

当院で施行した食道癌に対する化学放射線治療の検討 Analysis of Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer

大黒 敦矢*、芦名 彩斗、戸島 有香、上山 凌央、眞船 翔、土屋 高旭、長谷川 智一、後町 俊夫、
北川 未央、染谷 正則

Atsuya Ohguro MD *, Ayato Ashina MD, Yuka Toshima MD, Ryou Kamiyama MD, Shoh Mafune MD, PhD,
Takaaki Tsuchiya MD, PhD, Tomokazu Hasegawa MD, PhD, Toshio Gocho MD, PhD, Mio Kitagawa MD,
PhD, and Masanori Someya MD, PhD.

札幌医科大学医学部 放射線医学講座

Department of Radiology, Sapporo Medical University school of Medicine.

2025年4月18日論文受領、修正依頼2025年6月12日、最終受理2025年6月24日

【要旨】強度変調放射線治療(IMRT)は3次元原体照射(3D-CRT)よりも腫瘍への線量集中性、正常組織への線量低減において優れていると考えられているが、食道癌に対する根治的放射線治療においてIMRTが3D-CRTよりも優れていることを示すデータは不足している。そのため本研究では、食道癌に対する根治的放射線療法において、IMRTの有用性を検討することを目的とした。当院で2014年から2023年に根治的放射線治療を受けた食道癌患者76名を対象に、3D-CRT群34例とIMRT群42例に分け、後ろ向きコホート研究を実施した。主要評価項目は全生存期間(OS)および有害事象とし、統計解析にはKaplan-Meier法、Log-rank検定、Cox回帰分析を用いた。結果として、3年OSは3D-CRT群55.6%、IMRT群44.3%であったが、IMRT群に進行期症例が多いことが影響していた可能性がある。有害事象として、IMRT群でGrade2以上の放射線性肺炎の発生が多く、Grade2以上の放射線性肺炎を発症した症例では肺V5の値が高かった。放射線性心外膜炎が原因として疑われる心嚢水貯留を認めた症例では、心臓の平均線量が高かった。今後、症例数の増加と観察期間の延長により、IMRTの有効性をさらに検討する必要がある。

【責任著者の連絡先】大黒 敦矢

TEL : 011-611-2111 内線 35350 FAX : 011-613-9920 E-mail : a.ohguro@sapmed.ac.jp

【キーワード】 Radiotherapy, Chemoradiotherapy, Esophageal cancer, IMRT, 3D-CRT

【利益相反】なし

【グラント】なし

【Abstract】 This study aimed to evaluate the efficacy and safety of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. A retrospective cohort study was conducted on 76 patients who underwent definitive radiotherapy at our institution between 2014 and 2023. Patients were divided into a three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) group (n = 34) and an IMRT group (n = 42). Overall survival (OS) and adverse events were analyzed using the Kaplan-Meier method, Log-rank test, and Cox regression analysis. The 3-year OS rates were 55.6% in the 3D-CRT group and 44.3% in the IMRT group; however, the IMRT group included more advanced-stage cases. Grade 2 or higher radiation pneumonitis occurred more frequently in the IMRT group, associated with higher lung V5 values. Radiation pericarditis was more common in patients with high heart doses. Although IMRT did not show a survival benefit over 3D-CRT in this study, it enabled the treatment of more advanced cases. Further investigation with a larger sample size and longer follow-up is warranted to validate the clinical benefits of IMRT.

【緒言】

食道癌において根治的放射線療法の適応となるのは、病変が局所あるいは領域リンパ節にとどまる症例である。T1aもしくはT1bで内視鏡治療後に癌の遺残がある場合、あるいはリンパ節転移の可能性がある場合には化学放射線療法の追加が考慮される。

切除可能進行癌では、術前化学療法および外科手術がわが国における標準治療であり、手術に適さないかあるいは手術を希望しない症例が(化学)放射線療法の対象とされてきた。また、この対象に対して現在臨床試験において術前化学放射線療法が検討されている。切除不能症例では、PSが良好であれば化学放射線療法の適応となり、その後手術が検討される場合がある。

3D-CRT(3次元原体照射)では腫瘍の形状に沿った照射野形状で照射可能であるが、照射野内の線量強度は均一であるため、複雑な腫瘍形状に一致した線量分布を得ることは困難である。一方、IMRT(強度変調放射線治療)では照射野形状を合わせ込むことは同様であるが、空間的、時間的に不均一な放射線強度を持つビームを多方向から照射することにより、病巣部に最適な線量分布を得ることができる。したがって、IMRTは3D-CRTよりも腫瘍への線量集中性、正常組織への線量低減において優れていると考えられている。しかし、食道癌に対する根治的化学療法においてIMRTが3D-CRTよりも優れていることを示すデータは不足している。そのため、本研究では当院において根治的放射線療法を受けた食道癌患者の治療成績、有害事象について調査し、IMRTの有用性を検討した。

