

医療者がん研修会（第48回）
「もっと知りたい 大腸がん治療」
平成25年9月19日（木）

直腸がんの
放射線治療
をもっと知ってみませんか

広島市民病院放射線治療科

松浦寛司

直腸がん治療における放射線治療の役割

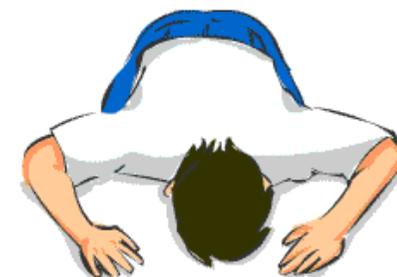
- 外科治療の補助療法

- 術前照射
- 術中照射
- 術後照射

- 外科治療不能な場合の緩和的治療

- 高度進行癌に対する緩和的照射
- 再発，転移に対する緩和的照射

申し訳ございません



放射線治療だけで
治すのは難しいです

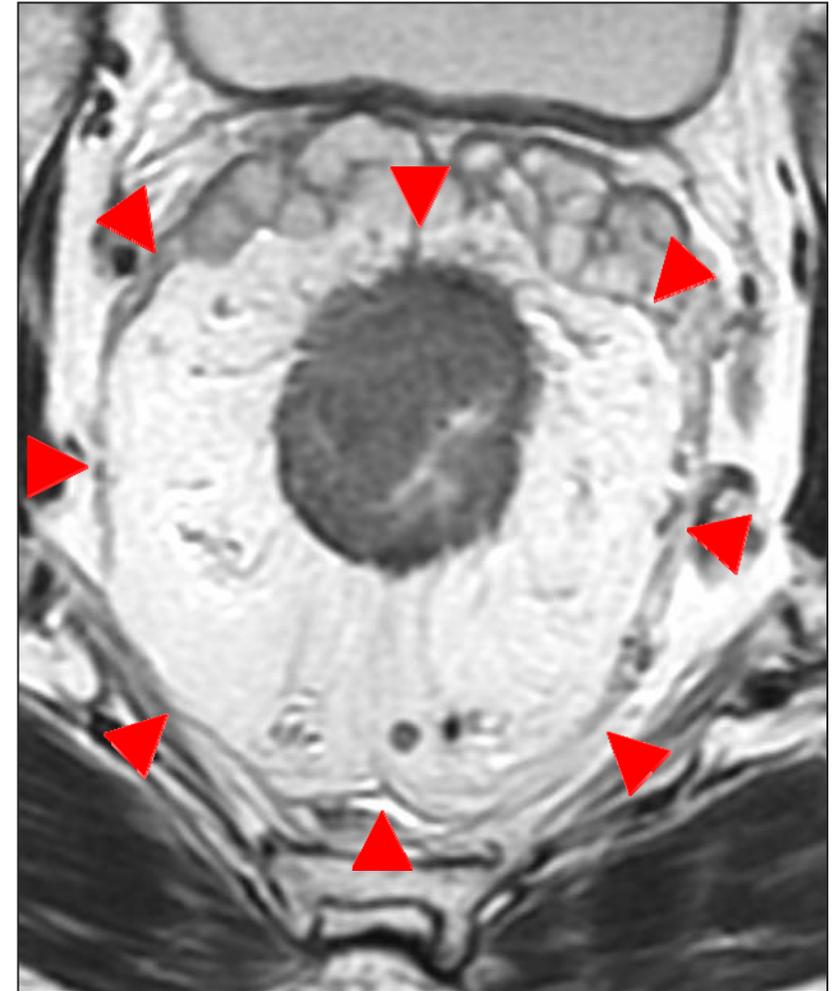
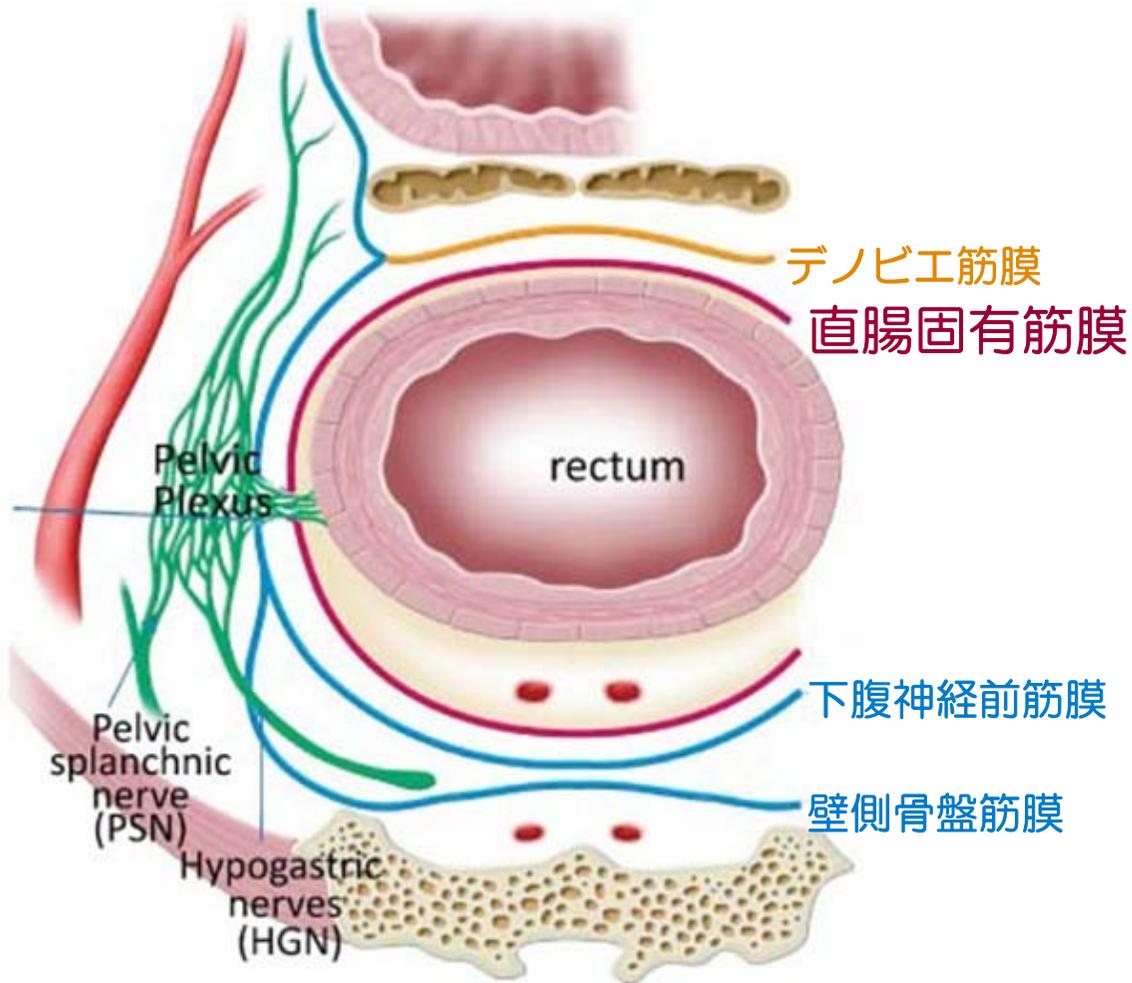
直腸がんの手術治療



- 直腸切除の原則は
 - TME (total mesorectal excision ; 直腸間膜全切除)
 - またはTSME (tumor-specific mesorectal excision)
- 側方郭清の適応基準は
 - 腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側にあり，かつ固有筋層を超えて浸潤する症例

