

最新の重粒子線がん治療の成果：頭頸部癌

Carbon ion radiotherapy for head and neck cancer



小藤昌志

Masashi Koto

放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院

◎頭頸部領域のがん治療では、根治性はもとより機能や整容性の維持が重要な治療選択因子となるため、放射線治療はとくに期待される治療法である。頭頸部の固形悪性腫瘍としては扁平上皮癌がもっとも多いが、放射線治療や化学療法の感受性が比較的良好であり、近年化学放射線治療の発展により治療成績の向上がみられる。その一方で、扁平上皮癌以外の悪性腫瘍の多くは放射線治療抵抗性であり、手術困難あるいは手術拒否の場合、根治が期待できる治療法はないのが現状である。通常の放射線(X線)と比較して高い生物学的効果と線量集中性を併せもつ重粒子線治療は、これら放射線抵抗性腫瘍に対して機能温存をはかりつつ根治をめざすことが可能である。これまでに腺様囊胞癌、悪性黒色腫、肉腫、脊索腫などの非扁平上皮癌に対して有望な治療成績を示してきた。本稿ではこれら疾患の治療成績、また今後の課題について概説する。

Key word

重粒子線治療、炭素イオン線治療、頭頸部悪性腫瘍、非扁平上皮癌

頭頸部腫瘍に対する重粒子線治療の適応と変遷

頭頸部にはさまざまな臓器が存在するため機能温存が可能な放射線治療が期待される領域である。頭頸部領域の悪性固形腫瘍でもっとも多い組織型は扁平上皮癌であり、これらは咽頭、喉頭、口腔に好発する。扁平上皮癌は放射線(X線)治療に対する感受性が比較的良好であり、また近年では化学療法を併用した化学放射線治療の進歩によりその治療成績は大きく向上している^{1,2)}。

しかし頭頸部領域からは、扁平上皮癌以外にも唾液腺由来の腺様囊胞癌や腺癌、粘膜悪性黒色腫、肉腫、脊索腫といった多彩な組織型の腫瘍が発生する。これら腫瘍は、放射線治療や化学療法に抵抗性のことが多く、手術非適応となった場合、有効な治療法がない。そのため、著者らはこれら非扁平上皮癌を中心に、重粒子線による臨床試験を開始した。重粒子線治療の優れた線量集中

性により通常の放射線治療より短期間での治療が可能と考え、臨床試験ではまず最適な照射スケジュールが決められた。治療は18回/6wkのスケジュールで開始され、安全性を確認後、16回/4wkのより短期のスケジュールへ移行し、併せて線量増加試験が行われた³⁾。この試験の結果、64.0 Gy equivalent(GyE)、あるいは57.6 GyE/16回/4wkが頭頸部悪性腫瘍の至適線量とされ、現在この線量分割を用いた治療が行われている。

しかし、長期に経過を見るなかで、肉腫についてはこれら線量では局所制御が不良であることが明らかになり、現在は線量を70.4 GyE/16回/4wkに増加させている⁴⁾。粘膜悪性黒色腫については64.0 GyE、あるいは57.6 GyE/16回/4wkの線量で期待した局所制御が得られたものの、遠隔転移によって生存率の著しい低下がみられた⁵⁾。そのため、現在は化学療法(DAV療法：dacarbazine, nimustine, vincristine)の同時併用を原則行って

いる。また、頭蓋底原発の腫瘍(脊索腫など)は臨床試験が別途行われ、現在は 60.8 GyE/16 回/4wk のスケジュールでの治療が行われている。

重粒子線治療の実際

口腔内補綴物などの金属は重粒子線の飛程に大きな誤差を生む原因となる。治療計画 CT 上で腫瘍とこれら金属が同一平面上に含まれる可能性がある場合、まずこれら金属の除去を行い非金属製の素材で置き換える処置を行う。また、副鼻腔から咽頭レベルの腫瘍では、顎関節の安定やスペーサーとしてマウスピースの作製を行っている。頭部から鎖骨付近までの固定具を作製した後、治療計画 CT を撮影し、ターゲットの入力を行っている。Gross tumor volume(GTV)の入力は、直前に撮影された MRI や PET 画像を治療計画 CT 画像に fusion して行っている。

また、鼻腔、咽頭の内視鏡の所見もターゲット入力には欠かせない。とくに悪性黒色腫では腫瘍性病変以外にも黒色斑が広範に広がっていることがあり、ターゲット入力に際して内視鏡所見は必須である。Clinical target volume(CTV)1 としてまず広めのターゲットを設定する。組織型に応じて近接する構造を含めたり近接する神経走行領域を含める。この領域に 36~40 GyE の線量投与し、その後、CTV2 を GTV に一定のマージンを取って作製し、残りの線量を投与している。

