

第2回希少がんトモセラピー治療研究会 (抜粋)

日時：2021年2月6日(土)

座長 がん・感染症センター 都立駒込病院 放射線診療科 部長 唐澤克之先生

Overview

肛門管がんの化学放射線療法 An Update

演者 がん・感染症センター 都立駒込病院 放射線診療科 部長 唐澤克之先生

肛門管がんについて、病態、放射線治療の歴史、診療ガイドライン、治療上の注意点などについて系統的に概観する。

I. 疫学・臨床症状・治療法

肛門管がんの発生数は直腸癌の10分の1以下であるが、漸増中であり、女性にやや多く、都会に多くみられる。ヒトパピローマウイルス感染との関連が指摘されており、HIV感染例やその他の免疫抑制状態から発症することが少なくない。また、喫煙は危険因子とされる。

主な臨床症状は肛門出血、肛門部不快感、会陰部痛、肛門からの分泌物、下痢便秘、肛門部腫瘍などで、約7割が早期に発見されるがIV期も約1割みられる。

1970年代より、肛門管がんに対しても放射線治療が有効であることが示され、その後はさまざまな臨床試験を経

て、化学放射線療法の有効性が確認されてきた(表1)。

代表的な大規模臨床試験であるRTOG98-11ではシスプラチン(CDDP)よりもマイトマイシンC(MMC)の方がより有効性が高いことが示された。他に予後因子として性別、腫瘍径、リンパ節転移の有無があげられる(表2)。NCCNガイドライン(2020 v.2)では局所領域病変への化学放射線療法(MMC/フルオロウラシル(5-FU)、またはMMC/カベシタピン、または、それらの代替としての5-FU/CDDP)が推奨されている。

II. 肛門管がんの古典的放射線治療と化学放射線療法時の有害事象

古くは前後対向2門もしくは前後左右4門照射が採用されてきたが、現在米国ではこのような古典的な照射はほとんど実施されていないと聞いている。付随する有害事象としては急性有害事象として白血球減少症、血小板減少症、下痢、外陰部皮膚炎があり、特に白血球減少症に伴う敗血症に注意が必要である。遅発性有害事象には直腸肛門機能の変化(失禁、頻便、肛門出血、疼痛)や骨盤骨折(特に股関節)があげられる。肛門扁平上皮癌への放射線治療時には、照射する総線量が問題となる(図1)。当院では59.4 Gy/33 frを通常は採用しているが、T3/T4など体積の大きな腫瘍には通常よりも大きい線量が必要な場合もあると考える。

III. 肛門管がん放射線療法の最近のトレンド

肛門管がんは化学療法、放射線治療双方に対して高感受性である。両者の同時併用により、高率に治るため、現在では同時併用療法が優先的に用いられる。

表1 肛門管がんの主なランダム化比較試験

Trial	N	LRF	CFR	OS	HGAT
UKCCCR	585				
RT		61%	-	58%	-
RT/5-FU/MMC		39%	-	65%	-
EORTC	110				
RT		50%	40%	65%	-
RT/5-FU/MMC		32%	72%	72%	-
RTOG8704	310				
RT/5-FU		78%	68%	7%(\geq G4)	
RT/5-FU/MMC		91%	75%	20%(\geq G4)	
RTOG98-11	644				
RT/5-FU/MMC		19%	90%	75%	87%(\geq G3)
5-FU/CDDP→RT/5-FU/CDDP		23%	81%	70%	83%(\geq G3)
UKCCCR (ACT II)940					
RT/5-FU/MMC(+/-Adj 5-FU+CDDP)-		68/68	-	86%(\geq G3)	
RT/5-FU/CDDP(+/-Adj 5-FU+CDDP)-		70/65	-	78%(\geq G3)	

LRF:locoregional failure, CFR,colostomy-free rate, OS:overall survival, HGAT:high grade acute toxicity

表2 RTOG98-11 長期成績 多変量解析

Variable	Comparison	DFS			OS		
		Adjusted HR	95% CI	P	Adjusted HR	95% CI	P
Treatment	RT + FU/MMC v RT + FU/CDDP	1.40	1.11 to 1.78	.005	1.39	1.05 to 1.83	.022
Sex	Female v male	1.27	0.99 to 1.63	.06	1.38	1.03 to 1.85	.031
Tumor diameter	> 2.5 cm v > 5 cm	1.51	1.17 to 1.93	.0012	1.30	0.97 to 1.75	.079
Clinical node status	Negative v positive	1.82	1.42 to 2.34	<.001	1.88	1.41 to 2.51	<.001

