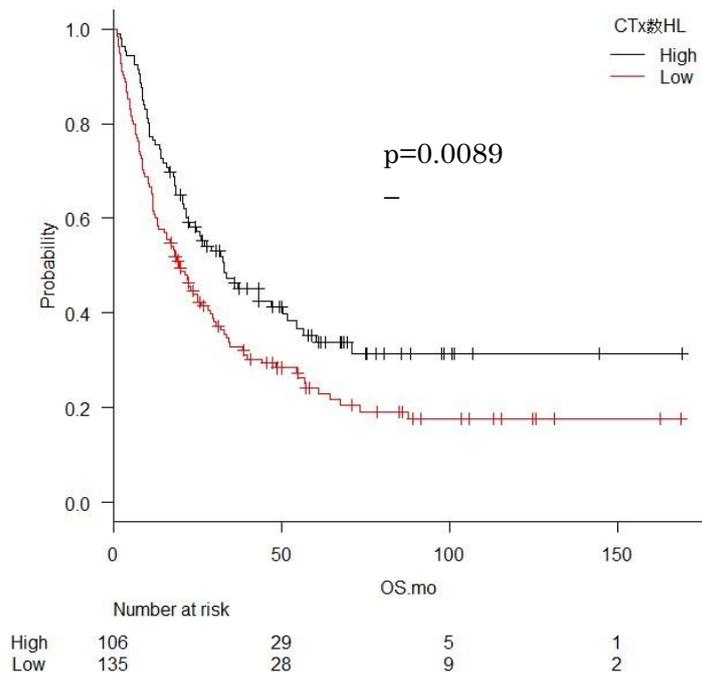


図 17. OS 化学療法サイクル (1-2 サイクル vs. 3-4 サイクル)

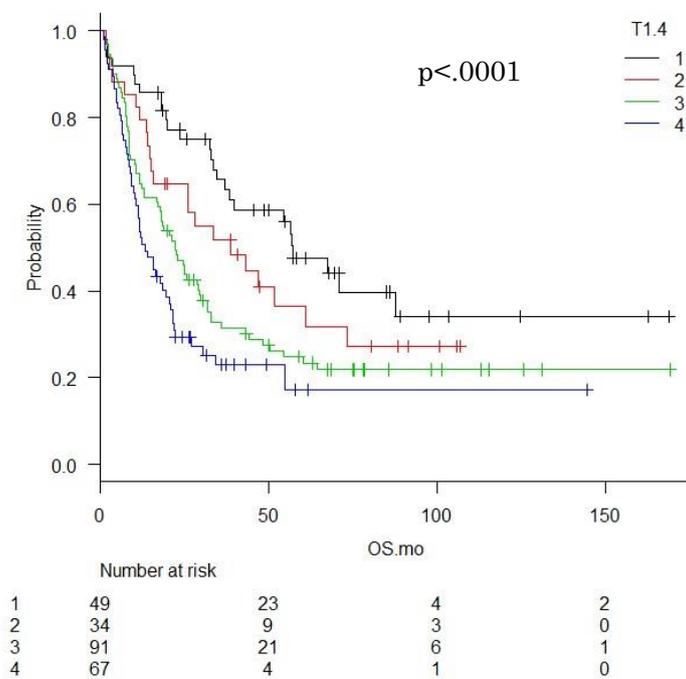


図 18. OS (臨床 T 分類)

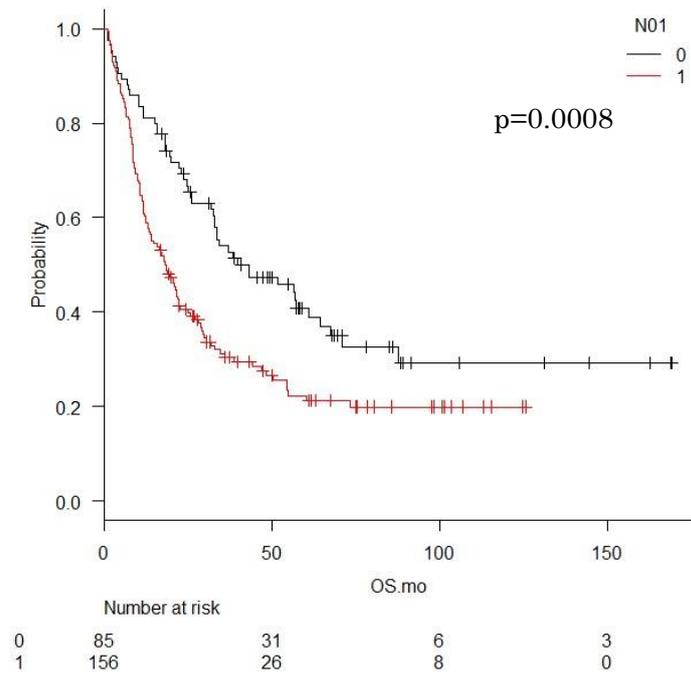


図 19. OS (臨床 N 分類)

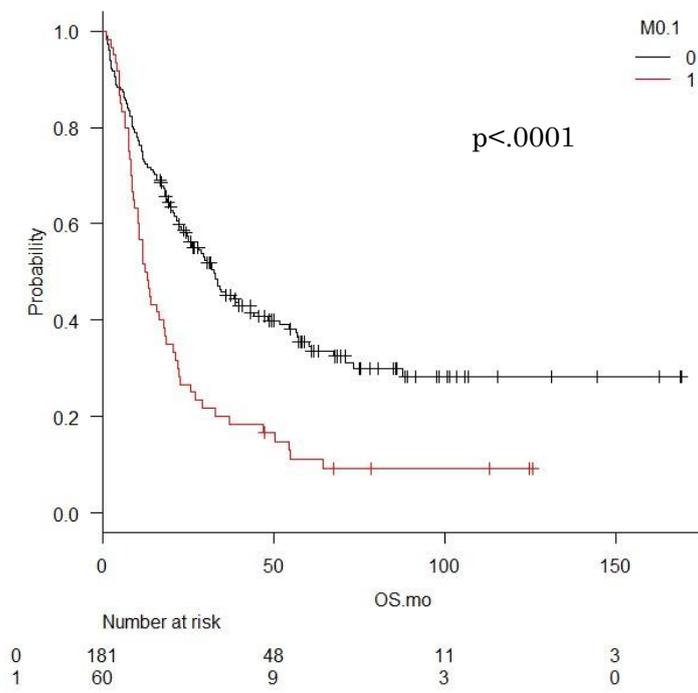


図 20. OS (臨床 M 分類)

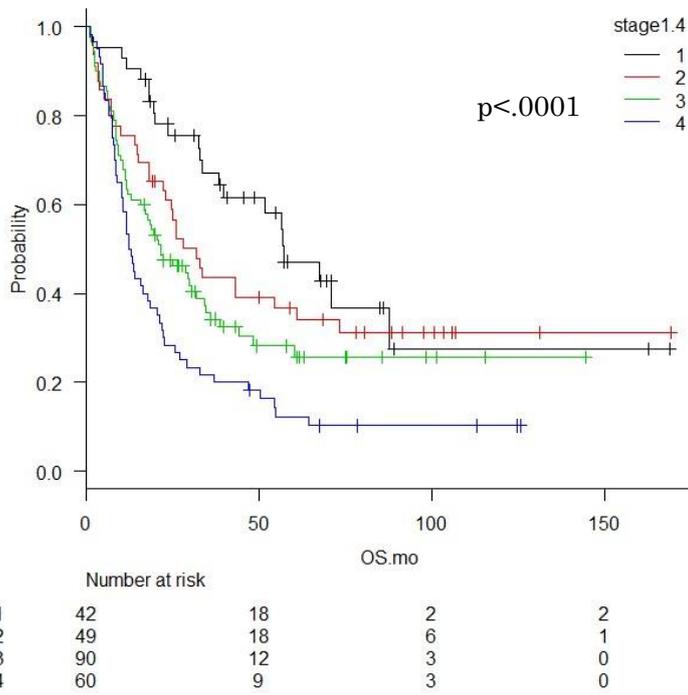


図 21. OS (臨床病期)

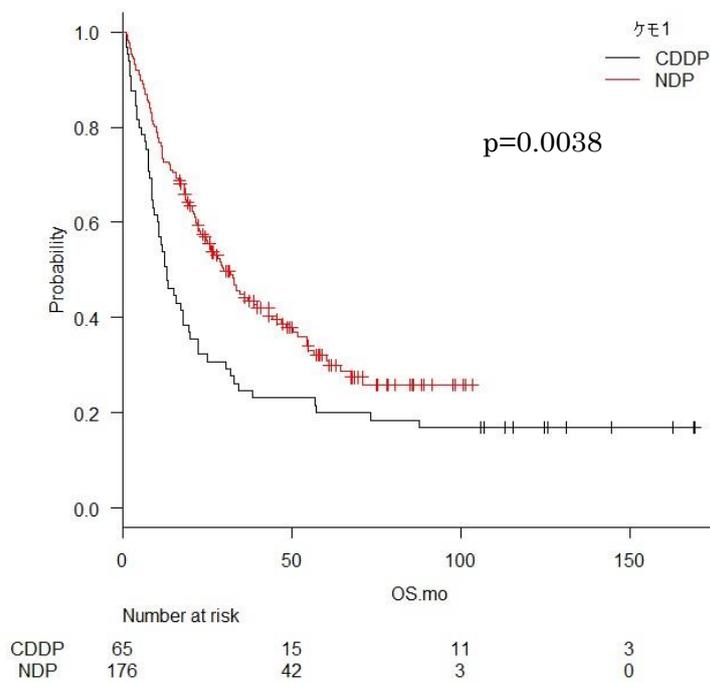


図 22. OS (化学療法 CDDP vs. NDP)

3.2.3 生存率に寄与する因子の多変量解析

初めに因子候補として化学療法サイクル数、照射野、K-PS、原発巣の部位、T分類、N分類、M分類、年齢（中央値である68歳未満か以上か）、線量、化学療法レジメン（CDDP vs. NDP）を考えAICを用いた多変量解析を行った結果、OSに寄与する因子として有意差を認められたのは化学療法サイクル数（1-2サイクル vs. 3-4サイクル）（ハザード比=1.56, 95%CI=1.10-2.20, p=0.012）、臨床M分類（ハザード比=1.67, 95%CI=1.18-2.36, p=0.0037）、臨床T分類（T1-2 vs. T3-4）（ハザード比=0.48, 95%CI=0.33-0.69, p<.0001）、年齢（68歳未満 vs. 68歳以上）（ハザード比=0.62, 95%CI=0.45-0.85, p=0.0026）であった（表9）。同じ因子についてBIC・p値を用いた多変量解析を行った結果、化学療法サイクル、臨床M分類、臨床T分類、年齢について同様に有意差が認められた（表10, 11）。いずれの解析法でもENI vs. IFRTの照射野は予後因子として残らなかった。

AICを用いた多変量解析

	HR	OS(AIC) (95%CI)	p-value
化学療法レジメン			
NDP	0.71	0.50-1.02	0.067
CDDP	1		
化学療法サイクル			
1-2サイクル	1.56	1.10-2.20	0.012
3-4サイクル	1		
腫瘍部位			
Ce	1		
Lt	0.88	0.37-2.07	0.77
Mt	1.04	0.45-2.40	0.94
Ut	1.68	0.70-4.02	0.25
臨床M分類			
M1	1.67	1.18-2.36	0.0037
M0	1		
臨床T分類			
T3-4	1		
T1-2	0.48	0.33-0.69	<.0001
年齢			
68歳未満	0.62	0.45-0.85	0.0026
68歳以上	1		
照射野			
ENI	1		
IFRT	0.89	0.63-1.25	0.49

表 9. OS に寄与する因子の多変量解析 (AIC を用いたステップワイズ法)

BIC法			
	HR	OS (BIC) (95%CI)	p-value
化学療法サイクル			
1-2サイクル	1.69	1.23-2.33	0.00130
3-4サイクル	1		
臨床M病期			
M1	1.74	1.23-2.46	0.0016
M0	1		
臨床T病期			
T3-4	1		
T1-2	0.49	0.34-0.70	<.0001
年齢			
68歳未満	0.65	0.47-0.88	0.0055
68歳以上	1		
照射野			
ENI	1		
IFRT	0.89	0.63-1.23	0.49

表 10. OS に寄与する因子の多変量解析結果 (BIC を用いたステップワイズ法)

p値			
	HR	OS (p値) (95%CI)	p-value
化学療法サイクル			
1-2サイクル	1.69	1.23-2.33	0.0013
3-4サイクル	1		
臨床M病期			
M1	1.74	1.23-2.46	0.0016
M0	1		
臨床T病期			
T3-4	1		
T1-2	0.49	0.34-0.70	<.0001
年齢			
68歳未満	0.65	0.47-0.88	0.0055
68歳以上	1		
照射野			
ENI	1		
IFRT	0.89	0.63-1.25	0.50

表 11. OS に寄与する因子の多変量解析結果 (p 値を用いた解析)

3.2.4 単変量解析による局所制御率の比較 (表 12)

IFRT 群は ENI 群と比較して有意に LC が良好であった (LC 期間中央値 ; NA vs. 24.8 カ月, $p=0.04$) (図 23)。2 年、3 年、4 年、5 年 LC について、IFRT は ENI に対する非劣性率はそれぞれ 87.5%, 88.1%, 81.1%, 84.6% であった。化学療法サイクル数は最も LC 良好だったのは 3 サイクルの症例で、次が 2 サイクル、最も悪かったのは 1 サイクルの症例であった (LC 期間中央値 ; 1 サイクル:12.4 カ月, 2 サイクル:55.2 カ月, 3 サイクル:NA, 4 サイクル:28.3 カ月, $p=0.049$) (図 24)。臨床 T 分類では有意差をもって T1 から順に LC 良好となった (LC 期間中央値 ; T1:NA, T2:30.1 カ月, T3:16.2 カ月, T4:14.5 カ月, $p<0.0001$) (図 25)。臨床 N 分類, 臨床 M

分類では N0, M0 が有意に LC 良好の結果となった (LC 期間中央値 ; N0:NA, N1:17.3 カ月, $p < 0.0001$ 、M0:68.4 カ月, M1:8.2 カ月, $p < 0.0001$) (図 26,27)。臨床病期では有意に I 期が LC 良好であった (LC 期間中央値 ; I 期:到達せず, II-III 期:24.7 か月, IV 期:14.5 か月, $p < 0.0001$) (図 28)。

log-rank 検定ではその他の年齢 ($p=0.94$)、病理型 ($P=0.70$)、照射線量 ($p=0.10$)、照射方法 ($p=0.38$)、化学療法レジメン 1 (CDDP vs.NDP) ($p=0.056$)、化学療法レジメン 2 (5-FU vs.TS-1) ($p=0.056$)、原発巣の部位 ($p=0.26$)、K-PS ($p=0.24$) では有意差認めなかった。照射線量と化学療法レジメン 1 (CDDP vs.NDP) については Wilcoxon 検定でのみ有意差が認められた (それぞれ $p=0.0089$, $p=0.022$)。

(図 29, 30)

