

molecular-targeted drugs to fluoropyrimidine-based chemoradiotherapy concurrently or before chemoradiotherapy (6,7). On the other hand, there is a concept that oral chemotherapy has major advantages over intravenously administered treatment in terms of pharmacoeconomic considerations and patient preferences, because oral treatment can be administered on an outpatient basis, thereby reducing the length of patients' hospital stays (8). Over time, the role of oral chemotherapy in the treatment of malignant disease is expected to become increasingly significant. S-1 (TS-1, Taiho Pharmaceutical) is an orally active combination of tegafur (a prodrug that is converted by cells to fluorouracil), gimeracil (an inhibitor of dihydropyrimidine dehydrogenase, which degrades fluorouracil) and oteracil (which inhibits the phosphorylation of fluorouracil in the gastrointestinal tract, thereby reducing the gastrointestinal toxic effects of fluorouracil) in a molar ratio of 1:0.4:1 (9,10). The rate of response to treatment with S-1 alone exceeded around 40% in two Phase II trials involving patients with advanced or recurrent colorectal cancer (11,12). Furthermore, S-1 has been demonstrated to enhance the radiation response of human colon cancer xenografts resistant to 5-FU (13). In 2011, Sadahiro et al. (14) reported that the efficacy of chemoradiotherapy with S-1 seems to be equivalent to the efficacy reported for chemoradiotherapy with capecitabine. However, the dose of S-1 (100 mg/m²) in our study is different from that of S-1 (80 mg/m²) in the above-mentioned study. We planned the present study in order to obtain the more excellent efficacy.

We consider that survival may be improved by preoperative treatment with new anticancer agents, S-1 as they are expected to decrease local recurrence due to their effect of bulk reduction, to obtain a high rate of complete treatment of neoadjuvant chemoradiotherapy and to prevent distant metastases.

We conducted our own Phase II study to confirm the safety and efficacy of the chemoradiotherapy using S-1 before surgery. Our administration schedule of S-1 is 100 mg/m²/day for 5 days, and followed by no administration for 2 days. The total dose of S-1 per week is 500 mg/m²/week. On the other hand, S-1 at 80 mg/m²/day is the standard dose used as a single agent for systemic therapy, which gives a total of 560 mg/m²/week. Because the total dose of S-1 per week in our study (500 mg/m²) is less than the standard amount per week (560 mg/m²), Phase I trial has not been conducted.

The institutional review board of each participating center approved the study protocol. This study was registered at the UMIN Clinical Trial Registry as UMIN000003396 (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>).

PROTOCOL DIGEST OF THE OITA TRIAL

PURPOSE

To evaluate the feasibility and efficacy of neoadjuvant CRT for locally advanced rectal cancer.

STUDY SETTING

A multi-institutional (17 specialized centers), interventional Phase II trial. This study is registered with UMIN-CTR, number C003396.

RESOURCES

This study was supported by a part of Grants-in-Aid for Clinical Cancer Research from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (22-Clinical Cancer-027).

ENDPOINTS

The primary endpoint is the rate of complete treatment of neoadjuvant chemoradiotherapy. Secondary endpoints are the response rates of neoadjuvant chemoradiotherapy, short-term clinical outcomes, rate of curative resection and pathological evaluation. The short-term clinical outcomes are adverse events of neoadjuvant chemoradiotherapy, surgery-related complications. The response rate is evaluated using RECIST, and the adverse events including preoperative chemoradiotherapy and surgical complication are evaluated using CTCAE v4.0.

ELIGIBILITY CRITERIA

Tumors are staged according to the TNM classification system.

INCLUSION CRITERIA

For inclusion in the study, patients must fulfill the following requirements before neoadjuvant chemoradiotherapy: (i) histologically proven rectal carcinoma; (ii) tumor located in the rectum (Ra,Rb,P); (iii) cancer classified as T3–4, N0–3 and M0, according to the TNM classification system; (15) no bowel obstruction; (v) age >20 and <80 years; (vi) sufficient organ function; (vii) no history of gastrointestinal surgery; (viii) no history of chemotherapy or radiotherapy and (ix) provide written informed consent.

EXCLUSION CRITERIA

The exclusion criteria are as follows: (i) synchronous or metachronous (within 5 years) malignancy other than carcinoma *in situ*; (ii) critical drug sensitivity to S-1; (iii) severe pulmonary emphysema, interstitial pneumonitis or ischemic heart disease; (15) pregnant or lactating women; (v) severe mental disease; and (vi) continuous systemic steroid therapy.

TREATMENT METHOD

For the locally advanced rectal carcinoma, two cycles of neoadjuvant chemotherapy with S-1 (100 mg/m² on Days 1–5, 8–12, 22–26 and 29–33) is administered, and

irradiation (total 45 Gy/25 fr, 1.8 Gy/day, on Days 1–5, 8–12, 15–19, 22–26 and 29–33) is performed.

ADDITIONAL TREATMENT

Resection of the rectum with D3 lymphadenectomy is performed according to the Japanese Classification of Colorectal Carcinoma (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of the Colon, Rectum and Anus, 6th edn, 1998 (in Japanese)). Operation is performed during the 4th and 8th week after the end of the neoadjuvant chemoradiation therapy. Proposed operations are anterior resection with or without covering ileostomy and anterior peritoneal resection. When the preoperative and intraoperative findings demonstrate that the lateral LNs metastasis is not suspected, lateral LNs dissection is not performed. The adjuvant chemotherapy is not specified.

FOLLOW-UP

Patients are observed by their surgeon every 3–4 months after operation. Blood tests, abdominal computed tomography and plain chest X-ray are carried out at each visit.

STUDY DESIGN AND STATISTICAL METHOD

This trial is designed to achieve the feasibility and efficacy of neoadjuvant CRT with S-1 for locally advanced rectal cancer in terms of completion rate, efficacy and adverse events of neoadjuvant chemoradiation and curative resection rate. If the feasibility and efficacy of neoadjuvant CRT with S-1 is shown, neoadjuvant CRT with S-1 will be the preferred treatment. The planned sample size is 35 patients, which was calculated by Southwest Oncology Group's two-stage attained design (16) based on a target rate of treatment completion of 90% and a minimum completion rate of 70%, with an *a* error of 0.05 and *b* error of 0.15.

Funding

This study was supported by a part of Grants-in-Aid for Clinical Cancer Research from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (21-23 Clinical Cancer-017).

Conflict of interest statement

None declared.

References

1. Willett CG, Czito BG, Bendell JC. Radiation therapy in stage II and III rectal cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(22 Pt 2):6903s–8.
2. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336:980–7.
3. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638–46.
4. Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124:2966–72.
5. Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, et al. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1663–72.
6. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010;28:1638–44.
7. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:241–8.
8. DeMario MD, Ratain MJ. Oral chemotherapy: rationale and future directions. *J Clin Oncol* 1998;16:2557–67.
9. Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, et al. 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. *Anticancer Drugs* 1996;7:548–57.
10. Diasio RB. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase inhibition. *Oncology (Williston Park)* 1999;13(7 Suppl. 3):17–21.
11. Ohtsu A, Baba H, Sakata Y, et al. Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. S-1 Cooperative Colorectal Carcinoma Study Group. *Br J Cancer* 2000;83:141–5.
12. Shirao K, Ohtsu A, Takada H, et al. Phase II study of oral S-1 for treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004;100:2355–61.
13. Nakata E, Fukushima M, Takai Y, et al. S-1, an oral fluoropyrimidine, enhances radiation response of DLD-1/FU human colon cancer xenografts resistant to 5-FU. *Oncol Rep* 2006;16:465–71.
14. Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A, et al. Phase I/II study of preoperative concurrent chemoradiotherapy with S-1 for locally advanced, resectable rectal adenocarcinoma. *Oncology* 2011;81:306–11.
15. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006–12.
16. Green SJ, Dahlberg S. Planned versus attained design in phase II clinical trials. *Stat Med* 1992;11:853–62.