治療レジメンはDFS(無病生存率)にもOS(全生存率)にも影響を与えている。他に予後因子として性別、腫瘍径、リンパ節転移の有無があげられた。

Gunderson LL JCO (2012)

図1 肛門扁平上皮癌の総線量の問題

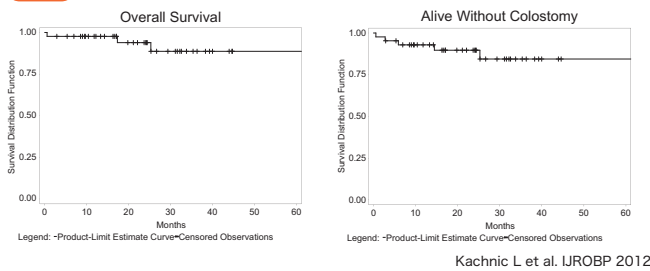
55 Gy程度までの総線量には線量依存性が認められる。
Nigh SS, et al. IJROBP21 Suppl 1:224, 1991

60 Gy以上の総線量には線量増加に伴う効果が認められない。
Conroy T, et al. JCO 27:15s, 2009 (suppl: abstr 4033)

65 Gy程度までの総線量には線量依存性が認められる。
Favre JC, et al. Radiother Oncol 129:463-470, 2018

化学療法併用の問題と、肛門などの機能温存の問題があり、化学放射線療法時の総線量は65 Gy以下に抑えるべきである。ただし、Volume処方時には60 Gyの処方でも、平均線量が65 Gyに達することもある。

図2 RTOG0529 生存率



Kachnic L et al. IJROBP 2012

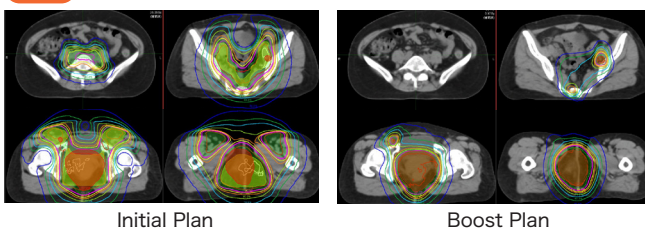
図3 RTOG0529 RTOG9811 との毒性比較

Table 5 Comparisons of acute treatment-related adverse events*

Adverse events	0529 (n=52)	98-11 (Arm 1) (n=325)	P value (1-sided proportions test)
Grade 2+			
GI/GU†	40 (77%)	249 (77%)	.50
Derm	39 (75%)	271 (83%)	.10
GI	38 (73%)	237 (73%)	.50
GU	8 (15%)	66 (20%)	.18
Heme	38 (73%)	275 (85%)	.032
Overall	49 (94%)	318 (98%)	.12
Grade 3+			
GI/GU	11 (21%)	120 (37%)	.0052
Derm	12 (23%)	159 (49%)	<.0001
GI	11 (21%)	117 (36%)	.0067
GU	1 (2%)	14 (4%)	.32
Heme	30 (58%)	201 (62%)	.29
Overall	43 (83%)	283 (87%)	.23

Kachnic L et al. IJROBP 2013

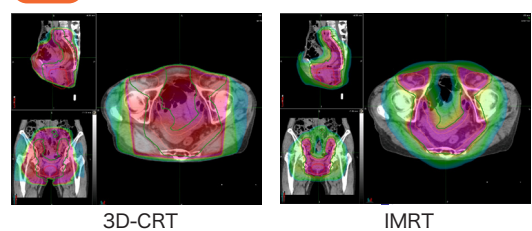
図4 治療計画例 (左: Initial Plan、右: Boost Plan)



Initial Plan

Boost Plan

図5 線量分布比較 (左: 3D-CRT、右: IMRT)



3D-CRT

IMRT

標準的レジメンは MMC/5-FU/放射線治療 (RT) である。有害事象を減らす目的で、放射線治療は IMRT (強度変調放射線治療) が、代替の化学療法には、5-FU 持続投与よりもカペシタビンやテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムなど経口投与による外来治療がより選択される傾向にあるように思われる。

