

胸 部

I 非小細胞肺癌

1 放射線療法の意義と適応

1) 意義・目的

非小細胞肺癌の治療の第一選択は手術療法であるが、診断時に切除術の対象となるのは全症例の1/3程度にすぎない。切除不能例のうち、遠隔転移や悪性胸水・心嚢水を伴わない症例は局所制御を目的とした根治的放射線治療の適応となる。根治が望めない症例でも症状の緩和や延命を目的とした放射線治療の役割は大きい。

2) 適 応

根治的放射線治療の適応となるのは、臨床病期 N2 IIIA 期、多発結節・対側肺門リンパ節転移を除く IIIB 期の局所進行癌と、高齢や合併症のために医学的に手術不能と判断される I-II 期症例である¹⁻⁴⁾。局所進行癌の放射線療法では高齢者や PS 不良例を除けば化学療法を併用するのが標準的治療法である⁵⁻⁷⁾。手術との境界領域にある局所進行癌に対する術前あるいは術後照射の意義は明らかではない⁸⁾。また、末梢型 I 期例 (特に T1, T2a) は定位放射線治療の適応となる [本章「III. 肺癌に対する体幹部定位照射」(p. 134) の項を参照]。予後因子としては、①臨床病期、②腫瘍の大きさ、③腫瘍の占拠部位、④腫瘍の放射線感受性や発育・進展様式などの生物学的特性、⑤全身状態 (PS, 体重減少)、年齢等が重要である。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV: 肺野条件 CT 像で認められる原発巣、および腫大した、あるいは PET 陽性で転移が疑われる肺門、縦隔あるいは鎖骨上窩リンパ節。気管支鏡で認められ画像でとらえられない浸潤範囲も含む。

CTV: GTV 周囲 1~2 cm 程度の領域とするが、中枢 (肺門) 型や III 期症例では CTV として同側肺門、気管分岐部リンパ節、および原則として上縦隔リンパ節までを含める。上縦隔あるいは鎖骨上窩リンパ節腫大が認められる症例では両側の鎖骨上窩リンパ節領域も CTV とする。対側肺門は CTV に含めない。なお、末梢型 I 期症例では原発巣のみの照射でもよい¹⁻³⁾。N1 例に対する縦隔予防照射の意義は不明である。

最近では、切除不能局所進行癌に対して化学療法同時併用の際には、予防的リンパ節照射 (elective nodal irradiation ; ENI) を省いて、腫瘍進展範囲に局限した照射野 (involved field radiation therapy ; IFRT) を用いた線量増加が試みられており、IFRT 群のほうが有意に予後良好であったとの報告⁹⁾がある。現在のところ、IFRT で治療成績が向上するとの

表1 通常分割法 (1.8~2 Gy/回, 30~35 回) による正常組織の線量制約値*

構造物	限界値
脊髄	最大線量 < 50 Gy
肺	$V_{20} \leq 30 \sim 35\%$, $V_5 \leq 70\%$, $MLD \leq 20$ Gy
心臓	$V_{40} \leq 80\%$, $V_{45} \leq 60\%$, $V_{60} \leq 30\%$, $Mean \leq 35$ Gy
食道	平均線量 ≤ 34 Gy, 最大線量 \leq 投与線量の 105%
腕神経叢	最大線量 ≤ 66 Gy

* V_{xx} とは、臓器全体のうち xx Gy 以上の照射を受ける体積の割合を示す。

MLD = Mean lung dose (平均総肺線量)

(NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology, 非小細胞肺癌 2012 年第 2 版から引用)

エビデンスは十分ではないが、化学療法併用例や高齢者で、GTV が大きく、照射野が大きくなる場合には、IFRT で照射するのも一法と考えられる。

PTV : 症例ごとに呼吸性の体内臓器移動などによる体内マージン (IM) を確認し、CTV から ITV を設定し、さらに 0.5 cm 程度のセットアップマージン (SM) をつける。

リスク臓器 : 肺, 気管・気管支, 食道, 脊髄, 心臓, 大血管, 腕神経叢, 肋骨, 腹部臓器

2) 放射線治療計画

治療計画は治療計画用 CT を用いて行うが、GTV, CTV の呼吸性移動に十分注意し、必要なマージンを決めることが重要である。

線量分布計算上、肺補正の有無は腫瘍と正常組織の線量分布に大きな影響を与える。現在では、散乱 X 線や二次荷電粒子の 3 次元的分布を計算して不均質補正を行う計算アルゴリズムが実用化されており、より正確な線量分布計算が可能になっている。治療計画の際には、より実測値に近い、superposition 相当以上の計算アルゴリズムを用いた不均質補正を行い、3 次元的な線量分布を検討することが推奨される。

