

術前 DCF 療法が著効した食道原発内分泌細胞癌の 1 切除例

前田直見*, 白川靖博, 國府島 健, 大原利章,
田邊俊輔, 野間和広, 櫻間教文, 藤原俊義

岡山大学病院 消化管外科

Complete response of primary esophageal endocrine cell carcinoma resected after neoadjuvant chemotherapy with docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil

Naoaki Maeda*, Yasuhiro Shirakawa, Takeshi Koujima, Toshiaki Ohara,
Shunsuke Tanabe, Kazuhiro Noma, Kazuhumi Sakurama, Toshiyosi Fujiwara

Department of Gastroenterological Surgery, Okayama University Hospital, Okayama 700-8558, Japan

Esophageal endocrine cell carcinoma is extremely rare. We report a case of esophageal endocrine cell carcinoma showing histological complete response to neoadjuvant chemotherapy with docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (DCF). A 66-year-old man had been experiencing epigastralgia, and a type 2 tumor in the thoracic part of esophagus was detected by upper endoscopy. The biopsy showed endocrine cell carcinoma. PET/CT, endoscopy and an esophagogram showed that the patient had a 70-mm scaled type 2 tumor in the middle thoracic esophagus, and they also revealed lymph node metastases (no. 106recR). We diagnosed a cT3cN1cM0 cStage III tumor. With two courses of DCF treatment, both the primary tumor and lymph node metastases showed a partial response. We performed a subtotal esophagectomy with three-field lymph node dissection. The pathological examination of the resected specimens revealed no malignant cells in the esophagus or lymph nodes, and we concluded that the pathological effect of the DCF treatment was Grade 3.

キーワード：食道癌 (esophageal cancer), 内分泌細胞癌 (endocrine cell carcinoma), DCF 療法 (DCF treatment)

はじめに

日本食道学会の Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2003によれば食道内分泌細胞癌 (小細胞型) は食道癌の0.6%とされる非常にまれな疾患であり, その予後は不良とされている¹⁻³⁾. 本疾患の治療は, 手術のみならず化学療法を含めた集学的な治療が必要とされている^{4,5)}. 今回, docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil 三剤併用の術前化学療法 (DCF 療法) が著効した胸部食道内分泌細胞癌 (小細胞型) の 1 切除例を経験したので報告する.

症 例

患 者：66歳, 男性

主 訴：心窩部痛

生活歴：喫煙 20本×40年, 飲酒 ビール350ml/日.

既往歴：高血圧 (内服加療中).

現病歴：心窩部痛のためかかりつけ医を受診し, 上部消化管内視鏡検査を受け, 胸部食道に半周性の 2 型病変を指摘された. 生検で低分化扁平上皮癌または小細胞癌と診断され, 精査加療目的に当科に紹介となった.

初診時現症：身長165.0cm, 体重71.2kg. 頸部から鎖骨上窩リンパ節は触知せず.

初診時検査所見：貧血は認めず, 肝腎機能等の生化学検査異常も認めなかった. 腫瘍マーカーは SCC 1.3ng/ml, CEA 1.77ng/ml, NSE 12.48ng/ml, ProGRP 34.9pg/mlといずれも正常値であった.

上部消化管造影検査 (UGI) 所見：胸部中部食道 (Mt) 左一前壁に, 70mm大の周堤隆起明瞭な 2 型病変を認めた (図 1 A).

上部消化管内視鏡検査 (EGD) 所見：切歯より 25cm~33cm の食道左一前壁に半周性の 2 型病変を認めた (図 2 A). 口側には 1 型様の隆起部分もあり, 特殊型を疑う形状であったため, 同部位の生検を施行した. 生検組織は HE 染色にてクロマチン濃度の上昇した N/C 比の高い異型細胞の増殖を認め, また免疫染色では synaptophysin 陽性であった (図 3). 以上より, 内分泌細胞癌 (小細胞型) と診断された.

