

# 胸部食道扁平上皮癌に対する炭素イオン線を用いた術前短期照射・ 第 I/II 相臨床試験試行例の切除成績と組織学的検討

松原久裕<sup>1</sup>、浦島哲郎<sup>1</sup>、阿久津泰典<sup>1</sup>、首藤潔彦<sup>1</sup>、岡住慎一<sup>1</sup>、島田英昭<sup>1</sup>、落合武徳<sup>1</sup>、  
永田松夫<sup>2</sup>、安田茂雄<sup>3</sup>、山田 滋<sup>3</sup>、鎌田 正<sup>3</sup>、北林宏之<sup>3</sup>、辻井博彦<sup>3</sup>

<sup>1</sup>千葉大学大学院医学研究院 先端応用外科学

<sup>2</sup>千葉県がんセンター 消化器外科

<sup>3</sup>放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター

## 要 旨

平成 15 年度 COE プログラムの食道癌に対する多戦略治療拠点形成プロジェクトとして平成 16 年 7 月より千葉大学先端応用外科、千葉県がんセンターおよび放射線医学総合研究所は胸部食道扁平上皮癌に対する炭素イオン線を用いた術前短期照射の第 I/II 相臨床研究を開始した。

本臨床研究の対象は T1b - T3 の胸部食道扁平上皮癌で 80 歳以下の手術可能な症例である。照射野外に転移リンパ節を認める症例は除外される。1 日 1 回計 8 回、1 回 3.6GyE、総線量 28.8GyE で開始、3 例以上に行い grade 3 以上の早期反応が 1 例も見られない場合に照射線量を 5% 増加する。目標症例数は 20 例、Primary endpoint は早期有害反応、局所 1 次効果とし、Secondary endpoint は局所制御、生存期間、遅発性有害反応とした。手術は照射終了後 4 - 8 週後の施行し、術式についてはプロトコール上規定していない。当科では Lt の T1b 症例を除き頸部・縦隔・腹部の 3 領域リンパ節郭清を伴う胸部食道切除を標準術式としている。現在まで 9 例が登録され、手術を施行し病理学的検索を終了した。いずれの症例も照射にともなう重篤な有害事象は認めていない。術後合併症についても 1 例で胃管壊死を起こし治療中であるが重粒子線照射に伴う合併症は認めておらず、現在のところ忍容性は良好である。照射線量 28.8GyE/8fr の 5 例中 4 例、30.4GyE/8fr の 4 例中 3 例に Grade 2 以上が得られ組織学的にも有効であった。この 7 例中 2 例はこの線量にもかかわらず Grade 3 が得られた。残りの 2 例は Ad 以深の高度進行食道癌であったが、Grade 1 であり当該線量では十分な腫瘍制御が得られない可能性が示唆された。現在、レベル 2 総線量 30.4GyE にて、試験継続中である。今後、有効性と安全性を両立してのさらなる線量増加の必要性が認識された。

## はじめに

現在、治癒切除が可能な食道癌に対する標準的治療は外科的切除であるが、食道癌はその高い生物学的悪性度により、高率に局所、及び遠隔転移を来す予後不良な癌腫である。

特にリンパ節転移は食道癌の生存率に最も影響を与える因子である(1-3)。当教室で治癒切除された T1-T3 食道癌の 429 例のうち、リンパ節転移の有無で予後と比較すると、リンパ節転移を認めない 159 例の 5 年生存率は 64.9% であるのに対し、転移陽性の 270 例では 39.4% と、有意に予後不良であり ( $p < 0.01$ )、さらに根治術後の初回の再発形式はその 53.6% がリンパ節再発(臓器再発:28.5%)であった。諸家の報告でも根治術後の再発様式はリンパ節再発、及び局所再発の頻度が高く(4,5)、

これらの結果は T1-T3 食道癌症例に対して、まずはより高い局所制御を得ることが切除例の予後の改善への必要条件であることを示唆している。当科での高度進行食道癌に対する化学放射線術前治療後の切除例の臨床病理学的検討においても組織学的効果が認められる症例(Grade 2,3) およびリンパ節転移個数の少ない症例の予後が有意に良好であった。この結果は術前治療効果の高い症例ほど切除後の予後が期待できると考えられ、癌の制御効果の高い重粒子線による術前照射は高い治療効果により術後の生存率向上に大きく寄与することが予見される。

放射線医学総合研究所、重粒子医科学センター病院での重粒子線照射例は 2,000 例を超え、前立腺癌、子宮頸癌、頭頸部癌、肺癌での 3 年局所制御率は各々、100%、