治療時は毎回 2 方向からの透視で位置決めを行っており、2 mm 以内(実際は 1 mm 以内の精度)での治療が行われているため、PTV マージンは数 mm としている。線量は照射野中心で処方され、PTV の辺縁線量が 90% 以上となるように投与されている。重粒子線治療は腫瘍への線量集中性が良好であるが、より周囲臓器の線量を低減するために 2 門以上の多門照射を行っている。危険臓器の線量制限として脳幹、脊髄は、最高線量 30 Gy、視神経、視交叉は最高線量 40 Gy としている。しかし、患側視神経の線量については、腫瘍線量との兼ね合いで制限を守れない場合は高線量を許容している。

治療成績

1. 頭頸部腫瘍

頭頸部領域の疾患の組織型、発生部位は多岐にわたる。これまでの治療症例を組織型別にみると多い順に悪性黒色腫、腺様囊胞癌、肉腫、腺癌などとなっている。また、発生部位別にみると多い順に鼻副鼻腔、口腔、咽頭、唾液腺などである。今回組織型別に最新の治療成績を示す。

① 粘膜悪性黒色腫……粘膜悪性黒色腫は放射線抵抗性で唯一の根治的治療法は手術療法であり、放射線治療の意義は明らかではない。しかし、たとえ手術可能であっても、文献的には 5 年生存率が 20~45% と予後はきわめて不良である^{6,7)}。放射線医学総合研究所(以下、放医研)ではこの疾患に対してまず重粒子線治療単独での治療を開始し、102 例がこのプロトコールで治療された。5 年局所制御率は 80% が得られたが、全生存率は 35% と満足な成績ではなかった。局所制御に比べて全生存率が低い理由のひとつは治療後比較的早期に出現する遠隔転移であった。そのため 2001 年よりは DAV 療法と重粒子線治療の同時併用+補助療法を行っている。DAV 療法は 1 クール 5 日間で 4 週間のインターバルを空け、可能であれば 5 コース行っている。これまでに 116 例がこのプロトコールで治療され、5 年局所制御は 80% と著変ないが、5 年全生存率は 50% に向かっている(表 1)。代表的な治療症例を図 1 に示す。

② 腺様囊胞癌……腺様囊胞癌はおもに頭頸部領域の唾液腺から発生する腺癌系の腫瘍である。臨床的には神経走行に沿って進展し、遠隔転移のリスクは高いが、リンパ節転移の頻度は 5~10% 程度と低い。標準治療は、手術+放射線治療であり、手術で完全切除がなされた症例の術後放射線治療の局所制御、生存率は良好で、それぞれ 94%, 77% との報告がある⁸⁾。しかし、放射線治療単独症例の成績は不良であり、少数例の報告ではあるが 5 年局所制御率は 27~56%，5 年生存率は 24~57% と報告されている^{8,9)}。当院では 1997~2013 年に 185 例の局所進行頭頸部腺様囊胞癌(遠隔転移、広範なリンパ節転移のない症例)に対して 64.0 GyE/16 回あるいは 57.6 GyE/16 回での重粒子線治療を施行した。この症例を T 分類で

表 1 粘膜悪性黒色腫の治療法による治療成績の比較

著者	治療法	症例数	病期*：症例数	局所制御率	3年全生存率	5年全生存率
Owens ⁶⁾	手術	20	—	50% (5年)	65%	45%
	手術±X線	24		50% (5年)	58%	29%
Temam ⁷⁾	手術±X線	69	I / II / III : 52/17/0	46%	—	20%
放医研	重粒子線+化学療法	116	I / II / III : 116/0/0	80% (5年)	65%	50%

* I : 局所, II : 局所+所属リンパ節, III : 局所+遠隔転移.