平成25年12月19日受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7257 FAX：086-221-8775

E-mail：p41n53io@cc.okayama-u.ac.jp

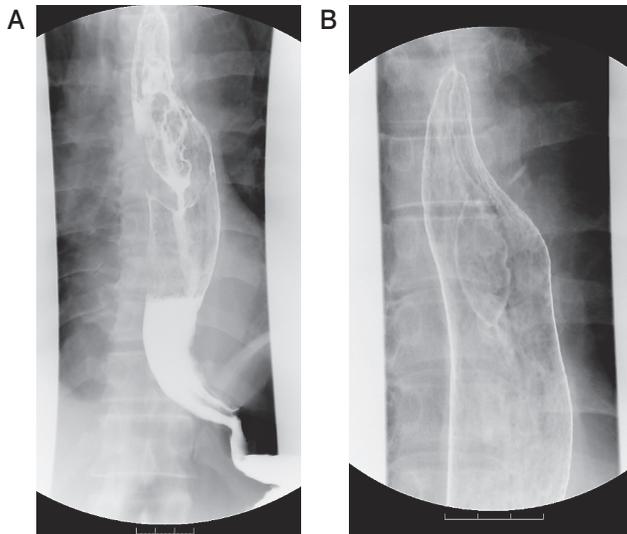


図1 上部消化管造影検査
 治療開始前 (A)：胸部中部食道の左壁から前壁にかけて、70mm長の潰瘍性病変を認めた。口側には1型様の隆起も認めた。DCF療法2コース施行後 (B)：治療による縮小効果を認めたが、胸部中部食道の前壁に潰瘍性病変の残存を認めた。

造影CT検査所見 (図4)：胸部中部食道に壁肥厚を認め、左主気管支と広く接しているものの、明らかな浸潤は認めなかった。またNo.106recRリンパ節は13mmと腫大を認めた。
PET/CT検査：胸部中部食道にSUV max = 12.12のFDG異常集積を認めた。No.106recRリンパ節にもSUV max = 3.86のFDG異常集積を認めた。その他に転移を疑う所見は認めなかった。

以上より、胸部食道内分泌細胞癌 (小細胞型) cT3 cN1 cM0：cStage IIIと診断した。明らかな遠隔転移を認めないことから、通常の食道癌と同様に、術前補助化学療法2コースの後、手術の方針とした。化学療法は、docetaxel (70mg/m²：第1日目)、cisplatin (70mg/m²：第1日目) および5-fluorouracil (70mg/m²：第1～5日目) の三剤を併用した化学療法 (以下、DCF療法) を施行した。1コース終了後2週間で中間評価目的にEGD及び造影CT検査を施行した。EGDでは胸部食道の病変は全体に縮小傾向であった。造影CT検査でも原発巣及びNo.106recRリンパ節共に縮小傾向であり、新たな転移性病変も認められなかった。化学療法効果ありと判断し、予定通り2コース目を施行した。

