

■ REVIEW ARTICLE

食道癌の化学放射線療法

酒井 邦夫

CHEMORADIOOTHERAPY FOR ESOPHAGEAL CANCER

Kunio SAKAI

Abstract: Single modality therapy for esophageal cancer usually consists of surgery or radiotherapy, and surgery has been considered the treatment of choice for operable patients with locoregionally confined lesions. However, recent analyses of survival rates reported for the two modalities suggest that each offers a 5-year survival of approximately 6%. In addition, advances in the use of chemoradiotherapy for esophageal cancer indicate several potential advantages of chemoradiotherapy over surgical resection. A number of phase II studies of concurrent chemoradiotherapy demonstrated encouraging results. Several phase III studies comparing radiotherapy alone to chemoradiotherapy clearly indicate the survival of concurrent chemoradiotherapy to be better than radiotherapy alone. Prospective randomized trials comparing surgical resection and concurrent chemoradiotherapy are required.

Key words: Esophageal cancer, Chemoradiotherapy, Radiotherapy

はじめに

(1) 食道癌の特性

わが国における食道癌死亡数は、1995年男性7,253人、女性1,385人で、20年前の1975年（男性3,862人、女性1,135人）に比較し、男性で1.9倍、女性で1.2倍に増加している。厚生省がん助成金「地域がん登録」研究班の推計による食道癌罹患数の推移をみると、1975年の罹患数（男性4,449人、女性1,312人）に比較し、1993年の罹患数（男性9,254人、女性1,913人）は、男性で2.1倍、女性で1.5倍に増加している。1995年の全がん死亡の中で食道癌死亡の占める割合は、男性で4.5%、女性で1.3%である¹⁾。

男女比は約5:1で、圧倒的に男性に多い。高齢者に多く発生し、死亡時の平均年齢は1995年の統計で男性67.8歳、女性74.8歳となっている。

喫煙と飲酒が食道癌のリスクファクターとしてよく知られている。その他に、食事の偏り（緑黄

野菜類の不足等）、熱い食べ物の摂取、基礎疾患（Plummer-Vinson症候群、achalasia、Barrett食道等）も関連することが指摘されている。

病理学的には大部分が扁平上皮癌であり、腺癌がこれに次ぐ。その他、小細胞癌、腺様嚢胞癌、非上皮性悪性腫瘍等がみられるが稀である。近年欧米の白人において、Barrett食道を基にした食道腺癌の増加が注目されている。

食道は、下咽頭と胃をつなぐ平均約25 cm長の管腔臓器であり、内面は口腔粘膜と同様の重層扁平上皮で被われている。AJC (the American Joint Committee) では食道を4部位 (cervical, upper thoracic, middle thoracic, lower thoracic) に、わが国の食道疾患研究会では5部位（頸部、胸部上部、胸部中部、胸部下部、腹部）に区分している。

食道は粘膜内および粘膜下リンパ網がよく発達しているために、原発巣から離れた遠隔リンパ節（頸部、胸部、腹部）に転移しやすいことが、食道癌の一つの大きな特徴となっている。また食道

には漿膜が欠除しているために、周囲臓器（気管、気管支、肺、大動脈、心臓等）への浸潤が起りやすいことも食道癌の特徴とされる。いずれも予後不良の要因となる。

食道癌は嚥下困難、嚥下痛等の症状で発症することが多いが、食道壁は伸展性が大きいために症状が現れにくく、症状が現われた時点では進行していることが多い。食道癌の診断は、食道造影や内視鏡で行われ、生検により確定診断が下される。

適切な治療法を選択し、また治療成績を相互に比較するためには、普遍性・妥当性のある進展度分類を使用し、必要最少限の検査により、治療開始前に進展度を正しく把握する必要がある。進展度分類には、TNM（1997年）分類が広く用いられている。進展度診断には、食道造影、食道内視鏡検査の他に、胸部X線写真、胸・腹部CTが必須であり、気道系への進展が疑われる場合には気管支内視鏡検査、早期例では食道超音波内視鏡検査による深達度判定が必要になる。

