

## 【原著・臨床】

## 局所進行食道癌に対する cisplatin 単回投与, 5-fluorouracil 持続静注と放射線による術前複合療法

大澤 浩<sup>1) #</sup>・稲本 幸雄<sup>1) #</sup>・相羽 恵介<sup>1)</sup>・堀越 昇<sup>1)</sup>  
 山下 孝<sup>2)</sup>・植田 守<sup>3)</sup>・松原 敏樹<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>癌研究会附属病院化学療法科\*

<sup>2)</sup>同 放射線科, <sup>3)</sup>同 消化器外科

\*現: 東京慈恵会医科大学附属病院血液・腫瘍内科

(平成 12 年 2 月 15 日受付・平成 12 年 3 月 14 日受理)

気管・気管支・大動脈などに浸潤が疑われる (T4: TNM 分類による) 進行食道癌は, きわめて切除困難であると同時に予後不良な癌腫である。われわれは T4 癌症例に対して cisplatin 単回投与 (75 mg/m<sup>2</sup>, 2 時間点滴静注, 第 1 日目) と 5-fluorouracil 持続静注 (300 mg/m<sup>2</sup>, 第 2~29 日目) と放射線 (2 Gray (Gy) /2 fractions/day, 第 2~29 日) の同時併用療法を術前に施行し, 4 週間治療を休止した後外科切除術を施行する複合療法の有用性を検討した。対象症例は 20 例であり, 全例が評価可能であった。治療効果は, 著効 1 例 (5%), 有効 8 例 (40%), 不変 10 例 (50%), 進行 1 例 (5%) で, 奏効率は 45% であった。無病生存期間の中央値は 10.5 か月 (2~113 か月+) で, 1 年無病生存率 42.9%, 3 年 21.1%, 5 年 21.1% であった。生存期間の中央値は 22.5 か月 (3~114 か月+) で, 1 年生存率 73.7%, 3 年 42.1%, 5 年 31.6% であった。術後補助療法未施行群 (11 例) と術後補助療法施行群 (9 例) の 2 群間では, 前者の DFI の中央値は 7 か月 (2~32 か月), 後者は 20.5 か月 (4~113+ か月) で統計学的に有意に良好な結果であった (p=0.03)。主な副作用は, 悪心・嘔吐, 食道炎, 白血球減少と好中球減少であった。本療法の副作用は臨床的に管理可能であり, 安全に治療遂行可能であった。しかし奏効率は満足の得られるものではなく, 原発巣の奏効率 60%, 照射野内転移リンパ節の奏効率 27.8%, 照射野外転移リンパ節の奏効率 15.4% であった。特に照射野外転移リンパ節において期待された治療効果が得られなかった。よって CDDP あるいは 5-FU の投与量, 投与方法や照射量, 照射方法を含む, 総合的な治療法の再検討の必要があると考えられた。

**Key words:** locally advanced esophageal cancer, multimodality therapy, neo-adjuvant chemoradiotherapy

われわれは, 局所進行食道癌 T4 推測症例 (病期分類は TNM 分類による) に対して, 術前に cisplatin (CDDP) 単回投与と 5-fluorouracil (5-FU) 持続静注に放射線療法 (RT) を組み合わせた化学放射線療法を行い, 4 週間治療を休止した後休業外科切除術を行う複合療法を施行し, その治療成績を検討した。

## I. 対象と方法

### 1. 対象

以下の条件を満たす症例を対象とした。

1) 病理組織学的に食道扁平上皮癌と診断され, 気管・気管支・大動脈などに浸潤が疑われる T4 癌が推測されること, 2) CDDP および 5-FU, RT による前治療がないこと, 3) 十分な臓器機能が保たれていること, a) 白血球数: 4,000/μL 以上, b) ヘモグロビン値: 10.0 g/dL 以上, c) 血小板数: 7.5×10<sup>4</sup>/μL 以上, d) 血清総ビリルビン: 1.5 mg/dL 以下, e) AST, ALT: 正常値上限の

2 倍以内, f) クレアチニンクリアランス (24 時間法): 60 mL/min 以上, 4) Performance status (PS): 0~2, 5) 年齢: 20 歳以上 80 歳未満, 6) 重複癌を有していないこと, 7) informed consent が文書または口頭で取得されていること。

### 2. 治療方法

#### 1) 化学療法

CDDP 75 mg/m<sup>2</sup> を生理食塩水 500 mL に溶解し遮光下 2 時間で第 1 日目に点滴静注, 5-FU 300 mg/m<sup>2</sup> を 5% グルコース 500 mL に溶解し, 24 時間持続点滴で第 2 日目より 29 日目まで 29 日間点滴静注した。