因子	人数	LC				p-value		LC期間中央値	
		2年 (%)	3年 (%)	4年 (%)	5年 (%)	Logrank (Mantel- Cox)	Breslow- Gehan- Wilcoxon	期間 (ヵ月)	標準誤差
照射範囲									
ENI	121	51%	44%	44%	42%	0.04	0.016	24.8	6.9
IFRT	120	63%	56%	54%	54%			x	
IBRT-ENI		11%	13%	10%	11%				
IFRT<ENIの確率		13%	12%	19%	15%				
年齢									
68才以上	115	56%	52%	52%	52%	0.94	0.52	x	
68才未満	126	58%	48%	46%	44%			34.5	8.7
化学療法サイクル数									
1サイクル	32	44%	33%	33%	33%	0.049	0.081	12.4	16.5
2サイクル	103	63%	53%	53%	49%			55.2	37.8
3サイクル	27	64%	64%	64%	64%			x	
4サイクル	79	52%	46%	44%	44%			28.2	7.4
臨床T分類									
T1	49	50%	45%	40%	40%	<.0001	<.0001	x	
T2	34	65%	47%	47%	47%			30.1	0.8
T3	91	46%	39%	36%	36%			16.2	6.7
T4	67	43%	32%	32%	32%			14.5	1.1
臨床N分類									
N0	85	75%	69%	69%	66%	<.0001	<.0001	x	
N1	156	47%	38%	36%	36%			17.3	5.5
臨床M分類									
M0	181	62%	55%	54%	52%	0.0044	0.005	68.4	27.1
M1	60	42%	34%	34%	34%			8.2	2.7
臨床病期1									
stage I	42	90%	90%	90%	82%	<.0001	<.0001	x	
stage II-III	139	51%	41%	40%	40%			24.7	2.8
stage IV	60	45%	38%	38%	38%			14.5	17.5
臨床病期2						<.0001	<.0001		
stage I	42	90%	90%	90%	82%			x	
stage II	49	64%	52%	53%	53%			x	
stage III	90	44%	34%	32%	32%			16.2	3.7
stage IV	60	45%	38%	38%	38%			14.5	17.5
病理組織型									
扁平上皮癌	224	58%	50%	49%	47%	0.70	0.61	35.1	10.1
その他	17	51%	51%	51%	51%			x	
照射線量									
50Gy/50.4Gy	225	58%	51%	50%	48%	0.10	0.0089	55.2	31.0
50.4Gy<	12	46%	35%	35%	35%			12.4	15.1
<50Gy	4	40%	40%	40%	40%			0	0.0
照射法									
従来法	234	58%	50%	49%	48%	0.38	0.58	39.9	31.8
IMRT	7	34%	34%	34%	34%			17.3	10.4
化学療法1									
CDDP	65	49%	42%	42%	42%	0.056	0.022	13.7	14.3
NDP	176	60%	53%	51%	49%			55.2	29.7
化学療法2									
5-FU	198	55%	48%	47%	46%	0.17	0.077	34.5	6.3
TS-1	41	65%	57%	57%	57%			x	
腫瘍部位									
頸部食道	9	58%	58%	58%	58%	0.26	0.59	x	
胸部下部食道	84	87%	87%	87%	80%			32.1	6.9
胸部中部食道	106	56%	46%	46%	46%			x	
胸部上部食道	42	42%	33%	33%	33%			14.5	2.2
KPS									
60以上90未満	53	64%	58%	56%	52%	0.24	0.34	15.3	12.3
90以上	188	59%	51%	51%	49%			55.2	34.8
化学療法サイクル数									
1-2サイクル	135	33%	26%	26%	22%	0.021	0.02	35.1	24.4
3-4サイクル	106	47%	41%	38%	33%			39.9	28.9
臨床T分類 (早期/進行期)									
T1/2	83	57%	51%	47%	38%	<.0001	<.0001	x	
T3/4	158	30%	23%	23%	21%			14.5	1.9

(x:到達せず)

表 12. 241 症例の LC 単変量解析

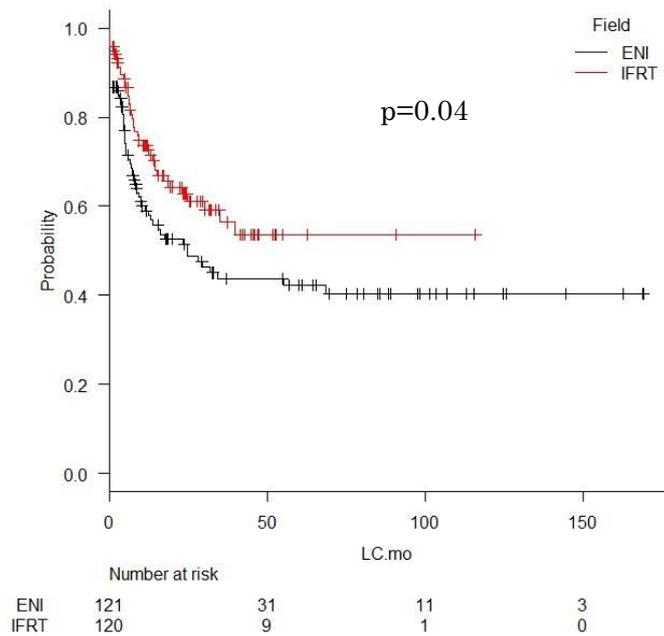


図 23. LC (ENI vs. IFRT)

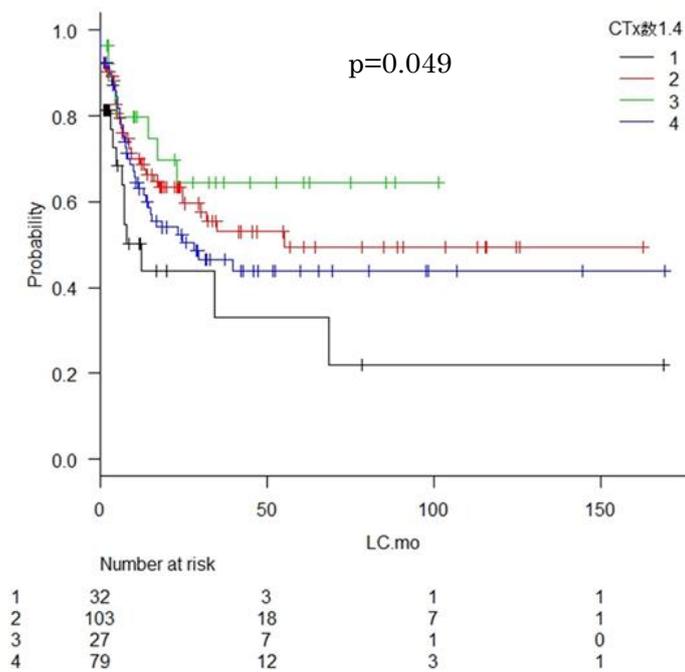


図 24. LC (化学療法サイクル数)

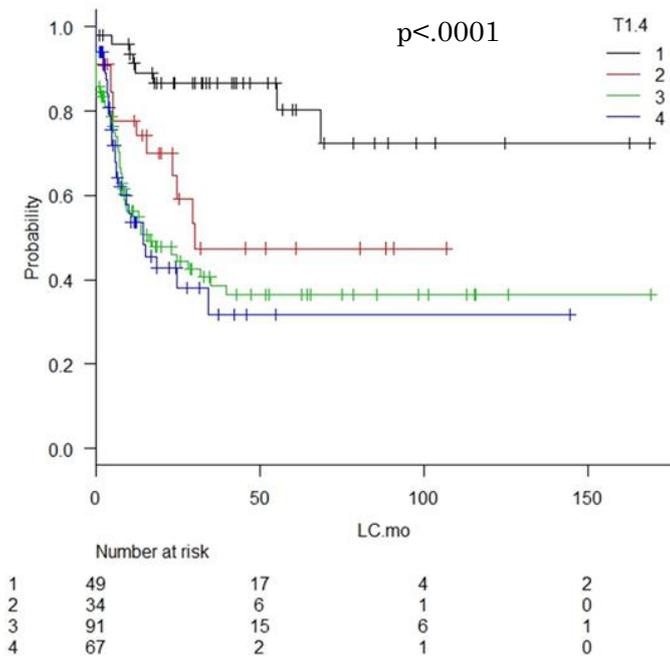


図 25. LC (臨床 T 分類)

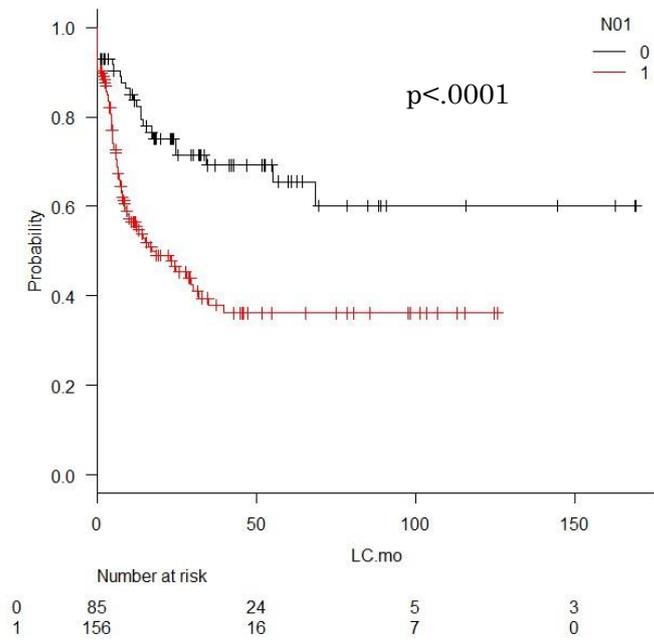


図 26. LC (臨床 N 分類)

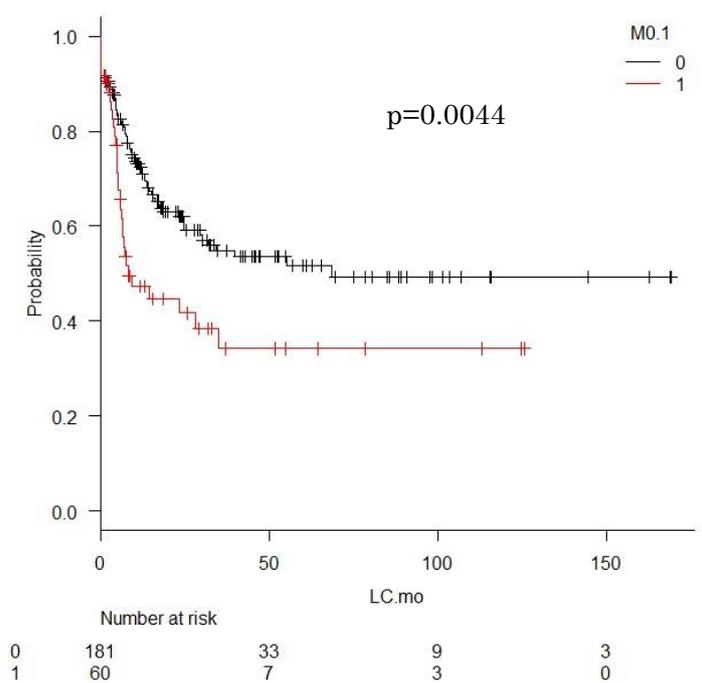


図 27. LC (臨床 M 分類)

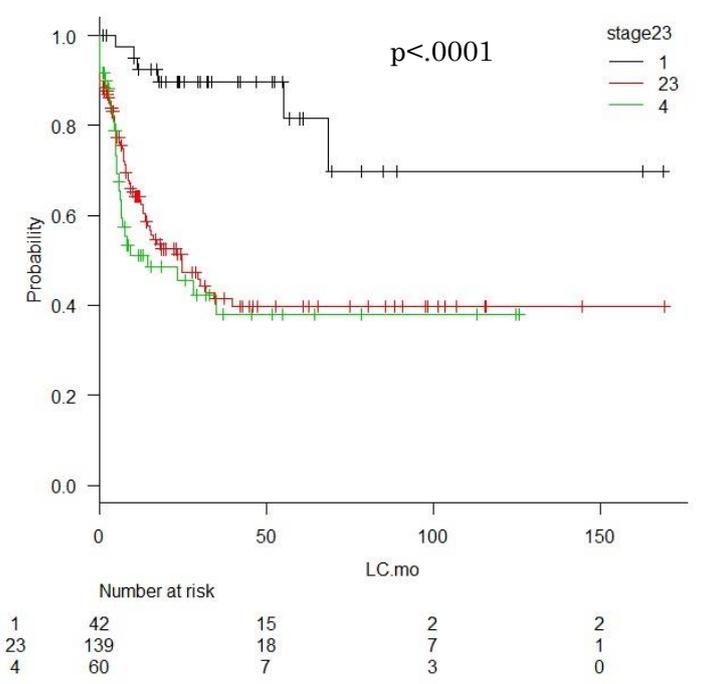


図 28. LC (臨床病期)

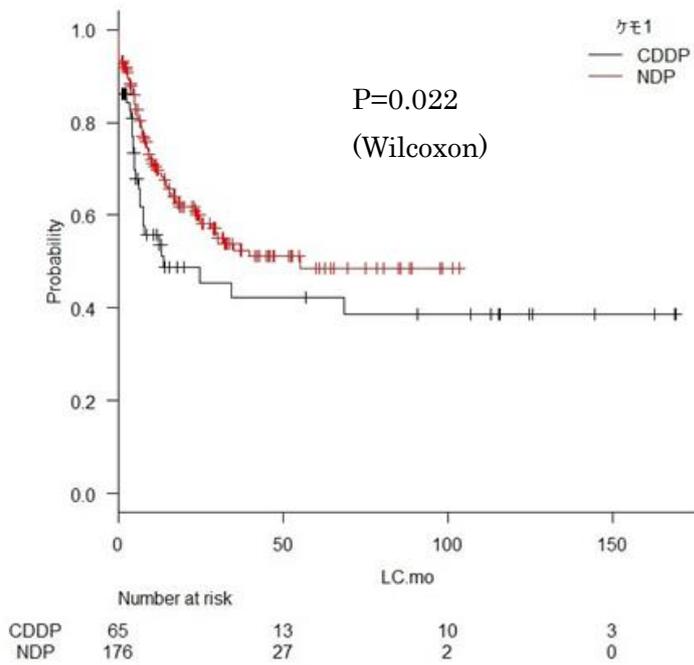


図 29. LC (CDDP vs. NDP)

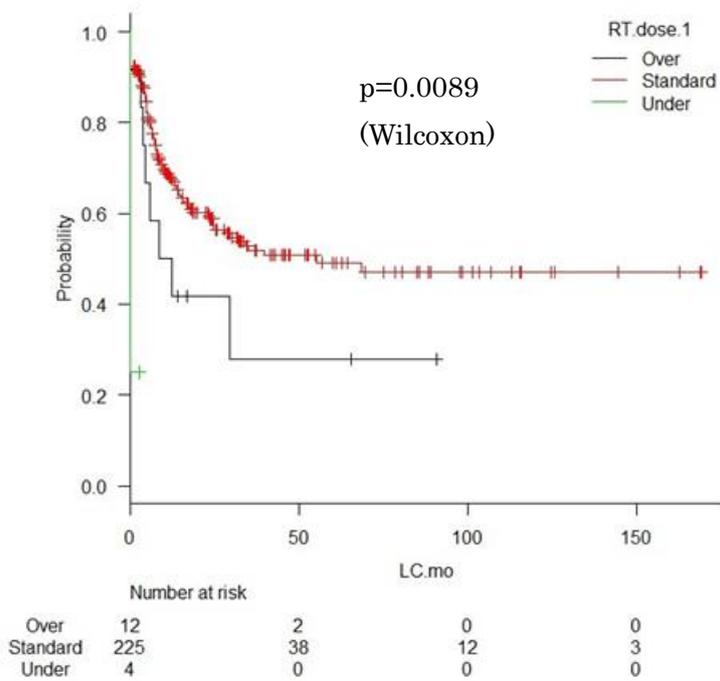


図 30. LC (照射線量)

3.2.5 局所制御率に寄与する因子の多変量解析

初めに因子候補として化学療法サイクル数、照射野、K-PS、原発巣の部位、T分類、N分類、M分類、年齢（68歳未満か以上か）、線量、化学療法レジメン（CDDP vs. NDP）を考え BIC を用いた多変量解析を行った結果、LC について多変量解析で有意差がついた因子は照射野（ハザード比 0.61, 95%CI;0.41-0.92, p=0.017）、臨床 T 分類（ハザード比 ; 0.32, 95%CI ; 0.20-0.52, p<.0001）であった（表 13）。AIC、p 値を用い同じ因子について解析をおこなったところ、さらに線量 50Gy 以下、N1、CDDP 群では LC 不良の有意傾向がある結果となった（表 14, 15）。

BICを用いた多変量解析結果

	HR	LC(BIC) (95%CI)	p-value
照射野			
ENI	1.00		
IFRT	0.61	0.41-0.92	0.017
臨床T分類			
T3-4	1		
T1-2	0.32	0.20-0.52	<.0001

表 13. LC に寄与する因子の多変量解析の結果（BIC を用いたステップワイズ法）

AICを用いた多変量解析

	HR	LC(AIC)	
		(95%CI)	p-value
線量			
標準線量	0.58	0.28-1.21	0.15
50Gy>	4.87	1.21-19.61	0.026
50.4Gy<	1		
化学療法レジメン			
NDP	0.70	0.45-1.08	0.11
CDDP	1		
照射野			
ENI	1		
IFRT	0.71	0.47-1.08	0.110
臨床N分類			
N1	1.79	1.07-3.00	0.028
N0	1		
臨床T分類			
T3-4	1		
T1-2	0.43	0.25-0.74	0.002