(2) 手術または放射線による治療成績

食道癌の根治療法は手術または放射線治療である。5年生存率は手術で15%～85%、放射線治療では5%～10%と報告されており^{24,3)}、一般に手術成績が優れているように見える。しかし放射線治療は手術不能の進行例を主たる対象としており、また手術成績はしばしば完全切除例を母数とした生存率で表されている点に留意する必要がある。にもかかわらず、手術成績に関する100以上の報告ならびに放射線治療に関する49の報告をまとめたEarlamらのretrospective surveyによると、放射線治療を受けた8,489例の5年生存率は約6%で、手術の5年生存率の平均値とほぼ同等であることが示されている^{44,5)}。すなわち、いずれの治療法を選択しても、中間生存期間約9ヶ月、2年生存率約10%、5年生存率約6%という値が、食道癌治療のこれまでの実績である。また手術死亡率は1970年代までは30%以上と高かったが、最近では0%～17%の範囲にある。一方放射線治療の場合は、治療関連死は稀であるが、治療失敗の原因の70～80%が局所制御不能または局所再発によるものであることが判明している⁶⁾。これらのデータが、後に述べる化

学放射線療法の成績と比較する場合の目安となる。

(3) 化学放射線療法の歴史

近代の化学放射線療法はHeidelberger⁷⁾の発見した5-FU（5-fluorouracil）と放射線の併用に始まったと言ってよいであろう。5-FUには生物学的に放射線増感作用のみられることから直ちに放射線との併用に関する臨床応用が試みられたが、当初行われた方法では局所反応は確かに増強されるものの、局所制御の向上には結びつかないという否定的な結果であった。

化学放射線療法の臨床的有用性は、最初に小児がんで示された⁸⁾。しかし化学放射線療法が現在のように普及するきっかけとなった報告は、肛門癌の術前化学放射線療法により3例中3例にpathological CRが得られたというNigroら（1974年）⁹⁾の臨床データとみられている。その後Cummingsら、Flamらにより、同様の化学放射線療法（5-FU/mitomycin Cと放射線の同時併用）によって肛門癌が高率に治癒すること、従来の人工肛門造設術が不要となることが示された^{10), 11)}。最近では、肛門癌の標準治療は、5-FU, mitomycin Cを同時併用する化学放射線療法であるとみなされている。

食道癌を対象とした化学放射線療法は、1980年代に入って実施されるようになった。現在までに数多くの第II相臨床試験が行われ、化学放射線療法が放射線単独治療を上回る局所制御率ならびに生存率を示すことが報告されている¹²⁾⁻¹⁴⁾。またRTOGの第III相臨床比較試験においても、化学放射線療法が放射線単独治療に比較し、局所進行食道癌の生存期間を有意に延長することが示されている¹⁶⁾。しかし食道癌治療の第一選択として化学放射線療法を取り上げて良いのか、やはり従来の手術療法（±放射線療法または±化学療法）が良いのか、それとも化学放射線療法＋手術療法（三者併用療法）が良いのか、まだ結論は得られていない。

本稿では、近年注目を集めている化学放射線療法の目的、その生物学的基礎ならびに方法論の概要を述べたうえで、食道癌における化学放射線療法のこれまでの成績をレビューし、食道癌治療の今後の在り方を考えてみたいと思う。

化学放射線療法の目的と生物学的基礎

化学放射線療法の目的は、放射線と薬剤の相互作用による局所効果の向上 (local cooperation)、および標的体積外の潜在性遠隔転移を化学療法で制御すること (spacial cooperation) のいずれか、または両方である¹⁷⁾。

放射線と化学療法剤の直接的な相互作用として、例えば5-FUやcisplatin等には線量生存率曲線のD₀ (平均致死線量) を減少させる放射線増感効果のあることが知られている。とくにcisplatinは、酸素化細胞よりも低酸素細胞に対してより強い放射線増感効果を示すとされているので、放射線難治癌 (一般に低酸素細胞が多い) に対する局所効果の改善に期待が寄せられている。化学療法剤による放射線増感効果のメカニズムはまだ十分に解明されてはいないが、放射線照射による亜致死障害 (SLD) や潜在的致死障害 (PLD) の回復障害が想定されている。また化学療法剤によって細胞周期に部分的な同調が起こることも関係するかも知れない。同時併用の場合は、分割照射の間に生じている腫瘍細胞の再増殖が化学療法によって阻止されるという効果も期待されよう。

