



Title	N0舌癌に対するBleomycin局所併用・高線量率組織内照射-特にアプリケータ留置によるimplantの制御と腫瘍線量低減の可能性について-
Author(s)	大賀, 才路; 上原, 智; 三好, 真琴 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2003, 63(1), p. 47-50
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17683
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

N0舌癌に対するBleomycin局所併用・高線量率組織内照射 -特にアプリケータ留置によるimplantの制御と腫瘍線量低減の可能性について-

大賀 才路¹⁾ 上原 智¹⁾ 三好 真琴²⁾ 神宮 賢一³⁾

1)国立病院九州医療センター放射線科 2)北九州市立医療センター放射線科
3)福岡大学医学部放射線医学教室

High-dose-rate Brachytherapy with Local Injection of Bleomycin for N0 Oral Tongue Cancer -Possibilities of the Control of Tumor Implant by Inserting Applicators and the Decrease in Tumor Dose-

Saiji Ohga¹⁾, Satoru Uehara¹⁾,
Makoto Miyoshi²⁾ and Kenichi Jingu³⁾

Twenty-eight patients with N0 oral tongue cancer were treated with high-dose-rate (HDR) interstitial brachytherapy combined with local injection of bleomycin between December 1997 and June 2001 at the Department of Radiology, National Kyushu Medical Center Hospital. A median dose of 5 mg of bleomycin was injected locally, and 16-20 Gy was delivered to the area surrounding applicators for control of the tumor implant during the initial two days. The two-year local recurrence-free survival rate was 96% [T1, 2: 100% (8/8, 15/15), T3: 80% (4/5)]. The two-year secondary neck node metastasis rate was 7.1% [T1: 12.5% (1/8), T2: 6.7% (1/15), T3: 0% (0/5)]. There were no tumor implants in any patients. We tried to decrease the minimal tumor dose step by step. The groups with median minimal tumor doses of 60 Gy, 50 Gy, and 40 Gy had local recurrence rates of 12.5% (1/8), 0% (0/14), and 0% (0/6), respectively. Local recurrence rates were not increased by decreasing the minimal tumor dose. Two patients (7%) had secondary neck node metastasis. Late adverse effects were tongue ulcer: 11% (3/28), oral floor ulcer: 4% (1/28), and osteonecrosis: 4% (1/28). These results suggest that control of the tumor implant and the decrease in minimal tumor dose below 60 Gy may be possible with the local injection of bleomycin and delivery of doses to the area surrounding the applicators when N0 tongue cancer is treated using ¹⁹²Ir-HDR brachytherapy.

Research Code No.: 512

Key words: Tongue cancer, Bleomycin, High dose rate brachytherapy

Received Apr. 2, 2002; revision accepted Nov. 28, 2002

- 1) Department of Radiology, National Kyushu Medical Center Hospital
- 2) Department of Radiology, Kitakyushu Municipal Medical Center Hospital
- 3) Department of Radiology, Fukuoka University

別刷請求先
〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1
九州大学医学部附属病院放射線科
大賀 才路

要 旨

1997年12月から2001年6月の間に国立病院九州医療センターで、未治療N0舌癌28症例に高線量率組織内照射を施行した。アプリケータ留置による腫瘍細胞のimplantの制御のため、最初の2日間(16~20 Gy)は、頸下部のアプリケータ留置部周囲までを照射容積とし、また刺入時には腫瘍周囲にBleomycin(中央値5mg)を局注した。2年局所制御率はT1・2で100%, T3で80%, 全体では96%であった。また、2年の時点での後発頸部リンパ節転移の発生率は、T1で12.5%, T2で6.7%, T3で0%, 全体で7.1%であった。刺入部のimplantは認められなかった。

上記治療期間中、段階的に最小腫瘍線量の低減を行った。3年経過群(n=8, 中央値60 Gy/12F)にて局所再発1例(12.5%), 1年以上3年未満経過群(n=14, 中央値50Gy/10F)及び1年未満経過群(n=6, 中央値40Gy/10F)では局所再発を認めなかった。最小腫瘍線量低減による局所再発率の増悪は認めなかった。

後発頸部リンパ節転移を2例(7%)に認めた。また、晚期有害事象として舌潰瘍を3例(11%)に、口腔底潰瘍を1例(4%)に、腐骨を1例(4%)に認めた。

¹⁹²Irを使用したN0舌癌の高線量率組織内照射治療では、アプリケータ留置時にBleomycinを局所に投与すること及びアプリケータ留置部周囲を含めた広範囲の照射で留置手技に伴うimplantの制御が可能となる可能性があり、最小腫瘍線量に関しても60Gy以下に低減可能と考えられる。

