

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本高齢消化器病学会誌 (2013.03) 15巻2号:43~47.

高齢者食道癌に対する化学放射線療法の治療成績

田邊 裕貴, 伊藤 貴博, 堂腰 達矢, 坂谷 慧, 田中 一之, 安藤 勝祥, 野村 好紀, 嘉島 伸, 富永 素矢, 稲場 勇平, 岡本 耕太郎, 藤谷 幹浩, 高後 裕

高齢者食道癌に対する 化学放射線療法の治療成績

旭川医科大学 消化器・血液腫瘍制御内科学講座

田邊裕貴、伊藤貴博、堂腰達矢、坂谷 慧、田中一之、安藤勝祥、野村好紀
嘉島 伸、富永素矢、稲場勇平、岡本耕太郎、藤谷幹浩、高後 裕

索引用語 頭頸部癌、化学療法、根治照射、扁平上皮癌

要 旨 食道癌は悪性度が高く治療困難な癌のひとつであるが、積極的な治療効果向上の努力の結果、外科手術、内視鏡治療、化学放射線治療がめざましく進歩してきた。食道癌の特徴のひとつとして高齢者に多く発生することがあげられる。治療の問題点として、リンパ節郭清や再建臓器の点で外科手術の侵襲がきわめて高いことがあげられる。しかし、食道癌は他の消化器癌に比較して抗癌剤や放射線の感受性が高く、積極的に化学放射線療法が選択されることが多い。1998年1月から2011年12月までに筆者らが化学放射線療法を実施した高齢者食道癌症例を集計し、その効果と長期予後について検討した。

化学放射線療法を行った45症例(55～81歳)のうち、65歳以上の高齢者は26症例(57.8%)みられた。高齢者食道癌の進行度別内訳は、stage I 6例、stage II 3例、stage III 8例、stage IV 9例で、外科切除可能と考えられるstage III以下の症例が17例含まれていた。放射線療法は54～66 Gyの線量で、化学療法は5-FU/CDDPが多く、23例で治療が完遂できた。全生存期間の中央値は30.1か月であり、治療効果がCRに至った14例(56.0%)の生存期間は100.5か月であった。

高齢者の食道癌患者は化学放射線療法を実施されることが多く、治療効果は良好であった。PR、SD症例は食道癌の再発により死亡していたが、CR症例は長期予後が得られた。高齢者食道癌においても化学放射線療法を実施する際にはCRを目指して積極的に治療することが重要と考えられた。

はじめに

食道癌のリスクファクターは、飲酒、喫煙歴を有する高齢の男性であり、近年の平均寿命の延長に伴い高齢食道癌患者に遭遇する機会は増えている。食道癌治療において、化学放射線療法は非外科的治療を行う場合の標準的な治療と

して位置づけられている。治療のプロトコールとして、5FUとCDDPによる化学療法に同時性放射線照射を50～60 Gy併用することが一般的である¹⁾。高齢の食道癌患者では、外科治療が可能な症例でも外科切除を選択せずに食道温存を希望されることが多く、集学的な治療が行わ

れていることが現状である²⁾。著者らが高齢食道癌患者に対して化学放射線治療を行ってきた結果を報告する。

対象と方法

1998年1月から2011年12月までの間に旭川医科大学病院第3内科にて同時性化学放射線療法を実施した食道癌は45症例(表1)あり、65歳以上の高齢者は26症例(57.8%)で、65歳未満は19症例であった。高齢者食道癌では男性が24例、女性が2例と男性に多く、平均は70.2歳で最高齢は81歳であった。T1は8例、N1は8例、Stage Iが6症例で、臨床病期Stage IからⅢの手術可能と考えられる症例が17例含まれていた。

化学放射線療法に関して、実施された化学療法の内訳は、FP療法が20例、low dose FP療法が1例、5-FU/CDGP療法が1例で、多くは2剤併用療法が選択されていた。照射線量は54～66 Gyであった。

高齢者26症例について、治療完遂率、全生存期間、無増悪生存期間を集計し、治療効果別の生存期間を算出した。また、死因と経過観察中に生じた晩期合併症について解析を行った。さらに、同時期に治療を行った65歳未満の患者群の臨床的背景や治療成績と比較し、高齢食道癌患者の特徴の抽出を試みた。生存率曲線はKaplan-Meier法を用いて、統計学的な検定にはlogrank testを用いた。