#### 2) 放射線療法

1 日 2 分割にて 2 Gray (Gy) 照射とし, 第 2~29 日に化学療法と同時併用し総線量 40 Gy とした。照射野は長径は主病巣の上下縁 3 cm, 横径は 7 cm の範囲を原則とした。線源は linac 10 MV を用い AP-PA 対向二

門照射とした。

### 3) 手術術式

術前複合療法終了後4週間経過観察ののち、原則として右開胸開腹食道切除術、拡大3領域リンパ節郭清とした。

### 4) 後療法

術後可能な限り、放射線の追加照射、CDDP、5-FU、mitomycin C (MMC) による併用療法 (PMF療法) 5コースや追加照射と PMF療法を施行した。

### 5) 抗腫瘍効果と副作用

抗腫瘍効果および副作用は日本癌治療学会の「固形癌化学療法直接効果判定基準<sup>1)</sup>」および「固形癌化学療法効果増強の判定基準<sup>2)</sup>」に準じ、化学放射線療法終了後に評価した。奏効度は最大腫瘍縮小効果を採用して、その近接効果を評価した。組織学的効果判定は食道癌取り扱い規約<sup>3)</sup>に準じた。生存期間の起算日は術前化学放射線療法開始日とし、生存率はKaplan-Meier法で算出した。

### 6) 観察期間

登録期間は1990年1月から1994年12月までとし、最終観察日は1999年10月31日とした。観察期間中央値は94か月(72~128か月)であった。

## II. 結 果

### 1. 背景因子 (Table 1)

症例は20例で、男性16例、女性4例であった。年齢の中央値は58歳(44~77歳)、PSの中央値は1(0~2)、組織学的分化度は高分化型5例、中分化型11例、低分化型4例であった。原発巣の局在部位は頸部食道1例、上部胸部食道5例、中部胸部食道13例、下部胸部食道1例であった。癌周径は全例1/2周以上であり、原発巣の長径の中央値は80mm(30~150mm)であった。CTや気管支鏡にてT4と判定した浸潤部位は、気管・気管支12例、大動脈6例、心外膜1例、肺1例であった。登録前1か月間の体重減少は、0~10%が13例、10~20%が5例、20~30%が2例であった。

### 2. 効果判定

#### 1) 効果判定

術前画像評価では、著効 (complete response; CR) は認めず、有効 (partial response; PR) 9例、不変 (no change; NC) 10例、進行 (progressive disease; PD) 1例で、奏効率 (CR+PR) は45%であった。部位別効果では、原発巣はPR12例、NC8例、奏効率60%であった。照射野内にリンパ節転移を有していた症例は18例、その効果はPR5例、NC12例、PD1例、奏効率27.8%であった。照射野外リンパ節転移を有していた症例は13例、その効果はCR1例、PR1例、NC11例、奏効率15.4%であった。

#### 2) 組織学的効果判定

組織学的治療効果判定は、Grade (G) 0が3例、G

1aが5例、G1bが1例、G2が10例、G3が1例であった。食道狭窄やリンパ節腫大の残存のため画像評価ではPRと判断した1例にpathological (p)CRが認められた。原発巣に限ると、G0が3例、G1aが5例、G1bが1例、G2が7例、G3が4例であった。切除切片において、病理組織学的にdown stagingができた症例は12例であった。

#### 3) 副作用 (Table 2)

G3以上の血液毒性を認めた症例は、白血球減少が6例、好中球減少が5例であり、血小板減少およびヘモグロビン減少は認めなかった。また最低値に至る日数の中央値は、白血球、好中球減少が25日目、ヘモグロビン値減少が33日目、血小板減少が22日目であった。非血液学的副作用は、G3/4の悪心・嘔吐は認めなかった。Ccr値の低下を1例(G3)に認めた。さらにHand-foot syndromeが2例に認められたが、抗癌剤の休薬で回復した。他の非血液学的副作用も、特に対症療法を必要とせず本療法終了後自然回復した。

#### 4. 手術および後療法

化学放射線療法中に原発巣の病勢の進行を認めた症例はなく、operabilityは100%で、resectabilityは60%であった。なお術中合併症および手術関連死は認めなかった。総合的根治度は、pAが1例、pBが11例、pCが8例であった。頸縦隔に組織学的にリンパ節転移を認めた6例にはT字照射後PMF療法を施行し、その他3例にPMF療法を施行した。残り11例は経過観察のみで後療法は施行しなかった。