IMRT の有害事象軽減効果を評価するため、RTOG9811 臨床試験の MMC アームと同程度の強度の放射線治療を IMRT を用いて行った RTOG0529 試験があり、その結果では良好な生存期間、および、Grade3 以上の消化管・泌尿器・皮膚有害事象の有意な減少が示された (図 2, 図 3)。NCCN ガイドライン 2020 v.2 では本臨床試験の結果を踏まえ、照射法は IMRT が 3D-CRT (従来の照射技法) より望ましいこと、辺縁再発を起こさないように注意することが述べられている。

IV. 治療計画

骨盤および鼠径リンパ節転移がある場合の治療計画例を示す。最初のプランで 36 Gy まで照射し、それ以降は予防照射領域を削除してブースト照射として 23.4 Gy を処方する (図 4)。従来の 3D-CRT と比較すると、IMRT では消化管、膀胱、股関節の線量が大きく減少する (図 5)。

コンツールリングに際してはコツがある。すなわち、

- ・小腸の辺縁は血管周囲以外の部位は CTV の外に描く。
- ・PTV の辺縁も同様に不必要に小腸内に突出させないようにする。
- ・膀胱は緊満させた状態にしておく (小腸を上部によけるようにする)。
- ・最後に Geographic miss がないことを確認する。

小腸を Target Volume 内に描かないことにより消化管の DVH を改善させることができる (図 6 上: PTV 辺縁が小腸内に突出、下: PTV 辺縁を小腸内に突出させな

いように配慮)。

V. 近年の報告文献考察

これまで肛門管がんについての報告文献は年間 20 報弱であったが、ここ 5 年間は増加傾向にあり、2020 年は前年から倍増していた。

図6 コンツールリング

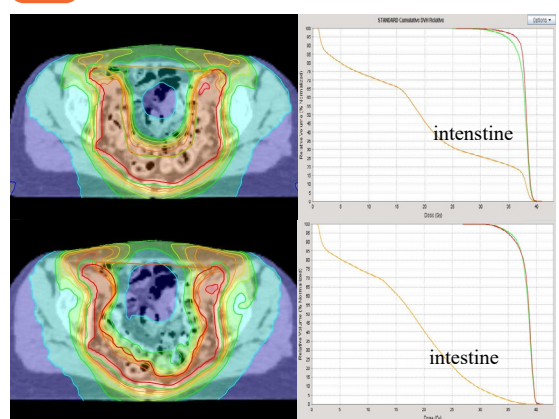
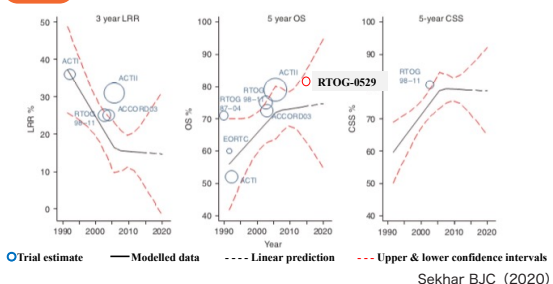
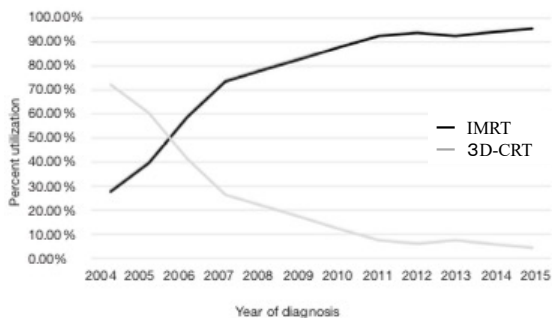


図7 肛門管がんの治療成績の向上



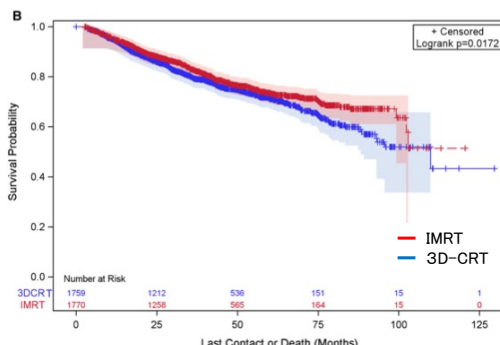
Sekhar BJC (2020)

