

—臨床医のために—

## 同時重複癌を合併した食道癌に対する Docetaxel/5-fluorouracil/ Nedaplatin を用いた化学放射線療法

松谷 毅<sup>1,2</sup> 笹島 耕二<sup>1,2</sup> 鈴木 成治<sup>2</sup> 小林 由子<sup>3</sup> 丸山 弘<sup>1,2</sup>  
宮本 昌之<sup>1,2</sup> 横山 正<sup>1,2</sup> 松下 晃<sup>1,2</sup> 松田 明久<sup>1,2</sup> 田尻 孝<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学

<sup>2</sup>日本医科大学多摩永山病院外科

<sup>3</sup>日本医科大学多摩永山病院放射線科

Chemoradiation Therapy with Docetaxel/Fluorouracil/Nedaplatin for the Patients with  
Esophageal Cancer and Simultaneous Double Primary Malignancy

Takeshi Matsutani<sup>1,2</sup>, Koji Sasajima<sup>1,2</sup>, Seiji Suzuki<sup>2</sup>, Yuko Kobayashi<sup>3</sup>,  
Hiroshi Maruyama<sup>1,2</sup>, Masayuki Miyamoto<sup>1,2</sup>, Tadashi Yokoyama<sup>1,2</sup>, Akira Matsushita<sup>1,2</sup>,  
Akihisa Matsuda<sup>1,2</sup> and Takashi Tajiri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Surgery for Organ Function and Biological Regulation, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

<sup>2</sup>Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

<sup>3</sup>Department of Radiology, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

### Abstract

To evaluate the efficacy and safety of chemoradiation therapy with docetaxel, fluorouracil, and nedaplatin for the patients with esophageal cancer and simultaneous double primary malignancy. Three patients with inoperable disease were enrolled to receive the combination of docetaxel 40 mg/m<sup>2</sup> (on days 1 and 21), nedaplatin 10 mg/body (on days 1~5 and 21~25), and fluorouracil 350 mg/m<sup>2</sup> (on days 1~5 and 21~25) with radiation (60 Gy in 2-Gy fractions over 6 weeks). Evaluated responses were a complete response in 1 patient and partial responses in 2 patients. The overall response rate was 100%. Myelosuppressions with grade 2 leukopenia occurred in 2 patients (66%). This chemoradiation therapy is effective for and well-tolerable by patients with esophageal cancer and simultaneous double primary malignancy.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 197-200)

**Key words:** double primary cancer, esophageal carcinoma, chemoradiation therapy

### 緒言

食道癌は、他臓器重複癌（以下重複癌）の合併が多いことが報告されている<sup>1,2</sup>。重複癌合併食道癌の治療

法は、これまでは外科的切除を主体に行われてきた。近年、頭頸部癌、食道癌では化学放射線療法（chemoradiation therapy；以下CRT）の治療成績が向上し、同時性重複癌合併食道癌症例に対してもCRTの効果が期待される。また、食道癌に対する新規抗癌

Correspondence to Takeshi Matsutani, MD, Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, 1-7-1 Nagayama, Tama, Tokyo 206-8512, Japan