不均質補正を用いた線量処方のための標的基準点は、縦隔内かつ可能な限り気管・気管支あるいは肺野などの低電子密度領域から離れた場所に置くことが望ましい。胸部照射では、標的基準点の位置により標的内あるいはリスク臓器の線量が異なってくるので、不均質補正による線量分布の評価には注意を要する。

局所進行癌では多くの場合、前後対向 2 門照射で治療を開始し、1 日 1 回 2 Gy の通常分割照射法では、脊髄の耐容線量を考慮して、40~44 Gy 程度で脊髄を照射野からはずし、照射野を GTV に縮小する。前後対向 2 門照射では腫瘍部位に応じて前後の線量比を変える方法もよい。なお、有害事象として Grade 2 以上の放射線肺臓炎発症のリスクを低下させるために、20 Gy 以上照射される正常肺の体積 V_{20} が正常肺全体の体積の 40% を超えないよう (できるだけ 35% 以下になるよう) に計画することが重要である¹⁰⁾。さらに最近では同側肺の V_{20} や V_{30} も重要との報告もある¹⁰⁾。なお、 V_{20} の算出は、RTOG では「両肺体積 - PTV」と定義されているが、「両肺体積 - GTV」で計算した報告もあり、最近では後者が広く用いられている。線量体積ヒストグラム (dose-volume histogram ; DVH) で評価できない場合には、X 線シミュレータ写真上で照射野が片側肺の 1/2 (右上葉または左上区原発の場合には 2/3) を超えないようにすることが一つの目安とされてきたが、

