

食道癌に対する術前補助化学療法における有害事象と治療効果の関連についての検討

相原一紀, 辻本広紀, 堀口寛之, 原田 学, 永田 健, 野村信介,
平木修一, 川原林伸昭, 山本順司, 上野秀樹

防医大誌 (2018) 43 (1) : 16-22

要旨:【緒言】食道扁平上皮癌の治療において, 切除可能なcStage II/Ⅲ症例に対しては5-FU+シスプラチン(FP療法)による術前補助化学療法(NAC)が標準治療として推奨されているが, その治療効果予測因子は十分に明らかにされていない。今回我々は, 食道癌における術前補助化学療法の有害事象と治療効果との関連について検討した。【対象・方法】当院において2009年から2016年の間にFP療法によるNACを行った後に根治的手術を施行した食道扁平上皮癌69例を対象とした。NACに伴う有害事象を血液毒性, 非血液毒性に分類し, その程度と臨床的・組織学的治療効果との関連を比較検討した。有害事象は有害事象共通用語基準(CTCAE v.4.0)に基づいて評価した。【結果】有害事象として, Grade 3以上の血液毒性を認めた症例が9例(13%), Grade 2以上の非血液毒性を認めたものが26例(38%)であった。NACの治療効果では, 臨床的效果判定において24例(35%)がPRであり, 組織学的効果判定では62例(90%)がGrade 1a, Grade 1b以上が7例(10%)であった。血液毒性や非血液毒性の程度と原発巣の臨床・組織学的効果の間に有意な関連は認められなかった。一方, 臨床的效果がPRであった症例では, NAC中の白血球および好中球の減少程度が高かった。【結語】食道癌NAC中のCTCAEに基づく評価では, 血液毒性, 非血液毒性の程度と治療効果との間に関連を認めなかった。一方, 臨床的效果の高い症例ではNAC中に減少する白血球や好中球の減少数が大きく, 減少率も高度であったことから, これらが治療効果予測因子となる可能性が示唆された。

索引用語: 食道癌 / 術前補助化学療法 / 有害事象 / 治療効果

緒 言

日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の前向き臨床試験の結果から, 切除可能なcStage II/Ⅲ食道扁平上皮癌の治療では, 5-fluorouracil(5-FU) + シスプラチン(FP)療法による術前補助化学療法(NAC)後に根治手術を行うことが推奨されている(JCOG9907)¹⁾。JCOG9907においてNACの有害事象は, 血液毒性として白血球減少, 好中球減少, 血小板減少が, 非血液毒性として下痢, 口内炎等が挙げられたが, これら有害事象の程度と治療効果との関連については不明である。今回我々は, NACの有害事象の程度と治療効果との関連について, 特に

白血球, 好中球の減少度に着目して検討した。

対象と方法

2009年から2016年の間にFP療法によるNAC施行後に根治的手術を施行した食道扁平上皮癌69例を対象とし, NACによる有害事象を血液毒性, 非血液毒性に分け, その程度と治療効果の関連を比較した。FP療法のレジメンは, Day1にシスプラチン(80mg/m²), Day1~Day5まで5-FU(800mg/m²)を投与した。化学療法の治療中止・減量はJCOG9907の治療中止・減量基準に従った。有害事象の程度は有害事象共通用語基準(CTCAE version 4.0)に準じて評

価を行い、血液毒性ではGrade 3以上、非血液毒性ではGrade 2以上を有害事象ありと判断した。一方、NACの治療効果については食道癌取扱い規約（第10版補訂版）に基づき、NAC後4週目のCTを用いて原発巣の臨床的効果判定と切除検体の組織学的効果判定を行った。臨床的効果判定では完全奏効（CR）と部分奏効（PR）を、組織学的効果判定ではGrade 1b以上を効果ありと判定した。NAC前後の白血球、好中球数の減少についての検討では、NAC 1コース、もしくは2コース中の最低値を採用し、NAC前値を基準としてその割合を示した。統計学的検討ではJMP13.1.0（SAS）により、student-t検定、もしくは χ^2 乗検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