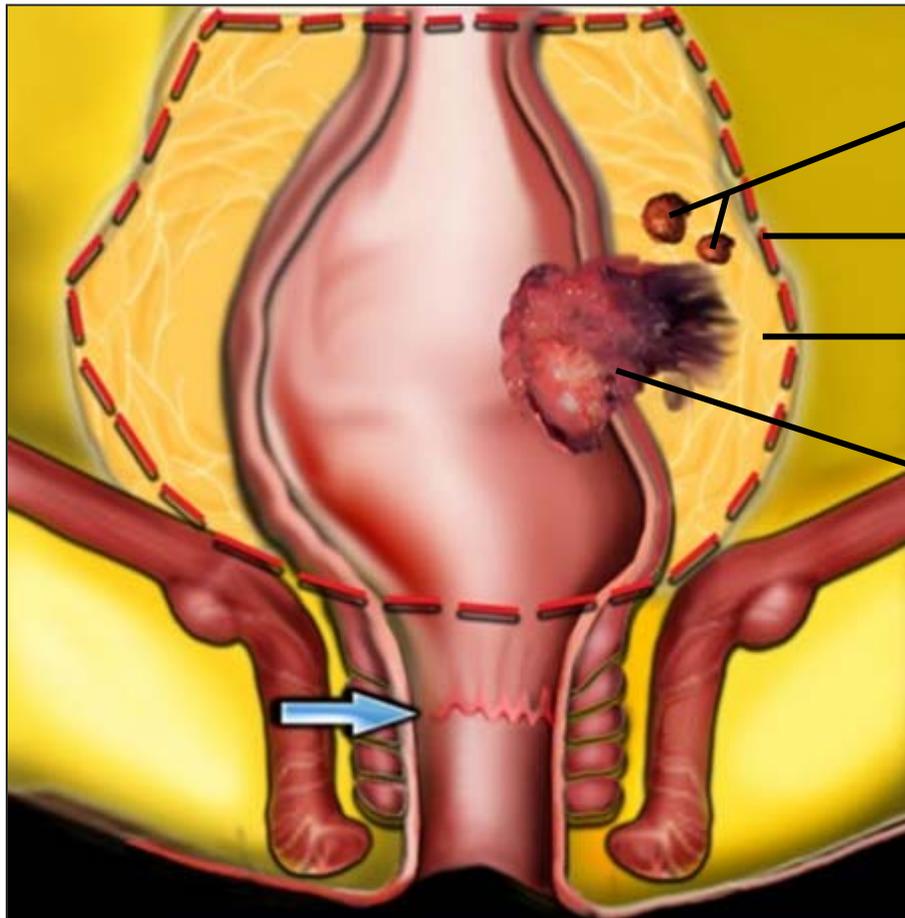
大腸癌治療診療ガイドライン 2010年版より改変引用

直腸間膜



- 直腸間膜とは**直腸固有筋膜**で包まれる直腸周囲の脂肪組織のこと
- 直腸間膜には血管やリンパ節などが含まれる

TME



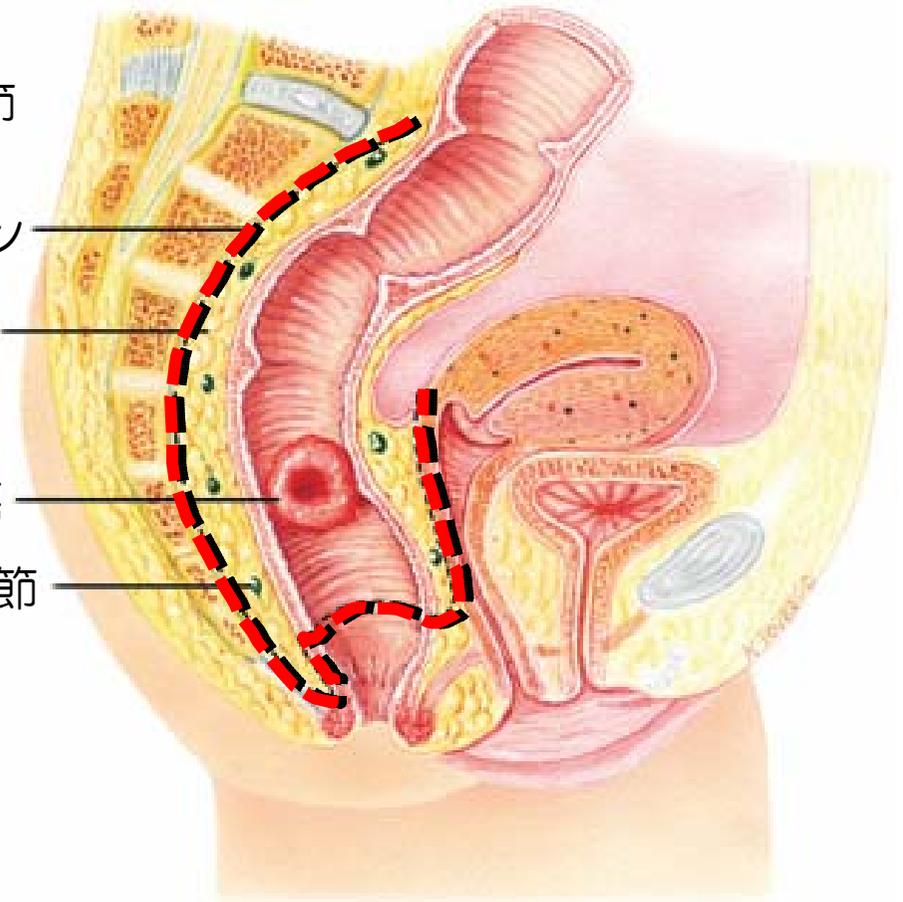
リンパ節

切除ライン

直腸間膜

腫瘍

リンパ節



- TMEとは肛門管直上までの直腸間膜をすべて切除する術式
 - » TMSEとは腫瘍に位置に応じた直腸間膜を部分的に切除する術式

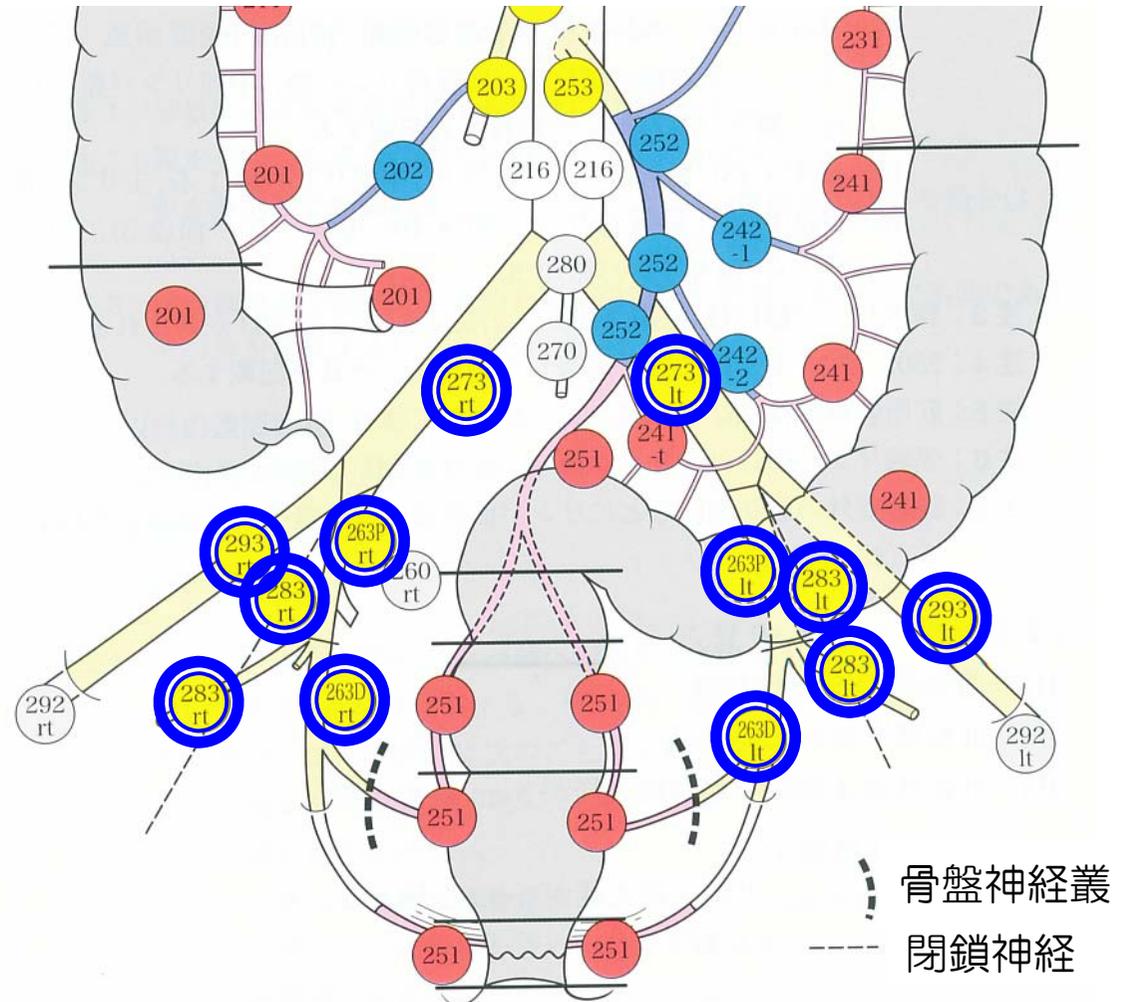
左図は<http://www.radiologyassistant.nl/en/p4b8ea8973928a/rectal-cancer-mr-imaging.html>の図を改変引用

