

— 症例報告 —

導入化学療法にて根治切除が可能となった頸部食道癌の1例

前川 毅¹⁾, 竹林 克士¹⁾, 貝田 佐知子¹⁾, 山口 剛¹⁾, 石川 健¹⁾, 飯田 洋也¹⁾,
三宅 亨¹⁾, 植木 智之¹⁾, 小島 正継¹⁾, 前平 博充¹⁾, 児玉 泰一¹⁾, 徳田 彩¹⁾,
森 治樹¹⁾, 安川 大貴¹⁾, 村本 圭史¹⁾, 福尾 飛翔¹⁾, 清水智治²⁾, 村田 聡³⁾,
谷 眞至¹⁾

- 1) 滋賀医科大学 外科学講座
- 2) 滋賀医科大学附属病院 医療安全管理部
- 3) 滋賀医科大学附属病院 腫瘍センター

抄録: 症例は50歳代, 男性. 咽頭痛, 嚥下障害を主訴に近医受診し, 上部消化管内視鏡検査にて頸部食道に1/4周性のtype3病変(squamous cell carcinoma)と食道胃接合部に0-IIa+IIc病変(adenocarcinoma)を指摘され, 当院当科紹介となった. 造影CT検査にて左頸部に原発巣と一塊となった腫瘍を認め, 左総頸動脈及び気管への浸潤を認めた. 精査の結果, 頸部食道癌cT4bN2M0 cStageIVa, バレット食道腺癌cT1bN0M0 cStageIと診断し, 切除不能局所進行食道癌であり導入化学療法の方針とした. DCF(Docetaxel/Cisplatin/5-Fluorouracil)療法3コースで病変の縮小が得られ, 頸部腫瘍は長径37mmから17mmとなり, 総頸動脈の浸潤が解除されたため, 根治術を行う方針とした. 手術は咽頭喉頭食道全摘, 頸部縦隔腹部リンパ節郭清, 後縦隔経路遊離空腸付加胃管再建, 腸瘻造設術を施行した. 術中偶発症なく, 手術時間846分, 出血量670mLであった. 病理組織学的検査では, 頸部食道癌ypT4aN2M0 ypStageIII, 治療効果Grade 1b, バレット食道癌ypT1b-SM2N0M0 ypStageI, 治療効果Grade 1aであった. 術後経過は概ね良好で術後9日目より経口摂取を開始し, 術後18日目に退院となった.

切除不能局所進行食道癌に対する標準治療は化学放射線療法であるが, 近年, DCF療法による導入化学療法後の外科的切除の有用性が報告されている. 今回, 導入化学療法により根治切除可能であった頸部食道癌, 食道腺癌の重複例を経験したため報告する.

キーワード: 頸部食道癌, 導入化学療法, 切除不能進行食道癌

はじめに

頸部食道癌の手術は胸部食道癌と異なり, 他臓器合併切除の必要性や喉頭温存希望といった患者選択があることから, 標準治療が確立されておらず, 臨床では根治的放射線療法(definitive chemoradiotherapy; dCRT)が行なわれることが多い現状がある¹⁾. また, JCOG0303の結果から切除不能局所進行胸部食道癌の標準治療は, dCRTである^{2), 3)}が, 近年導入化学療法後の外科的治療の有用性が報告⁴⁾されている. 今回, 導入化学療法により根治切除可能となった頸部食道癌, 食道腺癌の重複例を経験したため, 文献的考察を加え報告する.

症例

症例: 50歳代, 男性.

主訴: 咽頭痛, 嚥下障害.

既往歴: 46歳で高血圧, 50歳代で大腸ポリープ.

家族歴: 癌家族歴なし.

嗜好歴: 喫煙10-30本/日30年, 飲酒ビール350mL/日.

現病歴: 20XX年11月頃から咽頭痛, 嚥下障害があり, 上部消化管内視鏡検査で頸部食道及び食道胃接合部に腫瘍を指摘されたため, 精査目的に当院紹介受診となった.

初診時現症: 身長170.3cm, 体重48.0kg, BMI 16.55 kg/cm². 腹部平坦, 軟. Performance status 0. 体重減少は認めなかった.