図8 米国における年次別肛門管がんのIMRT利用状況



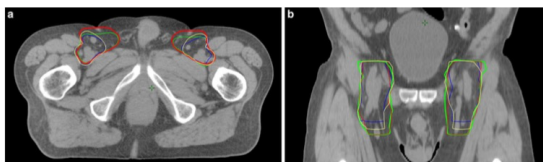
Haque JGO (2018)

図9 IMRTのメリット (NCDB Study)

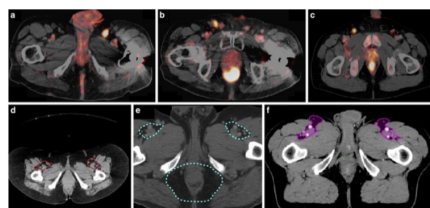


Elson Cancer (2018)

図10 コントラリングのポイント

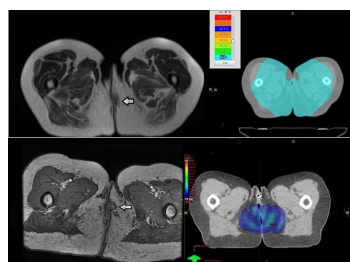
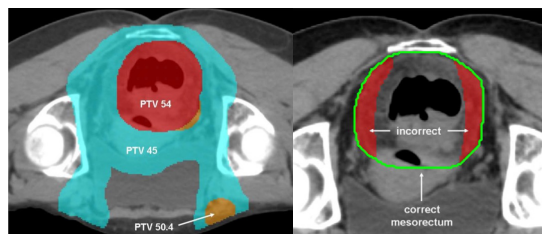


Blue: Radiation Therapy Oncology Group
Yellow: Australasian Gastrointestinal Trials Group
Green: Leading Institute, Red: British National Guidance



Dapper Strahrether Onkol (2020)

図11 コントラリング Pitfall (上: Mesorectum、下: genital part)



Dell'Acqua Medical Onkol (2018)

近年の文献では、肛門管がんの治療成績向上 (図7)、米国におけるIMRTの圧倒的な普及率の高さ (図8)、IMRT治療の3D-CRT治療に対する優位性 (図9) がそれぞれ示されている。

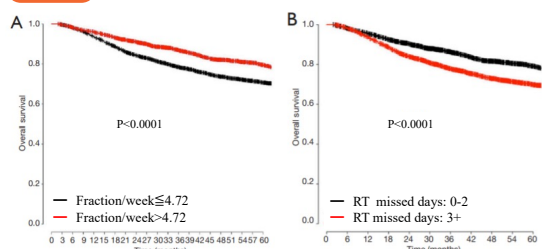
トモセラピーを用いた化学放射線療法についても諸報告あり、カナダからの臨床報告 (MMC/5-FU使用、54 Gyを腫瘍、45 Gyをハイリスクリンパ節へ照射) では、Grade3以上の急性期好中球減少症が患者の4割に発現したものの、3年非結腸ストマ生存率77%、3年無病生存率80%、3年全生存率91%と良好な有効性を示した。

なお、再燃好発部位としては総腸骨、大動脈周囲、鼠径の各リンパ節があげられる。鼠径リンパ節に対するコントラリングについては、RTOGアトラスのコントラリングよりも広くカバーすることが有効であると報告されている (図10)。さらに、コントラリングとしては直腸間膜、会陰部にも注意を要することが報告されている (図11)。

VI. 肛門癌 予後および予後因子について

予後因子としてはTNM各要素 (腫瘍径、腫瘍進展範囲、所属リンパ節転移、遠隔転移の有無)、年齢、性別、PSなどが報告されている。特に注目すべきは治療期間で、放射線治療の延長が予後を悪化させることが示唆された (図12)。また、治療後のFDG-PET/CT評価の意義も注目さ

図12 予後因子 (治療期間) の検討



週に4.72分割以下で治療されたか (左)、放射線治療が3日以上延長 (右) すると予後不良。

Mehta J Gastroentero Onkol (2020)

れている。腺癌については、化学放射線療法後の腹会陰式直腸切断術 (abdominoperineal resection (APR)) が有効であることが報告されている。