先行する治療によって腫瘍体積が縮小すれば、血流の改善、再酸素化、休止期細胞からG1期細胞への移行等が起こり、その結果放射線感受性および化学療法感受性が高まる。放射線治療の前に行われるneoadjuvant chemotherapy (NAC) により計画標的体積の縮小が可能となれば、周囲正常組織の放射線障害の軽減に役立つ。

一方化学放射線療法にもいくつかの隘路が存在する。交叉耐性の問題、正常組織に対する毒性増強の問題、放射線照射による血管系障害のために薬剤の腫瘍組織到達性が低下すること、等である。これらの難点をカバーし、とくに正常組織に対する急性毒性の増強への対策を講じながら、本法の利点を活用するための工夫が求められる。

化学放射線療法の内容と方法

(1) 化学放射線療法の内容

近年化学放射線療法の進歩に伴い、その内容も多岐にわたるようになった。放射線療法では、外

照射の他に腔内照射や組織内照射が用いられることがあり、また通常分割照射にかわり一日多分割照射 (過分割照射 (Hyperfractionation, HF) または加速過分割照射 (Accelerated Hyperfractionation, AHF)) が用いられることがある。化学療法剤も、通常の抗癌剤の他に、防護剤、サイトカイン、ホルモン剤、BRMなどが併用されることがある。薬剤投与の方法も、静注、動注、筋注、経口投与があり、静注の場合も数日間にわたる持続静注、ボラス静注など、様々である。

(2) 放射線治療と化学療法のタイミング

化学放射線療法に用いられている抗癌剤は、5-FU, cisplatin, doxorubicin (Adriamycin), mitomycin C, paclitaxel (Taxol) などである。個々の腫瘍に有効な薬剤を選択し、その薬剤の薬理動態に合う投与方法を工夫し、放射線治療との併用の最適化をはかることが基本的に重要である。放射線治療に関しても、至適線量、分割様式 (通常分割か1日多分割か) 等について十分検討する必要がある。ここでは放射線治療と化学療法のタイミングについて述べる。

化学療法と放射線治療の併用のタイミングは、連続併用、同時併用、ならびに交互併用の三つに大別される。連続併用には、化学療法が先行する導入化学療法 (NACまたはinduction chemotherapy) と放射線治療が先行する補助化学療法 (adjuvant chemotherapy) がある。臨床的には連続併用または同時併用が主として行われており、交互併用のトライアルは少ない。

連続併用の場合、急性毒性は緩和されるが、治療期間が長くなるために抗腫瘍効果の低下する点の問題となる。いずれの治療が先行する場合でも、先行治療の後で腫瘍の倍加時間は短縮し、再増殖が加速されることが示されているからである¹⁸⁾。放射線治療と併用されるNACの場合は、腫瘍組織の加速再増殖のために、その後に行われる放射線治療の効果が低下し、局所制御率が低下することになる。

同時併用の場合は、放射線と薬剤の直接的相互作用が働くために、局所に対する抗腫瘍効果は最大になる。しかし正常組織に対する急性毒性も最

大になるので、治療の中断、投与量の低減、または投与法の工夫が必要になる。例えば5-FUの同時併用では、少量長期持続静注で投与すれば、薬剤のピーク濃度が低く保たれるために急性毒性が緩和され、また5-FUの特性である作用時間依存性が十分に発揮されるので、効率的な放射線増感効果が期待される。化学療法剤のそれぞれの薬理動態に適合した投与法の工夫が求められる。

食道癌の一次治療としての化学放射線療法

局所に限局した食道癌の一次治療として考えた場合、化学放射線療法には次のような利点があると考えられる¹⁹⁾。すなわち、①手術に比較して適応が広いこと、②大量化学療法の同時併用の場合は、局所ならびに潜在転移に対する可及的早期の治療が可能であること、③治療関連死が比較的小さいこと、④長期生存の得られた患者ではほぼ正常に近い食事摂取が可能であり、治療後のQOLが高いこと、⑤もし局所のみに残存または再発のみられた場合は、手術による救済の可能性も残されること、等である。一方欠点として、①化学放射線療法の内容によっては、手術よりも局所再発が多いこと、②遠隔転移に対する強力な全身化学療法が困難になること、③急性有害事象がかなり高度にみられること、等の点が挙げられる。