血液検査所見: Hb 9.7 g/dL, Alb:3.3 g/dLと低値を認めた. 腫瘍マーカーは, CEA 8.2 ng/mL, CA19-9 9 U/mL, SCC 1.1ng/mLとCEAのみ高値を認めた.

上部消化管内視鏡検査所見: 切歯から20cmの頸部食道に0-IIa病変を認め, 生検結果はSquamous cell carcinomaであった(図1A). また, 食道胃接合部にも0-IIa+IIc病変を認め, 生検結果はadenocarcinoma (tub2-tub1)であった(図1B).

Received: January 4, 2021 Accepted: February 9, 2021

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 竹林 克士

〒520-2192 大津市瀬田月輪町 katsushi@belle.shiga-med.ac.jp

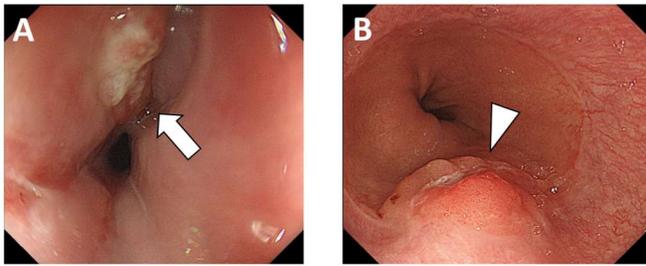


図1. 上部消化管内視鏡検査

A: 切歯から20cmに1/4周性の0-IIa病変(矢印).
B: 食道胃接合部に0-IIa+IIc病変(矢頭).

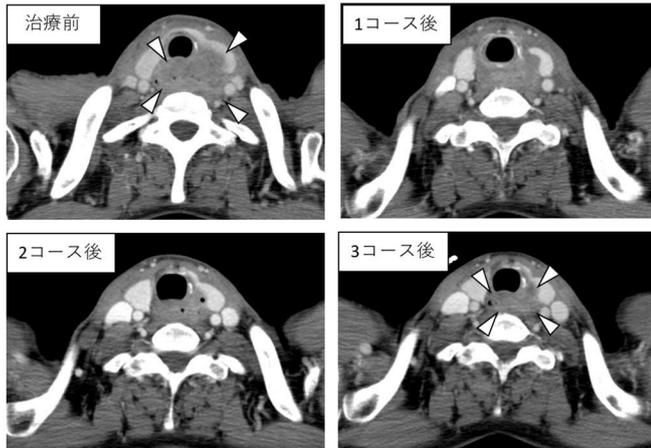


図2. CT検査

治療前: 頸部食道に周囲リンパ節と一塊となった37 mm大の全周性の壁肥厚を認め、気管、甲状腺および左総頸動脈に浸潤を認めた(矢頭).
3コース後: 頸部腫瘍は17 mm大に縮小し、左総頸動脈への浸潤は解除された(矢頭).

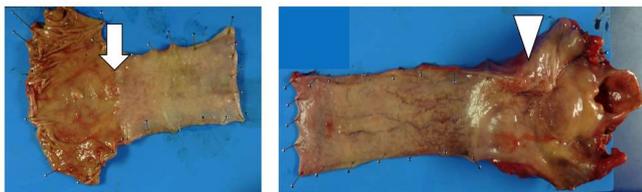


図3. 摘出標本

左: 食道胃接合部病変(矢印).
右: 頸部食道病変(矢頭).

CT検査: 頸部食道の原発巣とリンパ節が一塊となり、気管膜様部の圧排像、甲状腺との境界不明瞭化、左総頸動脈と約半周以上の接触を認めた。気管、甲状腺および左外頸動脈への浸潤と判断した。また、食道胃接合部病変は指摘されなかった。

FDG-PET CT検査: 原発巣と一塊となった頸部リンパ節(#101L)と左鎖骨下リンパ節(#104L)及び縦隔リンパ節(#106recL)にFDGの異常集積を認めた。また、食道胃接合部にも淡い異常集積を認めた。明らかな遠隔転移は認めなかった。

