

学位論文

「Safety and efficacy of chemoradiotherapy after endoscopic resection
in patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma

(表在型食道扁平上皮癌に対する内視鏡的切除後の化学放射線療法の
安全性と有効性)」

指導教授名 草野 央

申請者氏名 和田 拓也

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

目的: 食道表在癌に対する内視鏡的切除後に、切除標本の病理学的検索にてリンパ節転移リスクが高い粘膜下層浸潤や脈管侵襲を伴う病変に対しては、根治を目指した外科手術が標準治療とされている。一方、侵襲を伴う外科切除に代えて化学放射線療法も行われるようになってきている。今回われわれは、内視鏡的切除後に粘膜下層浸潤または脈管侵襲が認められた患者における、追加化学放射線療法の有用性を評価した。

方法: 2000年1月から2015年7月までに当院で内視鏡的切除を受けた食道表在癌患者364例(425病変)のうち、病理組織学的に粘膜下層浸潤、脈管侵襲、または深部断端が陽性を伴う扁平上皮癌と診断された患者は93例(93病変)であった。この93例のうち、追加化学放射線療法を受けた41例(Additional treatment group; AT群)、無治療経過観察された52例(Observation group; Obs群)を対象として、AT群、Obs群における長期予後の比較を行った。

結果: 年齢中央値はAT群で68歳(範囲、53-79)、経過観察群で72歳(範囲、59-89)であった($p = 0.009$) (Table 1)。5年後の全生存率はAT群で87.5%、Obs群で67.4%であった($p = 0.030$) (Figure 2)。5年後の無再発生存率はAT群で80.8%、追跡群で64.6%であった($p = 0.056$) (Figure 3)。

結論: 表在型食道扁平上皮癌に対する内視鏡的切除後の追加化学放射線療法は、効果的な臓器温存戦略となる可能性がある。

目次

	頁
1. 背景 -----	1
2. 方法	
2-1. 対象 -----	2
2-2. 内視鏡治療 -----	3
2-3. 化学放射線療法-----	3
2-4. 内視鏡治療後経過観察方法 -----	3
2-5. 統計解析 -----	3
3. 結果	
3-1. 患者背景 -----	4
3-2. 長期成績 -----	4
3-3. 再発例の臨床経過 -----	5
3-4. 化学放射線療法の有害事象 -----	5
4. 考察 -----	6
5. 総括 -----	8
6. 今後の課題 -----	8
7. 謝辞 -----	8
8. 引用文献 -----	8
9. 業績目録 -----	12
10. 図表 -----	15

1. 背景

食道がんは、世界で9番目に多い悪性腫瘍であり、がんによる死亡原因の第6位である¹。悪性腫瘍のTNM分類を用いると、T1-食道扁平上皮がん(ESCC)はさらにT1a(粘膜固有層から粘膜筋板に浸潤する腫瘍)とT1b(粘膜下層に浸潤する腫瘍)に分けられる²。T1a-ESCCに対しては内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD:Endoscopic submucosal dissection)を主とした内視鏡的切除術(ER:Endoscopic resection)が行われるが、T1b-ESCCに対しては、リンパ節転移の危険性が高いため、リンパ節郭清を伴う手術が標準治療となっている^{3,4}。外科的手術で治療されたT1b-ESCC患者の3年生存率は80%を超えているが^{5,6}、食道亜全摘術と領域リンパ節郭清、さらに胃や腸を用いた再建術が必要であり、臓器温存の面からも侵襲が高い。

早期の消化管上皮性腫瘍においては、ESDの登場によって、大きさに関わらず内視鏡的な一括切除が可能となった。さらに、切除標本の病理学的検索により、浸潤深度や脈管侵襲の有無等を詳細に調べることができるようになった⁷。ESDは、粘膜固有層に局限したESCC(T1a)の切除に広く用いられている。一方で、腫瘍の浸潤が粘膜固有層(m2)に限定される場合、リンパ節再発のリスクは極めて低いが、腫瘍が筋層粘膜より深く浸潤していたり、リンパ管侵襲が認められたりすると、その後のリンパ節再発率は、浸潤の深さに応じて10%~50%に上がることが知られている^{8,9,10}。

近年、Narrow-band imaging(NBI)を用いた拡大内視鏡やEndoscopic ultra sonography(EUS)を用いた内視鏡診断が進歩し、浸潤深度を決定する診断精度が向上している^{11,12}。しかし、食道表在癌では、治療前に浸潤深度を正確に評価することが困難なことも多い¹³。ESDなどのERの進歩により、原発巣を効果的に切除することが可能となった現在、術前に粘膜下層浸潤と診断された食道表在癌が、食道亜全摘術の病理結果が粘膜内癌となるような、過大侵襲な治療が行われることは避けるべきである。