表 14. LC に寄与する因子についての多変量解析 (AIC を用いたステップワイズ法)

P値を用いた多変量解析結果

	HR	LC(P値)	
		(95%CI)	p-value
線量			
標準線量	0.54	0.26-1.14	0.11
50Gy>	5.37	1.33-21.61	0.018
50.4Gy<	1		
化学療法レジメン			
NDP	0.64	0.42-0.99	0.04
CDDP	1		
臨床T分類			
T3-4	1		
T1-2	0.44	0.26-0.75	0.002
臨床N分類			
N1	1.82	1.09-3.05	0.022
N0	1		

表 15. LC に寄与する因子の多変量解析の結果 (p 値を用いた解析)

3.2.6 単変量解析による無病生存率の比較 (表 16)

ENI 群と IFRT 群で DFS に有意差は認めなかった (DFS 期間中央値で ENI 群:8.6 カ月, IFRT 群:14.5 カ月, $p=0.12$) (図 31)。2 年、3 年、4 年、5 年 DFS について IFRT は ENI に対する非劣性率はそれぞれ 73.9%、70.5%、54.8%、61.4%であった。化学療法サイクル数では 3 サイクルの症例が DFS は最も良好で、次に良好なのは 2 サイクル、最も不良だったのは 1 サイクルの症例であった (DFS 期間中央値で 1 サイクル:3.3 カ月, 2 サイクル:12.2 カ月, 3 サイクル:22.2 カ月, 4 サイクル:11.7 カ月, $p=0.0008$) (図 32)。臨床 T 分類では T1 から順に DFS が良好な結果となった (DFS 期間中央値で T1:56.9 カ月, T2:15.7 カ月, T3:7.9 カ月, T4:5.8 カ月, $p<0.0001$) (図 33)。臨床 N 分類, 臨床 M 分類については N0, M0 でそれぞれ有意に DFS は良好であった (DFS 期間中央値で N0:24.8 カ月, N1:6.6 カ月, $p=0.0002$, M0:16.2 カ月, M1:5.0 カ月, $p<0.00001$) (図 34, 35)。臨床病期では I 期で DFS が最も良好で、IV 期が最も不良の結果となった (DFS 期間中央値で I 期:55.2 カ月, II-II 期:9.1 カ月, IV 期:5.2 カ月, $p<0.0001$) (図 36)。照射線量については 50Gy・50.4Gy で DFS 良好となり (DFS 期間中央値で 50Gy/50.4Gy:11.4 カ月, 50.4Gy より高線量:8.7 カ月, 50Gy 未満:0 カ月, $p<0.0001$) (図 37)、化学療法レジメンについては NDP がシスプラチンと比較して有意に DFS 良好であった (DFS 期間中央値でシスプラチン:5.4 カ月, NDP:14.6 カ月, $p=0.0077$) (図 38)。

その他の年齢 (p=0.31)、病理組織型 (p=0.38)、照射法 (p=0.84)、原発巣の部位 (P=0.31) , K-PS (p=0.17) については DFS の有意差は認められなかった。

因子	人数	DFS				p-value		DFS期間中央値	
		2年 (%)	3年 (%)	4年 (%)	5年 (%)	Logrank (Mantel- Cox)	Breslow- Gehan- Wilcoxon	期間 (カ月)	標準誤差
照射範囲									
ENI	121	31%	26%	26%	22%	0.12	0.065	8.6	1.3
IFRT	120	42%	34%	30%	26%			14.5	1.1
IERT-ENI		11%	7%	5%	5%				
IFRT<ENIの確率		26%	30%	45%	39%				
年齢									
年齢68歳以上	115	34%	28%	27%	22%	0.31	0.16	8.5	0.9
年齢68歳未満	126	40%	33%	30%	25%			12.4	2.7
化学療法サイクル数									
1サイクル	32	13%	9%	9%	9%	0.0008	0.0004	3.3	2.4
2サイクル	103	39%	31%	31%	23%			12.2	5.0
3サイクル	27	48%	44%	39%	39%			22.2	17.8
4サイクル	79	40%	34%	30%	24%			11.7	3.9
臨床T分類									
T1	49	67%	59%	54%	42%	<.0001	<.0001	56.9	5.0
T2	34	43%	32%	32%	21%			15.7	10.8
T3	91	28%	23%	22%	22%			7.9	0.6
T4	67	24%	18%	18%	9%			5.8	1.0
臨床N分類									
N0	85	53%	46%	44%	33%	0.0002	<.0001	24.8	15.4
N1	156	28%	22%	20%	19%			6.6	0.6
臨床M分類									
M0	181	42%	36%	34%	28%	<.0001	0.0002	16.2	4.5
M1	60	20%	15%	13%	11%			5.0	0.6
臨床病期1									
stage I	42	68%	59%	59%	40%	<.0001	<.0001	55.2	4.7
stage II-III	139	34%	28%	26%	24%			9.1	1.2
stage IV	60	22%	17%	15%	12%			5.2	0.8
臨床病期2						<.0001	<.0001		
stage I	42	68%	59%	59%	40%			55.2	4.7
stage II	49	38%	34%	31%	28%			13.8	0.6
stage III	90	31%	24%	22%	22%			8	1.2
stage IV	60	22%	17%	15%	12%			5.2	0.8
病理組織型									
扁平上皮癌	224	37%	30%	28%	23%	0.38	0.50	10.3	2.2
その他	17	35%	35%	35%	35%			14.5	6.1
照射線量									
50Gy/50.4Gy	225	38%	32%	30%	25%	<.0001	<.0001	11.4	2.7
50.4Gy<	12	25%	17%	17%	17%			8.7	5.5
<50Gy	4	0%	0%	0%	0%			0	0.6
照射法									
従来法	234	37%	31%	29%	24%	0.84	0.97	10.8	2.6
IMRT	7	29%	29%	29%	29%			8.2	7.0
化学療法1									
CDDP	65	22%	20%	20%	19%	0.0077	0.0005	5.4	1.3
NDP	176	43%	34%	31%	24%			14.6	3.1
化学療法2									
5-FU	198	35%	29%	27%	22%	0.18	0.085	9.1	2.1
TS-1	41	45%	39%	39%	39%			18.7	7.8
腫瘍部位									
頸部食道	9	33%	33%	33%	33%	0.31	0.59	14.1	9.7
胸部下部食道	84	35%	29%	27%	25%			9.1	1.6
胸部中部食道	106	42%	34%	33%	25%			12.4	5.2
胸部上部食道	42	29%	23%	17%	11%			7.3	4.5
KPS									
60以上90未満	53	24%	24%	21%	18%	0.17	0.26	8	1.3
90以上	188	40%	32%	31%	26%			12.2	4.7
化学療法サイクル									
1-2サイクル	135	33%	26%	26%	21%	0.075	0.041	8.5	2.1
3-4サイクル	106	42%	37%	32%	28%			13.8	3.4
臨床T分類 (早期or進行期)									
T1/2	83	57%	48%	45%	34%	<.0001	<.0001	32.7	2.6
T3/4	158	26%	21%	20%	19%			6.6	0.9

表 16. 241 症例の DFS 単変量解析

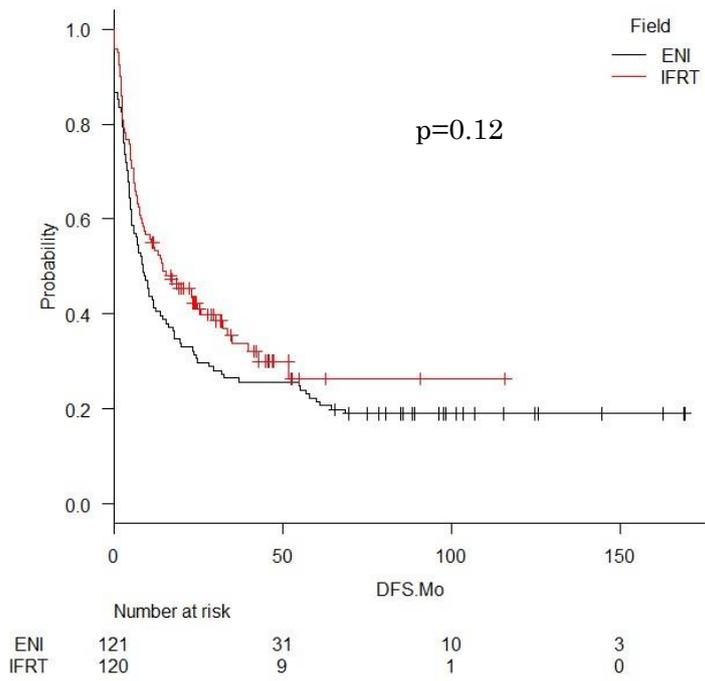


図 31. DFS (ENI vs. IFRT)

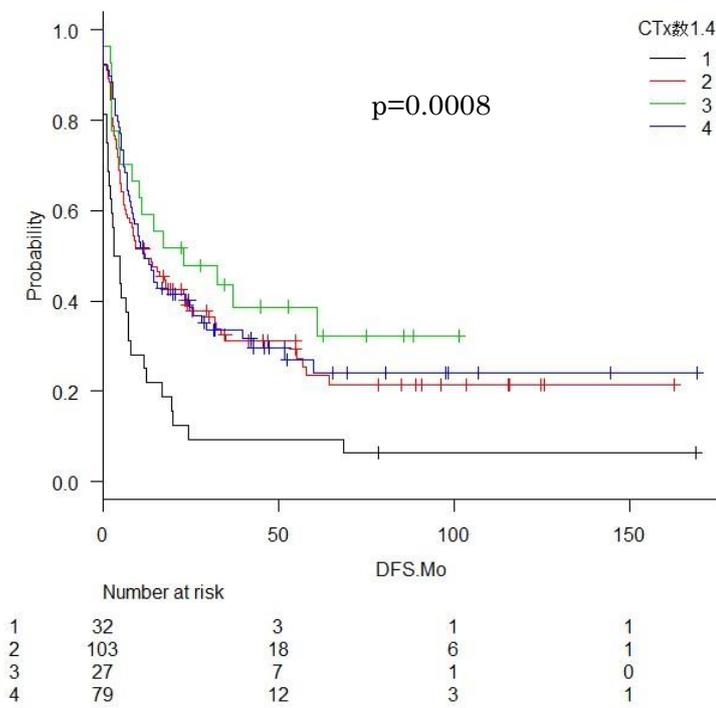


図 32. DFS (化学療法サイクル数)

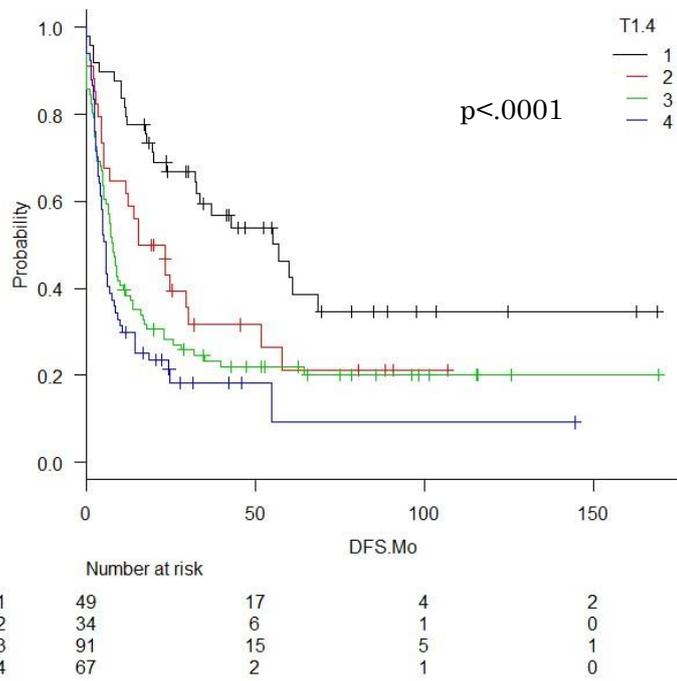


図 33. DFS (臨床 T 分類)

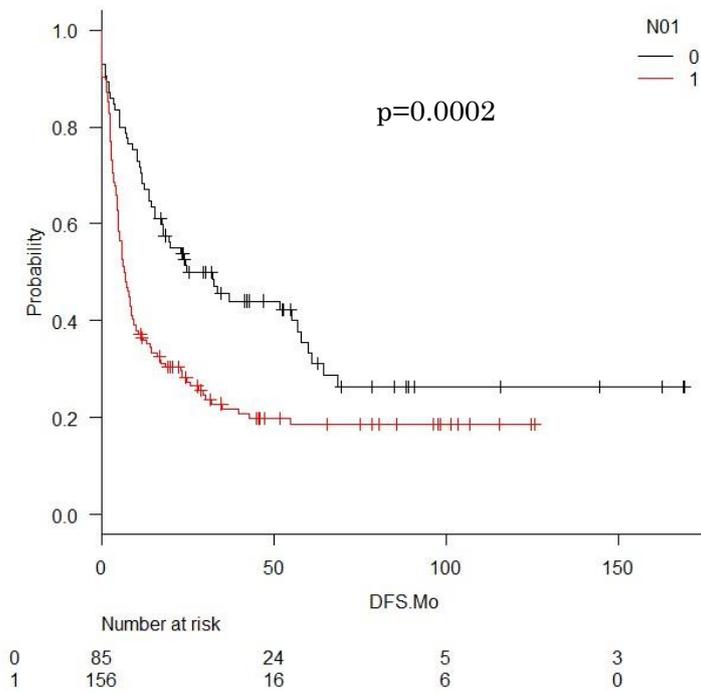


図 34. DFS (臨床 N 分類)

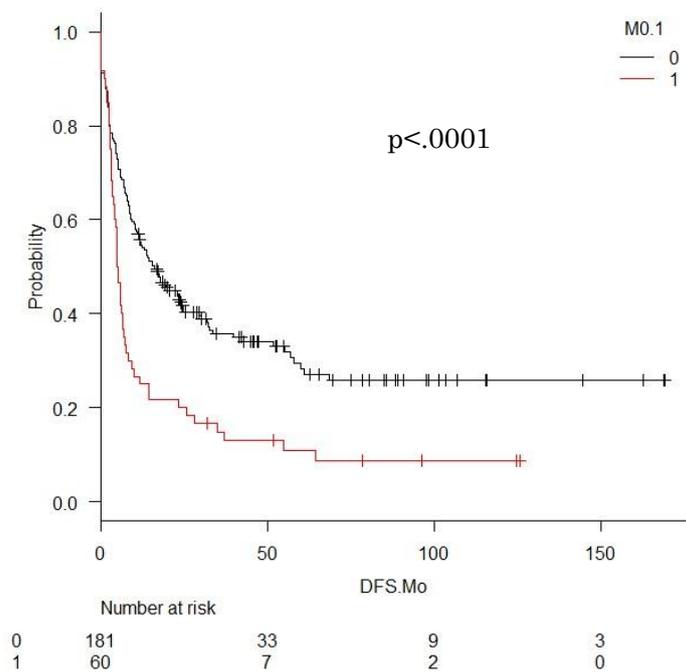


図 35. DFS (臨床 M 分類)

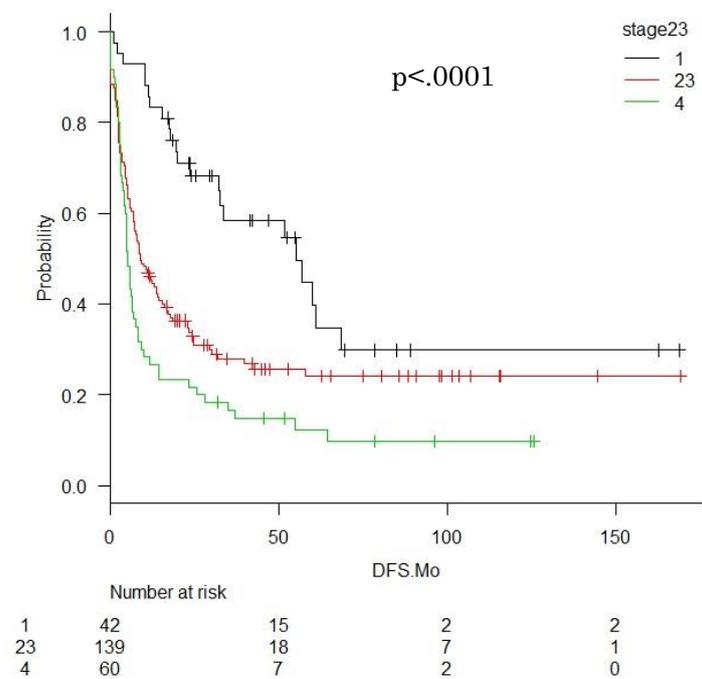


図 36. DFS (臨床病期)

