

症例報告

大動脈, 左主気管支に浸潤した高度進行胸部食道癌に対し, weekly DOC+low-dose FP 療法が奏功し根治切除し得た一例

山本 洋太, 高嶋 美佳, 湊 拓也, 古北 由仁, 武知 浩和,
丹黒 章

徳島大学病院食道乳腺甲状腺外科

(平成23年1月7日受付)

(平成23年1月24日受理)

症例は70歳代女性。2010年3月よりつかえ感あり上部消化管内視鏡で胸部中部食道に進行食道癌(扁平上皮癌)を指摘された。CTで腫瘍は左主気管支, 大動脈に浸潤を認めた。切除不能進行食道癌の診断で, weekly DOC+low-dose FP 療法を1コース施行したところ, 腫瘍は著明に縮小し, 大動脈, 気管支への浸潤が消失したため手術を施行した。腫瘍は大動脈や主気管支に広く癒着するも剥離可能で, 食道亜全摘, 胸骨後胃管再建術を施行した。病理学的に腫瘍の主座は粘膜下から筋層で, 筋層下に小病巣を認めたが, 深部断端は陰性であった(pT3, fCur A)。大動脈, 気管支に浸潤した進行食道癌症例に対しては根治的放射線療法を行うのが一般的で, 根治切除に至る症例はまれである。本症例は化学療法のみで根治切除に至っており, 本療法の高い抗腫瘍効果が示唆された。

大動脈, 主気管支に浸潤した胸部進行食道癌は, 一般的に根治的放射線療法(CRT)を行うが根治に至る症例は少ない。今回われわれは, weekly DOC+low-dose FP 療法が著効し根治切除にし得た, 大動脈, 気管支浸潤胸部進行食道癌の一例を報告する。

症 例

症例: 70歳代, 女性

主訴: 食事通過障害

既往歴: 気管支喘息

飲酒: 日本酒8合, 喫煙歴: 11本/日×25年

現病歴: 2010年3月頃より, 食事つかえ感有り, 上部消化管内視鏡検査(GIF)で歯列より27cmに3/4週の3型病変を認め, 内視鏡通過は不可能であった。生検で低分化型扁平上皮癌と診断され紹介された(Fig.1a)。

血液検査所見: 腫瘍マーカー(SCC, CEA)の上昇認めず, 他に特記すべき所見なし。

入院時造影CT: 腫瘍は胸部中部食道に6×6×7cm, 水平断で下行大動脈に約120度接触し, 矢状断で大動脈

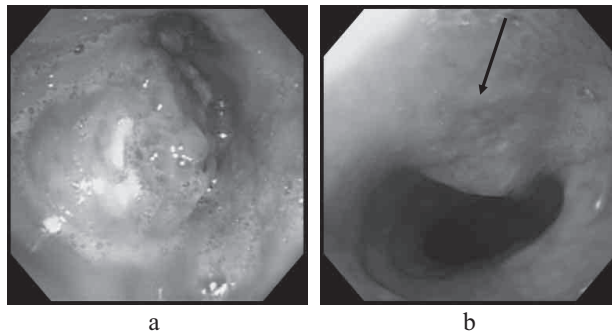


Fig.1: 上部消化管内視鏡所見.

- (a) 化学療法前, 胸部中部食道に3型腫瘍を認めた.
(b) 化学療法後, 腫瘍の著明な縮小を認めた.

壁の不整像を認めた (Fig. 2a, b)。また、左主気管支は腫瘍により著明に圧排され、大動脈、左主気管支浸潤と診断した。右反回神経周囲リンパ節 (No. 106 recR) の腫大を認め、切除不能胸部進行食道癌 cT4N1M0 stage IV a と診断した (Fig. 2c)。

経過：初回治療として、weekly DOC+low-dose FP 療法 (DFP 療法, DOC25mg/m² day 1, 5-FU370mg/m² 24h div day 1-5, CDDP 7mg/m² day 1 を weekly に 4 週施行) を 1 コース施行した。有害事象は Grade 1, 2 の血小板減少, 白血球減少を認めたのみで Grade 3 以上は認めなかった。1 コース施行後の GIF では、腫瘍は著明に縮小し、一部隆起部分を認めるも大部分は癒痕化し、生検でも viable な腫瘍を認めなかった (Fig. 1b)。CT では原発巣は軽度の壁肥厚を認めるのみ、左主気管支の圧排は消失し、矢状断で食道壁と大動脈壁の間隙に low density な層を認め、両者への浸潤は消失したと考えた (Fig. 3a, b, c)。PET-CT では原発巣やリンパ節への有意な集積を認めなかった (Fig. 3d)。以上より RECIST, PR と判断した。追加治療として、化学療法の継続, 根治的放射線療法 (CRT), 手術を本人に提案し、根