食道癌診療ガイドライン 2022 年度版¹⁴では、ER 後の病理診断で pT1a 癌かつ脈管侵襲陽性、または pT1b 癌に対しては根治を目指した外科切除もしくは化学放射線療法を推奨している。我々は、ER によって切除した標本による病理組織学的検索より、粘膜下層 (SM) 浸潤もしくは脈管侵襲を認めた場合には、臓器温存の立場から根治を目指した化学放射線療法 (chemoradiotherapy; CRT) を施行している。今回我々は、ER 後の非治癒切除症例に対する CRT の短期ならびに長期成績を検討した。また、無治療経過観察群の長期予後と比較検討を行うことで、追加 CRT の妥当性を評価した。

2. 方法

2-1. 対象

2000 年 1 月から 2015 年 7 月までに北里大学病院にて内視鏡的切除 (Endoscopic resection; ER) を施行した連続した食道扁平上皮癌 364 例 425 病変を対象とした。切除標本の病理結果において 1) 粘膜下層に浸潤している、2) 脈管侵襲が陽性である、3) 組織学的に深部断端が陽性である、のいずれかを認めた場合を非治癒切除 (non-curative resection) と判断し、Chemoradiotherapy (CRT) の必要性を患者に説明した。追加 CRT の可否は、患者の状態や個人的な希望を考慮した。CRT を行う前に、検出可能なリンパ節転移および遠隔転移がないことを頸部から腹部にかけての CT スキャンで確認した。non-curative resection の患者数は、93 症例 93 病変であった。うち、追加 CRT を実施された 41 症例を Additional treatment group; AT 群とし、ER 後の追加治療はなく経過観察された 52 症例を Observation group: Obs 群とした。(Figure 1)

2-2. 内視鏡治療

2008年まではEndoscopic mucosal resection ; EMRによる治療が中心であった。2008年からはEndoscopic submucosal resection; ESDが施行されている。ER検体は、日本病理学会認定病理医が顕微鏡検査を行い、日本食道癌規約第11版¹⁵に従って評価した。各病変について、組織型、深達度、側方および垂直切除断端、リンパ管侵襲および液滴浸潤（DI）の有無を含むリンパ節転移の予測因子を診断した。

2-3. 化学放射線療法

化学療法のレジメンは原則として5-FU（700 mg/m²/day, days 1-4 and 29-32）とCDDP（70 mg/m²/day, days 1 and 29）の併用量療法（FP）を用いた。76歳以上の高齢者については、5-FU（800 mg/m²/day, days 1-5 and 29-32）とNedaplatin（90 mg/m²/day, days 1 and 29）の併用療法（NF）を用いた。放射線療法の線量は切除深部断端が陰性の場合41.4 Gy/23 Fr/5 weeks（5 days/week）、深部断端陽性の場合50.4 Gy/28 Fr/5 weeks（5 days/week）を行った。CRTはESD後潰瘍底の癒着化を内視鏡下で確認した後に行っている。CRT開始はESD後29日から90日以内に開始としている。一方、化学放射線療法の忍容性がない症例や追加治療拒否例に対しては、経過観察とした。慢性腎不全などの合併症のため化学療法困難な症例に対してはRadiation単独で追加治療を行った。

2-3. 内視鏡治療後経過観察方法

CRTまたはRTを施行した症例については原則3-4か月ごとにEGD, CTでの経過観察を、追加治療を行わなかった症例は4-6か月ごとにEGD, CTで経過観察を行った。

2-4. 統計解析

統計解析は、SPSS, version 27 (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan) を用いて実施した。カテゴリカルパラメータは χ^2 テスト、連続パラメータは Mann-Whitney U-test を用いて比較した。OS は、ER 実施日から死亡または最終フォローアップ日まで算出した。無再発生存率 (RFS) は、ER から再発またはあらゆる原因による死亡までの期間と定義した。生存期間曲線は、Kaplan-Meier 法を用いて設定し、Cox 比例ハザードモデルを用いて年齢調整した p 値と比較した。すべての解析において、p 値が 0.05 未満は統計的に有意であると判断した。CRT の有害事象に関しては the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 5.0¹⁶ を用いて評価した。

本臨床試験は、北里大学倫理審査にて承認を得ている (承認番号 B16-153 演題名：食道表在癌内視鏡切除後追加治療に対する遡及的検討)。

3. 結果

3-1. 患者背景

AT 群と Obs 群の患者背景及び主病変の臨床病理学的特徴を Table 1.2 に示す。年齢中央値は AT 群が 68 歳 (range, 53-79)、Obs 群が 72 歳 (range, 59-89) と有意差を認めた ($p=0.010$)。Charlson Comorbidity index (CCI) においても Obs 群において有意に高かった (Table 1)。観察期間中央値は AT 群が 57 カ月 (range, 11-137)、Obs 群が 44 months (range, 1-187) と有意差を認めた ($p=0.006$)。腫瘍径、病変部位、では有意差を認めなかった。深達度においても有意差は認めなかった ($p=0.262$)。リンパ管侵襲では AT 群で 21 例 (51.2% 21/41)、Obs 群で 12 例 (23.0% 12/52) であり、有意差を認めた ($p=0.046$) (Table 2)。

