

80歳以上の高齢者進行食道癌に対する Docetaxel/Nedaplatin/5-FU 併用化学放射線療法

松谷 毅¹ 野村 務¹ 萩原 信敏¹
吉田 寛^{1,2} 宮下 正夫¹ 内田 英二¹

¹日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学

²日本医科大学多摩永山病院外科

Chemoradiation Therapy with Docetaxel/Nedaplatin and Fluorouracil for Patients Older than
80 Years with Advanced Esophageal Cancer

Takeshi Matsutani¹, Tsutomu Nomura¹, Nobutoshi Hagiwara¹,
Hiroshi Yoshida^{1,2}, Masao Miyashita¹ and Eiji Uchida¹

¹Surgery for Organ Function and Biological Regulation, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

²Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

Abstract

The purpose of this study was to evaluate the safety and efficacy of chemoradiation therapy with docetaxel, nedaplatin and fluorouracil (5-FU) for patients older than 80 years with advanced esophageal cancer. Three patients were enrolled and received the combination of docetaxel (30 mg/m² on day 1), nedaplatin (10 mg/body on days 1~5), and 5-FU (250 mg/m² on days 1~5) with radiation (50.4 to 60 Gy in 1.8 to 2-Gy fractions over 6 weeks). Macroscopic and pathologic examinations after treatment showed no esophageal cancers; therefore complete responses were achieved in all patients, and the overall response rate was 100%. Myelosuppressions with grade 2 leukopenia occurred in 2 patients (66%), and grade 3 leukopenia occurred in 1 patient (33%). This chemoradiation therapy is effective and well tolerated by patients older than 80 years with advanced esophageal cancer.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 143-146)

Key words: esophageal carcinoma, elderly patient, chemoradiation therapy

緒言

近年、進行食道癌に対する化学放射線療法 (chemoradiation therapy; 以下CRT) の進歩や治療効果の向上から、高齢者であっても食道を温存でき、治療によって生活の質の改善が可能なCRTを積極的に選択する機会が増加することが予想される^{1,2}。今回われわれは80歳以上の高齢者進行食道癌に対し

docetaxel (TXT)/nedaplatin (CDGP)/5-fluorouracil (5-FU) 併用CRTを行った症例における抗腫瘍効果と有害事象の程度を報告する。

対象

症例1: 85歳の男性。嚥下困難を主訴に来院し、胸部下部食道の中分化型扁平上皮癌 (cT2cN0cM0, cStage II) と診断した³。症例2: 81歳の男性で、嚥

Correspondence to Takeshi Matsutani, Department of Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: matsutani@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