#### 5. 再発様式および死因

局所再発症例が8例認められた。うち、気管支が3例、傍気管リンパ節が3例、肺門リンパ節が2例であった。遠隔転移は、肺が5例、肝が3例、胸膜が2例、脳が1例、皮膚が1例、大動脈周囲リンパ節が1例に認められた。

20例のうち13例が死亡、うち癌死を11例に認めた。死因は、呼吸不全が5例、肝不全が2例、心タンポナーデが1例、気管大動脈瘻での出血死が1例、高カルシウム血症が2例であった。残る2例の死亡原因は、臨床症状では肺梗塞と考えられた症例と術後、仮性脾大動脈瘤破裂による死亡症例であった。

#### 6. 生存率

全例の無病生存期間 (disease free interval; DFI) 中央値は10.5か月(2~113か月+)で、1年無病生存率42.2%、3年21.1%、5年21.1%であった。生存期間 (overall survival; OS) の中央値は22.5か月(3~114か月+)で、1年生存率73.7%、3年42.1%、5年31.6%であった。次にDFI、OSを術後補助療法の有無で2群にわけ、Wilcoxon検定にて検討した。すなわち術後補助療法未施行群(11例)と術後補助療法施行群(9例)の2群間では、前者のDFIの中央値は7か月(2~

Table 1. Patient characteristics

Case	Age	Sex	Body weight loss (%)	Histological Differentiation	Lesion Location	Radiologic Classification	Primary lesion		TNM classification	T 4 site	Radiologic Response			Pathologic effect (grade)	Disease free interval (months)	Overall survival (months)	Recurrence site	
							vertical (mm)	horizontal (mm)			primary	inside RT	outside RT					total
1	66	M	15	poor	Mt	2	100	total	T 4 N 2 M 0	Trachea	PR	NC	PR	2	11	14	liver, LN	
2	45	M	25	mod	Mt	3+0-IIc	30	total	T 4 N 1 M 0	Trachea	NC	NC	-	NC	75+	76+	-	
3	62	M	10	mod	Mt	3+0-IIc	50	total	T 4 N 2 M 0	Trachea	PR	PD	NC	PD	7	13	trachea	
4	59	F	8	mod	Ut	1+0-IIb	40	3/4c	T 4 N 2 M 0	Trachea	PR	NC	PR	3	113+	114+	-	
5	58	M	10	mod	Mt	2	100	3/4c	T 4 N 2 M 0	Aorta	NC	NC	NC	1 a	3	22	lung, liver	
6	57	M	8	mod	Mt	2	80	4/5c	T 4 N 2 M 0	Trachea	PR	-	CR	1 a	28	34	trachea	
7	57	M	18	poor	Ut	2	100	total	T 4 N 2 M 0	Trachea	NC	NC	NC	2	4	12	liver	
8	77	M	7	well	Mt	3	150	total	T 4 N 1 M 0	Aorta	PR	NC	-	PR	13	38	lung, LN	
9	65	M	10	well	Mt	2	125	total	T 4 N 1 M 0	Aorta	PR	NC	-	PR	2	106+	107+	-
10	54	F	8	mod	Ut	2	60	total	T 4 N 2 M 0	Trachea	NC	PR	NC	2	26	95+	brain	
11	50	M	15	poor	Mt	2	70	total	T 4 N 1 M 0	Paricardium	NC	PR	-	PR	74+	75+	-	
12	56	F	8	well	Ce	3	80	total	T 4 N 1 M 0	Trachea	PR	NC	-	PR	6	10	pleura, LN	
13	43	M	21	well	Mt	3+IIc	75	1/2c	T 4 N 2 M 0	Aorta	PR	NC	NC	1 b	3	4	aorta	
14	70	M	5	mod	Mt	3	60	total	T 4 N 2 M 0	Trachea	NC	NC	PR	1 a	9	23	lung, LN	
15	42	M	18	poor	Ut	2	100	1/2c	T 4 N 0 M 0	Trachea	PR	-	-	PR	1 a	61	lung, LN	
16	65	M	9	well	Ut	2	95	total	T 4 N 2 M 0	Aorta	NC	PR	NC	2	32	38	liver	
17	57	M	10	mod	Lt	3+0-IIb	55	1/3c	T 4 N 1 M 0	Lung	NC	NC	-	NC	2+	3+	-	
18	63	M	13	mod	Mt	2	80	1/2c	T 4 N 3 M 0	Trachea	PR	NC	NC	PR	2	5	11	skin, lung, pleura
19	52	F	5	mod	Mt	2	110	total	T 4 N 2 M 0	Aorta	PR	NC	NC	0	2	4	LN	
20	63	M	10	mod	Mt	3	95	total	T 4 N 2 M 0	Trachea	PR	NC	NC	2	11	15	trachea	

