

症例報告

放射線化学療法により長期に Complete Response が得られている肛門扁平上皮癌の 1 例

栗田真紀子, 堀江 久永, 鯉沼 広治,
宮倉 安幸, 田中 宏幸, 濱田 徹,
熊野 秀俊, 富樫 一智, 安田 是和,
仲澤 聖則*

要 約

放射線化学療法により 5 年間以上 Complete Response が得られている肛門扁平上皮癌の 1 例を経験したので報告する。症例は 63 歳の女性で、肛門部痛、排便時出血を主訴に近医受診し、肛門癌を疑われ当院紹介受診した。直腸診で肛門縁より 3 cm に下縁を有する前壁中心の半周性腫瘍が認められた。右単径部に腫大したリンパ節が触知された。大腸内視鏡検査で同部位に 2 型腫瘍が認められ、生検で高分化型扁平上皮癌と診断された。遠隔転移は認められなかった。AN2 M0: stage III b の診断で、放射線化学療法を施行した。4 門照射で、原発巣、骨盤、両単径部に計 63Gy 照射した。同時に化学療法 (5-FU 500mg+CDDP 10mg, 5 per week) を 3 コース施行した。治療終了 2 週後の大腸内視鏡検査で腫瘍は消失し、5 年 3 ヶ月経過した現在、無再発生存中である。

(キーワード: 肛門管癌, 扁平上皮癌, 放射線化学療法)

I 緒言

欧米では National Comprehensive Cancer Network (以下、NCCN と略記) などにより、肛門扁平上皮癌に対する治療ガイドライン¹⁾ が作成されており、放射線化学療法 (Chemoradiotherapy; 以下、CRT と略記) が治療の第一選択となっている。最近、本邦でも CRT を行う施設が増えてきているが、放射線治療設備がないことや大腸癌治療ガイドラインに肛門扁平上皮癌に対する標準治療が示されていないことなどから、手術を選択する施設も少なくない。今回、我々は肛門扁平上皮癌に対し CRT を行い、5 年間以上 CR (Complete Response) を得られている症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

II 症例

患者: 63 歳, 女性

主訴: 肛門部痛, 排便時出血

既往歴: 1958 年 (19 歳) 胃潰瘍に対し幽門側胃切除術。

家族歴: 特記すべき事項なし。

現病歴: 2002 年 9 月より肛門部痛・排便時出血を自覚し、近医にて肛門腫瘍を指摘され、同年 10 月当院を紹介され受診した。直腸診で肛門管前壁に病変中央に陥凹を有する半周性腫瘍が触知され、肛門管癌が疑われた。外来通院にて精査が進められていたが、血便を主訴に救急外来受診し、血圧の低下を認めたため (収縮期血圧: 70mmHg), 同日緊急入院となった。

入院時現症: 身長 147cm, 体重 49kg, 血圧: 90/58, 脈拍: 60, 体温: 37.1℃。腹部は平坦, 軟で上腹部に手術痕が認められた。右単径

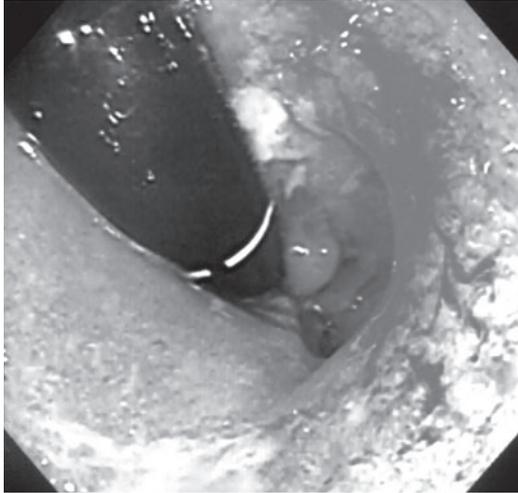


Fig. 4 : Two weeks later after completion of the chemoradiation therapy, colonoscopy showed disappearance of the tumor and biopsy specimens confirmed absence of any viable cancer cells.

節腫大は縮小が得られた。血液検査では、腫瘍マーカーでは SCC が $<0.4 \text{ ng/ml}$ と正常化し、以後現在まで上昇を認めていない。大腸内視鏡検査は CRT 終了後 2 年目までは 3 ヶ月ごと、それ以降は 1 年ごとに施行したが、現在まで再発は認めていない。また画像診断では、MRI を 2 年目までに半年ごと、2 年目からは CT を 1 年ごとに施行したが、現在まで再発や遠隔転移は認めていない。治療後 5 年 3 ヶ月の現在、無再発生存中である。