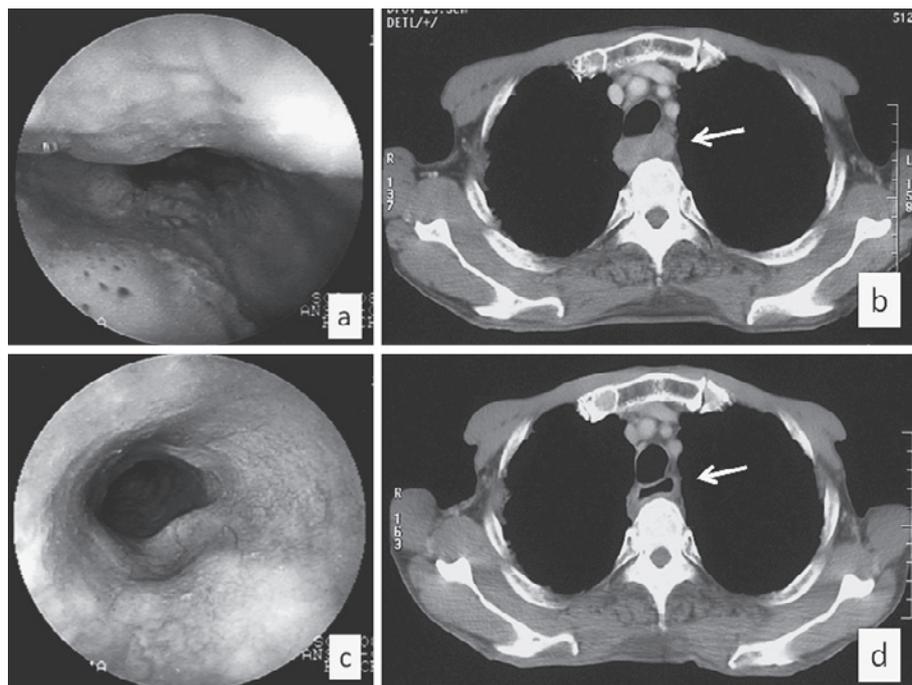


Fig. 1 Case 2. Upper gastrointestinal endoscopic examination showing an advanced esophageal carcinoma (a). Computed tomography of the chest showing a thickening of the esophageal wall at the upper third of the esophagus which was suspected to have invaded the trachea (arrow) (b). After chemoradiation therapy with docetaxel, nedaplatin and fluorouracil, follow-up endoscopic examination revealing disappearance of the advanced esophageal carcinoma (c). After chemoradiation therapy, follow-up computed tomography revealing that the size of the esophageal mass has significantly decreased, which was defined as complete response (arrow) (d)

下困難を主訴に来院した。精査にて、頸部リンパ節転移を伴った胸部上部進行食道扁平上皮癌 (cT3cN2cM0, cStage III) と診断した (Fig. 1a, b)。

症例3: 82歳の男性。他院の上部消化管内視鏡検査で、胸部中部食道の中分化型扁平上皮癌 (cT3cN0cM0, cStage II) と診断された (Fig. 2a, b, c)。

方法

5-FU (250 mg/m², 24時間持続静脈内投与), CDGP (10 mg/body, 1時間点滴静注) を Day1~5 の5日間投与, Day 1 に TXT (30 mg/m², 3時間点滴静注) を投与する化学療法と, 食道癌とリンパ節転移巣への放射線根治照射 50.4~60 Gy (外照射 1.8~2 Gy×5回/週×6週) を Day 1 から同時に施行した。血液生化学検査とクレアチニン・クリアランスを臓器機能の指標として経時的に測定した。抗腫瘍効果は, 食道癌取り扱い規約⁴と RECIST ガイドライン⁵に準じて行い, 完全寛解率 CR+部分寛解率 PR を奏効率とした。さらに有害事象は Common Terminology Criteria for

Adverse Events v3.0 (CTCAEv3.0)⁶で判定した。

結果

治療計画は, 症例1は TXT 30 mg/m², CDGP 10 mg/body, 5-FU 250 mg/m², 2 Gy/day×30, 症例2と症例3は TXT 30 mg/m², CDGP 10 mg/body, 5-FU 250 mg/m², 1.8 Gy/day×30 とし, これらの治療計画を中断することなく全例完遂した。

抗腫瘍効果は, 症例1は肉眼的, 組織学的に腫瘍は消失し CR と判定した。症例2は, 上部消化管内視鏡検査では, 腫瘍は消失したが軽度の癒痕は認め, 組織学的にも癌細胞を検出できなかった (Fig. 1c, d)。さらに頸部リンパ節転移巣も消失したため CR と判定した。症例3では, 肉眼的に腫瘍は消失したものの食道粘膜の癒痕・収縮は認めた。癌細胞は組織学的に認めず, CR と判定した (Fig. 3a, b, c)。以上から奏効率 100%, CR 率 100% であった。