E-mail: matsutani@nms.ac.jp

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

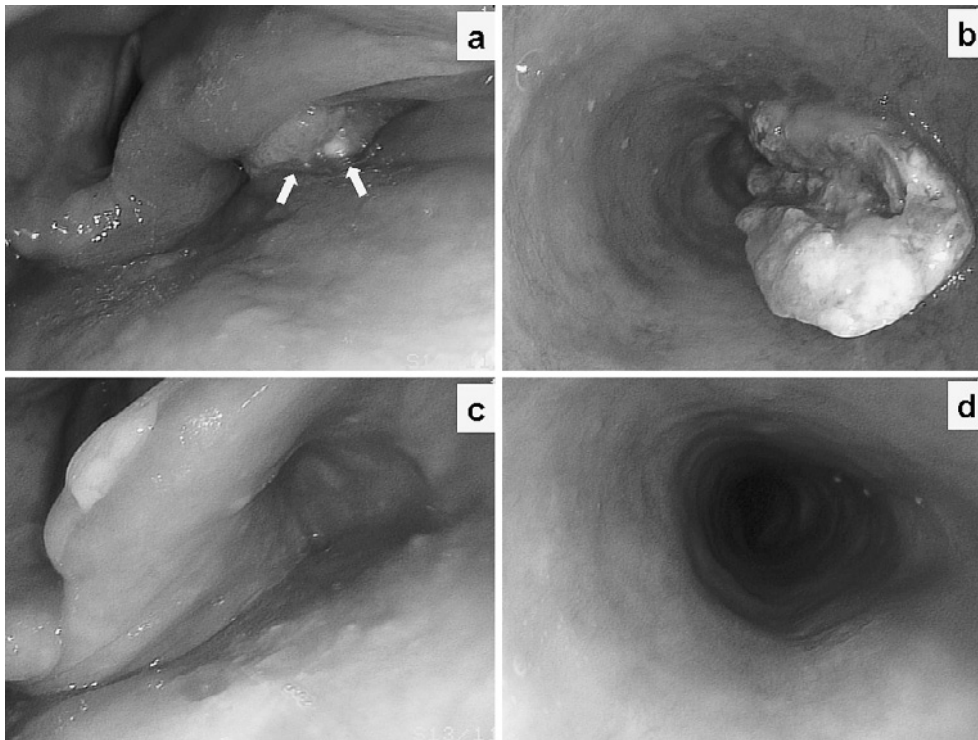


Fig. 1 Upper gastrointestinal endoscopic examination showing (a) right hypopharyngeal carcinoma (**arrow**) and (b) advanced esophageal carcinoma. After chemoradiation therapy (CRT) with docetaxel (TXT), 5-fluorouracil (5-FU), and nedaplatin (CDGP), repeated endoscopy reveals that the hypopharyngeal (c) and advanced esophageal carcinoma (d) have disappeared, leading to a complete response.

剤である docetaxel (TXT) の登場により治療選択の幅が広がり、その成績にも期待がもたれるようになってきた。今回、同時重複癌を合併した食道癌3症例における TXT/5-fluorouracil (5-FU)/nedaplatin (CDGP) を用いた CRT の抗腫瘍効果と有害事象の程度を検討し報告する。

### 対 象

症例1：69歳の男性で嚥下困難を主訴に来院し、下咽頭癌 (T1N3M0, Stage IIB) と胸部中部食道癌 (T3N1M0, Stage III) と診断した<sup>3</sup>。症例2：63歳の男性で、5年前に右側舌癌で他院にて右側舌切除、術後頸部の放射線根治照射を施行した既往がある。今回、胃体中部後壁の胃癌 (T4N3M0, Stage IV) と胸部下部食道癌 (T2N1M0, Stage III) と診断した。症例3：72歳の男性で、当科にて4年前に進行胃癌で胃全摘の既往がある。頸部の腫脹を主訴に再来院した。上部消化管内視鏡検査で右側下咽頭癌 (**Fig. 1a**) と胸中部食道癌 (**Fig. 1b**) を認めた。頸部CT検査で右側頸部にリンパ節転移を認めた (**Fig. 2a**)。下咽頭

癌 (T1N3M0, Stage IVB) と胸部食道癌 (T3N0M0, Stage II) と診断した。3症例ともに切除不能と診断した。

### 方 法

5-FU (350 mg/m<sup>2</sup>, 24時間持続投与)、CDGP (10 mg/body, 1時間点滴静注) を Day 1 から Day 5 の5日間投与、Day 1 に TXT (40 mg/m<sup>2</sup>, 3時間点滴静注) を1クールとして、Day 21 から Day 25 に2クール目を投与する化学療法と、食道癌とほかの重複癌を含めた原発巣ならびにリンパ節転移巣への放射線根治照射 60 Gy (外照射 2 Gy×5回/週×6週) を Day 1 から同時に施行した。抗腫瘍効果は、食道癌取り扱い規約と RECIST ガイドラインに準じて行い、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) で判定した。

