

Table 3. The incident of acute toxicity by site and grade

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	≥ Grade 3 (%)
Non hematological toxicities						
Skin	–	33	5	–	–	0
Mucosa	–	4	22	12	–	31.5
Nausea	36	–	2	–	–	0
Diarrhea	36	2	–	–	–	0
Hematological toxicities						
Leukopenia	9	13	14	2	–	5.2
Thrombocytopenia	26	8	4	–	–	0
Anemia	1	29	7	1	–	2.6

Therapy Oncology Group (RTOG) criteria. One patient developed Grade 2 osteoradionecrosis of the mandible. There were no late complications of ≥ Grade 3 except for xerostomia.

DISCUSSION

Radiotherapy and chemotherapy play an important role in treating oropharyngeal cancer. These two modalities may be given concurrently or sequentially. Previously reported randomized trials and meta-analyses have demonstrated that concomitant chemoradiotherapy significantly improves survival and locoregional control compared with radiotherapy alone in the treatment of advanced head and neck cancer. Radiotherapy with concurrent chemotherapy is considered to be the standard treatment for advanced oropharyngeal cancer when nonsurgical treatment is planned. Radiotherapy alone, however, is favored for the treatment of early-stage oropharyngeal cancer because treatment outcomes with radiotherapy alone are not compromised. The National Comprehensive Cancer Network guidelines (2008) recommend definitive radiotherapy or surgery for early oropharyngeal cancer (T1-2 and N0-1).

Platinum-based regimens are most widely used in the concurrent settings, although various chemotherapy regimens have been used. A systematic review published in 2000 by Browman *et al.* included stratification for the use of a platinum agent as well as for combination chemotherapy or no combination therapy.³⁾ Platinum-based regimens were the only ones resulting in a statistically significant difference when used either alone or in combination. In the MACH-NC meta-analysis, the effects of chemotherapy were significantly higher with platinum than with other agents when used as single-agent chemotherapy, although no significant difference was seen between platinum-based regimens and other regimens in multi-agent chemotherapy.¹⁸⁾ In the recent German meta-analysis, 5-FU as a single drug and cisplatin

as a single drug or in combination with 5-FU exhibited the largest benefit.⁸⁾ However, these platinum-based regimens have substantial toxicities and are not suitable for all patients.

S-1 is an oral fluoropyrimidine developed to improve the tumor-selective cytotoxicity of 5-FU and reduces gastrointestinal toxicity through the addition of two modulators, CDHP and Oxo.¹³⁾ S-1 shows antitumor activity in head and neck cancer when used in monotherapy for advanced or recurrent disease, with an overall response rate of 28.8%.¹⁵⁾ In addition, the incidence of adverse reactions of Grade 2 or more is low (1.7–25.4%). S-1 also has a radiosensitizing effect, which has been shown in preclinical trials of a human oral cancer cell lines, human oral cancer xenografts, and human colon cancer xenografts.^{20–22)} Moreover, some clinical trials have recently shown the efficacy of S-1 and concurrent radiotherapy for head and neck cancer.^{23–26)}

In the present study, the 3-year overall survival and locoregional control were 100% for Stage I–II. The local-regional control rates achieved with radiotherapy alone for Stage I–II disease were 73–100% in previous studies.^{27–30)} One of these studies was an institutional review that included 176 patients with Stage I–II oropharyngeal cancer reported by Selek *et al.*²⁷⁾ They reported that the T-stage classification was associated with local-regional control. The 5-year local-regional control rate for patients with T1-Tx disease was 90% compared with 77% for patients with T2 disease. In this study, the local-regional control rate for T2 disease was 100% as well as that for T1 disease in patients with Stage I–II. Concurrent CRT with S-1 for early-disease oropharyngeal cancer compared favorably with radiotherapy alone, especially for Stage II disease.

The 3-year overall survival rate for Stage III–IV disease was 71% and the local-regional control rate was 65% in this study. These rates are comparable to those observed in the GORTEC 94-02 study in which conventional fractionated radiation was given with concomitant chemotherapy using

three cycles of carboplatin and 5-FU.³¹⁾ In the GORTEC 94-01 study, the 3-year overall survival was 51% and the 3-year locoregional control rate was 66%. The rate of local failure in this study was lower than that achieved in the GORTEC study. Four patients (15% of the patients with Stage III–IV disease) developed local relapse in our study, whereas 33% experienced local recurrence in the GORTEC study. However, these relatively good outcomes achieved with CRT with S-1 in the present study could be because the 7 patients who received surgery after a dose of 40–45 Gy due to residual primary tumors were excluded for the analysis. In addition, some of the patients lacked a long follow-up time. Therefore, further study will be needed in order to confirm the effectiveness of concurrent CRT with S-1 for the oropharyngeal cancer.

In terms of compliance with concurrent CRT with S-1, all patients completed the planned radiotherapy. The rate of higher than Grade 2 mucositis was 31%, and no hematological toxicities and dermatitis of higher than Grade 2 were observed. No severe late complications except for xerostomia were seen. Concurrent use of S-1 with radiotherapy was considered to be tolerable. However, the duration of radiotherapy was prolonged, with a median treatment break of 13 days. There were two main reasons for this treatment break. One is that it was necessary to evaluate primary disease at a dose of 40–45 Gy to determine whether the radiotherapy should be continued, and the other was the presence of acute mucositis. Most of patients who Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) has not been performed at our institution thus far. The prolongation of the overall treatment time in radiotherapy has been shown to be related to a decreased local control rate in the treatment of head and neck cancer.^{32–35)} In the German meta-analysis, smaller survival benefits were observed in studies with a prolonged overall treatment time in chemoradiotherapy.⁸⁾ Although the treatment outcomes in our study were comparable to those reported previously, as described above, efforts must be rigorous in giving nutrition support such as PEG, recommendations for oral and dental hygiene, and controlling pain during radiotherapy in order to prevent treatment-related interruptions.

In conclusion, we observed 100% 3-year locoregional control for Stage I–II disease and 65% control for Stage III–IV disease with concurrent chemoradiotherapy with S-1. This regimen was found to be effective, especially for early-stage oropharyngeal cancer. The rate of hematological toxicity was lower than that obtained with platinum-based regimens. The acute mucositis was a limiting factor. Further studies are needed to define the optimal schedules of radiotherapy with S-1 and to compare the outcomes of S-1 to platinum-based regimens. We have started a randomized trial of CDDP versus S-1 in chemoradiotherapy for head and neck cancer.

REFERENCES

1. Parsons JT, *et al* (2002) Squamous cell carcinoma of the oropharynx. Surgery, radiation therapy, or both. *Cancer* **94**: 2967–2980.
2. Pignon JP, *et al* (2000) Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* **355**: 949–955.
3. Browman GP, *et al* (2001) Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systemic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck* **23**: 579–589.
4. Huguenin P, *et al* (2004) Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol* **22**: 4665–4673.
5. Forastiere AA, *et al* (2003) Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *New England Journal of Medicine* **349**: 2091–2098.
6. Nguyen N, *et al* (2002) Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies. *Cancer* **94**: 1131–1141.
7. Adelstein DJ, *et al* (2003) An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* **21**: 92–98.
8. Budach W, *et al* (2006) A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC cancer* **6**: 28.
9. Lo T, *et al* (1976) Combined radiation therapy and 5-fluorouracil for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a randomized study. *Am J Roentgenol* **126**: 229–235.
10. Komiyama S, *et al* (1978) Synergistic combination therapy of 5-fluorouracil, vitamin A and cobalt-60 radiation upon head and neck tumors. *Oncology* **35**: 253–257.
11. Kumamoto Y, *et al* (2002) “FAR” chemoradiotherapy improves laryngeal preservation rates in patients with T2N0 glottic carcinoma. *Head Neck* **24**: 637–642.
12. Kuratomi Y, *et al* (2004) Treatment of hypopharyngeal carcinomas—an institutional analysis of the results of FAR radiochemotherapy, radical resection, and free jejunum flap reconstruction and the indication of neck dissection. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* **107**: 737–743. (In Japanese)
13. Shirasaka T, *et al* (1996) Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anti-cancer Drugs* **7**: 548–557.
14. Hirata K, *et al* (1999) Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor drug. *Clin Cancer Res* **5**: 2000–2005.
15. Inuyama Y, *et al* (2001) S-1 Cooperative Study Group (Head and Neck Cancer Working Group) Late phase II study of S-1 in patients with advanced head and neck cancer. *Jpn J Cancer Chemother* **28**: 1381–1390.