RT: radiotherapy, M: male, F: female mod: moderate, Ce: cervical esophagus, Ut: upper intra-thoracic, Mt: middle, Lt: lower, c: circle, CR: complete response, PR: partial response, NC: no change, PD: progressive disease, LN: lymph node

Table 2. Adverse events

Parameter	No. of patients (N=20)				
	0	1	2	3	4
Toxicity grade*					
Hematological					
leukopenia	6	4	5	5	0
neutropenia	9	3	4	3	1
anemia	6	9	5	0	0
thrombocytopenia	18	1	1	0	0
Non-hematological					
GI toxicity	5	6	9	0	-
appetite loss	2	9	9	0	-
esophagitis	8	9	3	0	-
renal	12	4	3	1	-
hepatic	18	2	0	0	-
fever	13	5	2	0	-

\*Toxicity was defined according to Japan Clinical Oncology Group for Cancer Therapy Criteria.

32 か月), 後者は 20.5 か月 (4~113+ か月) で統計学的に有意に良好な結果であった ( $p=0.03$ )。しかし, OS は前者が 15 か月 (3~95+ か月), 後者が 36 か月 (10~114+ か月) で, 統計学的に有意差は認められなかった。さらに治療に対する奏効度, リンパ節転移個数, 組織学的効果の各因子についても検討した。奏効群, 転移リンパ節個数 3 個以下, G 2 以上の症例で DFI, OS が延長する傾向が認められたが, 統計学的な有意差は認められなかった。

### III. 考 察

進行食道癌の化学療法は, 1983 年に Kelsen ら<sup>4</sup>による CDDP, vindesine, bleomycin を用いた PVB 併用化学療法の報告以来, CDDP を中心とした多剤併用療法が再現性をもって有効と考えられている。その後, 頭頸部原発扁平上皮癌に CDDP と 5-FU の併用療法が有効との Decker ら<sup>5</sup>の報告以降, 食道癌でも CDDP/5-FU 併用療法<sup>6</sup>が盛んに行われたが, その成績は奏効率 35% 前後で, OS の延長に寄与するものではなかった。そこで, CDDP/5-FU と RT との併用療法が試みられ, 奏効率は 50~70%, 放射線単独療法と比較して OS は有意に延長したと報告<sup>6</sup>された。

一方, 初診時に気管・気管支・大動脈などに浸潤が疑われる T4 食道癌症例は少なくない。本邦では以前より T4 癌を対象として浸潤臓器合併切除が試みられているが, 1 年以内の腫瘍死<sup>7</sup>が多く, 外科治療単独では治癒は困難である。このため, 術前化学放射線療法として CDDP/5-FU と RT を併用する複合療法が試みられている<sup>5</sup>。食道癌に対して CDDP/5-FU が標準療法として使用されているが, その投与量は CDDP が 75~100 mg/m<sup>2</sup> の第 1 日点滴静注, 5-FU が 600~1,000 mg/m<sup>2</sup> の 4 日間持続点滴静注が一般的<sup>6</sup>である。しかし RT と併用する場合には, 特に血液毒性が重篤化することが多く, この複合療法時における CDDP, 5-FU の至適投与

方法や RT の至適併用タイミングはまだ確立されていない。

われわれは, CDDP は従来通り 75 mg/m<sup>2</sup> の単回投与とし, 5-FU については低用量持続点滴静注法を採用した。5-FU の投与方法はラットを用いた *in vivo* の成績<sup>9</sup>や, Lokich ら<sup>9</sup>の大腸癌肝転移に症例に対して 5-FU の持続点滴静注が有意に優れていたという報告, さらに 5-FU の放射線増感作用も期待して低用量持続点滴静注法とした。RT については 2 Gy の 2 分割照射で総線量 40 Gy とする方法とし, この新規の複合療法を 20 例に施行した。本療法の治療効果は, CR 1 例 (5%), PR 8 例 (40%), NC 9 例 (45%), PD 2 例 (10%), 奏効率は 45%, pCR 率 5%, OS の中央値は 22.5 か月であった。この成績は, 欧米の術前化学放射線療法 (必ずしも T4 推測もしくは T4 癌だけが対象ではない) の成績が奏効率約 50%, pCR 率 17~24%, OS 中央値が 12~29 か月<sup>10-13</sup>と報告されているのと比較して, 奏効率や OS はほぼ同等と考えられた。しかし pCR 率 5% は不十分な治療効果であった。部位別効果では, 原発巣の奏効率は 60% であるのに対し, 照射野外転移リンパ節の奏効率は 15.4% と較差が認められた。すなわち, 本療法では原発巣の縮小効果は良好なものの, 照射野外転移リンパ節のコントロールは不十分であることが認められた。