右図は<http://tidsskriftet.no/article/1614835>の図を改変引用

側方郭清

- 側方郭清では以下のリンパ節の郭清（図内の◎）

- 内腸骨末梢リンパ節
- 内腸骨中枢リンパ節
- 総腸骨リンパ節
- 閉鎖リンパ節
- 外腸骨リンパ節



側方郭清

- 適応基準は，腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側にあり，かつ固有筋層を超えて浸潤する症例
 - これらの症例で直腸壁を貫通している癌の側方リンパ節転移率は20.1%であり，この適応のもと側方郭清を行うと，骨盤内リスクは50%減少し，5年生存率が8~9%改善した。
 - 腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側にある癌で直腸間膜内にリンパ節転移を認めた場合，側方リンパ節転移率は27%
 - 側方郭清を行った場合，自律神経を全温存しても排尿機能や男性性機能が障害されることがある。

欧米と日本での 進行下部直腸癌に対する術式の違い



欧米と比べて手術成績は良好で、側方郭清により局所再発率が低いため、補助放射線療法は積極的に行われていない。

TME+側方郭清



側方郭清で局所制御率、生存率の改善は得られず、有害事象が増えるため適応はないと考えられている。

術前CRT→TME

大腸癌治療ガイドライン2014(案)

2013年7月5日開催公聴会資料より

http://www.jscqr.jp/guideline/data/2014_opinion.pdf

直腸間膜全切除(TME)
に補助放射線療法は
必要なのか？

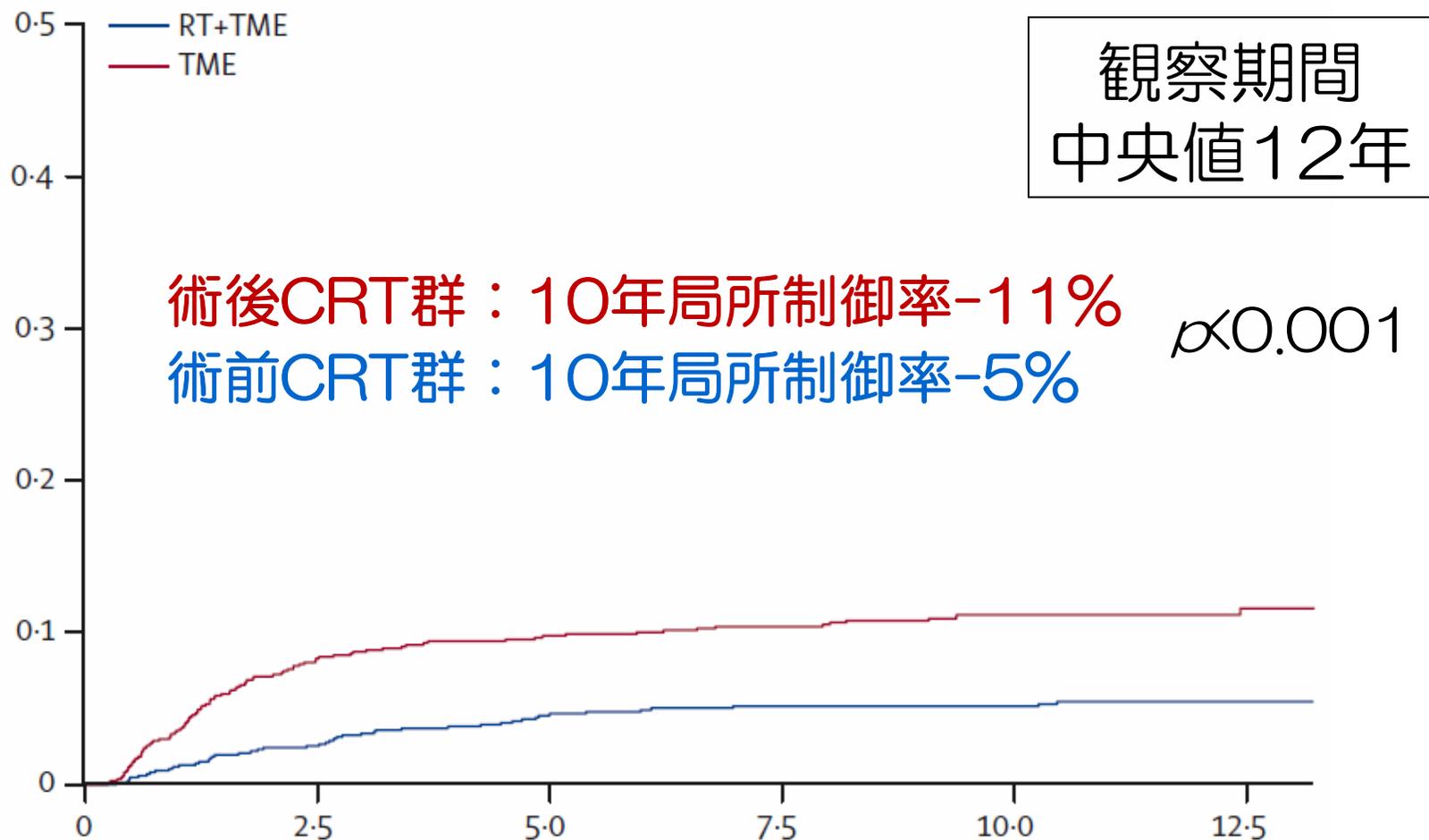
Dutch Colorectal Cancer Groupの無作為化比較試験
術前RT+TME vs. TME単独

	術前RT群	TME単独群	<i>p</i>
2年局所再発率	2.4%	8.2%	<0.001
2年粗生存率	82.0%	81.8%	0.84
術後合併症			有意差なし

放射線治療：5Gy×5回

Dutch Colorectal Cancer Groupの無作為化比較試験 術前RT+TME vs. TME単独

局所再発率



6 放射線療法

改定案

1) 補助放射線療法

・補助放射線療法の目的は直腸癌の局所制御率の向上である。術前照射では、さらに肛門括約筋温存率と切除率の向上が得られることが示唆されている。しかし、生存率の改善に関しては、現時点で補助放射線療法の目的とするだけのエビデンスは存在しない。

2010年版

1) 補助放射線療法

・補助放射線療法の目的は直腸癌の局所制御率の向上、生存率の改善であり、術前照射ではさらに肛門括約筋温存率と切除率の向上も目的とする。
・術前照射は「深達度 cSS/cA 以深または cN 陽性」、術後照射は「深達度 pSS/pA 以深または pN 陽性」、術中照射は外科剥離面陽性(RM+)または剥離面近傍への癌浸潤(RM±)を対象とする。