治性が最も期待できる手術を行う方針とした。

手術所見：右第 5 肋間前側方で開胸した。原発巣は硬い癒痕として触知し、左主気管支、大動脈壁に広く癒着していたが、損傷なく鋭的に剥離可能であった。右開胸開腹食道亜全摘 2 領域郭清 D2, 胸骨後胃管再建術を施行した。

手術標本：切除標本では原発巣の隆起成分は著明に消退していた (Fig. 4a)。大動脈や主気管支に癒着していた部は、径 4 cm 程度の癒痕化した陥凹を呈し、周囲辺縁肛門側に軽度の粘膜不整域を認めた (Fig. 4b)。

術後病理組織学的検査：食道は 5 mm ごとに切り出した。切除標本での陥凹部の肛門側縁に、粘膜下層から筋層を主体に胞巣状の残存腫瘍を認めた (Fig. 5a, d)。1 スライスに微小な腫瘍胞巣を筋層下にも認めたが、深部断端は陰性であった (fCur A, pT3) (Fig. 5c)。治療前の病巣の最深部と思われた陥凹部では、固有筋層の乱れや断裂がみられ、深部断端に至るまで広範囲かつ高度な線維化と炎症細胞, 多核巨細胞の浸潤を認め、層構造は著しく乱れていた (Fig. 5b)。治療前の腫瘍の壁外浸潤を示唆する所見であった。摘出リンパ節に転移を認めな

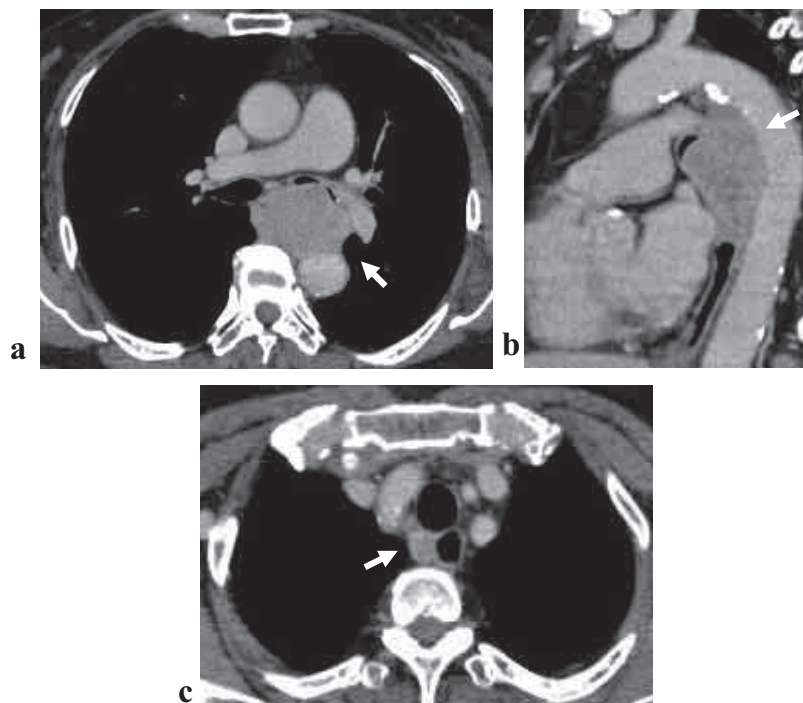


Fig. 2：化学療法前 CT 所見。

(a)(c) 水平断. (b) 矢状断.

胸部中部食道に 6 × 6 × 7 cm 大の腫瘍を認め、下行大動脈壁に広く接し (矢印), 左主気管支を著明に圧排しており、両者に浸潤を疑った。また、右反回神経リンパ節の腫大を認めた。