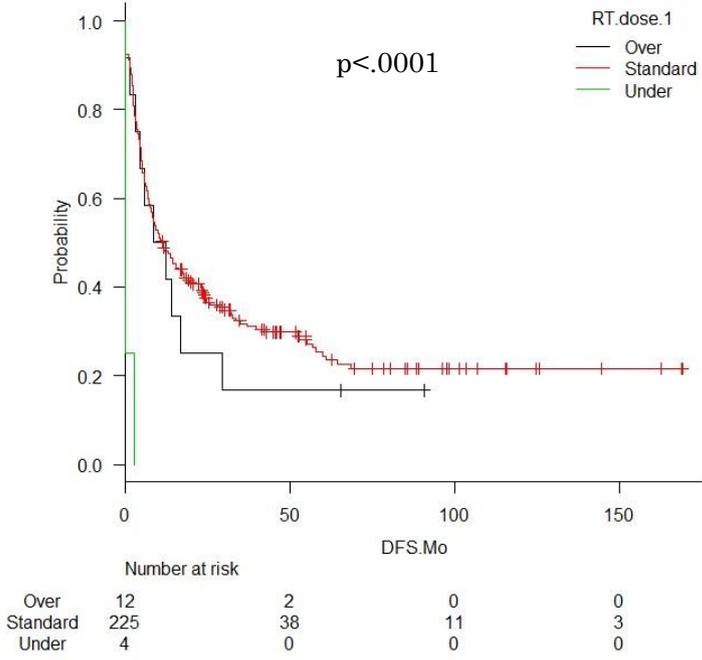


図 37. DFS (線量 50G y 未満 vs.50Gy/50.4Gy vs. 50.4G y より高線量)

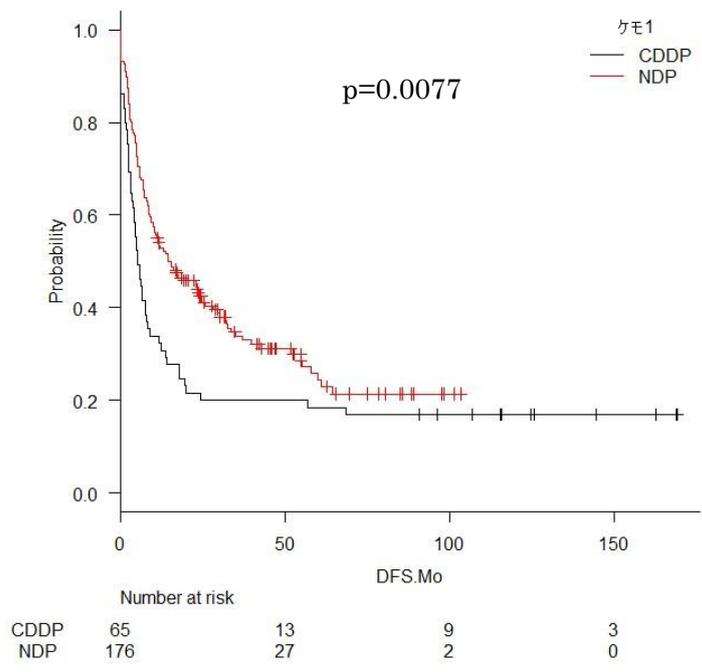


図 38. DFS (化学療法 CDDP vs. NDP)

3.2.7 無病生存に寄与する因子の多変量解析

初めに因子候補として化学療法サイクル数、照射野、K-PS、原発巣の部位、T分類、N分類、M分類、年齢（68歳未満か以上か）、線量、化学療法レジメン（CDDP vs. NDP）を考え BIC を用いた多変量解析を行った結果、DFS に寄与する因子として多変量解析で有意差がついたのは化学療法サイクル数（1-2 サイクル vs. 3-4 サイクル）（ハザード比 1.62, 95%CI ; 1.19-2.21, $p=0.0023$ ）、臨床 T 分類(T1-2 vs. T3-4)（ハザード比 0.42, 95%CI ; 0.30-0.59, $p=<.0.0001$ ）であった（表 17）。AIC、P 値法ではさらに 50Gy>では有意に DFS 不良、M1 症例については有意に DFS 不良の傾向がある結果となった（表 18, 19）。ENI 群と IFRT 群では DFS について有意差は認められなかった。

BIC法			
	HR	DFS(BIC) (95%CI)	p-value
化学療法サイクル			
1-2サイクル	1.62	1.19-2.21	0.0023
3-4サイクル	1		
臨床T分類			
T3-4	1		
T1-2	0.42	0.30-0.59	<.0001
照射野			
ENI	1		
IFRT	0.84	0.61-1.18	0.32

表 17. DFS の多変量解析結果 (BIC を用いたステップワイズ法)

AICを用いた多変量解析			
	HR	DFS(AIC) (95%CI)	p-value
線量			
標準線量	0.78	0.41-1.49	0.45
50Gy>	6.14	1.81-20.78	0.0036
50.4Gy<	1		
化学療法レジメン			
NDP	0.74	0.52-1.06	0.098
CDDP	1		
化学療法サイクル			
1-2サイクル	1.33	0.95-1.88	0.10
3-4サイクル	1		
臨床M分類			
M1	1.41	0.98-2.03	0.061
M0	1		
臨床N分類			
N1	1.36	0.93-2.01	0.11
N0	1		
臨床T分類			
T3-4	1.00		
T1-2	0.54	0.37-0.80	0.0020
年齢			
68歳未満	0.76	0.56-1.04	0.084
68歳以上	1		
照射野			
ENI	1		
IFRT	0.84	0.60-1.18	0.32

表 18. DFS の多変量解析結果 (AIC を用いたステップワイズ法)

P値法			
	HR	DFS(P値) (95%CI)	p-value
線量			
標準線量	0.74	0.39-1.41	0.37
50Gy>	4.65	1.40-15.45	0.012
50.4Gy<	1		
化学療法サイクル			
1-2サイクル	1.48	1.08-2.02	0.016
3-4サイクル	1		
臨床M分類			
M1	1.50	1.06-2.11	0.021
M0	1		
臨床T分類			
T3-4	1		
T1-2	0.47	0.33-0.68	<.0001
照射野			
ENI	1		
IFRT	0.85	0.61-1.18	0.32

表 19. DFS の多変量解析結果 (p 値法)

3.3 プロペンシティスコアマッチングを用いた解析

3.3.1 マッチング後の患者背景

プロペンシティスコアマッチングの手法により、全 241 症例の中から 220 症例が抽出された。マッチング前のスコアの平均値は ENI 群で 0.44 (SE:0.16)、IFRT 群で 0.54 (SE:0.14) (図 39,40)。マッチングに使用した因子は、化学療法サイクル数、K-PS、臨床 TNM 分類、性別、年齢 (68 歳以上 vs. 未満) である。プロペンシティスコアを算出するために 2 値を従属変数としたロジスティック回帰

を行った。その結果得られた各因子についての p 値は、化学療法サイクルが 0.176、K-PS が 0.792、臨床 M 分類が 0.0002、臨床 N 分類が 0.681、性別が 0.114、臨床 T 分類が 0.031、年齢が 0.161 という値となった (図 41)。ENI 群が 106 症例、IFRT 群が 114 症例となった。マッチング時に使用した背景因子以外の因子について ENI 群と IFRT 群で比較した。観察期間については ENI 群で中央値 21.5 カ月 (1.2-169.4 カ月)、IFRT 群で中央値 24.5 カ月 (1.0-131.1 カ月) となり有意に ENI 群で長かった ($p=0.023$)。化学療法レジメンについては NDP+TS-1 症例が IFRT 群にのみ含まれ、両群間で有意差を認めた ($p<0.0001$)。また、81 歳以上の症例、III 期症例、標準線量 (50.4Gy/50.4Gy) 症例は IFRT 群に多かった (それぞれ $p=0.003$, $p=0.043$, $p=0.015$)。T4 症例、IV 期症例はマッチングにより有意差が消失した (表 20, 21, 図 42)。

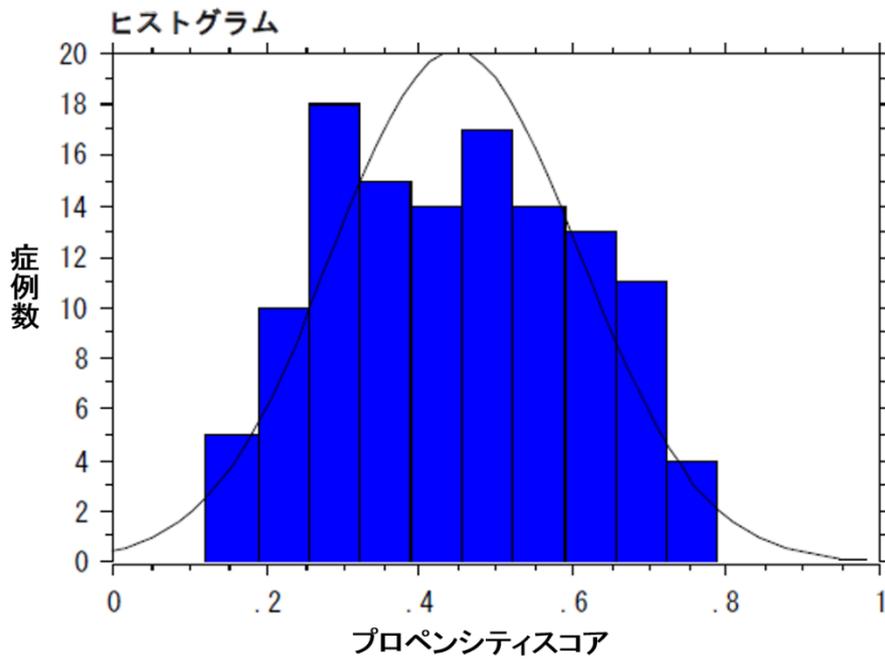


図 39. ENI 群 (106 症例) のプロペンシテイスコアの分布

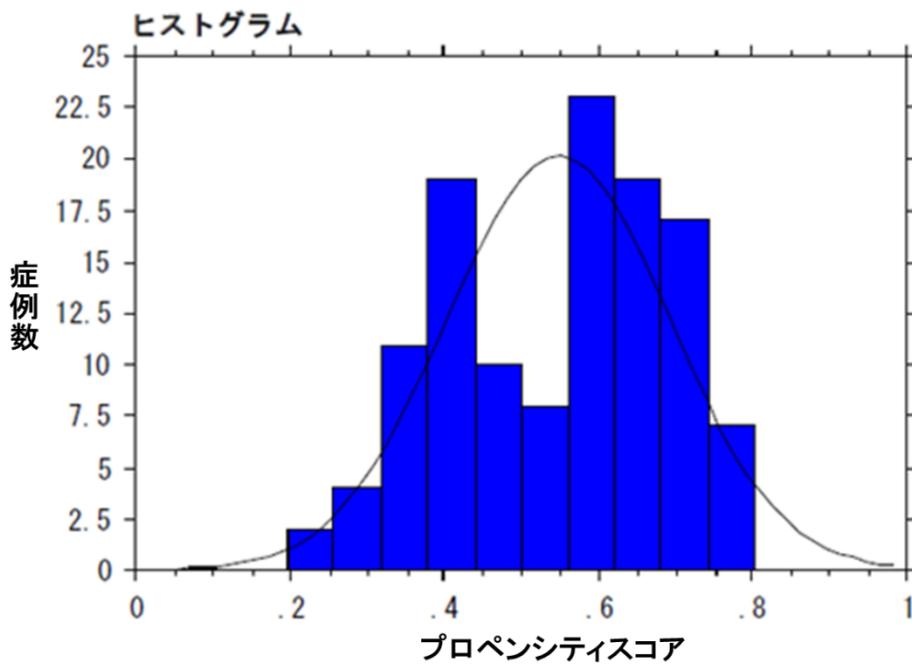


図 40. IFRT 群 (114 症例) のプロペンシテイスコアの分布

	オッズ比	95%信頼区間	p値
Intercept	0.66	0.21-2.09	0.48
化学療法サイクル数 (1-2サイクル/3-4サイクル)	1.20	0.92-1.56	0.18
K-PS (90未満/90以上)	0.91	0.47-1.79	0.79
臨床M分類 (0/1)	0.27	0.14-0.54	0.00020
臨床N分類 (0/1)	1.15	0.58-2.29	0.68
性別	0.53	0.25-1.16	0.11
臨床T分類 (1-2/3-4)	1.40	1.03-1.90	0.031
年齢 (68歳未満/以上)	0.68	0.39-1.17	0.16

図 41. マッチングに使用した因子と p 値

因子	ENI		IFRT		残差分析 p値	Fisherの 直接法 p値	カイ2乗 p値
	数	割合	数	割合			
総数	106		114				
性別							
女性	13	12%	19	17%		0.44	0.35
男性	93	88%	95	83%			
年齢							
範囲	48-83		44-86			0.26	0.15
中央値	67		68			(t検定)	(Spearman)
年齢2							
68歳未満	57	54%	53	46%		0.34	0.34
68歳以上	49	46%	61	54%			
K-PS							
60%	2	2%	0	0%	0.14	0.23	
70%	3	3%	1	1%	0.28	0.35	0.20
80%	17	16%	26	23%	0.21	0.24	
90-100%	84	79%	87	76%	0.60	0.63	
K-PS2						0.63	
<90%	22	21%	27	24%			0.60
≥90%	84	79%	87	76%			
化学療法のサイクル数							
1	16	15%	10	9%	0.15	0.21	
2	43	41%	50	44%	0.62	0.68	0.47
3	13	12%	12	11%	0.68	0.83	
4	34	32%	42	37%	0.46	0.48	
化学療法のサイクル数2							
1-2	59	56%	60	53%		0.69	0.65
3-4	47	44%	54	47%			
照射線量							
50Gy/50.4Gy	94▽	88%	110▲	96%	0.015	0.021	0.051
50Gy以下	3	4%	1	1%	0.15	0.20	
50.4Gy以上	9	8%	3	3%	0.056	0.075	
照射方法							
従来法	105	99%	109	96%		0.21	0.12
IMRT	1	1%	5	4%			
年齢2							
41-50歳	2	2%	6	5%	0.18	0.28	
51-60歳	21	20%	19	17%	0.55	0.60	
61-70歳	50	47%	40	35%	0.069	0.076	0.011
71-80歳	31	29%	34	30%	0.99	0.99	
81-90歳	2▽	2%	15▲	13%	0.0040	0.0018	
化学療法							
CDDP/5-FU	30	28%	24	21%			
NDP/5-FU	76	72%	54	47%			<0.0001
NDP/TS-1	0	0%	35	31%			
CDDP/VP-16	0	0%	1	1%			
観察期間(カ月)							
範囲	1.2-169.4		1.0-131.1			0.023	0.0079
中央値	21.5▽		24.5▲			(t検定)	(Spearman)

(▲有意に多い、▽有意に少ない)

表 20. マッチング後の患者背景

因子	ENI		IFRT		残差分析	Fisherの 直接法	カイ2乗
	数	割合	数	割合	p値	p値	p値
総数	106		114				
原発巣の部位							
頸部食道	4	4%	5	4%	0.82	0.99	
胸部上部食道	19	18%	21	18%	0.92	0.99	0.87
胸部中部食道	44	42%	52	46%	0.54	0.59	
胸部下部食道	39	37%	36	32%	0.66	0.48	
cT病期							
T1	25	24%	22	19%	0.44	0.51	
T2	18	17%	15	13%	0.43	0.46	
T3	39	37%	40	35%	0.79	0.89	0.40
T4	24	23%	37	32%	0.10	0.13	
cT病期2							
T1-2	43	41%	37	32%		0.26	0.21
T3-4	63	59%	77	68%			
cN病期							
N0	42	40%	39	34%		0.48	0.41
N1	64	60%	75	66%			
cM病期							
M0	80	75%	95	83%		0.18	0.15
M1	26	25%	19	17%			
臨床病期							
I	21	21%	21	18%	0.99	0.99	
II-III	59	55%	73	64%	0.21	0.22	0.37
IV	26	25%	20	18%	0.20	0.25	
臨床病期2							
I	21	21%	21	18%	0.99	0.99	
II	27	25%	21	18%	0.21	0.25	
III	32 ▽	30%	52 ▲	46%	0.043	0.043	0.11
IV	26	25%	20	18%	0.20	0.25	
組織型							
扁平上皮癌	99	93%	104	91%		0.62	0.55
他	7	7%	10	9%			