肛門管癌

伊藤芳紀 稲葉浩二 村上直也 師田まどか 角美奈子 吉尾浩太郎
高橋加奈 関井修平 北口真由香 原田 堅 小林和馬 伊丹 純

金原出版

肛門管癌

伊藤芳紀* 稲葉浩二* 村上直也* 師田まどか* 角美奈子* 吉尾浩太郎*
高橋加奈* 関井修平* 北口真由香* 原田 堅* 小林和馬* 伊丹 純*

■ はじめに

肛門管扁平上皮癌は放射線感受性が比較的高いため、化学放射線療法 of 全生存期間は手術と同等であり、肛門温存が可能であることから、根治的放射線療法が標準治療として確立している。これまで施行された欧米の臨床試験のほとんどが骨構造をメルクマールとする二次元治療計画を中心としたものであるが^{1) 2)}、近年三次元治療計画を必須とする臨床試験や強度変調放射線治療 (intensity modulated radiotherapy: IMRT) の臨床試験が施行されており、治療計画内容の統一のためにも、所属リンパ節領域の輪郭の囲みに関する規定の重要性が認識されている。現状では肛門管癌の所属リンパ節領域の輪郭の囲みに関する国際的なコンセンサスガイドラインはないが、欧米の各臨床試験グループでは肛門管癌に対する IMRT の臨床試験開始にあたり、所属リンパ節領域など、輪郭の囲みのコンセンサスガイドラインを作成している。本稿では、肛門管癌を含む骨盤領域の治療計画における輪郭の囲みに関する種々の報告やガイドラインを参考として、各標的体積やリスク臓器としての正常組織の輪郭の囲みの規定を解説してみたい。

① 進展様式

肛門管癌の主な進展形式は、周囲臓器への直接浸潤とリンパ行性転移である。肛門粘膜から括約筋、肛門周囲の組織間隙に早期から直接浸潤しやすく、浸潤臓器としては直腸、肛門周囲皮膚、膣、前立腺などがある。リンパ節転移についても比較的早期から生じうる。診断時の所属リンパ節転移の割合は約 25% であり、腹会陰部直腸切断術を施行した病理所見では、約 30% で骨盤内リンパ節転移を認めている^{3) 5)}。原発巣が括約筋に浸潤している場合に 30% のリンパ節転移、さらに括約筋を超えて浸潤または低分化の場合には 60% のリンパ節転移を認める⁴⁾。鼠径リンパ節への転移は 10 ~ 20% である。血行性転移に頻度は少なく、骨盤外転移のなかでは肝転移、肺転移が多い。

② 輪郭の囲みの設定

標的体積として設定する原発巣、転移リンパ節、所属リンパ節領域とリスク臓器として設定する正常組織について、各輪郭の囲みの規定を解説する。

1) 原発巣の標的体積設定

(1) GTVprimary

原発巣進展範囲の把握のためには、画像所見とと

* Y. Ito, K. Inaba, N. Murakami, M. Morota, M. Sumi, K. Yoshio, K. Takahashi, S. Sekii, M. Kitaguchi, K. Harada, K. Kobayashi, J. Itami 国立がん研究センター中央病院 放射線治療科
〔索引用語: 肛門管癌, 放射線治療計画, 輪郭の囲み〕

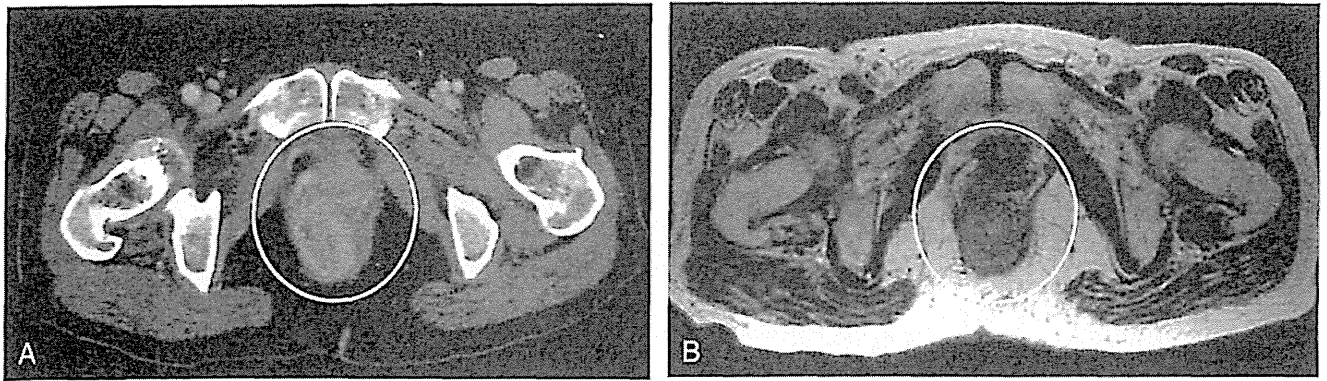


図1 肛門管原発巣の壁外進展度の把握

A CT画像 筋肉、腔などの周囲正常組織は不明瞭であり、原発巣の周囲正常組織への進展度の把握は困難である。
 B MRI T2強調像 CT画像に比し、筋肉、腔などの周囲正常臓器が明瞭に描出され、原発巣の周囲正常組織への進展の程度がより明瞭に描出できる。

もに診察所見も重要である。視診で肛門外の腫瘍の突出や肛門周囲皮膚への進展を把握でき、治療計画CT時の腫瘍辺縁へのカテーテルなどでのマーキングが有用である。触診として、直腸診と女性では腔後壁の状況把握のために内診も重要である。画像検査としては、下部消化管内視鏡検査、X線注腸造影検査、CT検査、MRI検査、PET/CT検査、超音波検査（経腔、経直腸）などがある。特に下部直腸から肛門管近傍の高さでは、CT画像上で腫瘍と周囲の正常組織（肛門挙筋、内外肛門括約筋などの筋肉、前立腺、尿道球/前庭球など）を明確に分けられないことがほとんどであり、周囲臓器への進展度の把握にはMRIが有用である（図1）。表在性の病変の場合にはMRI画像でも同定困難なことが多く、X線注腸造影検査や内視鏡検査の所見が参考になり、より正確に腫瘍位置の把握を必要とする場合には腫瘍口側へのクリップ留置も考慮される。

(2) CTVprimary

微視的進展範囲を考慮し、GTVprimaryから肛門管の管腔全体を囲むように頭側に20mm、尾側に10～20mm、側方に5～10mmの marginsを設定する。肛門周囲皮膚進展がある場合には進展方向に10～20mmの marginsを設定する。

(3) PTVprimary

腸管蠕動による移動、患者固定再現性の誤差などを見込んで、CTVprimaryから頭尾側、側方向にそれぞれ5～10mmの marginsを設定する。

2) 転移リンパ節の標的体積設定

(1) GTVnode

CTにて短径10mm以上に描出されるものを転移リンパ節として診断し、GTVnodeとして設定する。10mm以下の場合でもMRI画像、PET検査などで転移が疑われる場合には、転移リンパ節として設定する。

(2) CTVnode

GTVnodeと同一とすることが多いが、節外浸潤が疑われる場合にはGTVnodeに5mmなどの marginsを設定を考慮する。

(3) PTVnode

腸管蠕動による移動、患者固定再現性の誤差などを見込んで、CTVnodeから頭尾側、側方向にそれぞれ5～10mmの marginsを設定する。

3) 所属リンパ節領域の標的体積 (CTVsubclinical) 設定

肛門管癌の転移リスクのある領域としてCTVsubclinicalとして設定する領域は、骨盤内リンパ節領域、鼠径リンパ節領域、坐骨直腸窩がある。骨盤内リンパ節領域として、仙骨前リンパ節領域、内腸骨リンパ節領域、閉鎖リンパ節領域、外腸骨リンパ節領域の囲みの設定は子宮頸癌、子宮体癌、前立腺癌と同様と考えてよいが、肛門管癌と直腸癌ではさらに他の癌種でリスク臓器となる直腸間膜が直腸傍リンパ節領域であるため、CTVsubclinicalとして設定することが必須である。