結果

1) 放射線化学療法が実施された高齢者食道癌患者の臨床的特徴について

65歳以上の高齢者食道癌患者(高齢者群)と65歳未満の患者(非高齢者群)の背景を比較した(表1)。両群ともに男性が多数であった。T1症例は高齢者群の8例(30.8%)、非高齢者群の1例(5.3%)にみられた。Stage I症例はそれぞれ6例(23.1%)と0例(0%)で、stage I～Ⅲ症例をあわせると17例(65.4%)と10例(52.6%)

表1 高齢者群と非高齢者群の背景

	65歳以上	65歳未満
性別(M:F)	24:2	17:2
年齢(y)	70.2(-81)	59.3(54-)
臨床所見		
T(1:2:3:4)	8:0:10:8	1:2:8:8
N(1:2:3:4)	8:7:1:3	11:1:3:1
M(0:1)	24:2	17:2
Stage(I:II:III:IV)	6:3:8:9	0:2:8:19

であった。通常は手術適応とみなされるstage I～Ⅲ症例において、高齢者群で外科切除が選択されなかった理由は、頭頸部癌の合併が5例、胃癌術後が3例、肝疾患の合併が2例、患者の希望は2例、その他の悪性腫瘍、神経筋疾患、脳血管障害が1例ずつであった。加齢に伴う既往症・合併疾患の増加が食道癌外科切除を困難にしていた。

2) 高齢食道癌患者の治療経過について

高齢者群では、治療完遂率は88.5%であり、3症例で治療が中断された。そのうち2例は放射線療法を中止し、その理由は1例が脳膿瘍の発症、1例が上大静脈血栓に対してステントを挿入したためであった。その他の1例は化学療法による急激な腎機能障害のためFP療法を中止、放射線療法単独を継続した。一方、非高齢者群では、局所進行のためステントを挿入した1例を除く全症例で治療が完遂され、治療完遂率は94.7%であった。

3) 治療成績と長期予後について

高齢者群では、全生存期間の中央値は30.1か月で、5年生存割合は31.8%であり、無増悪生存期間の中央値は13.6か月、5年無増悪生存割合は24.2%であった(図1)。一方、非高齢者群は全生存期間24.0か月と無増悪生存期間10.5か月で、高齢者群で生存期間が長いものの優位差はなかった(それぞれ $p = 0.37$ 、 $p = 0.24$)。

高齢者群の臨床病期別にみると、stage Iの生存期間中央値は100.5か月、stage IIは50.7か月、stage IIIは30.1か月、stage IVは13.4か月と

病期が進行するに従い予後が悪化する傾向にあった ($p < 0.05$)。治療後の効果判定が可能であった25例のうち、CRは14例 (56.0%)、PRは9例 (36.0%)、SDは2例 (8.0%) で、奏効割合は92%と良好であった。各群の生存期間中央値は100.5か月、13.1か月、13.7か月であり、CR群は長期の生存期間が得られた ($p < 0.01$)。

治療後の経過が明らかな症例のうち再発による原病死は10例みられ、CR群で1症例、PR群は7例、SD群は2例であった。他病死は2例で、化学放射線治療によりCRに至っていたが、既往症の頭頸部癌が増悪して死亡したものであった。治療6か月以後にみられた晩期合併症は、肺炎、心膜炎、食道狭窄が1例ずつあり、食道癌根治例でも化学放射線治療の副作用によるQOLの低下がみられた。

考 察

本邦の総務省統計局では65歳以上を高齢者としている³⁾ことから、本論文では65歳以上の食道癌患者を高年齢者食道癌として検討した。食道癌は60代から70代に好発年齢があり、当科でも放射線化学療法を行った食道癌の過半数が高齢者であった。加齢に伴い循環器、呼吸器、肝、腎などの重要臓器の機能低下により外科手術が困難になることが指摘されており⁴⁾、その

ような高齢食道癌症例に対する化学放射線療法の治療成績を向上させることは喫緊の課題と考えられる。筆者らは、当科における高齢者食道癌の治療成績を集計し、その課題を抽出することを試みた。