16. Shirasaka T (2009) Development history and concept of an oral anticancer agent S-1 (TS-1®): Its clinical usefulness and future vistas. *Jpn J Clin Oncol* **39**: 2–15.
17. Nakashima T, *et al* (2005) Phase I study of concurrent radiotherapy with TS-1 and vitamin A (TAR Therapy) for head and neck cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* **32**: 803–807. (In Japanese)
18. Pignon JP, *et al* (2009) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomized trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* **92**: 4–14.
19. Adjei AA, *et al* (2002) Comparative pharmacokinetic study of continuous venous infusion fluorouracil and oral fluorouracil with eniluracil in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* **20**: 1683–1691.
20. Harada K, *et al* (2004) Combined effects of the oral fluoropyrimidine anticancer agent, S-1 and radiation on human oral cancer cells. *Oral Oncol* **40**: 713–719.
21. Harada K, *et al* (2005) S-1, an oral fluoropyrimidine anticancer agent, enhanced radiosensitivity in a human oral cancer cell line in vivo and in vitro: involvement possibility of inhibition of survival signal, Akt/PKB. *Cancer Lett* **226**: 161–168.
22. Nakata E, *et al* (2006) S-1, an oral fluoropyrimidine, enhances radiation response of DLD-1/FU human colon cancer xenografts resistant to 5-FU. *Oncol Rep* **16**: 465–471.
23. Sato M and Harada K (2006) Phase I study of concurrent radiotherapy with S-1 for oral squamous cell carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho* **33** (Suppl 1): 179–183. (In Japanese)
24. Harada K, Ferdous T and Yoshida H (2007) Investigation of optimal schedule of concurrent radiotherapy with S-1 for oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* **18**: 1077–1083.
25. Tsuji H, *et al* (2006) A phase I study of concurrent chemoradiotherapy with S-1 for T2N0 glottic carcinoma. *Oncology* **71**: 369–373.
26. Tsukuda M, *et al* (2009) Analysis of feasibility and toxicity of concurrent chemoradiotherapy with S-1 for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck cancer in elderly cases and/or cases with comorbidity. *Cancer Chemother Pharmacol*
27. Selek U, *et al* (2004) Radiation therapy for early-stage carcinoma of the oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **59**: 743–751.
28. Mendenhall M, *et al* (2000) Is radiation therapy a preferred alternative to surgery for squamous cell carcinoma of the base of tongue? *J Clin Oncol* **18**: 35–42.
29. Mendenhall M, *et al* (2000) Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: A preferred alternative to surgery? *J Clin Oncol* **18**: 2219–2225.
30. Gwozdz J, *et al* (1997) Concomitant boost radiotherapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **39**: 127–135.
31. Calais G, *et al* (1999) Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* **24**: 2081–2086.
32. Bese NS, *et al* (2007) Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **68**: 654–661.
33. Groome PA, *et al* (2006) Compromised local control due to treatment interruptions and late treatment breaks in early glottic cancer: Population-based outcomes study supporting need for intensified schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **64**: 1002–1012.
34. Fowler JF and Lindstrom MJ (1992) Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **23**: 457–467.
35. Robertson AG, *et al* (1998) Effect of gap length and position on results of treatment of cancer of the larynx in Scotland by radiotherapy: A linear quadratic analysis. *Radiother Oncol* **48**: 165–173.

Received on June 15, 2010

Revision received on October 13, 2010

Accepted on October 21, 2010

J-STAGE Advance Publication Date: December 24, 2010

限局性・局所進行前立腺癌に対する 放射線外部照射併用高線量率組織内照射

- 1) 国立病院機構 福岡東医療センター 放射線科
 2) 九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学分野
 3) 国立病院機構 九州がんセンター 放射線科
 4) 国立病院機構 九州医療センター 放射線科
 5) 国立病院機構 九州医療センター 泌尿器科

松延 亮¹⁾, 塩山善之²⁾, 上原 智³⁾, 大賀才路²⁾, 渥美和重⁴⁾,
 松村泰成⁴⁾, 坂本直孝⁵⁾, 吉川正博⁵⁾, 井口厚司⁵⁾, 本田 浩²⁾

High-Dose-Rate Brachytherapy with External Beam Radiotherapy for Localized or Locally Advanced Prostate Cancer

Akira MATSUNOBU¹⁾, Yoshiyuki SHIOYAMA²⁾, Satoru UEHARA³⁾, Saiji OHGA²⁾,
 Kazushige ATSUMI⁴⁾, Taisei MATSUMURA⁴⁾, Naotaka SAKAMOTO⁵⁾,
 Masahiro YOSHIKAWA⁵⁾, Atsushi IGUCHI⁵⁾ and Hiroshi HONDA²⁾

¹⁾Department of Radiology, National Hospital Organization Fukuoka Higashi Medical center

²⁾Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

³⁾Department of Radiology, National Hospital Organization Kyushu Cancer center

⁴⁾Department of Radiology, National Hospital Organization Kyushu Medical center

⁵⁾Department of Urology, National Hospital Organization Kyushu Medical center

Abstract Purpose : To evaluate the therapeutic outcomes and late toxicities in patients treated by high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) with external beam radiotherapy (EBRT) for localized or locally advanced prostate cancer. Materials and Methods : From May 2004 to September 2008, 86 men were treated by HDR-BT with EBRT for localized or locally advanced prostate cancer at the National Hospital Organization Kyushu Medical center. The median EBRT and HDR-BT doses were 40Gy and 30Gy, respectively. Result : With a median follow-up of 24 months, the 3-year overall, disease specific, and biochemical relapse-free survival rates in all patients were 97.3%, 100%, and 83.6% respectively. The 3-year biochemical relapse-free survival rate of the patients categorized to low or intermediate risk group (91.8%) was significantly better than that of the patients categorized to the high risk group (74.3%) ($p = 0.042$). There was no significant difference of biochemical relapse-free survival regarding to the other clinical factors (age, T-stage, Gleason score, initial prostate-specific antigen level, neoadjuvant hormone therapy, and total dose of EBRT and HDR-BT). Late Grade2 and Grade3 gastrointestinal toxicities were observed in 8 patients (9.3%) and 2 patients (2.3%), respectively. Late Grade2 genitourinary toxicities were observed in 12 patients (13.9%). There was no patient suffered from late Grade3 or greater genitourinary toxicities. Conclusion : HDR-BT with EBRT can be safe and effective for localized or locally advanced prostate cancer.

Key words : prostatic cancer, external beam radiotherapy, high-dose-rate brachytherapy

Correspondence to : Yoshiyuki SHIOYAMA
 Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medical
 Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka
 City, Fukuoka, 812-8582, Japan
 TEL: + 81-92-642-5695, FAX: + 81-92-642-5708
 E-mail: shioyama@radiol.med.kyushu-u.ac.jp

はじめに

近年本邦では生活の欧米化、人口の高齢化、前立腺特異抗原 (PSA) によるスクリーニング検査の普及により、前立腺癌の罹患率は増加している。放射線治療は、手術と並ぶ前立腺癌に対する根治治療の一つである。組織内照射 (高線量率および低線量率) は、三次元原体照射 (3DCRT)、強度変調放射線治療 (intensity modulated radiotherapy; IMRT) 等の外部照射とともに、有効な放射線治療法の一つとして位置づけられている。国立病院機構九州医療センターでは、限局性・局所進行前立腺癌に対して、2004年からイリジウム192を用いた高線量率組織内照射を行っている。高線量率組織内照射は、低線量率組織内照射と比較して、線量分布の最適化が可能、被膜外浸潤や精嚢浸潤、前立腺外病変に対応可能、術者の技術に大きく依存しない、遮断された部屋での隔離が不要、医療従事者や家族への被曝がない、線源脱落の心配がない、治療後体内に線源が残らない等の利点を持っている。今回、国立病院機構九州医療センターで施行した限局性・局所進行前立腺癌に対する外部照射併用高線量率組織内照射の治療成績と晩期有害事象をレトロスペクティブに解析し、その有用性と安全性について検討したので報告する。

対象と方法

国立病院機構九州医療センターにおいて2004年5月から2008年9月前立腺癌と診断され、外部照射と高線量率組織内照射を施行し、治療後6ヶ月以上の観察期間を得た86例を対象とした (Table 1)。年齢は55~79歳 (中央値70歳)、病期分類 (UICC 2002年) の内訳はT1c 51例、T2a 10例、T2b 8例、T2c 6例、T3a 7例、T3b 4例であった。初診時の前立腺特異抗原 (PSA) は2.6~81.0ng/ml (中央値9.9ng/ml)、Gleason scoreは4~10 (中央値7)、リスク分類はD'Amicoの分類により、low risk群 (T1-T2aかつPSA ≤ 10ng/mlかつGleason score 2-6)、high risk群 (T3以上またはPSA > 20ng/mlまたはGleason score 8以上)、上記以外をintermediate risk群と分類し、その内訳はlow risk群 8例、intermediate risk群 48例、high risk群 30例であった。

Table 1 Patient characteristics (n=86)

Characteristics	n
Age (years old)	
≤ 60	10
61-70	64
≥ 71	12
T stage	
T1c	51
T2a	10
T2b	8
T2c	6
T3a	7
T3b	4
Gleason score	
2-6	24
7	44
8-10	18
Initial PSA (ng/ml)	
< 10	43
10-20	30
> 20	13
Risk group (D' Amico)	
low	8
intermediate	48
high	30
Neoadjuvant hormonal therapy	
+	47
-	39
Content	
LHRH analog	22
MAB	19
Antiandrogen	5
Orchiectomy	1

PSA : Prostate-specific antigen, LHRH : luteinizing hormone-releasing hormone.