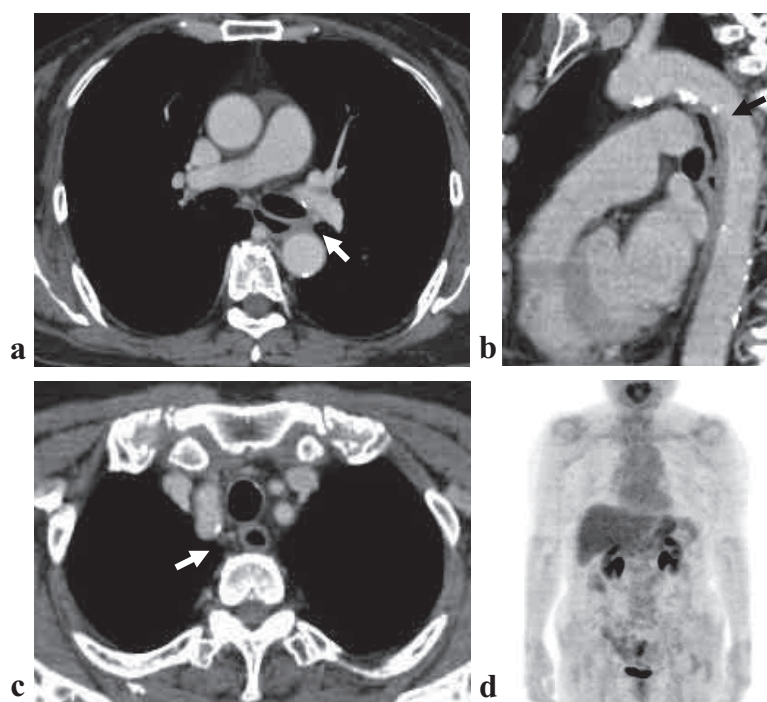


Fig. 3：化学療法後CT，PET-CT 所見.

(a)(c) CT 水平断. (b) CT 矢状断.

(d) PET-CT 所見.

原発巣（矢印），右反回神経リンパ節共に縮小し，左主気管支の狭窄も著明に改善した．PET-CT では原発巣，リンパ節の異常集積を認めなかった．

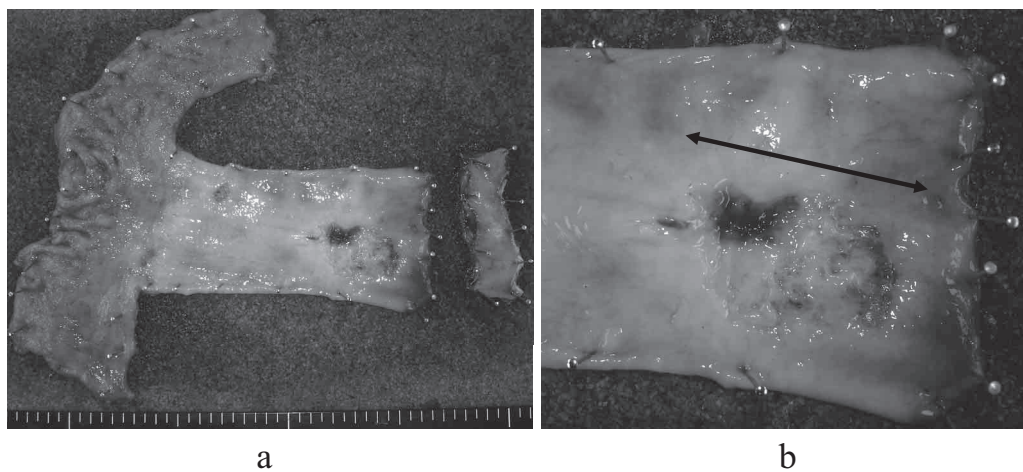


Fig. 4：食道切除標本.

腫瘍は著明に縮小し，浅い陥凹をとして認めた．辺縁に粘膜不整域を小範囲に認めた（矢印）．

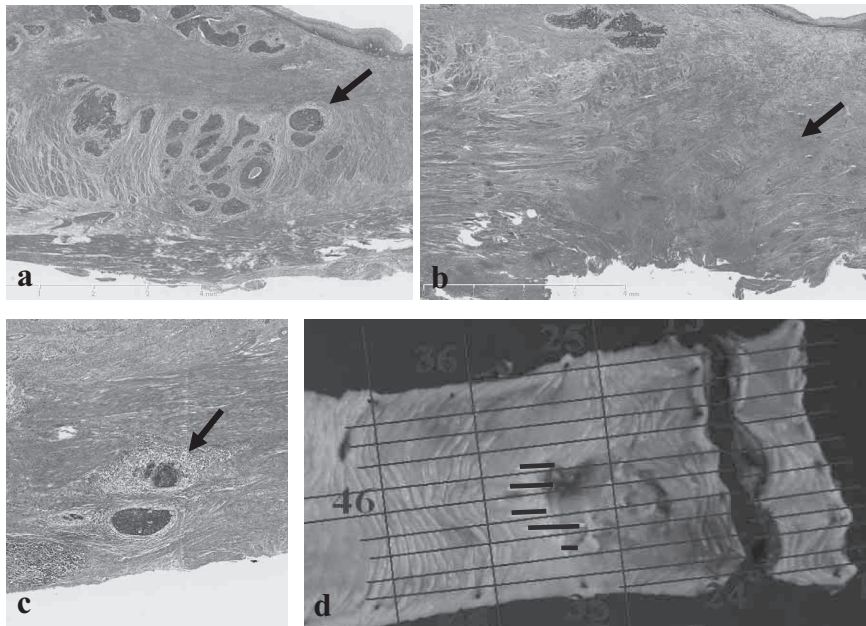


Fig. 5：病理組織所見.