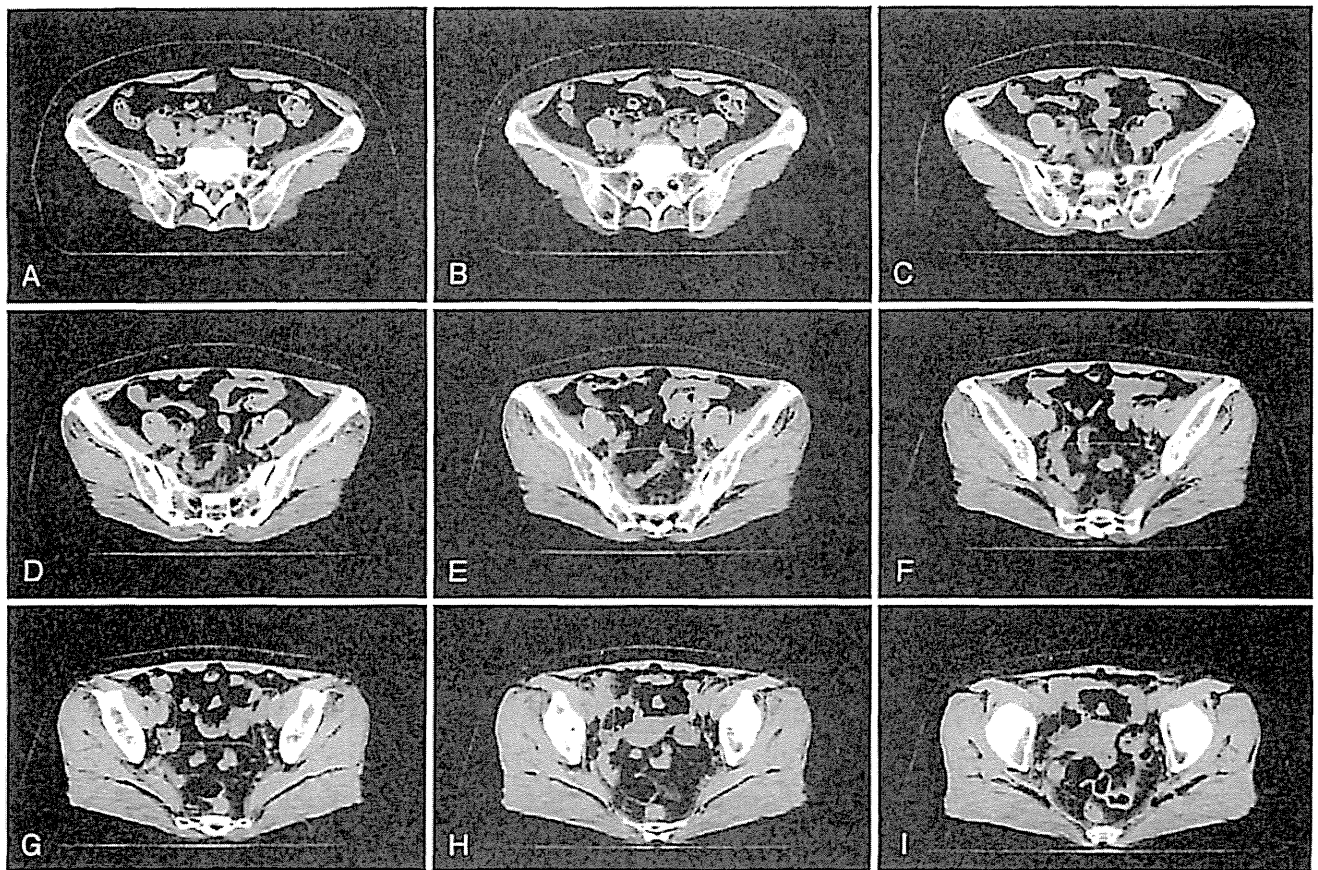


図2 所属リンパ節領域 (CTVsubclinical) の輪郭の囲み例

現状では肛門管癌の CTVsubclinical の輪郭の囲みについて国際的なコンセンサスガイドラインはない。しかし、米国の Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) が肛門管癌に対する IMRT の多施設共同試験 (RTOG0529⁶⁾) を開始するにあたり、この領域のエキスパートのコンセンサスとして直腸癌と肛門管癌に対する IMRT の治療計画用に作成した CTVsubclinical の輪郭の囲みに関する論文⁷⁾と、オーストラリアの消化器癌臨床試験グループが作成した肛門管癌に対する IMRT 用の輪郭の囲みのガイドラインの論文⁸⁾において、CTVsubclinical の輪郭の囲みが解剖学的指標とともに規定されているので、各領域の規定を紹介する (図 2 ~ 4)。

(1) 直腸間膜 (直腸傍リンパ節含む)

直腸間膜は直腸を全周性に取り囲むリンパ管、血管、脂肪組織、神経組織からなる領域であり、筋膜に囲まれている (図 2C ~ 3H)。MRI の T2 強調像で直腸固有筋膜および直腸間膜内の脂肪組織が明瞭になる (図 5)。直腸固有筋膜は CT で同定できる例もある。尾側は肛門挙筋が直腸壁に入る

レベルであり、肛門挙筋の縁を囲んでいくと、漏斗状の囲みになる。頭側は腸間膜に覆われ、腹側に曲がり始める直腸 S 状部移行部である。腹側は直腸前壁の臓側筋膜と膀胱後面の臓側筋膜が癒合した Denonvillier 筋膜と一致し、尾側寄り男性では前立腺、精囊腺、膀胱の後壁、女性では膣、子宮の後壁とするが、膀胱容量の変動による体内マージンを考慮して膀胱、精囊、子宮の腹側に 10mm マージンをつける (図 2H ~ 3D)。

各境界の解剖学的指標

- ①頭側縁: Recto-sigmoid junction のレベル (直腸が S 状結腸に移行するために腹側に走行する部位がよりよい指標となる)
- ②尾側縁: 肛門挙筋が肛門外括約筋と合わさる高さ。それより下方に間膜の脂肪や腔がない高さ
- ③腹側縁: 男性: 下部レベル; 尿道球, 前立腺
中部レベル; 精囊*, 膀胱*
女性: 膀胱*, 膣, 子宮*

*: 膀胱, 精囊, 子宮では, 腹側に 10mm マージン。

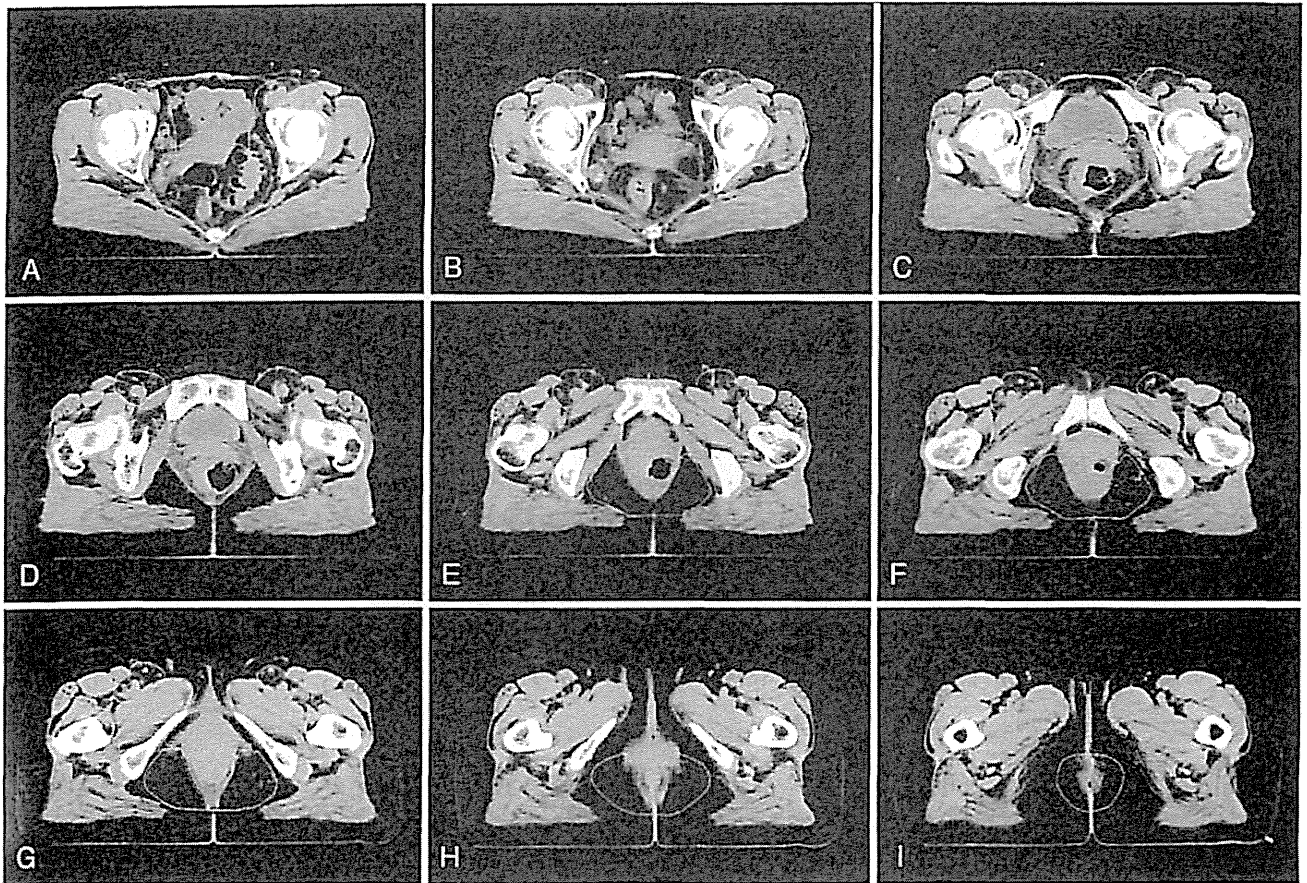


図3 所属リンパ節領域 (CTVsubclinical) の輪郭の囲み例

④背側縁: 仙骨前隙

⑤外側縁: 下部レベル: 肛門挙筋の内側

上部レベル: 内腸骨リンパ節領域の内側

(2) 仙骨前リンパ節領域

mesorectum の後方に位置し、微視的なリンパ節転移を有する可能性がある仙骨前面のスペースである (図 2A ~ 3C)。腹側では CT 画像で mesorectum と区別するのが困難なことが多く、Roels らは解剖学的な報告から仙骨前面から腹側に最大 ±10mm のマージンをとることを提案している⁹⁾。

各境界の解剖学的指標

①頭側縁: 岬角のレベル (L5-S1 間の高さ)

②尾側縁: 尾骨下縁

③腹側縁: 仙骨前面より 10mm

④背側縁: 仙骨面 (Sacral hallows も含める)

⑤外側縁: 仙腸関節

(3) 内腸骨リンパ節領域

直腸間膜の外側に位置し、内腸骨動静脈系のリンパ節領域である。上部レベルでは Taylor らの報告

から動静脈周囲から 7mm のマージンを設定し、腸管や膀胱、子宮はそのままにするが、筋肉や骨構造は除いた輪郭とする (図 2A ~ 3D)¹⁰⁾。

各境界の解剖学的指標

①頭側縁: 総腸骨動脈分岐部 (通常, L5-S1 間の高さになる)