当科で化学放射線療法を施行した高齢食道癌患者の背景因子で特徴的なものは、①病変の進行度に関して、表在癌を含むstage I～Ⅲの病変が多く認められたこと、②頭頸部や胃などの隣接臓器の多発癌の治療後のために外科的治療が実施されなかったことがあげられよう。①のように高齢者の癌が早い段階で発見された理由は、高齢者の癌の進行が若年者よりも遅いという俗説を支持するものではない。本検討対象の高齢食道癌症例は病期がstage I～Ⅳと一律ではないため、既報との比較は困難であるが、5年生存割合は31.8%とけっして癌の進行速度は緩やかではない。当科症例が早い段階で発見された理由として、他臓器癌患者のスクリーニング検査のため内視鏡検査を施行していることがあげられよう⁵⁾。食道癌の典型的な症状が出現する前に、高齢者に対しても積極的に内視鏡検査を施行することで、早い段階の食道癌を発見している。その症例の中には②に含まれるような、食道亜全摘術+胃管再建の標準的的外科治療を選択することが困難な症例がみられた。当

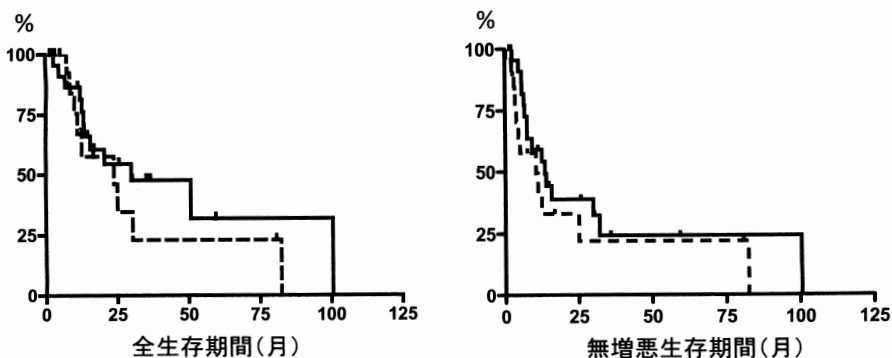


図1 化学放射線治療を実施された高齢者食道癌患者の生存期間

化学放射線治療を施行された高齢者食道癌患者26症例 (実線) と非高齢者食道癌患者19症例 (点線) の生存期間曲線を、Kaplan-Meier法を用いて作製した。高齢者群の全生存期間中央値は30.1か月 (左図)、無増悪生存期間中央値は13.6か月 (右図) であった。非高齢者群と統計学的有意差は認めなかった ($p = 0.36$, $p = 0.24$)。

科における基本的な治療方針は、局所進行食道癌と他臓器転移食道癌のうち治療で予後の改善が期待できる症例を化学放射線療法の対象として、stage I b、II、および、T4を除くstage III症例には外科手術を第1選択としている。しかし、高齢者食道癌においては個々の症例ごとに適応を検討する必要がある。本検討において、他臓器癌の合併が高齢者食道癌治療における課題のひとつであることが示された。他臓器癌による死亡症例も少なからずみられたため、長期予後を得るには食道癌の根治だけでなく他臓器癌コントロールも配慮すべき課題である⁶⁾。

高齢者群における治療完遂率は88.5%であり、治療中断に至った症例があったことは高齢者食道癌治療の2つめの課題といえよう。脳腫瘍や血栓症、腎機能障害により予定された化学放射線治療が完遂できなかった症例があった。加齢に伴う基礎疾患の併存やPerformance Status (PS) の低下、免疫能の低下などが想定されるため、化学放射線療法を実施するには十分な治療前評価や化学療法剤選択の検討が必要なことはいままでもない。

本検討では化学放射線治療を実施された高齢者食道癌の生存期間中央値は30か月と、非高齢者群と同等以上の有効性が認められたが、両群の背景が異なるため図1に示したような比較の解釈には注意が必要であろう。高齢者群には臨床病期がI、II期と早期の群が含まれておりそれらの予後はきわめて良好で、治療によりCRの治療効果が得られた症例では生存期間の中央値が100か月と良好な予後を得ることができた。治療による長期予後を改善させるためには、CRを目指した治療法を選択することが重要と考えられる。食道癌の化学放射線療法のレジメの選択は限られており、現在の標準治療であるFP療法でCRに至る症例に関しては予後が期待できる。しかし、高齢者に対する放射線併用FP療法ではCR率は56%にとどまり、PRまたはPD症例をCRに導入する新たな化学療法剤の選択を検討する余地がある。また、増悪後の2次

