

肛門管癌に対する S-1 + MMC を用いた化学放射線療法 Chemoradiotherapy with S-1 + MMC for anal canal cancer

池内 佑太郎¹、福島 悠希^{1*}、眞船 翔¹、小塚 陽介¹、土屋 高旭¹、
長谷川 智一¹、堀 正和¹、染谷 正則¹、坂田 耕一¹
Yutaro Ikeuchi, Yuki Fukushima*, Shoh Mafune, Yohsuke Kozuka, Takaaki Tsuchiya,
Tomokazu Hasegawa, Masakazu Hori, Masanori Someya, Koh-ichi Sakata

1 札幌医科大学医学部放射線医学講座

Department of Radiology, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan.

2020年11月26日論文受領、修正依頼12月7日、最終受領日12月20日

【要旨】本邦では、肛門管の原発性扁平上皮癌(SCC)は稀な疾患であり、治療方法及び治療成績に関する報告は少ない。現在、肛門管癌に対する化学放射線療法の標準治療は、5-FU + MMC + RTとされており、救済治療として手術が考えられている。5-FUは持続静注投与であり、入院加療が必要となり、そのため、経口剤であるS-1を用いたS-1 + MMC + RTの方が、利便性が高いと考える。さらに、S-1は、5-FUのプロドラッグであるテガフルと、ギメラシルが含まれている。ギメラシルは、5-FUの肝臓での分解を強力に抑え、結果としてフルオトウラシルを生体内で高濃度かつ長時間維持させる目的でS-1に含有されているが、他施設及び当科の基礎研究でギメラシルの放射線増感があることが示唆^{1,2}されており、それに期待してS-1を使用することとした。今回、当院で肛門管癌(Stage I - III C (UICC8th))に対してS-1 + MMC + RTを施行した9症例に対して検討した。

【責任著者】福島悠希

060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目 TEL:011-611-2111 FAX:011-613-9920 EMAIL: y.fukushima@sapmed.ac.jp

【キーワード】anal canal cancer, chemoradiotherapy, tegafur/gimeracil/oteracil, mitomycin C, 5-fluorouracil

【利益相反】開示すべき利益相反状態はない。

【グラント】なし。

【Abstract】In Japan, primary squamous cell carcinoma (SCC) of the anal canal is a rare disease, and there are few reports on treatments and outcomes. Currently, the standard of care for chemoradiotherapy for anal canal cancer in Japan is 5-FU + MMC + RT, and surgery is considered as a salvage. 5-FU is administered continuously intravenously and requires hospitalization, so S-1 + MMC + RT with the oral form of S-1 is considered more convenient. Furthermore, S-1 contains tegafur, a prodrug of 5-FU, and gimeracil to strongly suppress the degradation of 5-FU in the liver. As a result, it maintains high concentration and longtime of 5-FU in vivo. Basic research at other institutions and in our institution suggested that gimeracil is radiosensitizing, and we decided to use S-1 in this treatment. In the present study, we analyzed nine cases of S-1 + MMC + RT for anal canal cancer (c-stage I-III C (UICC 8th)) treated at our institution.

【略語】S-1= Tegafur/gimeracil/oteracil, MMC = mitomycin C, 5-FU =5-fluorouracil, RT=radiotherapy, UICC8th=Unio Internationalis Contra Cancrum 8th, SCC = squamous cell carcinoma, HPV=Human Papillomavirus, 3D-CRT=Three Dimensional Conformal Radiation Therapy, IMRT = Intensity-Modulated Radiation Therapy, SIB=Simultaneous integrated boost, JCOG=Japan Clinical Oncology Group, GTV=gross tumor volume, CTV=clinical target volume, PTV=planning target volume, RTOG=Radiation Therapy Oncology Group, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events