MAB : maximum androgen blockade

放射線治療は全例外部照射と高線量率組織内照射を併用した。外部照射には三菱製リニアックEXL-20DPまたはSiemens製リニアックONCOR Impressionを用い、高線量率組織内照射にはイリジウム192 (MicroSelectoron: Nucletron社製) を使用した。組織内照射を先行した一例を除いて、全例、外部照射終了後2~3週間後に高線量率組織内照射を施行した。外部照射としては、小骨盤領域または前立腺部 (前立腺+精嚢) に対して、10MVX線を用い、前後対向二門、前後左右四門照射、あるいは回転照射にて、

24~50Gy/12~30 分割 (中央値 40Gy/20 分割) が行われた。高線量率組織内照射に関しては、30Gy/5 分割/2 日が 50 例、25Gy/5 分割/2 日が 10 例、18Gy/2 分割/1 日が 19 例、15Gy/2 分割/1 日が 7 例であった。外部照射および組織内照射の線量分割については、2006 年 4 月までは、主に外部照射 40-50Gy/20-30 回 + 組織内照射 25-30Gy/5 分割/2 日が用いられ、2006 年 5 月以降は、主に外部照射 39-45Gy/13-15 回 + 組織内照射 15-18Gy/2 分割/1 日で行われたが、初期においては、放射線腫瘍医の臨床的判断で変更された症例も多かった。

高線量率組織内照射の刺入方法を Fig. 1 に示す。腰椎麻酔下に高位碎石位をとり、経直腸超音波ガイド下にテンプレートを用いて会陰経由で applicator 針を刺入した。applicator 針によるアーチファクトを避けるため、applicator 針の刺入は、前立腺前縁部から開始した。また、治療後の尿道狭窄を避けるために、尿道からは 1 cm 以上の距離を保つように、辺縁部を中心に刺入した。また、精嚢浸潤が疑われる症例は精嚢まで刺入を行った。横断面の最大描出断面にて applicator 針を確認後、矢状断で膀胱内まで針を刺入した。刺入後 CT を撮影し、治療計画装置 PLATO (Nucletron 社製) で線量分布を作成した。前立腺被膜 (T3 症例では精嚢) を評価点として線量分布を作成し、尿道線量が評価線量の 100% 以下、直腸前壁の線量が評価線量の 75% 以下となるように、可能な限り線量分布を最適化した (Fig. 2)。

術前内分泌治療は、high risk 群または治療前の前立腺体積が 30cc 以上、あるいは経直腸エコーで恥骨の干渉のため腹側の刺入が不十分になると判断された症例に適応され、全体の 47 例 (54%) に施行された。その内訳は LHRH アナログ単独 22 例、MAB (maximum androgen blockade) 19 例、抗アンドロゲン剤 5 例、精巣摘除術 1 例であった。術前内分泌治療の期間は、3~6 ヶ月間であった。放射線治療後に補助内分泌療法は施行されなかった。

治療後の経過観察は、3 ヶ月毎に、問診、理学所見および前立腺特異抗原 (PSA) 測定にて行った。生化学的再発の診断には、Phoenix の定義を用い、PSA nadir より 2 ng/ml 以上の上昇が認め

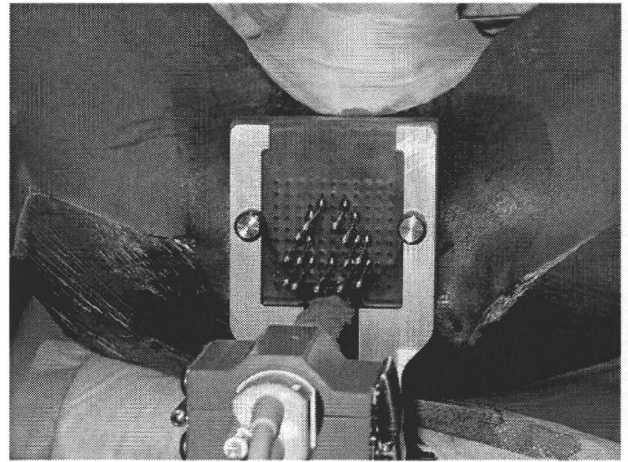


Fig. 1 Method of high-dose-rate brachytherapy. Metallic catheters were inserted into the prostate through the peritoneum using transrectal ultrasound guidance.

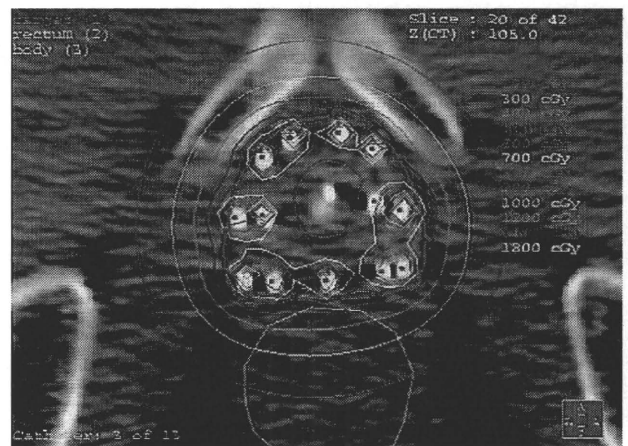


Fig. 2 Dose distribution in high-dose-rate brachytherapy.

られた場合とした。照射後 6 ヶ月以降の晩期有害事象については CTCAE version 4.0 により評価を行った。生存率解析は Kaplan-Meier 法を用い、有意差検定には Log-rank 検定を用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

結 果

観察期間は 6~61 ヶ月 (中央値 24 ヶ月)。観察期間中の死亡は 2 例で、いずれも他因死 (間質性肺炎 1 例、胃癌 1 例) であった。全症例の 3 年全生存率は 97.3%、3 年疾患特異的生存率は 100% であった (Fig. 3)。生化学的再発は 8 例に認めた。risk 別では low risk 群 1 例、intermediate risk 群 1 例、high risk 群 6 例であった。再発症例の年齢の中央値は 71 歳、Gleason score の中央値は 7、initial PSA の中央値は 14ng/ml、外部照射の中央値は 40Gy/20 分割、高線量率組織内照射の中央値

は30Gy/5分割/2日であった。治療後再発までの日数は6~49ヶ月(中央値21ヶ月)であった(Table 2)。

全症例の3年生化学的非再発率は83.6%, リスク群別では, low-intermediate risk 群 91.8%, high risk 群 74.3%であった(Fig. 4)。各臨床所見と生化学的非再発率を比較すると, low-intermediate risk 群と high risk 群の間に有意差を認めた。(p=0.042) その他の因子(年齢, 臨床病期, GS, initial PSA, 術前内分泌療法の有無, 外部照射・高線量率組織内照射の総線量)と生化学的非再発率には, 統計学的有意差を認めなかった(Table 3)。

治療後6ヶ月以降の晩期有害事象では, Grade2の直腸障害を8例(9.3%)に, Grade3の直腸障害

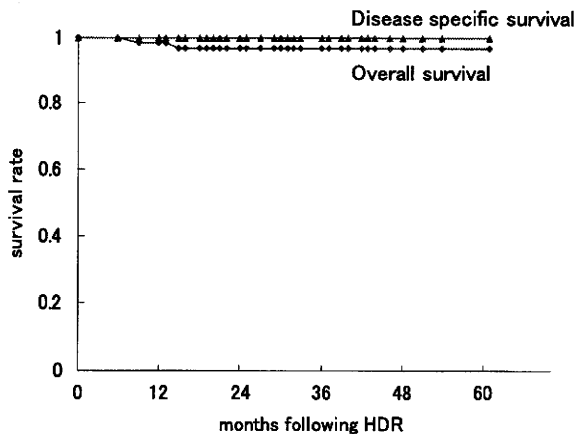


Fig. 3 Overall survival rate and disease specific survival rate for all patients (n=86). The 3-year overall survival rate and disease specific survival rate were 97.3% and 100%.

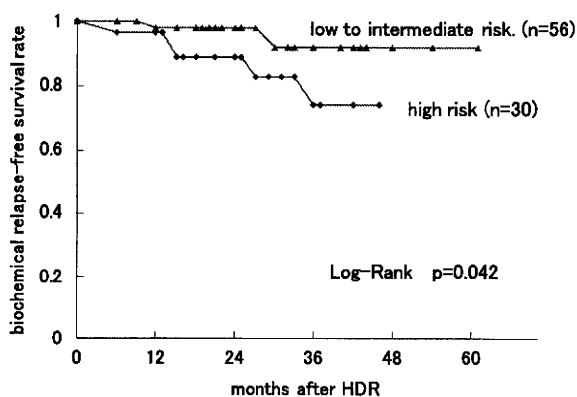


Fig. 4 Biochemical relapse-free survival rate of the low to intermediate risk group (n=56), and high risk group (n=30). The 3-year biochemical relapse-free survival rates of low to intermediate risk group and high risk group were 91.8% and 74.3%.

を2例(2.3%)に認めた。Grade3の直腸障害の内訳は, 輸血を要する直腸出血が1例, 直腸前壁の深掘れ潰瘍1例であり, いずれも保存的治療にて経過観察したが, 後者は間質性肺炎の悪化により死亡したため, 外科的処置の必要性は不明であった。Grade2の尿路系障害を12例(13.9%)に認めたが, Grade3以上の尿路系障害は認めなかった(Table 4)。尿路系障害で最も多く認められたものは尿道狭窄10例(11.6%)であり, 治療後10~35ヶ月(中央値28ヶ月)に認められた。そのうち7例で尿道ブジー, 3例で内尿道切開術が施行され症状の改善を認めた。直腸, 尿路系障害が見られた症例の大半は外部照射40Gy以上, 高線量率組織内照射25-30Gy/5分割/2日で行った症例であり, 組織内照射の分割回数と直腸障害頻度が有意に相関した。また, 統計学的な有意差はないものの, α/β 値を2とした場合の生物学的効果線量(Biologically effective dose: BED)が高い症例(197Gy以上)で多く認められる傾向にあった(Table 5)。

考 察

前立腺癌の治療方法として放射線治療は, 前立腺全摘術に代わり, QOLを温存できる治療として確立されつつある。外部照射では三次元原体照射(3DCRT), 強度変調放射線治療(IMRT)により, 前立腺周囲臓器の線量の低減, 前立腺局所への線量増加が行われ, 良好な成績が報告されている¹⁾。しかし, 外部照射は全治療期間が1ヶ月半とやや長く, また, 直腸の内容や膀胱内尿量により, 日々の治療時の前立腺の移動があり, 治療の再現性が問題となる。一方, 組織内照射は, 外部照射と比べて身体的負担はやや大きいものの, 全治療期間が短く, 前立腺内に線源を挿入するため前立腺自体の移動による治療の影響を受けにくいという利点がある。高線量率組織内照射は, 低線量率組織内照射に比較して本邦での施行施設は少ないものの, 治療の適応範囲が広く, 良好な治療成績が報告されつつある²⁾⁻⁴⁾。また, 高線量率組織内照射は, 低線量率組織内照射と比較して, 線量分布の最適化が容易, 被膜外浸潤や精囊浸潤等前立腺外病変にも対応可能, 隔離病床が不要, 医療従事者や家族への被曝がない, 治療後体内に線源が残らない等の利点を持つ。外部照射併用高線