術前照射と術後照射は
どちらがいいのか？

German Rectal Cancer Study Groupの無作為化比較試験

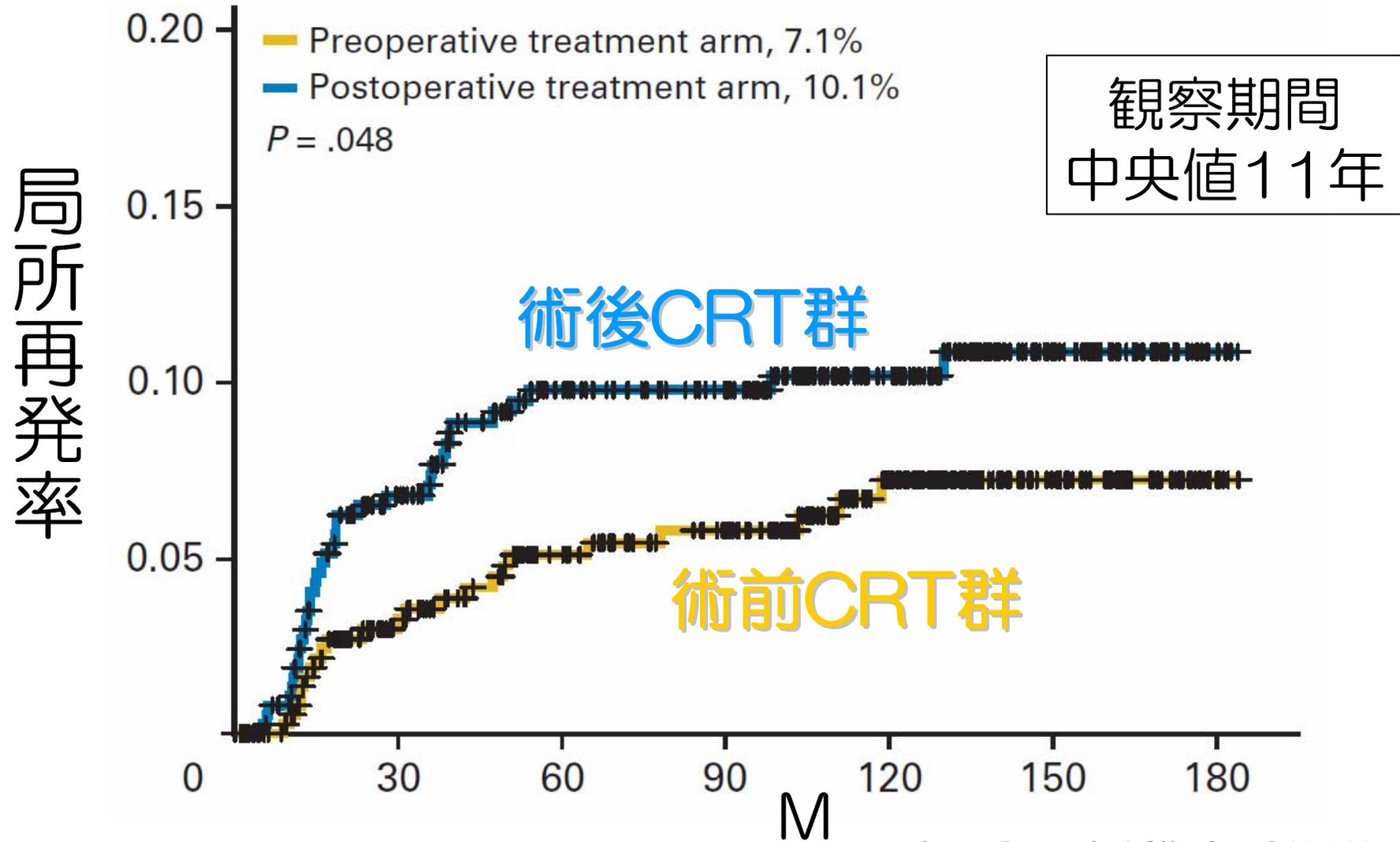
術前CRT vs. 術後CRT

	術前CRT	術後CRT	<i>p</i>
放射線治療完遂率	92%	54%	<0.001
化学療法完遂率	89%	50%	<0.001
5年局所再発率	6%	13%	0.006
5年粗生存率	76%	74%	0.80
肛門温存率	39%	19%	0.004
急性障害G3/4	27%	40%	0.001
晚期障害G3/4	14%	24%	0.01

放射線治療：1.8Gy×28回，化学療法：5-FU

German Rectal Cancer Study Groupの無作為化比較試験

術前CRT vs . 術後CRT



術後放射線療法と比較した場合の 術前放射線療法の利点

- 腫瘍容積の減少（Down staging）
 - CRM陽性リスクの軽減
 - 切除率の向上
 - 温存手術の適応拡大
 - 肛門括約筋温存率の向上
 - 側方郭清の省略
- 放射線感受性細胞の割合が高い。
 - 術後は局所血流が低下し，残存腫瘍細胞が低酸素状態となり放射線感受性が低くなる。
- 副作用の軽減
 - 術後は癒着や血流障害のため腸管などの副作用が高くなる。

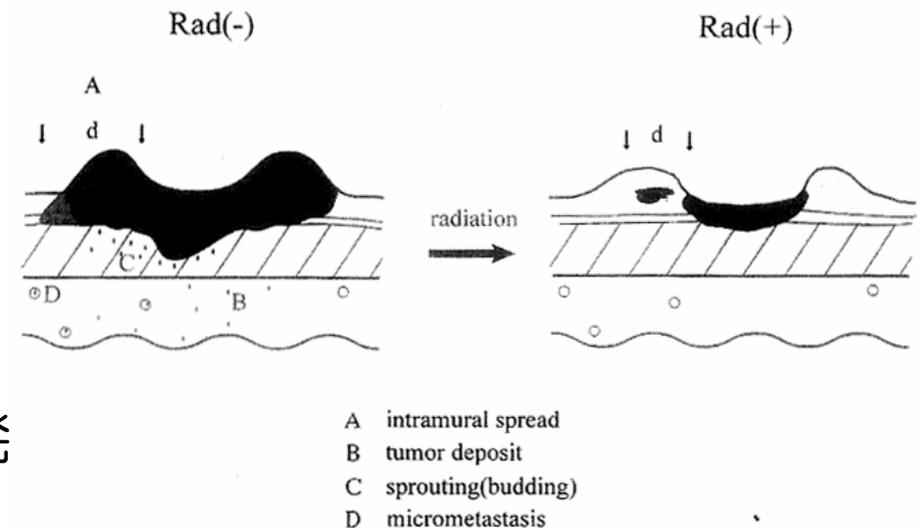
術前放射線療法 of 病理組織学的検討

- 対象：進行下部直腸癌94例（T2/3/4）
- 術前照射群と手術単独群の病理組織所見を検討

	術前照射群	手術単独群	<i>p</i>
壁在進展距離 (mm)	0.37	2.87	0.001
衛星結節	0%	20%	0.018
浸潤先進部の簇出	0%	36%	0.0009
微小リンパ節転移	8%	44%	0.0037

術前放射線療法の病理組織学的検討

- 壁在進展距離の短縮
 - 肛門側断端陽性リスクの軽減
- 腫瘍浸潤先進部の簇出退縮
 - CRM陽性リスクの軽減
- 微小な衛星病変の消失
 - 主病巣から離れた部位での再発リスク軽減
- 微小リンパ節転移の消失
 - リンパ節転移のリスク低下



改定案

CQ 17:

直腸癌に対する術前化学放射線療法は有効か？

欧米においては直腸癌に対する術前化学放射線療法は、TME単独と比較して局所再発率を低下させるが、生存率の改善には寄与しないことが報告されている。欧米と術式が異なる本邦においては、腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側にある直腸癌に対する術前化学放射線療法の有用性は確立していない。(推奨度・エビデンスレベル1 B)

2010年版

CQ 17: 直腸癌に対する術前化学放射線療法の意義

推奨カテゴリー C

欧米では直腸癌に対する術前化学放射線療法が標準的治療に位置づけられているが、本邦では有効性と安全性を示すエビデンスが乏しい。適正に計画された臨床試験として実施することが望ましい。

改定案

CQ 18: 切除不能な局所進行・局所再発直腸癌に対する化学放射線療法は有効か？

- ① 治療の腫瘍縮小効果によってはR0切除可能になると判断される局所進行・局所再発直腸癌に対しては、**切除を指向した化学放射線療法が放射線単独療法よりも推奨される。**(推奨度・エビデンスレベル1B)
- ② 症状緩和を目的とする場合には、化学放射線療法も考慮される。(推奨度・エビデンスレベル1C)

2010年版

CQ 18: 切除不能な局所進行・局所再発直腸癌に対する化学放射線療法

推奨カテゴリー C

切除不能と判断される局所進行・局所再発直腸癌に対しても、R0 切除による治癒を指向した化学放射線療法の適応を検討する。

最近の術前CRTの話題

オキサリプラチンを含んだ 直腸がん術前CRTの比較臨床試験

	Italy 		Germany 		France 		USA 	
	CAO/ARO/AIO-04		STAR-01		ACCORD 12/0405		NSPAB R-04	
症例数	1236		747		598		1608	
照射	50.4Gy		50.4Gy		50Gy	45Gy	50.4Gy	
化学療法	FU	FU +OXA	FU	FU +OXA	CAPE	CAP +OXA	FU or CAPE	FU or CAPE +OXA
病理学的 CR率	17%	14%	16%	16%	14%	19%	19%	21%
	p=0.04		p=0.90		p=0.09		p=0.46	
Grade 3/4 有害事象	20%	23%	8%	24%	11%	25%	7%*	15%*
			p<0.001		p<0.001		p<0.0001	