治療について標準治療は定まっておらず¹⁾、分子標的治療の適応拡大も期待されているところである⁷⁾。この2次治療の問題点は高齢者に特有の問題点ではなく、食道癌治療全体にかかる課題である。

最近では食道癌治療の長期予後が得られるに伴い、化学放射線療法後の晩期合併症の問題が指摘されつつあるが、高齢者食道癌患者における特有の晩期合併症の有無についてはさらなる症例の蓄積が必要である⁸⁾。

まとめ

高齢者食道癌患者に対する化学放射線療法の結果を解析した結果、抽出された問題点として、① 高齢者食道癌患者には他臓器癌が合併し、手術を選択できない症例が多いこと、② 高齢に伴う臓器障害や合併疾患を考慮して、化学放射線療法の副作用軽減に努めなければならないこと、があげられた。それらのデメリットを配慮したうえで、高齢者であってもCRを目指した化学放射線療法を積極的に実施することが重要と考えられた。

文 献

- 1) 食道癌診断・治療ガイドライン2012年4月版、日本食道学会編、金原出版
- 2) Kato H, Nakajima M. Multimodal treatment for esophageal cancer in elderly patients. *Esophagus*. 2011; 8(1): 71-7
- 3) <http://www.stat.go.jp/data/topics/pdf/topics63.pdf>
- 4) 千野 修、幕内博康、島田英雄、他. 高齢者食道癌の臨床的特徴および治療上の問題点と対策に関する検討. *胃と腸* 47(12): 1755-68, 2012
- 5) Tanabe H, Yokota K, Shibata N, et al. Alcohol consumption as a major risk factor in the development of early esophageal cancer in patients with head and neck cancer. *Intern Med*. 2001; 40(8): 692-6
- 6) Sato Y, Motoyama S, Maruyama K, et al. A second malignancy is the major cause of death among thoracic squamous cell esophageal cancer patients negative for lymph node involvement. *J Am Coll Surg*. 2005 Aug; 201(2): 188-93
- 7) Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus

cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol.* 2009; 20(10): 1667-73

8) Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A, et al. Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol.* 2003; 21(14): 2697-702

Results of chemoradiation therapy for the elderly patients with esophageal cancer

Hiroki Tanabe, Takahiro Ito, Tatsuya Dokoshi, Kei Sakatani, Kazuhiro Tanaka, Katsuhiko Ando, Yoshiki Nomura, Shin Kashima, Motoya Tominaga, Yuhei Inaba, Kotaro Okamoto, Mikihiro Fujiya, Yutaka Kohgo

Divisions of Gastroenterology and Hematology/Oncology,
Department of Medicine, Asahikawa Medical University

Abstract

Esophageal cancer is one of the most aggressive and non-curative cancers, but an every endeavor to improve the outcome brought the progression in surgery, endoscopic resection, and chemoradiation therapy (CRT). One of the features of the esophageal cancer is occurrence in elderly person. The problem of the therapy is heavy burden in surgical treatment for lymph node resection and organ reconstruction of the removed esophagus. Although, esophageal carcinoma is sensitive to anticancer drugs and irradiation, therefore the CRT is frequently chosen for the treatment of patients with esophageal cancer. We selected esophageal cancer patients treated with CRT in Asahikawa Medical University from Jan 1998 to Dec 2011 and analyzed the outcome of the patients and efficacy of the therapy.

The patients undergone CRT was 45 cases (ranged from 55 to 81 years old), including 26 elderly patients aged 65 and above. Number of the elderly patients in each clinical stage was 6 in Stage I, 3 in Stage II, 8 in Stage III, and 9 in Stage IV, showing 17 cases Stage III or less. In the regime of CRT, 54 to 60 Gy of irradiation and 5-FU/CDDP was chosen, and eventually 23 cases were completed. The median of overall survival was 30.1 months and the mean survival of 14 patients (56.0%) reached complete remission (CR) was 100.5 months.

Elderly patients with esophageal cancer commonly underwent CRT and a satisfying therapeutic effect was observed. CR cases obtained prolonged survival, though patients with partial response (PR) and stable disease (SD) were dead for progression of esophageal cancer. We conclude that active treatment toward CR for esophageal cancer is important even when elderly patients undergo CRT.