(▲有意に多い、▽有意に少ない)

表 21. マッチング後の腫瘍背景

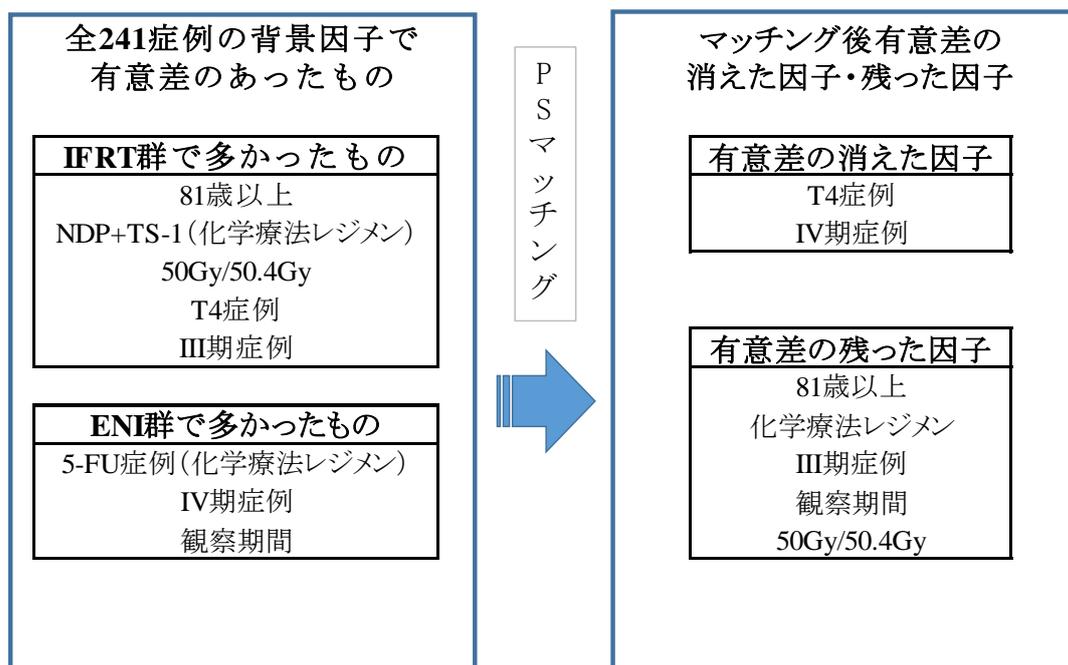


図 42. PS マッチング後有意差の消失した背景因子と残存した背景因子

3.3.2 マッチング後の OS・LC・DFS についての単変量解析

220 症例の OS は MST で 25.9 カ月 (SE : 2.7 カ月)、LC は LC 期間中央値で 34.5 カ月 (SE : 5.9 カ月)、DFS は DFS 期間中央値で 10.6 カ月 (SE : 1.7 カ月) という結果だった (図 43-45)。

ENI 群と IFRT 群の OS については有意差を認めなかった (MST で ENI 群:21.5 カ月, IFRT 群:30.0 カ月, $p=0.23$) (図 46)。LC については 2 群間で有意差を認めた (LC 期間中央値で ENI 群:24.8 カ月, IFRT 群:NA, $p=0.044$) (図 47)。DFS につ

いては有意差認めなかった (DFS 期間中央値で ENI 群:8.6 カ月, IFRT 群:13.8 カ月, $p=0.33$) (図 48)。

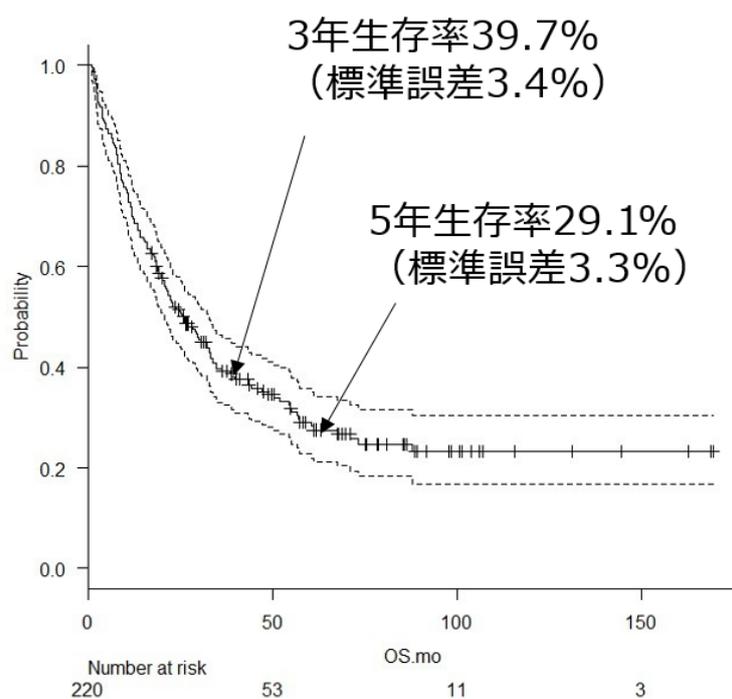


図 43. PS マッチング後 220 人の生存率

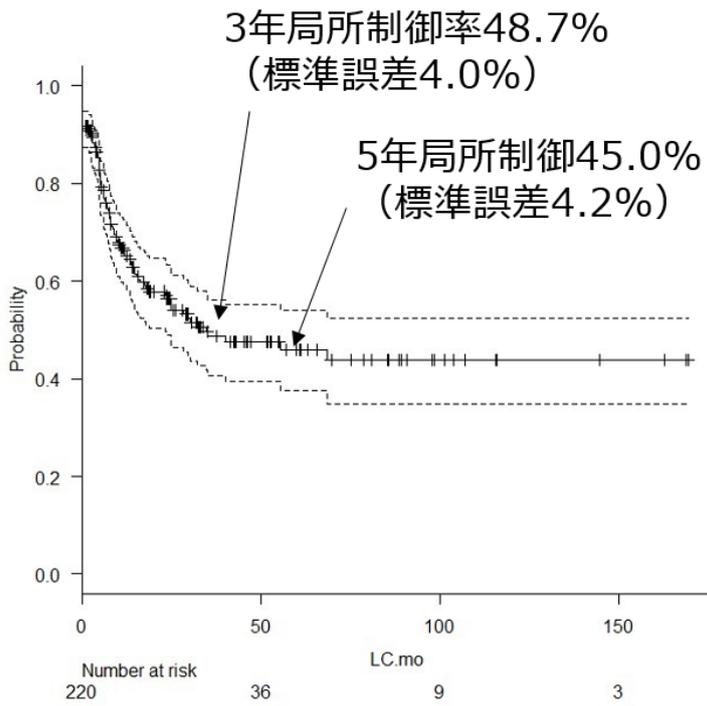


図 44. PS マッチング後 220 人の局所制御率

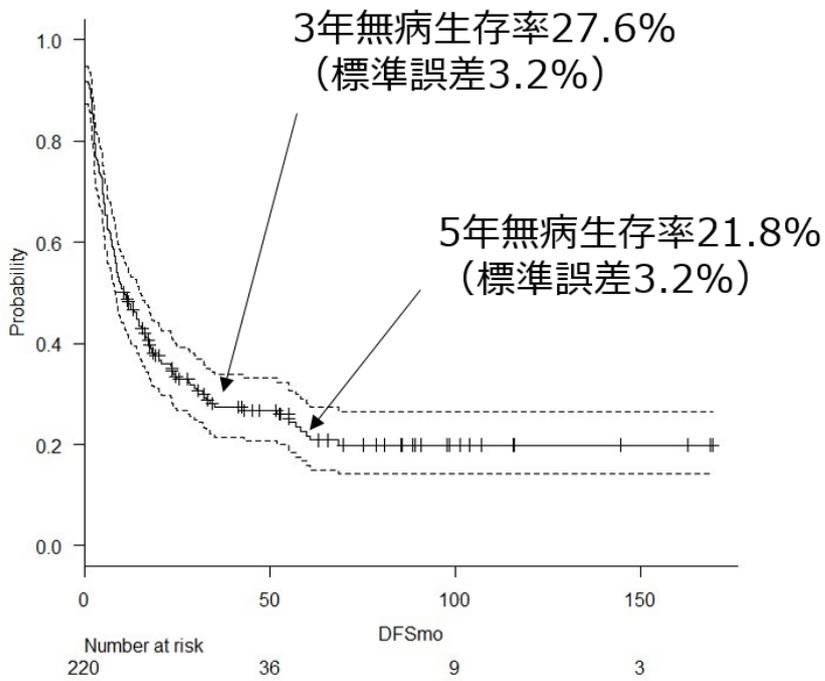


図 45. PS マッチング後 220 人の無再発生存率

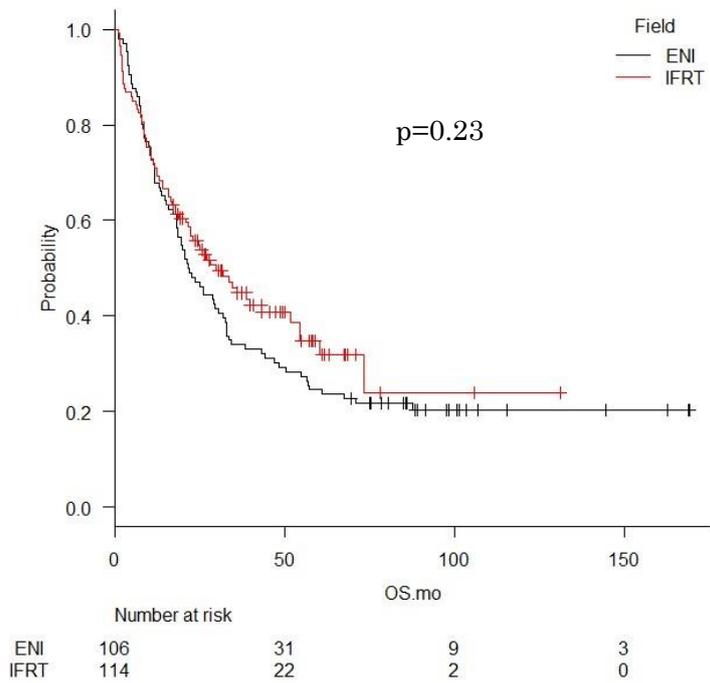


図 46. PS マッチング後 220 人の OS (ENI vs. IFRT)

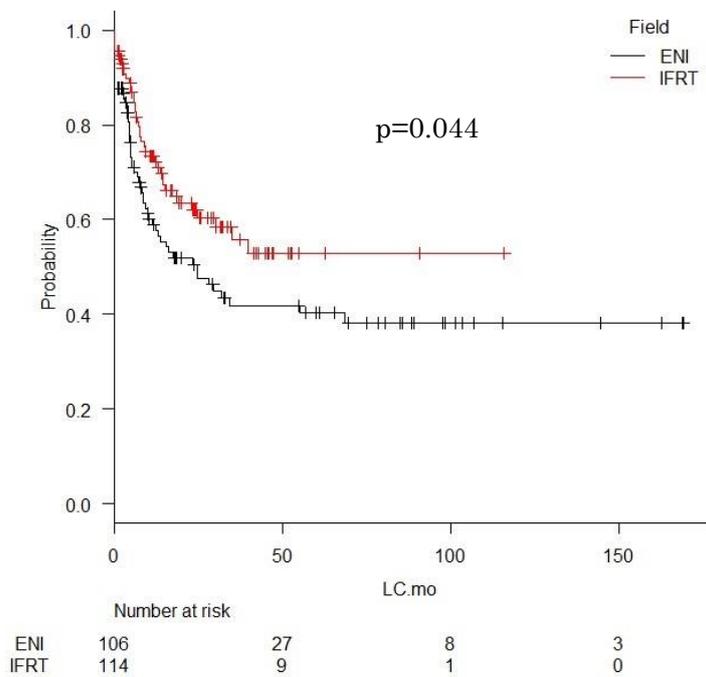


図 47. PS マッチング後 220 人の LC (ENI vs. IFRT)

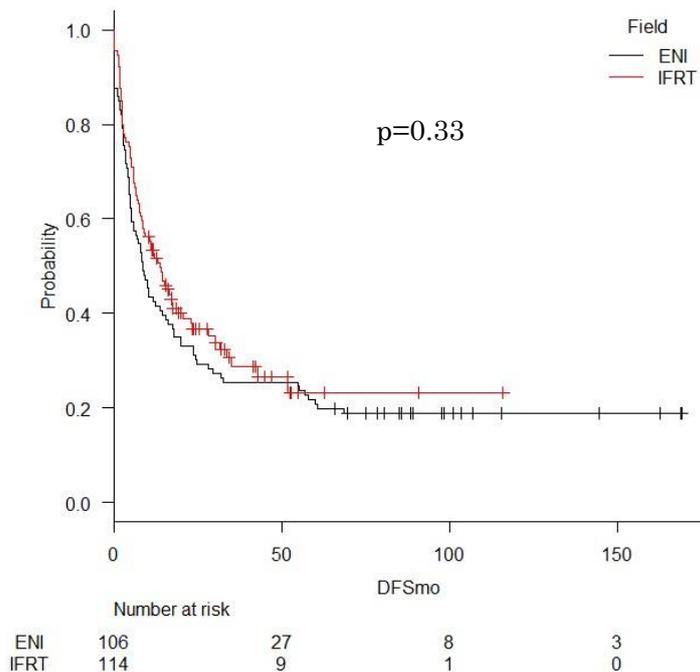


図 48. PS マッチング後 220 人の DFS (ENI vs. IFRT)

3.4 全 241 症例の有害事象 (表 22, 23)

IFRT 群の急性期有害事象についてはグレード 3 以上の白血球減少が 62%、貧血が 27%、血小板減少が 27%、食道炎が 10%という結果だった。ENI 群の急性期有害事象についてはグレード 3 以上の白血球減少が 73%、貧血が 30%、血小板減少が 36%、食道炎が 26%、下痢が 1%、高アンモニア血症が 1%、肺炎が 7%の患者に認められた。晩期毒性については IFRT 群ではグレード 3 の反回神経麻痺、グレード 4 の声帯神経機能不全、グレード 4 の放射線肺臓炎がそれぞれ 1 人に認められ、無再発でのグレード 3 の食道狭窄が 2 症例見られた。ENI 群ではグ

グレード4の放射線肺臓炎が2人、グレード3の心タンポナーデが1人にみられた。統計学的には白血球減少、貧血、血小板減少についてIFRT群とENI群の比較ではそれぞれp=0.10 (χ^2 検定)、p=0.67 (χ^2 検定)、p=0.17 (χ^2 検定)で有意差はつかなかった。食道炎についてはp=0.0008 (10% vs. 27%)と有意にIFRT群で発生頻度が低かった。

急性期毒性	CTC-AE Version 4.0										p-value
	G2		G3		G4		G5		≥ G3		
	IFRT	ENI	IFRT	ENI	IFRT	ENI	IFRT	ENI	IFRT	ENI	
白血球減少	11%	NA	56%	49%	6%	24%	0	0%	62%	73%	0.10
貧血	49%	NA	27%	18%	0	12%	0	0%	27%	30%	0.67
血小板減少	21%	NA	27%	19%	0	17%	0	0%	27%	36%	0.17
食道炎	57%	NA	10%	23%	0	2%	0	1%	10%	26%	0.0008
食欲不振	44%	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	
疲労	43%	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	
呼吸苦	8%	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	
吐き気	14%	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	
嘔吐	14%	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	
下痢	2%	NA	0	1%	0	0	0	0	0	1%	
口内炎/咽頭炎	10%	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	
高アンモニア血症	0	NA	0	1%	0	0	0	0	0	1%	
肺炎	0	NA	0	7%	0	0	0	2%	0	9%	

表 22. 急性期有害事象

晩期毒性	CTC-AE Version 4.0		
	グレード	IFRT(No.)	ENI(No.)
反回神経麻痺	G3	1	0
声帯神経機能不全	G4	1	0
放射線肺臓炎	G4	1	2
無再発での食道狭窄	G3	2	0
心タンポナーデ	G3	0	1