表1. 対象症例の背景因子

年齢（中央値）	69 (43-86)
性別（男/女）	58/11
術前化学療法 （1コース/2コース）	13 (19%)/56 (81%)
占居部位 （Ae/Lt/Mt/Ut）	2/26/31/10
化学療法開始前T因子 （1/2/3/4）	4/8/54/3
化学療法開始前N因子 （0/1/2）	21/38/10
pStage （0/1/2/3/4a/4b）	0/2/22/40/5/0

Ae：腹部食道，Lt：胸部下部食道，Mt：胸部中部食道，Ut：胸部上部食道

結 果

対象症例の患者背景を表1に示す。年齢の中央値は69歳、性別は男/女：58例/11例、有害事象などでNACが1コースで終了した症例が13例（19%）、2コース完遂した症例が56例（81%）であった。NACを1コースで終了した要因として、有害事象による担当医の判断が3例、患者希望が10例であった。NACの臨床的治療効果判定においてCRの症例はなかったが、24例（35%）でPRと判断された。組織学的効果判定では62例（90%）がGrade 1aであり、Grade 1b以上が7例（10%）であった。奏効度別に患者背景を検討すると、臨床的に効果を認めた症例では2コースを完遂した症例が多く、組織学的に効果を認めた症例では占居部位がMt領域である症例が多かった（表2）。有害事象に関して、Grade 3以上の血液毒性を認めた症例が9例（13.0%）、Grade 2以上の非血液毒性を認めたものが26例（37.7%、重複含む）であった（表3）。血液毒性では白血球減少、好中球減少がともに4例（6%）と最も多く、次いで低Na血症が1例（2%）に認められた。非血液毒性では嘔気が13例（19%）と最も多く、次いで食思不振が12例（17%）、口内炎が6例（9%）であった。有害事象の程度と原発巣の臨床・組織学的効果との関連については、血液毒性（表4）と非血液毒性（表5）共に、原発巣の臨床・組織学的効果との有意な関連は認められなかった。

表2. 臨床的・組織学的奏効度別の背景因子

	臨床的奏効度				組織学的奏効度		
	CR/PR	SD/PD	p-value		Grade 1b/2	Grade 1a	p-value
	24	45			7	62	
年齢（中央値）	71	68	0.34	年齢（中央値）	75	68	0.36
性別（男/女）	19/5	39/6	0.23	性別（男/女）	5/2	53/9	0.20
術前化学療法 （1コース/2コース）	2/22	12/33	0.02	術前化学療法 （1コース/2コース）	1/6	9/53	0.20
占居部位 （Ae/Lt/Mt/Ut）	1/10/10/3	1/17/20/7	0.06	占居部位 （Ae/Lt/Mt/Ut）	0/2/4/1	2/25/26/9	0.04
化学療法開始前T因子 （1/2/3/4）	0/3/19/2	4/5/35/1	0.17	化学療法開始前T因子 （1/2/3/4）	1/0/5/1	3/8/49/2	0.13
化学療法開始前N因子 （0/1/2）	5/13/6	17/25/3	0.15	化学療法開始前N因子 （0/1/2）	3/4/0	19/34/9	0.05
pStage （0/1/2/3/4a/4b）	0/0/8/14/2/0	0/2/14/26/3/0	0.06	pStage （0/1/2/3/4a/4b）	0/0/4/3/0/0	0/2/18/37/5/0	0.08

Ae：腹部食道，Lt：胸部下部食道，Mt：胸部中部食道，Ut：胸部上部食道

表3. 術前化学療法における血液毒性と非血液毒性

血液毒性 (Grade 3 以上)		
白血球減少	4例	(6%)
好中球減少	4例	(6%)
低Na血症	1例	(2%)
非血液毒性 (Grade 2 以上)		
嘔気	13例	(19%)
食思不振	12例	(17%)
口内炎	6例	(9%)
下痢	5例	(7%)
肝機能障害	5例	(7%)
便秘	3例	(4%)
腎機能障害	1例	(2%)

