

RESEARCH GROUP REPORT

「食道癌・放射線照射の最適化」に関する臨床研究（最終報告）

研究グループ代表者

大川 智彦

CLINICAL OPTIMIZATION STUDY OF RADIOTHERAPY FOR ESOPHAGEAL CANCER

Tomohiko OKAWA

研究グループ構成員一覧

国立札幌病院	西尾正道	滋賀医科大学（現京都桂病院）	伏木雅人
東北大学医学部	山田章吾	大阪大学医学部	井上俊彦
宮城がんセンター	浅川 洋	奈良県立医科大学	吉村 均
群馬大学医学部	新部英男	兵庫医科大学（現兵庫県健康福祉部）	菱川良夫
群馬県立がんセンター	前原康延	兵庫県立成人病センター	副島俊典
新潟大学医学部	酒井邦夫	広島大学医学部	広川 裕
国立東京第二病院（現東京医療センター）	土器屋 卓志	徳島大学医療技術短期大学	竹川佳宏
都立駒込病院	唐沢克之	高知医科大学	小川恭弘
都立府中病院	喜多みどり	九州大学医学部	増田康治
日本医科大学（現博慈会病院）	堀内淳一	熊本大学医学部	高橋睦正
東京慈恵会医科大学	兼平千裕	鹿児島大学医学部（現宮路クリニック）	宮路紀昭
慶応義塾大学医学部（現千葉大学医学部）	伊東久夫		
National Sapporo Hospital		Masamichi Nishio	
Tohoku University, School of Medicine		Shougo Yamada	
Miyagi Cancer Center		Hiroshi Asakawa	
Gunma University School of Medicine		Hideo Niibe	
Gunma Cancer Center		Yasunobu Maehara	
Niigata University, School of Medicine		Kunio Sakai	
The 2nd Tokyo National Hospital		Takushi Dokiya	
Tokyo Metropolitan Komagome General Hospital		Katsuyuki Karasawa	
Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital		Midori Kita-Okawa	
Nippon Medical School		Junichi Horiuchi	
The Jikei University School of Medicine		Chihiro Kanehira	
School of Medicine, Keio University		Hisao Ito	
Shiga University of Medical Science		Masatoshi Fushiki	
Osaka University School of Medicine		Toshihiko Inoue	
Nara Medical University		Hitoshi Yoshimura	
Hyogo College of Medicine		Yoshio Hisikawa	
Hyogo Medical Center for Adults		Toshinori Fukushima	
Hiroshima University School of Medicine		Yutaka Hirokawa	
School of Medicine, The University of Tokushima		Yoshihiro Takekawa	
Kochi Medical School		Yasuhiro Ogawa	
Faculty of Medicine, Kyushu University		Yasuji Masuda	
Kumamoto University School of Medicine		Mutsumasa Takahashi	
Faculty of Medicine, Kagoshima University		Noriaki Miyaji	

東京女子医科大学放射線医学教室（〒162-8666 新宿区河田町8-1）

Department of Radiology, Tokyo Women's Medical College (8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8666 JAPAN)

日本放射線腫瘍学会課題研究（平成3年～平成7）年の「食道癌・放射線照射の最適化」に関する臨床研究の中間報告⁹⁾につづきその後、経過観察を行い最終解析を得たので報告する。

研究目的

この研究は食道癌治療成績の向上をめざし、外部照射単独治療と腔内照射併用療法を臨床的に検討することにより、食道癌の根治的放射線治療における最適照射法を確立することを目的とした。

対象と方法

症例選択基準：対象は胸部食道癌に原発した扁平上皮癌で根治的放射線治療が期待される症例とした。すなわち症例の選択基準としては原則として以下の基準をすべて満たす症例とした。①既往治療のない新鮮症例、②胸部食道に原発した扁平上皮癌症例、③病巣の長さが10 cm以下、④遠隔転移がない、⑤年齢80歳以下、⑥重篤な合併症を有しない、⑦Performance Status（以下PS）が3以下、⑧活動性の重複癌・多発癌を有しない、⑨治療前の臨床検査所見が原則として以下の条件を満たすもの：赤血球数 $\geq 300 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、白血球数 $\geq 3000/\text{mm}^3$ 、血小板数 $\geq$

