

主論文の要旨

**Clinical outcome of definitive radiation therapy for  
superficial esophageal cancer**

〔 T1N0M0 食道癌に対する根治的放射線治療の治療成績 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
高次医用科学講座 放射線治療学分野

(指導：長縄 慎二 教授)

小出 雄太郎

## 【背景と目的】

内視鏡診断、画像診断技術の向上で食道癌は早期発見例が増えている。日本食道学会の報告ではⅠ期食道癌は1999年から2009年までに23.1%から30.8%に増加している。深達度T1a病変はEMR/ESDが、より深いものは手術が第1選択となるが、これらが困難な症例は化学放射線治療(CRT)が選択される。CRT単独の第2相試験JCOG9708は有望な結果を報告しているが十分な報告があるとはいえない。本研究は対象群の後方視的解析により有効性・安全性を検討した。

## 【対象と方法】

本研究は愛知県がんセンター中央病院のIRBで承認された。

対象は1998-2015年に同施設で治療した123例のT1N0M0食道癌。肉眼的腫瘍体積(GTV)は内視鏡下クリッピングで規定し、頭尾側2cm延長し臨床的腫瘍体積(CTV)とし、予防照射域は省略した。計画的標的体積(PTV)はCTVに0.5-1.5cmのマージンを付与しこれに3次元治療計画で60Gy/30回を処方した。

心毒性軽減のため、2007年より2門照射から4門照射に変更した。局所再発は治療後に生じた全ての食道癌とし、領域再発は所属リンパ節転移、遠隔再発は領域外リンパ節または遠隔臓器転移とした。局所再発や遺残例はEMR/ESDが検討され、これが困難な場合と領域再発は手術を検討した。両者とも困難な場合、照射野外再発にはCRTを、照射野内再発は化学療法を行った。

評価項目は全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)、局所制御(LC)とし、背景因子に対し単変量および多変量解析を行った。統計学的有意規準を $P<0.05$ と定めた。

## 【結果】

Table 1に患者背景を示す。観察終了時に91名生存、32名死亡(14名原病死、18名他因死)。観察期間中央値は60.5ヶ月。化学療法は100名に併用し、その大部分の85名で5-FU+cisplatinを使用した。照射単独が23名であった。

化学療法、放射線治療の完遂率は93%、97.6%であった。一次効果判定で94.3%がCR、4名がPR、2名がSDだった。5年OS、PFS、LCはそれぞれ76.8%、46.9%、64.1%であった(Figure 1A-C)。4門照射と2門照射の群間に有意差はなかった。

再発形式は42名が局所、10名が領域、3名が遠隔(1名領域外リンパ節、2名肺転移)で、9名の局所再発と7名の領域再発は照射野外だった。救済治療は、局所再発の30名にEMR/ESD、6名に手術、4名にCRT、1名に化学療法を行った。領域再発の1名に手術、5名でCRT、4名に化学療法を行った。遠隔転移2名は化学療法を行った。救済治療により局所38名、領域2名、遠隔1名が制御された。

単変量解析では、OSは長径(>3cm)、まだら食道、重複癌、照射単独が、PFSは長径(>3cm)、周在性( $\geq 1/2$ )、まだら食道、重複癌が、LCは長径(>3cm)、男性、周在性( $\geq 1/2$ )、深達度T1aが有意に予後不良だった。70歳以上と70歳未満の2群にOSの有意差はなかった(table 2)。多変量解析ではOSではまだら食道、重複癌、照射単独が、

PFS では周在性( $\geq 1/2$ )と重複癌、LC では周在性( $\geq 1/2$ )が独立した予後不良因子だった(table 3)。

急性期有害事象は grade 3 が 15 名(食道炎 7 名、倦怠感 2 名、好中球減少 4 名、肝機能障害 1 名)、grade 4 以上の有害事象や治療関連死を認めなかった。晩期有害事象は、2 名に grade 2 の心嚢液貯留を認めいずれも 2 門照射群だった。4 門照射の 1 名で grade 3 の放射線肺炎および気胸を発症した。

### 【考察】

T1N0M0 食道癌に対する CRT を行った JCOG9708 は有望な成績で、その結果は広く受け入れられているが治療成績の報告は十分ではない。本研究は臨床試験対象外の高齢者も含む実臨床に即した結果と思われる。

本研究の 5 年 PFS は 46.9%で JCOG9708 の 68.1%より不良だが、JCOG9708 は EMR/ESD で制御可能な局所再発をイベントとしない点に注意が必要である。我々の研究ではこれらを除外すると PFS は 79.9%である。CRT は局所再発リスクが高いが、EMR/ESD の救済治療で良好な成績が得られた。

OS の予後不良因子は重複癌、まだら食道、照射単独であった。まだら食道を有する患者は、頭頸部領域の重複癌が多いとされ、本研究でも有意差はないが、多い傾向を認めた(34.1% vs. 51.8%)。我々の研究では化学療法が併用できない背景バイアスに留意が必要であるが、CRT で有意に生存期間は長かった。

大きな長径や周在性病変は PFS 不良因子だった。これらは内視鏡治療が困難で EP/LPM でも手術や CRT が検討される。本研究ではこの対象は局所再発が多かったが EMR/ESD で 65%以上救済可能だった。

高齢者の T1N0M0 食道癌の CRT の成績は報告が乏しい。本研究は 70 歳以上と 70 歳未満の OS、PFS、LC の間に有意差はなかった。高齢者は PS 不良や合併症を有することが多いため CRT は有望な治療選択肢と考えられた。

JCOG9708 は 2 門照射を採用し、虚血性心疾患は grade 2 が 12 名、grade 3 が 1 名、心膜炎は無症候性が 12 名、症候性が 2 名であった。本解析では 2 門照射の 2 例に無症候性心膜炎を認めたが、4 門照射で追跡期間内に心臓有害事象発症はない。4 門照射の晩期有害事象軽減の可能性が示唆された結果と考えられる。

我々は本研究の照射野外領域リンパ節再発リスクは高くなかったため対象群の予防照射の必要性は低いと考えた。Yamashina らは T1b 症例に ESD 後、5 年で 25.7%のリンパ節転移を報告している。本研究では T1b の 10 名/96 名(10.4%)の領域リンパ節転移を認め、照射野外再発は僅か 7 名(7.29%)であった。Uchinami らは 90 名の T1N0M0 食道癌(39 名は予防照射あり、51 名は予防照射なし)を後方視的解析し、予防照射の有無は疾患特異生存や無増悪生存に差がなかったと報告した。予防照射では照射野が広くなり心・肺の重篤な晩期有害事象が増える可能性がある。現在進行中の JCOG0502 は手術と CRT の前向き比較試験で、放射線治療は近年の我々の方法と同様予防領域を省略し 4 門照射で照射している。この試験結果で T1N0M0 食道癌に対

する本解析結果の妥当性が比較可能になると考えられた。

本研究の限界として、単施設の後方視的研究であることや、手術成績との直接比較がないことが挙げられる。4 門照射の長期合併症を前向きに観察した研究はこれまで発表されておらず、JCOG0502 の結果が待たれる。

#### **【結論】**

T1N0M0 食道癌に対する予防照射を省略した根治 CRT は高い OS を示し、高齢者に対しても有効性や安全性は良好と思われた。まだら食道や重複癌、腫瘍長径や周在性は予後因子の可能性があり、長径や周在性は局所制御にも影響する可能性がある。EMR/ESD は局所再発の救済治療として重要である。