症 例

術前 biweekly-DCF 療法が奏効した食道胃接合部腺癌の 1 例

岐阜大学医学部腫瘍外科

末 次 智 成 田 中 善 宏 坂 野 慎 哉
今 井 健 晴 山 口 和 也 吉 田 和 弘

症例は70歳、女性。胸のつかえ感を主訴に近医を受診し、食道胃接合部腺癌を指摘され当科紹介受診となる。初診時診断：GE 2型 cT3 (SS), N0, M0 : cStage IIにて食道癌に準じて術前化学療法として biweekly-DCF 療法を 2 コース施行した。著明な腫瘍縮小を得て術前診断：GE 0-IIc型 ycT1b, N0, M0 : ycStage Iにて初診から3カ月で腹腔鏡下下部食道胃全摘術, D2 郭清, 下縦隔リンパ節郭清, Roux-en Y 再建を施行された。手術時間は388分, 出血量は160gであった。術後15日で合併症なく退院した。病理結果は組織学的完全奏効であった。

腺癌を対象としたDCFレジメンでのpCR例の報告はまれであり、さらに腫瘍縮小により腹腔鏡下での下部食道胃全摘術が可能となりR0切除された症例報告はないため、文献的考察を加えて報告する。

索引用語：食道胃接合部腺癌, 術前化学療法, 腹腔鏡下手術

緒 言

食道胃接合部腺癌 (adenocarcinoma of esophago-gastric junction ; 以下, AEGと略記) は世界的に増加傾向にあり¹⁾²⁾, 本邦においても徐々に増加傾向になると推察される。一方で, その治療方針は本邦においては頻度が比較的少なかったことから治療の標準化が進んでおらず, 食道扁平上皮癌あるいは胃癌に準じて決定されている³⁾。また, 欧米の疾患背景とは異なるため本邦の現状に見合った治療戦略が必要である。

今回われわれはAEGに対して術前化学療法として biweekly-DCF 療法⁴⁾を2コース施行し, 著明な腫瘍縮小を得て腹腔鏡下下部食道胃全摘術を行い, さらに病理組織学的完全奏効 (pathological complete response ; 以下, pCRと略記) を得た1例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：70歳、女性。

主訴：嚥下困難感。

既往歴：55歳時 肺炎。

家族歴：父 肺癌, 妹 乳癌。

生活歴：喫煙：なし, 飲酒：週3回 少量のみ。

現病歴：2カ月前から食事の際に嚥下困難感を自覚し, 近医を受診した。上部消化管内視鏡にて食道胃接合部に腫瘍性病変を指摘され, 精査加療目的に当科紹介となる。

初診時現症：身長141.8cm, 体重38.9kg, BMI 19.3。腹部は平坦・軟で腫瘍などは触知せず。

血液検査所見：CEA 2.1ng/ml, CA19-9 96.4U/ml。その他血液・生化学検査に特記すべき異常なし。

初診時上部消化管内視鏡検査所見：胃からの反転像で食道胃接合部 (esophagogastric junction ; 以下, EGJと略記) から約5mm肛門側の胃小彎に潰瘍の最深部をもつ半周性2型腫瘍と, 口側はEGJから約30mmに渡る隆起性病変として認めた (Fig. 1)。

上部消化管造影検査所見：EGJにまたがる全長50mmの中心陥凹を伴う一部辺縁不整な隆起性病変を認めた。口側は粘膜下進展が疑われる隆起性病変を食道左側に認め, 最口側はEGJから28mmであった。肛門側は胃小彎側に中心潰瘍を伴い周囲粘膜との境界が比較的明瞭な周堤をもつ2型腫瘍を認めた。腫瘍中心はEGJより5mm肛門側でSiewert type II⁵⁾と判断した (Fig. 2)。

2019年1月9日受付 2019年2月21日採用

〈所属施設住所〉

〒501-1194 岐阜市柳戸1-1

Fig. 1 食道胃接合部に半周性の2型腫瘍 (a) と、下部食道粘膜下の隆起を認めた (b)。
周堤からの生検にて Adenocarcinoma (tub1) の診断。