食道癌の一次治療としての化学放射線療法はいろいろなスケジュールで行われているが、ここではNACとの併用と同時併用の二つに大別して検討を加えることとしたい。

(1) Neoadjuvant chemotherapy (NAC) との併用

NACは放射線療法ならびに外科療法の補助手段として、潜在性遠隔転移の抑制ならびに局所制御の向上を目的として試みられてきた。放射線療法と外科療法では、対象となる症例の適応基準が異なるので、治療成績の評価は別々に行うこととする。

NACと外科手術との併用に関する第II相試験では、NACによってCRに至る症例はきわめて少ないが、PRの効果が17%～57%に得られると報告されている²⁰⁾。しかし第III相試験では、cisplatin/etoposide 2コースを用いたKokらの報告が、中間生存期間11

ヶ月、19ヶ月で、NAC併用群が有意に良好としているが、cisplatin/bleomycin/vindesineを用いたRothらの報告、cisplatin/bleomycinを用いたNygaardらの報告、ならびにcisplatin/5-FUを用いたIntergroup 0113 trialでは、いずれもNACが生存期間の延長に寄与しないという結果となっている。とくに423例という多数例を対象としたIntergroup 0113 trialにおいて、中間生存期間でも2年生存率でも手術単独群との間に差が認められなかったことから^{21)~24)}、NACによる延命効果は期待できないものと考えてよさそうである。

NACと放射線療法との併用に関する報告は少ないが⁵⁾、cisplatin/vindesine/bleomycinから成る2コースのNACと通常分割照射60 Gyを併用したValerdiらの報告では、II・III期の食道扁平上皮癌40例において、CR53%、中間生存期間11ヶ月、3年/5年生存率20%/15%、局所再発率62%と報告されている²⁵⁾。5-FU/cisplatin 3コースのNACの後に5-FU/cisplatinと通常分割照射64.8 Gyの同時併用を行ったIntergroup 0122 trialでは、I～III期の食道扁平上皮癌38例において、CR47%、中間生存期間20ヶ月、3年/5年生存率30%/20%、局所再発率39%と報告されている¹⁹⁾。Valerdiらの報告に比較して局所再発率が低いのは、照射総線量が若干多く、しかも化学療法の同時併用が加わっているためと思われる。しかし局所制御率、生存率ともに、一般的な同時併用化学放射線療法の成績とほぼ同等であり、治療関連死が9% (4/45) とやや多いのが問題である。

(2) 化学療法と放射線の同時併用

a. 第II相試験

食道癌を対象とした通常分割照射(split courseを含む)と化学療法の同時併用に関する第II相試験について、1985年以降に報告された諸家の成績をまとめるとTable 1のごとくである^{(12), (13), (26)~(32)}。照射線量ならびに併用する化学療法の内容は多彩であるが、IV期症例を対象に含まない報告では中間生存期間11～24ヶ月、2年生存率29～50%、5年生存率17～18%であり、従来の食道癌治療成績に比較すると明らかな向上がみられる。

手術を前提としない化学放射線療法に一日多

Table 1 Phase II trials of concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer

Reference	No. of patients	Stage	Radiation Schedule	Total dose	Chemotherapy	Actuarial survival (2 yr / 5 yr / median)
Keane (1985)	20	I-IV	split	45-50 Gy	5-FU, MMC	12% / — / —
	15	I-III	CF	50 Gy	5-FU, MMC	48% / — / —
Richmond (1987)	25	I-IV	split	56-60 Gy	5-FU, P	37% / — / 12 mo.
John (1989)	30	I-III	split	41-50 Gy	5-FU, P, MMC	29% / — / 11 mo.
Chan (1989)	21	I-IV	split	40-50 Gy	5-FU, MMC	28% / — / 13 mo.
Seitz (1990)	35	I-III	split	40 Gy	5-FU, P	41% / — / 17 mo.
Coia (1991)	57	I-II	CF	60 Gy	5-FU, MMC	29% / 18% / 18 mo.
	33	III-IV	CF	50 Gy	5-FU, MMC	3% / 0% / 8 mo.
Poplin (1994)	26	I-III	CF	40-50 Gy	5-FU, P	50% / — / 24 mo.
Ishikura (1997)	52	I-IV	split	60 Gy	5-FU, P	36% / — / 15 mo.
Sakai (1999)	31	II-III	CF	60-70 Gy	5-FU	36% / 17% / 11.5 mo.