②尾側縁: 閉鎖孔のレベルまたは内閉鎖筋と正中臓器 (膀胱や精嚢など) の間にスペースがなくなるレベル

③腹側縁: 下部レベル: 内閉鎖筋または骨構造
上部レベル: 内腸骨動静脈から 7mm マージン

④外側縁: 下部レベル: 内閉鎖筋 (筋肉がない場合は骨) の内側縁
上部レベル: 腸腰筋

⑤内側縁: 下部レベル: 直腸間膜と仙骨前隙
上部レベル: 内腸骨動静脈から 7mm マージン

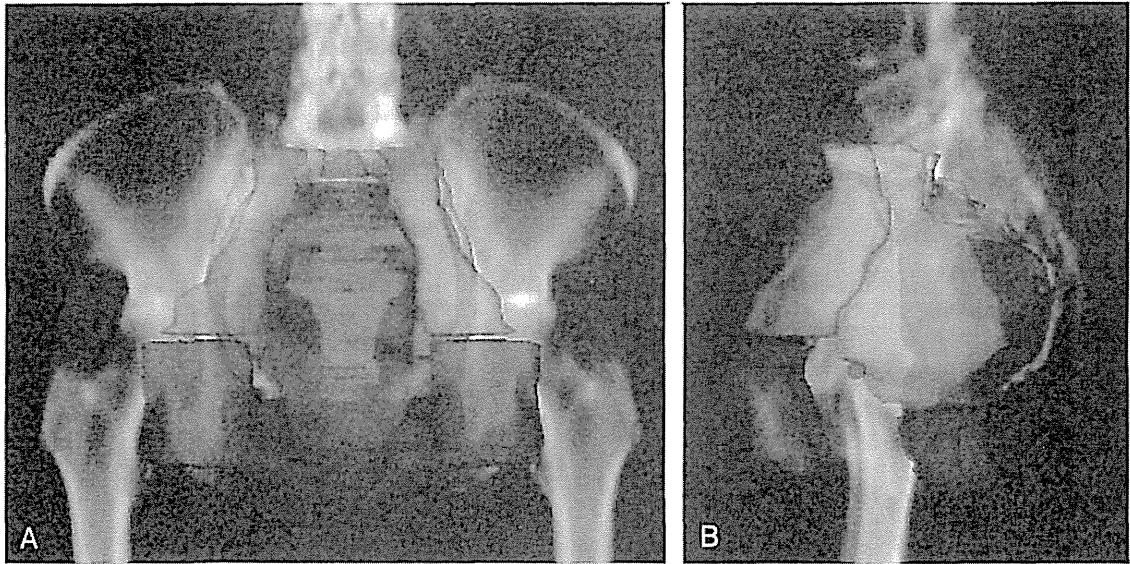


図4 領域別のCTVsubclinicalのDRR画像 (A 正面像, B 側面像)
直腸間膜 (橙), 仙骨前リンパ節領域 (黄緑), 内腸骨リンパ節領域 (黄), 閉鎖リンパ節領域 (赤), 外腸骨リンパ節領域 (シアン), 鼠径リンパ節領域 (紫), 坐骨直腸窩 (青)

(4) 閉鎖リンパ節領域

内腸骨動脈の分岐である閉鎖動脈に沿って存在するリンパ節領域である。白蓋のレベルから始まり、閉鎖孔を經由して骨盤外へ出る (図3C)。標的体積としては小さく、頭尾側方向で3~5mmである。

各境界の解剖学的指標

- ①頭側縁: 閉鎖孔から3~5mm (閉鎖動脈が時にみえる)
- ②尾側縁: 閉鎖孔 (閉鎖動脈が骨盤外へ)
- ③腹側縁: 内閉鎖筋の腹側縁
- ④背側縁: 内腸骨リンパ節領域
- ⑤外側縁: 内閉鎖筋
- ⑥内側縁: 膀胱

(5) 外腸骨リンパ節領域

外腸骨動静脈系のリンパ節領域である。内腸骨動静脈と同様に動静脈周囲に7mmのマーヅを設定し、腸管や膀胱、子宮はそのままにするが、腸腰筋は除いた輪郭とする (図2A~3A)¹⁰⁾。

各境界の解剖学的指標

- ①頭側縁: 総腸骨動脈分岐部 (通常, L5-S1間の高さになる)
- ②尾側縁: 外腸骨動脈が大腿動脈になる手前で、骨盤骨にとどまっている高さ (図3B) (通常, 白蓋と恥骨上枝の上縁の間になる)

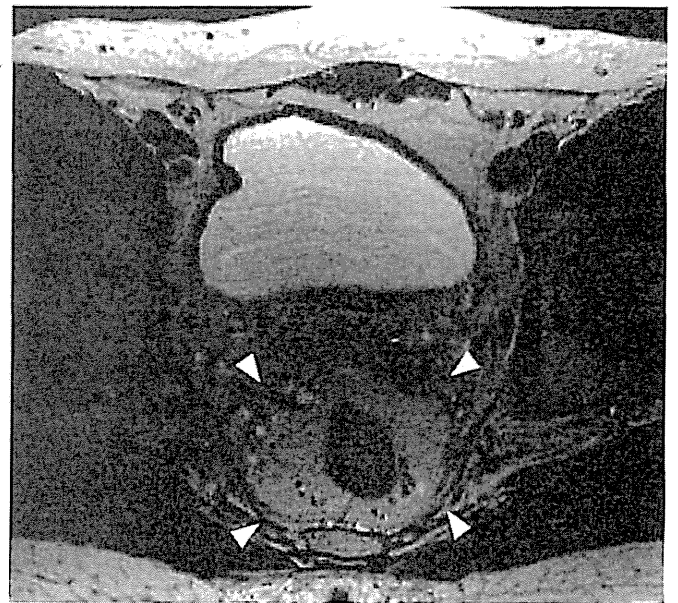


図5 直腸間膜 (MRI T2 強調像)

- ③腹側縁: 外腸骨動静脈から7mm マーヅ
- ④背側縁: 内腸骨リンパ節領域
- ⑤外側縁: 腸腰筋
- ⑥内側縁: 外腸骨動静脈から7mm マーヅ
- (6) 鼠径リンパ節領域

鼠径リンパ節領域の境界の規定に関するコンセンサスはない。大腿三角の浅・深鼠径リンパ節領域と領域外でみえるリンパ節やリンパ嚢腫も含めるべきで

ある (図 3B ~ G)。

各境界の解剖学的指標

- ①頭側縁:外腸骨動脈が大腸動脈になる高さ(骨構造の指標:恥骨上枝の上縁)
- ②尾側縁:大伏在静脈大腿静脈接合部から20mm尾側⁷⁾または坐骨結節または縫工筋と内転筋が合わさる高さ¹¹⁾
- ③腹側縁:鼠径の血管から少なくとも20mmのマージンを設定し、みえるリンパ節やリンパ嚢腫を含める
- ④背側縁:腸腰筋, 恥骨筋, 長内転筋で形成される大腿三角床
- ⑤外側縁:縫工筋または腸腰筋の内側縁
- ⑥内側縁:大腿動静脈から10~20mmマージンまたは長内転筋または恥骨筋の横断面の内側1/2~1/3の垂直線

(7) 坐骨直腸窩

上内側は斜めに下行する骨盤隔膜(肛門挙筋)により境され, 外側では骨盤側壁によって境される領域である(図3E~I)。

各境界の解剖学的指標

- ①頭側縁:肛門挙筋と内閉鎖筋と大臀筋で形成される
- ②尾側縁:それより下方に構造物がない。肛門縁に相当する
- ③腹側縁:上部レベル:内閉鎖筋と肛門挙筋と肛門括約筋が合流する部位
下位レベル:肛門括約筋より少なくとも10~20mm腹側
- ④背側縁:大臀筋の内側壁の前方の前縁
- ⑤外側縁:坐骨結節, 内閉鎖筋, 大臀筋で形成

4) 正常組織

リスク臓器としての各正常組織の輪郭の囲みの規定も必ずしも国際的なコンセンサスはないが, RTOGは骨盤内正常組織の輪郭の囲みのガイドラインを作成している¹²⁾。その他RTOG0529での規定も踏まえて各正常組織の囲みの規定について紹介する。IMRTの臨床試験の場合には外性器や腸骨稜もリスク臓器として囲み, 線量制約をつけている。

(1) 大腿骨頭

大腿骨頭と頸部全体として, 大腿骨頭の上縁から下縁は小転子頭側縁あるいは坐骨結節の下縁の高

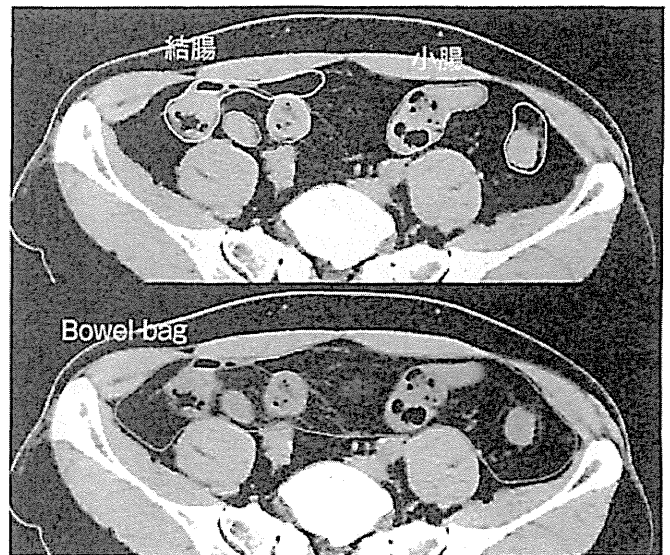


図6 腸管
黄:小腸, 緑:結腸, 橙:Bowel bag。

さまで囲む。

(2) 膀胱

膀胱全体の壁外側を囲み, 上縁は膀胱頂部で, 下縁は膀胱底である。

(3) 腸管(小腸・大腸)