以上から、食道扁平上皮癌 Ce, type3, 35 mm, SCC, cT4b(左総頸動脈, 気管, 甲状腺)N2M0 cStageIVa, バレット食道腺癌 cT1bN0M0 cStageI と診断(食道癌取扱

い規約第11版)⁵⁾した。頸部病変は切除不能と判断し、Docetaxel/Cisplatin/5-Fluorouracil (DCF)による導入化学療法を施行した。投与方法は docetaxel 70 mg / m² day1, cisplatin 70 mg / m² day1, 5-fluorouracil 750mg / m² day1-5 とし、3週毎に3コース施行した。また、day7-13にかけて顆粒球コロニー刺激因子の予防投与を行い、day5-15にかけてレボフロキサシン 500 mg / dayの予防投与を行った。導入化学療法における有害事象はGrade 1の食思不振のみで、Grade 3以上の有害事象は認めなかった。

導入化学療法後 CT 所見: 頸部のリンパ節と一塊となった原発巣は化学療法前 37 mm から3コース後 17 mm まで縮小を認めた。左総頸動脈との接触は4分の1周程度に縮小を認めた(図2)。

以上から、頸部食道癌 ycT4b(気管, 甲状腺)N2M0 ycStageIVa, バレット食道腺癌 ycT1bN0M0 ycStageI と診断した。左総頸動脈への浸潤が解除され、切除可能と判断し、根治切除の方針とした。

手術所見: 咽頭喉頭食道全摘、頸部縦隔腹部リンパ節郭清、後縦隔経路遊離空腸付加胃管再建、腸瘻造設術を施行した。左総頸動脈に浸潤はなく、剥離可能であった。手術時間 846 分、出血量 670mL であった。

摘出標本: 頸部食道に 37×16 mm 大の淡褐色調の潰瘍病変を認め、食道胃接合部(G = E)に 15×14 mm 大の陥凹を伴った低い隆起性病変を認めた(図3)。

病理組織学的所見: 頸部病変は中分化型扁平上皮癌 ypT4aN2M0 ypStageIVa, 左総頸動脈剥離面を含め、剥離断端は癌陰性、気管周囲は癒痕化しており化学療法後の変化と考えられ、化学療法の治療効果は Grade 1b (食道癌取り扱い規約第11版, 放射線療法ならびに化学療法の治療効果の病理組織学的判定規準⁵⁾)であった(図4)。食道胃接合部病変は中分化型バレット食道腺癌 ypT1b-SM2N0M0 ypStageI, 治療効果 Grade 1a⁵⁾であった。

術後経過: 術後経過は良好で術後9日目から経口摂取を開始、術後18日目に退院となった。

考察

頸部食道癌は頻度が低く、標準治療が確立されていないため、多くの場合は胸部食道癌に準じて、術前化学療法と手術あるいは化学放射線療法が選択される。遠隔転移のない切除不能局所進行胸部食道癌の標準治療は Cisplatin/5-Fluorouracil を同時併用した dCRT であるが、近年、DCF 療法による導入化学療法後の外科的治療の有効性が報告されている⁴⁾。COSMOS 試験^{4),6)}や Noronha らの報告⁷⁾では、切除不能局所進行胸部食道癌に対する DCF 療法による導入化学療法後の外科的治療は、完全奏功率 26-47.9%, 3年生存率 46.6-55% とも従来 dCRT を上回るとされている。さらに R0 切除が可能であった症例はできなかった症例に比べて3年無再発生存率、3年生存率が有意に上昇したことから、Conversion surgery による R0 切除を行うことで長期予後の改善に寄与する可能性がある。

