

1 食道がん周術期補助化学療法は必要か？ また、その対象は？

A 序論

周術期食道がんに対する補助療法は、本邦の多施設共同臨床研究グループである JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 食道グループが 1980 年前後より現在まで積み重ねた豊富なエビデンスが国内臨床では重要である。国内臨床の実情を反映した臨床的疑問に対して世界的トレンドを吟味した臨床研究の立案・計画がされておりコンセンサスが形成されている。なお世界的な食道腺がんの増加に伴い海外の治療戦略との乖離や臨床試験の解釈が困難であるため慎重に個々の臨床研究をオーバービューする必要がある。

B コンセンサス

世界的なコンセンサスとしては、術前化学放射線療法後の手術が標準治療である。一方、日本におけるコンセンサスは食道切除の安全性が確立している術前化学療法である。しかし国内でも borderline T4 症例や上縦隔郭清が不十分となる症例に対する術前化学放射線療法を活用する食道がん専門医もいるため今後の臨床試験の結果が待たれるところである (JCOG 1109)。

C エビデンス

1] JCOG 9204: Ando N, et al (J Clin Oncol. 2003; 24: 4592-6)¹⁾

目的▶ 「手術単独」 vs 「手術+術後補助化学療法 (CDDP+5-FU)」

対象▶ 胸部食道扁平上皮がん stage II/III (T4 を除く) の 242 名

方法▶ JCOG によるランダム化比較試験、プライマリーエンドポイントは disease free survival (DFS)

結果▶ 手術単独群の 5 年 DFS は 45% で手術+術後補助化学療法の 5 年 DFS は 55% であった (HR 0.73, p=0.037)。また手術単独群の 5 年生存率は 52% に対して手術+術後補助化学療法の 5 年生存率は 61% であった (p=0.13)。とくにリンパ節転移陽性例に対する術後補助療法による再発予防効果が高い傾向が示された。

2] JCOG 9907: Ando N, et al (Ann Surg Oncol. 2012; 19: 68-74)²⁾

目的▶ 「術前補助化学療法 CDDP+5-FU+手術」vs「手術+術後補助化学療法 CDDP+5-FU」

対象▶ 胸部食道扁平上皮がん stage II/III (T4 を除く) の 330 名 (腺がん 75%, 扁平上皮がん 23%)

方法▶ JCOG によるランダム化比較試験、プライマリーエンドポイントは progression free

survival (PFS)

結果▶ 手術＋術後補助療法群の5年PFSは39%で術前補助化学療法＋手術群の5年PFSは44%であった (HR 0.84, $p=0.22$)。また手術＋術後補助療法群の5年生存率は43%に対して術前補助化学療法＋手術群の5年生存率は55%であった ($p=0.04$, HR 0.73)。

3] CROSS 試験: van Hagen P, et al (N Engl J Med. 2012; 366: 2074–84)³⁾

目的▶ 「手術単独」 vs 「術前化学放射線療法＋手術」

対象▶ 根治手術可能な食道あるいは食道胃接合部がん 368 名 (解析は 366 名)

方法▶ オランダの多施設による無作為化比較試験, プライマリーエンドポイントは全生存期間

結果▶ 手術単独群に対する R0 切除率は 69% に対して術前化学放射線療法群の R0 切除率は 92% (pathological CR は 29%)。生存期間の中央値は手術単独群で 24 カ月に対して術前化学放射線療法群は 49.4 カ月と有意に延長を認めた ($p=0.003$, HR 0.657)。

D 根拠となった臨床研究の問題点と限界

本邦における標準治療はエビデンス 1] および 2] の結果を踏まえて術前 CDDP+5-FU 療法後の手術であるとのコンセンサスが得られている。エビデンス 2] はプライマリーエンドポイントがネガティブであったことと対照群である手術＋術後補助療法群においてリンパ節転移陰性例に対して術後補助療法を実施していない点を海外の研究者から問題点として指摘されている。しかしがん治療における「真のエンドポイント」である生存期間で、標準治療を上回っていたこと、術前治療と術後治療の比較における PFS は、イベントの定義が難しいためプライマリーエンドポイントの設定自体に無理があったと解釈されている。

また世界的な標準治療はエビデンス 3] の結果もふまえて術前化学放射線療法になっているため標準治療に地域差がある状況が続いている。

E 本邦の患者に適用する際の注意点

JCOG 試験に関しては基本的に国内事情を反映した結果が得られている。しかし JCOG 試験に参加した施設は基本的に食道がん手術に精通したハイボリュームセンターであることを十分に認識する必要がある。年間食道切除件数が、少数の施設で同様の結果が再現されるとはいえないため十分に配慮が必要である。また海外のデータに関しては、患者背景 (特に高度肥満)、疾患構成 (特に腺がんと扁平上皮がんの比率)、手術手技、周術期合併症や術後管理が大きく異なることが指摘されている。術前化学放射線療法＋手術の国内臨床試験が進捗中であるため、現時点では標準治療である術前化学療法を選択することが望ましい。