Table 2 Characteristics of patients with biochemical failure (n=8)

Age	T	GS	Initial PSA (ng/ml)	risk group	EBRT	HDR-BT	Timing to failure (M)
55	T1c	5	4.1	low	24Gy/12Fr	30Gy/5Fr	30
75	T1c	10	9.1	high	20Gy/20Fr	30Gy/5Fr	15
75	T3b	8	19.0	high	40Gy/20Fr	30Gy/5Fr	15
63	T3a	6	38.3	high	40Gy/20Fr	30Gy/5Fr	49
75	T2c	9	5.5	high	40Gy/20Fr	30Gy/5Fr	27
66	T1c	5	14.0	intermediate	40Gy/20Fr	30Gy/5Fr	12
77	T1c	8	14.1	high	40Gy/20Fr	25Gy/5Fr	36
57	T3b	7	71.9	high	48Gy/40Fr	25Gy/5Fr	6

GS : Gleason score, PSA : Prostate-specific antigen

EBRT : external beam radiotherapy, HDR-BT : high-dose-rate brachytherapy

Table 3 Clinical factors and the 3-year biochemical relapse-free survival rate

Clinical factor	n	3year-bRFS (%)	P value
Age (years old)			
< 70	33	82.0	0.50
≥ 70	53	83.3	
T stage			
T1, T2	75	83.2	0.13
T3	11	80.8	
Gleason score			
2-6	24	85.5	0.78
7-10	62	83.6	
Initial PSA (ng/ml)			
≤ 10	44	80.4	0.78
> 10	42	85.2	
Risk group (D' Amica)			
low, intermediate	56	91.8	0.04
high	30	74.3	
Neoadjuvant hormonal therapy			
+	47	86.9	0.57
-	39	81.0	
External radiotherapy			
< 40Gy	21	60.6	0.27
≥ 40Gy	65	86.8	
Brachytherapy			
25-30Gy/5fractions	60	81.7	0.22
15-18Gy/2fractions	26	100.0	

PSA : Prostate-specific antigen

Table 4 Late toxicities (Grade ≥ 2) according to CTCAE ver 4.0

	Grade2	Grade3	total
Gastrointestinal toxicities	8 (9.3%)	2 (2.3%)	10 (11.6%)
Genitourinary toxicities	12 (13.9%)	0 (0%)	12 (13.9%)

Table 5 Gastrointestinal and genitourinary late toxicities (Grade ≥ 2) according to the dose of external radiotherapy and brachytherapy

	Gastrointestinal	p value	Genitourinary	p value
External radiotherapy				
< 40Gy	0/21 (0%)	0.05	2/21 (9.5%)	0.53
≥ 40 Gy	10/65 (15.3%)		10/65 (15.3%)	
Brachytherapy				
25-30Gy/5fractions	10/60 (16.7%)	0.03	11/60 (18.3%)	0.08
15-18Gy/2fractions	0/26 (0%)		1/26 (3.8%)	
Total BED ₂ (Gy)				
≥ 197	8/40 (20%)	0.38	8/40 (20%)	0.38
< 197	2/46 (4.3%)		4/46 (8.7%)	

BED₂: Prescription dose expressed as biologically effective dose, calculated for an $\alpha/\beta=2$ Gy

量率組織内照射の治療成績については、DemanesらはT1-T3前立腺癌209例に対して外部照射36Gy/20分割+組織内照射22-24Gy/4分割/2日の治療を行い、10年生化学的非再発率81%、リスク群別の10年生化学的非再発率として、low risk群、intermediate risk群、high risk群でそれぞれ90%、87%、69%と報告している⁵⁾。GalalaeらはT1-T3前立腺癌144例に対して外部照射50Gy/25分割+組織内照射16-18Gy/2分割/1日の治療を行い、8年生化学的非再発率72.9%、リスク群別の8年生化学的非再発率として、low risk群、intermediate risk群、high risk群でそれぞれ93%、81%、64%と報告している⁶⁾。自験例における治療成績は、3年生化学的非再発率は全症例で83.6%、リスク群別ではlow-intermediate risk群91.8%、high risk群74.3%であった。対象や観察期間の違いもあり厳密な比較は困難であるが、過去の報告とほぼ同等の良好な成績が得られていると考えられる。

外部照射に高線量率組織内照射を併用する意義については、まだ十分に検討されていないが、外部照射併用高線量率組織内照射と外部照射単独を比較した第三相ランダム化試験が2つ報告されている。HoskinらはT1-T3前立腺癌患者220人を外部照射併用高線量率組織内照射群(外部照射35.75Gy/13分割+組織内照射17Gy/2分割/2日)と外部照射単独群(55Gy/20分割)の治療成績を比較し、平均生化学的非再発期間は外部照射併用高線量率組織内照射群、外部照射単独群それぞれ5.1年、4.3年であり、併用群の方が良好であり、晩期有害事象に有意差はなかったと報告し

ている⁷⁾。また、SathyaらはT2-T3前立腺癌患者138人を対象とした比較試験において、8年生化学的非再発率は、外部照射併用高線量率組織内照射群(外部照射40Gy/25分割+組織内照射35Gy/5分割)で71%、外部照射単独群(66Gy/33分割)で39%と、併用群が有意に良好で、治療後の生検陰性化率も有意に良好であったと報告している⁸⁾。更には、Pietersらは、1980年から2007年までの40の論文のシステマティックレビューを行い、前立腺癌に対する外部照射併用高線量率組織内照射は、外部照射単独と比較し、生化学的コントロール率、全生存率ともに良好な結果であったと報告している⁹⁾。

組織内照射において、高線量率と低線量率のどちらが優れているかを直接比較検討した報告はない。Grimmらはlow risk群前立腺癌125例に対する低線量率組織内照射単独の治療成績として10年生化学的非再発率が87%¹⁰⁾、Sylvesterらは前立腺癌232例に対して外部照射併用低線量率組織内照射の治療成績として10年生化学的非再発率は全体で70%、リスク群別では、low risk群、intermediate risk群、high risk群で、それぞれ85%、77%、45%と報告している¹¹⁾。現在、高線量率組織内照射と低線量率組織内照射の治療法選択に関しては、コンセンサスは得られていないが、Pietersらのシステマティックレビューでは、外部照射に組織内照射を併用する際において、低線量率照射法に比較し高線量率照射法の優越性が示されている⁹⁾。治療成績と侵襲性のバランスを考慮すると、low risk群に対しては低線量率組織内照射、high risk群に関しては外部照射併用高線量

率組織内照射が有利であると考えられる。現在、本施設（国立病院機構九州医療センター）の治療方針としては、low risk 群に対しては低線量率組織内照射単独を、intermediate risk および high risk 群に対して外部照射併用高線量率組織内照射を選択している。

今回の検討において、low-intermediate risk 群と比較し、high risk group では生化学的非再発率が有意に不良であった。その他の患者因子や治療因子に関しては、統計学的有意差は認めなかったものの、被膜外進展（T3）症例は、前立腺限局（T1-2）症例と比較して生化学的非再発率は不良な傾向があり、特に精嚢浸潤（T3b）症例では、4例中2例（50%）に生化学的再発が認められた。放射線治療において内分泌療法を併用する意義については、high risk 群に対しては、その有効性が既に証明されている¹²⁾¹³⁾。自験例では内分泌療法の有無と生化学的非再発率には有意な相関は認めなかったが、high risk 群のほとんどの症例に内分泌療法が施行されたことがその原因と考えられ、内分泌療法の意義を否定するものではない。外部照射に高線量率組織内照射を併用する場合でも、high risk 群に対しては内分泌療法を併用する必要があると考えられる。更には、high risk 群における治療成績向上のためには、総線量、線量分割法および線量分布最適化を含めた至適照射法の開発や内分泌療法の投与期間等についても更に検討される必要があると思われる。

高線量率組織内照射の線量増加に関して、Vargas らは intermediate-high risk 群前立腺癌に対して、外部照射 46Gy/23 分割照射後に高線量率組織内照射を low-dose 群（16.5-19.5Gy/3 分割または 16.5Gy/2 分割）と high-dose 群（17.5-23Gy/2 分割）の2群に分け治療を行い、その成績を比較している。その結果、high-dose 群は low-dose 群と比較して、生存率、生化学的非再発率ともに有意に良好で、有害事象に関して有意差を認めなかったと報告している¹⁴⁾。現在、外部照射併用高線量率組織内照射においては、外部照射 40-50Gy + 組織内照射は 18-20Gy/2 分割/1日が多く行われているが、その線量分割法に関しては確立されたプロトコールはない。Intermediate risk 群に対しては、外部照射 39Gy/13 分割 + 高線量率組織内照射 18Gy/2 分割/1日の

多施設臨床第 II 相試験が行われ、観察期間の中央値 26ヶ月時点の中間解析では、生化学的非再発率は 98.8%（Grade3 以上の有害事象はなし）と良好な成績が報告されている¹⁵⁾。我々は現在、high risk 群に対して、外部照射 45Gy/15Fr + 高線量率組織内照射 20Gy/2 分割/1日の線量増加を試みているが、high risk 群に関しても多施設での前向き臨床試験の実施が待たれる。