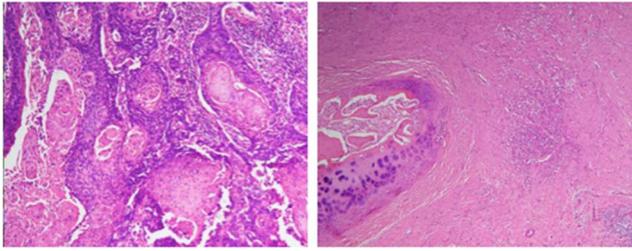


図 4. 病理組織学的検査

左：H.E 染色，×100，頸部病変の中分化型扁平上皮癌。

右：H.E 染色，×12.5，気管軟骨周囲はリンパ球浸潤を伴う線維化巣を認め，腫瘍消失後の瘢痕と考えられる。

一方，頸部食道癌に対する治療については，加藤らの行った全国アンケート調査¹⁾によると，2012年から2014年の3年間におけるT1b-T4aの頸部食道癌792症例の治療内容はdCRTが315例と最多であり，次いで術前療法後の手術加療・化学放射線療法が208例という結果であった。dCRTの割合が多い理由としては，治療法選択に際し，患者が喉頭温存を希望する機会が多いことが挙げられ，手術加療による喉頭温存が困難な場合は，dCRTあるいは化学療法後のdCRTが選択され，その後の遺残および再発病変に対してはSalvage手術が考慮されると述べている。しかし，進行頸部食道癌においてはSalvage手術の際に咽頭喉頭食道全摘となることが多く，NiwaらはdCRT後の咽頭喉頭食道全摘は合併症率89%，在院死亡率22%と高率としている⁸⁾。特に気管壊死に関しては44-44.5%と高率に起こるとされており^{8)・9)}，Bookaらは気管壊死の発症を軽減するために一期的咽頭喉頭食道全摘の際は標準的な縦隔リンパ節郭清は控えるべき¹⁰⁾とされ，慎重な症例および術式の選択が必要と考えられる。

また，DCF療法の注意すべき点として，重篤な血液毒性があげられる。Grade3以上の好中球減少が67%-89%，発熱性好中球減少症が17%-37%と報告されており，支持療法として予防的抗菌薬や顆粒球コロニー刺激因子の投与を行っている施設も多く，適応に関しては慎重に検討する必要がある^{4)・11)・12)}。当院ではT2-3症例に対しては術前Cisplatin/5-Fluorouracil療法を施行しており，T4症例に対して術前DCF療法を適応している。全例で予防的抗菌薬や顆粒球コロニー刺激因子の投与を行っており，発熱性好中球減少症やGrade2以上の好中球減少，Grade3以上の血液毒性以外の有害事象を認めた場合は，すべての抗がん剤を80%に減量して継続，あるいは化学療法の中止をしている。現段階で化学療法に伴う死亡例は認めておらず，安全に施行できているが，今後の適応に関しては現在進行中の術前療法についての第III相試験JCOG1109や切除不能局所進行食道癌を対象としたJCOG1510の結果

を踏まえて検討する必要がある。

本症例は左総頸動脈浸潤を伴う局所進行頸部食道癌であったが，DCF療法で浸潤が解除されたことで，放射線照射を行わずに根治切除が可能であった。局所進行頸部食道癌に対するDCF療法による導入化学療法後の外科的治療は，高い治療効果を示すことが期待でき，さらに合併症のリスクが高い放射線照射後のSalvage手術を回避しつつ，術後に放射線治療の選択肢を残すことができる点で，有効な治療戦略だと考えられる。

結語

DCF療法にて根治切除が可能となった頸部食道癌例を経験した。局所進行頸部食道癌に対する導入化学療法は，有効な治療戦略であるが，今後のさらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