- (a) 残存腫瘍病巣. HE×100. (b) 陥凹部. HE×100.
 (c) 陥凹部. HE×400. (d) 残存腫瘍の範囲.
 (a) 残存腫瘍巣は主に粘膜下から筋層内に認めた (矢印).
 (b) 陥凹部には, 筋層の乱れが目立ち, 粘膜下から深部断端に至るまで広範な線維化と炎症細胞の浸潤認めた (矢印).
 (c) 筋層下にごく小さな腫瘍巣を認めた (矢印).
 (d) 陥凹部の肛門側辺縁に小範囲の腫瘍残存を認めた.

かった。組織学的治療効果は grade1b, 術後病理診断は低分化型扁平上皮癌, CT-pT3N0M0 stage II, fCur Aであった。

術後経過：術後合併症なく経過し, 術後第23病日退院した。現在外来にて術後補助療法としてS-1 (100mg/日)を開始し, 術後6ヵ月無再発で経過観察している。

考 察

他臓器浸潤食道癌に対しては, 一般的に根治的CRTが行われ, Ohtsら¹⁾, Ishidaら²⁾がその有効性を報告しているが, CR率8.9~33%, MST7~9ヵ月と根治性や予後は不良である。一方でIshidaらの報告では, CRT後に根治切除しえた4例(45例中)の生存期間は平均770日と比較的良好であり, T4食道癌であっても根治切除ができれば良好な予後が期待できる可能性がある²⁾。一方で根治的CRTでは, 心膜炎や心不全等の晩期合併症に関連する死亡が3.6~5.3%報告されており^{3,4)}, また根治線量照射後のSalvage手術は手術関連死亡8-12%と高率である^{5,6)}。

こうした背景から, われわれはT4食道癌に対しても手術の可能性を考えCRTを温存し, 初回治療は全身化学療法を行い, R0切除可能となれば積極的に手術を行う方針としている。

最近DOC/5-FU/CDDP, 3剤併用療法(DCF療法)が胃癌⁷⁾や頭頸部癌⁸⁾で従来のFP療法を上回る効果が報告され, 食道癌でも同様の効果が期待されている。切除不能食道癌(SCC)においては, Iizukaら⁹⁾がFP療法で奏効率35.9%と報告しているが, Takahasiら¹⁰⁾, Tanakaら¹¹⁾は3剤併用療法で奏効率66.6-88.9%と良好な結果を報告している。一方切除可能症例では, JCOG9907試験¹²⁾により術前FP療法が標準治療として認識されているが, 術前3剤併用療法の報告は未だ極めて少ない。われわれは以前より, 切除可能進行食道癌の術前化学療法として, 3剤を少量分割投与としたDFP療法を行い, 奏効率92.3%, pCR率30.8%と優れた抗腫瘍効果を報告してきた¹³⁾。

前述のDCF療法で, Van Cutsemら⁷⁾, Vermorkenら⁸⁾はG3以上の血液毒性が77-82%と高率であったと報告しているが, これはIizukaら⁹⁾のFP療法の報告(5.1-12.8%)

に比し高率である。一方 Overman らは接合部癌で3剤を weekly 投与とし、4-9%と軽減したと報告している¹⁴⁾。われわれのDFP療法の報告でも0-15.4%であり¹³⁾、本症例ではG3以上の有害事象は認めず、分割投与により有害事象を軽減できる可能性がある。

術前3剤併用療法は、従来のFP療法に比し抗腫瘍効果が大きく優れる可能性がある。またCRTに比べても、放射線照射による晩期合併症を回避でき、潜在的な遠隔転移に対する全身制御の面で大きな利点があると考えられる。

本症例では大動脈や左主気管支に浸潤を認め、強力な局所制御と全身療法が必要と考えDFP療法を施行し、根治切除可能となった。安全に手術を施行し、周術期合併症を認めなかった。術後病理所見では、食道壁を貫通するように線維化と炎症細胞の浸潤を認め、治療前の壁外浸潤を示唆する所見であった。