VII. まとめ

肛門管がんには、HPV感染例が多く、放射線感受性が高いなどの特徴がある。発生頻度は低いが、近年増加傾向にある。MMCを用いた化学放射線療法で治療する確率が

高く、手術は salvage 目的で用いられる。抗癌剤の併用により 60-65 Gy 程度の線量で治癒する可能性が高いが、晩期有害事象を避けるため、総線量は 60 Gy 程度までに抑えるべきである。肛門がんは IMRT の良い適応疾患の一つと考えられるが、辺縁再発を避けるため、注意深い治療計画が必要である。TNM 分類以外にも、様々な予後因子が指摘されている。

■ VIII. Q&A (抜粋)

- Q1. 本邦では欧米よりも肛門がん治療に IMRT が用いられる割合が低い。歴史的な背景や理由などあったのか？
- A1. 本邦では IMRT の普及ならびに必要な人材育成が欧米よりも遅れたことが一因である。また、本邦では肛門がんを放射線照射で治療するという歴史がなく、長らく外科手術治療が行われてきたという歴史的な背景がある。と考える。

一般講演 2

TomoTherapy を用いた、 肛門がんに対する IMRT の治療計画

演者 がん・感染症センター 都立駒込病院 放射線診療科 (治療部) 橋本慎平先生

当科での肛門がん治療経験を踏まえ、治療計画の実際について紹介する。

■ I. 当科での肛門がん治療の状況、 治療スケジュール

当院では肛門がんを年間平均 6 件程度 (放射線治療全体で 2000 件程度) 治療しており、全例 IMRT を行っている。治療開始までのスケジュールは、計画用 CT 撮影 (技師・医師・看護師・物理士) の後に、ターゲット・危険臓器の描出 (医師:2 日)、線量分布作成 (物理士:2 日)、線量測定 (技師・物理士:1 日)、プラン確認、転送 (1 日) と、CT 撮影から治療開始までおおよそ 1 週間程度をかけている。計画用 CT 撮影の要領を図 23 に示す。

■ II. 治療計画作成

当院では 2step 法を採用している (図 24)。線量制約については、当院では骨盤領域の照射時に PTV への線量投与を優先し、OAR の線量はできる限り落とす方針を採用している (腹腔 (小腸): $V_{60Gy} < 1.0 \text{ cc}$ 、 $V_{45Gy} < 195 \text{ cc}$ 、大腿骨頭: $V_{44Gy} < 5\%$ 、 $V_{40Gy} < 35\%$ 、 $V_{30Gy} < 55 \text{ cc}$) が、腹腔 (小腸) や大腿骨頭は、ターゲットやリンパ節との位置関係によって線量制約を満たすことが難しい場合もある。PTV 設定、線量分布作成用輪郭の設定をそれぞれ図 25、図 26 に示す。リング状輪郭は 3 層程度にすることが多い。なお、下記図では体表側にはみ出ているが、体輪郭から出た部分は通常は削除する。照射野外の高線量領域をなくそうとして腹腔内の線量を増大させないように、まずはターゲットの分布を作成し、OAR の線量抑制を行った後に、出てきた高線量領域をターゲット、

OAR の線量分布が崩れない程度に削る。

Initial plan では広い範囲へ照射するが、Planning Station や Precision では 3 点しか線量制約を設定できず、腹腔全体に掛けると高線量域、中・低線量域の制御が困難となる場合がある。その場合、腹腔の領域を 3 層程度に分割し、それぞれに対して線量制約を掛けることで、細やかな線量勾配を作成している (図 27)。

■ III. 当科治療症例紹介

以下、当科にて経験した治療例を示す。Initial plan ではターゲットへの線量を優先しつつ、Boost plan では腹腔への線量に注意している。当院では Dynamic Jaw を使用し、Field width 5 cm で治療を行っている。

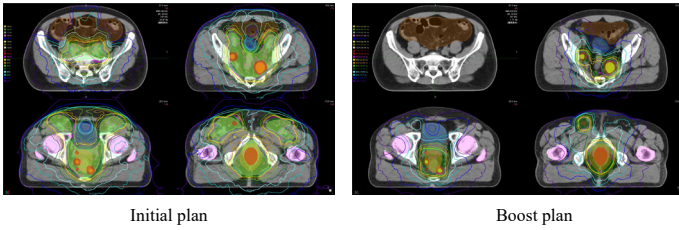
(①) 原発+骨盤リンパ節、(②) 原発+鼠径リンパ節、(③) 原発+骨盤内リンパ節の治療時の線量分布図を図 28 に示す。