$10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、総蛋白 $\geq 6.0 \text{ g/dl}$ (A/G1.0)、GOT, GPT $\leq 50 \text{ IU/l}$ 、尿タンパク(-)、⑩本研究への参加の同意が患者本人もしくは家族より得られていること。

すなわちこれらの選択基準を満たし、外部照射40～60 Gyが終了した時点で腔内照射が施行可能な症例が2群に層別された。

症例登録：症例登録は電話およびファクシミリによる中央統計事務局へのセンター登録方式をとった（登録期間平成3年6月～平成7年3月）。各施設の担当医は外部照射40～60 Gy時に治療評価を行い腔内照射の実施が可能と判断した症例を登録した。この時点で効果判定がNCであっても腔内照射が可能と判断された症例は登録された。症例は腫瘍の一時効果と生存率を判定目的としたため、予後に影響すると考えられる性別と病巣長（5 cmで大別）は前もって層別され4群に分けて登録された。すなわち各症例は層別化された後に登録後に中央統計事務局にて外部照射単独治療群もしくは腔内照射併用治療群のいずれかに無作為に割り付けられ、外部照射60 Gy以後の治療は割付にしたがって行われた（Fig. 1）。

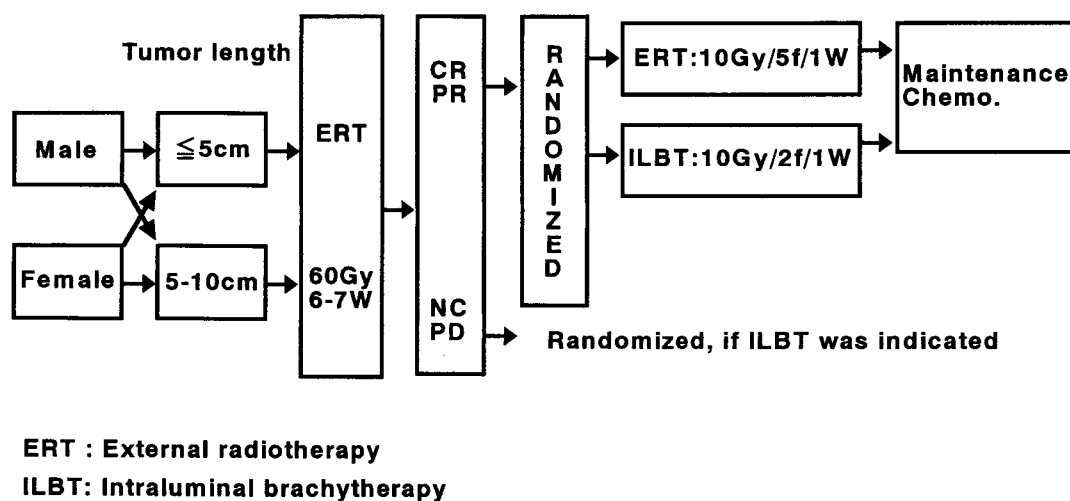


Fig. 1 Randomization and treatment schedule

治療法：放射線治療はリニアックX線もしくは ^{60}Co 線をを用いた外部照射より開始され、原則として1日2 Gy、週5回法にて60 Gy/6 w相当の外部照射を行った。60 Gy以後の照射法は割り付けに従い外部照射もしくは腔内照射が行われた。外部照射単独群に対しての追加照射はそれまでと同様の照射スケジュールで行われ、照射野は同じかもしくはshrinking fieldにて10 Gy/1 wの追加照射が行われた。腔内照射は原則として線量評価点を食道粘膜下5 mmとしての1回5 Gy週1回法にて10 Gyの照射が行われた。原則として照射終了後2～4週目より両群とも維持化学療法としてEtoposide 25 mg/日を2週間経口投与し、その後2週間休薬し、これを1サイクルとして3サイクル行うこととした。照射中および維持化学療法中は他の抗癌治療法は行わないこととした。