CF: conventional fractionation, split: split course, MMC: mitomycin C, P: cisplatin, mo.: months

分割照射が用いられることは少ないが, JeremicらはI~III期食道癌28例に対し, 加速過分割照射54 Gy/36 fr/3.6週と5-FU/cisplatinの同時併用を行い, 中間生存期間26ヶ月, 2年/5年生存率54%/29%という優れた成績を報告している³³⁾.

b. 第III相試験

放射線単独治療群と化学放射線療法群の間の第III相試験もいくつか実施されている. ECOGは, 当初bleomycinを用いた化学放射線療法と放射線単独との間で比較試験を行ったが, 生存率の改善は得られなかった³⁴⁾. しかし60 Gyと5-FU/mitomycin Cとの同時併用のプロトコルでは, 放射線単独治療群 (60 Gy) に比較し, 中間生存期間 (14.9ヶ月, 9.3ヶ月), 2年生存率 (30%, 12%) とともに有意に優れた成績を示している³⁵⁾. 一方RTOGは, 通常分割64 Gyの照射単独群と通常分割50 Gyに5-FU/cisplatinを同時併用する群とで比較し, 中間生存期間 (8.9ヶ月, 12.5ヶ月), 2年生存率 (10%, 38%) とともに化学放射線療法群が有意に優れていることから, これ以上放射線単独治療をコントロールとする第III相試験を行う必要はないと結論している³⁶⁾. RTOGはその後も同じプロトコルの化学放射線療法を継続し, 5年生存率26%という良好な結果を得ている³⁷⁾.

化学放射線療法と手術の併用 (三者併用療法)

治療成績の良好なRTOG 85-01の化学放射線療法においても, 原発腫瘍の残存が治療失敗の最大の原因となっている³⁷⁾. 従って, 化学放射線療法に手術を組み合わせることによってsalvageできる症例があれば, 治療成績は更に向上する可能性がある. このような考え方を基にして, 術前化学放射線療法 (三者併用療法) が試みられてきた. ここでは代表的な成績を整理し, 化学放射線療法の観点から検討を加えてみたい.

まず術前化学放射線療法に関する代表的な第II相試験を概観すると, 5-FU/cisplatinを中心とした化学療法に通常分割照射30 Gy~50 Gyまたは加速過分割照射45 Gyの後, 4~6週後に手術が行われている^{38)~47)}. 切除率は64%~96%, 切除標本において病理学的にCRと判定される症例が8%~56%にみられ, また治療関連死 (手術死亡を含む) は7%~27%と報告されている (Table 2). 評価可能例を母数とした中間生存期間は11ヶ月~37ヶ月, 2年生存率は15%~61%とばらつきが大きい.

術前化学放射線療法に関する第III相試験をみると, Nygaardらは手術適応と考えられる食道扁平上皮癌186例について, ①手術単独, ②術前化学療法 (cisplatin/bleomycin), ③術前照射 (35 Gy/20

Table 2 Phase II trials of multimodality therapy for esophageal cancer

Reference	No. of patients	Radiation schedule	dose/fr	Chemotherapy	Resectability	TRD	Pathol. CR rate	Actuarial survival (2 yr / 5 yr / median)
Leichman (1984)	21	CF	30 Gy/15 f	5-FU/MMC	71%	27%	26%	— / — / 18 mo.
Poplin (1987)	106	CF	30 Gy/15 f	5-FU/P	49%	11%	17%	28% / — / 12 mo.
Seydel (1988)	41	CF	30 Gy/15 f	5-FU/P	66%	7%	20%	15% / — / —
Urba (1992)	24	CF	49 Gy/14 f	5-FU	79%	13%	8%	— / — / 11 mo.
Forastiere (1993)	43	CF	37.5 Gy/15 f	5-FU/P/Vb	84%	7%	23%	— / 34% / 29 mo.
		AHF	45 Gy/30 f					
Stahl (1996)	72	CF	40 Gy/20 f	5-FU/P/Et/L	64%	15%	22%	37% / — / 17 mo.
Malhaire (1996)	56	SP	37 Gy/10 f	5-FU/P	96%	11%	38%	— / — / 37 mo.
Bates (1996)	35	CF	45 Gy/25 f	5-FU/P	94%	17%	51%	53% / — / 26 mo.
Keller (1998)	46	CF	60 Gy/30 f	5-FU/MMC	72%	17%	17%	27% / — / 17 mo.
Raoul (1998)	32	AHF	45 Gy/30 f	5-FU/P	81%	13%	56%	61% / — / —