小腸, 結腸, 直腸などの腸管のみを忠実に囲む方法と「bowel bag」として腸管を含む腹腔内全体を囲む方法がある(図6)。後者は腹壁と筋肉などに囲まれた領域で, 上縁はPTVから10~15mm頭側, 下縁は最下端の腸管ループを含み, 通常recto-sigmoid junctionの高さまでである¹³⁾。

(4) 外性器

推奨される確立された輪郭の囲みはない。男性では, 陰茎, 陰嚢と恥骨結合の腹側の皮膚と脂肪を含んだ領域を囲み, 女性では, 陰核, 大陰唇, 小陰唇と恥骨結合の腹側の皮膚と脂肪を含んだ領域を囲む(図7)。男女とも上縁は恥骨結合下縁の高さとする。

(5) 腸骨稜

IMRTにおいて骨髄を反映するリスク臓器として両側の腸骨稜を用いている^{6) 14)}。腸骨翼の上縁から白蓋の直上までを囲み(図8), 両側の腸骨稜を合わせて1つの臓器体積とする。

■ おわりに

肛門管癌は稀少疾患であるが, 近年, わが国に

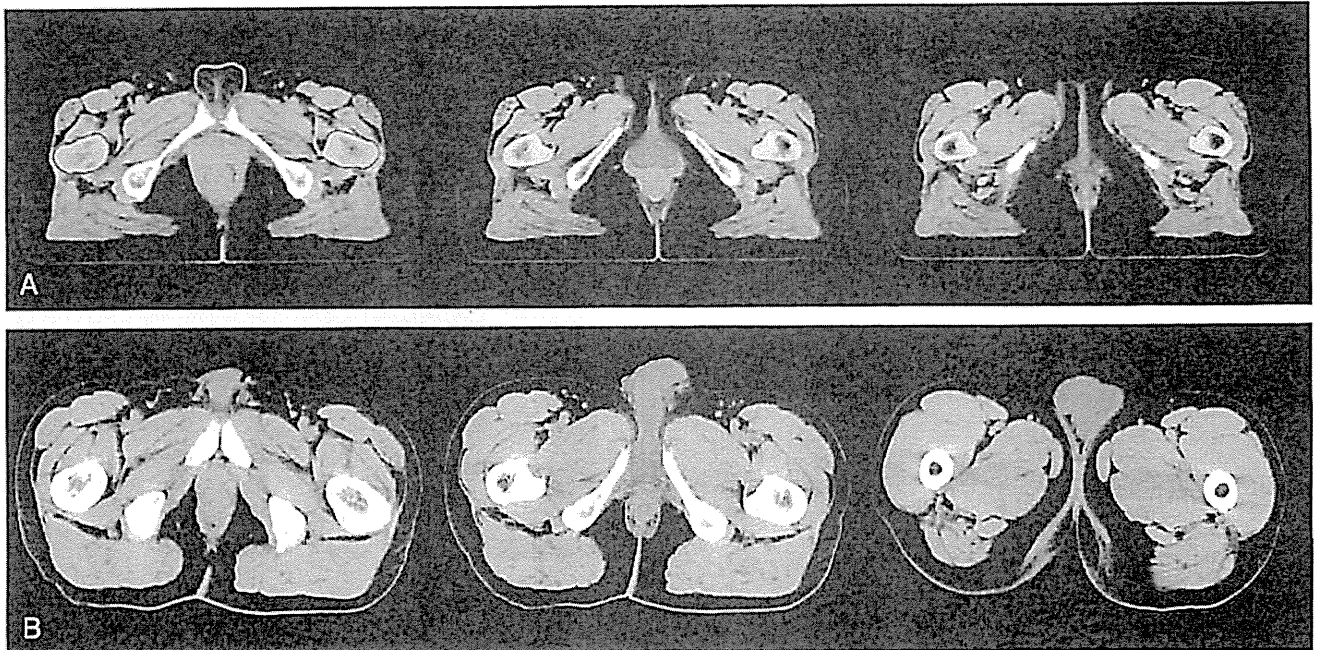


図7 外性器の輪郭の囲み例 (A 女性, B 男性)



図8 腸骨稜の輪郭の囲み例 (横断像, DRR 画像)

においても前向きに有効性と安全性を評価することを目的として、肛門管扁平上皮癌に対する根治的化学放射線療法の多施設共同臨床試験を施行している (JCOG0903¹⁵⁾, JROSG10-2)。2つの試験とも三次元治療計画を必須としており、2013年に開始された

JROSG10-2ではIMRTも許容している。今回解説した標的体積や正常組織の輪郭の囲みの規定がこれらの臨床試験のみならず、明日からの日常臨床に少しでも役立つことができれば幸いである。

文献.....

- 1) Ajani JA et al : Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal : a randomized controlled trial. *JAMA* 16 : 1914-1921, 2008
- 2) James RD et al : Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II) : a randomised, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 14 : 516-524, 2013
- 3) Boman BM et al : Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 54 : 114-125, 1984
- 4) Frost DB et al : Epidermoid cancer of the anorectum. *Cancer* 53 : 1285-1293, 1984
- 5) Stearns MW Jr et al : Cancer of the anal canal. *Curr Probl Cancer* 4 : 1-44, 1980
- 6) Kachnic LA et al : RTOG 0529 : a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86 : 27-33, 2013
- 7) Myerson RJ et al : Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer : a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74 : 824-830, 2009
- 8) Ng M et al : Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83 : 1455-1462, 2012
- 9) Roels S et al : Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65 : 1129-1142, 2006
- 10) Taylor A et al : Mapping pelvic lymph nodes : guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 : 1604-1612, 2005
- 11) Portaluri M et al : Clinical and anatomical guidelines in pelvic cancer contouring for radiotherapy treatment planning. *Cancer Radiother* 8 : 222-229, 2004
- 12) Gay HA et al : Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy : a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83 : e353-362, 2012
- 13) Devisetty K et al : multi-institutional acute gastrointestinal toxicity analysis of anal cancer patients treated with concurrent intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and chemotherapy. *Radiother Oncol* 93 : 298-301, 2009
- 14) Menkarios C et al : Optimal organ-sparing intensity-modulated radiation therapy (IMRT) regimen for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma : a comparison of conventional and IMRT plans. *Radiat Oncol* 2 : 41, 2007
- 15) Takashima A et al : A Phase I/II trial of chemoradiotherapy concurrent with S-1 plus mitomycin C in patients with clinical Stage II/III squamous cell carcinoma of anal canal (JCOG0903 : SMART-AC). *Jpn J Clin Oncol* 41 : 713-717, 2011

Summary

Target volume contouring for conformal radiotherapy in anal canal cancer

Definitive chemoradiotherapy serves as the standard of care for patients with non-metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. Recently 3D-conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy has been usually used in the treatment of anal canal cancer. Therefore, the target volume contouring is critical in the treatment planning. Several clinical trial groups such as RTOG create the consensus contouring atlas of elective clinical target volumes to keep the quality of radiotherapy in the setting of multi-institutional clinical trial. This article introduces the definitions of the target volume contouring of gross tumor, elective nodal regions, and organs at risk in the treatment planning of the anal canal cancer with reference to the several reported guidelines of the clinical trial groups.

Yoshinori Ito et al
Department of Radiation Oncology
National Cancer Center Hospital

III. 臨床研究治療

放射線療法

唐澤克之

The role of radiation therapy for rectal cancer: recent trend

Katsuyuki Karasawa

Department of Radiology,

Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital

Abstract

In Japan, preoperative chemoradiotherapy has not been routinely used for operable locally-advanced rectal cancer, mainly because of the chronic toxicities for intestines and the anal functions. Recently, by the use of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), one can concentrate radiation doses to the target volume whereas minimizing the unnecessary doses to the surrounded normal tissues. Especially, IMRT seems promising in reducing the acute and late toxicities to intestines. With the use of IMRT as a part of the preoperative chemoradiotherapy would be promising by increasing the intensity of the treatment. Besides IMRT, particle therapies such as carbon ions are also considered promising. Furthermore, stereotactic body radiation therapy, intraoperative radiation therapy, combined use of molecular targeted agents and hypoxic cell radiosensitizers, might be promising.