評価方法：腫瘍の一時効果については、「固形がん放射線療法直接効果判定基準」²⁾に準じて記載を行った。生存率はKaplan-Meier法を用いて算定し照射開始日を起算日として1997年5月31日を最終追跡日とした。有意差検定には原則としてlogrank testを使用し $p < 0.05$ の場合に有意差ありと判定した。必要に応じてgeneralized Wilcoxon testを用いた検討も行った。2群間検定にはFisher's exact probabilityを用いた。副作用については「固形がん化学療法効果増強の判定基準」³⁾に従って記載を行った。腔内照射におけるHDRとLDRの比較は行われなかった。

研究結果

本研究は日本放射線腫瘍学会の課題研究として多施設共同研究で行われ、症例登録は1991年5月1日より1995年5月31日まで行われた。全国22施設より症例の登録が行われた。総登録症例数は103例であり、不適格症例8例と記載が不備な症例1例を除いた94例を解析対象症例とした。経過観察期間は10ヶ月から82ヶ月間であり、中央値は24ヶ月間であった。生存症例の経過観察中央値は48ヶ月間であり、4例が5年以上生存していた。

登録症例の背景因子：解析対象となった症例の背

景因子は男性73例女性21例で年齢は41歳から83歳（中央値73歳）、PSは0：39例、1：34例、2：15例、3：6例であった。80歳以上の症例が5例登録されたが、これらの症例は他の選択基準を満たしており解析対象とした。病巣の主占拠部位はIu 11例、Im 59例、Ei 24例でありImが62.8%を占めていた。病変部の長径は中央値5.5 cm（範囲0.8～10 cm）であった。TNM分類（UICC 1987）のT stage別ではT1：20例、T2：25例、T3：36例、T4：10例、Tx：3例でありN0：68例、N1：23例、Nx：3例であった。症例登録時すなわち外部照射線量60 Gy時の効果はCR：28例、PR：59例、NC：4例、不明：3例であった。外部照射単独群は51例であり、腔内照射併用群は43例であった。外部照射単独群と腔内照射併用群で症例の背景因子および外部照射60 Gy時の効果などに有意差を認めなかった（Table 1）。

Table 1 Patients characteristics according to external irradiation with/without intraluminal brachytherapy

	ERT	ERT+ILBT
Total no.	51	43
Male:Female	40:11	33:10
Median age years	72	75
Range	41-83	50-82
Performance status		
0	21	18
1	21	13
2	6	9
3	3	3
Tumor location		
Iu	6	5
Im	30	29
Ei	15	9
Tumor length		
Median	6.3	5
Range	0.8-10	2-10
TNM stage		
T1	13	7
T2	12	13
T3	19	17
T4	5	5
Tx	2	1
N0	38	30
N1	13	10
Nx	0	3
Effect at 60 Gy		
CR	14	14
PR	33	26
NC	1	3
N/A	3	0

ERT : External radiotherapy
ILBT : Intraluminal brachytherapy
N/A : Complete information not available

治療効果：放射線治療終了後の94症例の効果判定はCR：49例，PR：43例，NC：1例，不明：1例であり，奏効率（CR+PR率）は97.9%でCR率は52.1%であった。全ての再発，転移を考慮した治療効果の持続期間は中央値134日間（27～971日）であった。

解析症例のCumulative survival (CS), Relapse free survival (RFS), Cause specific survival (CSS)をFig. 2に示す。Cause specific survival rateは非担瘤状態で，他病死した14例を死亡時点で打ち切りとして処理して補正したものである。Cumulative survival rateでは2年32.9%，5年20.3%であった。Cause specific survival rateでは2年，5年それぞれ40.7%，31.8%であった。

UICCのTNM分類のT stageによる治療成績では，深達度程度の比較的浅いT1, T2群はT3, T4群と比較して有意に成績が良好であった。（ $P=0.003$ ）。N因子の有無も有意にCumulative survivalに影響する因子であった（ $P=0.026$ ）が，Relapse free survivalやCause specific survivalでは傾向は認めるものの有意差は認めなかった。長径5 cm以下の腫瘍の生存率は長径5.1 cm以上の腫瘍と比較して有意に成績が良好であった（ $P=0.042$ ）。

Cumulative survival, Cause specific survival rateに

関する単変量解析の結果としては，T1, T2症例であること，N0であること（Cumulative survivalのみ），腫瘍長5 cm以下であることが有意な予後良好因子であった。性別，年齢，照射前PS，腫瘍の主占拠部位，腔内照射の有無，治療時間（56日で大別），維持化学療法の有無などは予後に関係しなかった。