図 23 計画用 CT 撮影



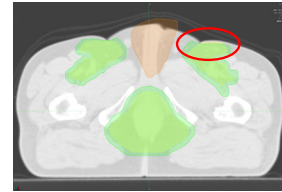
固定具作成前に排尿、飲水 (500 mL)。固定具は Vac-Lok (CIVCO 社) を使用し、大腿から足先まで固定。膝は軽度屈曲し、股関節は軽度外旋させ、体に力が入らないようにする。飲水してから 30 分後に CT 撮影。

図24 線量分布作成



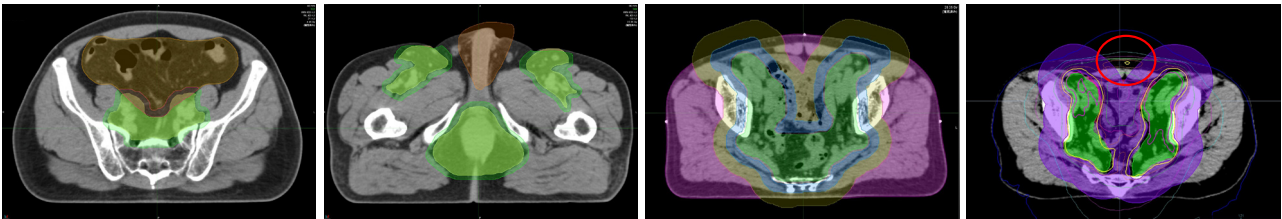
イニシャルは原発、陽性リンパ節および予防域に36 Gy/ 20 fr、ブーストは原発および陽性リンパ節に23.4 Gy/13 fr照射。共にD_{50%}処方。

図25 PTVの設定



PTV=CTV+5 mmで設定。
最適化計算を行う際、皮膚面ぎりぎりにPTVが設定されていると高線量域がでやすいため、PTVは皮膚面から3 mmカットする。

図26 線量分布作成用輪郭の設定



線量変化を調整するために、PTVとOARが重複している部分は輪郭を作成し、重複分を差し引いた PTV および OAR も作成する。

外陰部などは高度な皮膚炎が発生することが多いため、できる限り線量を低減させるために、輪郭を作成する。

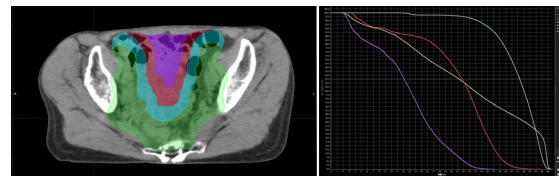
PTV への線量集中度を高めるために、リング状の輪郭を作成する。

長時間最適化計算を行うと、設定によっては照射野外に高線量域が発生するため、ターゲットから離れた部位にも輪郭を作成する。

- ①骨盤内リンパ節と腹腔の距離も十分にあり、膀胱容量も十分なため、腹腔に高い線量は照射されない。
- ②陽性の鼠径リンパ節のCTVが皮膚面に隣接している場合は、ターゲット線量を優先し、皮膚面から3 mm カットしない場合もある。膀胱容量が少なく、原発巣と腹腔が隣接しているが、重複はなく、腹腔内に高線量は発生しない。大腿骨頭も鼠径リンパ節からの距離があり、十分に線量が低減できている。
- ③骨盤内リンパ節と腹腔が重複し、原発とリンパ節が近接している。ターゲットへの線量を維持しつつ、重複している部分の輪郭を作成し、高線量が出ないように調整した(右上図)。原発とリンパ節が近い場合、高線量が繋がっ