49-71%、51-93%、65-100%であり、手術に匹敵する局所制御率が報告されている(6)。

本臨床研究は食道癌に対してより高い局所コントロールとより低侵襲な治療法の開発を目指して、「食道癌に対する術前重粒子線治療の第 I/II 相臨床試行研究(9502)」、及び「手術非適応食道癌に対する重粒子線治療の第 I/II 相臨床試行研究(9503)」の Clinical outcome に基づいて、そのデザインが決定された。対象は深達度が T1b-T3 の胸部食道癌で、放射線治療では制御が困難な腹部リンパ節転移及び広範な転移リンパ節を有する症例は除外した。1 回 3.6Gy を 2 週間で 8 回照射の後(総線量 28.8Gy、5 例目より 5% dose up し、30.4Gy)、4 週から 6 週のインターバルにおいて根治術を施行することとした。

## 対 象

平成 17 年 3 月 31 日までに適格性を確認された登録症例 9 例中、手術を施行した症例は 9 例であり、前例について組織学的評価が可能であった(表 1)。これら 9 例の年齢は 47-73 才で、男性 7 例、女性 2 例である。腫瘍の主占居部位は Mt 6 例と Lt 3 例で、大きさ 2.5-7.0 cm、臨床病期は Stage I が 5 例、Stage II が 2 例、Stage III が 2 例である。最初の 5 例について、1 回 3.6Gy を 2 週間で 8 回照射、総線量 28.8Gy、それに続く 4 例について 1 回 3.8Gy を 2 週間で 8 回照射、総線量 30.4Gy が行われ、約 5 週間後に右開胸食道垂全摘後縦隔胃管再建術、両側頸部郭清術が施行された。

## 術前の奏効度判定

重粒子照射に伴う奏効度は「食道癌取扱い規約、食道がん化学療法および放射線治療の直接効果判定基準」(7)に従って、上部消化管造影、内視鏡、造影 CT により判定した。

原発巣については、Stage I の 5 例で、4 例の CR と 1 例の PR が得られた。PR であった症例 1 については大きさ 1cm の白色結節状隆起が残存したが、残る CR 4 例では上部消化管造影、内視鏡検査で肉眼的に病変を認識することはできず、また 5 例ともルゴール染色で非染は認めなかった。Stage III の症例 3 は PR、症例 6 は NC と判定された。重粒子照射の前後で新たな転移リンパ節、臓器転移などの新病変が術前画像診断で確認された症例は経験されなかった。

## 手術所見

開胸所見としては 9 例中 2 例で上縦隔胸膜に軽度の浮腫を認めた以外、照射に伴う高度の炎症及び癒着は認められなかった。Stage III の 1 例を除き curability A の切除が可能であった。しかし、症例 3 において、術前の造影 CT、及び EUS では原発巣の深達度は Ad であったが、下行大動脈の左壁に腫瘍の浸潤を認め、術中迅速組織診にて剥離面が腫瘍陽性で curability C の非治癒切除に終わった。他に特記すべきこととして、症例 1 において照射前より縦隔、腹腔リンパ節に累々とリンパ節腫脹を認めており、サルコイド反応の合併例との術前診断であったが、術中迅速組織診にて腫脹した肺門リンパ節がサルコイド反応であることを確認した。

## 術後経過

9 症例とも第 0 病日に ICU に入室後、翌日病棟へ帰室し、症例 2、3、4 については特に術後合併症は経験せず、6 病日以内に排ガスを認め、水分を開始し、順調に食事の摂取量が増え、術後 2 週経過した時点で全粥全量摂取し退院となった。症例 1 については胃管内容貯留の改善に 3 週を要したが、3 週経過後、全粥摂取可能となった。症例 5 については第 0 病日、ICU に入室、翌日病棟へ帰室したが、5 病日により、40 度以上の熱発が持続し、軽度の肺炎と悪性症候群の合併が疑われ、ダントロレンの投与を開始し、10 病日に解熱、術後 4 週目に全粥摂取可能となった。症例 6 は術後挙上胃管の壊死を合併、その後気管と胃管の間に瘻孔を形成、さらに肺炎を合併し現在入院加療中である。胃管壊死については重粒子線照射とは関連性は認められなかった。瘻孔形成した気管部分も照射線量が 50% の部位にて胃管壊死が瘻孔形成の原因と考えられた。以上、重粒子照射に起因すると思われる有害事象(皮膚、食道、肺、心臓、胸膜)は経験しなかった。

## 切除標本による組織学的検索

重粒子照射に伴う組織学的効果は「食道癌取扱い規約、放射線治療ならびに化学療法の治療効果の病理組織学的判定基準」(7)に従って判定された。

症例 1 において、粘膜下層に重粒子照射に伴う細胞壊死、脱落による硝子化変性ととも viable な腫瘍細胞の cluster を認めた。viable な腫瘍細胞の割合は 3 分の 1 未満であり Grade 2 と診断された。症例 2 においては切除標本を全割したところ、viable と診断される微小な癌胞巣を 1 つの切片においてのみ認め、Grade 2 と判