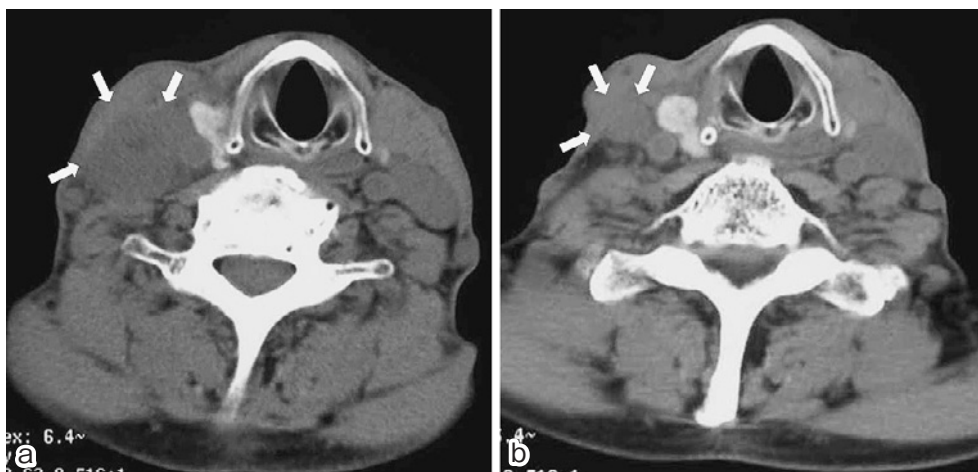


Fig. 2 (a) Computed tomography (CT) of the neck showing metastasis of the right neck lymph node (arrow). (b) After this chemoradiation therapy, repeated examination reveals that the size of the neck lymph node metastasis has significantly decreased, leading to a partial response (arrow).

## 結果

抗腫瘍効果は、症例1は下咽頭癌，食道癌ともに肉眼的，組織学的にも消失しCRと判定した。症例2は，胃癌，食道癌ともに著明に縮小し，腹部リンパ節転移巣が消失したためPRと判定した。症例3は下咽頭癌 (Fig. 1c)，食道癌 (Fig. 1d) ともに組織学的，肉眼的にも消失し原発巣はCRであったが，頸部リンパ節転移は著明に縮小したが残存したためPRと判定した (Fig. 2b)。以上から奏効率100%であった。

有害事象は，Grade 2の白血球減少が症例1と2で認めG-CSF製剤を使用した。脱毛は症例3で認め，Grade 2の消化器症状は症例1のみであった。全例予定した治療計画を完遂できた。

予後は，CRだった症例1では治療終了後12カ月を経過したが再発を認めていない。PRだった症例2，3は治療終了後169日目と185日目に癌腫の増大から死亡した。

## 考察

食道癌集学的治療において，以前は外科治療の補助として用いられた放射線治療や化学療法が，最近では標準的治療の一つとして確立している。現在，食道癌化学療法の標準的治療は5-FU/cisplatin (CDDP) 併用療法であるが<sup>4,7</sup>，頭頸部癌でも5-FU/CDDP 併用療法が標準とされている。TXTの出現により頭頸部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<sup>8</sup>。TXTは腫瘍細胞のアポトーシス誘導や細胞周期をG2/M期で停止させることにより，腫瘍細胞の放射線感受性を高めるとされ，TXTと放射線療法の併用は頭頸部癌で高い有効率が報告されている<sup>9-11</sup>。香取ら<sup>12</sup>は頭頸部癌進行例を対象にTXT/5-FU/CDDP 併用療法と同時放射線治療の推奨用量はTXT 50 mg/m<sup>2</sup>，5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>，CDDP 60 mg/m<sup>2</sup>で奏効率100%，CR率84%であったが，Grade 3~4の骨髄抑制，口内炎の急性有害事象が強く出現したと報告している。今回の化学療法の投与量は，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として報告しているTXT/5-FU/CDDP 併用化学療法から設定した<sup>13</sup>。さらに同時放射線治療による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，さらに有害事象はGrade 2以下であり，安全性に問題はなかった。

