

論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 大森 万美

研究の背景

局所進行食道癌に対する同時併用化学放射線治療 (Concurrent Chemoradiotherapy: CCRT) は確立した治療法である。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインや日本の食道癌ガイドラインでも 50Gy/25fr から 50.4Gy/28fr 程度以上の照射線量で化学療法と同時併用することが推奨されている。NCCN ガイドラインでは照射範囲について原発部位に応じた予防的リンパ節領域を含む照射方法 (Elective nodal irradiation: ENI) を推奨しているが、照射範囲が広範囲になることによる重大な有害事象の増加が以前から指摘されており、最近では予防的リンパ節領域照射を省く照射法 (Involved Field Radiation Therapy: IFRT) が注目されている。我々の施設でも以前は ENI を使用していたが近年では IFRT での照射を行っている。しかしながら IFRT により重度の有害事象が減少したとする報告や再発の有意な増加は見られなかったとする研究報告はあるが、まだ対象症例は限られており、食道癌の根治 CCRT における適切な照射野については今のところコンセンサスは得られていない。本研究は切除不能食道癌に対する化学放射線治療症例において ENI 群と IFRT 群を比較し、IFRT が許容されうる照射方法であるか検討することを目的としている。

方法

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同時化学放射線療法を受けた 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。ENI・IFRT とともに 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。ENI の照射範囲は全食道と所属リンパ節、M1a 領域のリンパ節を Clinical target volume (CTV) として設定した。IFRT の照射野は原発病変部、リンパ節病変部にマージンを付加した範囲のみを CTV として設定した。化学療法はシスプラチンと 5-フルオロウラシル (5-FU) 併用、ネダプラチン (NDP) と 5-FU 併用、もしくは NDP と TS-1 内服併用のいずれかのレジメンで 2 サイクルを標準として施行した。

結果

241 人のうち生存は 74 例でその観察期間中央値は 58.1 カ月であった。ENI 群は 121 人、IFRT は 120 人であった。治療成績については全 241 症例では 5 年生存率 (OS) が 29.0%、生存期間中央値が 24.6 カ月、5 年局所制御率 (LC) が 47.3%、局所制御期間中央値が 35.1

カ月、5年無病生存率（DFS）は23.8%、無病生存期間中央値は10.8カ月であった。OSについての因子毎の単変量解析による成績比較では ENI 群と IFRT 群間に有意差はなく（MSTで ENI 群：21.3カ月 vs. IFRT 群：29.9カ月、 $p=0.18$ ）、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=1.56, $p=0.0012$ ）、臨床M分類（ハザード比=1.67, $p=0.0037$ ）、臨床T分類（T1-2 vs T3-4）（ハザード比=0.48, $p<0.0001$ ）、年齢（68歳未満 vs. 68歳以上）（ハザード比=0.62, $p=0.0026$ ）であった。LCについての因子毎の単変量解析による成績比較では ENI 群と比較し IFRT 群で有意にLC良好の結果となった（LC期間中央値で IFRT 群：到達せず vs. ENI 群：24.8カ月, $p=0.04$ ）。LCについての多変量解析で有意差がついた因子は照射範囲（ハザード比 0.61, $p=0.017$ ）のほかは臨床T分類（ハザード比；0.32, $p<0.0001$ ）であり、LC不良の有意傾向が見られたのは線量50Gy以下、N1症例、CDDP症例であった。DFSについては ENI 群と IFRT 群間で単変量解析による有意差はなく（DFS期間中央値で ENI 群:8.6カ月 vs. IFRT 群:14.5カ月, $p=0.12$ ）、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, $p=0.0023$ ）と臨床T分類（T1-2 vs. T3-4）（ハザード比 0.42, $p<0.0001$ ）と線量50Gy以下（ハザード比 6.14, $p=0.0036$ ）であり、DFS不良の有意傾向が見られたのはM1症例であった。プロペンシティマッチング（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）により ENI 群106症例と IFRT 群114症例が抽出された。マッチング後の220症例について ENI 群と IFRT 群でOS、DFSに有意差は認めなかったが、LCについては有意差を認めた（LC期間中央値で ENI 群:24.8カ月 vs. IFRT 群:到達せず, $p=0.044$ ）。化学療法サイクル数について、4サイクル投与できる可能性のある症例（高齢とI期を除いた）のみを ENI 群と IFRT 群で比較したところ、4サイクルまで施行できたのは ENI 群で33%、IFRT 群で52%であり有意に IFRT 群で4サイクルまでできた症例が多い結果となった。有害事象についてはグレード3以上の食道炎において $p=0.0008$ と IFRT 群で有意に頻度が低い結果となった。再発部位については、IFRT 群における照射野外所属リンパ節からの再発は2症例（4%）でいずれも106recRの再発であった。25症例についてはCRT後に救済手術が施行されており、その成績は術後3年OSが26%であった。

考察

食道癌に対する根治CRTについて ENI と IFRT で成績を比較した報告はほとんどない。本研究の241症例という症例数の多さと各群の症例数がそろっていることは特筆すべき点であり本研究中の 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として設定されていることは新規性の一つといえる。241症例のOS、LC、DFSについては過去の報告と比較しても遜色ない結果であった。ENI 群と IFRT 群の成績比較ではLCのみ有意差をもって IFRT の成績良好となったが、OS と DFS についても生存曲線は IFRT 群が上にきていた。LCについて IFRT 群で成績良好となった要因としては直線加速器の機

能向上により以前よりも標的に対して適切な線量を照射することが可能になったことが考えられる。また照射野外所属リンパ節再発が4%のみであったこともIFRTの正当性を支持するものといえる。有害事象についてはIFRT群でグレード3以上の食道炎が有意に減少しており、それ以外の急性期の骨髄抑制と肺炎の頻度についてもIFRT群で低い数値となった。OS、DFSにおいて化学療法サイクル数が1-2サイクルで成績不良、3-4サイクルで成績が良い傾向が示されたことで、化学療法の投与量の増加が生存率の向上につながることを期待できる。これらのことからIFRTを用いることで照射による有害事象を減らし、さらに化学療法の投与量を増加させることができれば今後の治療成績を向上させることにも繋がる可能性がある。

結論

今回の結果ではENI群と比較してIFRT群では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。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。今後はさらなる生存率の改善を目指してIFRTでの線量増加を目指していく予定である。