3-2. 長期成績

AT群の5年全生存率は87.5% (95% CI 75.8-99.1%)、Obs群は67.4% (95% CI 52.5-82.5) (p=0.030)であり、両群間に有意差を認めた (Figure 2)。5年無再発生存率ではAT群80.8% (95% CI 66.7-94.8)、Obs群64.6% (95% CI 49.6-76.7) (p=0.056)であり、両群間に有意差は認めなかった (Figure 3)。AT群、Obs群のリンパ節転移再発率はそれぞれ4.8% (2/41)、13.5% (7/52)で有意差は認めなかった (p=0.150) (Figure 3)。遠隔転移は両群において認めなかった (Figure 3)。原病死はAT群、Obs群それぞれにおいて、1例 (2.4%: 1/41)、4例 (5.8%: 4/52)であり有意差は認めなかった。 (p=0.612)。一方、他病死はAT群、Obs群それぞれにおいて、7例 (17.1%: 7/41)、12例 (23.1%: 12/52)であり、両群間に有意差を認めなかった (p=0.476) (Table3)。

3-3. 再発例の臨床経過

9例のリンパ節再発例の臨床経過をTable 4、Figure 4に示す。AT群からリンパ節転移再発をきたした2例とも追加治療でおこなった放射線照射野内から発生していた。1例は再発後救済手術を行ったが再々発した。化学療法を行ったが71か月において原病死している。もう一例は、再発後化学療法を施行したが67か月後に原病死している。Obs群からリンパ節転移をきたした7例のうち、5例はCRT (Cisplatin + 5-FU 3例、Nedaplatin + 5-FU 2例)を施行し、2例に対しては外科切除 (食道亜全摘術)を施行した。CRTを施行した5例のうち2例は原病死したが、3例は無再発生存中である。外科手術を施行した2例のうち1例は原病死したが、1例は無再発生存中である。

3-4. 化学放射線療法の有害事象

全 41 症例は計画された放射線療法を完遂している。化学療法は 40 症例に施行された。その内訳は Cisplatin + 5-FU 37 例、Nedaplatin + 5-FU + Nedaplatin 2 例、Docetaxel + Cisplatin + 5-FU 1 例であった。化学療法を実施した全 40 例中、38 例 (95.0%) は予定された化学療法を完遂した。Cisplatin + 5-FU を投与された 37 例中 2 例は Grade 3 以上の血液毒性・非血液毒性により 2 コース目の化学療法を受けることができなかった。予定された化学療法を完遂できた 38 例中、7 例 (18.4%) は血液毒性により投与量の減量が必要だった。主な有害事象を Table 5 に示す。Grade 3 以上の有害事象は好中球減少 (29.3%)、白血球減少 (24.3%)、食思不振 (17.0%)、発熱性好中球減少症 (4.9%)、下痢 (2.4%) であった。放射線による晩期毒性はいずれも Grade 1 のみで Grade 3 以上の有害事象は認めなかった。(Table 6)

4. 考察

我々は、食道表在癌に対する内視鏡切除後に非治癒的切除と診断された患者に対する追加 CRT (または RT) の安全性と有効性を後方視的に検討した。Obs 群に比較して AT 群で 5 年生存率が有意に高く、内視鏡切除後の追加 CRT (または RT) は忍容可能であった。食道表在癌は、過去の外科的切除標本の検索から深達度および脈管侵襲の有無がリンパ節転移のリスクであることが分かっている^{8 9 10 17 18}。そのため、粘膜下層浸潤癌 (SM 癌) に対してはリンパ節郭清を伴う食道切除術が世界的な標準治療となっている。手術例の 5 年生存割合は 70-80% と高いが^{19 20}、Stage I (T1N0M0) であっても進行期と同じく食道亜全摘術、領域リンパ節郭清が必要であり身体的な侵襲は大きくなる。CRT は日本で行われた「Stage I 期食道癌に対する放射線と抗癌剤 (CDDP/5FU) 同時併用療法の第 II 相試験」(JCOG9708)²¹ の結果、腫瘍の完全寛解 (complete response; CR) 87.5%、4 年生存率割合 80.5% と外科切除

に匹敵する良好な生存成績が示された。一方で、原発巣の遺残が3例(4%)、局所再発が17例(24%)で認められており、局所制御が不良な結果であった。その後、標準治療である外科的切除術との比較試験である「Stage I期食道癌に対する食道切除術と放射線と抗癌剤(CDDP/5FU)同時併用療法のランダム化比較試験」