【緒言】

本邦における肛門管の原発性扁平上皮癌(SCC)の発生頻度は不明であるが、2016年の厚生労働省「人口動態統計」の報告によると年間死亡数が418であり、全がん死亡数の約0.1%と稀な疾患と考えられる。欧米では、National comprehensive Cancer Networkのガイドライン³で、肛門管癌の治療は、化学放射線療法が第一選択とされている。本邦でもそれに準じて、化学放射線療法が第一選択とされているが、骨髄抑制などの有害事象が治療継続の上で問題となることが多く、治療方針の選択は、高齢である場合や基礎疾患を有する場合には、慎重に検討されるべきである。今回は、S-1 + MMC + RTで治療を施行した9症例を経験したため、局所制御率、有害事象について文献的考察も含めて報告する。

【対象と方法】

本研究は、札幌医科大学附属病院臨床審査委員会の承認を得て行った(第292-181号)。当院で肛門管癌の診断を受け、2016年から2019年に化学放射線療法を行った患者9名を対象とした。全例が扁平上皮癌であった。年齢、性別、観察期間、UICC 8thに準じたTNM分類、Stage分類は、表1のとおりとした。

放射線治療

放射線治療は、6MVX以上でTomoTherapy[®](ACCURAY)とSYNERGY[®](ELEKTA)を用い、治療計画装置はPlanning Station[®](ACCURAY)とRayStation[®]9A(RaySearch Laboratories AB)で行った。照射方法は強度変調放射線治療(IMRT)で行い、放射線治療担当医の判断で、SIB法または2-step法を選択した。治療計画CTを用いて、JCOG0903に準

じて標的体積の設定をした⁴。肉眼的腫瘍体積(GTV)は、原発巣について、下部消化管内視鏡、注腸造影および骨盤CT・MRIなどの画像検査で描出される腫瘍の範囲をGTV primaryとし、皮膚進展については、視診・触診の所見も参考とした。転移リンパ節を認める場合は、CTにて短径1cm以上に描出されるものをGTV nodeとした。臨床的標的体積(CTV)の設定は、原発巣については、subclinical extensionを考慮しGTV primaryに頭尾側方向に1-2cm、側方向に0.5-1cmとし、CTV primaryとした。転移リンパ節についてはGTV nodeとCTV nodeを同一とした。所属リンパ節領域を、直腸間膜(直腸傍リンパ節含む)・仙骨前・内腸骨・閉鎖・外腸骨・鼠径リンパ節領域を含めたものをCTV subclinicalとした。計画的標的体積(PTV)はCTV primary、CTV node、CTV subclinicalにそれぞれ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、0.5-1cmのマージンを加えたものをPTV primary、PTV node、PTV subclinicalと設定した。投与線量はSIB法でPTV subclinicalに対して45.0Gy/30fr(D₅₀)、PTV primary、PTV nodeに対して54.0Gy/30fr(D₅₀)照射した。2-step法では、PTV primary、PTV node、PTV subclinicalに対して36.0Gy/20fr(D₅₀)照射後、PTV primary、PTV nodeに対して、18.0-20.0Gy/10fr追加し、total 54.0-56.0Gy/30fr(D₅₀)照射した(図1)。放射線治療担当医の判断で、原発巣の腫瘍残存の可能性がある場合は、Boost照射を行い、PTV primaryに対して5.4-6.0Gy照射し、total 59.4-60.0Gy/33fr(D₅₀)照射した。リスク臓器に対する線量制約は、表2とした⁵。

表1 患者背景：TNM、Stage分類はUICC 8thより

年齢(歳)		44-79
	(中央値)	63
性別	男性	4
	女性	5
観察期間(月)		6-43
	(中央値)	25
T分類	T1	2
	T2	4
	T3	2
	T4	1
N分類	N0	5
	N1a	3
	N1c	1
Stage	I	2
	IIA	3
	IIIA	1
	IIIC	3