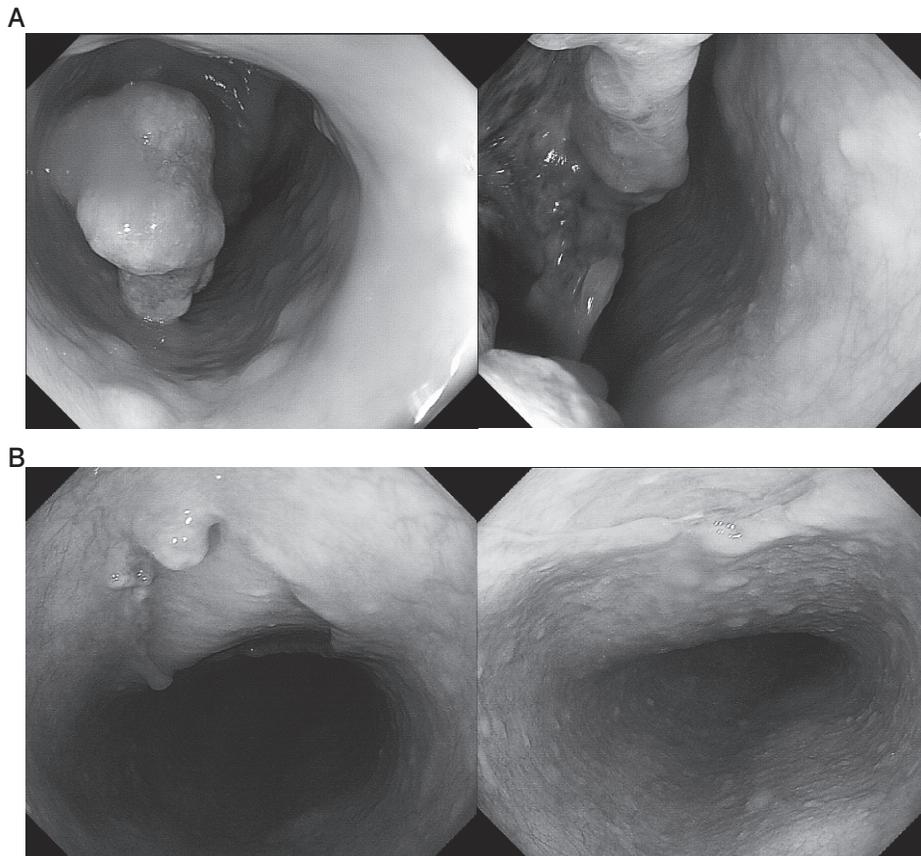


図2 上部消化管内視鏡検査
 治療開始前 (A)：切歯25cm～33cm左壁から前壁にかけて2型病変を認めた。口側周堤は1型様に隆起していた。DCF療法2コース後 (B)：治療による縮小効果を認めたが、切歯25cm～29cm前壁に2型病変の残存を認めた。