(JCOG0502)が行われた。ランダム化症例集積が不良であり、ランダム化症例での全生存の比較はできなかったが、患者希望での選択肢である非ランダム化部分において、CRTの外科手術に対する全生存の非劣性が示された(5年生存割合:外科的切除86.5%、CRT85.5% HR1.05(95%CI0.67-1.64(<1.78))²²)。この結果より、CRTはStage I食道癌に対する治療選択の一つとなった。食道癌診療ガイドライン2022年度版¹⁴では、食道表在癌に対する初回治療として、Stage 0(T1a)には内視鏡治療、Stage I(T1b)には手術もしくはCRTが推奨されている。一方、術前診断でStage 0(T1a)と診断し内視鏡治療を行うも、切除検体の病理学的検索によって、Stage I(T1b)と診断された場合は、追加治療として外科切除もしくはCRTが推奨されている。内視鏡切除後にCRTを追加した検討は本邦から複数報告されている^{23 24 25}。

Shimizuらは²³内視鏡的粘膜切除術(Endoscopic mucosal resection; EMR)後の病理学的検索においてMM-SM浸潤を認め外科手術を拒否した16例にCRTを追加し、同時期に外科切除を行ったほぼ同じStageの39例と比較した。結果、5年生存割合の推定値がEMR+CRT群100%、外科手術群87.5%とほぼ同等の成績であった。我々の結果でも、ER+CRTの5年生存率は87.5%と良好な結果を示した(Figure 2)。また、Obs群と比較するとAT群において有意差をもって5年生存率の延長を認めており、ER後の追加治療としてのCRTの可能性を示せる結果となった。さらに、本研究対象から局所再発症例は皆無であった。ERを先行してからCRTを行うことで、Stage I期食道癌に対するCRT療法において問題となっていた局所再発を防げる可能性も示すことができた。

本検討において、AT 群、Obs 群の平均年齢をみると、Obs 群において有意に高く、Obs 群において他病死の割合も多い傾向にあった (Table 1)。予後規定因子が食道癌ではなく併存疾患で決定される傾向は高齢者においてよくみられる現象である。75 歳以上の患者において食道表在癌に対する ESD 後、非治癒切除となった場合の予後について複数の報告があり、いずれも Charlson Comorbidity Index (CCI) ²⁶ が ESD 後の生存に寄与する独立した予後因子であることが示されている ^{27 28}。食道癌に対する ESD 後、非治癒切除症例に対して、CCI が高値を示す患者においては、追加治療を行わないフォローアップ戦略の可能性も今後検討が必要である。石倉らは、CRT (60Gy : 領域リンパ節を含む対照射 40Gy、原発部位へのブースト照射 20Gy) 後のグレード 3、4 の晩期毒性は、胸水 10.3%、心嚢液 7.7%、心不全や急性心筋梗塞など晩期毒性が原因と考えられる疾患による死亡 10.3%と、多数の合併症を伴うことを報告した ²⁹。本検討では、AT 群では晩期毒性の発生率ははるかに低く、治療関連死もなかった。これは、当院が対向照射法を採用せず、周辺臓器への照射線量を低減できるマルチポータル照射法を採用しているためである。低線量の照射は、患者の身体的負担を軽減するだけでなく、晩期毒性のリスクを下げ、周辺臓器の放射線被曝を最小限に抑えることができるため、好ましいと言える。

5. 総括

食道表在癌 ESD 後非治癒切除の追加化学放射線療法は、全生存期間延長に寄与し、効果的な臓器温存戦略となる可能性がある。

6. 今後の課題

本研究ではいくつかの limitation が存在する。1つ目に、本研究は単一施設の非ランダム化後方視的研究である。2つ目に、非治療的切除に対して追加治療を行うかどうかの判断には、患者背景や希望、さらに主治医の主観が強く反映されており、選択バイアスがある。したがって、今後はより多くの症例を用いた前向き研究にて評価する必要がある。

7. 謝辞

本研究にあたり、貴重な研究の機会を頂き研究の指導、論文作成に至るまでご指導を賜りました、北里大学消化器内科学主任教授 草野央先生、厚く御礼申し上げます。また、このような研究の機会を与えて頂きました消化器内科学名誉教授 小泉和三郎先生、田邊聡先生、臨床情報などデータ整理等でご協力頂きました消化器内科学 古江康明先生、渡辺晃識先生、石戸謙次先生、堅田親利先生に心より感謝申し上げます。