【対象と方法】

本研究は、札幌医科大学附属病院臨床審査委員会の承認を得て行った(承認番号362-259)。当院で食道癌の診断を受け、2014年4月1日から2023年3月31日の期間に当院で根治的放射線治療が施行された76名を対象とした後ろ向きコホート研究を行った。

放射線治療計画は、放射線治療計画ガイドライン(2012年度版、2016年度版、2020年度版)に準じて行い、3D-CRTとIMRTの選択は放射線治療医により判断された(当院では2017年からIMRT使用を開始)。同時併用化学療法は消化器内科または腫瘍内科医の判断で選択された。

評価項目はOS、有害事象(放射線性肺炎、放射線性心膜炎)、予後因子とした。統計解析はEZRを用いて行い、生存期間の解析にはKaplan-Meier法とLog-rank検定、有害事象の比較にはFisherの正確検定とMann-WhitneyのU検定、予後因子の予測にはCox回帰分析を用いた。

【結果】

患者背景を表1に示す。年齢の中央値は3D-CRT群とIMRT群でそれぞれ74歳と73.5歳、PSは全例0から2であった。3D-CRT群でI期の症例が多く、IMRT群でIV期の症例が多い傾向がみられた。放射線治療については、照射技法は3D-CRTが34例、IMRTが42例であり、照射線量の中央値は59.4Gyで、65例(85.5%)で59.4Gy以上の照射が行われた。併用化学療法はDNF療法(ドセタキセル、ネグブラチン、5-FU)が38例(3D-CRT群15例、IMRT群23例)、その他はCF療法(シスプラチン、5-FU)、NF療法(ネグブラチン、5-FU)、FOLFOX療法(5-FU、ロイコポリン、オキサリプラチン)などがあり、放射線治療単独が4例であった。

Log-rank検定による生存期間解析の結果を図1、図2に示す。3年OSは3D-CRT群で55.6%(95%信頼区間37.4-70.4%)、IMRT群で44.3%(95%信頼区間27.3-60.0%)であり、統計学的な有意差は認めなかった($p = 0.173$)。Stageごとに比較すると、Stage Iで88.1%(95%信頼区間60.2-96.9%)、Stage II・IIIで44.2%(95%信頼区間26.4-60.6%)、Stage IVで27.6%(95%信頼区間10.9-47.2%)であり、統計学的に有意差がみられた($p < 0.001$)。

OSに関連する予後因子として、単変量解析で初回治療でのCR達成(ハザード比0.294、95%信頼区間0.149-0.581、 $p < 0.001$)とT2以上(ハザード比6.54、95%信頼区間1.992-21.47、 $p = 0.002$)が有意な予後因子とされたが、多変量解析では予後因子は検出されなかった。

有害事象としては、放射線性肺炎Grade1が13例(3D-CRT群5例、IMRT群8例)、Grade2以上が6例(IMRT群のみ)に発生し、Grade2以上の放射線性肺炎の発症率はIMRT群で有意に高かった($p = 0.027$)。また、Grade2以上の放射線性肺炎を発生した症例は、非発症例と比較して肺V5の値が有意に高かった(図3、Grade2以上の肺炎なし:43.4%(四分位範囲:33.6-51.9%)、Grade2以上の肺炎あり:64.9%(四分位範囲:54.4-70.4%)、 $p = 0.003$)。

放射線心外膜炎は、CTCAE v5.0の心嚢液貯留を用いて評価し、Grade2が9例(3D-CRT群6例、IMRT群3例)、Grade5が1例(3D-CRT群)であった。3D-CRT群とIMRT群で発症率に有意差は認めなかった($p = 0.175$)。心嚢液貯留を認めた患者は、そうでない患者と比較して心臓の平均線量が有意に高かった(図4、心嚢液貯留なし:28.82Gy(四分位範囲:16.91-33.24Gy)、心嚢液貯留あり:37.69Gy(四分位範囲:28.25-39.79Gy)、 $p = 0.021$)。

【考察】

本研究では、3年OSは3D-CRT群とIMRT群でそれぞれ55.6%と44.3%であった。有意差はないもののIMRT群の3年OSの値がやや低い結果となったが、3D-CRT群とIMRT群に

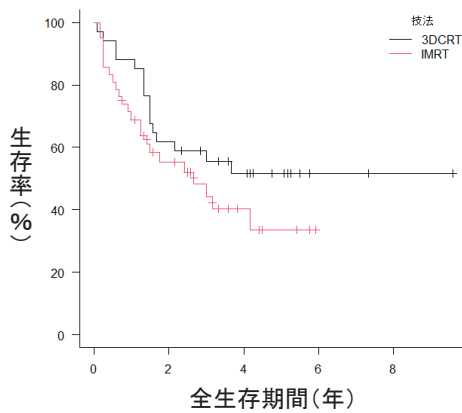


図1 全生存期間(OS)の比較(3D-CRT vs IMRT)