Fig. 2 腹部食道から胃噴門部にかけて一部辺縁不整な全長50mmの病変を認めた。腫瘍は食道胃接合部 (EGJ) にまたがる形で存在し、最口側はEGJより28mm、腫瘍中心はEGJより5mm肛門側でSiewert type II の診断。

腹部・骨盤部造影CT所見：胃噴門部小彎側に深達度MP以深を疑う壁肥厚を認めた。周囲に有意なリンパ節腫大はなく、実質臓器に明らかな転移を疑う所見や腹膜播種を疑う結節および腹水も認めなかった。

FDG/PET-CT所見：EGJに Standardized Uptake Value max 11.10のFDG集積を認めた。全身像でリンパ節転移や遠隔転移を疑う所見を認めなかった。

初診時診断：食道胃接合部腺癌 2型 tub1 50 mm Siewert type II。食道癌取扱い規約 (第11版)：GE cT3, cN0, cM0；cStage II。胃癌取扱い規約 (第14版)：GE cT3, cN0, cM0；cStage II。

術前化学療法：食道癌に準じた術前化学療法として当科で施行している biweekly-DCF療法 (docetaxel 35mg/m² (day1, 15), cisplatin 40mg/m² (day1, 15), 5-FU 400mg/m² (day1-5, 15-19) の4週毎1コース)⁴⁾ を2コース施行した。

化学療法の経過中にGrade3の白血球減少、好中球減少とGrade2の口腔粘膜炎症、味覚異常、脱毛とGrade1の全身倦怠感を認めた。

化学療法後の上部消化管造影検査では、粘膜不整は消失し腫瘍指摘は困難であり、上部消化管内視鏡検査にては潰瘍性病変は瘢痕化し、腫瘍はほぼ消失していた。また、FDG/PET-CTでは原発巣にFDGの集積を認めず、遠隔転移やリンパ節転移を疑う所見も認めなかった (Fig. 3)。

腫瘍マーカーは、CA19-9が初診時96.4U/mlから13.0 U/mlへと著明な低下を示した。

術前診断：食道胃接合部腺癌 0-IIc型 tub1 15 mm Siewert type II。食道癌取扱い規約 (第11版)：GE ycT1b, ycN0, ycM0；ycStage I。胃癌取扱い規約 (第14版)：GE ycT1b, ycN0, ycM0；ycStage I。

手術所見：初診時から3カ月後、仰臥位開脚位5ポートにて腹腔鏡下部食道胃全摘術、D2-#12a+ #16a2lat郭清、下縦隔リンパ節郭清 (#110, #111, #112, #20)、Roux-en Y再建を施行した。手術時間は388分、出血量は160gであった。

食道胃接合部の腫瘍は、漿膜面への露出はなく、周囲組織や横隔膜への直接浸潤なども認めなかった。食道裂孔は腹側に2 cm切り上げて良好な視野を確保し、下肺静脈のレベルまで下縦隔リンパ節郭清を行った。再建はRoux-en Y法で行い、食道空腸吻合は自動縫

Fig. 3 化学療法後には著明な腫瘍縮小を得られており内視鏡上は瘢痕を認めるのみであった (a). PET-CTでは原発巣へのFDG集積は消失しており、リンパ節転移や遠隔転移を疑う所見も認めなかった (b).

Fig. 4 横隔膜脚は全周性に剥離した後切離線を内視鏡で確認して決定し (a), 腹側に十分牽引して下部食道をリニアステープラーで切離した (b), 経裂孔的に下縦隔のリンパ節を郭清し (c), over lap 法にて食道空腸吻合を行った (d).

合器を用いたover lap法 (entry holeは鏡視下手縫い) で行った (Fig. 4).

切除標本肉眼所見：摘出標本でEGJにまたがる30×25mm大の粘膜面のひきつれを伴う瘢痕化した病変を認めた (Fig. 5).

病理組織学的検査所見：化学療法後の再生変化として粘膜下層から固有筋層の線維化や粘液貯留を認めるが腫瘍細胞は認めず、郭清されたリンパ節にも転移を疑う所見は指摘し得ないことから術前化学療法の組織

学的効果判定はGrade 3; pCRと判断した (Fig. 6).