*下痢のみ

日本発の日本で使える抗癌剤を用いた日本の臨床試験

S-1+CPT-11 同時併用術前CRT

- 北里大学
- 対象症例：67例（T3：56例，T4：11例）
- 放射線治療
 - 直腸に局限した照射野（予防照射なし）
 - 1回1.8Gy，全25回，総線量45Gy
- 結果
 - 病理学的CR（癌細胞が完全に消失）：34.7%
 - 有害事象
 - G3白血球減少：4.5%
 - G3好中球減少：4.5%
 - G3血小板減少：1.5%
 - G3下痢：4.5%
 - G4有害事象：0%

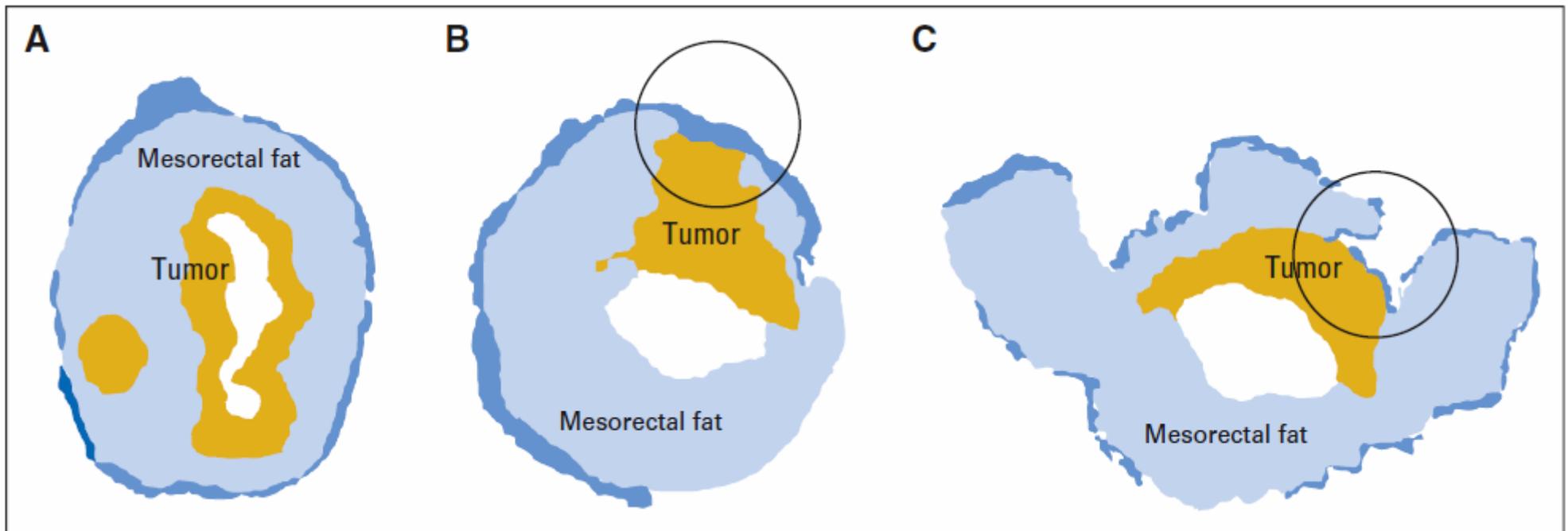
進行下部直腸癌に対する
術前照射の実際

術前照射に期待される効果

- 断端陽性（CRM陽性）リスクの低減
 - － 局所制御率向上
- 側方リンパ節転移の抑制
 - － 予防的な側方リンパ節郭清の省略
 - － 側方郭清による排尿機能，性機能障害の回避
- 肛門括約筋温存手術率の向上
 - － 人工肛門回避による患者QOLの維持

Circumferential resection margin (CRM ; 外科的剥離断端)

- CRMは癌深達度が最も深い部分と直腸周囲の切除された軟部組織の剥離面との間が最も隣接する剥離端
- CRM陽性は断端距離が1mm以下と定義されている
- CRM陽性は局所再発のより強力な予測因子