晩期有害事象に関しては、直腸、尿路系有害事象の発生率はともに約 10%と報告されている^{16)~18)}。自験例では Grade3 以上の有害事象は 2例（2.3%）のみで、許容できる安全な治療と考えられた。Grade3 の直腸障害が見られた症例はいずれも外部照射 40Gy/20 分割後、高線量率組織内照射を 30Gy/5 分割/2日で行った症例であった。組織内照射のアプリーターと直腸の距離は十分保たれ、線量分布上の直腸線量も許容範囲内であり、また、抗凝固剤や抗血小板剤の使用はなく出血のリスクが高い患者ではなかった。また、尿道障害についても組織内照射を 25-30Gy/5 分割/2日で行った症例に多い傾向があり、尿道狭窄を 10例（11.6%）に認めたが、尿道ブジーや内尿道切開術にて速やかに症状は改善した。Sullivan らも、高線量率組織内照射後の尿道狭窄の大半は尿道球部の狭窄であり、尿道拡張や尿道切開等の低侵襲の治療で対処可能であると報告している¹⁹⁾。今回、組織内照射を 5 分割/2日で行った症例に直腸、尿路系障害が多く生じた原因の一つとしては、治療中の前立腺の浮腫および刺入部の皮下浮腫によってアプリーター針の位置が尾側へ移動し、尿道、直腸線量が増加した可能性が考えられる。Simnor らは組織内照射を 3 分割/2日間施行する際、初回計画時に比べて、アプリーター針は 2 回目では平均 7.9mm、3 回目では平均 3.9mm 尾側に移動し、各照射での修正がなければ、標的体積への線量は不足し、直腸や尿道線量は過線量となると報告している²⁰⁾。現在は、アプリーター針の尾側への移動による誤差を解消すべく、2 回目の照射の直前にも再度 CT を撮影し、線量分布を再作成することで、尿道、直腸線量を減らす工夫を行っている。

結 論

限局性・局所進行前立腺癌に対する外照射併用

高線量率組織内照射を報告した。平均観察期間が24ヶ月と短く、更なる経過観察での評価を要するが、3年生化学的再発率83.6%、Grade3以上の晩期有害事象は2.3%と有効かつ安全な治療法であると考えられる。またhigh risk群、特にT3症例に関しては今後線量や照射方法に関して更なる検討が必要である。

参 考 文 献

- 1) Nakamura K, Mizowaki T, Imada H, Karasawa K, Uno T, Onishi H, Nihei K, Sasaki S, Ogura M and Akimoto T : External-beam radiotherapy for localized or locally advanced prostate cancer in Japan: a multi-institutional outcome analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 38 (3) : 200-204, 2008.
- 2) Yoshioka Y : Current status and perspectives of brachytherapy for prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 14 (1) : 31-36, 2009.
- 3) Sato M, Mori T, Shirai S, Kishi K, Inagaki T and Hara I : High-dose-rate brachytherapy of a single implant with two fractions combined with external beam radiotherapy for hormone-naive prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 72 (4) : 1002-1009, 2008.
- 4) Hiratsuka J, Jo Y, Yoshida K, Nagase N, Fujisawa M and Imajo Y : Clinical results of combined treatment conformal high-dose-rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy using staging lymphadenectomy for localized prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 59 (3) : 684-690, 2004.
- 5) Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, Brandt D and Altieri G : High-dose rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.* 61 (5) : 1306-1316, 2006.
- 6) Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Bertermann H, Buschbeck B, Kohr P and Kimmig B : Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.* 52 (1) : 81-90, 2002.
- 7) Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L and Ostler P : High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer : initial results of a randomised phase three trial. *Radiotherapy and Oncology*, 84 (2) : 114-120, 2007.
- 8) Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayas IS, Lukka HR and Levine M : Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol.* 23 (6) : 1192-1199, 2005.
- 9) Pieters BR, Back DZ, Koning CCE and Zwinderman AH : Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiotherapy and Oncology.* 93 (2) : 168-173, 2009.
- 10) Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM and Cavanagh W : 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with 125I brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.* 51 (1) : 31-40, 2001.
- 11) Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R and Malmgren JA : Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer : the Seattle experience. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.* 57 (4) : 944-952, 2003.
- 12) Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasdermir I, Hoyer M, Wiklund F and Fossa S : Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG/SFUO-3) : an open randomized phase III trial. *Lancet* 373 (9660) : 301-308, 2009.
- 13) D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo RN and Kantoff PW : Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer : a randomized trial, *JAMA.* 299 (3) : 289-295, 2008.
- 14) Vargas CE, Martinez AA, Boike TP, Spencer W, Goldstein N, Gustafson GS, Krauss DJ and Gonzalez J : High-dose-irradiation for prostate cancer via a high-dose rate brachytherapy boost : results of a phase I to II study. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.* 66 (2) : 416-423, 2006.
- 15) 築山巖, 平塚純一, 刈谷真爾, 上原智, 土器谷卓志, 関根広, 佐藤威文 : 中リスク前立腺癌に対する外照射+HDR-Ir組織内照射の臨床第II相試験報告, 日本放射線腫瘍学会第22回学術大会報文集, 日本放射線腫瘍学会誌, pp.156,

- 2009.
- 16) Akimoto T, Katoh H, Kitamoto Y, Tamaki T, Harada K, Shirai K and Nakano T : Rectal bleeding after high-dose-rate brachytherapy combined with hypofractionated external-beam radiotherapy for localized prostate cancer : impact of rectal dose in high-dose-rate brachytherapy on occurrence of grade 2 or worse rectal bleeding. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.* 65 (2) : 364-370, 2006.
- 17) Ishiyama H, Kitano M, Satoh T, Kotani S, Uemae M, Matsumoto K, Okusa H, Tabata K, Baba S and Hayakawa K : Genitourinary toxicity after high-dose-rate (HDR) brachytherapy combined with hypofractionated external beam Radiotherapy for localized prostate cancer : an analysis to determine the correlation between dose-volume histogram parameters in HDR brachytherapy and severity of toxicity. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.* 75 (1) : 23-28, 2009.
- 18) Ghadjar P, Matzinger O, Isaak B, Behrensmeier F, Stroux A, Rentsch CA, Thalmann GN and Aebbersold DM : Association of urethral toxicity with dose exposure in combined high-dose-rate brachytherapy and intensity-modulated radiation therapy in intermediate- and high-risk prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 91 (2) : 237-242, 2009.
- 19) Sullivan L, Williams SG, Tai KH, Foroudi F, Cleeve L and Duchesne GM : Urethral stricture following high dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 91 (2) : 232-236, 2009.
- 20) Simnor T, Li S, Lowe G, Ostler P, Bryant L, Chapman C, Inchley D and Hoskin PJ : Justification for inter-fraction correction of catheter movement in fractionated high dose-rate brachytherapy treatment of prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 93 (2) : 253-258, 2009.

(Received for publication April 22, 2010)

早期舌癌に対する手術療法の治療成績
—放射線治療との比較—

中島 寅彦
中村 和正*
白土 秀樹
安松 隆治
藤 賢史
塩山 善之**
小宗 静男

九州大学医学研究院

耳鼻咽喉科学教室

*九州大学病院

別府先進医療センター放射線科

**九州大学医学研究院

放射線科学教室

日耳鼻

日本耳鼻咽喉科学会会報〔Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho (Tokyo)〕 113 : 456~462, 2010 (平成22年).

中島 寅彦
 中村 和正*
 白土 秀樹
 安松 隆治
 藤 賢史
 塩山 善之**
 小宗 静男

九州大学医学研究院

耳鼻咽喉科学教室

*九州大学病院

別府先進医療センター放射線科

**九州大学医学研究院

放射線科学教室

早期舌癌に対する手術療法の治療成績

—放射線治療との比較—

当科では舌癌 T1/T2N0 症例に対しては原則として予防的頸部郭清術は行わず、舌部分切除術（口内法）か小線源療法を患者が治療法を選択するという方針をとってきた。今回1995年から2006年までに当科にて舌部分切除術を施行した早期舌癌症例39症例（27歳～92歳）を対象として後発リンパ節転移、予後の解析を行った。症例の内訳は T1 症例 26 例、T2 症例 13 例であった。局所再発を 4 例（10%）、後発頸部リンパ節転移を 9 例（23%）に認め、全症例救済手術を行った。手術群の疾患特異的 5 年生存率は 87.0%、粗生存率は 71.2%であった。

ほぼ同時期に当院放射線科にて小線源療法を行った早期舌癌症例（107例）では局所再発13%、後発頸部リンパ節転移24%を認め、小線源療法群の疾患特異的 5 年生存率は 90.7%、粗生存率は 81.3%であった。初診時の T 分類別の 5 年生存率の比較においても手術療法と放射線治療の成績に統計学的有意差はなかった。

以上の結果から、頭頸部外科医は各治療法の長所、欠点を適切にインフォームドコンセントし、患者自身が治療法を選択する方針でよいと考えられる。

キーワード：早期舌癌，舌部分切除術，小線源療法

はじめに

頸部リンパ節転移のない早期舌癌に対する治療方法の選択として口内法による手術を行うか、小線源療法を行うかについては1980年代からいまだに議論がなされている。1998年に朝倉ら¹⁾は耳鼻咽喉科医、放射線治療医の両者に早期舌癌の治療方針についてのアンケート調査を行ったが、耳鼻咽喉科医は手術を、放射線科医は放射線療法をそれぞれ積極的に選択するという結果で両者の治療方針に食い違いがあった。当院においては1980年代には放射線治療が主体であったがその後積極的に口内法による手術も行うようになってきた。従来手術療法と小線源療法の治療成績には差がないと認識されているが、同一施設における比較の報告は少ない。本稿では当科において手術療法による一次治療を行った早期舌癌の治療成績を検討し、当院における早期舌癌に対する小線源療法の治療成績との比較検討を行った。