術後経過：術後7日目に食事を開始し、術後15日目で退院となった。現在、術後1年6カ月無再発生存中である。

考 察

食道胃接合部癌は欧米では増加傾向であり¹⁾²⁾、また本邦においても *Helicobacter pylori* 罹患率の低下や食生活の欧米化に伴ってBarret食道、更にはBarret腺癌の発生率が高くなることが懸念されており注目さ

Fig. 5 摘出標本（10%ホルマリン24時間固定 マクロ像）では，食道胃接合部にまたがる30×25mm大のひきつれを伴う癒痕化した病変を認めた（右図点線部）。

Fig. 6a 初診時の生検では，構造異型・細胞異型を示す tub1 相当の Adenocarcinoma を認めた（a：H.E.染色ルーペ像，b：H.E.染色拡大像）。摘出標本で粘膜面の凹凸不整と粘膜下層～固有筋層の線維化や粘液貯留を認めるが，明らかな腫瘍細胞はなく術前化学療法の組織学的効果判定は Grade 3 と診断された（c：H.E.染色ルーペ像，d：H.E.染色拡大像）。

れつつある．本邦においては食道胃接合部の扁平上皮癌に対しては，食道由来と考えて食道扁平上皮癌と同様の治療が行われることが多いが，特にAEGに関しては食道癌か胃癌のどちらの治療を適応すべきか議論が定まっていない³⁾．

また，欧米ではBarrett上皮を由来とした腺癌が多いが，食道癌や胃癌を含める形で治療が発展してきている．現在のNCCNガイドライン⁶⁾ではCROSS trial, CALGB9781の結果⁷⁾⁸⁾から，術前化学放射線療法が推奨されている．一方，ESMOガイドライン⁹⁾では高リ

スク患者の術前化学放射線療法を除き、術前化学療法が推奨されている。これは英国で行われたMedical Research Council Oesophageal Cancer Working Group (MRC) の5-FU+シスプラチン (FP) 療法2コースの術前化学療法群と手術単独群を比較検討し手術合併症発生割合は両群間に差はないものの、術前化学療法群で生存期間中央値や2年生存割合が有意に高かった¹⁰⁾ことに始まり、ヨーロッパで食道癌・胃癌に対して標準的に使用されていたエビルビシン+シスプラチン+5-FU (ECF) 療法による周術期化学療法が手術単独に比べて予後を改善するかどうかを評価したMAGIC trial¹¹⁾でも全生存期間が延長している (hazard ratio [HR] 0.75, 95% confidence interval [CI] 0.60~0.93, P=0.009, 5年OS 36% vs 23.0%) ことが背景にあると考えられる。AEGに対する周術期化学療法に着目すると、腺癌症例を対象としたACCORD07-FFCD9703の食道胃接合部癌のサブグループ解析¹²⁾では食道や胃、あるいは全体と比較しても生存期間改善はHR=0.57 (95%CI 0.39~0.83) と良好であり、MRCの試験におけるサブグループ解析においても、食道胃接合部癌において腺癌、扁平上皮癌の患者における術前化学療法における生存期間の改善はほぼ同等であったことが示されている。これらからAEGに限定して議論をするならば、放射線の上乗せ効果に関しては不明確であるという意見がある¹³⁾。また、これらの治療方針は本邦と疾患背景が異なることから、必ずしも欧米を主体としたエビデンスが本邦の治療戦略と合致しないため、そのまま本邦に当てはめられるわけではないことも事実である。

食道外科領域においては切除可能なcStage II/Ⅲ胸部食道癌に対しては5-FUとシスプラチンによる術前化学療法が標準であるが、近年では5-FUとシスプラチンとドセタキセルによるDCF療法の有用性が示されつつある。Haraらは切除可能なcStage II/Ⅲ食道癌に対してDCF療法を行い、奏効率64.3%、組織学的完全奏効割合は17%と報告している¹⁴⁾。また、有害事象としてGrade 3/4 (CTCAE4.0) の好中球減少が83%にもかかわらず、治療完遂率は90.5%と高いとされる。当科ではさらにDCF療法の副作用を減らし、効果を高めるべくbiweekly-DCF療法を提唱している。Phase II trialでは術前奏効割合89.4%、病理組織学的治療効果判定はGrade2: 31.3%, Grade3: 21.9%と高い奏効率を実現させるのみならず、治療完遂率100%、有害事象はGrade3/4の好中球減少症は31.3%と安全