最後に、研究に携わってくださった方全ての方々に感謝の意を表して謝辞とさせていただきます。

8. 引用文献

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, et al. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol* 2015; 1:505–27.
2. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. John Wiley & Sons, Ltd.; 2017.
3. Tachimori Y, Ozawa S, Numasaki H, et al. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2012. *Esophagus* 2019; 16:221–45.
4. Japan Esophageal Society. *Guideline for Clinical and Pathological Studies on Carcinoma of the Esophagus*, 4th edn. Tokyo: Kanehara & Co., Ltd., 2015.
5. Tachibana M, Kinugasa S, Yoshimura H, Shibakita M, Tonomoto Y, Dhar DK, et al. Clinical outcomes of extended esophagectomy with three-field lymph node dissection for esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Surg*. 2005; 189:98–109.
6. Akutsu Y, Uesato M, Shuto K, et al. The overall prevalence of metastasis in T1 esophageal squamous cell carcinoma. A retrospective analysis of 295 patients. *Annals of Surgery* 2013; 257:1032–8.
7. Oyama T, Tomori A, Hotta K, Morita S, Kominato K, Tanaka M, et al. Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3: S67–70.
8. Shimada H, Nabeya Y, Matsubara H, et al. Prediction of lymph node status in patients with superficial esophageal carcinoma: analysis of 160 surgically resected cancers. *Am J Surg* 191:250-254, 2006.
9. Eguchi T, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: analysis of 464 surgically resected cases. *Mod Pathol* 19:475-480, 2006.
10. Kim DU, Lee JH, Min BH, et al. Risk factors of lymph node metastasis in T1 esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 23:619-625, 2008

11. Thosani N, Singh H, Kapadia A, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2012; 75:242–53.
12. Oyama T, Inoue H, Arima M, et al. Prediction of the invasion depth of superficial squamous cell carcinoma based on microvessel morphology: magnifying endoscopic classification of the Japan Esophageal Society. *Esophagus* 2017; 14:105–12.
13. Motoori M, Yano M, Ishihara R, et al. Comparison between radical esophagectomy and definitive chemoradiotherapy in patients with clinical T1bN0M0 esophageal cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2012; 19:2135–41.
14. Japan Esophageal Society. *Guideline for Clinical and Pathological Studies on Carcinoma of the Esophagus*, 5th edn. Tokyo: Kanehara & Co., Ltd., 2022.
15. Japan Esophageal Society. *Japanese Classification of Esophageal Cancer*, 11th Edition: part I. *Esophagus* 2017;14:1–36.
16. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
17. Tomita N, Matsumoto T, Hayashi T, et al. Lymphatic invasion according to D2-40 immunostaining is a strong predictor of nodal metastasis in superficial squamous cell carcinoma of the esophagus: algorithm for risk of nodal metastasis based on lymphatic invasion. *Pathol Int* 58:282-287, 2008
18. Tajima Y, Nakanishi Y, Ochiai A, et al. Histopathologic findings predicting lymph node metastasis and prognosis of patients with superficial esophageal carcinoma: analysis of 240 surgically resected tumors. *Cancer* 88:1285-1293, 2000
19. Akutsu Y, Uesato M, Shuto K, et al. The overall prevalence of metastasis in T1 esophageal squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of 295 patients. *Ann Surg* 257:1032-1038, 2013

20. Motoori M, Yano M, Ishihara R, et al. Comparison between radical esophagectomy and definitive chemoradiotherapy in patients with clinical T1bN0M0 esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 19:2135-2141, 2012
21. Kato H, Sato A, Fukuda H, et al. A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). *Jpn J Clin Oncol* 39:638-643, 2009
22. Kato K, Igaki H, Ito Y, et al. Parallel-group controlled trial of esophagectomy versus chemoradiotherapy in patients with clinical stage I esophageal carcinoma (JCOG0502). *J Clin Oncol* 37(suppl 4): abstr 7, 2019
23. Shimizu Y, Kato M, Yamamoto J, et al. EMR combined with chemoradiotherapy: a novel treatment for superficial esophageal squamous-cell carcinoma. *Gastrointest Endosc* 59:199-204, 2004
24. Kawaguchi G, Sasamoto R, Abe E, et al. The effectiveness of endoscopic submucosal dissection followed by chemoradiotherapy for superficial esophageal cancer. *Radiat Oncol* 10:31, 2015
25. Yoshimizu S, Yoshio T, Ishiyama A, et al. Long-term outcomes of combined endoscopic resection and chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma with submucosal invasion. *Dig Liver Dis* 50:833-838, 2018
26. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40:373–83.
27. Nakajo K, Abe S, Oda I, et al. Impact of the Charlson comorbidity index on the treatment strategy and survival in elderly patients after non-curative endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma: a multicenter retrospective study. *J Gastroenterol* 2019;54: 871–80.
28. Ishido K, Tanabe S, Katada C, et al. Usefulness of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma in elderly patients: a single-center retrospective cohort study. *J Clin Oncol* 2021; 28:51:895-904.

29. Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A, et al. Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 15:2697–702.

9. 業績目録

(I) 主学術論文 (英文原著)

- ◎1. WADA T, Ishido K, Watanabe A, Furue Y, Kitahara G, Tanabe S, Kusano C: Safety and efficacy of chemoradiotherapy after endoscopic resection in patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma. *The Kitasato Medical Journal*, 54(1) 2024 (in press)

(II) 原著論文 (主学術論文を除く)

1. Oikawa J, Fukaya H, WADA T, Kishihara J, Sato T, Matsuura G, Nakamura H, Ishizue N, Katada C, Tanabe S, Niwano S, Kusano C, Ako J: Esophagogastric complications in radiofrequency and cryoballoon catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 33(6):1160-1166, 2022.
- 2. Kubota Y, Tanabe S, Mizutomo A, Horio K, Fujiyama Y, Soeno T, Furue Y, WADA T, Watanabe A, Ishido K, Katada C, Yamashita K, Koizumi W, Kusano C: Predictive Significance of Promoter DNA Methylation of Cysteine Dioxygenase Type 1 (CDO1) in Metachronous Gastric Cancer. *J Gastric Cancer* 21(4):379-391, 2021
- 3. Hosoda K, Katada C, Ishido K, Niihara M, Ushiku H, Sakuraya M, Washio M, Wada T, Watanabe A, Harada H, Sato T, Tajima H, Kaizu T, Kosaka Y, Kato H, Sengoku N, Tanaka K, Naito T, Kumamoto Y, Sangai T, Tanabe S, Koizumi W, Yamashita K, Hiki N: Neoadjuvant chemotherapy plus surgery for high-risk advanced gastric cancer: long-term results of KDOG1001 trial. *Langenbecks Arch Surg*, 405(6):777-785 2020.

2) 症例、臨床治験報告 :

- 1. Kubota Y, Wada T, Tanabe S : Successful hemostasis and closure using an over-the-scope clip for perforated duodenal ulcer bleeding. *Dig Endosc* , 34(5):101-102. 2022
- 2. Wada T , Tanabe S, Ishido K, Higuchi K, Sasaki T, Katada C, Azuma M, Naruke A, Kim M, Koizumi W, Mikami T : DOG1 is useful for diagnosis of KIT-negative gastrointestinal stromal tumor of stomach. *World J Gastroenterol*. 19(47):9133-9136.2013.

3) 学会発表

〈シンポジウム〉

1. 和田拓也, 田邊聡, 比企直樹, 草野央: 表在型非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍に対する D-LECS の治療成績. 第 116 回 消化器内視鏡学会関東支部例会 「上部消化管低侵襲治療の工夫」 2023
2. 和田拓也, 田邊聡, 比企直樹, 草野央: 5 cm以上の大型成年悪性腫瘍に対する治療戦略. 第 115 回 消化器内視鏡学会関東支部例会 「胃腫瘍における内視鏡治療の最新の知識と将来の展望」 2022
3. 和田拓也, 田邊聡, 比企直樹, 草野央: 治療に対する LECS の応用. 第 114 回日本消化器内視鏡学会関東支部例会 「上部消化管腫瘍に対する内視鏡・腹腔鏡を用いた新たな診断や治療」 2022
4. 和田拓也, 田邊聡, 比企直樹, 草野央: 他臓器癌のリンパ節転移による悪性食道狭窄に対する OTCS を併用した食道ステント留置術の実施可能性. 第 112 回日本消化器内視鏡学会関東支部例会 「消化管狭窄に対する治療の工夫」 2021
5. 和田拓也, 堅田親利, 田邊聡, 小泉和三郎: 術前診断 cT1a-MM/T1b-SM1N0M0 の非全周性食道扁平上皮癌に対する ESD の妥当性. MM, SM1 食道癌の治療 手術か化学放射線療法か (領域横断的セッション) 第 74 回食道学会総会 2020.
6. 和田拓也, 田邊聡, 小泉和三郎: 心臓カテーテルアブレーション施行患者における内視鏡所見についての検討. 第 27 回日本消化器関連学会週間 「酸非関連食道疾患に対する内視鏡診療の課題と新展開」 2019
7. 和田拓也, 堅田親利, 田邊聡, 小泉和三郎: MM/SM1 食道扁平上皮癌内視鏡切除例に対する予防的放射線療法を含めた集学的治療の有用性. 「MM/SM1 食道扁平上皮癌に対する内視鏡的切除後の治療戦略」 第 93 回日本消化器内視鏡学会総会 2017.