F コメント

術前化学放射線療法は、国内では根治目的の化学放射線療法後に食道局所に遺残・再発症例のみ限定し選択して手術を実施するという戦略 (根治的放射線療法±サルベージ手術) と

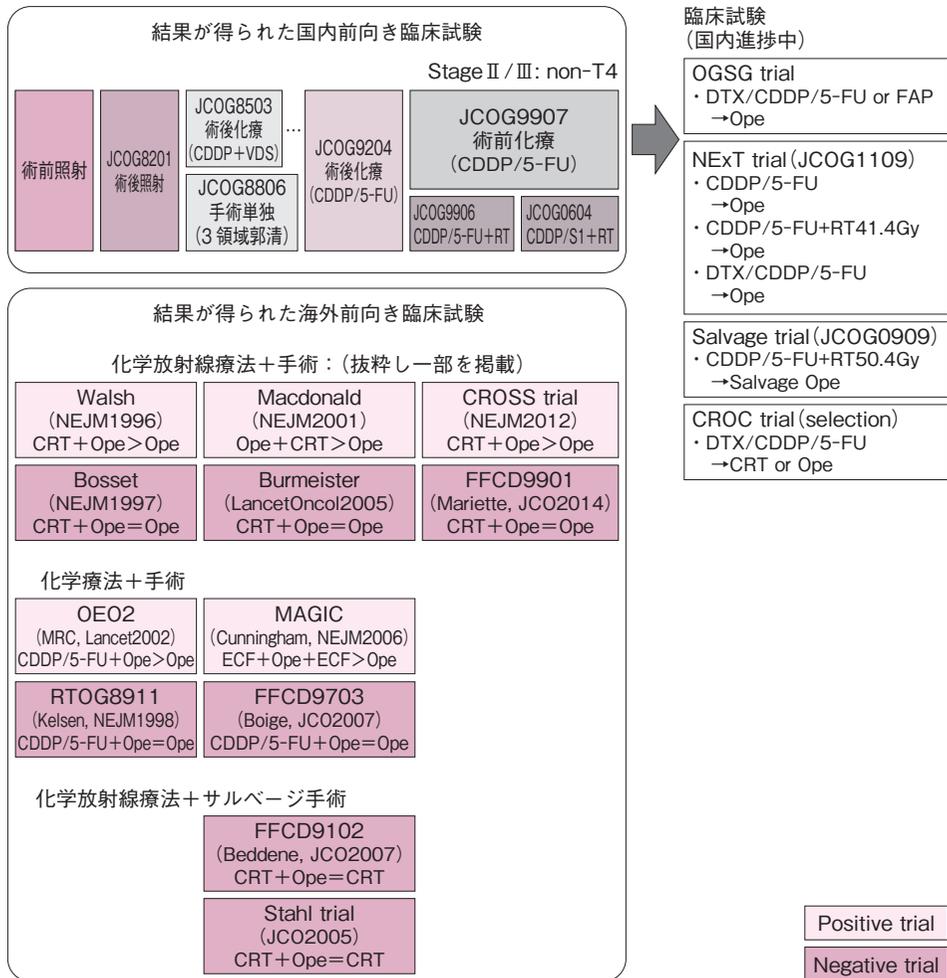


図 1 国内外の多施設共同研究

し、本邦でも実施されている。高齢者など、食道温存を目指したいケースや、化学放射線療法での根治率が高いステージ (T1 や T2 など) は、むしろ化学放射線療法を先行させる施設もある。あるいは手術による局所コントロール困難な T4 症例に対して化学放射線療法を実施後に切除可能例に手術を追加する戦略を積極的に実施する施設もある。本邦でも術前療法として化学放射線療法は、厳密な意味での術前療法とは異なる形で実施されることが多い。位置づけを明確にする意味でも今後の臨床試験の結果が非常に注目される (図 1)。また最近では化学療法を 3 剤併用する docetaxel+CDDP+5-FU 療法が術前化学療法として検討されており、これらの術前療法による治療成績向上が期待される。

◆文献

- 1) Ando N, Iizuka T, Ide H, et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: A Japan Clinical Oncology Group Study? JCOG 9204. J Clin Oncol. 2003; 21: 4592-6.
- 2) Ando N, Kato H, Igaki H, et al. 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; 19: 68-74.
- 3) van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med. 2012; 31; 366: 2074-84.

〈浜本康夫〉