性も両立されていることを報告している⁴⁾。また、DCF療法が食道胃接合部腺癌に対しても有効であり、高い奏効率が得られることも報告されつつある¹⁵⁾。ただしAEGに限るとJCOG0210試験¹⁶⁾、JCOG0405試験¹⁷⁾の結果から、進行胃癌に準じた術前化学療法のレジメン (S1+シスプラチン) が選択されることも多い。

食道胃接合部癌はその解剖学的位置により胸部外科と腹部外科をまたぐ領域であり、その切除範囲のアルゴリズムが提唱され検証されつつある。食道浸潤3 cmまでのSiewert type II またはtype III においては、JCOG9502試験の結果¹⁸⁾から左開胸を伴う手術は生存期間の上乗せ効果をもたらさないことが示され、現在では経裂孔的アプローチが推奨されている。腹腔鏡下手術が普及し技術が確立されてきたことで、本症例のように腹腔鏡下での経裂孔的アプローチにおいても開腹手術と比較して良好な視野で縦隔内を観察しながら手術操作を行うことが可能となり、大きな利点をもたらしていると考えられる。また、食道胃接合部癌のリンパ節郭清においては腺癌・扁平上皮癌ともにリンパ節転移の頻度や部位に大きな差はなく、特に胃上部小弯側へのリンパ節転移が多いとされ、No. 8a, 9, 11pなどの脾上縁へのリンパ節転移も無視できない頻度で存在しているが、No. 4d, 5, 6への転移例は少ないとされる¹⁹⁾²⁰⁾。また、AEGにおける下縦隔のリンパ節郭清での転移率は18%と報告されている²¹⁾。特にpT2以深のSiewert type II の食道浸潤長の検討からは、2 cm以内であれば下縦隔のリンパ節転移・再発率は3.4%であるのに対し、2 cmを超えると26.4%となるためこのような症例では下縦隔の郭清は必要とされる²²⁾。また、大動脈周囲リンパ節についてJCOG9502の結果から15.2%に転移が認められ、転移例の5年生存率は18.2%であったことから、特に16a2latに関しては予防的郭清効果が期待できる可能性があることも示唆されている¹⁸⁾。

本症例においてはAEGであったが、食道癌に準じてbiweekly-DCF療法を行った。化学療法が著効し著明な腫瘍縮小を得たことで腹腔鏡下での手術が可能となり、良好な視野を確保しながら切除が可能であった。また、病理組織学的治療効果判定ではGrade3であった。AEGにおいてはその標準的な補助療法のエビデンスが乏しく、議論が分かれるところであるが、biweekly-DCF療法はAEGにおいても腫瘍制御に優れ、術前補助療法として有効なレジメンである可能性が示唆された。また、手術治療においてもそのアプローチ、