8. 和田拓也, 堅田親利, 田邊聡, 小泉和三郎 : 食道表在癌内視鏡切除例に対する追加化学放射線療法の臨床的妥当性の検討. 第 70 回食道学会「ESD+ 予防的 CRT により, 食道表在癌治療は変わるか？」2016

〈一般講演〉

1. 和田拓也, 田邊聡, 比企直樹, 草野央 : 高齢者胃癌治療に対する LECS の応用. 第 95 回胃癌学会総会 2023. 2. 23 札幌.
2. 和田拓也, 田邊聡, 及川淳, 渡辺晃識, 石戸謙次, 深谷英平, 東瑞智, 堅田親利, 小泉和三郎 : ダビガトラン起因性食道炎についての検討. 第 97 回日本消化器内視鏡学会総会 2019.

10. 図表

Table 1. 患者背景

		Additional Treatment group (n=41)	Observation Group (n=52)	p value
Age	Median (range) (years)	68(53-79)	72(59-89)	0.009
Sex	male/female	38/3	50/2	0.371
ASA physical status	Class I / II / III	0/38/4	4/40/8	0.504
Charlson Comorbidity index	0-3/≧4	21/20	11/41	0.029
Comorbidities				
	Other organ cancer	5	7	
	Cardiovascular disease	5	5	
	Cerebrovascular disease	1	4	
	Chronic lung disease	0	5	
	Chronic liver disease	2	2	
	Collagen disease	1	2	

Table 2. 内視鏡的切除標本の病理組織学的評価

		Additional Treatment group (n=41)	Observation Group (n=52)	p value
Endoscopic resection	EMR/ESD	11/30	18/34	0.080
Location of tumor	Ce/Ut/Mt/Lt	1/3/26/11	3/4/31/14	0.890
Macroscopic type	Protruded/flat or depressed	9/32	13/39	0.930
Histologic type.	SCC	41	52	
Tumor diameter	Median (range) (mm)	22(6-55)	25(3-47)	0.636
Depth of tumor invasion				
	pT1a/pT1b	9/32	19/33	0.262
	pLPM/MM/SM1/SM2	0/9/3/29	3/16/18/15	
Lymphatic invasion	Positive	21	12	0.046
Vascular invasion	Positive	27	29	0.630
Horizontal margin	Positive	5	11	0.156
Vertical margin	Positive	7	9	0.977

Table 3. 治療成績

		Additional Treatment group	Observation Group	p value
		(n=41)	(n=52)	
follow up period	median (range) (month)	57(11-137)	44(1-187)	0.002
Local recurrence	n(%)	0	2(3.8)	0.235
Metastasis to Lymph nodes	n(%)	2(4.8)	7(13.5)	0.150
Metastasis to other organs	n(%)	0	0	-
Dead of ESCC	n(%)	2(4.8)	3(5.8)	0.612
Dead of other disease	n(%)	7(17.1)	12(23.1)	0.476

Table 4 再発例の経過

Case	Age/Sex	Size (mm)	Location	ER	Depth	Ly/v	VM	Additional treatment after ER	Time to recurrence (month)	Lymph node recurrence	Treatment after recurrence	Survival time (month)	Outcome
1	61/M	20	Mt	EMR	SM2	1/0	negative	CRT	46	#1	Surgery Chemotherapy	71	Death of ESCC
2	71/M	12	Mt	ESD	SM2	0/1	negative	CRT	49	#101R	Chemotherapy	67	Death of ESCC
3	63/M	18	Mt	EMR	MM	1/0	negative	-	99	#113	Chemotherapy Surgery	187	Alive
4	72/M	18	Mt	ESD	SM2	0/0	positive	-	21	#106recR, #16	CRT	40	Alive
5	77/M	7	Lt	ESD	SM1	0/0	negative	-	71	#105	CRT	82	Alive
6	72/M	24	Mt	ESD	SM2	0/1	negative	-	32	#104	CRT	34	Alive
7	74/M	20	Mt	ESD	MM	1/1	negative	-	9	#106recL	CRT	29	Death of ESCC
8	69/M	44	Mt	ESD	SM2	1/1	positive	-	15	#1	Chemotherapy Surgery	26	Death of ESCC
9	79/M	32	Mt	ESD	SM2	1/1	positive	-	19	#3	CRT	31	Death of ESCC

Table 5. 化学放射線療法における有害事象

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	Grade3/4 (%)
Hematologic toxicity						
Leukopenia	6	13	7	3	0	10(24.4)
Neutropenia	8	8	6	6	0	12(29.3)
Febrile neutropenia	0	0	2	0	0	2(4.8)
Non-hematologic toxicity						
Renal dysfunction	10	1	0	0	0	0
Malaise	20	4	0	0	0	0
Nausea	21	6	0	0	0	0
Vomiting	8	1	0	0	0	0
Diarrhea	0	0	1	0	0	1(2.4)
Esophagitis	10	6	0	0	0	0
Anorexia	16	8	7	0	0	7(17.1)
Radiation dermatitis	13	1	0	0	0	0