Key words: rectal cancer, chemoradiotherapy, IMRT

はじめに

大腸癌のうち、結腸癌に対してはその進展様式、腫瘍の放射線感受性や周囲の正常組織の存在などにより、根治目的の放射線療法の適応となることはほとんどない。また直腸癌に対する放射線療法の役割は主に補助療法として位置づけられており、いかに治癒切除を可能にするか、不完全切除の術後の治癒率を向上させるかということが主な目標である。欧米では術前化学放射線療法が局所進行癌の標準治療になっている。我が国では、欧米と比べ手術のスキルに秀で、また体格的に内臓脂肪の量が少なく、そして放

射線療法の進歩が遅れてきたために、手術+化学療法が標準治療となっている施設が少なくない。外科側の主張の主なポイントは放射線療法による遅発性の小腸障害と肛門機能の温存障害である。最近になって、強度変調放射線療法 (intensity-modulated radiation therapy: IMRT) という技術が発展してきたので、小腸への線量は大幅に軽減することが可能になってきた。また肛門機能についても、線量を低下させる技術は開発されつつある。

本稿では、最新の放射線療法の技術と直腸癌治療の今後の展望について概説する。

表 1 術前照射の術後照射に対するメリットおよびデメリット

メリット
1) 手術時の播種の予防になること
2) 腫瘍細胞に放射線感受性細胞の割合が多いこと
3) 小腸が骨盤に固定していず、放射線による副作用を受けにくいこと
4) 腫瘍縮小による縮小手術の可能性があること
5) 腫瘍が組織学的完全奏効になる可能性があること
デメリット
1) T1-2N0 例や M1 例など治療の適応のない症例への治療をしてしまうこと
2) 照射野の外部に病変が存在した場合治療の可能性が損なわれること

1. 直腸癌の術前化学放射線療法の現状

直腸癌に関しては、欧米では T3, T4, N+ の症例に total mesorectal excision (TME) という手術に術前に化学放射線療法を組み合わせることが標準治療とされている。線量は 50 Gy 前後の線量を約 5 週間かけて投与することが多い。日本では側方郭清という術式をとり、手術が主体となるために、術前の治療が行われていないことも多い。また切除不能の場合には、まず化学放射線療法を行って、腫瘍の縮小が得られれば、手術に持ち込むことが多い。もし切除断端が陽性か近接している場合には術中照射を加えることもある。化学放射線療法により、切除可能にならなかった場合は総線量 60 Gy を目標に追加照射を行う。術後照射に関しては手術により切除断端に癌が遺残している場合や遺残が疑われる場合に追加される。この場合も 5-FU 系の抗癌剤と併用される。術前に行うか術後に行うかについてはそれぞれメリットデメリットがあり、それを表 1 にまとめるが、これまで数多く debate の対象になってきた。ドイツで行われた術前化学放射線療法 vs 術後のトリアルでは全生存率、無病生存率に差はみられなかったが、括約筋温存率や骨盤内再発率において術前群が勝り、また重篤な有害事象の発現率においても術前群が勝っていた¹⁾。線量分割については 5 週間かけて 50 Gy 程度照射する方法と 1 週間に 25 Gy 照射してすぐに手術を行う方法と大きく分けて 2 つの方法があるが、後者における消化管への晩期毒性のために前者が選ばれることが多い。よって現在では 50 Gy/25 日程

度の線量に 5-FU 系の薬剤を術前に併用する方法が最もよく行われている。

2. 今後の展望

1) 強度変調放射線療法 (intensity-modulated radiation therapy: IMRT)

欧米では T3 以上もしくは N+ の直腸癌症例に対しては標準的に用いられている化学放射線療法であるが、我が国では主に小腸への晩期有害事象と治療後の肛門機能の問題から、むしろ積極的に行われている施設は少数派である。小腸および肛門部への放射線療法の線量を低下させる方法として IMRT がある。IMRT はコンピュータによって最適化計算を行って、照射野内の線量強度に強弱をつけて (変調させて) 多方向から照射を行うことにより、腫瘍 (ターゲット) 内の線量分布をなるべく均一化し、周囲の正常臓器への線量を極力低下させるものである。米国では 1995 年頃より、また日本では 2000 年頃より用いられ出したが、装置の問題、またマンパワーの問題などで、直腸癌に対して普及し出したのは、ここ 2, 3 年のことである。

図 1 (a, c: CT, b, d: 内視鏡) は子宮に接する大きな T3N0M0 の直腸癌であるが、S-1 を用いた化学療法に 1.8 Gy × 28 回 (50.4 Gy) の IMRT による術前化学放射線療法を施行し、手術を行った症例である。IMRT と従来の照射技法 (3 次元原体照射法) の線量分布をそれぞれ図 2, 3 に示すが、直腸の病変は照射されているのに対し、IMRT において、小腸へは線量が低く抑えられていることがわかる。dose-volume histogram (図 4) で比較すると、明らかに小腸への線量が

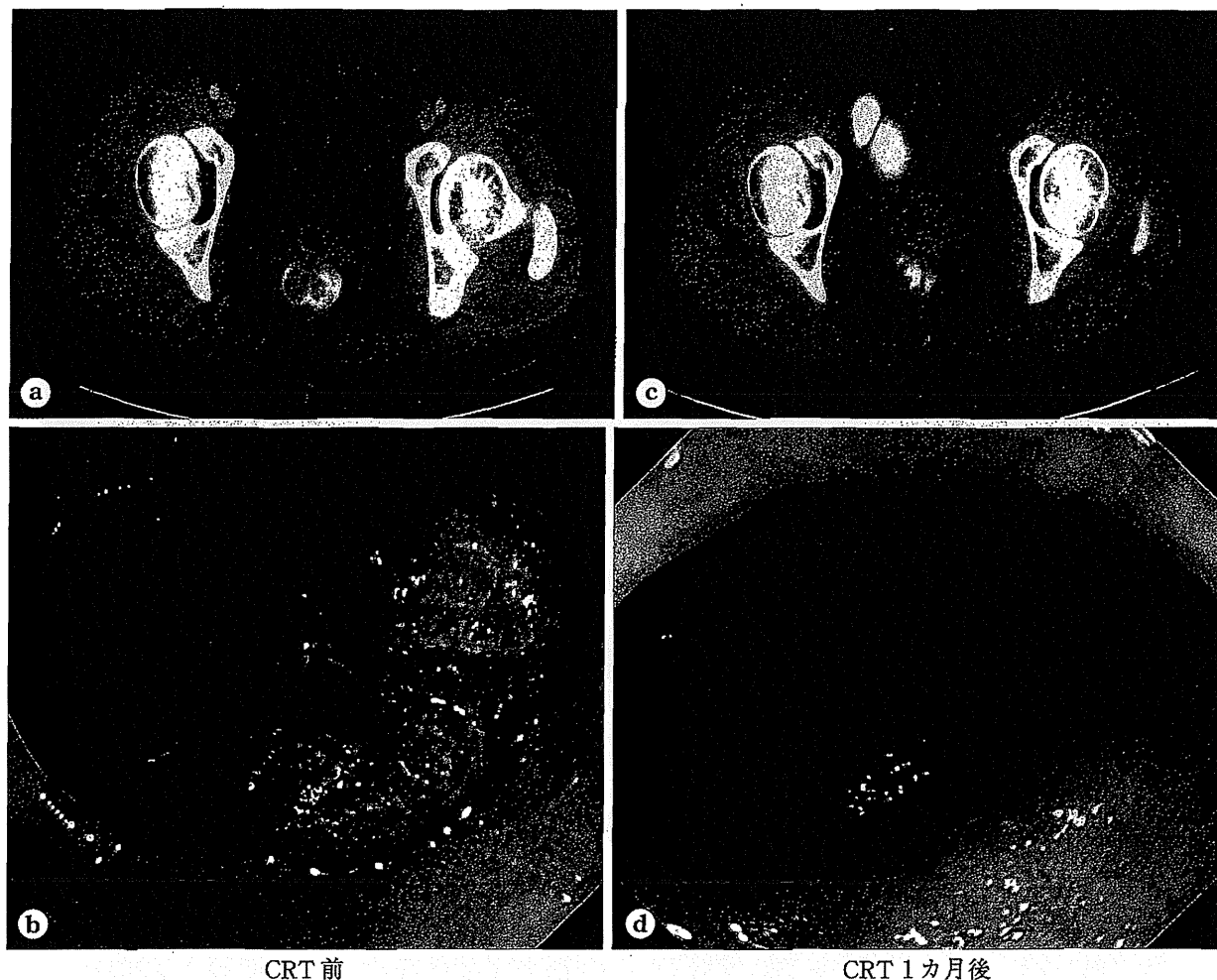


図1 IMRTによる化学放射線療法(CRT)が奏効した直腸癌症例

低減できる一方で、腫瘍(ターゲット)には十分な線量が照射されていることがわかる。図1に示すように化学放射線療法終了後1カ月の時点のCTおよび内視鏡所見では(図1-c, d)著明な縮小が認められ、化学放射線療法終了6週後に手術を施行したが、組織学的には多くの変性した細胞の中にわずかに癌細胞が残存しているのみで、また郭清したリンパ節も(0/17)と陰性であった。この症例の化学放射線療法および手術からの回復も速やかで、治療終了1カ月半の時点で通常勤務に復帰できている。

今後の展望としては、積極的に組織学的完全奏効(CR)を目指したり、局所進行癌の切除断端を陰性にしたりするために、化学療法の強度も増強するということが目指されており²⁾、それには有害事象の少ない、IMRTを放射線療法として採用することが、一つの方法である。現在

までのところ、約3-4割までの症例で切除時、組織学的CRを得られているという報告³⁾があるが、IMRTと強度の高い化学療法を併用することによって、今後更なる組織学的CRの症例の割合が増えていくかもしれない。

2) 術中照射法

結腸癌および直腸癌は腺癌で放射線感受性も低く、また放射線感受性の高い腸管に囲まれているため、化学療法を併用したとしても、現時点で外照射だけで根治させるだけの線量を投与することは、極めて困難である。そこで、主に海外において、切除不能と考えられる症例に対して、術前に化学放射線療法を行って、術中に病変の残存が疑わしい部分に術中照射を追加することが行われている。