3年OSは3D-CRT群で55.6% (95%信頼区間37.4-70.4%)、IMRT群で44.3% (95%信頼区間27.3-60.0%)であった(p = 0.173)。

	3年生存率 (95%信頼区間)	生存期間中央値 (年、95%信頼区間)	p値
3D-CRT (34人)	55.6 (37.4-70.4)%	NA(1.5-NA)	0.173
IMRT (42人)	44.3 (27.3-60.0)%	2.67(1.25-NA)	-

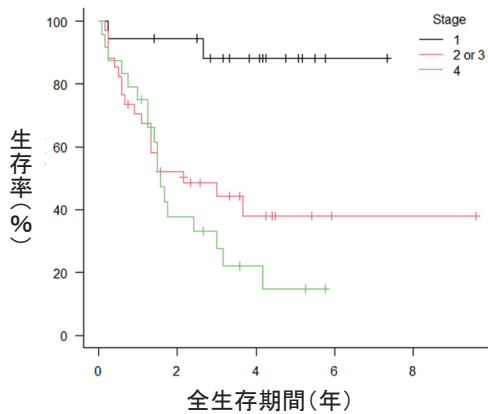


図2 全生存期間(OS)の比較(Stageごと)

Stageごとの3年OSは、Stage Iで88.1% (95%信頼区間60.2-96.9%)、Stage II・IIIで44.2% (95%信頼区間26.4-60.6%)、Stage IVで27.6% (95%信頼区間10.9-47.2%)であり、それぞれの生存期間中央値は、未到達、2.17年、1.58年であった。

	3年生存率 (95%信頼区間)	生存期間中央値 (年、95%信頼区間)	p値
Stage I	88.1 (60.2-96.9)%	NA (NA-NA)	0.0004
Stage II or III	44.2 (26.4-60.6)%	2.17(1.08-NA)	-
Stage IV	27.6 (10.9-47.2)%	1.58(1.25-3)	-

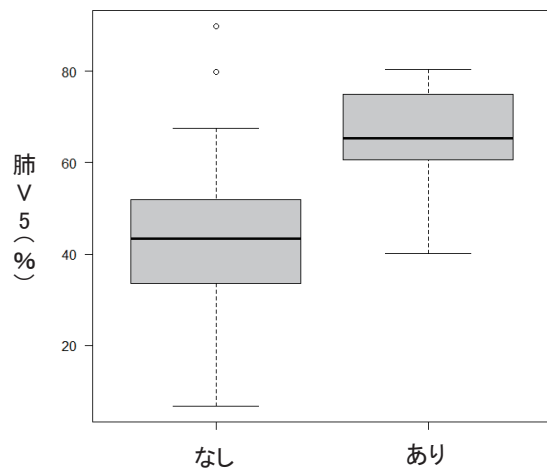


図3 G2以上の肺炎発症と肺V5の関係

肺V5の中央値は、G2以上の肺炎を発症しなかった症例で43.4% (四分位範囲: 33.6-51.9%)、G2以上の肺炎を発症した症例で64.9% (四分位範囲: 54.4-70.4%)であった(p = 0.003)。

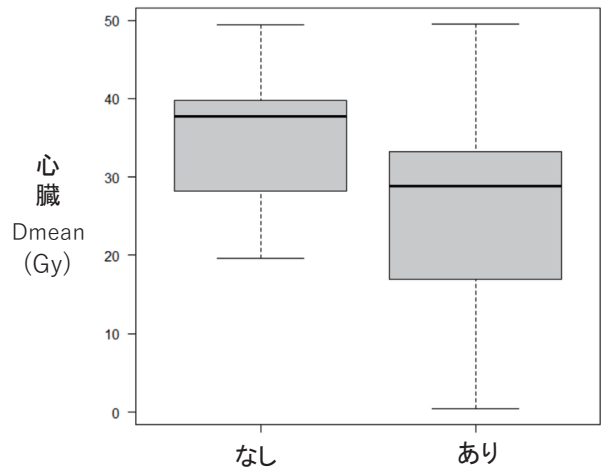


図4 心嚢水貯留と心臓平均線量の関係

心臓の平均線量は、心嚢液貯留を認めなかった症例で28.82Gy (四分位範囲: 16.91-33.24Gy)、心嚢液貯留を認めた症例で37.69Gy (四分位範囲: 28.25-39.79Gy)であった(p = 0.0206)。