定された。症例 4、8 においては viable な腫瘍細胞の残存を認めず、Grade 3 と判定された。また curability C および B に終わった症例 3、7 ではそれぞれ Grade 1b、1a と判定された。症例 3 では照射範囲に含まれた 1 群の転移リンパ節にも組織学的効果はほとんど認められなかった。

正常食道粘膜に対する重粒子照射の影響については 8 例において粘膜の破壊、脱落、血管構造の破壊、強い炎症性細胞浸潤、筋層の脱落といった激しい組織学的変化は認められなかった。通過障害を有していた症例 6 に関しては粘膜下層の浮腫、細胞浸潤など食道炎の所見を認めた。

#### まとめ

平成 17 年 3 月末までに 9 例の胸部食道癌に対して重粒子線照射の後、切除を施行し、重粒子の生物学的反応

を組織学的に検討することが可能であった。術後合併症については重粒子照射に起因すると思われる有害事象は経験されず、胃管壊死の 1 例を認めたが胸部食道癌に対する術前重粒子線照射療法は安全に施行可能であると考えられた。組織学的効果については今回採用した総線量 28.8Gy/8fr では 5 例中 4 例で Grade 2 以上が得られ、1 例で Grade 3、線量を増加した 30.4Gy/8fr では 4 例中 3 例に Grade 2 以上が得られ、1 例で Grade 3 を認めた。これら 7 例は 1 例の固有筋層までの深達度であり、それ以外の 6 例に関しては深達度が粘膜下層までの症例であり、比較的深達度が浅い症例については腫瘍の完全消失が見込める。しかし、現在の線量では、症例 3、7 に代表される Ad 以深の高度進行食道癌については十分な腫瘍制御は得られない可能性が指摘された。今後の検討課題として有効性と安全性を両立させた、さらなる線量の dose up の必要性が認識された。

表 1. Summary on the patients with HIMAC therapy

Case	Location Size	Stage	HIMAC	Complication Due to HIMAC	Local Response	Histological Grade
1. 47歳M	Mt 2.5	T1bN0M0 Stage-I	28.8GyE	None	PR	2
2. 63歳F	Mt 2.5	T1bN0M0 Stage-I	28.8GyE	None	CR	2
3. 71歳F	LtMt 5.0	T3N1M0 Stage-III	28.8GyE	None	PR	1b
4. 70歳M	Mt 3.5	T1bN0M0 Stage-I	28.8GyE	None	CR	3
5. 63歳M	MtLt 4.0	T2N0M0 Stage-II	28.8GyE	None	PR	2
6. 68歳M	Lt 7.0	T3N1M0 Stage-III	30.4GyE	Esophagitis	NC	1a
7. 73歳M	Mt 3.5	T1bN0M0 Stage-I	30.4GyE	None	CR	2
8. 64歳M	Mt 3.5	T1bN0M0 Stage-I	30.4GyE	None	CR	3
9. 62歳M	Lt 3.0	T3N0M0 Stage-II	30.4GyE	None	PR	2

## 文 献

1. Sugimachi K, Matsuura H, Kai H, Kanematsu T, Inokuchi K and Jingu K. Prognostic factors of esophageal carcinoma: univariate and multivariate analysis. *J Surg Oncol*. 1986 Feb; 31(2):108-12.
2. Brucher BL, Stein HJ, Werner M and Siewert JR. Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor in patients with a primary resected tumor with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2001 Oct 15;92(8):2228-33.
3. Igaki H, Kato H, Tachimori Y and Nakanishi Y. Prognostic evaluation of patients with clinical T1 and T2 squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus after 3-field lymph node dissection. *Surgery*. 2003 Apr;133(4):368-74.
4. Nakagawa S, Kanda T, Kosugi S, Ohashi M, Suzuki T and Hatakeyama K. Recurrence pattern of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus after extended radical esophagectomy with three-field lymphadenectomy. *J Am Coll Surg*. 2004 Feb; 198(2): 205-11.
5. Bhansali MS, Fujita H, Kakegawa T, Yamana H, Ono T, Hikita S, Toh Y, Fujii T, Tou U and Shirouzu K. Pattern of recurrence after extended radical esophagectomy with three-field lymph node dissection for squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus. *World J Surg*. 1997 Mar-Apr;21(3):275-81.
6. 放射線医学総合研究所編、「HIMAC 10年の歩み – HIMAC 10周年記念 研究成果要覧-」2004年7月
7. Guide lines for the Clinical and Pathologic Studies on Carcinoma of the Esophagus. February 1999 (The 9<sup>th</sup> Edition). Japanese Society for Esophageal Disease.