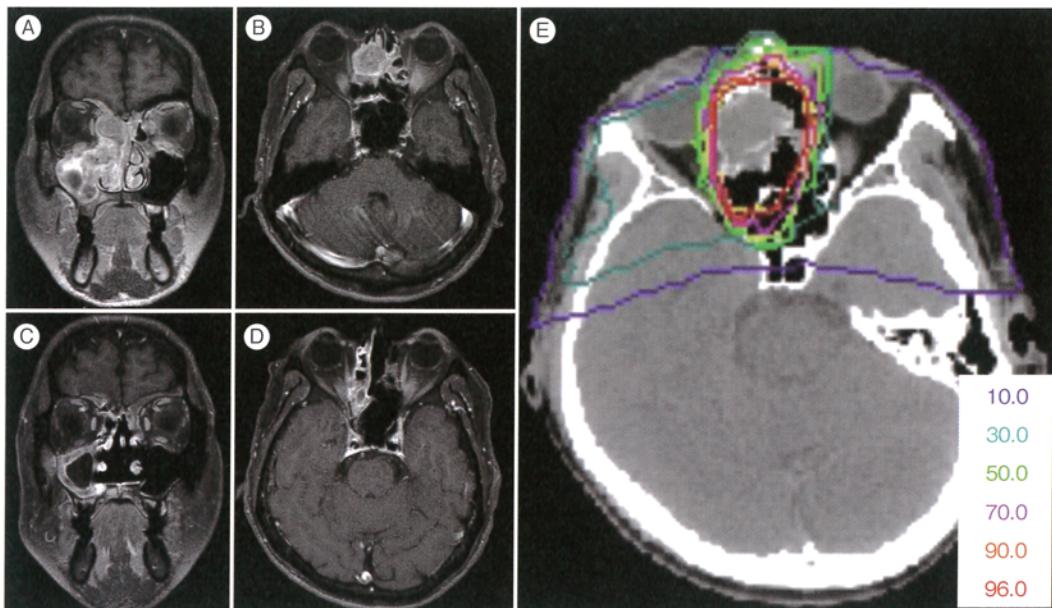


図 1 50歳代男性、右鼻腔原発の粘膜悪性黒色腫

腫瘍は前頭蓋窓、眼窓、篩骨洞、上頸洞に進展していた。57.6 GyE/16回の重粒子線治療と化学療法(DAV療法)を施行。治療後5年経過しているが、嗅覚障害以外めだった有害事象なく、無病生存中である。

A: 治療前造影MRI(冠状断像), B: 治療前造影MRI(横断像), C: 治療後5年の造影MRI(冠状断像), D: 治療後5年のMRI(横断像), E: 篩骨洞レベルの線量分布(数字は処方線量に対する%線量)。

分けるとT1-3の症例が36例(20%), T4あるいは手術後再発症例が149例(80%)を占めた。全症例の5年局所制御率、全生存率はそれぞれ75%, 74%であった。手術可能であるT1-3症例の5年局所制御率、全生存率はそれぞれ85%, 94%，そしてT4あるいは手術後再発症例の5年局所制御率、全生存率はそれぞれ72%, 69%と良好な成績が得られている(表2)。

③ 肉腫……頭頸部領域の肉腫はまれで、全骨軟部肉腫の10%以下、全頭頸部悪性腫瘍の1%程度の頻度である。治療法としては手術、化学療法、放射線治療を組み合わせた集学的な治療が行われる。しかし、肉腫の放射線感受性は不良であり、

化学療法についても頭頸部の肉腫では体幹部ほど有効性が明らかではない。そのため、切除困難な肉腫の局所制御、生存率は不良である^{10,11)}。当初、頭頸部肉腫に対する重粒子線治療は他の悪性頭頸部腫瘍と同様、64.0 GyEあるいは57.6 GyE/16回の治療スケジュールで行われていた。しかし、5年局所制御率は24%と満足されるものではなかった。その後、線量増加試験を実施し、最終的に70.4 GyE/16回まで線量増加を行った。このプロトコールで2013年までに50例が治療された。骨肉腫が17例ともっと多く、その他は多彩な組織型である。全例の5年局所制御率は74%，全生存率は54%であった(表3)。腫瘍体積が100 mL

表 2 腺様囊胞癌の治療法による治療成績の比較

著者	治療法	症例数	T 分類：症例数	5 年局所制御率	5 年全生存率
Mendenhall ⁸⁾	手術+X 線	59	I - III / IV : 44/15	94%	77%
	X 線	42	I - III / IV : 13/29	56%	57%
Iseli ⁹⁾	手術	54	I - II / III - IV : 32/22	72%*	85%
	手術+X 線	95	I - II / III - IV : 53/42	73%*	76%
	X 線	10	I - II / III - IV : 1/9	27%*	24%
放医研	重粒子線	36	I - III : 36	85%	94%
		149	IV + R : 149	72%	69%
		185	All	75%	74%

* : 局所無再発生存, R : 術後再発.

表 3 手術不能骨軟部肉腫の治療法による治療成績の比較

著者	病理	治療法	症例数	観察期間中央値	5 年局所制御率	5 年全生存率
Eeles ¹⁰⁾	軟部肉腫	X 線±化学療法	17	4.2 年	21%	36%
Le ¹¹⁾	軟部肉腫	X 線±化学療法	5	5.3 年	0%	9%
放医研	骨軟部肉腫	重粒子線	50	3.7 年	74%	54%

表 4 脊索腫の治療法による治療成績の比較

著者	治療法	症例数	観察期間中央値	5 年局所制御率	10 年局所制御率
Catton ¹²⁾	手術+X 線	24	5.2 年	23%	15%
Forsyth ¹³⁾	手術+X 線	39	8.3 年	39%	31%
放医研	重粒子線	46	4.8 年	81%	72%