切除範囲，リンパ節郭清範囲，再建などは個々の症例に応じて今後も十分に検討されるべきであり，治療成績向上のため更なる症例の蓄積が必要と思われた。

結 語

化学療法が奏効し，鏡視下での低侵襲手術を安全に施行し，病理学的完全奏効を得た食道胃接合部腺癌の1例を経験した。

なお，この論文の要旨は第79回日本臨床外科学会総会（2017年11月，東京）にて発表した。

利益相反：なし

文 献

- 1) Brown LM, Devesa SS, Chow WH : Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 1184–1187
- 2) Mathieu LN, Kanarek NF, Tsai HL, et al : Age and sex differences in the incidence of esophageal adenocarcinoma : results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry (1973–2008). *Dis Esophagus* 2014 ; 27 : 757–763
- 3) Tanaka Y, Yoshida K, Suetsugu T, et al : Recent advancements in esophageal cancer treatment in Japan. *Ann Gastroenterol Surg* 2018 ; 2 : 253–265
- 4) Tanaka Y, Yoshida K, Yamada A, et al : Phase II trial of biweekly docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil chemotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016 ; 77 : 1143–1152
- 5) Siewert JR, Stein HJ : Carcinoma of cardia : Carcinoma of the gastroesophageal junction—classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus* 1996 ; 9 : 173–182
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Esophageal and Esophagogastric junction cancers, (Accessed Nov. 11, 2018, at http://www.nccn.or.jp/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf)
- 7) Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al : Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS) : long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 1090–1098
- 8) Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al : Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer : CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 1086–1092
- 9) Lordick F, Mariette C, Haustermans K, et al : Oesophageal cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 ; 27 : v50–v57
- 10) Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group : Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1727–1733
- 11) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al : Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 11–20
- 12) Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al : Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma : an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1715–1721
- 13) Al-Batran SE : The role of radiation therapy for resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Oncologist* 2014 ; 19 : 431
- 14) Hara H, Tahara M, Daiko H, et al : Phase II feasibility study of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 2013 ; 104 : 1455–1460
- 15) 藤田武郎，堀切康正，佐藤琢爾他：【食道胃接合部癌の治療戦略】食道胃接合部腺癌に対する術前DCF療法の成績。癌の臨 2017 ; 62 : 311–316
- 16) Iwasaki Y, Sasako M, Yamamoto S, et al : Phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancers (JCOG0210). *J Surg Oncol* 2013 ; 107 : 741–745

- 17) Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, et al : Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg* 2014 ; 101 : 653-660
- 18) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al : Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia : a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006 ; 7 : 644-651
- 19) Yamashita H, Katai H, Morita S, et al : Optimal extent of lymph node dissection for Siewert type II esophagogastric junction carcinoma. *Ann Surg* 2011 ; 254 : 274-280
- 20) Goto H, Tokunaga M, Miki Y, et al : The optimal extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the esophagogastric junction differs between Siewert type II and Siewert type III patients. *Gastric Cancer* 2014 ; 18 : 375-381
- 21) Yoshikawa T, Takeuchi H, Hasegawa S, et al : Theoretical therapeutic impact of lymph node dissection on adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagogastric junction. *Gastric Cancer* 2016 ; 19 : 143-149
- 22) Kurokawa Y, Hiki N, Yoshikawa T, et al : Mediastinal lymph node metastasis and recurrence in adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Surgery* 2015 ; 157 : 551-555

A CASE OF PATHOLOGIC COMPLETE RESPONSE WITH NEOADJUVANT BIWEEKLY-DCF
THERAPY AND FOLLOWING LAPAROSCOPIC TRANSHIATAL EXTENDED TOTAL
GASTRECTOMY FOR ADVANCED ESOPHAGOGASTRIC JUNCTION ADENOCARCINOMA

Tomonari SUETSUGU, Yoshihiro TANAKA, Shinya BANNO,
Takeharu IMAI, Kazuya YAMAGUCHI and Kazuhiro YOSHIDA
Department of Surgical Oncology, Gifu University School of Medicine

A 70-year-old woman was referred to our department for her esophagogastric junction (EGJ) adenocarcinoma. Upper endoscopy revealed a type 2 circular tumor on the EGJ, and the initial diagnosis was GE, Siewert type II, cT3(SS), cN0, cM0 : cStage II. She received neoadjuvant chemotherapy with a combination of docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (biweekly-DCF). After 2 courses of chemotherapy, the tumor had remarkably reduced in size. The primary lesion had become only a small scar on the mucosal surface. There were no obvious lymph node swellings, ascites, or organ metastases. Preoperative diagnosis was GE type 0-IIc, Siewert type II, ycT1b, N0, M0 : yc Stage I. Laparoscopic transhiatal extended total gastrectomy was performed because of the tumor shrinkage. The operation time was 388 minutes and, blood loss was of 160 g. Pathological examination demonstrated no residual cancer cells in the primary lesion or lymph node (histopathological grade 3 ; pathological complete response [pCR]).

This study demonstrates that neoadjuvant biweekly-DCF chemotherapy can be a promising option for locally advanced EGJ adenocarcinoma. Moreover, tumor shrinkage may lead to a complete resection under laparoscopic surgery.

Key words : esophagogastric adenocarcinoma, neoadjuvant chemotherapy, laparoscopic surgery