術中照射の線量は10-20 Gyを投与する。そして完全切除(R0)症例には10-12.5 Gyを、亜

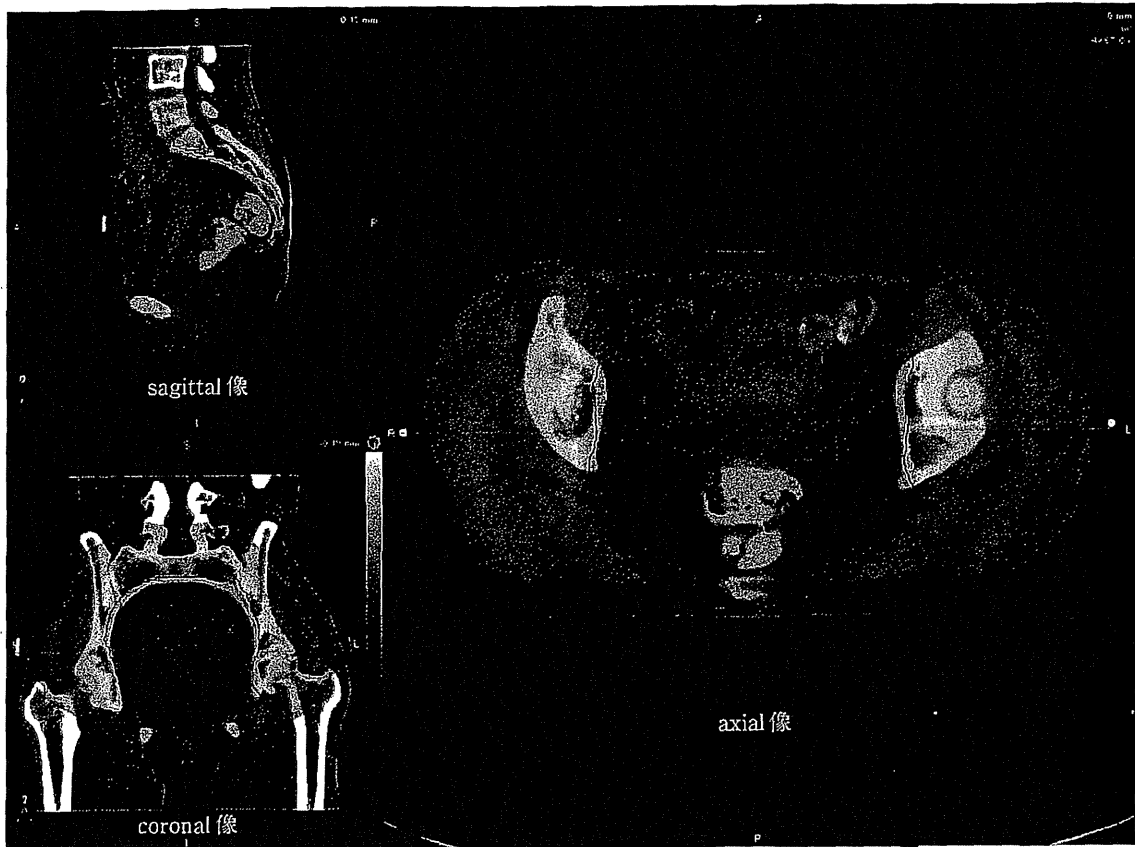


図 2 IMRTの線量分布

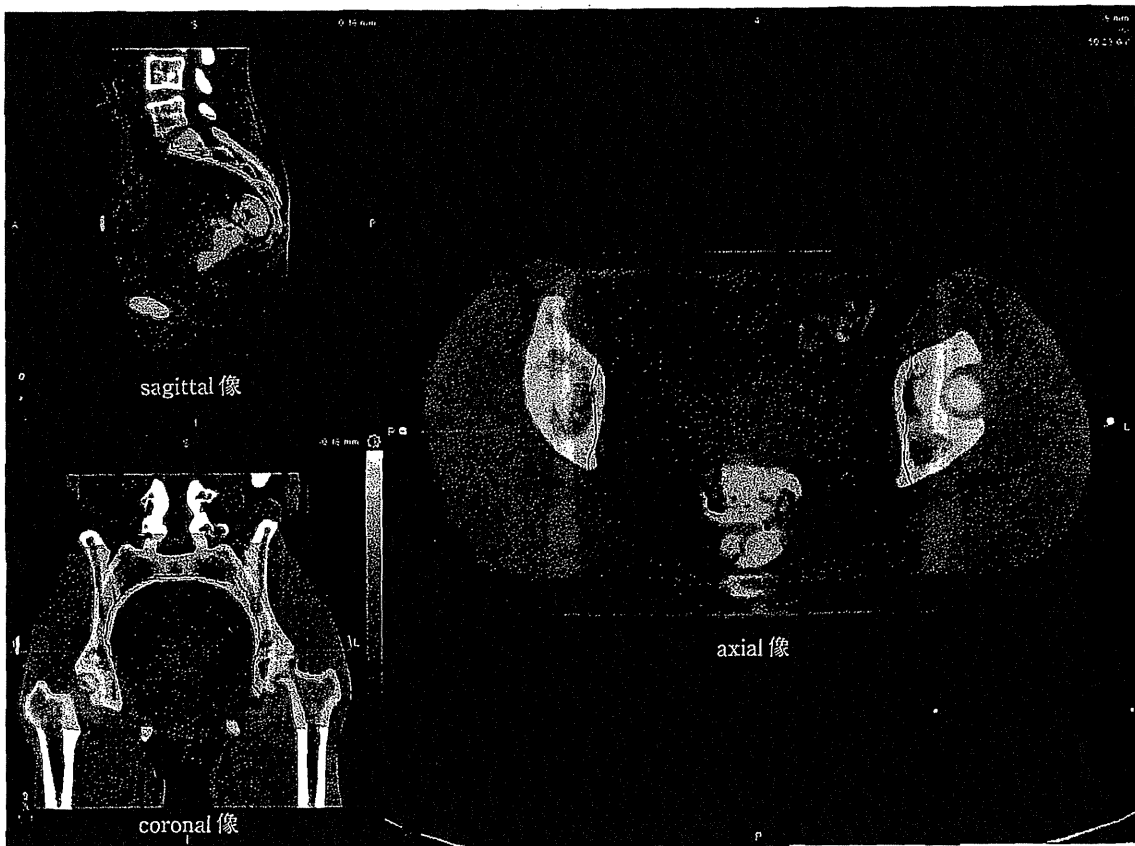


図 3 従来の照射技法の線量分布

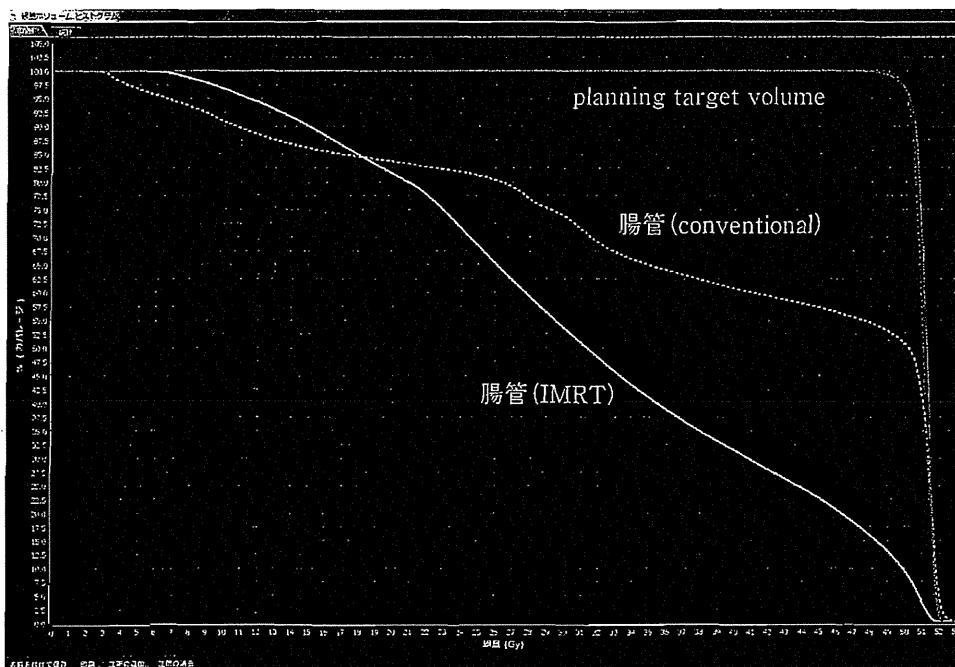


図4 Dose-volume histogram

全摘で組織学的に残存が認められる場合(R1)には12.5-15 Gyを、そして肉眼的に残存が認められる場合(R2)には15-20 Gyを投与する。

Massachusetts General Hospitalの成績によれば⁴⁾5年の局所制御率と生存率はそれぞれR0が89%と63%，R1が65%と47%，R2が57%と14%であった。また術中照射を受けた症例の5年の障害発生確率は11%であった。また、最近英国から出された3,003例のシステマティックレビュー⁵⁾によれば、結・直腸癌に対する術中照射は、局所制御率($p=0.03$)、無病生存率($p=0.009$)、全生存率($p=0.001$)と、いずれも未施行群に対して勝り、有害事象は術創のもの($p=0.049$)以外は増加していなかった。