治療と遠隔成績：腔内照射の有無による照射終了時でのCR率は，外部照射単独群では40%，腔内照射併用群では55.8%であった。腔内照射の有無による腫瘍の一次効果の差は認められなかった（ $P=0.327$ ）。外部照射単独群と腔内照射併用群の生存率をに有意差は認められなかった（ $P=0.670$ ）。Cause specific survivalをFig. 3に示した。生存率と同様の結果であり，腔内照射による生存率の改善は認められなかった（ $P=0.385$ ）。しかし，腫瘍長径5 cm以下の症例のCause specific survival rateでは腔内照射併用群で2年74.6%，5年64%，外部照射単独群では同様に39.4%，31.5%であり有意な改善を認めた（ $P=0.025$ ）（Fig. 4）。Cause specific survivalでT1 2症例において腔内照射併用群の成績が外部照射単独群よりも良い傾向を示した（ $P=0.088$ ）。

これらより長径5 cm以下の腫瘍，T stageがT1, T2

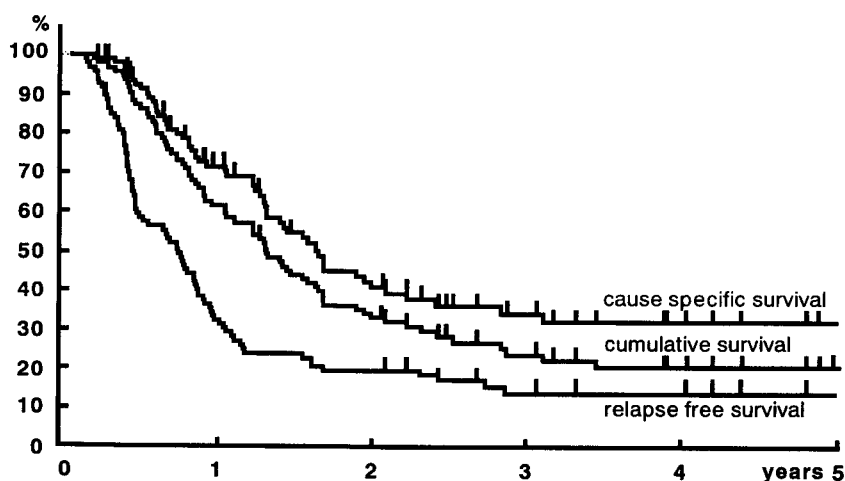


Fig. 2 Overall Survival Curves of Esophageal Cancer

の症例と腫瘍体積の小さな浅い腫瘍において腔内照射の併用が有効であることが示唆された。

合併症：合併症は治療開始から治療終了後6ヶ月未満に生じたものを早期合併症、6ヶ月以後に生じたものを晚期合併症とした。合併症の検討に当たっては疼痛、悪心・嘔吐、食欲不振、全身倦怠感に着目した。調査期間中に同一個人で複数の合併症を有した場合は全ての種類の合併症をカウントし、グレードは期間中の最も高いものとした。明らかに原疾患の憎悪や照射以外

の合併症によると判断される所見は含めなかった。早期合併症として自覚症状では疼痛、悪心嘔吐、食欲不振、全身倦怠感が認められた。グレードIII以上の早期合併症を有した症例は8例で、外部照射単独群で5.9%、腔内照射併用群で11.6%であった（ $P=0.266$ ）が、一部症例では原疾患による症状との判断が困難であった。晚期合併症は6ヶ月以上存在した症例数を母集団として計算した。グレードIII以上の晚期合併症は外部照射単独群では8.9%、腔内照射併用群では8.3%であり、照射法による差は認めなかった