Ⅲ 考察

本邦では肛門扁平上皮癌は欧米と比較し頻度が少なく、2003 年 7 月第 59 回大腸癌研究会アンケート調査報告によると肛門管悪性腫瘍の中で 14.7% であった²⁾。腺癌、粘液癌の占める割合が 66.8% と多かった²⁾。一方欧米では肛門管癌の 80% 以上が扁平上皮癌で占められていた³⁾。治療法として欧米でも 1970 年代まではほとんどの肛門癌に対して直腸切断術 (abdominoperineal resection; 以下、APR と略記) が行われ、5 年生存率が 50–55% と報告されていた⁴⁾。しかし、APR と CRT の比較試験¹²⁾ や、放射線単独と CRT の比較試験¹³⁾ などさまざまな臨床試験で CRT の有用性が示され、現在 NCCN によれ

ば、高分化型の早期肛門周囲扁平上皮癌で局所切除を行う以外は、治療の第一選択は CRT であり、癌遺残・再発例に対してのみ APR を行うこととされている¹⁾。

最近の報告では、CRT の 5 年生存率は 70–83%⁴⁾、5 年間の肛門括約筋温存率は 86%⁵⁾ と治療成績の向上が認められている。ところが、本邦では肛門扁平上皮癌の頻度が少なく、治療法としてガイドライン化されていない。

放射線療法と併用する化学療法としては Flam らにより 5 FU 単独と 5 FU + MMC との比較試験が行われ、MCC 併用群の方が全生存率は差がないものの、無病生存率は良好であったため 5 FU + MCC が第一選択とされた。しかし 5 FU + MMC は有害事象の程度も強く、死亡例も報告されている⁶⁾。一方、Hung らは CDDP 少量投与 ($4 \text{ mg/mm}^2/\text{day}$) で有害事象も少なく、5 年生存率 85%、5 年無病生存率 74%、5 年肛門括約筋温存率 82% と良好な結果を報告している⁷⁾。2006 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) では、5 FU + MMC 併用 CRT と 5 FU + CDDP ($75 \text{ mg/mm}^2/\text{day}$) 併用 CRT を比較した RCT の結果が報告され、全生存率、無病生存率ともに 2 群間に有意差を認めなかったが無病生存率が 5 FU + MMC でやや高い傾向にあった⁸⁾。よって現時点では、5 FU + MMC が first line、5 FU + CDDP は second line とし位置づけられている。

本邦では、肛門扁平上皮癌の頻度が少なく標準治療が確立されていないことや、放射線治療可能な施設が限られていることから、手術が優先されてきた。第 59 回大腸癌研究会アンケート集計によると、治療として APR が行われた症例は 1989 年までは 88.6% (62/70 例)、1990 年から 1994 年までは 65.2% (30/46 例)、1995 年以降は 49.0% (48/98 例) であり、徐々に APR の比率が低下してきている傾向にはあるが、依然 APR の比率が高い。アンケート集計された肛門扁平上皮癌の中で、手術と組み合わせる CRT を行ったものは 13.9%、CRT 単独は 9.0% と少なかった。全肛門扁平上皮癌の 5 年生存率は 51.4% であり、また、APR を含む治療群と含まない治療群で 5 年生存率には有意差が認められなかった²⁾。米山ら⁹⁾ は自験例 2 例を含む根

治的 CRT 著効例の本邦報告16例を検討して報告している。5年以上 CR を得た報告は石田ら¹⁰⁾の報告と本報告のみであるが、今後 CRT の普及により本邦でも肛門扁平上皮癌治療における肛門括約筋温存率の上昇が期待できると考えられた。したがって本邦においても CRT を中心とした標準的治療法の確立が望まれる。

当院においては、これまで7例の肛門扁平上皮癌を経験している (Table 1)。Case 2 から Case 4 (進達度 m ~ mp) では局所切除, または CRT によりそれぞれ長期にわたり再発を認めていない。Case 6 は本症例である。Case 7 (進達度 mp) でも同様に CRT (5FU + 少量 CDDP) を施行し, 腫瘍の縮小効果を認め, 残存腫瘍に対して局所切除を施行し, 現在まで再発は見られていない。

CDDP は少量の投与でも 5FU の殺細胞活性を増強し, Radiosensitizer としての作用も有していると報告されている¹¹⁾。当科では 5FU + 少量 CDDP を施行している。米山らも 5FU + 少量 CDDP 併用 CRT にて重篤な有害事象なく CR となった 2 症例を報告している⁹⁾。現時点では, RT + 5FU + 少量 CDDP 投与を検証した無作為比較試験は行なわれていないが, 5FU + 少量 CDDP 併用 CRT は肛門扁平上皮癌の治療における有用な選択肢の一つであると考えられた。