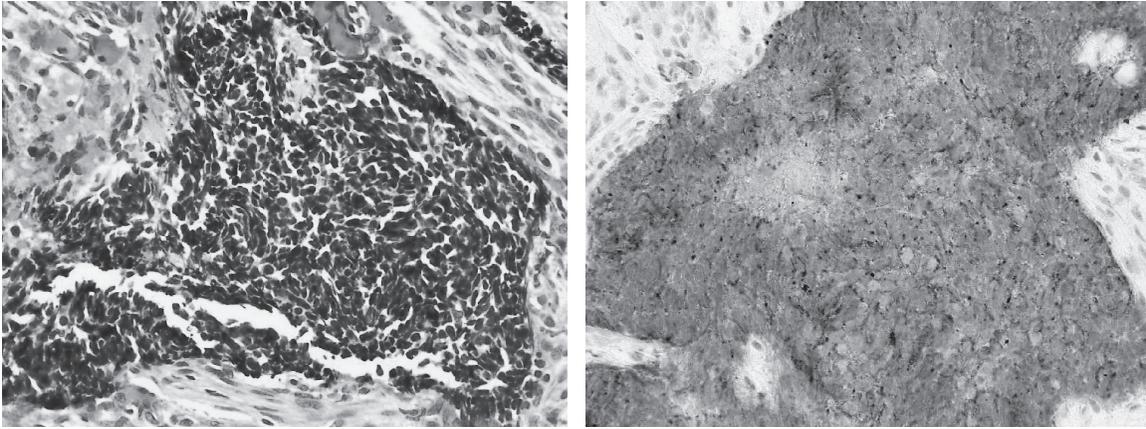


図3 生検標本組織
クロマチン濃度の上昇したN/C比の高い異型細胞の増殖を認めた(左図)。免疫染色で、synaptophysin陽性であった(右図)。

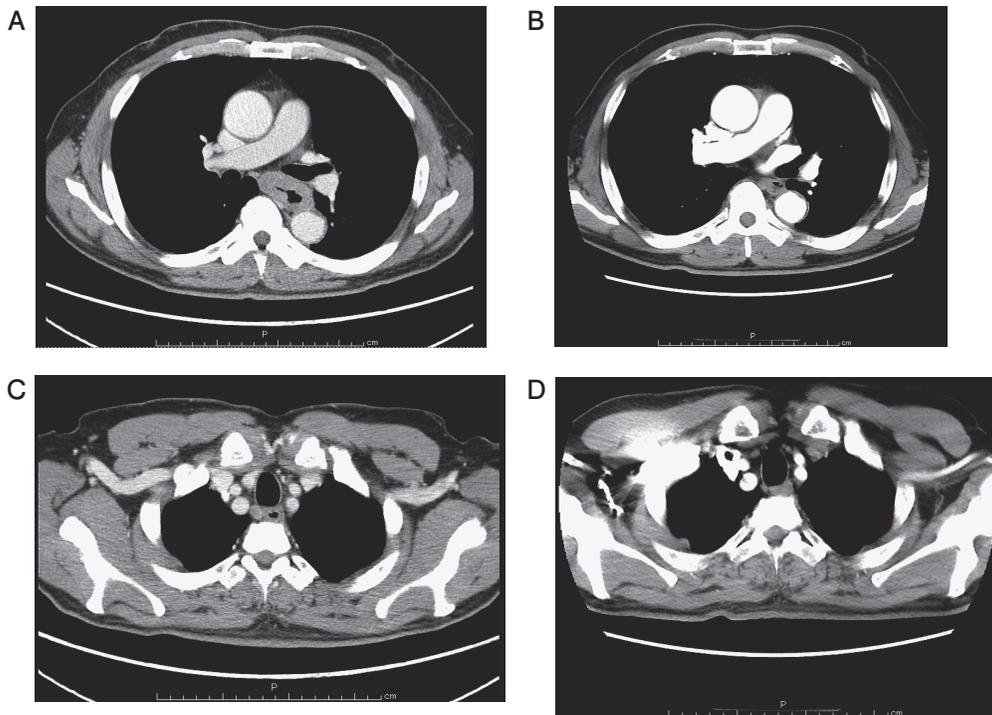


図4 造影CT検査
治療開始前では胸部中部食道の壁肥厚を認め、左主気管支に広く接していたが、明らかな浸潤の所見は認められなかった(A)。DCF療法2コース施行後、原発巣の縮小を認めた(B)。治療開始前ではNo.106recRリンパ節が13mmと腫大していた(C)が、DCF2コース施行後には4mmまで縮小していた(D)。いずれも治療開始前にはPET/CTでFDG異常集積を認めた。

2コース目終了後3週間で画像的な評価を施行した。UGI検査では胸部中部食道の前壁に境界明瞭な潰瘍性病変を認めるが、縮小していた(図1B)。EGD検査でも病変はさらに縮小し、浅い潰瘍となっていた(図2B)。造影CT検査でも原発巣及びNo.106recRリンパ節ともにさらに縮小しており、新たな転移性病変も認められなかった(図4)。RECISTに準じた効果判定でpartial responseであり、切

除可能と判断した。

化学療法導入9週間後に手術を施行した。手術は、腹臥位胸腔鏡下食道亜全摘、用手補助的腹腔鏡下胃管作製、3領域リンパ節郭清、胸骨後経路再建、頸部吻合を施行した。**切除肉眼標本**：胸部中部食道に40×20mmの2型の浅い潰瘍性病変を認めた(図5)。

組織所見：潰瘍部では加療による影響と考えられる線維化

とヘモジデリンの沈着を認めるものの、viableな腫瘍細胞は認められず、Grade3と判定した(図6)。また、治療開始前に転移を疑ったNo.106recRリンパ節を含め、郭清したリンパ節全てに腫瘍細胞の転移を認めなかった。

考 察

食道内分泌細胞癌(小細胞型)は、食道癌取扱い規約第10版において、従来の未分化癌の中で内分泌細胞への分化を示すものと定義されており、chromogranin A, synaptophysin, neural cell adhesion molecule-1などの神経内分泌細胞のマーカーが陽性となる。食道癌の0.6%とされる非常にまれな腫瘍であり¹⁾、その治療成績は5年生存率9%、50%生存期間6ヶ月と不良である⁶⁾。頻度が少なく予後不良であるが故に治療の評価が困難であり、集学的な治療が必要であるという意見が多いものの、標準的治療は現在のところ定まっていない。