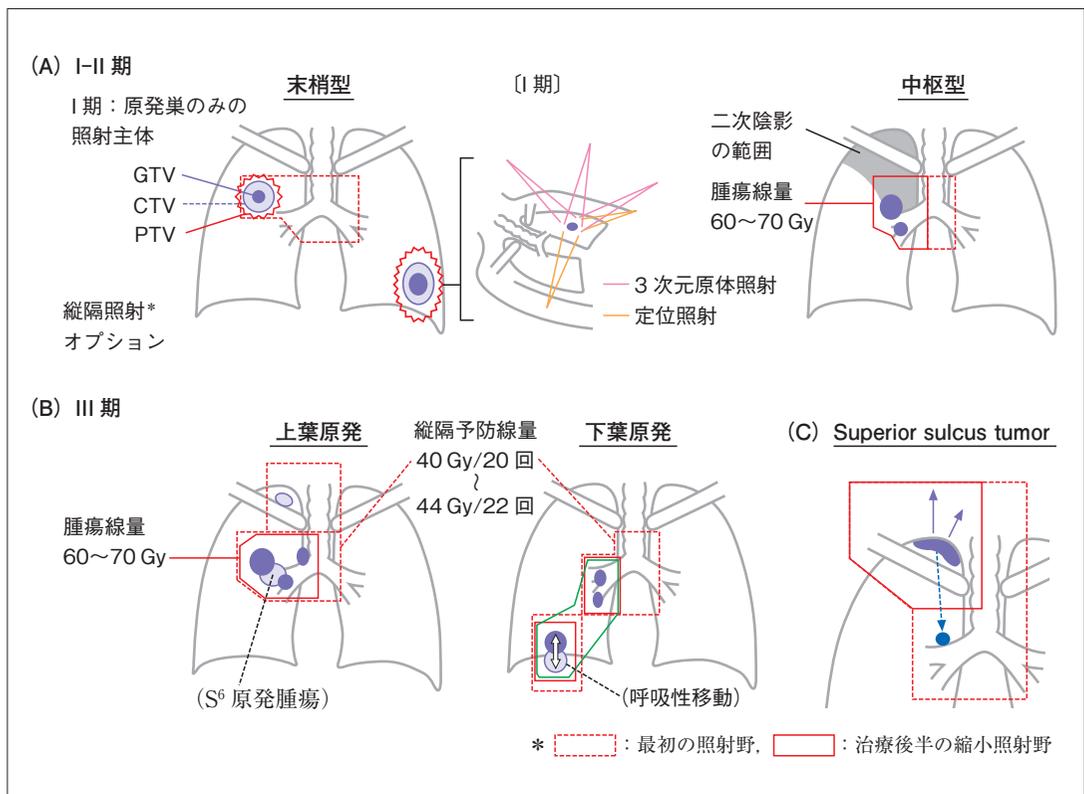


図1 非小細胞肺癌の根治的放射線治療の照射野

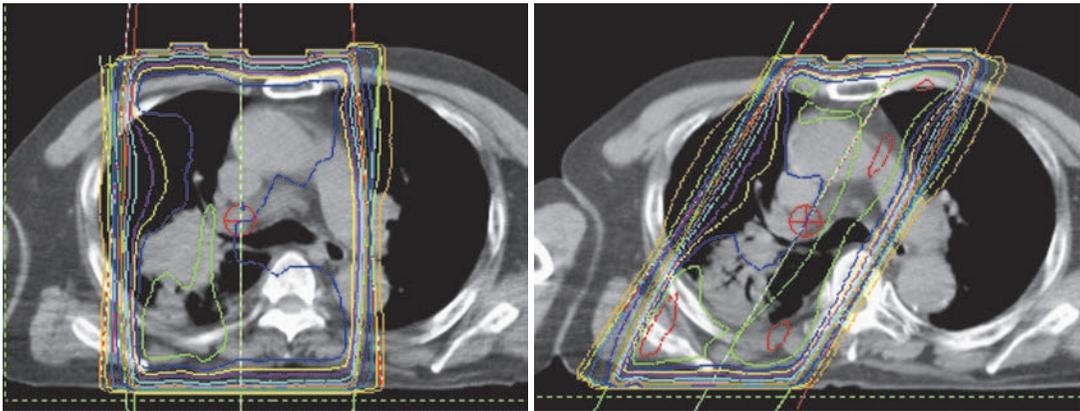
- A: I-II 期の末梢型 N0 例は低肺機能例が対象となることが多く、予防的縦隔照射は必ずしも行わなくてよい。特に T1-T2a 例は体幹部定位照射 (48 Gy/4 回等) の適応となる¹¹⁾。中枢型はリンパ節転移のリスクも高く、所属リンパ節を含めても照射野が大きくなりませんので、肺門・縦隔への予防照射を配慮する (特に扁平上皮癌)。
- B: III 期の上葉あるいは下葉 S⁶ 原発例では、他部位の原発例と比べて比較的小きな照射野で縦隔の転移リンパ節を含めることができる。また、上葉原発例では、同側鎖骨上窩リンパ節まで照射野を含めても照射野は大きくならない (赤の点線)。一方、下葉原発例では、腫瘍の呼吸性移動により、さらに照射野は大きくなるので、下葉末梢発生の場合、照射野縮小時に原発巣と転移リンパ節に対する照射野を別々に分けるのも一法である。
- C: superior sulcus tumor では鎖骨上窩、椎体方向への浸潤傾向が強く、進行例にもかかわらず肺門リンパ節転移のない症例も少なからず存在する。明らかなリンパ節腫大がみられない場合には、肺尖部と鎖骨上窩を含めた限局した照射野で高線量照射を行う。
- [早川和重: 最近の肺癌放射線治療. 臨床画像「肺癌: 診断・治療の実際 2010」, 26 (2): 207-213, 2010 から引用改変]

今日では推奨されない。原発巣が肺末梢部にある症例では、原発巣と転移リンパ節とを分けて照射する方法を用いてもよい。

参考までに照射野のシエマを図 1 に、照射野の一例を図 2 に示す。

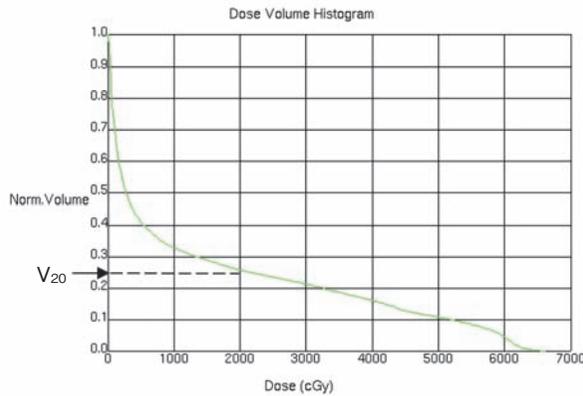
3) エネルギー・照射法

胸部照射の線質としては直線加速器による 6~10 MV X 線の使用が勧められる。エネルギーが 10 MV を超えると標的辺縁ではビルドアップ効果により線量の低下を招くため推奨されない。ただし、定位放射線照射の場合には 4~6 MV X 線が望ましい。病巣の呼吸性移動への対処法として、腹式呼吸の抑制、呼吸同期、能動的呼吸停止システム、あるいは動態追跡等の照射技術が種々試みられている。



a. 初回治療計画，前後対向 2 門照射

b. 後半 40 Gy 以降の変更計画，斜入対向 2 門照射



c. 肺の DVH (V_{20} は 25% 前後である)