対 象

1995年から2006年までの間に当院にて一次治療として口内法による舌部分切除術を施行した早期舌扁平上皮癌症例39例（男性27例，女性12例）を対象とした。年齢は

27歳から82歳（中央値61歳）で T 分類は T1；26例，early T2（腫瘍径：21-30mm）；9例，late T2（31-40mm）；4例であった。組織学的分化度は、高分化型29例，中分化型9例，低分化型1例で、観察期間は4-130カ月（中央値40カ月）であった。小線源治療群は、1995年から2004年に当院にて施行した早期舌癌の107症例（男性59例，女性48例）を対象とした。年齢は22歳から89歳（中央値61歳）で T 分類は T1；50例，early T2；37例，late T2；20例であった。組織学的分化度は、高分化型63例，中分化型20例，低分化型4例，分化度不明20例で、観察期間は5-128カ月（中央値55カ月）であった。なお前述したように、今検討は患者自身が選択した上で行った治療法ごとの成績を後ろ向きに解析したものであるため、両治療群のバックグラウンドには偏りが生じており、また検討期間も異なっている。生存率は Kaplan-Meier 法にて算出し、生存率の統計学的有意差はログランク検定にて行った。

治 療 法

手術群は全症例口内法による舌部分切除術を施行した。腫瘍辺縁から最低 10mm の安全域をつけて切除を

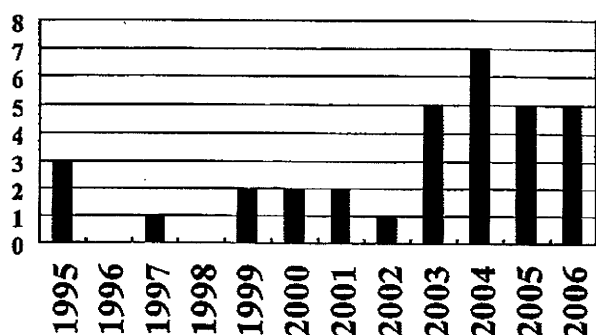


図1 A 当科における早期舌癌手術症例数の年次推移

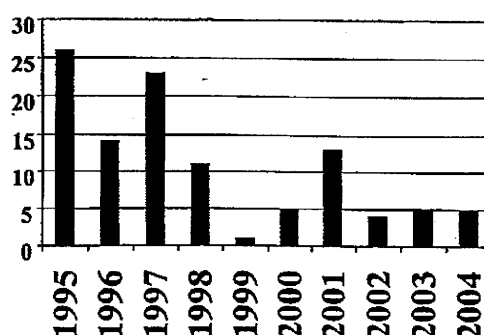


図1 B 当院における早期舌癌に対する小線源療法施行患者数の年次推移

行い、可能な限り術中迅速病理診断にて断端の病理組織検査を行った。照射群は組織内照射 (minimum tumor dose: 中央値 70Gy (50-70Gy), 線源は Ra 針29例, Cs 針62例, Au グレイン15例, Ir 針1例で36例に外照射 (10-30Gy) を併用した。

結 果

1. 年代別治療別症例数

1995年以降の当院における早期舌癌に対する治療別症例数の変遷を図1 A, Bに示す。1990年代は手術症例は少なかったが徐々に手術症例数が増加してきており、小線源治療例は対照的に減少傾向にあることがうかがえる。

2. 治療成績

早期舌癌部分切除後の治療成績を表1に示す。局所再発は4例(10%)に認め、5年局所制御率は90%であった。局所再発を来した4例に対しては再建術も含む救済手術(表1)を行い、2例が原病死、2例が生存している。後発頸部リンパ節再発は9例(23%)に認め、全例頸部郭清術を行った。その内訳を図2に示す。初発の原発巣がlate T2であった4例中2例(50%)に後発頸部再発を認めた。後発頸部再発を来した9例中7例生存、2例が原病死していた。頸部再発を来した症例のその後の疾患特異的5年生存率は71.0%であった。手術群の疾患特異的5年生存率は87.0%、粗生存率は71.2%であった。一方、小線源療法群では局所再発を14例(13%)、頸部再発を26例(24%)に認め、小線源療法群の疾患特異的5年生存率は90.7%、粗生存率は81.3%であった(図3)。

上記治療成績を初診時T分類別に解析を行った。疾患特異的5年生存率を手術群と小線源療法群で比較するとT1症例でそれぞれ95.5%と96.0%、early T2症例で85.7%と89.7%、late T2症例で50%と77.8%であった。late T2症例において小線源治療群の成績が良い傾向は

表1 早期舌癌手術後の局所再発症例と転帰
局所再発: 4例(10%)

初発時	再発時	救済手術	観察期間	転帰
late T2N0	rT2N1	舌亜全摘, RND, 再建	13カ月	原病死
late T2N0	rT2N2b	舌亜全摘, RND, 再建	14カ月	原病死
T1N0	rT2N0	舌半切, MND, 再建	57カ月	生存
T1N0	rT1N1	舌半切, RND, 再建	61カ月	生存

あったが統計学的な有意差は認めなかった(図4)。

さらに腫瘍の病理学的分化度別に治療成績の比較も行った。小線源療法群のうち分化度不明であった20症例を除いて疾患特異的5年生存率を手術群と小線源療法群で比較すると、高分化型でそれぞれ91.6%と94.5%、中/低分化型で72.9%と80.4%であり、ここでも統計学的な有意差は認めなかった(図5)。

手術群、小線源療法群の治療成績を図6にまとめる。初期治療後の局所、頸部再発、予後も含め、両者の間で治療成績に差はなかった。

考 察

頸部リンパ節転移のない早期舌癌の治療において形態、機能温存の観点から従来放射線組織内照射は良い適応とされてきた³⁾。当院においても早期から組織内照射を導入し、多くの症例の治療法として選択しその有効性、安全性を報告してきた⁴⁾⁵⁾⁶⁾。

以前から早期舌癌に対する手術と小線源療法の治療成績は同等であるとする報告⁷⁾は多いが、近年は手術療法が勝るとする報告もある⁸⁾⁹⁾。しかしながら、同一施設内で早期舌癌に対する手術と小線源療法の治療成績を比較する報告は少ない。当院では1990年代以降、口内法によ

頸部再発:9例(23%)

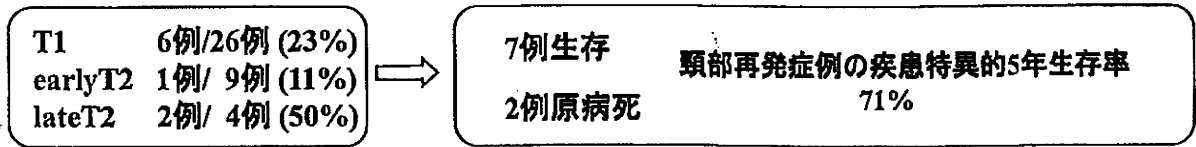
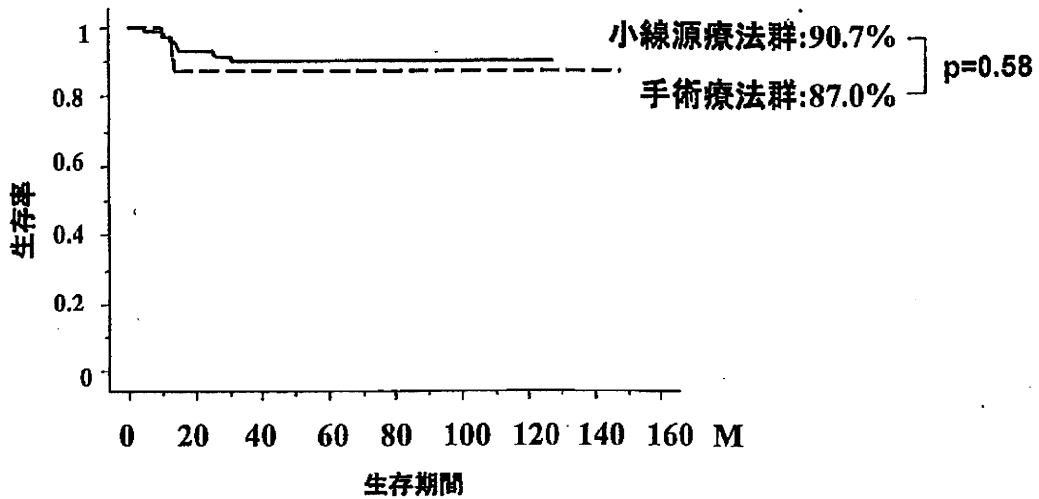
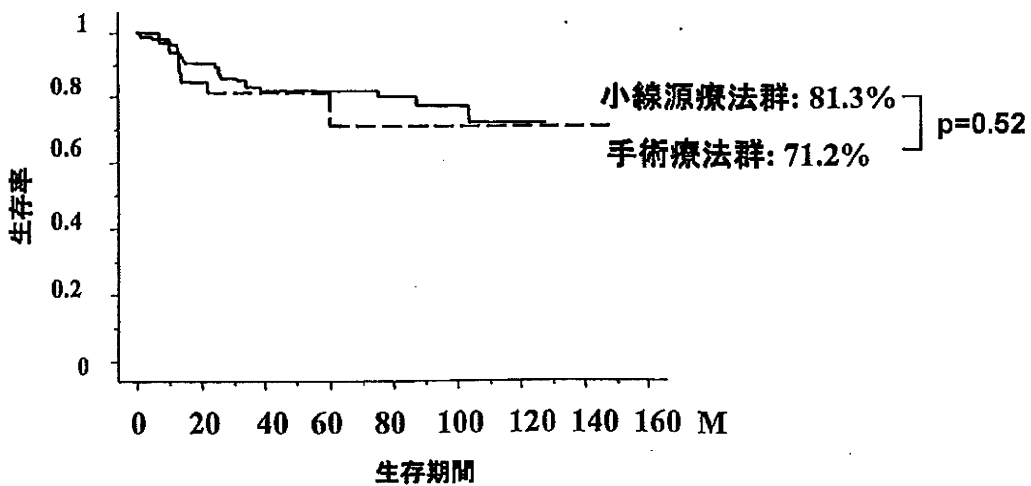