Table 6. 放射線晩期毒性

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade5
Organ tissue					
Skin	0	0	0	0	0
Lung	23 (57.5)	0	0	0	0
Heart	3 (7.5)	0	0	0	0
Esophagus	0	0	0	0	0

Figure 1. 治療経過のフロー

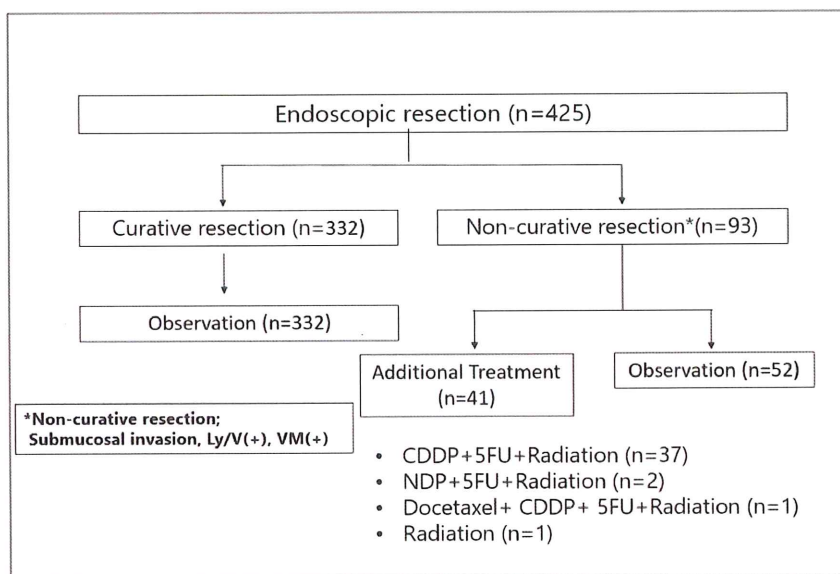


Figure 2. 全生存率

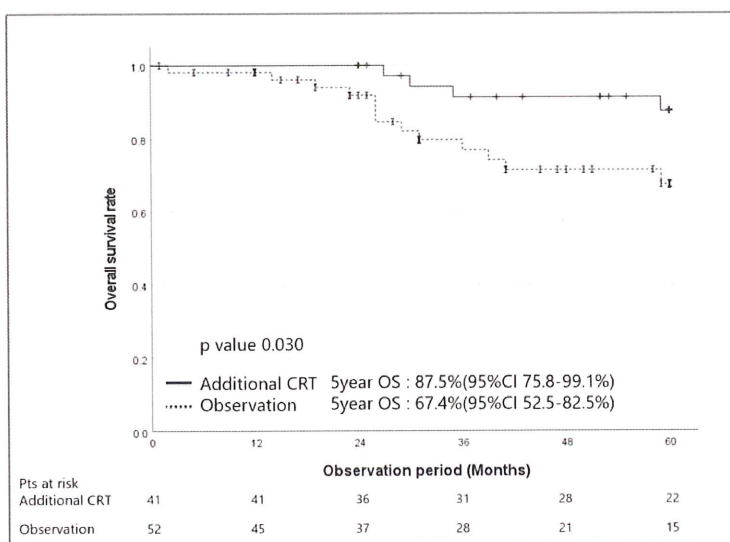


Figure 3. 無再発生存率

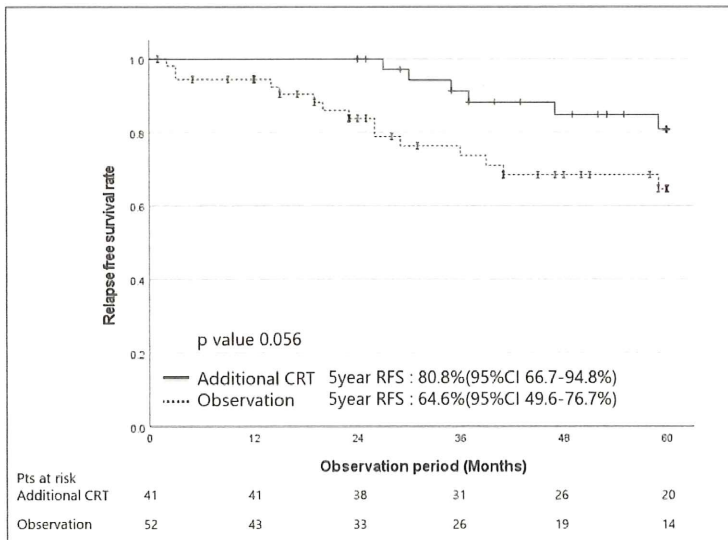


Figure 4. 再発例の臨床経過

