

Title	食道癌に対する放射線治療と化学療法 (Cisplatin, Methotrexate, Peplomycin)の併用による 一次効果の検討
Author(s)	加賀美, 芳和; 桜井, 智康; 西尾, 正道 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(9), p. 1172- 1176
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16654
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

食道癌に対する放射線治療と化学療法（Cisplatin, Methotrexate, Peplomycin）の併用による一次効果の検討

国立札幌病院北海道がんセンター放射線科

加賀美芳和 桜井 智康 西尾 正道 成松 直人

国立函館病院放射線科

齋 藤 明 男

（昭和63年2月1日受付）

（昭和63年3月15日最終原稿受付）

Combined Radiotherapy and Chemotherapy (Cisplatin, Methotrexate, and Peplomycin) for Esophageal Cancer

Yoshikazu Kagami, Tomoyasu Sakurai, Masamichi Nishio,
Naoto Narimatsu and Akio Saitoh*

Department of Radiology, Sapporo National Hospital, Hokkaido Cancer Center

*Department of Radiology, Hakodate National Hospital

Research Code No. : 605.5

Key Words : Esophageal cancer, Radiotherapy, Chemotherapy

Twenty-two patients with squamous cell carcinoma of the esophagus were treated with radiotherapy and with three drugs combination of cisplatin, methotrexate and peplomycin.

The patients population consisted of 20 males and 2 females with a median age of 63 year old (range 48—74 yo). All patients had loco-regional disease (UICC (1978) stage 2: 4 patients, stage 3: 6 patients and stage 4: 12 patients). No patients had received previous treatment.

The overall objective response rate was 100% (complete responders were 6 patients (27%) and partial responders 16 patients (73%)). Survival rate at 2 years was 17% (stage 2 was 75%, and stage 3 and 4 was 0%).

Major toxic effects were myelosuppression, radiation pneumonitis and severe esophagitis.

はじめに

食道癌の治療は手術、放射線の単独あるいは併用による治療が主であるが、診断時にすでに進行例が多いこともありその治療成績は5年生存率で手術例で20%前後、放射線治療例で1%から20%と芳しいものではない¹⁾。

化学療法は以前は食道癌への効果は期待できなかったが、Cisplatinの導入以来、奏効率の上昇はめざましい。我々は先に食道癌に対して Cisplatin (CDDP), Methotrexate (MTX), Peplomycin (PEP) の3剤を投与した報告をした²⁾。これによ

り complete response (CR) はみられなかったが、56%の比較的高い奏効率が得られた。放射線治療とこの regimen を組み合わせることにより従来の放射線治療よりも優れた治療成績を上げ得るか否かを検討した。まだ観察期間も短く、症例数も少ないので結論は出し得ないが、治療終了時点で腫瘍の縮小程度について検討したので報告する。

対象症例 (Table 1)

遠隔臓器転移のない初回治療例22例が今回の検討対象である。病理組織は全例扁平上皮癌であ

Table 1 Characteristics of patients

1. Sex : Male 20, Female 2
2. Age : Range 48-74yo
Median 63yo
-49yo 2
-59 6
-69 12
-79 2
3. Performance Status
Grade 0 2
1 14
2 3
3 3
4 0
4. Primary disease
1) Length of tumor : range 3.5cm-12.5cm
median 9cm
< 5cm 3
5cm-10cm 14
>10cm 5
2) Location
Im : 13 Ei : 6 Iu : 3
skip lesion : 2
3) Type of radiologic findings
spiral 18
serrated 2
tumorous 1
funneled 1
4) Fistula formation 4
5. Lymph nodes metastases 14
Neck : 9, Mediastinum : 7, Abdomen : 4
6. Stage (UICC, 1978)
stage 1 : 0 stage 2 : 4 stage 3 : 6 stage 4 : 12

た。性別は男20例、女2例であり、年齢は48歳から74歳の範囲で中央値は63歳であった。60歳代が12例と一番多かった。performance status (PS) は0から3におよんでいたがPS1が14例と多く比較的全身状態の良い例が多かった。