他臓器浸潤胸部食道癌が化学療法のみで根治切除可能となった報告はまれで、DFP療法の高い抗腫瘍効果が示唆された。本療法は他臓器浸潤高度進行食道癌の初回治療として極めて有用であると考えられた。

結 語

weekly DOC+low-dose FP療法が著効し根治切除し得た、大動脈、気管支浸潤胸部進行食道癌の一例を報告した。

文 献

- Ohtsu, A., Boku, N., Muro, K., Chin, K., *et al.*: Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. *J. Clin. Oncol.*, 17 : 2915-2921, 1999
- Ishida, K., Iizuka, T., Ando, N., Ide, H.: Phase II study of chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: nine Japanese institutions trial. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 26 : 310-315, 1996
- Ishikura, S., Nihei, K., Ohtsu, A., Boku, N., *et al.*: Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J. Clin. Oncol.*, 21 : 2697-2702, 2003
- Kato, K., Muro, K., Minashi, K., Ohtsu, A., *et al.*: Phase II Study of Chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and Cisplatin for Stage II-III Esophageal Squamous Cell Carcinoma: JCOG Trial (JCOG 9906). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010[Epub ahead of print]
- Miyata, H., Yamasaki, M., Takiguchi, S., Nakajima, K., *et al.*: Salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer. *J. Surg. Oncol.*, 100 : 442-426, 2009
- Tachimori, Y., Kanamori, N., Uemura, N., Hokamura, N., *et al.*: Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 137 : 49-54, 2009
- Van Cutsem, E., Moiseyenko, V. M., Tjulandin, S., Majlis, A., *et al.*: Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 24 : 4991-4997, 2006
- Vermorken, J. B., Remenar, E., van Herpen, C., Gorlia, T., *et al.*: Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.*, 357 : 1695-1704, 2007
- Iizuka, T., Kakegawa, T., Ide, H., Ando, N., *et al.*: Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japanese Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 22 : 172-176, 1992
- Takahashi, H., Arimura, Y., Yamashita, K., Okahara, S., *et al.*: Phase I / II study of docetaxel/cisplatin/fluorouracil combination chemotherapy against metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *J. Thorac. Oncol.*, 5 : 122-128, 2010
- Tanaka, Y., Yoshida, K., Sanada, Y., Osada, S., *et al.*: Biweekly docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) chemotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a phase I dose-escalation study. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 66 : 1159-1165, 2010
- Igaki, H., Kato, H., Ando, N., Shinoda, M., *et al.*: A randomised trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II / III squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG 9907). *ASCO GI 2008 Abstract # 4510*
- Yoshida, T., Seike, J., Miyoshi, T., Yamai, H., *et al.*:

- Preoperative chemotherapy with weekly docetaxel plus low-dose cisplatin and 5-fluorouracil for stage II/III squamous cell carcinoma of the esophagus. *Esophagus*, 7 : 95-100, 2010
- 14) Overman, M. J., Kazmi, S. M., Jhamb, J., Lin, E., *et al.* : Weekly docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil as initial therapy for patients with advanced gastric and esophageal cancer. *Cancer*, 116 : 1446-1153, 2010

A case of advanced esophageal carcinoma patient with invasion to aorta and left main bronchus who underwent curative esophagectomy after response to docetaxel, 5-FU and cisplatin combination therapy

Yota Yamamoto, Mika Takashima, Takuya Minato, Yoshihito Furukita, Hirokazu Takechi, and Akira Tangoku

Department of Surgery, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

A 70s woman was pointed out lower thoracic advanced esophageal squamous cell carcinoma with a chief complaint of dysphagia by upper gastrointestinal endoscopy. Computed tomography (CT) revealed that original tumor invaded to aorta and left main bronchus. Weekly docetaxel plus low-dose 5-FU and cisplatin therapy decreased the tumor. The invasion to aorta and left main bronchus was disappeared. She underwent curative esophagectomy. Main tumor had wide adherence to left main bronchus and aorta but was able to be resected. She underwent subtotal esophagectomy and gastric tube reconstruction by retrosternal route. Pathological diagnosis revealed carcinoma invaded from submucosa to adventitia and deep margin was negative (pT3). Advanced esophageal carcinoma with invasion to aorta and main bronchus is commonly treated by definitive chemoradiotherapy and hardly undergo curative resection. This case underwent curative resection after only chemotherapy. This case suggests excellent anticancer effect of the triple drug therapy.

Key words : invasion to another organs, esophageal cancer, neoadjuvant chemotherapy