次にNAC前後の白血球の減少度と治療効果との関連について検討した。臨床的效果が高い症例では減少した白血球の絶対数が大きく、またその減少率も有意に高度であった(図1)。一方、組織学的効果については白血球減少数、減少率ともに関連は認められなかった。同様に好中球の減少数、減少率と治療効果について検討したところ、好中球の減少数および減少率と臨床的效果との間に有意な相関を認めたが、組織学的効果との関連を認めなかった(図2)。

表4. 血液毒性と臨床的・組織学的効果

	臨床的效果			組織学的効果		
	CR/PR	SD/PD	p値	Grade 1a	Grade 1b/2	p値
白血球減少						
Grade0-2	24(100%)	41(91%)	0.456	61(95%)	5(100%)	>0.99
Grade3 ≤	0(0%)	4(9%)		3(5%)	0(0%)	
好中球減少						
Grade0-2	24(100%)	41(91%)	0.456	62(97%)	5(100%)	>0.99
Grade3 ≤	0(0%)	4(9%)		2(3%)	0(0%)	
低Na血症						
Grade0-2	23(96%)	45(100%)	0.347	63(98%)	5(100%)	>0.99
Grade3 ≤	1(4%)	0(0%)		1(2%)	0(0%)	

表5. 非血液毒性と臨床的・組織学的効果

	臨床的效果			組織学的効果		
	CR/PR	SD/PD	p値	Grade 1a	Grade 1b/2	p値
嘔気						
Grade0,1	20(83%)	36(80%)	>0.99	54(81%)	4(80%)	>0.99
Grade2 ≤	4(17%)	9(20%)		12(19%)	1(20%)	
食欲不振						
Grade0,1	20(83%)	37(82%)	>0.99	53(83%)	4(80%)	>0.99
Grade2 ≤	4(17%)	8(18%)		11(17%)	1(20%)	
口内炎						
Grade0,1	23(96%)	40(89%)	0.657	58(91%)	5(100%)	>0.99
Grade2 ≤	1(4%)	5(11%)		6(9%)	0(0%)	
下痢						
Grade0,1	22(92%)	42(93%)	>0.99	59(92%)	5(100%)	>0.99
Grade2 ≤	2(8%)	3(7%)		5(8%)	0(0%)	
肝機能障害						
Grade0,1	22(92%)	42(93%)	>0.99	60(94%)	4(80%)	0.322
Grade2 ≤	2(8%)	3(7%)		4(6%)	1(20%)	
便秘						
Grade0,1	24(100%)	42(93%)	0.547	61(95%)	5(100%)	>0.99
Grade2 ≤	0(0%)	3(7%)		3(5%)	0(0%)	
腎機能障害						
Grade0,1	23(96%)	45(100%)	0.350	63(98%)	5(100%)	>0.99
Grade2 ≤	1(4%)	0(0%)		1(2%)	0(0%)	