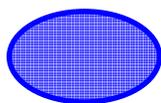
直腸がんのリンパ節転移頻度

- 直腸間膜内リンパ節：87%



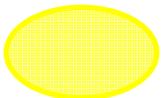
- 直腸傍リンパ節

- 上方のリンパ節：56%



- 下腸管膜幹リンパ節
- 下腸間膜根リンパ節

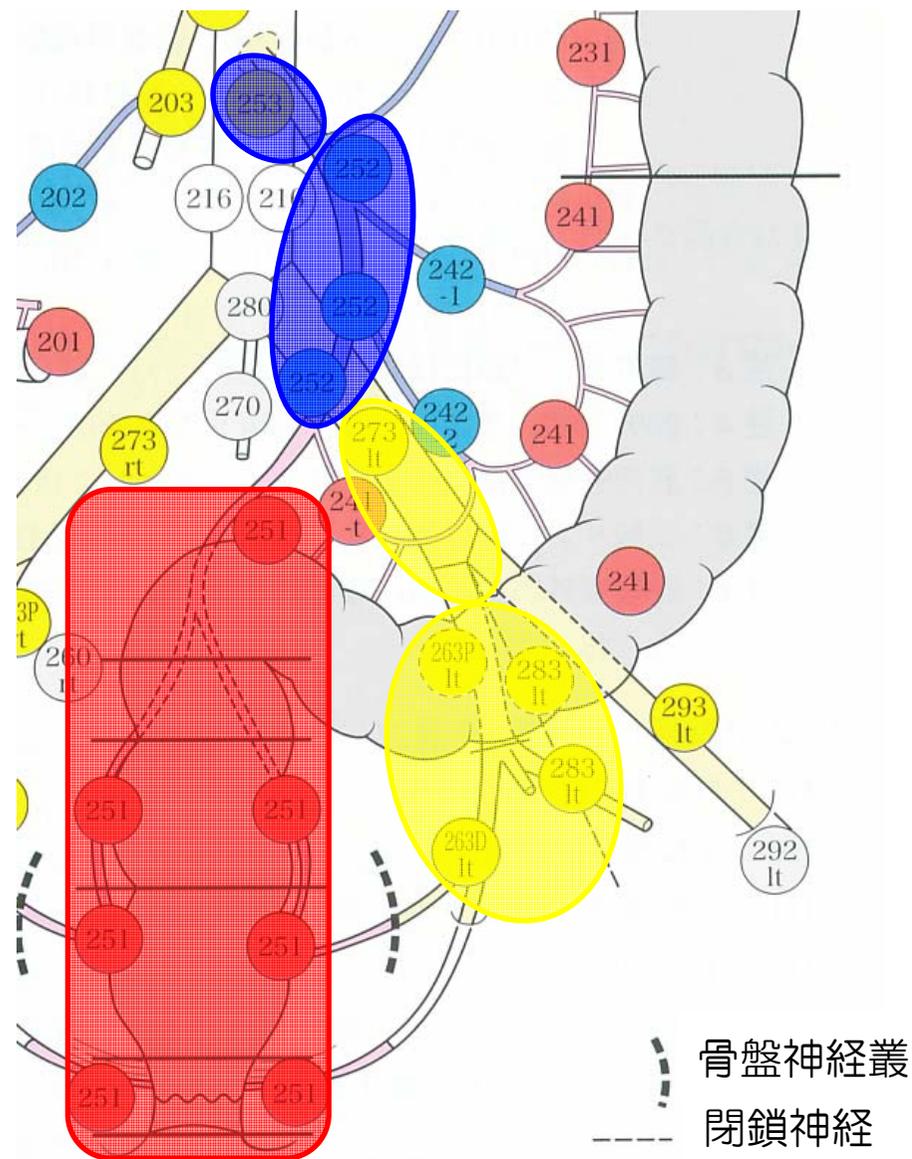
- 側方のリンパ節：27%



- 内腸骨リンパ節
- 閉鎖リンパ節
- 総腸骨リンパ節

- 外腸骨リンパ節：9%

- 鼠径リンパ節：2%



側方リンパ節転移頻度

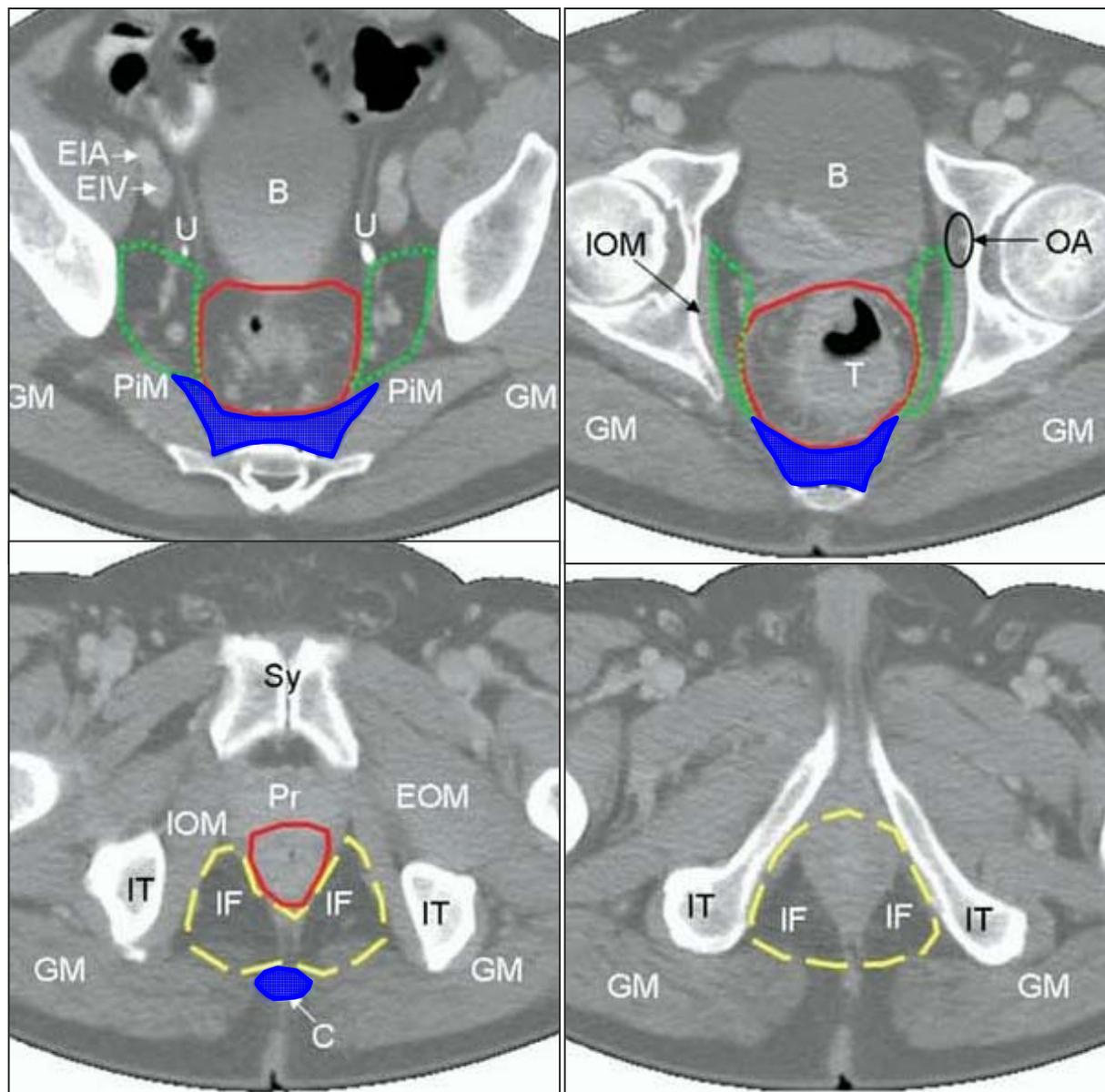
- 10施設（日本の8施設を含む）2187症例での評価
- 側方リンパ節転移陽性率は全症例の13%
 - » リンパ節転移陽性症例の27%
- サブ解析では
 - T1-2症例：5%
 - **T3症例：14%**
 - **T4症例：15%**
 - 上部直腸：5% ※外腸骨リンパ節転移は3%
 - **下部直腸：13%** ※外腸骨リンパ節転移は5%

腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側にあり直腸壁を貫通している癌の側方リンパ節転移率：20.1%

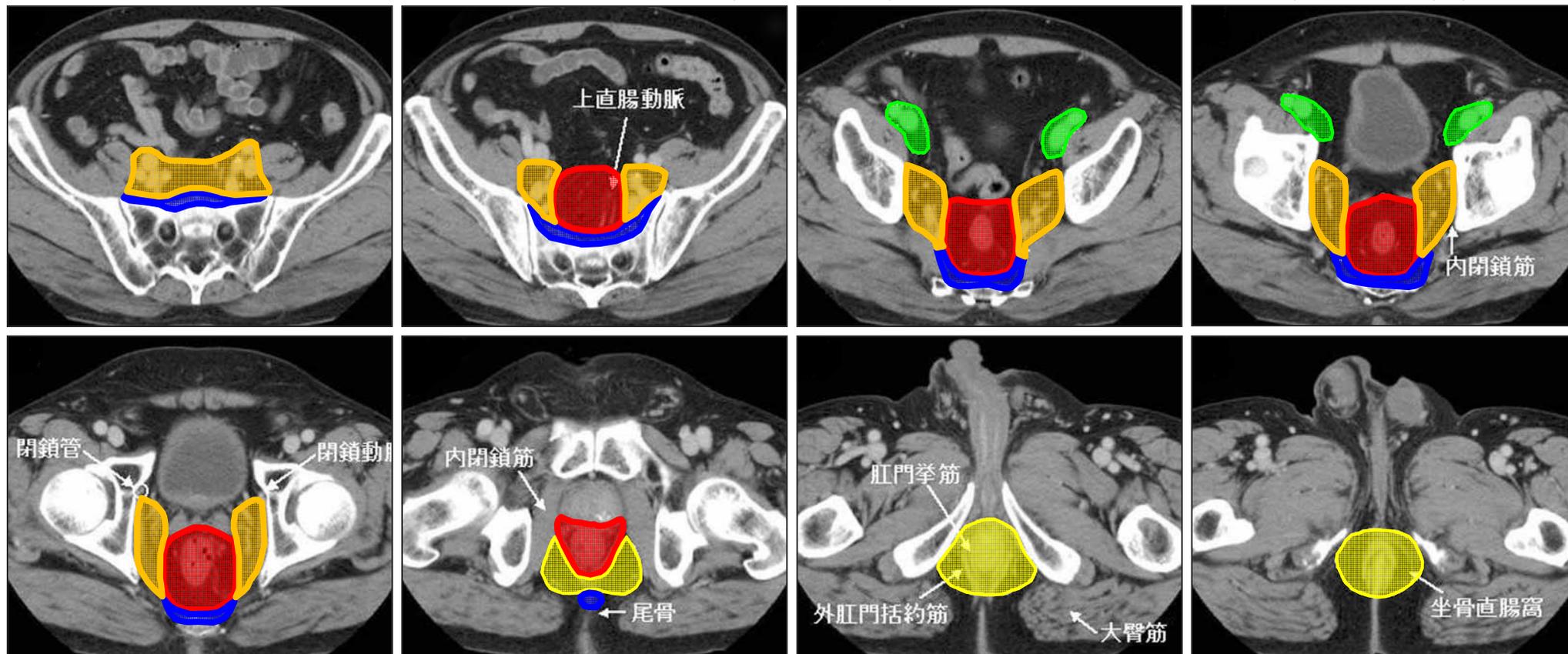
		症例数	側方郭清 症例数	側方郭清 率	側方転移 陽性症例数	側方転移率 (対全症例)	側方転移率 (対側方郭清 症例)
RS	sm	124	0	0	0	0.0%	0.0%
	mp	127	6	4.7%	0	0.0%	0.0%
	ss/a ₁	316	24	7.5%	0	0.0%	0.0%
	se/a ₂	177	8	4.5%	0	0.0%	0.0%
	si/ai	32	14	43.8%	1	3.1%	7.1%
	計	776	52	6.7%	1	0.1%	1.9%
Ra	sm	138	5	3.6%	0	0.0%	0.0%
	mp	149	18	12.1%	0	0.0%	0.0%
	ss/a ₁	230	58	25.2%	4	1.7%	6.9%
	se/a ₂	181	59	32.6%	7	3.9%	11.9%
	si/ai	15	8	53.3%	0	0.0%	0.0%
	計	713	148	20.8%	11	1.5%	7.4%
RaRb+Rb	sm	234	37	15.8%	2	0.9%	5.4%
	mp	372	218	58.6%	20	5.4%	9.2%
	ss/a ₁	350	230	65.7%	28	7.7%	12.2%
	se/a ₂	412	319	77.4%	75	18.0%	23.5%
	si/ai	59	48	81.4%	17	28.8%	35.4%
	計	1,427	852	59.7%	142	9.8%	16.7%