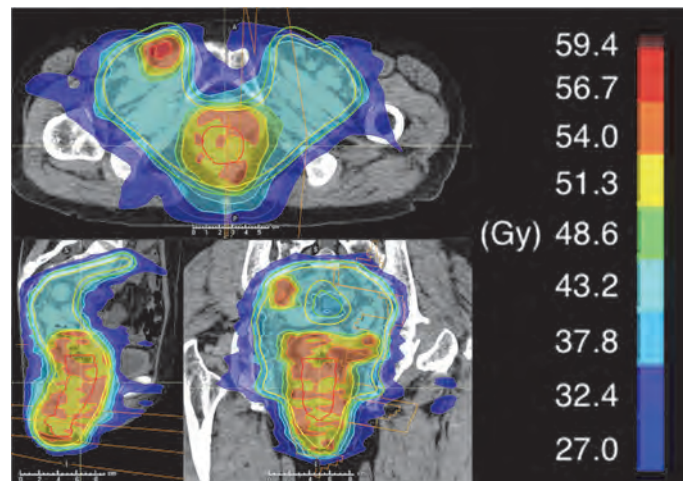


図1：線量分布図(SIB法で54.0Gy/30fr(D50)の例)朱線：

GTV primary、GTV node、赤線：Rectum、黄線：CTV primary + CTV node + CTV subclinical、緑線PTV primary + PTV node + PTV subclinical、暗赤色領域：59.4Gy(処方線量の110%)以上、赤色領域：56.7Gy(105%)、橙色領域：54.0Gy(100%)、黄色領域：51.3Gy(95%)、緑色領域：48.6Gy(90%)、薄水色領域：43.2Gy(80%)、水色領域：37.8Gy(70%)、青色領域：32.4Gy(60%)、紺色領域：27.0Gy(50%)

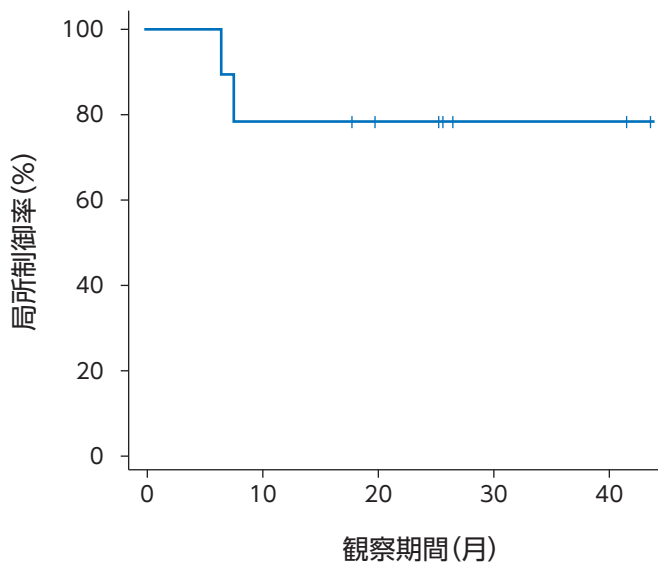


図2 : Kaplan-Meier 曲線による局所制御率

4を認めず、非血液毒性に関しては、Grade 3以上を認めなかった。Elisha T.らの肛門管癌に対する化学放射線治療(5-FU +MMC + RT)の報告¹¹では、IMRT群では、3D-CRT群と比較して、局所制御率や遠隔再発率に有意差がなく、急性期有害事象と晩期有害事象ともに減少したとされている。そのため、今回の有害事象の減少は、5-FUからS-1に置換したこととともに、IMRTによる皮膚や骨盤骨への線量低減の影響も考えられた。

【結語】

S-1 +MMC + RTでの9症例を経験し、従来の5-FU +MMC + RTを用いた根治的放射線療法とともに治療方針の選択の一つとなりえると考えた。

【引用文献】

1. Masaru Takagi, Koh-ichi Sakata, Masanori Someya, Hiroshi Tauchi, Kenta Iijima, Yoshihisa Matsumoto, Toshihiko Torigoe, Akari Takahashi, Masato Hareyama, Masakazu Fukushima. Gimeracil sensitizes cells to radiation via inhibition of homologous recombination. *Radiother Oncol* 2010; 96: 259-266
2. MASAKAZU FUKUSHIMA, KAZUKI SAKAMOTO, MINORU SAKATA, FUMIO NAKAGA W A, HITOSHI SAITO and YU SAKATA. Gimeracil, a component of S-1, may enhance the antitumor activity of X-ray irradiation in human cancer xenograft models in vivo. *ONCOLOGY REPORTS* 2010; 24: 1307-1313
3. Atsuo Takashima, Yasuhiro Shimada, Tetsuya Hamaguchi, Yoshinori Ito, Ayaka Nakano, Kenichi