てしまうことがあるため、線量調整用の輪郭を作成した(右下図)。

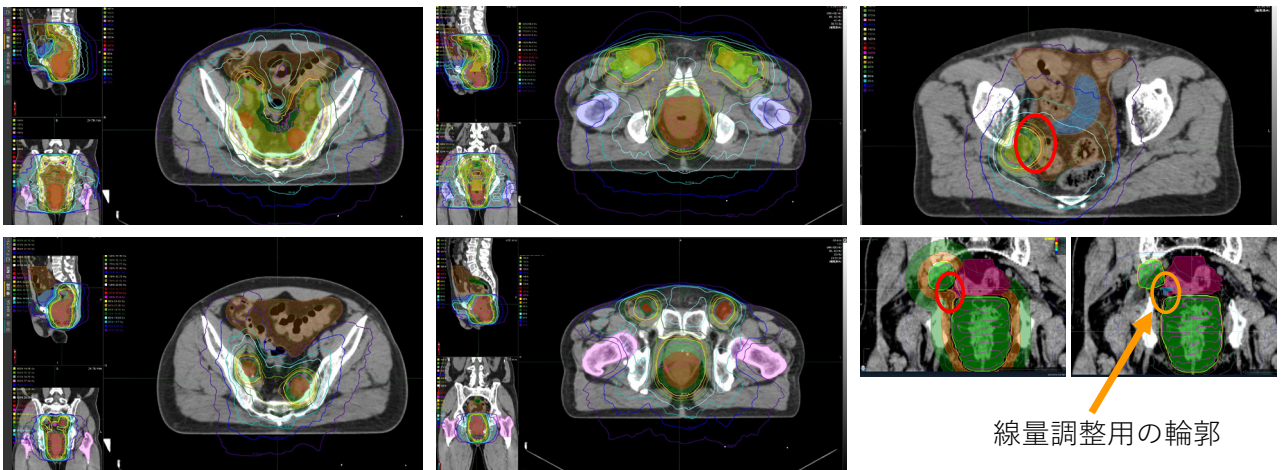
図27 腹腔の線量



領域分けした腹腔

領域分けした腹腔のDVH

図28 実際の線量分布図 (左: ①原発+骨盤リンパ節 中央: ②原発+鼠径リンパ節 右: ③原発+骨盤内リンパ節)



■ III. まとめ

肛門管がんは希少疾患だが、治療計画のコンセプトはその他の骨盤領域の疾患と変わらない。輪郭を領域によって分割することで、より良い線量分布を得ることができる。膀胱容量をできる限り多くすることで、PTVに高い線量を投与することができる。

■ IV. Q&A (抜粋)

Q1. トモセラピーシステムとラディザクトシステムの相違点はどのような点か？

A1. ラディザクトになって照射時間が短縮された。また、治療計画装置が Planning Station から Precision に変更になり、Initial plan と Boost plan を同時に

作成可能となり、とても便利になった。総じてスルーブックが向上した。

Q2. 2step 法の治療計画にはどのくらい時間がかかるか？

A2. 夕方コンツリーングを受領してから計画を作成、計算を走らせ、翌朝に微調整を行い完成している。

Q3. 2.5 cm Jaw の使用が必要なケースはあるか？

A3. 本日提示した例では問題ないが、鼠径リンパ節への照射が増える場合や腹腔線量を下げたい場合などでは 2.5 cm Jaw を用いる。その場合にもラディザクトが活躍する。

本講演の内容は講演者個人の見解に基づくものであり、講演中述べられている治療の有効性、安全性を全ての症例に常に保証するものではありません。診療に際しては御施設の方針・医師の判断にてお願い致します。

放射線治療の安全性について：

放射線療法 (Accuray 製品を通じて実施される放射線療法を含む) における副作用のほとんどは、軽度で一時的なものであり、その多くは疲労、悪心、皮膚刺激などです。しかしながら、重症な副作用を伴う場合もあり、疼痛や正常な身体機能の変化 (例えば、泌尿器や唾液の機能の変化)、生活の質の悪化、永続的な損傷、さらに死亡につながる場合があります。副作用は、放射線治療中または治療直後に生じる可能性も、治療後、年月を経てから生じる場合もあります。副作用の性質や重症度は多くの要因に依存しており、治療対象である腫瘍の大きさや位置、治療手技 (例えば照射線量)、患者の全身症状などに依存することが例として挙げられます。

製造販売元・お問い合わせ先

アキュレイ株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町 2-2-1 新大手町ビル 7 階

TEL : 03-6265-1526 FAX : 03-3272-6166 www accuray.co.jp

©2021 Accuray Incorporated. All Rights Reserved. AJMKT-RXS8(2102)-2106(2)

ACCURAY