TRD: treatment-related death including operative mortality, CF: conventional fractionation, AHF: accelerated hyperfractionation, SP: split course, f: fractions, MMC: mitomycin C, P: cisplatin, Vb: vinblastine, Et: etoposide, L: leucovorin, mo.: months

fr/4週), ④術前化学療法+術前照射, の4群間での比較試験を行い, 3年生存率は術前照射施行群が術前照射非施行群に比較して明らかに良好であったが, 化学療法施行群は化学療法非施行群に比較して差はみられなかったと報告している²³⁾. 食道扁平上皮癌86例を対象としたLe Priseらの第III相試験でも, 術前化学放射線療法 (5-FU/cisplatin, 20 Gy/10 fr) 併用群 (41例) は, 手術単独群 (45例) と比較して, 手術死亡率 (8.5%, 7%) においても, 1年生存率 (46.6%, 46.7%) においても差はないという結果であった⁴⁸⁾. しかし手術可能な食道腺癌を対象としたWalshらの第III相試験では, 術前化学放射線療法 (5-FU/cisplatin, 40 Gy/15 fr) 併用群 (58例) において52例中13例 (25%) にpathological CRが得られており, 手術単独群 (55例) と比較すると, 手術時におけるリンパ節転移頻度が低く (42%, 82%), 中間生存期間 (16ヶ月, 11ヶ月), 3年生存率 (32%, 6%) ともに, 術前化学放射線療法併用群が優れた結果となっている⁴⁹⁾.

現時点においては, 化学放射線療法と三者併用療法との間の直接の比較試験がないために, 化学放射線療法に手術を加えることの意義は不明と言わざるを得ない⁵⁰⁾.

おわりに

限局型食道癌に対する同時併用の化学放射線療法の有用性が, 多くの第II相臨床試験ならびに放射線単独療法と化学放射線療法との間の第III相臨床比較試験で明らかにされている. これらのevidenceは, 限局型食道癌に対する手術優先の従来の考え方に, 見直しの必要性があることを示唆しているものと思われる. 今後の検討課題として, 化学放射線療法と手術療法との間の第III相臨床比較試験の必要性を指摘したい.

文 献

- 1) 富永祐民, 大島 明, 黒石哲生, 他編: がん・統計白書, 罹患/死亡/予後—1999. 篠原出版, 1999, pp 1-148.
- 2) 山田章吾, 高井良尋, 根本建二, 他: 食道癌の放射線治療成績. 日癌治 28: 786-793, 1993.
- 3) 西尾正道, 森田皓三, 山田哲也, 他: 食道癌M0症例の放射線治療成績の全国集計. 日癌治 27: 912-924, 1992.
- 4) Earlam R, Cunha-Melo JR: Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. *Br J Surg* 67: 381-390, 1980.
- 5) Earlam R, Cunha-Melo JR: Oesophageal squamous cell carcinoma: II. A critical review of radiotherapy. *Br J Surg* 67: 457-461, 1980.