直腸がんの術後局所再発部位

- 骨盤後部：49% 
 - 局所再発症例の1/2がここ
 - 仙骨前面のスペース
 - 仙骨神経，下下腹神経叢が含まれる
- 骨盤側方：21%
 - 骨盤側壁
- 骨盤前部：17%
 - 直腸間膜より前方
- 骨盤下部：12%
 - 内外肛門括約筋，坐骨直腸窩が含まれる



下部直腸がんに対する術前照射における標的体積



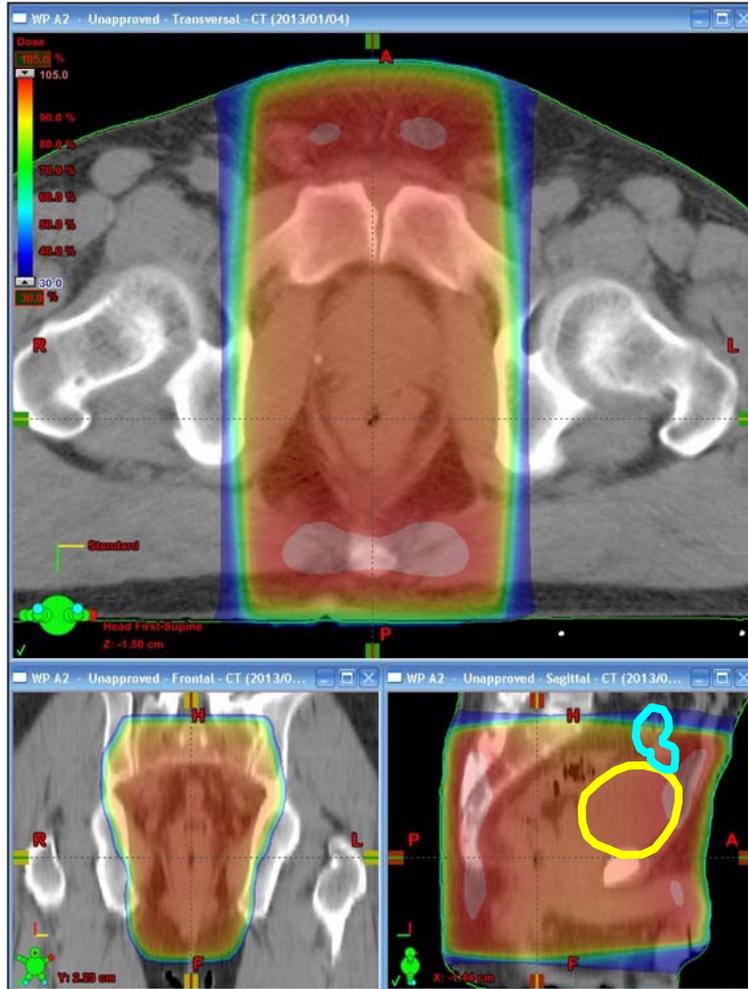
			T3	T4
	直腸間膜 (mesorectum)	: 原発・傍直腸リンパ節	○	○
	仙骨前面	: 局所再発好発部位	○	○
	内腸骨リンパ節領域	: 側方郭清されるリンパ節 (外腸骨リンパ節除く)	○	○
	外腸骨リンパ節領域	: 腹側臓器浸潤を認めるT4症例の場合に含める		○
	骨盤下方	: 肛門括約筋浸潤症例, APRが必要な症例で含める	△	△

術前CRT+肛門括約筋温存手術の問題点

- 術前CRT+肛門括約筋温存手術（ISR）では
 - － 形態温存は可能でも機能温存は難しいかも. . .
 - ISR単独群と比べて術前CRT群の肛門機能は有意に低い。
» Ito M, et al. Dis Colon Rectum 52:64-70, 2009
 - 肛門が残せても便失禁が生じたり，パッドが必要となるようでは患者のQOLが高いとは言えない。
- 現在の効果判定モダリティでは
 - － 肛門側壁在進展距離の短縮を寸分の狂いなく評価可能か？
 - 肛門側切除マージンをどこまで小さくできるかどうかを確実に判定することはまず無理

照射方法

前後対向2門



前後左右4門



前後対向2門照射では小腸，膀胱に標的体積と同等の線量が照射されるため，有害事象回避の観点から3門照射あるいは4門照射で治療を行う。

当院での術前照射症例

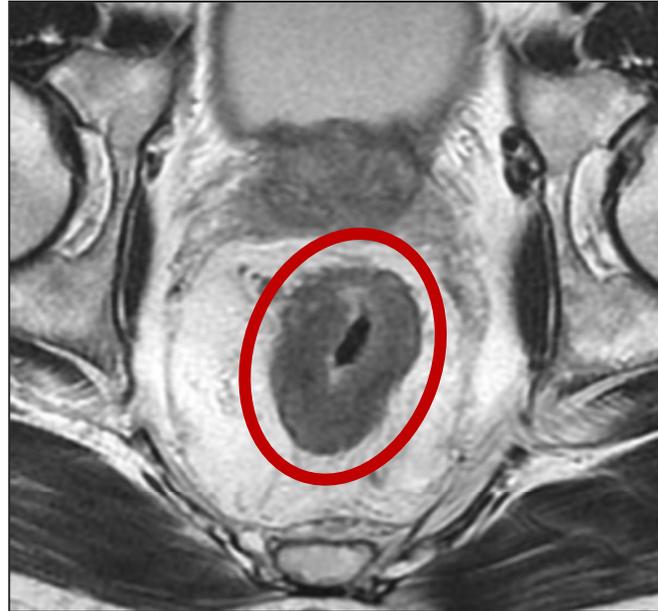
- 65歳，男性
- 下部直腸がん（adenocarcinoma）
 - 癌取扱規約：A N3 M0; stage IIIB
 - UICC分類：T3N2aM0; stage IIIB
 - 下部直腸に3/4周性の2型腫瘤を認め，腫瘍下端は一部歯状線に接する
 - 直腸傍リンパ節，内腸骨末梢リンパ節腫大あり