表 23. 晩期有害事象

3.5 全 241 症例の初回再発部位

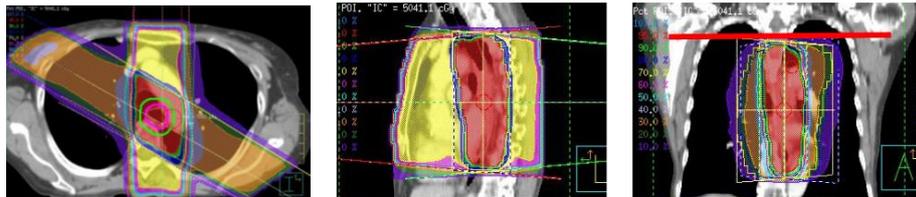
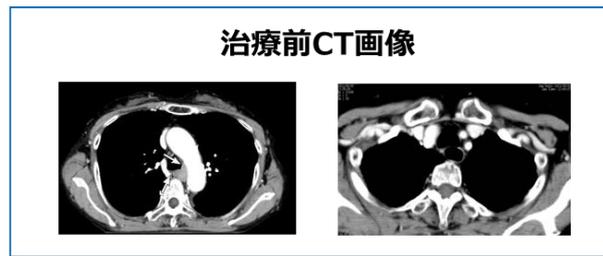
129 症例（54%）に再発がみられた。再発時期は 0 カ月（腫瘍残存）が 21 症例（16%）、1 年未満が 77 症例（60%）、2 年未満が 118 症例（92%）、3 年未満が 125 症例（97%）、4 年未満が 126 症例（98%）、5 年未満が 128 症例（99%）であり、5 年以上経過してからの再発は 1 例（1%）のみであった。再発する症例では再発の 90%以上が 2 年未満であった。この長期 follow 後の再発の 1 例は治療前にもあった傍大動脈リンパ節再発であった。照射野別に再発症例を見てみると ENI 群で 79 症例、IFRT 群では 50 症例であり、両群を比較すると $p=0.0003$ となり有意に IFRT 群で再発が少ない結果となった。ENI 群では残存を含む GTV 内の再発が 41 症例（52%）、遠隔転移再発が 26 症例（33%）、GTV 内再発と遠隔転移再発が同時に指摘されたのは 10 症例（13%）、照射野内 GTV 外再発が 1 症例（1%）、GTV 内再発と照射野内 GTV 外再発が同時に指摘されたのは 1 症例（1%）だった。

た。IFRT 群では残存を含む GTV 内の再発 26 症例 (52%)、遠隔転移再発が 16 症例 (32%)、GTV 内再発と遠隔転移再発が同時に指摘されたのは 6 症例 (12%)、照射野外所属リンパ節再発は 2 症例 (4%) という結果となった。ENI 群と IFRT 群間において初回再発部位毎に再発率を比較すると、局所再発については有意に ENI 群で多く ($p=0.016$)、遠隔再発については有意差のない結果 ($p=0.05$) となった。

IFRT 群の照射野外所属リンパ節再発が見られた 2 症例はいずれも胸部中部食道が原発巣であり、再発部位は 106RecR (右反回神経) のリンパ節であった。どちらも照射野上縁の辺縁再発であった (表 24, 図 49, 50)。

No.	年齢	Site	K-PS	化学療法の サイクル数	T	N	M	Stage	病理型	線量	RT 法	生存期間 (カ月)	状態	再発ま での期 間 (カ 月)	初回再発部位
1	70	Mt	80%	2	4	0	0	3	SqCC	50	従来法	15.9	原病死	7.8	106RecR
2	73	Mt	90%	4	3	0	0	2	SqCC	50	従来法	43.3	原病死	13.8	106RecR

表 24. 照射野外所属リンパ節再発 2 症例の詳細



※赤ラインが照射野画像上（冠状断）での再発部位の高さ

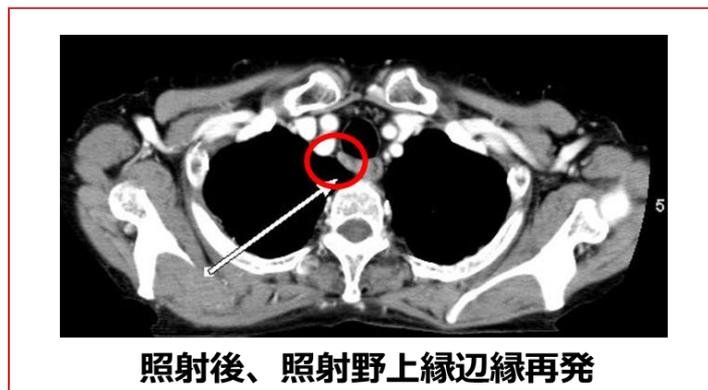


図 49. IFRT での照射野外所属リンパ節再発症例 1（上は治療前原発巣とリンパ節腫大なしの CT 画像。中段は照射野、一番下は再発部位）

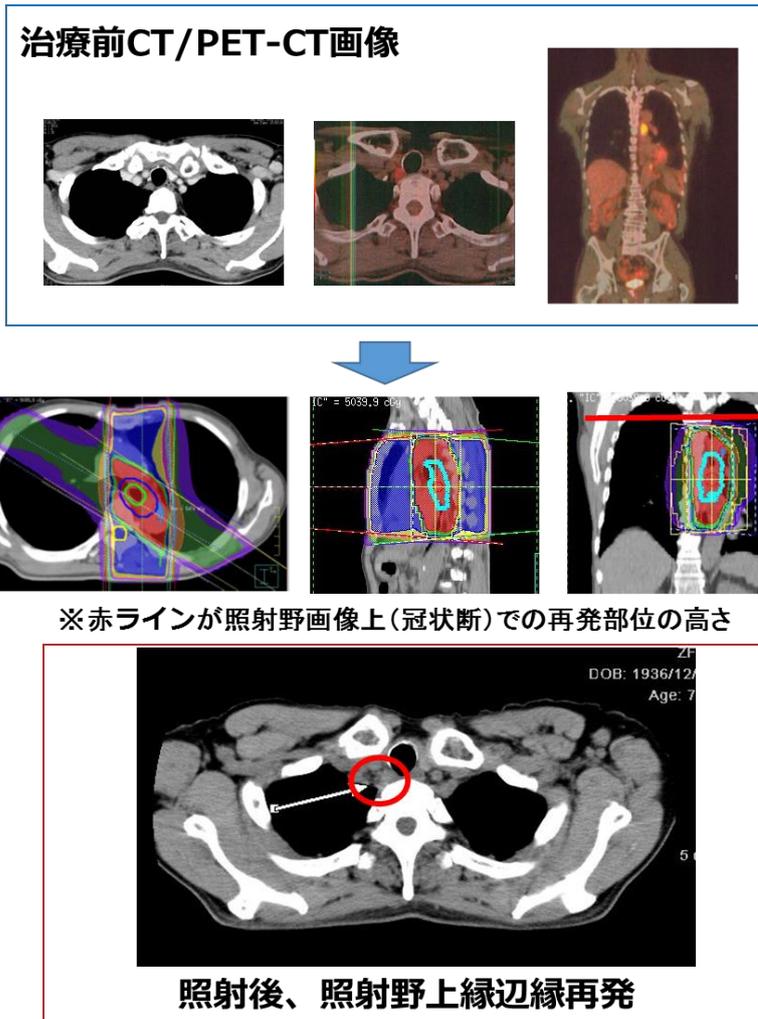


図 50. IFRT での照射野外所属リンパ節再発症例 2 (上は治療前画像で CT、PET/CT ではリンパ節腫大指摘なし。中段は照射野、一番下は再発部位)

3.6 救済手術

25 症例で根治化学放射線治療後に救済手術として食道亜全摘＋リンパ節郭清術が施行された。照射後 3 ヶ月までに救済手術を受けたのは 11 症例 (44%)、3 ヶ月から半年までに手術を受けたのは 5 症例 (20%)、半年から 1 年までに手術を受けたのは 4 症例 (16%)、1 年以上経過してから 5 症例 (20%) で救済手術を施

行されていた。術後の1年OSは60% (95%CI ; 38-76%)、2年OSは26% (95%CI ; 10-46%)、3年OSは26% (95%CI ; 10-46%) であり、術後MSTは15.5カ月 (95%CI ; 8.6-22.1カ月) の結果となった (図51)。

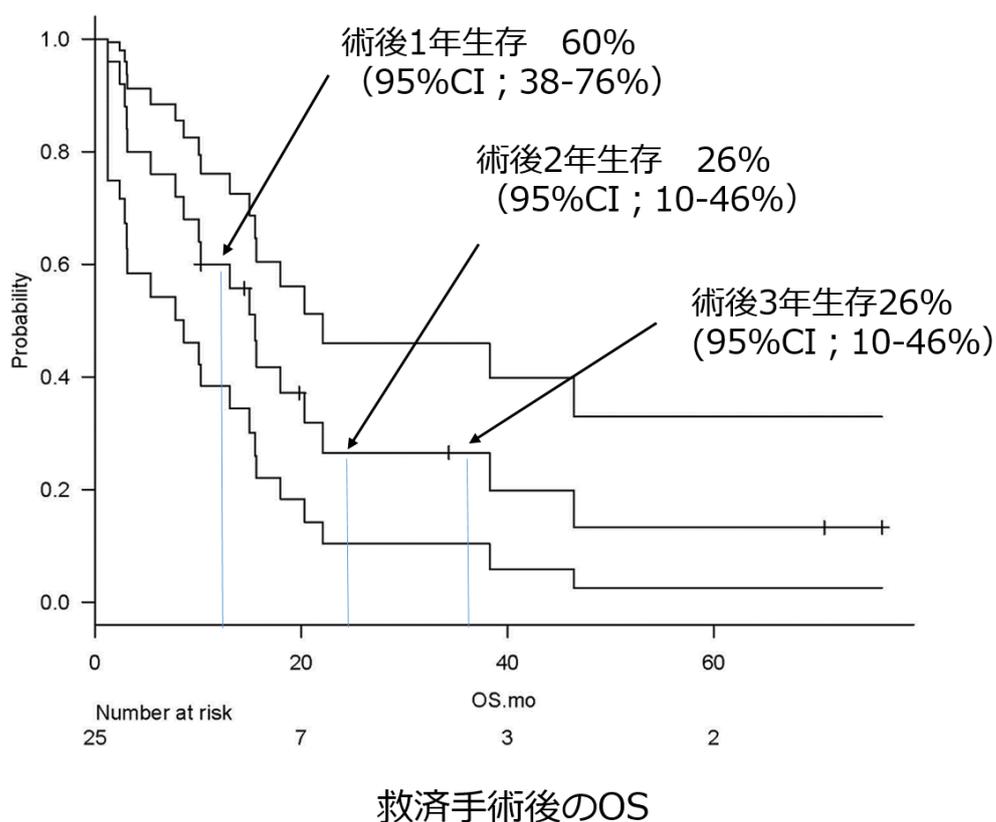


図 51. 救済手術後の生存曲線 (上下は 95%CI)

4. 考察

本研究では、根治化学放射線治療における照射野の違いが臨床成績にどのよう

に影響するかを ENI と IFRT の臨床結果を後ろ向きに比較することで検討した。食道癌についての ENI と IFRT の比較は 2015 年の ASTRO (American Society for Radiation Oncology ; 米国放射線腫瘍学会) でも ENI (全食道照射ではない) 56 症例と IFRT 54 症例の前向き試験の結果が報告されており今現在話題性のあるテーマと言える [51]。この RCT では II/III 期の胸部食道癌 (扁平上皮癌) を対象として行われ、全例で初日ドセタキセル (75 mg/m^2) と初日から 3 日間のシスプラチン (25 mg/m^2 /日)の化学療法が同時併用されており、放射線治療は GTV に 60-66Gy、CTV に 50-54Gy が照射された (ENI 群も 64Gy と 65Gy)。結果としては有害事象についてグレード 2-3 の放射線肺臓炎 (39%と 18%) と食道炎 (38%と 20%) の頻度は有意に IFRT 群で低かったことが示され、照射野外所属リンパ節再発を含めた再発形式に有意差はなかったと結論づけている。2 年 OS についても ENI 群 64.2%、IFRT 群 55.6%($p=0.86$)であり両群に有意差は見られなかったとしている。

しかしながら食道癌に対する根治化学放射線治療について ENI と IFRT で成績を比較した報告は論文としては今までにほとんどない。さらに本研究の 241 症例という症例数の多さ (上記 San Antonio からの研究の倍以上の症例数) と各群の症例数がそろっていることは特筆すべき点といえる。また最近の症例を除く

ことで、生存症例の最短観察期間が 17 か月と十分に follow できていること、follow-out の症例も 7 例と少なくそれらも十分な観察期間後の follow-up であることも重要な点である。本研究中の IFRT で使われている照射野は過去の報告と比較しても最小の照射野（頭尾 3cm マージン）として設定されていることは新規性の一つといえる。統計についてはプロペンシティブスコアを用いたマッチング（偽ランダム化）を施行した。プロペンシティブマッチングとは近年非常に多く用いられるようになってきた統計手法である。これは通常比較不可能な共変数が複数存在する 2 群についてロジスティック回帰モデルを用いて複数の共変数から各群への割り付け確率を予測するスコアを推定し、そのスコアを用いて 2 群間のマッチングをするとスコア算出時に用いた 2 群間でバランスがとれることが数学的に証明されているという解析方法である。つまり、今回の研究においては 2 群間の背景の違いが照射範囲の違いだけ、という状況を作り出すことが可能となり、RCT のようにバイアスの無い形で結果を推定できている。このような ENI 群と IFRT 群の背景因子を可能な限りそろえた解析を行ったことは、結果についての信頼性の向上につながるものである。

全 241 症例の OS・LC・DFS 解析では、単変量解析の結果 TNM 分類、臨床病期といった一般に予後の指標とされている因子で有意差がみられており、データ

としては信用性が高いと言える。過去の食道癌根治 CRT に関する大規模 RCT の結果について RTOG-8501 [14]では 5 年 OS が 26%、MST は 13 か月、INT-0123 [15]では 2 年 OS が 40%、MST が 18 か月と報告されている。今回の結果は 2 年 OS が 50%、5 年 OS が 29%、MST が 24.6 カ月であり、過去の報告と同等以上といえる。国内に限っての食道癌 CRT の臨床成績は 1 年、2 年 OS が 32.3%、5 年 OS が 22.9%と報告されており [52]、国内での成績比較でも同等以上の結果といえる。今回の研究には合理的に照射可能と判断された IV 期の症例が 60 症例含まれている。そのうち鎖骨上リンパ節転移を有する IV 期症例 53 症例については 2014 年に自身が筆頭著者としてすでに論文として発表済みである。患者背景としては臨床分類の T2/T3/T4 がそれぞれ 6%/45%/49%、腫瘍部位は Ce/Ut/Mt/Lt がそれぞれ 4%/21%/45%/30%であり、両側鎖骨上リンパ節転移のあるものが 10 症例 (19%) 含まれていた。その臨床成績は 1 年 OS が 45.3%、1 年 PFS が 22.6%、3 年 OS が 7.6%、3 年 PFS が 3.8%となっており成績良好とはいえない結果であったが、5 人 (9%) については 4 年以上の長期生存も確認された [53]。今回の結果はこれら IV 期症例を含む成績としては悪くない結果であった。

一般に切除可能局所進行食道癌の標準治療は外科的切除とされている。国内での外科的切除の臨床成績をステージ別に見てみると、I期では 3 年 OS が 84.5%、

5年OSが74.4%、II期では3年OSが63.6%、5年OSが49.5%、III期では3年OSが39.1%、5年OSが30.7%、IVA期では3年OSが18.7%、5年OSが14.8%、IVB期では3年OSが15.4%、5年OSが11.5%という結果となっていた [52]。今回の成績を比較するとI期とII期のOSについてはI期3年OSが67%、5年OSが47%、II期3年OSが44%、5年OSが37%と手術成績に劣っているものの、III期IV期についてはIII期3年OSが36%、5年OSが28%、IV期3年OSが22%、5年OSが12%であり、国内の大多数データの手術成績と同等の結果であった。

扁平上皮癌以外の病理型の食道癌17症例については多くが腺癌であったがOS・LC・DFSいずれの単変量解析の結果でも病理型による有意差はなく、17症例を今回の解析に含むことに問題はないと考える。ただし241症例の大部分が扁平上皮癌であるため本研究の結果は腺癌には当てはまらない可能性がある。照射線量については50Gy未満であった症例が4症例、50.4Gyよりも高線量であった症例が12症例含まれていた。線量が低くなった理由としては途中で手術を選択したことや、有害事象のために治療中止となったことが含まれた。線量が多かった理由は、高齢により化学療法が80%量の1サイクルしか投与できないなどの明らかに化学療法の投与量が少ない症例に照射を追加したことなどが主なも