有害事象は, 症例1は Grade2 の白血球減少, 症例2は Grade3 の白血球・好中球減少を認めたため G-

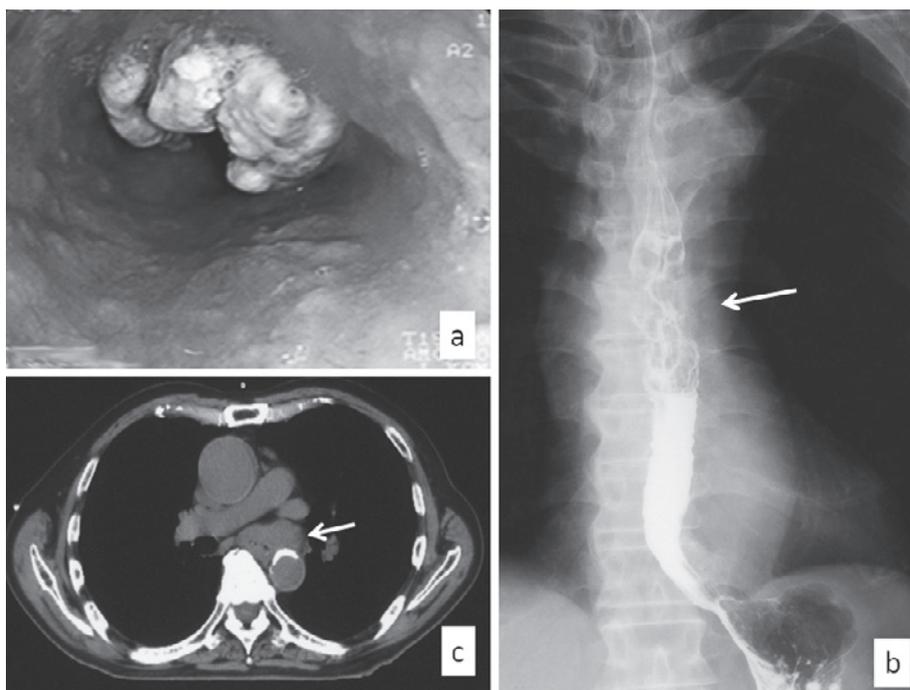


Fig. 2 Case 3 (on admission). Upper gastrointestinal endoscopic examination showing an advanced, elevated tumor of the esophagus (a). A barium swallow esophagogram demonstrates a spiral type of esophageal cancer in the middle third of the esophagus (**arrow**) (b). Computed tomography of the chest showing a thickened esophageal wall at the middle third of the esophagus which was suspected to have invaded the aorta (**arrow**) (c).

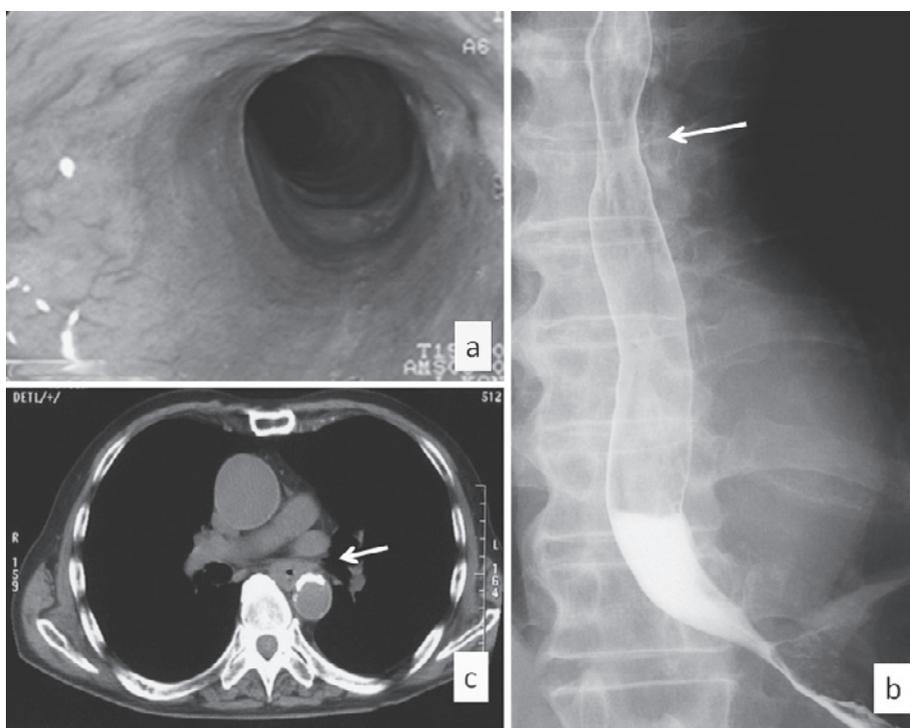


Fig. 3 Case 3 (after chemoradiation therapy) Follow-up endoscopic examinations after chemoradiation therapy shows that the esophageal tumor had significantly decreased in size (a). A barium swallow esophagogram demonstrates a mild stricture with consolidation of the middle third of the esophagus (**arrow**) (b). Follow-up computed tomography shows a significantly decreased in the size of the esophageal mass, which was defined as a partial response (**arrow**) (c).

CSF 製剤を使用した。症例1のみ Grad 2の消化器症状を認めた。

予後・転帰は、症例1ではCRT終了後42カ月を経過したが腫瘍の再発・再燃あるいは放射線治療の晩期障害等も認めていない。症例2は、CRT終了5カ月目に照射野外のリンパ節転移を認め全身化学を行ったが、肺転移も出現しCRT終了10カ月目に死亡した。症例3は治療終了後CRを約6カ月間持続したが、局所再発したため内視鏡的アルゴンプラズマ凝固療法を繰り返し行っていたが、CRT終了から22カ月目に死亡した。