同時重複癌を合併した食道癌に対するCRTの利点は，治療効果が得られた場合に消化管機能を温存できることである。しかし，CRT無効例や効果不十分な例，一時的に効果が得られたものの再燃例に対する2nd line therapyをどのように対応するかはこれからの問題であると思われる。

## 文献

1. Poon RT, Law Sy, Chu KM, Branicki FJ, Wong J:

- Multiple primary cancers in esophageal squamous cell carcinoma: incidence and implications. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1529-1534.
2. Kumagai Y, Kawano T, Nakajima Y, Nagai K, Inoue H, Nara S, Iwai T: Multiple primary cancers associated with esophageal carcinoma. *Surg Today* 2001; 31: 872-876.
  3. 松谷 毅, 笹島耕二, 小林由子, 鈴木成治, 丸山 弘, 宮本昌之, 横山 正, 杉浦 篤, 松下 晃, 柳 健, 松田明久, 新井洋紀, 西 佳史, 若林秀幸, 田尻 孝: Docetaxel/5-fluorouracil/Nedaplatin 併用化学放射線療法にてCRが得られた同時性食道下咽頭進行重複癌の1例. 癌と治療 (印刷中).
  4. Kies MS, Rosen ST, Tsang TK, Shetty R, Schneider PA, Wallenmark CB, Shields TW: Cisplatin and 5-fluorouracil in the primary management of squamous esophageal cancer. *Cancer* 1987; 60: 2156-2160.
  5. Ajani JA, Ryan B, Rich TA, McMurtrey M, Roth JA, DeCaro L, Levin B, Mountain C: Prolonged chemotherapy for localized squamous carcinoma of the esophagus. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 880-884.
  6. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, Bedenne L, Namer M, De Besi P, Gay F, Collette L, Sahmond T: 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.
  7. Iizuka T, Kakegawa T, Ide H, Ando N, Watanabe H, Tanaka O, Takagi I, Isono K, Ishida K, Aimori M, Endo M, Fukushima M: 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* 1992; 22: 172-176.
  8. Janinis J, Papadaku M, Xidakis E, Boukis H, Poulis A, Panaqos G, Lefantzis D: Combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in previously treated patients with advanced: recurrent head and neck cancer: a phase II feasibility study. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 128-131.
  9. Mason KA, Hunter NR, Milas M, Abbruzzese JL, Milas L: Docetaxel enhances tumor radioresponse in vivo. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2431-2438.
  10. Dunne AL, Mothrstill C, Robson T, Wilson GD, Hirst DG: Radiosensitization of colon cancer cell lines by docetaxel: mechanisms of action. *Oncol Res* 2004; 14: 447-454.
  11. 藤井正人, 佃 守, 吉積 隆, 久保田彰, 木田亮紀, 大上研二: 頭頸部癌に対するドセタキセル併用放射線療法の治療成績と予後. *頭頸部癌* 2004; 30: 625-629.
  12. 香取秀明, 佃 守, 石戸谷淳一, 三上康和, 松田秀樹, 谷垣裕二, 堀内長一, 池田陽一, 木村真知子, 田口亮秀, 廣瀬正二, 吉田高史, 高橋優宏, 佐久間康徳, 山本 馨, 佐藤奈央: 頭頸部扁平上皮癌進行例に対するDocetaxel, Cisplatin, 5-FU (TPF) 併用化学療法と放射線治療の検討. *日耳鼻会誌* 2005; 108: 157-163.
  13. 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘, 二見良平, 土屋喜一, 柏原 元, 松田明久, 鈴木成治, 田尻 孝: 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: 2008年7月31日)

(受理: 2008年8月29日)