のであった。OS と LC では Log-rank 検定で照射線量に有意差はなかった（それぞれ $p=0.75$, $p=0.10$ ）が、DFS については $P<.0001$ という結果となり有意差があった。この結果は 50Gy 未満の症例数が極端に少ないことが一因と考えている。

OS に寄与する背景因子として多変量解析の結果示唆されたのは、化学療法サイクル数、臨床 T 分類、臨床 M 分類、年齢（65 歳以上）であり一般に予後因子として知られているものと合致する結果となった。LC についての多変量解析では、照射野と臨床 T 分類が有意な背景因子という結果となり、さらに線量 50Gy 以下、N1、CDDP 群では LC 不良の有意傾向が認められた。臨床 T 分類は局所コントロールに影響する因子として広く知られた分類であるが、IFRT が LC において有意な結果となったことは着目し議論の余地のある点である（詳細は後述）。DFS については多変量解析の結果では化学療法サイクル、臨床 T 分類、線量が有意な背景因子という結果であり、M1 症例については有意に DFS 不良の傾向がある結果となった。これらも病勢に関わる重要な因子として知られており、合理的な結果といえる。

ENI 群と IFRT 群で臨床成績を比較すると、OS・DFS について有意差はつかなかったがどの時期でも ENI 群の生存曲線の方が IFRT のよりも上に来ている。IFRT

群と ENI 群それぞれの平均値と SE を用いて OS・LC・DFS において IFRT が ENI に対して非劣性である確率を計算した結果でも、非劣性といえる確率は 2 年 OS で 85%、3 年で 89%、4 年で 90%、5 年で 85% という結果となった。これらの結果からも IFRT が ENI に対して遜色ない臨床成績を上げているといえる。LC については単変量解析・多変量解析いずれの結果でも ENI 群と比較して IFRT 群のほうが有意に良好な成績となった。プロペンシティマッチング後も IFRT 群のほうが有意に LC 良好の結果となった。これは ENI 症例のほうが年代の古い症例が多く、IFRT 症例の多くが年代の新しい症例であることが一因と考えられる。

というのは、2007 年 1 月に直線加速機が新たなものになり、その性能の向上に伴い IMRT などの照射技術も使用可能となったことでターゲットに対してより適切な照射計画が可能になってきているからである。以前の照射計画では OARs への線量制約を守るためにターゲットに十分に線量が入っていないものもあったが、最近の照射計画ではターゲットに対して線量をきちんと入れるよう心がけ、工夫している。現在では当院では食道癌の根治照射については全症例を IMRT で照射しているが、今回の対象の中にも IMRT により適切な治療が可能となった症例が IFRT 群に 6 例、ENI 群に 1 例含まれている。これらのことが局所コントロール向上につながっている可能性がある。また化学療法についても IFRT 症例では TS-1 を使用している点など時代とともに内容の変更があり、この

結果に寄与している可能性がある。ただし 5-FU と TS-1 については LC においての照射野の違いを無視した単変量解析では有意差はついていない ($p=0.17$)。

ENI と IFRT を比較するとき懸念されるのが IFRT における照射野外局所再発（予防照射をしていれば含まれていた場所からの再発）の増加である。過去の報告でも照射野外局所再発については許容範囲内という結果が示されている。今回の研究では IFRT の 2 症例に照射野外所属リンパ節再発が認められている。2 例とも胸部中部食道が原発巣であり照射野上縁 106RecR (右反回神経リンパ節) のリンパ節再発が見られた。106RecR はリンパ節転移の好発部位として知られておりこの部位については ENI にして照射野に含めていくべきかどうか今後も検討の余地があると考えている。ただ、照射野外所属リンパ節再発が 4% のみだったことは IFRT の正当性を支持するものといえる。肺癌の研究では、照射野外所属リンパ節再発が 10% を超えなければ予防照射の意義はないと判断することがコンセンサスとなっている [26] [27] [28] [29] ことから 4% という数字は非常に低い値と考えられる。そのほかの初回再発部位については、両群ともに初回再発部位として最も多いのは残存を含む GTV 内局所再発で、次に多いのが遠隔転移再発という結果であり、それらの頻度は群間でほぼ同程度であった。つまり再発部位について IFRT が ENI と比較して特に問題となる再発をきたす照射野設

定ではないといえる。また、再発時期については大多数の 95%が 2 年未満の再発であり、5 年以上経ってからの再発は 1%と非常に低い頻度であった。現状では 5 年まで 3 カ月ごとのルーチンの follow と再発チェックを行っているが、今回の再発時期の結果を踏まえると、医療経済の面からも 3 年目以降は再発チェックの検査の頻度を下げて半年から 1 年毎の follow とすることも考慮できる。他方で、2 年までの follow については厳重に施行することが必要といえる結果である。

晩期有害事象についてはどちらの群でも頻度が少ないため比較は困難であるが、本研究の対象患者において有害事象の発生が少なかったことは、当院での治療が適切に行われていることを示唆する結果といえる。急性期有害事象については、グレード 3 以上の急性期骨髄抑制と食道炎と主に細菌性の肺炎の頻度が ENI 群と比して IFRT 群で低くなっていた。照射による有害事象の中でも、骨髄抑制や食道炎は照射範囲の広さに影響されやすい有害事象であり ENI よりも IFRT で頻度が低いことは理にかなった結果といえる。化学放射線治療による好中球減少症は致命的になる可能性もある重大な有害事象であり、また食道炎も激しい疼痛や摂食困難を引き起こし QOL を著しく低下させる有害事象である。これらの有害事象から肺炎を含む感染性疾患罹患など二次的な有害事象が引き起こさ

れる可能性もある。こうした治療期間中の有害事象の頻度が低下することは患者の QOL を改善させるだけでなく、化学療法のサイクル数を増やし予後の改善に繋がる可能性もある。化学療法サイクル数については OS、LC、DFS いずれにおいても 1-2 サイクルで不良、3-4 サイクルで成績が良い傾向があった。多変量解析でも 3-4 サイクルのほうが有意に OS・DFS が良好な結果となっており化学療法が複数回しっかり投与できることが臨床成績を上げることに繋がっていると考えられる。化学療法サイクル数に照射野との関連があるかどうかについて背景因子の比較検討した結果については、全 241 症例での比較では ENI 群と IFRT 群の間で化学療法サイクル数について有意差は見られなかったものの 75 歳以上の高齢者と I 期の症例を除いた症例の比較（以前から 75 歳以上の高齢者ではルーチンに IFRT を採用しており、75 歳以上の高齢者と I 期症例は化学療法も 2 サイクルまでと決めていたため）では IFRT 群で有意に 4 サイクルまで施行できている症例が多い結果となった。有害事象の結果と合わせて考えると、やはり IFRT のほうがより多くの化学療法を投与できる可能性がある。

今回の研究では根治照射後の救済手術症例についても詳細を明らかにしている。救済手術の術後生存については今回の結果は術後 3 年生存率 26% となったが、過去報告でも術後 5 年生存率で 25% から 35% と報告されており同程度の成績と

言える [54] [55] [56] [57] [58] [59] [60] [61] [62]。ENI 症例が 11 例で IFRT 症例が 14 例であり症例数に差は見られず、IFRT で救済手術が選択されやすいといった傾向は見られなかった。

今回の研究の **limitation** としては、後ろ向き調査であること、時代とともに化学療法の内容が変化、進歩していることがまず挙げられる。他にも前向き試験ではないため副作用のチェックに限界があること、古い症例では **follow-up** の内容が現在とは違うことが挙げられる。特に化学療法については、時代とともにより簡便で患者への負担の少ない内容に変更してきている。TS-1 症例については IFRT 群にしか含まれておらず多変量解析や PS マッチングの交絡因子から除外することはできなかったが、TS-1 の 5-FU に対する同等性は国内外の RCT [63] [64] でも認められており今回の研究では TS-1 症例を含めた解析としている。今回の ENI 群と IFRT 群では化学療法については差異があると言えるが ENI から IFRT へと照射範囲を縮小するにあたり照射野から外れる局所領域の微小な病変に対しては化学療法の効果に期待するところが大きいことは事実である。

今後の展開

今回の後ろ向き調査で IFRT でも予防領域から初回再発する症例はごく一部（2例のみ）で許容範囲であり、それよりも食道炎や骨髄抑制を減らせるといったメリットの方が勝っていると考えます。しかし、依然として全体の成績は良好と言えるものではないので、今後は、生存率のさらなる改善を目指して、全例 VMAT（Volumetric Modulated Arc Therapy；強度変調回転照射）-IMRT を用いた IFRT で線量増加（50.4Gy/28Fr 対 60Gy/30Fr）を試みる第 II 相前向き無作為比較試験を当科で施行する予定である【当院の臨床研究支援センターでの認証済み（P2015020-11Y）】。

5. 結論

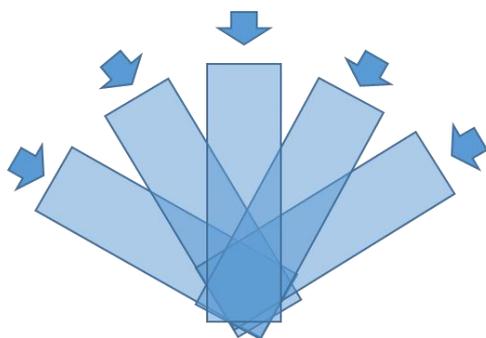
当院では ENI で見られていた深刻な有害事象を軽減させ、尚且つ治療成績を落とさないことを目的として IFRT を導入・施行してきた。今回の結果では ENI と IFRT を比較して重度の有害事象が減少したことが示され、さらには OS・LC・DFS について IFRT が ENI に劣らない成績であることが示唆された。近年では併用する化学療法については NDP や TS-1 が使用できるようになり患者の身体的負担が以前と比較して格段に軽くなってきている。さらに直線加速器などの放射線治療に関わる機器の機能向上によって IMRT などの高精度照射が可能となり有害事象を抑えた治療ができるようになった。我々の施設ではこうした進歩に伴い、照射野を縮小させて放射線治療による重篤な有害事象を抑えつつ、化学療法の投与量を増量することで臨床成績の向上を目指してきた。今回の研究結果から、臨床成績、有害事象、再発形式のいずれにおいても IFRT は従来の ENI と比較しても十分に許容されるものと考えられた。

アペンディクス

3D 計画 (Three-dimensional 計画) (P22) : CT ベースに治療計画機上で TV (Target volume) や OAR を囲って線量を決める治療計画の事で、照射野の方向と形状、各方向からの線量を決め、治療計画装置がそれに基づいて計算した線量容積ヒストグラム (DVH: Dose Volume Histogram) が確認可能な治療計画といえる。

IMRT : Intensity Modulated Radiation Therapy (P14) ; 強度変調放射線治療とは照射野内の線量の強度を変化させて照射を行う方法。IMRT を用いることで、不整形で複雑な形の腫瘍に対してもその形に合わせた照射を行うことが可能となり周囲の正常組織の線量を抑えつつ病変部に対しては高線量を照射することができる (図. 52, 53) 。

従来の照射法



IMRT

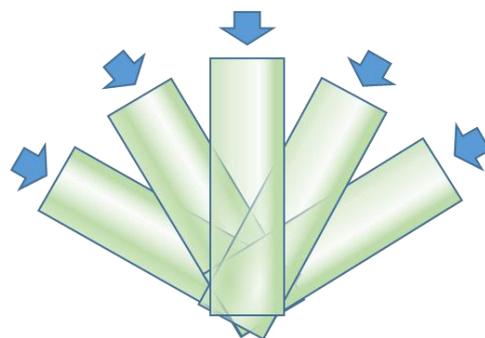


図 52. 従来の照射法と IMRT の違い

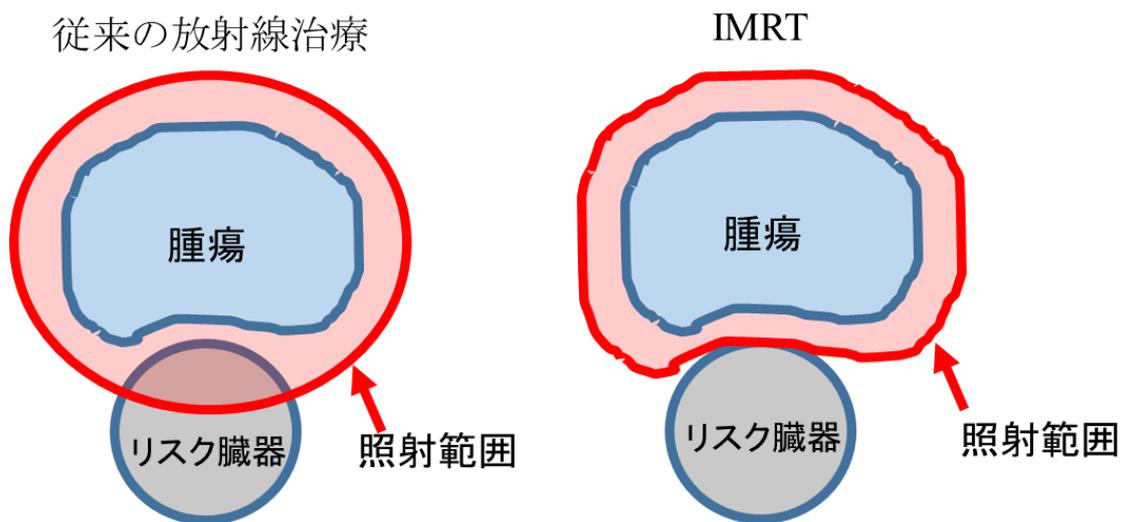


図 53. 従来の照射法と IMRT の照射野の違い

AJCC 第 6 版の TNM 分類 (P20) :

T分類	
TX	原発腫瘍の評価が不可能
T0	原発腫瘍を認めない
Tis	上皮内癌
T1	粘膜固有層または粘膜下層に浸潤する腫瘍
T2	固有筋層に浸潤する腫瘍
T3	外膜に浸潤する腫瘍
T4	周囲組織に浸潤する腫瘍
N分類	
NX	所属リンパ節転移の評価が不可能
N0	所属リンパ節転移なし
N1	所属リンパ節転移あり
M分類	
MX	遠隔転移の評価が不可能
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり

※胸部上部食道腫瘍の場合

M1a 頸部リンパ節への転移

M1b 他の遠隔転移

※胸部中部食道腫瘍の場合

M1a 該当なし

M1b 所属リンパ節以外のリンパ節、または他の遠隔転移

※胸部下部食道腫瘍の場合

M1a 腹腔動脈周囲リンパ節への転移

M1b 他の遠隔転移

病期

	N0	N1
Tis	0	
T1	I	IIB
T2	IIA	
T3		III
T4	III	
M1a	IVA	
M1b	IVB	

RECIST 効果判定基準 (P31) :

RECISTガイドラインの効果判定		
反応	標的病変	非標的病変
完全奏功 CR	すべての標的病変の消失	すべての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカー値の正常化
部分奏功 PR	ベースライン長径和と比較して標的病変の最長和が30%以上減少	
不完全奏功・安定 IR/SD		1つ以上の非標的病変の残存かつ/または腫瘍マーカーが正常上限値を超える
安定 SD	PRとするには腫瘍の縮小が不十分で、かつPDとするには治療開始以降の最小の最長の和に比して腫瘍増大が不十分	
進行 PD	治療開始以降に記録された最小の最長径の和と比較して標的病変の最長径の和が20%以上増加	既存の非標的病変の明らかな増悪

RTOG / EORTC 遅発性放射線反応評価規準 (P32) :

食道- 遅発性放射線反応スコア Esophagus - Late RT Morbidity Scoring	
G0	治療前から不変
G1	軽度の線維症； 固形物の嚥下が軽度困難； 嚥下時痛なし
G2	固形物を正常に飲み込めない； 半固形物は飲み込める； 拡張術の適応がある
G3	重度の線維症； 流動食しか飲み込めない； 嚥下時の疼痛があってもよい； 拡張術を要する
G4	壊死/穿孔； 瘻孔