は じ め に

舌は放射線耐容量が高いので、舌の形態温存が可能な組織内照射がT1, 2N0舌癌の治療として多くの施設で選択されている。近年、組織内照射はlow dose rate (LDR)からhigh dose rate (HDR)に変わりつつある。われわれの施設でも、HDRによる組織内照射を行っている。しかし、HDRによる組織内照射の至適線量はまだ確立していない。また、組織内照射は腫瘍細胞のimplantによる再発の問題が指摘されており、この抑制は重要な課題である¹⁻⁵⁾。

われわれは、アプリケータ留置手技に伴うimplantの抑制のため、HDRによる組織内照射にBleomycin局注を併用し、当初2日間は腫瘍周囲にアプリケータ留置周辺部も照射容積に含んで治療したので、その結果を報告する。また、この治療期間中、晚期有害事象の増加も危惧されたため、最小腫瘍線量の低減を試みたのでその結果も併せて報告する。

患者：

分析した患者は1997年12月から2001年6月の間に国立病院九州医療センター放射線科でHDRによる組織内照射治療を受けたN0舌癌新鮮例28症例(男：女=2:1)である。年齢は31歳～84歳(中央値58歳)であった。経過観察期間は2カ月～42カ月(中央値26.5カ月)であった。

治療方法：

アプリケータ刺入時に、エピネフリン入りリドカインにBleomycin 5～15 mg(中央値: 5 mg)を混和したものを腫瘍周囲に均一になるように局所注入した。局注時、刺入点は腫瘍周囲とし、implantを避けるため、可能な限り刺入点は1箇所とした。その後、腫瘍の進展範囲に合わせてアプリケータを留置した。64Gy照射のT2症例1例を除き、その他全例1平面刺入であった。アプリケータは舌縁から5mmの位置に10mmの等間隔にて配置し、両端のアプリケータは腫瘍辺縁もしくはそのやや外側に位置する様に配置した。線量に関しては、まず、肉眼的標的体積(GTV)を、CT上でアプリケータとの相対的位置関係から腫瘍が存在する範囲を想定し、腫瘍に一致するよう設定した。臨床的標的体積(CTV)は、舌尖・舌根側についてはGTVにおのの5mmのmarginをつけ、舌縁側に関してはGTVと同じく舌縁側腫瘍辺縁を、舌内側は舌縁側とアプリケータ刺入面に対して可及的に対称になるよう設定した。このCTV内の最小線量を最小腫瘍線量とした。なお、照射の時と同様に、口腔底・下顎骨・歯肉の有害事象低減のため、綿花によるpackingを行い、CT上にて線量分布を作成し、上記最小腫瘍線量を決定した。

翌日より4～5Gy/Fraction(F), 2F/日で照射した。アプリケータ留置手技に伴う腫瘍細胞のimplantを制御する目的で、最初の2日間は頸下から舌背にかけてのアプリケータ周囲及び舌腫瘍に16～20 Gyを照射した。3日目からは、腫瘍部に限局して24～45Gy/6～9F/3～4日を照射した。線量分布作成にはPLATOを、治療には、¹⁹²Ir-HDR micro-selectronを使用した。

症例全体の最小腫瘍線量は65-40 Gy/16-10 Fで、平均最小腫瘍線量は中央値で50 Gyであった。段階的な腫瘍線量低減化のため、観察期間3年以上経過症例群(n=8)では、最小腫瘍線量の中央値は60Gy/12F、1年以上3年未満経過症例群(n=14)では50Gy/10F、観察期間1年未満(n=6)の症例では40Gy/10Fであった。

結果

全28症例中T3の1例(60 Gy照射例)が治療後8カ月後に治療域内に再発した(Table 1)。局所再発率は3.6%(1/28)であった。治療域外再発をT2の1例(50 Gy照射例)に治療後16カ月で、T3の1例(60 Gy照射例)に治療後31カ月で認めた。治療域内再発1例、治療域外再発2例とも外科的救済療法にて、現在、無病生存中である。また、T1の1例に治療後11カ月で、T2の1例に治療後3カ月で、頸部リンパ節転移が発生した。後発頸部リンパ節転移率は、全体(n=28)で7.1%，2年経過症例群(n=16)では6.3%であった。両者とも外科療法を行い、前者は現在無病生存、後者は治療後15カ月にて多発転移にて原病死した。