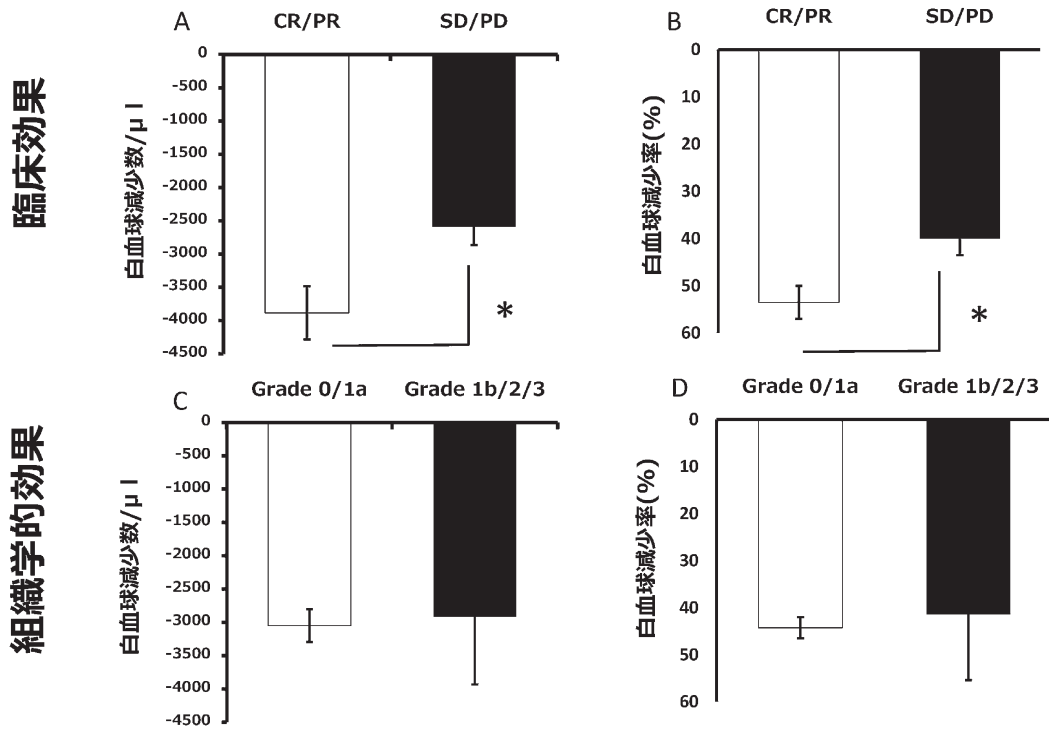


図1. 治療効果とNAC前後の白血球数の減少と減少率

臨床学的評価においてCR/PRであった症例では、白血球の減少数が有意に大きく (CR/PR: $-3883 \pm 399/\mu\text{L}$, SD/PR: $-2589 \pm 274/\mu\text{L}$) (図1 A), 減少率も高度であった (CR/PR: $53.5 \pm 3.5\%$, SD/PR: $40.0 \pm 3.5\%$) (図1 B)。一方で組織学的効果と白血球の減少数 (CR/PR: $-3048 \pm 245/\mu\text{L}$, SD/PR: $-2920 \pm 1012/\mu\text{L}$) (図1 C), および減少率 (CR/PR: $44.2 \pm 2.3\%$, SD/PR: $41.3 \pm 13.9\%$) (図1 D) との間に差を認めなかった。
* $p < 0.05$, 平均値 ± 標準偏差で標記