3) 粒子線治療

現在我が国で用いられている粒子線には陽子線、中性子線、そして炭素イオン線がある。そのうち炭素イオン線が直腸癌の術後再発病変に用いられ、良好な成績を挙げている。炭素イオン線に関していえば、その線量分布の良好性と、生物学的効果比の良好性の両者のメリットがあり、腸管への線量を低減させることができる一方で、酸素効果の影響を受けないことから、良好に病変が収縮し、制御されている。図5-aは

術後骨盤リンパ節転移を炭素イオン線で治療した症例であるが、治療によりCRを維持している(図5-b)。

4) 定位放射線療法

定位放射線療法とは、固定精度を良好にして、病変部に限局して1回もしくは数回で、局所制御に足る線量を投与する方法であり、脳や肺、肝臓などの小型病変に対しては、既に広く用いられている。直腸癌に対しては、欧米においては定位放射線療法の専用装置を用いて、術後再発に対して定位放射線療法を行うことが多くなってきた⁶⁾。我が国においても、現時点では健康保険収載がなされていないので、ほとんど用いられてはいないものの、将来的には限局性病変には、そのよいターゲットとして、収載される日もそう遠くはないと考えられている。

5) 分子標的薬

抗癌剤は局所の放射線療法の効果を高める作用をもつだけでなく、全身に対する遠隔転移の予防にも役立つとされているが、全身的有害事象も少なくないため限界があり、腫瘍に対して選択性のある分子標的薬治療が最近では脚光を浴び始めている。Willettら⁷⁾によれば、EGFR遺伝子の変異は大腸癌で予後が不良のため、既に

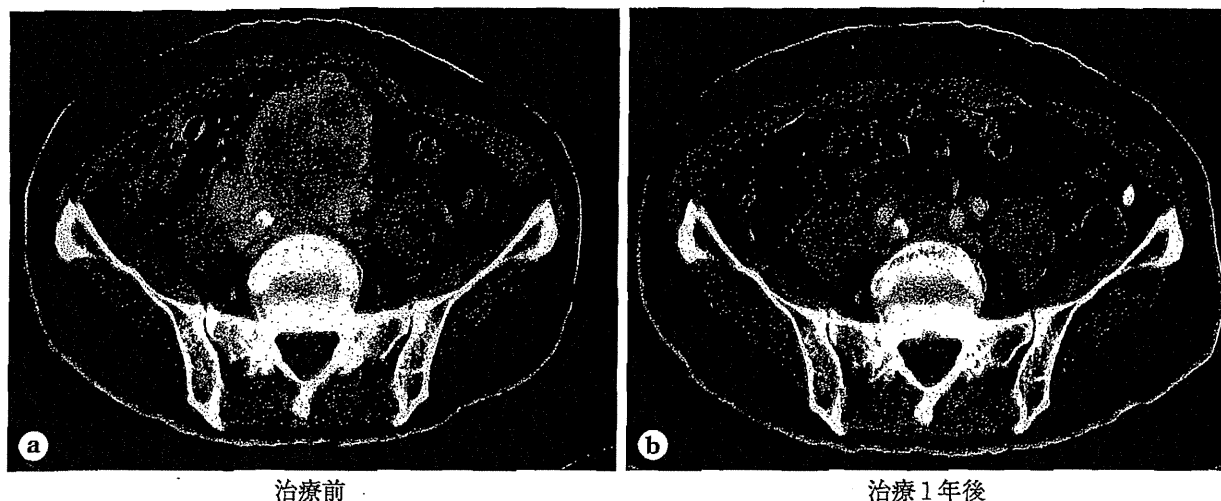


図5 直腸癌術後リンパ節転移に対する炭素イオン線の治療効果
(放射線医学総合研究所 山田 滋博士の御厚意による)

gefitinib, erlotinib, cetuximab が治療に用いられている。そのうち cetuximab は術前の化学放射線療法に組み込まれる形で用いられている。幾つかの臨床試験の結果では、安全性はほぼ確立されているが、有効性についてはまだ結論は出ていない。

また VEGF に関しても、既に臨床的に VEGF の過剰発現は予後不良であることが確かめられているため、その阻害剤 bevacizumab が遠隔転移例、そして局所進行例に用いられている。特に米国では局所進行例に対して化学放射線療法に組み込まれて使用されている。最近の Willett の報告(第 I/II 層試験)⁹⁾によれば、5-FU と放射線療法に併用する形で用いられ、32 例が治療を受け、全例で手術が行われ、腫瘍サイズの平均が 5 cm から 2.4 cm と縮小し、5 年の局所制御率と全生存率はそれぞれ 100% であった。また 5 例が遠隔再発し、5 年の無病再発率は 75% であった。この薬剤の安全性と有効性が示唆されたという結果であるが、Willett は特に bevacizumab の、腫瘍により侵襲を受けていた血管を正常化する能力によりこの結果が出たと推測している。一方 bevacizumab は血管や腸管の破綻も起こすとされ⁹⁾、特に直腸癌では照射範囲に腸管を大量に含むため、この結果は注意して解釈されなければならない。より長期の経過観察が必要である。

6) 低酸素細胞増感剤

Goethals らは、直腸癌の組織中に多くの低酸素細胞が存在し、それが放射線感受性を低下させている原因かもしれないことを指摘した¹⁰⁾。それはまた、細胞レベルでも認められているところである¹¹⁾。また特に再発直腸癌が酸素効果のない、すなわち低酸素細胞にも同等の抗腫瘍効果を示す炭素イオン線に対して良好に反応することからも、低酸素性細胞増感剤は直腸癌、特に局所再発例に対しては有望であるかもしれない。低酸素細胞増感剤に関しては、以前から様々な研究が行われている。しかし、その薬剤自体がもつ毒性などで思わしくない成績が続いてきたが、最近では毒性を減らし、有望と考えられている薬剤もある¹²⁾。著者らは切除不能局所進行腫瘍に対して、術中照射の際に本剤を用いることにより、長期成績で有意に placebo 群を上回ることを示した¹³⁾。本剤はまだ薬事承認は得られておらず、また癌種は違うものの、その放射線抵抗性に低酸素性細胞の関与が推測される直腸癌の局所進行例や再発例についても、何らかの形で併用投与をすれば、効果が期待できるかもしれない。

おわりに

大腸癌、特に直腸癌の化学放射線療法の現状と今後について概説した。主に小腸を主体とす

る消化管への有害事象や、肛門機能の温存への問題点があり、日本では、局所進行期への化学放射線療法の適用は、現在積極的に行われる状況にはないが、最近のIMRTを中心とする高精度放射線治療の進歩により、必要十分な部位へ、かつかぎりなく近く照射範囲を自由に設定することができるようになったため、正常臓器への不必要な照射が避けられるようになってきた。

しかもそれにより化学療法の強度を上げることにも可能になるため、局所制御率、治癒率の向上にこれからもつながっていくことと考えられる。また術中照射、定位照射、炭素線照射などの併用により、治癒率の向上が期待できることも判明して、ますますレパートリーが増えてきている。更には分子標的薬や低酸素細胞増感剤の開発なども、今後の有望な課題と考えられる。

■ 文 献

- 1) Sauer R, et al: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* **351**(17): 1731-1740, 2004.
- 2) Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 0822 Protocol Information. [<http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0822>]
- 3) Ballonoff A, et al: Preoperative capecitabine and accelerated intensity-modulated radiotherapy in locally advanced rectal cancer: a phase II trial. *Am J Clin Oncol* **31**(3): 264-270, 2008.
- 4) Nakfoor BM, et al: The impact of 5-fluorouracil and intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients with locally advanced primary rectal and rectosigmoid cancer. *Ann Surg* **228**(2): 194-200, 1998.
- 5) Mirnezami R, et al: Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surg Oncol* **22**(1): 22-35, 2013.
- 6) Defoe SG, et al: Stereotactic body radiotherapy for the treatment of presacral recurrences from rectal cancers. *J Cancer Res Ther* **7**(4): 408-411, 2011.
- 7) Willett CG, et al: Targeted therapy in rectal cancer. *Oncology (Williston Park)* **21**(9): 1055-1065, 2007.
- 8) Willett CG, et al: Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol* **27**(18): 3020-3026, 2009.
- 9) Marquardt F, et al: Molecular targeted treatment and radiation therapy for rectal cancer. *Strahlenther Onkol* **185**(6): 371-378, 2009.
- 10) Goethals L, et al: Hypoxia in human colorectal adenocarcinoma: comparison between extrinsic and potential intrinsic hypoxia markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **65**(1): 246-254, 2006.
- 11) Saelen MG, et al: Radiosensitization by the histone deacetylase inhibitor vorinostat under hypoxia and with capecitabine in experimental colorectal carcinoma. *Radiat Oncol* **7**: 165, 2012.
- 12) Nemoto K, et al: Phase Ia study of a hypoxic cell sensitizer doranidazole (PR-350) in combination with conventional radiotherapy. *Anticancer Drugs* **12**(1): 1-6, 2001.
- 13) Karasawa K, et al: Efficacy of novel hypoxic cell sensitizer doranidazole in the treatment of locally advanced pancreatic cancer: long-term results of a placebo-controlled randomised study. *Radiother Oncol* **87**(3): 326-330, 2008.