Kaplan-Meier法による3年累積生存率は86.8%，3年無病生存率は74.1%であった(Fig. 1)。

全例においてアプリケータ刺入部周辺のimplantは認めなかった。

晚期有害事象として、舌潰瘍のみを各50Gy, 55Gy, 60Gy照射症例3例(11%)に、口腔底潰瘍を64Gy照射症例1例(4%)に、舌潰瘍を伴う下顎骨壊死を55Gy照射症例1例(4%)に認めた。観察期間は短いものの40Gy程度まで線量を低減化した症例に晚期有害事象は認めていない。晚期有害事象の発生率は全体で18%であった。舌潰瘍のみを生じた3例は、自然治癒した。口腔底潰瘍は、口腔底深部に膿瘍形成を生じた症例であった。下顎骨壊死症例は、治療後、禁煙・禁酒などの協力が得られなかった症例であった。両者とも、経過観察にて軽快なく、手術を行った。

考察

1. 高線量率照射での腫瘍線量

井上⁶⁾らはT1, 2N0舌癌の3年局所無再発率はHDRで92%, LDRで88%とし、障害はHDRで10%, LDRで3%とし、HDR60 Gy/10F/6日はLDRとほぼ同等であるとした。一方Lau⁷⁾は、N0舌癌27症例(T1: 10, T2: 15, T3: 2)のHDR45.5Gy/7F/3.5日による5年局所制御率は53%であったとし、神宮⁸⁾によるLDRの5年局所制御率T1: 97%, T2: 87%, T3: 58%に比し低い成績を示した。また、望月⁹⁾はHDRの至適時間線量配分をLDRの70Gy/7日をもとに理論的に導き出し、48.0～55.8Gy/10～18F/5～6日の結果を得ている。

このように、N0舌癌の高線量率組織内照射法において至適時間線量配分は現状では明らかなものはない。われわれは、当初、最小腫瘍線量として60Gy/12Fを採用し、腫瘍制御は良好であった。舌潰瘍・骨壊死などの有害事象も治療時に綿花のpackingを行うことで回避可能であった。しかしながら、望月⁹⁾の提言により最小腫瘍線量の低減の可能性を考え、また、HDRによる60 Gyでは晚期有害事象の増加も危惧されたため、Bleomycinの局注を併用し段階的に最小腫瘍線量を60Gyから50 Gy, 50 Gyから40Gyへと低減し

Table 1 Treatment schedule used in all patients

3年以上経過群	age/sex	T	tumor dose (Gy)	fraction (回)	local recurrence	neck node recurrence
Y.Y.	71/F	T2	50	10	(+)	-
T.K.	31/F	T2	65	13	-	-
N.K.	58/F	T2	60	12	-	-
I.T.	84/F	T2	60	12	-	-
S.Y.	53/F	T3	55	11	(+)	-
M.S.	70/M	T3	60	12	+	-
E.I.	66/M	T3	60	12	-	-
H.S.	72/F	T3	50	10	-	-
1年以上3年未満経過群						
N.Y.	32/F	T1	50	10	-	+
U.M.	69/F	T1	50	10	-	-
N.H.	58/M	T1	50	10	-	-
F.A.	49/F	T1	50	10	-	-
Y.T.	75/M	T1	40	10	-	-
T.K.	54/M	T1	50	10	-	-
Y.S.	57/F	T2	55	11	-	-
Y.Y.	64/M	T2	60	12	-	-
A.M.	50/M	T2	50	10	-	-
K.K.	50/F	T2	50	10	-	-
K.K.	38/M	T2	50	10	-	-
S.K.	72/M	T2	55	10	-	-
W.T.	53/M	T2	64	16	-	+
I.H.	60/M	T3	44	10	-	-
1年未満経過群						
Y.Y.	64/M	T1	40	10	-	-
T.F.	44/M	T1	40	10	-	-
N.K.	69/M	T2	44	10	-	-
K.S.	49/M	T2	40	10	-	-
O.Y.	44/M	T2	50	10	-	-
S.M.	78/F	T2	40	10	-	-