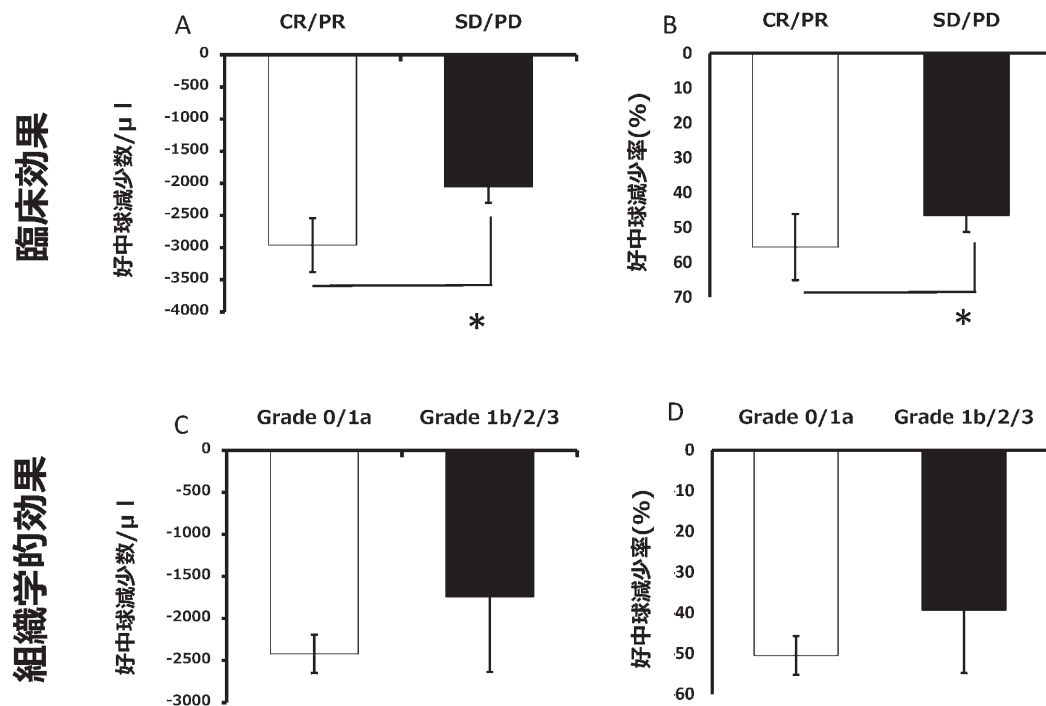


図2. 治療効果とNAC前後の好中球数の減少と減少率

臨床学的評価においてCR/PRであった症例では、好中球の減少数が有意に大きく (CR/PR: $-2960 \pm 419/\mu\text{L}$, SD/PR: $-2057 \pm 247/\mu\text{L}$) (図2 A), 減少率も高度であった (CR/PR: $55.6 \pm 9.5\%$, SD/PR: $46.5 \pm 4.8\%$) (図2 B)。一方で組織学的効果と白血球の減少数 (CR/PR: $2420 \pm 229/\mu\text{L}$, SD/PR: $-1742 \pm 896/\mu\text{L}$) (図2 C), および減少率 (CR/PR: $50.4 \pm 4.7\%$, SD/PR: $39.3 \pm 15.4\%$) (図2 D) との間に差を認めなかった。
* $p < 0.05$, 平均値 ± 標準偏差で標記

考 察

本邦における食道癌の補助化学療法に関する標準治療は、多施設臨床試験の結果に基づき確立されている。まずJCOG9204試験において術後補助化学療法の意義が検討された。この試験では手術+術後補助化学療法が手術単独群比較して再発率が低いことが示され、術後補助化学療法の有効性が示された²⁾。次いで行われたJCOG9907試験では術前補助化学療法と術後補助化学療法の比較が行われ、全生存期間において術前化学療法の優越性が示された。これらの臨床試験の結果、本邦では現在、FP療法による術前化学療法が切除可能なStage II/III 食道扁平上皮癌における標準治療に位置づけられている¹⁾。

一方、JCOG9907試験において術前化学療法に割り付けられた164例中4例が化学療法中に増悪していることには、術前化学療法の適応を考える上で十分留意する必要がある。術前化学療法中の腫瘍増大により原発巣切除の根治性を損なう可能性が高い症例があらかじめ予測できれば、そのような症例にはNACは施行すべきではなく、この観点から約2ヶ月に及ぶNACの治療効果を予測することは極めて重要である。

MotooriらはNACを施行した105例の食道癌症例においてNAC中の好中球減少が組織学的治療効果と関連し、Grade 2以上の好中球減少を認めた症例はGrade 1以下の症例と比較して全生存率が有意に良好であったと報告している³⁾。また術前化学療法を施行した117例の食道癌症例を検討したKonishiらも、好中球減少と組織学的治療効果が関連することを報告している⁴⁾。このように化学療法時の白血球や好中球の減少程度が治療効果と関連することは、食道癌のみならず、胃癌⁵⁾、非小細胞性肺癌⁶⁾、大腸癌⁷⁾、乳癌⁸⁾においても報告されている。本研究においてNAC中の白血球や好中球の減少数、減少率が臨床的治療効果との関連を示したことは、既報とほぼ同様の内容を意味するものと考えられる。