まず、本疾患に対する手術適応についてはいまだ議論が多いところである。杉浦らの報告⁶⁾によると、食道小細胞癌の遠隔転移のない限局型では手術も含めた集学的治療群

の予後が最も良好とされている。橋田ら⁷⁾の報告でも、本邦の食道小細胞癌の長期生存例は手術を含めた集学的治療例が多いが、必ずしも限局期の症例ではない。また、手術ではなく放射線治療が施行された症例を検討した報告もあり、その有効性が示唆されている^{8,9)}。(化学)放射線療法後の再発や化学療法に対する耐性獲得も考慮すると、局所制御の観点からは手術療法の重要性は高いと考えられる。当科でも遠隔転移がなく根治切除可能な症例については、集学的治療における手段として手術を適応してきた。当科において手術を施行した食道小細胞癌は本例の他に3例あるが、手術時に胃転移を認めた1例以外は、術後2年以上無再発で経過している。

化学療法に関してもその必要性は認識されているものの、レジメンについては一定していない。肺の小細胞癌に準じて、CDDP/CPT-11療法やCDDP/VP-16療法の効果があったとする報告が見られる^{7,10-12)}が、十分なevidenceには至っていない。本例においては、現在我々が高度進行食道扁平上皮癌に対して積極的に施行しているDCF療法を選択した。1コース終了後の画像評価で効果不十分であればレジメン変更や放射線治療の追加も検討する方針としていたが、画像上縮小効果を認めたため、予定通り2コース目を行った。2コース終了後の画像評価で潰瘍性病変は残存しており、腫瘍細胞も遺残しているものと考えていたが、組織学的には腫瘍細胞は消失していた。Cisplatin及び5-fluorouracilを併用するFP療法にdocetaxleを加えたDCF療法は、胃癌や頭頸部癌領域でFP療法を上回る治療成績が報告されており、高度進行食道扁平上皮癌に対する術前補助化学療法としても徐々に広まってきている¹³⁾。当科における2コース施行後の奏効率は57.1%であり、FP療法の奏効率23.8%と比較して良好な成績である。医中誌で「食道内分泌細胞癌」、「DCF療法」で検索した結果でも、該当する報告は認められなかった。当科でも食道内分泌細胞癌に対するDCF療法の経験はまだ1例のみであり、長期的な観察もできていない。予後も含めた十分な検討が必要であるが、本例の組織学的効果判定Grade3という結果から、DCF療法が食道内分泌細胞癌に対する一つの治療選択肢となる可能性が示唆された。

結 語

術前DCF療法が著効した食道内分泌細胞癌の1切除例を経験したので報告した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本例の病理組織学的所見の御指導を頂いた岡山大学病院病理部、田中健大先生に深謝申し上げます。