(+) : recurrence outside radiation volume

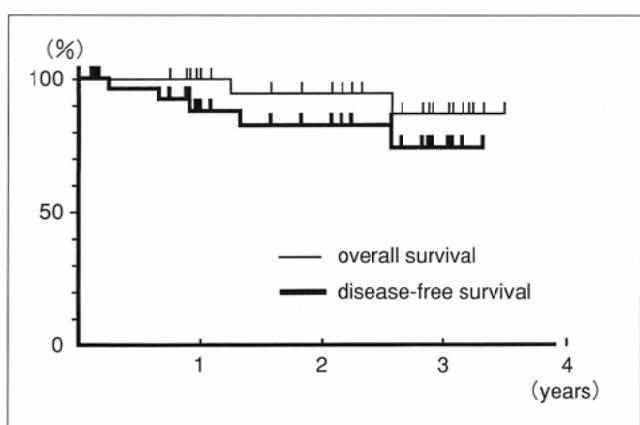


Fig. 1 Overall survival and disease-free survival curves in all patients (n=28)

た。治療終了後1年以上3年未満経過症例群(n=14)と3年以上経過症例群(n=8)では平均最小腫瘍線量にて結果的に6.3 Gyの低減を行ったが、局所再発の増加傾向はなく、40～44Gy/10Fにて治療をした7症例にても局所再発は全例に

認めていない。以上より、Bleomycin併用時においては、最小腫瘍線量を40Gy程度まで低減が可能ではないかと推察される。しかし、40～44Gyにて治療を行った症例中には、T1T2症例が多く、今後症例を重ねるとともに線量についての検討が必要と考られる。また、当施設での線量評価点は、腫瘍の範囲に対して線量分布を最適化したため、線源平面から5mmの評価点とは異なる症例が含まれている。このため、線量に関しては、線源平面から5mmを評価点とする報告例と一律には比較できないと考えられた。

Bleomycinは放射線増感効果があることが知られている。福田ら¹⁰⁾はBleomycinの放射線障害の回復阻害効果を基礎的実験にて証明し、竹田ら¹¹⁾は、口腔癌に対する放射線とBleomycinの有用性を報告している。今回の線量低減化について、Bleomycin併用の効果も考えられ、放射線治療単独の場合の最小腫瘍線量の低減化については更なる検討が必要である。また、28例中2例に50～60Gyにて治療域外再発を認めており、今後治療域の設定などにも注意すべきと考えられる。

2. 照射容積

HDRによる組織内照射では、留置手技に伴う腫瘍細胞のimplantが問題となる。西村ら¹²⁾も舌癌に対して高線量率組織内照射治療時の、アプリケータ留置部のtumor seedingについて症例報告を行っている。われわれは、留置手技に伴うimplantを制御すべく、組織内照射開始後2日間は腫瘍周囲に頸下-舌背にかけてのアプリケータ周囲を照射容積に含めて治療を行った¹³⁾⁻¹⁴⁾。このためか、われわれの症例からはimplantをきたした症例は出ていない。アプリケータ留置時のimplantによる再発は、アプリケータ周囲を含めた容積に16-20 Gy/2日を照射すること、およびBleomycinを併用することで低減できる可能性がある。この照射容積設定に伴う有害事象は認めていない。

3. Bleomycin局注の頸部転移への効果

渡会ら^{15), 16)}は、舌癌症例のLDRによる組織内照射施行時にBleomycin 5mgを8日間連日静注したが、頸部リンパ節転移制御に著変は認めなかつたと報告している。しかし、われわれの症例では、2年以上経過群(n=16)の後発頸部リンパ節転移率は6.3%と、晴山ら¹⁷⁾のLDRによる41%(T1T2N0)に比し低値を示した。M. Frohlichら¹⁸⁾は、口腔内腫瘍へ直接Bleomycinを局注した場合、腫瘍部より周囲間質部により薬剤の貯留が多いと報告しており、Bleomycin局注が腫瘍周囲のsubclinical lesionへ影響している可能性を示唆するものであった。今回、症例は少ないが、Bleomycin局注と腫瘍周囲

にアプリケータ周囲を含めた容積への16-20 Gy/2日の照射が腫瘍周囲のsubclinical lesionに影響することで後発頸部リンパ節転移が抑制された可能性もあると考える。

4. 晩期有害事象

神宮らは、LDRの晩期有害事象発生率として、5年経過症例にてT1:6%, T2:22%, T3:44%を示している。当施設におけるHDRにての晩期有害事象発生率18%は、経過観察期間が短いが、許容範囲内と考えられる。