表1 患者背景

	3D-CRT群 (n = 34)	IMRT群 (n = 42)	p値
性別	男性 29人 (85.3%)	男性 31人 (73.8%)	0.267
年齢(中央値、範囲)	74 (60-90)歳	73.5 (49-85)歳	0.842
PS (0-1/2-3)	32/2	38/4	0.686
組織型 (Sq/Adeno)	31/1	41/1	1
Stage (I/II/III/IV)	11/6/10/7	7/11/7/17	0.104
原発部位 (Ce/Ut/Mt/Lt)	1/3/18/13	10/4/20/11	0.073
照射線量 (≥ 59.4Gy/<59.4Gy)	30/4	37/5	1
併用化学療法 (なし/1剤/2剤/3剤)	3/0/16/15	1/2/14/25	0.196

いずれの群でも男性、PS：0-1、扁平上皮癌の症例が多かった。IMRT群では、3D-CRT群と比較して進行期の症例が多い傾向があった。

おけるStage I患者はそれぞれ11名、7名と3D-CRT群で多く、Stage IV患者はそれぞれ7名、17名とIMRT群が多かった。したがって、3D-CRT群では早期患者が多く、IMRT群では進行期患者が多かったため、IMRT群の3年OSがやや低い結果になったと考える。また、IMRT群にStage IV患者が多かったが、有害事象を低減できるIMRTの導入によって、今まで積極的治療を行えなかった進行期の患者にも積極的に根治的放射線治療が施行されるようになった可能性がある。本邦における食道癌に対する根治的放射線治療の成績報告¹では、Stage IV患者の3年OSは約19%であり、本研究のStage IV患者の3年OSは27.6% (95%信頼区間10.9-47.2%)と、過去の報告と比較して遜色のない成績であった。

食道癌に対する根治的放射線療法において、IMRTが3D-CRTと比較してOSを改善することを示唆する研究²があるが、傾向スコアマッチングにより患者背景の調整が行われていた。そのため、当院においても、調査を進めて対象患者を増やし、患者背景の均一性を高めることができれば、IMRTの有効性を示すことができるかもしれない。

食道癌患者に対するIMRTにおける放射線性肺炎について調査したメタアナリシス³では、3D-CRT群と比較して、IMRT群で肺V5は上昇したものの放射線性肺炎の発症率は低下し、肺V5よりも肺V20が症状のある(Grade2以上の)肺炎発症に関連しているとしている。しかし、本研究では、Grade2以上の放射線性肺炎がIMRT群に多く発生し、Grade2以上の放射線性肺炎を発生した症例は、非発症例と比較して肺V5の値が有意に高かった。このような結果になった原因としては、IMRT群に進行期症例が多く、照射野が広くなり結果的に肺への線量が高くなったことや、先行研究では多くの症例で併用化学療法は2剤併用であったのに対し、本研究では約半数の40例が3剤併用であったことが関係している可能性がある。

また、本研究では放射線心外膜炎に関して、CTCAE v5.0の心嚢液貯留を指標として評価した。Grade2が9例、Grade5が1例であり、3D-CRT群とIMRT群で発症率に有意差は認めなかった。心嚢水貯留を認めた患者は、そうでない患者と比較

して心臓の平均線量が有意に高かった。

本研究の問題点としては、後ろ向き研究であること、3D-CRT群とIMRT群で患者背景が異なること、観察期間が短いことなどが挙げられる。

以上から、さらに調査を続けて症例数を増やし、観察期間を伸ばすことでIMRTの有用性を示すことが必要である。

【結語】

当院において根治的放射線治療を行った食道癌患者の治療成績について検討した。患者背景が異なるため、3D-CRTと比較してIMRTの優位性を示すことはできなかったが、進行症例に対してもIMRTによって積極的に根治的放射線治療を施行することができている可能性がある。今後のさらなる調査によりIMRTの有用性を示すことが期待される。

【引用文献】

1. Toh, Y., Numasaki, H., Tachimori, Y., Uno, T., Jingu, K., Nemoto, K., & Matsubara, H. (2020). Current status of radiotherapy for patients with thoracic esophageal cancer in Japan, based on the Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan from 2009 to 2011 by the Japan Esophageal Society. *Esophagus*, 17 (1), 25-32. doi : 10.1007/s10388-019-00690-z.
2. Bai XH, Dang J, Chen ZQ, He Z, Li G. Comparison between Intensity-Modulated Radiotherapy and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Their Effectiveness in Esophageal Cancer Treatment : A Retrospective Single Institution Study. *J Oncol*. 2020 : 6582341. doi : 10.1155/2020/6582341.
3. Xu D, Li G, Li H, Jia F. Comparison of IMRT versus 3D-CRT in the treatment of esophagus cancer : A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 96 (31) : e7685. doi : 10.1097/MD.0000000000007685.