図2 早期舌癌手術後の頸部再発症例と転帰



A 疾患特異的5年生存率



B 粗生存率

図3 当院における早期舌癌治療成績 (実線:小線源療法群 破線:手術療法群)

る舌部分切除術を積極的に行うようになり、小線源治療施行数に比すとまだ手術症例は少ないものの一定の数に達したため、当院における治療成績の比較検討を行った。ただし、あくまで患者自身が選択した治療法ごとの成績を比較検討したため、両治療群のバックグラウンドには偏りが生じており、また検討期間も異なっている。

本来であれば、背景因子が揃った Historical control study や、ランダム化試験で成績を比較することが望ましい。しかしながら実際にはそのような試験は難しいため今回の方法にて検討を行った。

当院における早期舌癌に対する手術後の局所再発率は10%、頸部再発率は23%、5年疾患特異的生存率は

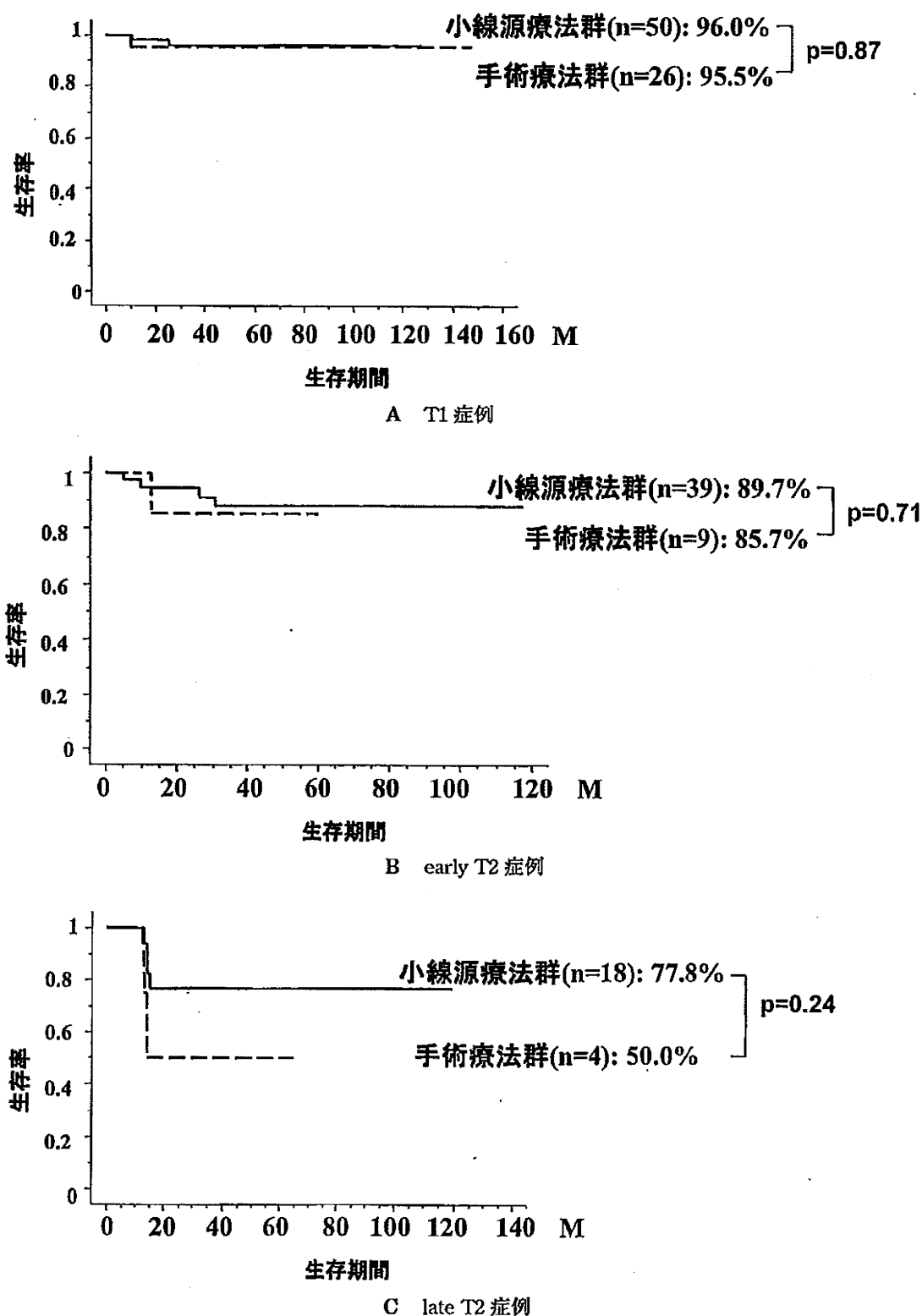


図4 初診時のT病期別の疾患特異的5年生存率 (実線: 小線源療法群 破線: 手術療法群)

87.0%であり、同時期に行った小線源療法後の局所再発率(13%)、頸部再発率(24%)、5年疾患特異的生存率(90.7%)であった。さらに初診時のT分類別に治療成績の解析を行ったところ、late T2症例において小線源

治療群の5年疾患特異的生存率が良い傾向にあったが統計学的な有意差はなかった。手術群のlate T2症例数が4例と少なく単純には比較できないものの、少なくともearly T2症例までの早期舌癌に対する治療成績はほぼ同

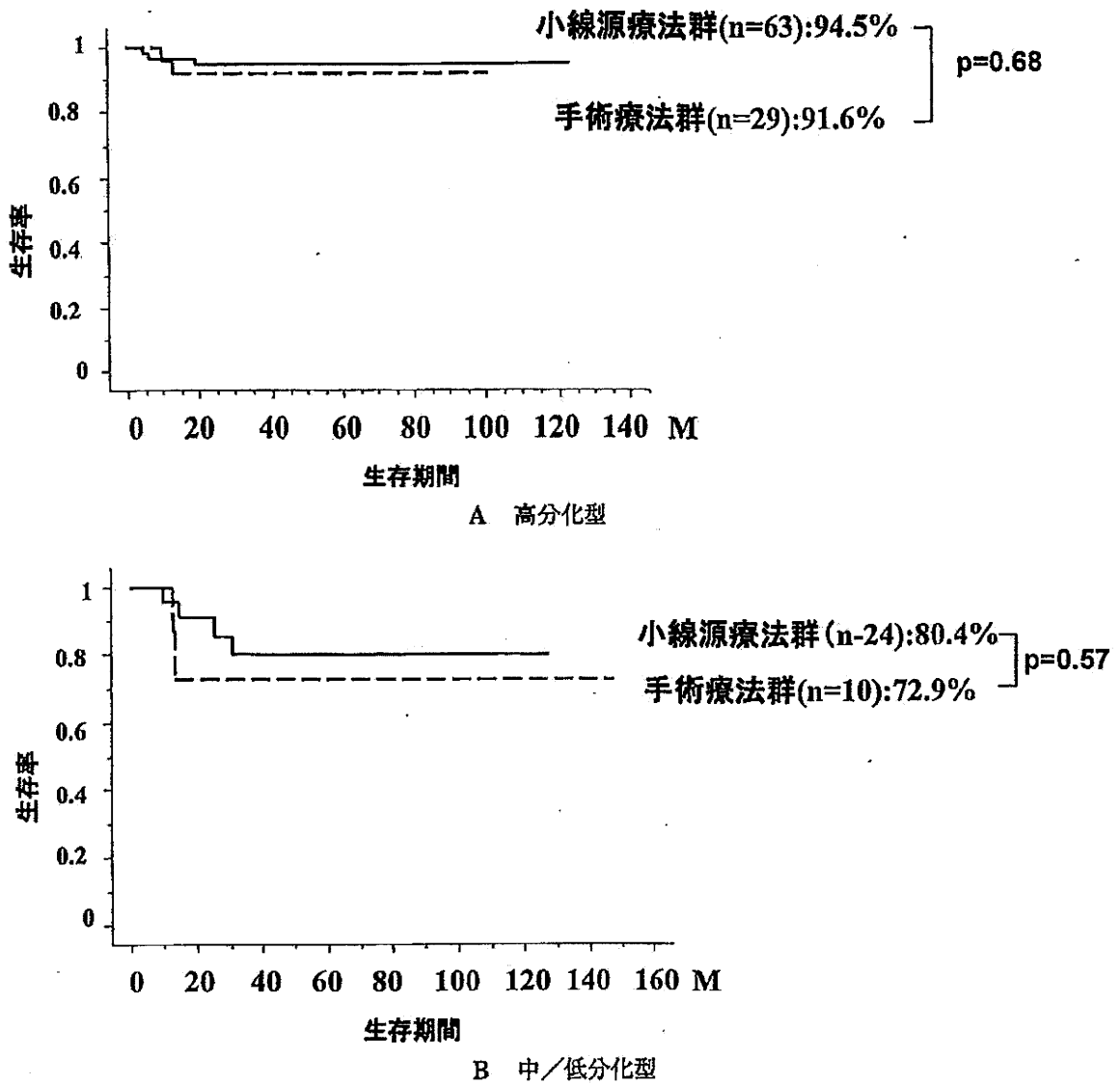


図5 腫瘍の病理学的分化度別の疾患特異的5年生存率 (実線: 小線源療法群 破線: 手術療法群)