まとめ

高線量率組織内照射時の至適線量を求めて、段階的に最小腫瘍線量を60Gyより40Gyまで低減した。最小腫瘍線量低減に伴う局所再発の増加は認めていない。

また、アプリケータ留置手技に伴うimplant抑制のため、刺入時にBleomycinを局所投与し、照射開始2日目まで腫瘍部にアプリケータ留置周囲を含めた広い範囲を照射容積とした。2年以上経過群(n=16)にてimplantを生じた症例はなく、後発頸部リンパ節転移率に関しても6.3%と良好な成績を示した。

晩期有害事象の発生頻度は、舌潰瘍11%，口腔底潰瘍4%，下顎骨壊死4%，全体で18%であった。

今回の報告に関しては、全症例数28例、2年経過症例数16例、1年経過症例数22例と少なく、今後、症例を重ね、更なる検討が必要と考える。

文 献

- 1) 辻野佳世子、押谷高志、久島健之、他：組織内照射によるN0舌癌の治療成績と潜在性 頸部リンパ節転移に対する治療法の検討。日医放会誌51: 671-677, 1991
- 2) J. J. Mazeron, J. M. Crook, V. Benck, et al: Iridium 192 implantation of T1 and T2 carcinomas of the mobile tongue. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19: 1369-1376, 1990
- 3) C. A. Spaulding, L. J. Korb, W. C. Constable, et al: The influence of extent of neck treatment upon control of cervical lymphadenopathy in cancers of the oral tongue. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21: 577-581, 1991
- 4) Dido Franceschi, Rakesh Gupta, Ronald H, et al: Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue. Am J Surg 16: 360-365, 1993
- 5) Anthony Po Wing Yuen, King Yin Lam, Alexander Chak Lam Chan, et al: Clinicopathological analysis of elective neck dissection for N0 neck of early oral tongue carcinoma. Am J Surg 177: 90-92, 1999
- 6) Inoue T, Inoue T, Teshima, et al: High-Dose Rate Interstitial Brachytherapy for Mobile Tongue Cancer: Part2. Phase III Trial of HDR versus LDR Interstitial Brachytherapy for T1-T2N0 Carcinoma of the Mobile Tongue. Jpn J Cancer Chemotherapy 27: 287-300, 2000
- 7) Lau HY, Hay JH, Flores AD, et al: Seven fractions of twice daily high dose-rate brachytherapy for node-negative carcinoma of the mobile tongue results in loss of therapeutic ratio. Radiother Oncol 39: 15-18, 1996
- 8) Jingu K, Hayabuchi N, Matsui M, et al: Brachytherapy-carbonia of the tongue. 癌の臨床33(13): 1609-1618, 1987
- 9) 望月幸夫、兼平千裕、関根 広、他：高線量率組織内照射の至適時間線量配分に関する1考察。臨放39: 1151-1154, 1994
- 10) 福田 寛、松沢大樹、横山久美子、他：放射線とブレオマイシン併用の基礎と臨床。癌の臨床22: 130-137, 1976
- 11) 竹田正宗、堀内淳一、奥山武雄、他：口腔癌に対する放射線とブレオマイシンの少量同時併用について。日医放会誌40: 36-42, 1980
- 12) Nishimura T, Nozue M, Kaneko M, et al: Tumor seeding to the neck through percutaneous applicators of interstitial high-dose-rate brachytherapy for cancer of the tongue: a case report. 日医放会誌57: 281-282, 1997
- 13) 天笠光雄、塩田重利、岩城 博、他：舌癌の療法別治療成績。日癌治20: 758-764, 1985
- 14) Leung TW, Wong VY, Wong CM, et al: High Dose Rate Brachytherapy For Carcinoma Of The Oral Tongue. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39: 1113-1120, 1997
- 15) 渡会二郎、板垣孝知、山口昂一：舌癌に対する組織内照射とBleomycinの同時併用療法。日癌治18: 1152-1155, 1983
- 16) 渡会二郎、野末政志、芳賀 伴、他：舌癌の組織内照射主体の放射線治療成績。癌の臨床35: 549-553, 1989
- 17) 晴山雅人、西尾正道：癌放射線療法(舌)。癌の臨床(別冊)，篠原出版: 473-483, 1995
- 18) M. Frohlich, E. Henke, J. Gens, et al: Beurteilung der Intratumoralen(I.t.)Bleomycin-Applikation am Tumor-Modell und In der klinischen Pilotstudie. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir 14: 456-462, 1990