肺- 遅発性放射線反応スコア Lung - Late RT Morbidity Scoring

G0	治療前から不変
G1	症状がない又は軽度の症状あり(乾性咳) 軽度の X線異常陰影
G2	中等度の症状(重症の咳)のある肺線維症又は肺臓炎；軽度の発熱；斑状の X線異常陰影
G3	重度の症状のある肺線維症又は肺臓炎 濃い X線異常陰影
G4	重症の呼吸不全/ 持続的酸素吸入/ 補助換気

ステップワイズ法 (P33) : 重回帰分析においてモデルを自動的に選択する方法の一つ。

一度に一つずつ新しい x 変数を加えていく方法 (変数増加法) や逆に一度に一つずつ新しい x 変数を減らしていく方法 (変数減少法)、影響の強い x 変数から順に x 変数を一つ加えるか、取り除くかをして、回帰式が改善するように x 変数を選択していく方法 (変数増減法) がある。変数相互に強い相関がある場合 (多重共線性という) それらの変数を同時に選択すると信頼性の低い重回帰式となってしまうが、ステップワイズ法を用いるとその多重共線性の影響を排除することができる [65]。

プロペンシティブスコア・マッチング (P34) : プロペンシティブスコア (PS) とはある症例が各群への割り付けられる確率を予測する傾向スコアの一つであり、症例群の各背景因子の odds 比、P 値から算出される値。PS マッチングの概念としては、通常比較不可能な共変数が複数存在する 2 群について PS が同じ症例どうしをペアマッチングすることで比較可能な 2 群を抽出することができるという手法。さらにその 2 群間では背景因子のバランスが取れることが数学的に証明されており、偽ランダム化の手法とも言われる。

参照文献

1. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html.
2. 日本食道学会. 食道癌診断・治療ガイドライン 2012年4月版
3. Yamashita M, Yamashita H, Shibata S, Okuma K, Nakagawa K. Symptom relief effect of palliative high dose rate intracavitary radiotherapy for advanced esophageal cancer with dysphagia. *Oncol Lett.* 2015 Apr;9(4):1747-1752.
4. McKenzie S, Mailey B, Artinyan A, Metchikian M, Shibata S, Kernstine K, Kim J. Improved outcomes in the management of esophageal cancer with the addition of surgical resection to chemoradiation therapy., *Ann Surg Oncol*, 18, 551-558 (2011) .
5. Liu H, Lu L, Zhu Q, Hao Y, Mo Y, Liu M, Hu Y, Cui N, Rong T. Cervical nodal metastases of unresectable thoracic esophageal squamous cell carcinoma: characteristics of long-term survivors after concurrent chemoradiotherapy. *Radiother Oncol*, 99,181—186 (2011) .
6. Ishihara R, Yamamoto S, Iishi H, Takeuchi Y, Sugimoto N, Higashino K, Uedo N, Tatsuta M, Yano M, Imai A, Nishiyama K. Factors predictive of tumor recurrence and survival after initial complete response of esophageal squamous cell carcinoma to definitive chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jan 1;76(1):123-9.
7. Bumm R, Wong J. More or less surgery for esophageal cancer: extent of

lymphadenectomy for squamous cell esophageal carcinoma – how much is necessary?

Dis Esophagus 1994, 7:151–5.

8. Japanese Society for Esophageal Disease. Clinicopathological aspects. In: Guidelines for clinical and pathologic studies on carcinoma of the esophagus. 9th ed. Tokyo: Kanehara & Co.1999, pp. 1–34.Ltd.

9. Ando N, Iizuka T, Ide H, Ishida K, Shinoda M, Nishimaki T, Takiyama W, Watanabe H, Isono K, Aoyama N, Makuuchi H, Tanaka O, Yamana H, Ikeuchi S, Kabuto T, Nagai K, Shimada Y, Kinjo Y, Fukuda H; Japan Clinical Oncology Group.Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study–JCOG9204. J Clin Oncol 2003, 21:4592–6.

10. Ando N, Kato H, Igaki H, Shinoda M, Ozawa S, Shimizu H, Nakamura T, Yabusaki H, Aoyama N, Kurita A, Ikeda K, Kanda T, Tsujinaka T, Nakamura K, Fukuda H. 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. 2012 Jan;19(1):68-74.

11. Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, Shinozawa Y, Kitajima M. Improvement in the

results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg* 2000, 232:225–32.

12. Ganesamoni S1, Krishnamurthy A. Three-field transthoracic versus transhiatal esophagectomy in the management of carcinoma esophagus-a single--center experience with a review of literature. *J Gastrointest Cancer*. 2014 Mar;45(1):66-73.

13. Ninomiya I, Osugi H, Fujimura T, Fushida S, Okamoto K, Maruzen S, Oyama K, Kinoshita J, Tsukada T, Kitagawa H, Takamura H, Nakagawara H, Tajima H, Hayashi H, Makino I, Ohta T. Thoracoscopic esophagectomy with extended lymph node dissection in the left lateral position: technical feasibility and oncologic outcomes. *Dis Esophagus*. 2014 Feb-Mar;27(2):159-67.

14. 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 May 5;281(17):1623-7.

15. 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.

16. Wang S, Liao Z, Chen Y, Chang JY, Jeter M, Guerrero T, Ajani J, Phan A, Swisher S, Allen P, Cox JD, Komaki R. Esophageal cancer located at the neck and upper thorax treated with concurrent chemoradiation: a single-institution experience. *J Thorac Oncol* 2006, 1:252–9.

17. Wang D, Yang J, Zhu J, Li B, Zhai L, Sun M, Gong H, Zhou T, Wei Y, Huang W, Wang Z, Li H, Zhang Z. Elective lymph node irradiation late course accelerated hyperfractionated radiotherapy plus concurrent cisplatin-based chemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study. *Radiat Oncol*. 2013 May 2;8:108. doi: 10.1186/1748-717X-8-108.

18. 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 Jul 15;62(4):1014-20.

19. Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Minashi K, Yano T, Muto M, Ohtsu A, Ogino T. Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Radiother Oncol* 2009, 92:266–9.

20. 篠原出版新社. *がん・放射線療法* 2010.

21. Herskovic A1, 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 esophageal cancer. *N Engl J Med* 1992, 326:1593–8.
22. Wei XH, Liu H, Tucker SL, Wang S, Mohan R, Cox JD, Komaki R, Liao Z. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Mar 1, 70:707-14.
23. Kato K, Nakajima TE, Ito Y, Katada C, Ishiyama H, Tokunaga SY, Tanaka M, Hironaka S, Hashimoto T, Ura T, Kodaira T, Yoshimura K. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy at the dose of 50.4 Gy with elective nodal irradiation for Stage II-III esophageal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2013 Jun;43:608-15.
24. Uno T, Isobe K, Kawakami H, Ueno N, Kobayashi H, Shimada H, Mastubara H, Okazumi S, Nabeya Y, Shiratori T, Ochiai T, Kawata T, Ito H. Efficacy and toxicities of concurrent chemoradiation for elderly patients with esophageal cancer. *Anticancer Res.* 2004 Jul-Aug;24(4):2483-6.
25. 日本放射線腫瘍学会 放射線治療計画ガイドライン 2012
26. Yuan SX, Li M, Yu J, Ren R, Yu Y, Li J, Liu X, Wang R, Li B, Kong L, Yin Y, Sun A. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in

combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2007 Jun;30(3):239-44.

27. Yu JM, Sun XD, Li MH, Zhang JD, Yao CP, Liu S, Zhang Z. Three-dimensional conformal involved-field radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2006 Jul;28(7):526-9.

28. Fernandes AT, Shen J, Finlay J, Mitra N, Evans T, Stevenson J, Langer C, Lin L, Hahn S, Glatstein E, Rengan R, Shen. Elective nodal irradiation (ENI) vs. involved field radiotherapy (IFRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A comparative analysis of toxicities and clinical outcomes. *Radiother Oncol*. 2010 May;95(2):178-84.

29. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 10, 25(35):5557-61.

30. Yu HM, Liu YF, Yu JM, Liu J, Zhao Y, Hou M. Involved-field radiotherapy is effective for patients 70 years old or more with early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2008 Apr, 87(1):29-34.

31. Fleckenstein J, Kremp K, Kremp S, Palm J, Rube C. IMRT and 3D conformal radiotherapy with or without elective nodal irradiation in locally advanced NSCLC : A direct comparison of PET-based treatment planning. *Strahlenther Onkol*. 2015 Oct 5.

32. Zhao KL, Ma JB, Liu G, Wu KL, Shi XH, Jiang GL. Three-dimensional conformal radiation therapy for esophageal squamous cell carcinoma: is elective nodal irradiation necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, 76:446–51.
33. Button MR, Morgan CA, Croydon ES, Roberts SA, Crosby TD. Study to determine adequate margins in radiotherapy planning for esophageal carcinoma by detailing patterns of recurrence after definitive chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:818–23.
34. Roeder F, Nicolay NH, Nguyen T, Saleh-Ebrahimi L, Askoxylakis V, Bostel T, Zwicker F, Debus J, Timke C, Huber PE. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) with concurrent chemotherapy as definitive treatment of locally advanced esophageal cancer. *Radiat Oncol*. 2014 Aug 29;9:191. doi: 10.1186/1748-717X-9-191.
35. Yu W, Cai XW, Liu Q, Zhu ZF, Feng W, Zhang Q, Zhang YJ, Yao ZF, Fu XL. Safety of dose escalation by simultaneous integrated boosting radiation dose within the primary tumor guided by (18)FDG-PET/CT for esophageal cancer. *Radiother Oncol*. 2015 Feb;114(2):195-200.
36. Kawaguchi Y, Nishiyama K, Miyagi K, Suzuki O, Ito Y, Nakamura S. Patterns of failure associated with involved field radiotherapy in patients with clinical stage I thoracic esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 Aug, 41:1007-12.

37. Ishikawa H, Sakurai H, Tamaki Y, Nonaka T, Yamakawa M, Saito Y, Kitamoto Y, Higuchi K, Hasegawa M, Nakano T. Radiation therapy alone for stage I (UICC T1N0M0) squamous cell carcinoma of the esophagus: indications for surgery or combined chemoradiotherapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Aug;21(8):1290-6.
38. Kato H, Sato A, Fukuda H, Kagami Y, Udagawa H, Togo A, Ando N, Tanaka O, Shinoda M, Yamana H, Ishikura S. A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). *Jpn J Clin Oncol*. 2009 Oct;39(10):638-43.
39. Zhang X, Li M, Meng X, Kong L1, Zhang Y, Wei G, Zhang X, Shi F, Hu M, Zhang G, Yu J. Involved-field irradiation in definitive chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol*. 2014 Feb 26, 9:64.
40. Hsu FM, Lee JM, Huang PM, Lin CC, Hsu CH, Tsai YC, Lee YC, Chia-Hsien Cheng J. Retrospective analysis of outcome differences in preoperative concurrent chemoradiation with or without elective nodal irradiation for esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):e593-9.
41. Ma JB, Song YP, Yu JM, Zhou W, Cheng EC, Zhang XQ, Kong L. Feasibility of involved-field conformal radiotherapy for cervical and upper-thoracic esophageal cancer. *Onkologie*. 2011, 34(11):599-604.

42. Yamashita H, Okuma K, Wakui R, Kobayashi-Shibata S, Ohtomo K, Nakagawa K. Details of recurrence sites after elective nodal irradiation (ENI) using 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) combined with chemotherapy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma – a retrospective analysis. *Radiother Oncol* 2011;98:255–60.
43. Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A, Boku N, Hironaka S, Mera K, Muto M, Ogino T, Yoshida S. Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol* 2003, 21:2697–702.
44. Ohtsu A, Boku N, Muro K, Chin K, Muto M, Yoshida S, Satake M, Ishikura S, Ogino T, Miyata Y, Seki S, Kaneko K, Nakamura A. Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of esophagus. *J Clin Oncol* 1999, 17:2915–21.
45. Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, Muto M, Nagashima F, Saito H, Yoshida S, Nishimura M, Haruno M, Ishikura S, Ogino T, Yamamoto S, Ochiai A. Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T2-3Nany M0 squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 57:425–33.
46. Sugaya S, Ohara K, Okumura T, Irie T, Nakajima K, Itai Y. Pattern of initial treatment failure of esophageal cancer following radiotherapy. *Nippon Acta Radiol* 1999, 59:754–

9.

47. Yorozu A, Dokiya T, Suzuki T, Toya K. Elective regional nodal irradiation for esophageal carcinoma. *Jpn J Cancer Clin* 2000; 46:244–6.

48. Li M, Liu Y, Xu L, Huang Y, Li W, Yu J, Kong L. Computed tomography-based distribution of involved lymph nodes in patients with upper esophageal cancer. *Curr Oncol*. 2015 Jun;22(3):e178-82.

49. Jiang L, Zhao X, Meng X, Yu J. Involved field irradiation for the treatment of esophageal cancer: is it better than elective nodal irradiation? *Cancer Lett*. 2015 Feb 1;357(1):69-74.

50. Liu M, Zhao K, Chen Y, Jiang GL. Evaluation of the value of ENI in radiotherapy for cervical and upper thoracic esophageal cancer: a retrospective analysis. *Radiat Oncol*. 2014 Oct 25;9:232.

51. <http://m.marketwired.com/press-release/use-involved-field-irradiation-therapy-locally-advanced-esophageal-cancer-reduces-toxicity-2065419.htm>

52. 日本食道学会 Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan. 3rd Edition(19981999)2002.

53. Yamashita M, Takenaka HY, Nakagawa K. Semi-radical chemoradiotherapy for 53 esophageal squamous cell carcinomas with supraclavicular lymph node metastasis in a

single institutional retrospective study. *Hepatogastroenterology*. 2014 Oct, 61(135):1971-8.

54. Swisher SG, Wynn P, Putnam JB, Mosheim MB, Correa AM, Komaki RR, Ajani JA, Smythe WR, Vaporciyan AA, Roth JA, Walsh GL. Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Jan;123(1):175-83.

55. Nakamura T, Hayashi K, Ota M, Eguchi R, Ide H, Takasaki K, Mitsuhashi N. Salvage esophagectomy after definitive chemotherapy and radiotherapy for advanced esophageal cancer. *Am J Surg*. 2004 Sep, 188(3):261-6.

56. Tomimaru Y, Yano M, Takachi K, Miyashiro I, Ishihara R, Nishiyama K, Sasaki Y, Ishikawa O, Doki Y, Imaoka S. Factors affecting the prognosis of patients with esophageal cancer undergoing salvage surgery after definitive chemoradiotherapy. *J Surg Oncol*. 2006 Apr 1;93(5):422-8.

57. Smithers BM, Cullinan M, Thomas JM, Martin I, Barbour AP, Burmeister BH, Harvey JA, Thomson DB, Walpole ET, Gotley DC. Outcomes from salvage esophagectomy post definitive chemoradiotherapy compared with resection following preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Esophagus*. 2007;20(6):471-7.

58. Nishimura M, Daiko H, Yoshida J, Nagai K. Salvage esophagectomy following

definitive chemoradiotherapy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Nov, 55(11):461-4 , 464-5.

59. D'Journo XB, Michelet P, Dahan L, Doddoli C, Seitz JF, Giudicelli R, Fuentes PA, Thomas PA. Indications and outcome of salvage surgery for oesophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Jun, 33(6):1117-23.

60. Chao YK, Chan SC, Chang HK, Liu YH, Wu YC, Hsieh MJ, Tseng CK, Liu HP. Salvage surgery after failed chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Mar, 35(3):289-94.

61. Pinto CE, Fernandes Dde S, Sá EA, Mello EL. Salvage esophagectomy after exclusive chemoradiotherapy: results at the Brazilian National Cancer Institute (INCA). *Dis Esophagus.* 2009, 22(8):682-6.

62. Tachimori Y, Kanamori N, Uemura N, Hokamura N, Igaki H, Kato H. Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Jan, 137(1):49-54.

63. Ajani JA, Buyse M, Lichinitser M, Gorbunova V, Bodoky G, Douillard JY, Cascinu S, Heinemann V, Zaucha R, Carrato A, Ferry D, Moiseyenko V. Combination of cisplatin/S-1 in the treatment of patients with advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: Results of noninferiority and safety analyses compared with cisplatin/5-

fluorouracil in the First-Line Advanced Gastric Cancer Study. *Eur J Cancer*. 2013 Nov;49(17):3616-24.

64. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, Yamaguchi K, Takiuchi H, Nasu J, Ohtsu A; Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2009 Nov;10(11):1063-9.

65. 中村好一. 論文を正しく読み書くためのやさしい統計学改訂第2版. 診断と治療社, 2010.