IV 結語

放射線化学療法により長期に CR が得られた肛門扁平上皮癌の 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) NCCN : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - v.1.2007.Anal Carcinoma. <http://www.nccn.org/2007-07-06>
- 2) 鮫島伸一, 澤田俊夫, 長廻 紘 : 本邦における肛門扁平上皮癌, 痔瘻癌の現況, 第59回大腸癌研究会アンケート調査報告. 日本大腸肛門病会誌 58 : 415-421, 2005
- 3) 清水勲君, 清原省吾, 落合栄志ほか : 化学放射線療法が奏功した肛門管癌の 1 例. 宮崎医学会誌 28 : 54-57, 2004
- 4) Gordon PH : Squamous - cell carcinoma of the anal canal : Surg Clin Nourth Am 68 : 1391-1399, 1988
- 5) Grabenbauer GG, Mazal KE, Schneider IH et al : Sphincter preserration with chemoradiation in anal canal carcinoma. Dis Colon Rectum 41 : 441-450, 1998
- 6) Flam M, John M, Pajak TF et al : 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 14 : 2527-2539, 1996

Case	Year	Age	Sex	Stage*	Therapy	Prognosis
1	1976	60	F	III A	APR	Alive 1.8years after the operation
2	1990	33	M	0	Rocal resection	Alive 12years after the operation
3	1991	48	F	I	Rocal resection+CRT	Alive 10years after the operation
4	1998	78	F	I	Rocal resection+RT	Alive 4.8years after the operation
5	2002	66	M	IV	CRT	Died 5 months after the CRT
6	2002	63	F	III B	CRT	Alive 5 years after the CRT
7	2006	72	F	I	CRT	The residual cancer was resected 6 months after the CRT

*AJCC(the American Joint Committee on Cancer)stage, APR: abdominoperineal resection, CRT: chemoradiation therapy

Table 1

- 7) Hung A, Crane C, Delclons M et al : Cisplatin-based combined modality therapy for anal carcinoma : a wider therapeutic index. *Cancer* 97 : 1195-1202, 2003
- 8) Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al : Intergroup RTOG 98-11 : A Phase III randomized study of 5-fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy versus 5-fluorouracil, cisplatin and radiotherapy in carcinoma of the anal canal : *J Clin Oncol* 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1, 24 : abstract 4009, 2006
- 9) 米山泰生, 宮内英聡, 軽部友明ほか : 5-FU + 少量 CDDP 併用放射線化学療法により Complete response (CR) が継続している肛門扁平上皮癌の 2 例. *日本大腸肛門病会誌* 61 : 85-90, 2008
- 10) 石田秀之, 龍田眞行, 古河 洋ほか : 放射線, 化学療法が奏功した肛門扁平上皮癌の 1 例. *日外科連会誌* 28 (6) : 1044-1047, 2003
- 11) Lau H, Brar S, Hao D et al: Concomitant low-dose cisplatin and three-dimensional conformal radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Analysis of survival and toxicity. *Head Neck* 28 : 189-196, 2006
- 12) Greenall MJ, Quan SH, Urmacher C et al: Treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Surg Gynecol Obstet* 161 : 509-517, 1985
- 13) Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F et al: Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer; results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 15 : 2040-2049, 1997

A case of squamous cell carcinoma of the anal canal attaining a complete response over five years with chemoradiation therapy

Makiko Kurita, Hisanaga Horie, Koji Koinuma,
Yasuyuki Miyakura, Hiroyuki Tanaka, Toru Hamada,
Hidetoshi Kumano, Kazutomo Togashi,
Yoshikazu Yasuda, and Masanori Nakazawa*

Abstract

We present a case of anal canal cancer that, after solely undergoing chemoradiation therapy, has not relapsed in over five years time. A 63-year-old woman was referred to Jichi Medical University Hospital because of suspected anal canal cancer due to anal pain and hematochezia. Upon admission, a digital rectal examination revealed an anal canal tumor in the anterior wall. In addition, the right inguinal lymph nodes were swollen, leading us to suspect metastases. Furthermore, a colonoscopy revealed an apparent tumor with central ulceration and biopsy specimens confirmed well-differentiated squamous cell carcinoma. However, no distant metastases were identified in abdominal computed tomography or ultrasonography findings. Nevertheless, the cancer was classified as stage III b T N2 M0, and chemoradiation therapy was selected as first-line therapy. Therefore, a total of 63 Gy of radiation was applied at the primary lesion, pelvis, and bilateral groin area. Three courses of chemotherapy (5-FU 500 mg + CDDP 10 mg, 5 times per week) were added to the radiation therapy. Two weeks after completion of chemoradiation therapy, colonoscopy showed disappearance of the tumor, and biopsy specimens confirmed absence of any viable cancer cells. Since then, no relapse has occurred for five years and three months.

Key words: anal canal carcinoma, squamous cell carcinoma, chemoradiation therapy