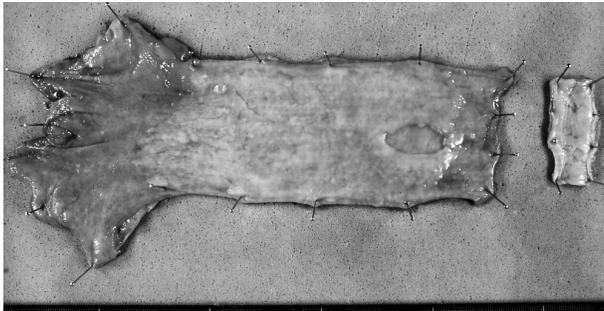


図5 切除標本肉眼所見
胸部中部に浅い潰瘍性病変を認めた。

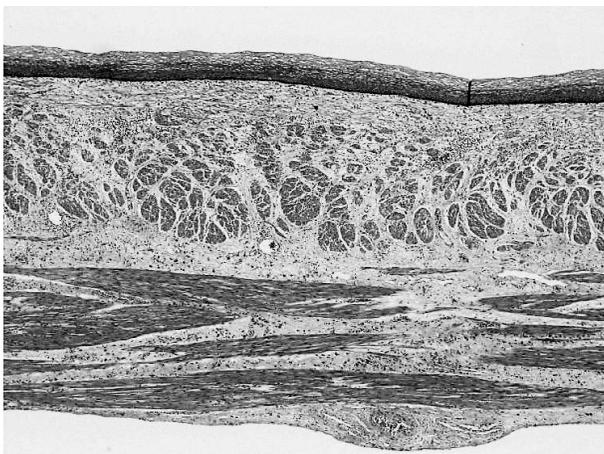


図6 切除標本組織所見
潰瘍部では加療による影響と考えられる線維化とヘモジデリンの沈着を認めるものの、viableな腫瘍細胞は認められず。

文 献

- 1) Ozawa S, Tachimori Y, Baba H, Fujishiro M, Matsubara H, Numasaki H, Oyama T, Shinoda M, Takeuchi H, Tanaka O, Teshima T, Udagawa H, et al. : Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2003. *Esophagus* (2011) 8, 9-29.
- 2) Wu Z, Ma JY, Yang JJ, Zhao YF, Zhang SF : Primary small cell carcinoma of esophagus : report of 9 cases and review of literature. *World J Gastroenterol* (2004) 10, 3680-3682.
- 3) Hosokawa A, Shimada Y, Matsumura Y, Yamada Y, Muro K, Hamaguchi T, Igaki H, Tachimori Y, Kato H, Shirao K : Small cell carcinoma of the esophagus. Analysis of 14 cases and literature review. *Hepatogastroenterology* (2005) 52, 1738-1741.
- 4) Ohmura Y, Takiyama W, Mandai K, Doi T, Nishikawa Y : Small cell carcinoma of the esophagus : a case report. *Jpn J Clin Oncol* (1997) 27, 95-100.
- 5) Koide N, Hiraguri M, Kishimoto K, Nakamura T, Adachi W, Miyabayashi H, Terai N, Amano J : Small cell carcinoma of the esophagus with reference to alternating multiagent chemotherapy : report of two cases. *Surg Today* (2003) 33, 294-298.
- 6) 杉浦功一, 小澤壯治, 北川雄光, 岡本信彦, 清水芳政, 矢野和仁, 北島政樹 : 食道小細胞癌の1切除例と文献報告例の検討. *日消外会誌* (2004) 37, 123-129.
- 7) 橋田秀明, 小室一輝, 岩代 望, 大原正範, 北島滋郎, 近藤 哲 : 手術と化学療法により長期無再発生存中の食道小細胞癌の1例. *日臨外会誌* (2007) 68, 1932-1936.
- 8) Yamashita H, Nakagawa K, Asari T, Murakami N, Igaki H, Okuma K, Ohtomo K : Concurrent chemoradiation alone with curative intent for limited-disease small-cell esophageal cancer in nine Japanese patients. *Dis Esophagus* (2009) 22, 113-118.
- 9) Atsumi K, Shioyama Y, Nomoto S, Ohga S, Toba T, Sasaki T, Kunitake N, Yoshitake T, Nakamura K, Honda H : Chemoradiation for small cell esophageal carcinoma : report of 11 cases from multi-institution experience. *J Radiat Res* (2010) 51, 15-20.
- 10) 後藤利博, 渡部宏嗣, 川上高幸, 渡邊雅史, 中野健太郎, 高井敦子, 北澤絵里子, 佐藤新平, 田島康夫, 水口國雄, 菊池健太郎, 宮川 浩 : イリノテカンとシスプラチンの併用化学療法が著効した進行食道小細胞癌の1例. *日消誌* (2007) 104, 1204-1211.
- 11) 工藤啓介, 土居浩一, 緒方健一, 平野祐一, 大地哲史 : 集学的治療により長期生存を得た食道小細胞癌の1例. *癌と化療* (2010) 37, 2403-2405.
- 12) 佐野 淳, 菊池順子, 小林義輝, 田口 洋, 横山宗伯 : 食道内分泌細胞癌の1切除例. *日消外会誌* (2008) 41, 1898-1903.
- 13) 柴田智隆, 片田夏也, 根本昌之, 三重野浩朗, 山下継史, 桜本信一, 菊池史郎, 渡邊昌彦 : 切除可能食道癌に対する術前補助化学療法 - JCOG9907からDCF療法へ -. *日外科系連会誌* (2012) 37, 680-685.