副作用では, 前述の欧米の報告では 8~20% の術死があるのに対し, 本療法では術死は認められなかった。G 3/4 の白血球減少が 6 例, 好中球減少が 5 例に認められ, 術前複合治療終了後 4 週間以上骨髄抑制が遷延するケースが散見されたのみで欧米の報告<sup>6</sup>に比し血液毒性も軽減されたと考えられる。さらに全例 CDDP 投与前に制吐剤を投与したため消化器症状も臨床的に管理可能で, 総体的に本療法の安全性が確認された。

今後の治療戦略としては, 低毒性を維持しつつ化学療法を強化する方法として CDDP 中等量分割投与<sup>14</sup>やロイコボリン併用<sup>15</sup>などによる 5-FU の効果増強, あるいは著者<sup>16</sup>らが報告した低用量 CDDP と 5-FU 持続点滴および RT の複合療法などが考えられる。一方, 放射線療法については加速多分割照射法 (accelerated hyperfractionation)<sup>17</sup>の導入などで, 局所コントロールを向上させる試みも重要と考えられる。予後因子として, 治療奏効度, リンパ節転移個数, 病理組織学的効果や術後補助療法の各因子を検討した。治療奏効度分類 (奏効群対非奏効群), 組織学的効果判定 (G 0-1 群対 G 2-3 群) や転移リンパ節個数 (0-3 個群対 4 個以上群) にわけて検討したが, 統計学的な有意差は認められず従来の報告<sup>18</sup>とはやや異なった結果であった。術後補助療法群では統計学的に DFI の延長効果が認められ, 局所進行食道癌に対する術後補助療法の必要性が示唆された。また近年分子生物学的な予後因子として, cyclin D-1 遺伝子<sup>19</sup>や EGFR 遺伝子<sup>20</sup>の増幅や, p 16 異常<sup>21</sup>, E-cad-