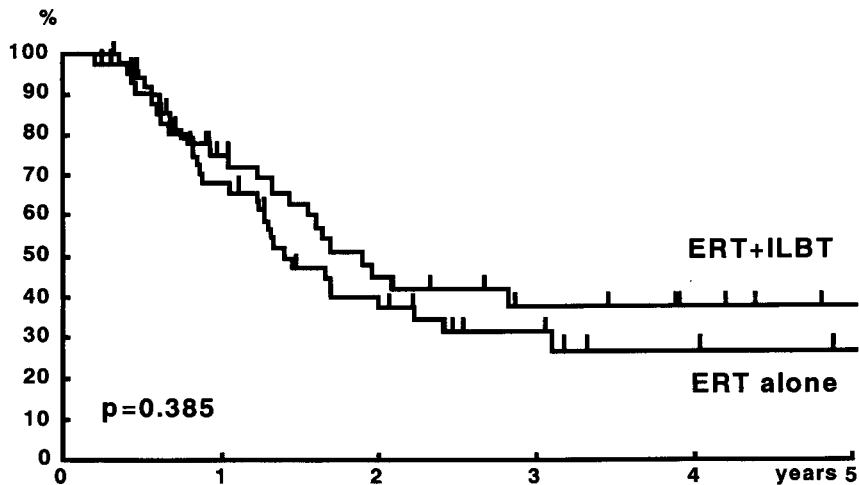


Fig. 3 Cause Specific Survival by Treatment Method

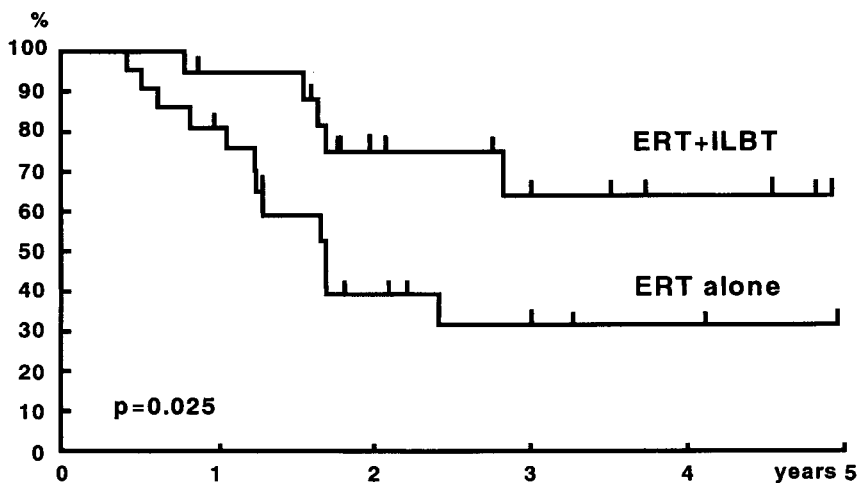


Fig. 4 Cause Specific Survival (Tumor length ≤ 5 cm)

($P=0.625$)。照射後の食道狭窄のために2例で手術が行われた。この2例の治療法別の内訳は外部照射単独群1例、腔内照射併用群1例であった。重篤な合併症として外部照射単独群で1例に致死的な放射線性肺臓炎を認めた。

腔内照射の有無による早期および晩期合併症の頻度に有意差は認められなかった。

まとめ

本研究より局所進行浸潤癌において腔内照射の良い適応は腫瘍長5 cm以下、T stage T1-2の症例である。すなわち浸潤癌においては比較的腫瘍長が短く、深達度の浅い腫瘍で外部照射により奏効し、腔内照射が可能になることがある。腫瘍長の長い(5-10 cm) 深達度の深いT3-4の症例では外部照射により腫瘍を完全消失(CR) させるための努力が大切であり、このためには多分割照射法や化学療法との併用(Chemoradiotherapy)の積極的な検討が必要である。これらにより食道癌に対する放射線を中心とした集学的治療の標準化が可能となる。

謝辞：放射線腫瘍学会の本研究に参加された施設の皆様に対し、症例の登録調査票の記入に当たり御協力を感謝いたします。

文 献

- 1) 大川智彦, 他: 「食道癌・放射線照射の最適化」に関する臨床研究(中間報告). 日放腫会誌 **8**: 175-178, 1996.
- 2) 日本癌治療学会: 固形がん放射線直接効果判定基準. 日癌治 **27**: 1687-1700, 1992.
- 3) 日本癌治療学会: 臨床試験実施ガイドライン — 第3相試験を中心として —. 日癌治 **31**: 55-97, 1996.