当院での術前照射症例

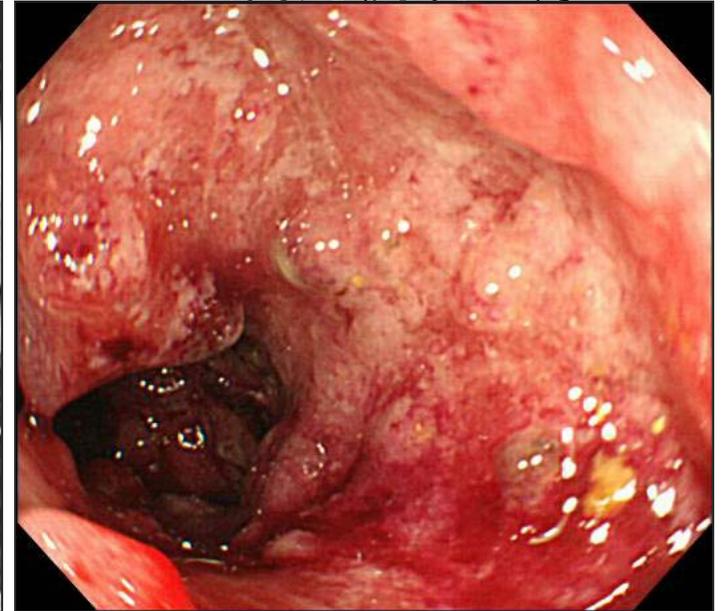
MRI T2強調矢状断像



MRI 造影T1強調水平断像

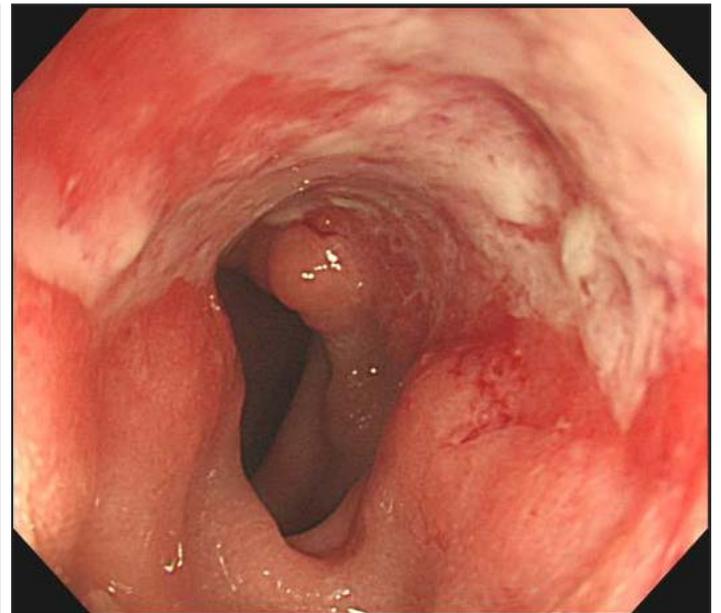
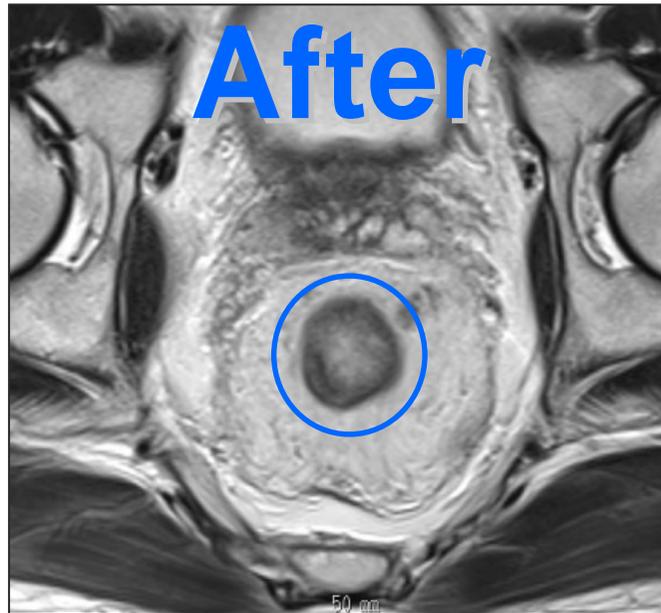
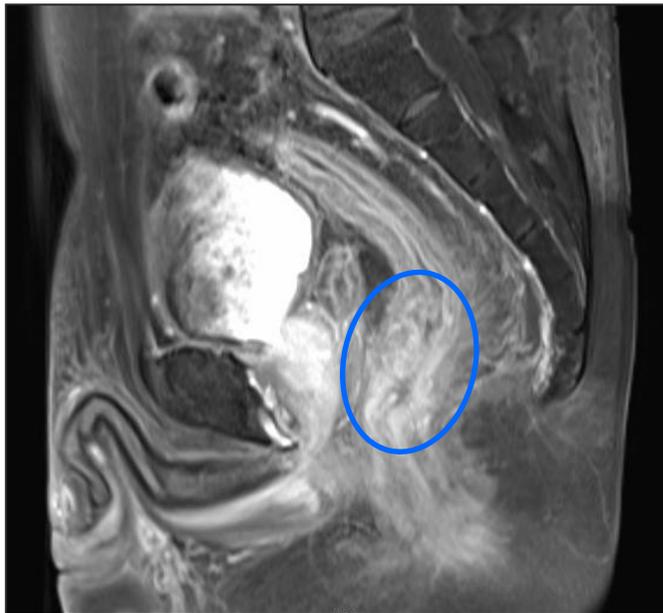
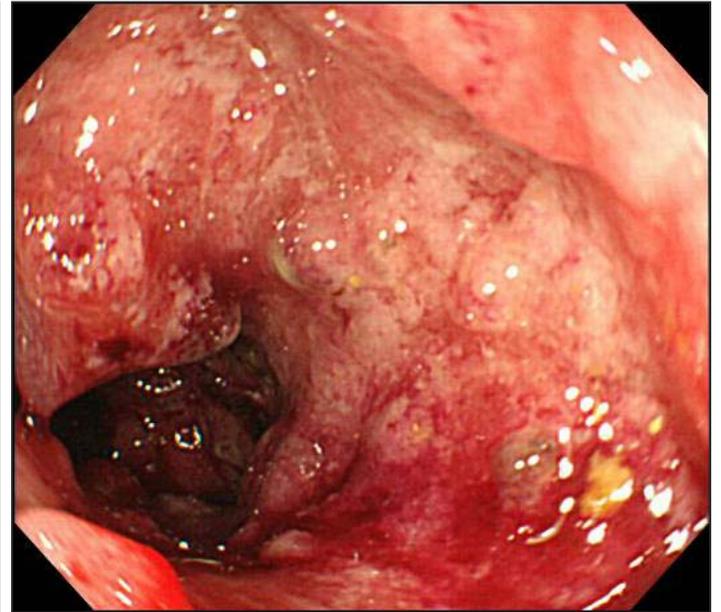
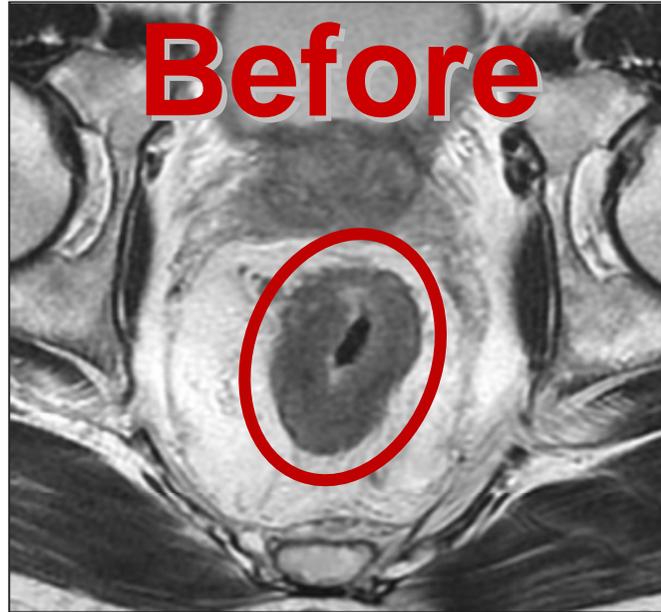
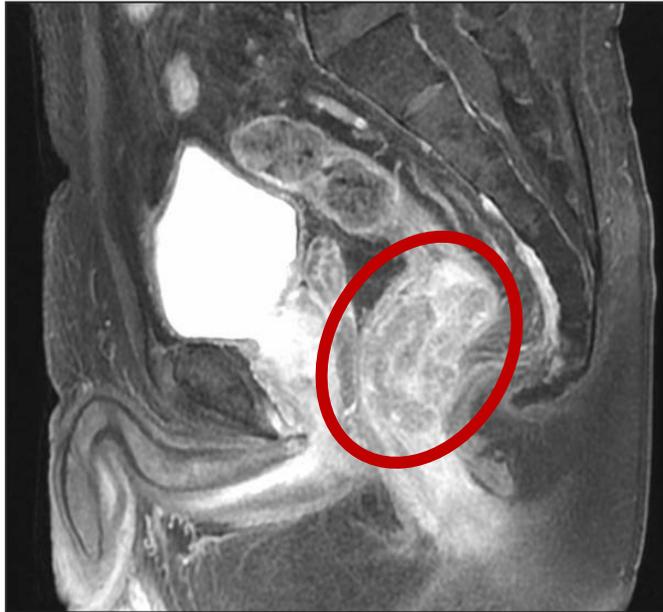


大腸内視鏡画像



当院での術前照射症例

- 術前化学放射線療法
 - 放射線治療
 - 4門照射にて45Gy/25回（1回1.8Gy）
 - 化学療法
 - CPT-11/TS-1
 - » G3白血球減少にて予定された2コースの治療は完遂できず
- 手術治療
 - 腹会陰式直腸切断術＋D3 (prxD3+latD3)
 - PMO, DMO, RMO, RO, Cur A



当院での術前照射症例

- 病理所見
 - 組織学的効果判定：Grade2（かなりの効果）
 - pMP, ly1, v0, n(-), pPMO, pDMO, pRMO
 - 固有筋層に及ぶ潰瘍形成あり，同部筋層内において残存する腺癌巣を散在性に認める



ご清聴ありがとうございました



広島市立広島市民病院放射線治療科

<https://www.facebook.com/radonc.hiroshima.city.hosp.jp>