表5 急性期有害事象

Grade	1	2	3	4
血液毒性(最悪)	2(22%)	2(22%)	5(56%)	0(0%)
血小板減少	5(56%)	1(11%)	2(22%)	0(0%)
好中球減少	0(0%)	2(22%)	5(56%)	0(0%)
非血液毒性(最悪)	3(33%)	6(67%)	0(0%)	0(0%)
下痢	1(11%)	3(33%)	0(0%)	0(0%)
皮膚炎	4(44%)	3(33%)	0(0%)	0(0%)
粘膜炎	5(56%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)

表6 晩期有害事象

Grade	1	2	3	4
非血液毒性(最悪)	2(22%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)
皮膚炎	2(22%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
骨盤骨折	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)

Nakamura, Taro Shibata, Haruhiko Fukuda, Yoshihiro Moriya, Colorectal Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. 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* 2011;41(5):713-717

4. Al B Benson, Alan P Venook, Mahmoud M Al-Hawary, Lynette Cederquist, Yi-Jen Chen, Kristen K Ciombor, Stacey Cohen, Harry S Cooper, Dustin Deming, Paul F Engstrom, Jean L Grem, Axel Grothey, Howard S Hochster, Sarah Hoffe, Steven Hunt, Ahmed Kamel, Natalie Kirilcuk, Smitha Krishnamurthi, Wells A Messersmith, Jeffrey Meyerhardt, Mary F Mulcahy, James D Murphy, Steven Nurkin, Leonard Saltz, Sunil Sharma, David Shibata, John M Skibber, Constantinos T Sofocleous, Elena M Stoffel, Eden Stotsky-Himelfarb, Christopher G Willett, Evan Wuthrick, Kristina M Gregory, Lisa Gurski, Deborah A Freedman-Cass. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16: 874-901.
5. Lisa A. Kachnic, Kathryn Winter, Robert J. Myerson, Michael D. Goodyear, John Willins, Jacqueline Esthappan, Michael G. Haddock, Marvin Rotman, Parag J. Parikh, Howard Safran, and Christopher G. Willett. RTOG 0529: A Phase II 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* 2013; 86: 27-33
6. Se Hoon Park, Young Saing Kim, Junshik Hong, Jinny Park, Eunmi Nam, Eun Kyung Cho, Dong Bok Shin, Jae Hoon Lee, Woon Kee Lee, Min Chung. Mitomycin C plus S-1 as second-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a noncomparative phase II study. *Anticancer Drugs* 2008 Mar;19(3):303-7.
 7. Makoto Tahara, Nozomu Fuse, Junki Mizusawa, Akihiro Sato, Keiji Nihei, Keisuke Kanato, Ken Kato, Kentaro Yamazaki, Kei Muro, Hiromasa Takaishi, Narikazu Boku, Atsushi Ohtsu. Phase I/II trial of chemoradiotherapy with concurrent S-1 and cisplatin for clinical stage II/III esophageal carcinoma (JCOG 0604). *Cancer Science* 2015 ;106: 1414-20
 8. Leonard L Gunderson, Kathryn A Winter, Jaffer A Ajani, John E Pedersen, Jennifer Moughan, Al B Benson 3rd, Charles R Thomas Jr, Robert J Mayer, Michael G Haddock, Tyvin A Rich, Christopher G Willett. 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* 2011; 41: 713-7.
 9. Jaffer A. Ajani, Kathryn A. Winter, Leonard L. Gunderson, John Pedersen, Al B. Benson, Charles R. Thomas, Robert J. Mayer, Michael G. Haddock, Tyvin A. Rich, Christopher Willett. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;16:1914-1921.
 10. M Flam , M John, T F Pajak, N Petrelli, R Myerson, S Doggett, J Quivey, M Rotman, H Kerman, L Coia, K Murray. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2527-39.
 11. Elisha T. Fredman, May Abdel-Wahab, and Aryavarta M.S. Kumar. Influence of radiation treatment technique on outcome and toxicity in anal cancer. *J Radiat Oncol* 2017; 6(4): 413-421.