考 察

進行食道癌では集学的治療法の成績が向上し、以前では外科治療の補助として用いられたCRTが標準的治療の一つとして確立し、高齢者症例に対してもその効果が期待される。現在、進行食道癌化学療法法の標準的治療は5-FU/cisplatin (CDDP) 併用療法であるが⁷⁻⁹、TXTの出現により食道癌の化学療法レジメンも、従来の5-FU/CDDP併用療法にTXTを加えた療法が導入され、その有効性が報告されている¹⁰。当科における進行食道癌に対するCRTの適応は、年齢を問わずに①治療の必要性和方法、期間、副作用などについて理解できる、②PSが2以下、③重篤な合併症がない、④各臓器機能が保たれている（白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$ 、血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血清総ビリルビン $\leq 3 \text{ mg/dL}$ 、AST、ALT、BUN、Crが基準値以内、クレアチニン・クリアランス $\geq 60 \text{ mL/min}$ ）としている³。しかし、高齢者に対する抗癌剤投与量についての統一された基準はない。標準投与量で問題ないとする報告もあるが、一般的には肝、腎、心機能などの障害時における休業、減量基準を参考とすることが多いと思われる。今回の化学療法投与量は、われわれが切除不能・再発食道癌に対する5-FU/CDDP併用化学療法後の2nd line therapyとして有害事象の発生頻度が比較的少ないが有効な抗腫瘍効果を示したTXT/5-FU/CDDP併用化学療法投与量から高齢者の臓器機能低下を考慮して設定した¹¹。さらに有害事象の発生を考慮しCDDPの代わりに消化器・腎毒性の発生が少ないCDGPを用いた。本治療は、症例数はいまだ3例と少ないが奏効率は100%と良好な抗腫瘍効果を認めた。早期の有害事象はGrade 3の白血球・好中球減少を認めたがG-CSF製剤を使用し重症

化することはなく、安全性に問題はなかった。

進行食道癌に対する根治的放射線単独治療は、長期間の生存が得られないため現在では行われなくなった。抗癌剤には細胞周期を放射線感受性のある周期に誘導する働きがあり、さらに放射線増感作用を有するため、高齢者症例で放射線治療を行う場合は、非高齢者のCRTで用いる用量より少ない量であっても抗癌剤を併用した方が有効な抗腫瘍効果が得られると考えている。また進行食道癌に対するCRTの利点は、治療効果が得られた場合に食道機能を温存できることであるが、とくに心肺施行が低下した高齢者においては放射線照射野の肺臓炎、胸水・心嚢液貯留などの晩期有害事象への予防および対策はこれからの問題であると考えている。

文 献

1. Yamakawa M, Shiojima K, Takahashi M et al: Radiation therapy for esophageal cancer in patients over 80 years old. *Int J Radat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 1225-1232.
2. Uno T, Kawakami H, Funami Y et al: Chemoradiation for patients with esophageal cancer aged 80 and over. *Anticancer Res* 2001; 21: 4095-4097.
3. 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘ほか: Docetaxel/5-fluorouracil/Nedaplatin 併用化学放射線療法にてCRが得られた超高齢者食道癌の1例. *日消病会誌* 2009; 106: 1026-1030.
4. 日本食道学会編: 臨床・病理 食道癌取扱い規約. 第10版補訂版, 2008; 金原出版 東京.
5. Therasse P, Arbutck SG, Eisenhauer EA et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
6. 日本臨床腫瘍研究グループ: 有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版. *日本癌治療学会誌 (Int J Clin Oncol)* 2004; 9 SuppIII: 1-82.
7. Kies MS, Rosen ST, Tsang TK et al: Cisplatin and 5-fluorouracil in the primary management of squamous esophageal cancer. *Cancer* 1987; 60: 2156-2160.
8. Ajani JA, Ryan B, Rich TA et al: Prolonged chemotherapy for localized squamous carcinoma of the esophagus. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 880-884.
9. Bleiberg H, Conroy T, Paillet B et al: Randomized phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophagus. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1216-1220.
10. Osaka Y, Shinohara M, Hoshino S et al: Phase II study of combined chemotherapy with docetaxel, CDDP and 5-FU for highly advanced esophageal cancer. *Anticancer Res* 2011; 31: 633-638.
11. 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘ほか: 切除不能・再発食道扁平上皮癌に対する second-line chemotherapy としての Docetaxel/5-fluorouracil/Cisplatin 併用療法の検討. *日消外会誌* 2008; 41: 458-463.

(受付: 2011年11月25日)

(受理: 2012年1月6日)