一方、本研究ではCTCAE version4.0に基づいた血液毒性の程度と臨床的・組織学的治療効果の関連は認められず、これは非血液毒性においても同様であった。この原因として対象症例中

のGrade 3以上の血液毒性の頻度が少なく、Grade 3以上の白血球減少、好中球減少の症例数は各々わずか4例であったことが挙げられる。NAC中の白血球や好中球の減少数や減少率に注目した検討は乏しいが、化学療法の効果予測の観点からは白血球や好中球の絶対数に基づくGrade分類よりも有用である可能性もあり、より大きな母集団で検証する意義があると考えられる。

化学療法中の白血球や好中球数の減少が治療効果を反映する理由の一つとして、化学療法のdose intensityが関連すると考えられている⁸⁾。薬剤dose intensityを左右する要因には個人の薬物動態の差と臨床経過中での減量の有無の二つが考えられる。前者に関して、一般的に抗腫瘍薬の投与量は体表面積に基づいて一律に決定されるが、腎機能や肝機能などの個人差により薬物動態は個人により異なる。抗腫瘍薬が効率的に血中からクリアランスされる症例では、血液毒性が軽微となり、相対的に腫瘍内濃度が低値であることから抗腫瘍効果も乏しくなるという可能性がある。

腎機能障害や消化管毒性はFP療法に頻度の高い有害事象である。化学療法前に腎機能障害を有する症例ではしばしば減量が行われ、また1コース目に悪心・嘔吐などの非血液毒性を訴えた症例においても、2コース目の投与量の減量措置が行われる。これらの減量措置によるdose intensityの低下が、骨髄抑制程度と治療効果の関連の原因となる可能性は否めない。一般臨床では白血球減少、好中球減少などの有害事象が認められた場合には、休薬期間の延長や投与量の減量などが行われる。白血球や好中球の減少程度や休薬期間を包括的に評価してdose intensityを保つことが、有効な治療効果や予後改善を得る上で重要であるとの報告もある^{6, 9)}。本研究において、食道癌のNACにおいて、白血球や好中球の減少程度は適切なdose intensityを決める上で有用な指標となる可能性が示唆され、今後は前向きな検討が望まれる。

結 語

食道癌NAC中のCTCAEに基づくgradeによる評価では、血液毒性、非血液毒性の程度と治療

効果との間に関連を認めなかったが、NAC中の白血球や好中球の減少数や減少率は臨床的効果との関連があり、これらが治療効果を早期に予測するマーカーとして有用である可能性が示唆された。