治療前には食道造影、内視鏡、CT、腹部超音波検査が施行された。食道原発巣の長さは3.5cmから12.5cmの範囲でその中央値は9cmであり5~10cmの例が14例と多かった。占拠部位はIm regionが13例と多く、skip lesionを有していた例が2例含まれていた。X線型はラセン型が18例と大部分を占めていた。気管などの瘻孔形成は4例認められた。明らかなリンパ節転移は14例にみられた。以上をUICC(1978年)による期別分類を行なうと1期がなく2期4例、3期6例、4期12

Table 2 Treatment

1. Radiotherapy
external irradiation alone : 15
administrated dose 34Gy-70.4Gy
(2-2.5Gy/fraction) more than 60Gy : 10
external irradiation with intracavitary
treatment : 7
2. Chemotherapy
schedules
Cisplatin 80mg/m ² day1 iv
Methotrexate 40mg/m ² day2 iv
Peplomycin 10mg or 15mg/day days2-5
24hrs continuous subcutaneous infusion
number of course
1course 13
2courses 8
3courses 1

例となる。

治療内容 (Table 2)

放射線治療は外照射のみが15例でそのうち60Gy以上投与した例は10例であった。外照射に腔内照射を併用した例は7例であった。外照射は10MVX線で2.0~2.5Gy/回、4回/週で投与し腔内照射を併用する場合は50~55Gy投与後10~20Gyの腔内照射を施行した³⁾。

化学療法はTable 2に示したスケジュールで放射線治療の開始前、40Gy前後、放射線治療終了後の3回を目標としたが、1回のみ施行した例が13例、2回が8例、3回が1例であった。

結果

治療終了時点での腫瘍の消失程度を食道造影、内視鏡、CT、腹部超音波検査により日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準に準じて評価するとcomplete response (CR)が6例27%であった。他の例も総てpartial response (PR)となった。CRはUICC 2期、長さ10cm以下、腔内照射併用例で他の例よりも高かった (Table 3)。

Fig. 1に生存率曲線をしめた。まだ24カ月までの観察であるが、治療開始からの全例の2年生存率は17%でありCR例では34%であった。期別では2期で症例数が少ないが75%と高率であった。

副作用は骨髄抑制、腎障害、肝障害といった主

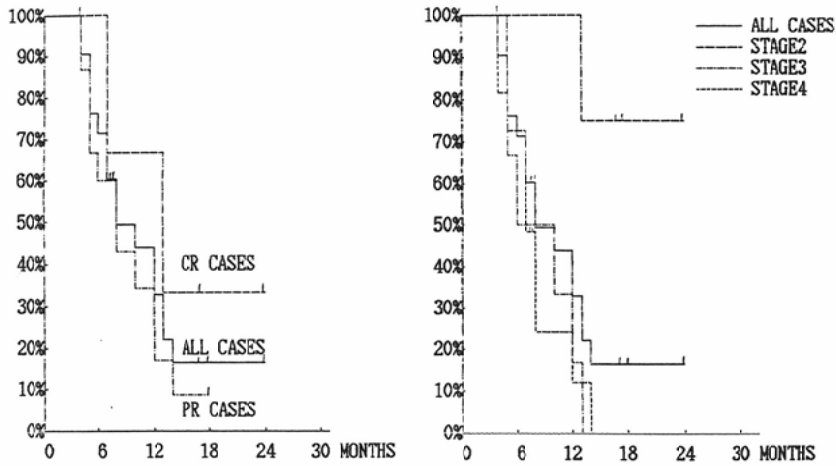


Fig. 1 Survival curve

Table 3 Response of treatment

1. response rate	
complete response	6(27%)
partial response	16(73%)
2. complete response rate	
1) UICC stage	2 3/4 (75%)
	3 1/6 (17%)
	4 2/12(17%)
2) length of tumor	
< 5cm	1/3 (33%)
5-10cm	5/14(36%)
>10cm	0/5
3) administrated dose	
external irradiation alone	
<60Gy	0/5
≥60Gy	1/10
with intracavitary treatment	5/7(71%)
4) number of chemotherapy course	
1	4/13(30%)
2	1/8 (12.5%)
3	1/1

Table 4 Toxicity

myelosuppression	
leucocytopenia (WBC<2000/mm ³)	6(27%)
anemia (Hb<10g/dl)	10(45%)
thrombocytopenia (platelet<10 ³ /mm ³)	6(27%)
renal injury	7(32%)
hepatic injury	1(5%)
radiation pneumonitis	3(14%)
severe esophagitis	5(23%)

に化学療法に起因するもの以外に併用に起因するともおられる放射線肺炎が3例(14%),放射線治療の中断をせざるを得なかった強い食道炎が5例(23%)にみられた(Table 4).