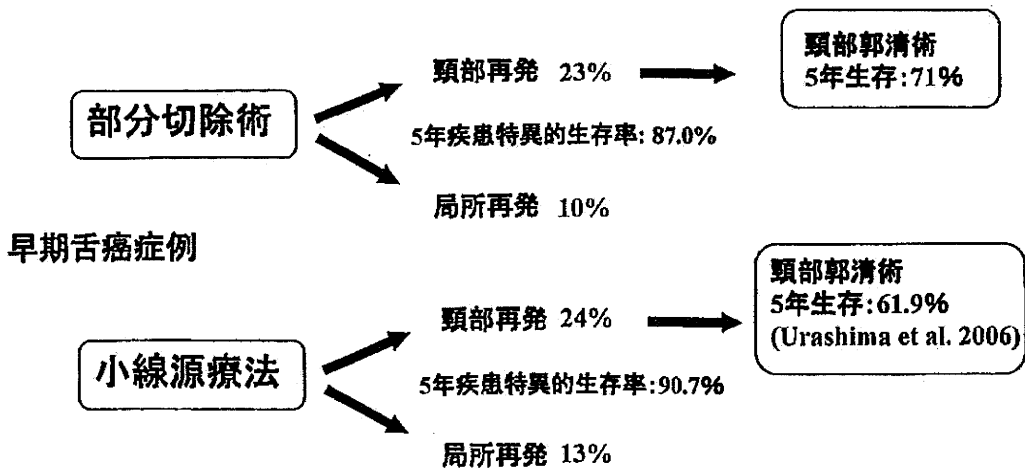


図6 九州大学病院における早期舌癌治療後の局所、頸部再発率、および予後

等と考えられた。われわれの施設における治療成績は手術療法、小線源療法ともこれまでの報告⁹⁾¹⁰⁾に比しても同等か同等以上の治療成績といえる。

腫瘍の病理学的分化度は両治療群ともに多くの症例が高分化型であった。高分化型と中/低分化型に分けて各治療法を行った後の予後を比較したが、同様に予後に有意な差はなかった。

舌部分切除術にあたって予防的な頸部郭清術は行っていないが頸部再発を9例に認めた。朝蔭らは頸部リンパ節転移のない舌癌症例でも原発巣がlate T2以上であれば予防的頸部郭清術を推奨している¹²⁾。今回の検討では症例数が少ないものの原発巣がlate T2であった4例中2例(50%)に局所再発および後発頸部転移を認め、有意差はないもののlate T2群は小線源療法に比し予後が悪い傾向にあった。小線源治療を行ったlate T2症例では外照射を併用した症例もあり(8例)、比較が難しい点もあるが、late T2N0症例に対しては今後、pull through手術も含めた拡大切除術、および予防的な頸部郭清術を考慮すべき結果といえる。腫瘍の厚み、浸潤度が早期舌癌の予後を左右するとする報告¹³⁾¹⁴⁾は多いが今回は浸潤に関する十分な情報が得られなかったため、これらの因子については検討ができず、今後の課題とした。

頸部再発を認めた9例は全例頸部郭清術を行ったが1例がN死、1例がM死の転帰をとり頸部再発後の5年疾患特異的生存率は71%であった。一方、小線源療法後の頸部再発症例も同様に頸部郭清術により救済を行っているが、以前の当院からの報告では頸部再発後の5年疾患特異的生存率は61.9%であり²⁾、ここでも手術群と小線源療法群での頸部再発後の救済率にも明らかな差は認めない(図5)。

全国的に1990年代以降、頭頸部痛小線源治療症例数は減少しており、その背景として、施行可能な施設数維持の問題¹⁵⁾、照射後の顎骨壊死や口渇などの晩発性合併症を考慮すると部分切除術を治療法として選択する耳鼻咽喉科医や患者が増えたことなどが原因として挙げられている。当院でも以前はほとんどの症例に対し放射線組織内照射を行っていたのが1990年代後半から手術症例が増加する一方、逆に小線源治療を行った症例は減少しており同様の傾向がみてとれる(図1A, B)。手術に伴う構音障害、晩期合併症は今回の検討症例でもほとんどみられず、放射線治療医のいない施設でも可能であること、術後7-10日で退院可能であることなどから早期舌癌に対する手術療法は優れた治療法であるといえる。一方、高齢者で心肺合併症など全身のリスクを伴う患者では組織内照射が有効な場合も多い。

今回の当院での検討は従来治療成績には差がないとされてきた報告を再確認する結果であった。両治療法後の患者のQOL(Quality of Life)を比較したまとまった報告はなく今後の検討を要す。早期舌癌の治療法は各症例の年齢、PS(performance status)を考慮し、適切なインフォームドコンセントを行い患者自身が治療法を選択する方針でよいと考えられる。

文 献

- 1) 朝倉光司, 形浦昭克, 晴山雅人: 早期舌癌および口腔底癌の治療方針に関するアンケート調査結果. 日耳鼻 1998; 101: 44-52.
- 2) Urashima Y, Nakamura K, Kunitake N, et al: Is glossectomy necessary for late nodal metastases without clinical local recurrence after initial brachytherapy for N0 tongue cancer? A retrospective experience in 111 patients who received salvage therapy for cervical failure. Jpn J Clin Oncol 2006; 36: 3-6.
- 3) 堀内淳一: 口腔領域癌に対する小線源治療の足跡と展望. 日放腫会誌 1996; 8: 9-20.
- 4) 神宮賢一, 早淵尚文, 三好真琴, 他: 舌癌に対する組織内照射 局所制御率と合併症について. 福岡医学雑誌 1986; 77: 357-365.
- 5) 神宮賢一, 國武直信, 中村和正, 他: 日本における主なラジウム治療施設の歩み 九州大学 低線量率密封小線源治療と主な成績. 臨床放射線 1998; 43: 1031-1038.
- 6) Urashima Y, Nakamura K, Shioyama Y, et al: Treatment of early tongue carcinoma with brachytherapy: results over a 25-year period. Anticancer Res 2007; 27: 3519-3523.
- 7) 小野 勇: 本邦における舌癌の治療と遠隔成績. 耳鼻 1988; 34: 1333-1337.
- 8) 三谷浩樹, 鎌田信悦, 苦瓜知彦, 他: stage I・II舌癌の治療成績について. 耳展 2002; 45: 35-43.
- 9) Umeda M, Komatsubara H, Ojima Y, et al: A comparison of brachytherapy and surgery for the treatment of stage I-II squamous cell carcinoma of the tongue. Int J Oral Maxillofac Surg 2005; 34: 739-744.
- 10) 赤埴詩朗, 猪原秀典, 山本佳史, 他: 早期舌癌症例の治療成績. 耳鼻臨床 2003; 96: 553-557.
- 11) 西尾正道, 明神美弥子, 西山典明, 他: 舌癌I・II期の組織内照射. JOHNS 2000; 16: 582-586.
- 12) 朝蔭孝宏, 岸本誠司, 齊川雅久, 他: 舌癌に対する頸部郭清術の適応と郭清範囲の標準化に関する研究. 頭頸部癌 2005; 31: 536-540.
- 13) Sparano A, Weinstein G, Chalian A, et al: Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue

cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 472-476.

- 14) Asakage T, Yokose T, Mukai K, et al: Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer* 1998; 82: 1443-1448.
- 15) 渋谷 均, 吉村亮一, 竹田正宗, 他: 舌癌 I・II期の放

射線治療適応拡大と限界. *JOHNS* 2000; 16: 587-591.

(2009年1月5日受稿 2009年12月11日受理)

別刷請求先 〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3丁目1-1
九州大学医学研究院耳鼻咽喉科学教室 中島寅彦

Clinical Outcome of Partial Glossectomy or Brachytherapy in Early-stage Tongue Cancer

Torahiko Nakashima, M.D., Katsumasa Nakamura, M.D.*, Hideki Shiratsuchi, M.D.
Ryuji Yasumatsu, M.D., Satoshi Toh, M.D., Yoshiyuki Shioyama, M.D.**
and Shizuo Komune, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka

*Department of Radiology, Kyushu University Hospital, Beppu

**Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka

Partial glossectomy and low-dose-rate (LDR) brachytherapy are both effective in early-stage tongue cancer without lymph node metastasis, although head and neck surgeons and radiation oncologists disagree on which treatment is superior. Because our subjects select the treatment modality, we compared treatment results between 39 subjects undergoing partial glossectomy and 107 undergoing brachytherapy for stage I/II tongue cancer.

Local recurrence was observed in 10% and cervical lymph node recurrence in 23% following partial glossectomy, versus local recurrence in 13% and cervical lymph node recurrence in 24% following brachytherapy. Disease-free 5-year survival was 87.0% following partial glossectomy and 90.7% following brachytherapy. Because incidence of local recurrence, nodal metastasis, and prognosis were the same regardless of treatment modality, treatment should be based on the age, performance status, and quality of life among subjects.

Keywords : tongue cancer, partial glossectomy, brachytherapy

Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho (Tokyo) 113: 456-462, 2010