- 6) Smalley SR, Gunderson LL, Reddy EK, *et al*: Radiotherapy alone in esophageal carcinoma: current management and future directions of adjuvant, curative and palliative approaches. *Semin Oncol* **21**: 467-473, 1994.
- 7) Heidelberger C, Chaudhari NK, Dannenberg P, *et al*: Fluorinated pyrimidines, new class of tumor-inhibiting compounds. *Nature* **179**: 663-666, 1957.
- 8) D'Angio GJ: Historical perspective. In: John M, Flam M, Legha S, Phillips T eds. *Chemoradiation: An Integrated Approach to Cancer Treatment*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993, pp 3-6.
- 9) Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr: Combined therapy for the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* **17**: 354-356, 1974.
- 10) Cummings BJ, Rider WD, Harwood AR, *et al*: Combined radical radiation therapy and chemotherapy for primary squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer Treat Rep* **66**: 489-492, 1982.
- 11) Flam MS, John M, Lavallo LJ, *et al*: Definitive nonsurgical therapy of epithelial malignancies of the anal canal. *Cancer* **51**: 1378-1387, 1983.
- 12) Richmond J, Seydel HG, Bae Y, *et al*: Comparison of three treatment strategies for esophageal cancer within a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **13**: 1617-1620, 1987.
- 13) Coia LR, Engstrom PF, Paul AR: Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C, and radiation as primary management of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **20**: 29-36, 1991.
- 14) Sakai K, Inakoshi H, Sueyama H, *et al*: Concurrent radiotherapy and chemotherapy with protracted continuous infusion of 5-fluorouracil in inoperable esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **31**: 921-927, 1995.
- 15) Minsky BD, Neuberg D, Kelsen DP, *et al*: Final report of intergroup trial 0122 (ECOG PE-289, RTOG 90-12): phase II trial of neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high-dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **43**: 517-523, 1999.
- 16) Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, *et al*: Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* **281**: 1623-1627, 1999.
- 17) 佐々木武仁: 化学療法併用放射線療法の生物学的基礎. *日放腫会誌* **10**: 195-204, 1998.
- 18) Peters LJ, Withers HR: Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer - the time factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **39**: 831-836, 1997.
- 19) Coia LR: Chemoradiation as primary management of esophageal cancer. *Semin Oncol* **21**: 483-492, 1994.
- 20) Ilson DH, Kelsen DP: Combined modality therapy in the treatment of esophageal cancer. *Semin Oncol* **21**: 493-507, 1994.
- 21) Kok TC, Lanschot JV, Siersema PD, *et al*: Neoadjuvant chemotherapy in operable esophageal squamous cell cancer: Final report of a phase III multicenter randomized trial. (*Abstr.*) *Proc ASCO* **16**: 277, 1997.
- 22) Roth JA, Pass HI, Flanagan MM, *et al*: Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine, and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* **96**: 242-248, 1988.
- 23) Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, *et al*: Preoperative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: A randomized, multicenter study of preoperative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* **16**: 1104-1110, 1992.
- 24) Kelsen DP, Ginsberg R, Qian C, *et al*: Chemotherapy followed by an operation versus operation alone in the treatment of patients with localized esophageal cancer: A preliminary report of intergroup study 113 (RTOG 89-11). (*Abstr.*) *Proc ASCO* **16**: 276, 1997.
- 25) Valerdi JJ, Tajedor M, Illarramendi JJ, *et al*: Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in locally advanced esophagus carcinoma: Long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **27**: 843-847, 1993.
- 26) Keane TJ, Harwood AR, Elhakim T, *et al*: Radical radiation therapy with 5-fluorouracil infusion and mitomycin C for oesophageal squamous carcinoma. *Radiother Oncol* **4**: 205-210, 1985.
- 27) John MJ, Flam MS, Mowry PA, *et al*: Radiotherapy alone and chemoradiation for nonmetastatic esophageal carcinoma — a critical review of chemoradiation—. *Cancer* **63**: 2397-2403, 1989.
- 28) Chan A, Wong A, Arthur K: Concomitant 5-fluorouracil infusion, mitomycin-C and radical radiation therapy in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **16**: 59-65, 1989.
- 29) Seitz JF, Giovannini M, Pasaut-Cesana J, *et al*: Inoperable nonmetastatic squamous cell carcinoma of the esophagus managed by concomitant chemotherapy (5-fluorouracil and cisplatin) and radiation therapy. *Cancer* **66**: 214-219, 1990.
- 30) Poplin EA, Khanuja PS, Kraut MJ *et al*: Chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. *Cancer* **74**: 1217-1224, 1994.
- 31) Ishikura S, Shimizu W, Ogino T, *et al*: Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and fluorouracil for locally advanced esophageal cancer. (*Abst.*) *Proc JASTRO* **9**: 165, 1997.
- 32) Sakai K, Sugita T, Tsuchida E, *et al*: Concurrent chemoradiotherapy using low-dose continuous infusion of 5-fluorouracil for stage II-III esophageal cancer: A 3-year follow-up report. (*Abst.*) *Europ J Cancer* **35**: S146, 1999.
- 33) Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L *et al*: Accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent 5-fluorouracil/cisplatin chemotherapy for locoregional squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: A phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **40**: 1061-1066, 1998.