文 献

- 1) Ando, N., Kato, H., Igaki, H., Shinoda, M., Ozawa, S., Shimizu, H., Nakamura, T., Yabusaki, H., Aoyama, N., Kurita, A., Ikeda, K., Kanda, T., Tsujinaka, T., Nakamura, K. and Fukuda, H.: A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann. Surg. Oncol.* 19: 68-74, 2012.
- 2) Iizuka, T., Kakegawa, T., Ide, H., Ando, N., Watanabe, H., Tanaka, O., Takagi, I., Isono, K., Ishida, K. and Arimori, 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.* 22: 172-176, 1992.
- 3) Motoori, M., Yano, M., Yasuda, T., Miyata, H., Peng, Y.F., Yamasaki, M., Shiraishi, O., Masuzawa, T., Tanaka, K., Ishikawa, O., Shiozaki, H. and Doki, Y.: Chemotherapy-induced toxicities and treatment efficacy in advanced esophageal cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery. *Esophagus* 8: 81-87, 2011.
- 4) Konishi, H., Fujiwara, H., Shiozaki, A., Hiramoto, H., Kosuga, T., Komatsu, S., Ichikawa, D., Okamoto, K. and Otsuji, E.: Effects of neutropenia and histological responses in esophageal squamous cell carcinoma with neo-adjuvant chemotherapy. *Int. J. Clin. Oncol.* 21: 95-101, 2016.
- 5) Yamanaka, T., Matsumoto, S., Teramukai, S., Ishiwata, R., Nagai, Y. and Fukushima, M.: Predictive value of chemotherapy-induced neutropenia for the efficacy of oral fluoropyrimidine S-1 in advanced gastric carcinoma. *Br.J.Cancer* 97: 37-42, 2007.
- 6) Di Maio, M., Gridelli, C., Gallo, C., Shepherd, F., Piantedosi, F.V., Cigolari, S., Manzione, L., Illiano, A., Barbera, S., Robbiati, S.F., Frontini, L., Piazza, E., Ianniello, G.P., Veltri, E., Castiglione, F., Rosetti, F., Gebbia, V., Seymour, L., Chiodini, P. and Perrone, F.: Chemotherapy-induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of three randomised trials. *Lancet Oncol.* 6: 669-677, 2005.
- 7) Shitara, K., Matsuo, K., Takahari, D., Yokota, T., Inaba, Y., Yamaura, H., Sato, Y., Najima, M., Ura, T. and Muro, K.: Neutropenia as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer patients undergoing chemotherapy with first-line FOLFOX. *Eur. J. Cancer* 45: 1757-1763, 2009.
- 8) Saarto, T., Blomqvist, C., Rissanen, P., Auvinen, A. and Elomaa, I.: Haematological toxicity: a marker of adjuvant chemotherapy efficacy in stage II and III breast cancer. *Br. J. Cancer* 75: 301-305, 1997.
- 9) Shimada, Y., Watanabe, G., Yamasaki, S., Maeda, M., Kawabe, A., Kaganoi, J., Itami, A., Fukumoto, M., Kanda, Y. and Imamura, M.: Histological response of cisplatin predicts patients' survival in oesophageal cancer and p53 protein accumulation in pretreatment biopsy is associated with cisplatin sensitivity. *Eur. J. Cancer* 36: 987-993, 2000.

Treatment efficacy and adverse events of neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer

Kazuki AIHARA, Hironori TSUJIMOTO, Hiroyuki HORIGUCHI,
Manabu HARADA, Shinsuke NOMURA, Shuichi HIRAKI,
Nobuaki KAWARABAYASHI, Junji YAMAMOTO and Hideki UENO

J. Natl. Def. Med. Coll. (2018) 43 (1) : 16 – 22

Abstract: **【Introduction】** For the treatment of esophageal squamous cell carcinoma, preoperative neoadjuvant chemotherapy (NAC) with FP therapy is recommended as standard treatment for resectable cStage II/III cases, but predictive factors of its treatment efficacy have not been fully clarified. We examined the relationship between adverse events and the therapeutic effects of preoperative adjuvant chemotherapy. **【Objective/Methods】** We enrolled 69 patients with esophageal squamous cell carcinoma who underwent curative surgery after NAC (FP therapy) in our hospital between 2009 and 2016. Adverse events associated with NAC were classified as hematologic or non-hematologic toxicity, and the degree and therapeutic effect were compared and examined. **【Results】** Hematologic toxicity of Grade 3 and above in 9 cases (13%); non-hematologic toxicity of Grade 2 and above in 26 cases (38%). In the clinical evaluation, the treatment effect was a PR in 24 patients (35%). In histological evaluation, a treatment effect of Grade 1b/2 or higher was observed in 7 patients (10%). There was no association between non-hemotoxicity and therapeutic effect associated with NAC. There was a correlation between leukocyte neutropenia after NAC and clinical evaluation with RECIST classification 1b/2 or more ($p < 0.05$), but no correlation was found on histological evaluation. There was no association between leukocyte neutropenia after NAC and the overall survival period. **【Conclusions】** There was no association between the degree of non-hematologic toxicity and the therapeutic effect. In cases with therapeutic effects by the RECIST classification, the reduction rate in the number of both white blood cells (WBC) and neutrophils was high. Therefore, the degree of reduction rates of white blood cells and neutrophils could be a treatment predictive factor in NAC for esophageal cancer.

Key words: esophageal cancer / neoadjuvant chemotherapy / adverse events / treatment efficacy