herin 発現減弱<sup>22)</sup>などの遺伝子・分子異常が予後因子となりうると報告されており、今後はこれらの因子と治療効果との関連性の検討も必須であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 日本癌治療学会: 固形癌化学療法直接効果判定基準。J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 21(5), 929~942, 1986
- 2) 日本癌治療学会: 固形癌化学療法効果増強の判定基準。J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 21(5), 943~953, 1986
- 3) 日本食道疾患研究会/編: 臨床・病理 食道癌取り扱い規約 第9版, 2月1999
- 4) Kelsen D P, Hilaris B, Cooney C, et al.: Cisplatin, vindesine, and bleomycin chemotherapy of local-regional and advanced esophageal carcinoma. Am. J. Med. 75: 646~652, 1983
- 5) Decker D A, Drelichaman A, Jacobs J, et al.: Adjuvant chemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum II and 120-hour infusion 5-fluorouracil in Stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 51: 1353~1355, 1983
- 6) Ilson D H, Kelsen D P: Combined modality therapy in treatment of esophageal cancer. Semin. Oncol. 21: 493~507, 1994
- 7) 松原敏樹, 関 誠, 土屋繁裕, 他: 周辺臓器浸潤食道癌の治療上の問題点。日胸外会誌 37: 899~901, 1989
- 8) Fujii S, Shimamoto Y, Shirasaka T, et al.: Effect of plasma concentration of 5-fluorouracil with an inhibitor of 5-fluorouracil degradation of Yoshida sarcoma in rat. Jpn J Cancer Res 80: 167~171, 1989
- 9) Lokich J J, Ahlgren J D, Gullo J J, et al.: A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a mid-Atlantic oncology program study. J Clin Oncol 7: 425~429, 1989
- 10) Leichman L, Steiger Z, Seydel H G, et al.: Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus: A potentially curative approach. J. Clin. Oncol. 2: 75~79, 1984
- 11) Poplin E, Fleming T, Leichman L, et al.: Combined therapies for squamous-cell carcinoma of the esophagus, a Southwest Oncology Group Study (SWOG-8037). J. Clin. Oncol. 5: 622~628, 1987
- 12) Seydel H, Leichman L, Byhardt R, et al.: Preoperative radiation and chemotherapy for localized squamous cell carcinoma of the esophagus: A RTOG study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14: 33~35, 1988
- 13) Forastiere A A, Orringer M B, Perez-Tamayo C, et al.: Concurrent chemotherapy and radiation therapy followed by transhiatal esophagectomy for local-regional cancer of the esophagus. J Clin Oncol 8: 119~127, 1990
- 14) 大津 敦, 吉田茂昭: 放射線化学療法-食道癌。臨床医 21: 100~104, 1995
- 15) Ide H, Nakamura T, Hayashi K, et al.: Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin/5-fluorouracil/low-dose leucovorin for advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. Semin. Surg. Oncol. 13: 263~269, 1997
- 16) 大澤 浩, 相羽恵介, 杉山勝紀, 他: 進行食道癌に対する cisplatin 少量分割, 5-fluorouracil 持続静注投与と放射線治療の同時併用療法。日化療会誌 47: 382~386, 1999
- 17) Taifu L: Radiotherapy of carcinoma of the esophagus in China-A review. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 20: 875~879, 1991
- 18) 掛川暉夫, 山名秀明: 主要臓器の予後因子 食道癌。癌と化学療法 22: 573~579, 1995
- 19) Shinozaki H, Ozawa S, Ando N, et al.: Cyclin D 1 amplification as a new predictive classification for squamous cell carcinoma of the esophagus, adding gene information. Clin. Cancer Res. 2: 1151~1161, 1996
- 20) 嶋田 裕, 渡辺 剛, 加納正人, 他: 食道癌の遺伝子診断。外科 59: 929~936, 1997
- 21) Shibagaki I, Shimada Y, Wagata T, et al.: Allelo-type analysis of esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Res. 54: 2996~3000, 1994
- 22) Tamura S, Shinozaki H, Miyata M, et al.: Decreased E-cadherin expression is associated with haematogenous recurrence and poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the oesophagus. Br. J. Surg. 83: 1608~1614, 1996

## Multimodality therapy with standard cisplatin and protracted infusion of 5-fluorouracil with concurrent hyperfractionated radiation in locally advanced esophageal cancer patients

Hiroshi Ohsawa<sup>1</sup>#, Yukio Inamoto<sup>1</sup>#, Keisuke Aiba<sup>1</sup>, Noboru Horikoshi<sup>1</sup>,  
Takashi Yamashita<sup>2</sup>, Mamoru Ueda<sup>3</sup> and Toshiki Matsubara<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Chemotherapy, <sup>2</sup>Department of Radiology, <sup>3</sup>Department of Surgery,  
The Cancer Institute Hospital, 1-37-1 Kami-Ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 170-8455, Japan

<sup>#</sup>Department of Hematology and Oncology, The Jikei University Hospital

[Purpose] To determine the efficacy and toxicity of chemotherapy consisting of cisplatin (CDDP) and protracted infusion of 5-fluorouracil (5-FU) and concurrent hyperfractionated radiation (RT) as pre-operative therapy in patients strictly diagnosed as having locally advanced esophageal cancer. [Patients and Methods] Patients, who had been diagnosed with T4 in the TNM classification with measurable lesions, were eligible for this study. CDDP was administered intravenously at a dose of 75 mg/m<sup>2</sup>/day over 2 hours on day 1, protracted intravenous infusion of 5-FU was performed at a dose of 300 mg/m<sup>2</sup>/day, followed by RT at a dose of 2 Gray/2 fractions/day for days 2-29. After four weeks of rest, total esophagectomy with three-field lymph node dissection was performed. [Results] Twenty patients were enrolled in this study. All were evaluable for response and toxicity, and operations were performed for all patients. One pathological CR (5%) and 8 PRs (40%), among the 20 patients, were obtained. The median disease-free interval and the median overall survival were 10.5 and 22.5 months, respectively. There was a statistically significant difference in the disease-free interval between the patients who had post-operative adjuvant therapy and those who did not (p=0.03). The major side effects were leukopenia, neutropenia, gastrointestinal toxicity and esophagitis. These toxicities were generally mild. [Conclusions] The response rate appears to be the same as those of other therapies reported previously for advanced esophageal cancer. Though the utility of adjuvant therapy has been questionable in the literature, our data suggest that not only pre-operative chemoradiotherapy but also the post-operative adjuvant therapy improve survival for patients with locally advanced esophageal cancer.