- 34) Earle J, Gelber R, Moertel C: A controlled evaluation of combined radiation and bleomycin therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **6**: 821-826, 1980.
- 35) Sischy B, Ryan L, Haller D, *et al*: Interim report of EST phase III protocol for the evaluation of combined modalities in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus. (*Abstr.*) *Proc ASCO* **9**: 105, 1990.
- 36) Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, *et al*: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* **326**: 1593-1598, 1992.
- 37) Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, *et al*: Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: Long term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* **281**: 1623-1627, 1999.
- 38) Leichman L, Steiger Z, Seydel HG, *et al*: Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus: A potentially curative approach. *J Clin Oncol* **2**: 75-79, 1984.
- 39) Poplin E, Fleming T, Leichman L, *et al*: Combined therapies for squamous-cell carcinoma of the esophagus, a Southwest Oncology Group Study (SWOG-8037). *J Clin Oncol* **5**: 622-628, 1987.
- 40) Seydel HG, Leichman L, Byhardt R, *et al*: Preoperative radiation and chemotherapy for localized squamous cell carcinoma of the esophagus: A RTOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **14**: 33-35, 1988.
- 41) Urba SG, Orringer MB, Perez-Tamayo C, *et al*: Concurrent preoperative chemotherapy and radiation therapy in localized esophageal adenocarcinoma. *Cancer* **69**: 285-291, 1992.
- 42) Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, *et al*: Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: Final report. *J Clin Oncol* **11**: 1118-1123, 1993.
- 43) Stahl M, Wilke H, Fink U, *et al*: Combined preoperative chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer: Interim analysis of a phase II trial. *J Clin Oncol* **14**: 829-837, 1996.
- 44) Malhaire J-P, Lobat J-P, Lozac'H P, *et al*: Preoperative concomitant radiochemotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: Results of a study of 56 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **34**: 429-437, 1996.
- 45) Bates BA, Detterbeck FC, Bernard SA, *et al*: Concurrent radiation therapy and chemotherapy followed by esophagectomy for localized esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* **14**: 156-163, 1996.
- 46) Keller SM, Ryan LM, Coia LR, *et al*: High dose chemoradiotherapy followed by esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: Results of a phase II study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* **83**: 1908-1916, 1998.
- 47) Raoul J-L, Le Prise E, Meunier B, *et al*: Neoadjuvant chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy with concurrent low-dose chemotherapy for squamous cell esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **42**: 29-34, 1998.
- 48) Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, *et al*: A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* **73**: 1779-1784, 1994.
- 49) Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, *et al*: A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* **335**: 462-467, 1996.
- 50) Blanke CD, Choy H, Leach SD: Combined modality therapy for esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* **7**: 15-23, 1997.

要旨：手術および放射線治療の立場から報告される食道癌の生存率は幅広い値を示すが、多数の報告を平均すると、手術でも放射線治療でも5年生存率は6%程度に過ぎない。近年登場したNACと手術との併用は、NACによる直接効果としてPR以上の効果が認められるものの、延命効果は期待できないようである。しかし化学療法と放射線の同時併用は、放射線単独療法に比較して生存率の明らかな向上をもたらすことが、多くの第II相、第III相臨床試験で明らかにされており、このことが食道癌治療に関する最近の最大の進歩と言えよう。一方、化学放射線療法と手術との併用（三者併用療法）が手術単独を上回る成績をもたらすか否か、まだ明確な結論は得られていない。また、化学放射線療法に手術を加えることの意義も明確ではない。これからの検討課題として、限局型食道癌の治療の第一選択を手術とすべきか、化学放射線療法とすべきかを明らかにするための、よくデザインされた臨床比較試験が必要と考える。