考 察

食道癌に対する化学療法はCDDPの導入により飛躍的にその奏効率の向上が認められるようになってきた⁴⁾. われわれは以前にCDDP, MTX, PEPの3剤併用の結果を報告した²⁾. この3剤は

各々単剤としては食道癌への奏効率が高く⁴⁾, dose limiting factorがCDDPは腎毒性, MTXは骨髄抑制, PEPは肺毒性と異なり併用がしやすい. この3剤の併用によりCRはみられなかったが全体で56%, 未治療例では70%と比較的高い奏効率を得られた. 今回はこの化学療法に放射線治療を組み合わせた治療の検討を行ったが, 奏効率は上昇し100%となった. 治癒が期待できるCRは, 今回の対象症例の主体がUICC 3, 4期であったにもかかわらず, 27%と当施設の根治治療例(UICC1, 2期に相当し5年生存率は24.1%)のCR率27%⁵⁾および愛知がんセンターの根治的照射のCR率25.4%⁶⁾にほぼ匹敵するものであった. 症例数は少ないがUICC 2期に限れば75%(3/4)と高いCR率が得られた. また腫瘍長10cm以下では36%(6/17)と高率のCRが得られた. まだ症例数が少なく結論は出し得ないが従来の放射線治療単独例よりも高い腫瘍消失率が得られたと

Table 5 Previous reports of combined therapy of radiotherapy and chemotherapy for esophageal cancer

authors	cases	radiation	drugs	CR rate(%)	survival
Coia et.al. ⁸⁾	9	60Gy	MMC, 5FU	90%	17M(median)
Coonley et.al. ⁹⁾	9	55	CDDP, BLM	—	22%(58M)
John et.al. ¹⁰⁾	21	30-50	CDDP, 5FU, MMC	57%	16M(median)
Leichman et.al. ¹¹⁾	20	50	CDDP, 5FU, MMC, BLM	—	24M(median)
Abitol et.al. ¹²⁾	7	60	CDDP, MTX, 5FU	59%	7M(median)

MMC : Mitomycin-C, 5FU : 5-fluorouracil, CDDP : Cisplatin, BLM : Bleomycin, MTX : Methotrexate, M : months

おもわれる。

Bleomycin と放射線治療と放射線治療単独では生存率に差がなかったという報告⁷⁾があるが、Cisplatin を含む化学療法の導入によりそれ以前の化学療法と比べると奏効率が上昇している最近の報告⁴⁾では化学療法と放射線治療の組合せで期待のできる報告がされるようになってきた。最近の主な報告を Table 5 に示した。各報告とも症例数が少ないが、今回われわれが得た CR 率よりも高く生存期間の中央値も 7~24カ月と比較的長い。Leichman¹¹⁾らは CDDP, 5FU, MMC, BLM と放射線治療を 20例に施行し生存期間の中央値が 24カ月 (6~41カ月) でありそのうち 6例が 24カ月から 41カ月の範囲で再発なく生存していると報告しもはや手術は必要ないと結論している。また John¹⁰⁾らは CDDP, 5FU, MMC と放射線により 21例のうち 57% という高率の CR が得られ 6例は 8カ月から 40カ月の範囲で再発がないと報告している。化学療法併用時に放射線の投与線量をどの程度にするかは今後解決しなければならない問題点のひとつである。今回のわれわれの分析では外照射 50~55Gy に 10~20Gy の腔内照射を加えた例で CR 率がよく可能なかぎり放射線単独時の線量を投与するのが良いことが示唆されるが、Table 5 に示した報告では 30Gy から 60Gy と投与量に大きなバラツキがあり結論は出し得ない。われわれは食道炎の症状等により個々の例の投与線量を決めたが、示適投与量は今後の経過観察による晩期障害の発生の程度により決定されるべきものと考え。