文献

- [1] 加藤広行，金澤匡司，芦澤舞：頸部食道癌の治療戦略：概論．日本臨床 76:225-229,2018
- [2] Shinoda M, Ando N, Kato K, et al. Randomized study of low-dose versus standard-dose chemoradiotherapy for unresectable esophageal squamous cell carcinoma (JCOG0303). *Cancer Sci.* 106:409,2015
- [3] 日本食道学会編：食道癌診療ガイドライン．第4版，金原出版，東京，2017
- [4] Yokota T, Kato K, Hamamoto Y, et al. Phase II study of chemoselection with docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy and subsequent conversion surgery for local advanced unresectable oesophageal cancer. *British Journal of Cancer.* 115:1328-1334,2016
- [5] 日本食道学会編：食道癌取扱い規約．第11版，金原出版，東京，2015
- [6] Yokota T, Kato K, Hamamoto Y, et al. A 3-Year Overall survival Update From Phase 2 study of chemoselection with DCF and Subsequent Conversion Surgery for Local Advanced Unresectable Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 27:460-467,2020
- [7] Noronha V, Joshi A, Jandyal S, et al: High pathologic remission rate from induction docetaxel, platinum and fluorouracil (DCF) combination chemotherapy for locally advanced esophageal and junctional cancer. *Med Oncol.* 31:188,2014
- [8] Niwa Y, Koike M, Fujimoto Y, et al. Salvage pharyngolaryngectomy with total esophagectomy following definitive chemoradiotherapy. *Disease of the Esophagus.* 29:598-602,2016
- [9] Takebayashi K, Tsubosa Y, Kamijo T, et al. Comparison of salvage total pharyngolaryngectomy and cervical esophagectomy between hypopharyngeal cancer and cervical esophageal cancer. *Ann Surg Oncol.* 24:778-784,2017
- [10] Booka E, Tsubosa Y, Niihara M, et al. Risk factors for complications after pharyngolaryngectomy with total esophagectomy. *Esophagus* 13:317-322,2016
- [11] 柴田智隆，片田夏也，根本昌之，他．切除可能食道癌に対する術前補助化学療法—JCOG9907からDCF療法へ—．日外科系連会誌 37:680-685,2012
- [12] 中原裕次郎，山崎 誠，牧野知紀，他．食道癌 DCF療法における発熱性好中球減少症に関連する因子の検討．日臨外会誌 76:1819-1824,2015

A Case Report of Cervical Esophageal Cancer with Induction Chemotherapy Followed by Conversion Surgery

Takeru MAEKAWA,¹⁾ Katsushi TAKEBAYASHI,¹⁾ Sachiko KAIDA¹⁾, Tsuyoshi YAMAGUCHI¹⁾,
Ken ISHIKAWA¹⁾, Hiroya IIDA¹⁾, Toru MIYAKE¹⁾, Tomoyuki UEKI¹⁾, Masatsugu KOJIMA¹⁾,
Hiromitsu MAEHIRA¹⁾, Hirokazu KODAMA¹⁾, Aya TOKUDA¹⁾, Haruki MORI¹⁾,
Daiki YASUKAWA¹⁾, Keiji MURAMOTO¹⁾, Asuka FUKUO¹⁾, Tomoharu SHIMIZU²⁾,
Satoshi MURATA³⁾, and Masaji TANI¹⁾

1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Medical Safety Section, Shiga University of Medical Science Hospital

3) Cancer Center, Shiga University of Medical Science Hospital

Abstract A 58-year-old man with sore throat and dysphagia revealed type 3 lesion in cervical esophagus and 0-IIa+IIc lesion in esophagogastric junction on upper gastrointestinal endoscopy. Histopathologic examination of biopsy specimens showed squamous cell carcinoma at cervical esophagus and adenocarcinoma at esophagogastric junction. Computed tomography suggested that the large tumor in left neck infiltrated into the common carotid artery and trachea. According to these findings, we diagnosed locally advanced unresectable cervical esophageal cancer (cT4bN2M0, cStageIVa) and Barret's esophageal adenocarcinoma (cT1bN0M0, cStageI), and decided to perform induction chemotherapy with Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil (DCF). After 3 courses of that, the primary tumor decreased from 37 mm to 17 mm as major axis and released infiltration into the common carotid artery. Therefore, we performed conversion surgery, pharyngolaryngectomy and total esophagectomy. Histopathological findings showed cervical esophageal cancer (ycT4aN2M0, ycStageIVa) and Barret's esophageal adenocarcinoma (ycT1b-SM2N0M0, ycStageI). The postoperative course was uneventful, he resumed eating 9 days after surgery and was discharged 18 days after surgery.

Conversion surgery after induction chemotherapy for locally advanced unresectable esophageal cancer may contribute to radical resection and better clinical outcome.

Keyword cervical esophageal cancer, induction chemotherapy, unresectable cancer