より大きな腫瘍で遠隔転移により有意に全生存率は低下していたが、局所制御については腫瘍体積で差はみられていない。また、骨肉腫は他の肉腫に比べて局所制御が不良であったが、それでも 5 年局所制御率 52.2% が得られている。

2. 頭蓋底腫瘍

頭蓋底から上位頸椎原発の腫瘍は別プロトコールで臨床試験が行われた。このプロトコールには脊索腫や嗅神経芽細胞腫などが含まれた。線量増加試験を経て現在、これら疾患に対して 60.8 GyE/16 回の重粒子線治療が行われている。

① **脊索腫**……脊索腫は頭蓋底や仙骨などに発生する新生物で、年齢調整罹患頻度は 0.03/10 万人/yr とまれな疾患である。根治手術が困難な場合は放射線治療が選択されるが、放射線感受性は低いとされる^{12,13)}。治療効果については線量依存性があると考えられているが、周囲に脳幹や視神経などの危険臓器があるため、十分な線量投与が困難であることが多い。放射線治療で 50% の局所制御を得るのに通常分割法で 70~80 Gy 程度が必

要であるといわれている。当院ではこれまでに 46 例の頭蓋底脊索腫(上位頸椎を含む)を 60.8 GyE/16 回の線量分割で治療した。これら 46 例の 5 年局所制御率は 81%，また 10 年局所制御率も 72% と長期にわたり、腫瘍コントロールが得られている(表 4)。全生存率も 5 年 : 87%，10 年 : 59% と良好な結果が得られている。

有害事象

重粒子線治療はその優れた線量集中性により、病変周囲臓器の線量を効果的に下げることが可能である。しかし、腫瘍がその臓器に近接・浸潤している場合などは完全に避けることは困難であり、有害事象が発生する可能性がある。頭頸部悪性腫瘍におもに用いられている 57.6 GyE, 64.0 GyE/16 回の線量はおもに皮膚・粘膜の耐用線量から決定されているが³⁾、可能なかぎり皮膚・粘膜を照射野より外す努力が必要である。明らかな皮膚浸潤がない症例では、皮膚線量は処方線量の 80% 以下になるように可能なかぎり調整している。粘膜

面については照射野から外すことは困難なことが多いが、咽頭粘膜が全周性に含まれる場合は57.6 GyEを採用することが多い。

またこれまでに著者らは、他の重要臓器(脳、視神経、骨)に生じる有害事象の危険因子について報告している¹⁴⁻¹⁶。いずれの臓器についても線量体積因子が有意な危険因子であった。現在、放医研では、より高い線量集中性が得られる新しい照射法であるスキャニング照射が導入され、一部頭頸部領域の腫瘍に対して用いられている。線量体積パラメータを指標にしたスキャニング照射を行うことで、さらなる有害事象の低減が期待される。

今後の課題

頭頸部領域の放射線治療抵抗性腫瘍に対して、重粒子線治療は強力な局所治療としての成果を示してきた。しかし、これらの結果の多くは放医研での治療成績である。現在国内には放医研を含めて4施設(放医研、兵庫県立粒子線治療センター、群馬大学、九州国際がん治療センター)で重粒子線治療が行われており、これらの施設、また今後稼働予定の施設でも同様の結果が得られることで、重粒子線治療の有用性が確固たるものとな

る。現在、多施設共同試験が予定されており、より高いレベルのエビデンスの発信が責務であると考えている。

文献

- 1) Pignon, J. P. et al. : *Lancet*, **355** : 949-955, 2000.
- 2) Forastiere, A. A. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **349** : 2091-2098, 2003.
- 3) Mizoe, J. et al. : *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **60** : 358-364, 2004.
- 4) Jingu, K. et al. : *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **82** : 2125-2131, 2012.
- 5) Yanagi, T. et al. : *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **74** : 15-20, 2009.
- 6) Owens, J. M. et al. : *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **129** : 864-868, 2003.
- 7) Temam, S. et al. : *Cancer*, **103** : 313-319, 2005.
- 8) Mendenhall, W. M. et al. : *Head Neck*, **26** : 154-162, 2004.
- 9) Iseli, T. A. et al. : *J. Laryngol. Otol.*, **123** : 1137-1144, 2009.
- 10) Eeles, R. A. et al. : *Br. J. Cancer*, **68** : 201-207, 1993.
- 11) Le, Q. T. et al. : *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **37** : 975-984, 1997.
- 12) Catton, C. et al. : *Radiother. Oncol.*, **41** : 67-72, 1996.
- 13) Forsyth, P. A. et al. : *J. Neurosurg.*, **78** : 741-747, 1993.
- 14) Koto, M. et al. : *Radiother. Oncol.*, **111** : 25-29, 2014.
- 15) Hasegawa, A. et al. : *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **64** : 396-401, 2006.
- 16) Sasahara, G. et al. : *Radiat. Oncol.*, **9** : 92, 2014.

* * *