各著者は副作用は耐えられる程度であったと報

告している。われわれの今回の検討では放射線肺炎および食道炎の頻度が従来の放射線単独例よりも増加あるいは程度が増悪している印象だが対症治療により対応可能であった。

以上 CDDP を中心とした化学療法の併用により従来の放射線単独治療よりも治療終了時点では高い CR 率がえられそうであるが、この高い一次効果がそのまま高い治癒率に結びつくのかどうかは今後の長期観察に待たなければならない。最適な薬剤、化学療法の時期、放射線投与量等解決しなければならない問題は多数あるが、今後はさらに症例を重ね検討していきたい。

まとめ

食道癌 22例に対する放射線治療と化学療法 (CDDP, MTX, PEP) の併用による一次効果を検討し以下の結論を得た。

1. 6例 (27%) に CR と比較的悪い症例構成の割りには高い奏効率であった。
2. CR 率は UICC 2 期例、腫瘍長 10cm 以下で高く、比較的早期例に効果があることが予想される。
3. CR 率は腔内照射例等、放射線単独治療時に準じて施行したほうが高いが、示適投与線量は今後、晩期障害の発生の程度により決定されるべきと思う。
4. 放射線治療のみではあまり見られない放射線肺炎、強い食道炎がみられた。今回はこれが直接の死因となった例はないが十分な注意が必要である。

本研究の一部は国立病院がん共同研究 (御厨班) によった。

文 献

- 1) Rosenberg JC, Roth JA, Lichter AS, et al: Cancer of the Esophagus. (In) DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, ed: Cancer. Principle & Practice of Oncology. 2nd ed. 621—658, 1986, JB Lippincott Company, Philadelphia
- 2) 加賀美芳和, 桜井智康, 西尾正道, 他: 食道癌の化学療法: Cisplatin, Methotrexate および Peplomycin 持続皮下注の検討, 癌と化学療法, 13: 3523—3526, 1986
- 3) 晴山雅人, 桜井智康, 西尾正道, 他: 外照射と Ra 腔内照射を併用した食道癌の放射線治療, 癌の臨床, 23: 1199—1205, 1977
- 4) Kelsen D: Chemotherapy of Esophageal cancer. Seminars in Oncology 11: 159—168, 1984
- 5) 西尾正道, 堀川よしみ, 森田皓三, 他: 食道癌に対する密封小線源による腔内照射併用の意義, 癌の臨床, 34: 261—268, 1988
- 6) 堀川よしみ, 森田皓三: 非切除食道癌の放射線治療成績—予後因子の分析を中心に—, 日本医放会誌, 47: 1305—1313, 1987
- 7) Earle JD, Gelber RD, Moertel CG, et al: A controlled evaluation of combined radiation and bleomycin therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. Int J Radiation Oncol Biol Phys 6: 821—826, 1980
- 8) Coia LR, Stoll D, Engstrom PE, et al: A pilot study of combined radiotherapy and chemotherapy for esophageal carcinoma. Am J Clin Oncol 7: 653—659, 1984
- 9) Coonley CJ, Banis M, Hilaris B, et al: Cisplatin and Bleomycin in the treatment of esophageal carcinoma. A final report. Cancer 54: 2351—2355, 1984
- 10) John M, Flam M, Wittlinger P, et al: Inoperable Esophageal carcinoma: Results of aggressive synchronous radiotherapy and chemotherapy. A pilot study. Am J Clin Oncol 10: 310—316, 1987
- 11) Leichman L, Herskovic A, Steiger Z, et al: Prolonged survival for squamous cell cancer (SCC) of the esophagus using chemotherapy and radiation (XRT) without surgery. Proc Am Soc Clin Oncol 6: 86, 1987 (Abstr)
- 12) Abitol A, Straus MJ, Franklin G, et al: Infusional chemotherapy and cyclic radiation therapy in inoperable esophageal and gastric cardiac carcinoma. Am J Clin Oncol 6: 195—201, 1983