図 2 標準的放射線治療計画 (扁平上皮癌, cT3N2M0, IIIA 期)

(早川和重：放射線治療の考え方. 工藤翔二監, 江口研二, 横井香平, 弦間昭彦編：呼吸器 common disease の診療「肺癌のすべて」, 東京, 文光堂, 2007, p212-219 から引用)

4) 線量分割

腫瘍制御に要する線量は，予防照射領域に対しては 1 回 1.8~2 Gy の通常分割法では 40~50 Gy でよいが，GTV とその周辺には 60 Gy/30 回/6 週以上の線量が必要となる。I-II 期では 1 回 1.2~1.5 Gy の過分割照射や 3 次元照射での線量増加が有効である。末梢型 I 期症例に対する定位放射線照射では，原発巣のみへの 45~60 Gy/3~10 回の短期高線量投与方法がある¹¹⁾。局所進行癌に対する過分割照射法 (1.2 Gy/回, 1 日 2 回) では，70 Gy 以上の線量増加による治療成績の向上は明らかではなく^{1, 2, 12)}，現在では過分割照射法はほとんど用いられない。

5) 密封小線源治療

肺門部早期癌では低線量率 ^{192}Ir 密封小線源を用いた気管支腔内照射併用で 85% 前後の局所制御率が得られている。ただし，最近では肺門部早期癌はほとんどみられなくなった。気管支腔内照射の線量は，高線量率 ^{192}Ir を用いる場合，外部照射 40 Gy/20 回 + 腔内照射 18 Gy/3 回 (週 1 回) が提示されている¹³⁾。

6) 併用療法

手術不能で根治的胸部放射線治療が可能な局所進行非小細胞肺癌患者にはシスプラチンを含む化学放射線療法を行うことが推奨される^{1,5-7)}。併用薬剤としては、シスプラチン+ビノレルビンあるいはドセタキセル、カルボプラチン+パクリタキセル等が用いられる⁵⁻⁷⁾。年齢70歳以上の高齢者やPS不良例に対する有効な併用化学療法は確立されていない。放射線治療と化学療法との併用時期は同時併用が推奨されている¹⁴⁾。全身状態によっては化学療法先行の順次併用でもよい。注意すべき併用薬として、イリノテカンと同時に併用において肺、食道の有害事象のリスクを念頭におく薬剤であり、ゲムシタビンと胸部放射線治療との併用はわが国では警告あるいは禁忌となっている。また、分子標的薬との併用は、有害事象のリスクなど効果・安全性ともに十分な検証が行われていないため、臨床試験以外では推奨されない。

局所進行癌に対する術前照射は、現時点では推奨できるだけの根拠がないが、肺尖部胸壁浸潤型T3-4N0M0例では化学療法との併用も含めて推奨されている¹⁵⁾。術後照射は、I-II期例には推奨されず⁸⁾、N2例に対しては局所制御率を向上させるが、生存期間延長への寄与は明らかでないとされている。術後の遺残腫瘍には安全な範囲内で根治的放射線治療を行う。

3 標準的な治療成績

切除不能III期非小細胞肺癌では適切な化学放射線療法により、生存期間中央値(MST)は16~22カ月、5年生存率15~20%程度に向上している¹⁶⁾。また、I-II期例の放射線単独治療での報告では他病死が多いため5年生存率20~40%前後であったが²⁻⁴⁾、I期例では定位放射線治療により5年生存率は50~80%程度に向上している¹¹⁾。

4 合併症

放射線治療に伴う急性期および晩期有害反応には以下のものが挙げられる。

急性期有害事象：放射線食道炎、放射線皮膚炎、骨髄抑制、放射線肺臓炎

これらの急性反応は化学療法の同時併用では増強されるため、照射を中止せざるを得ない場合がある。放射線肺臓炎は照射終了直後~数カ月で照射野に一致してみられ、咳などの症状のないことも多い。時に照射野外に広がる肺臓炎の発症をみることがあり重症化・遷延することがある。特に化学療法との併用例では、重症化するリスクが高いといわれている。治療計画時にV₂₀(前述)に配慮する。

晩期有害事象：放射線肺線維症、放射線脊髄症、心外膜炎(稀)、心不全(稀)

脊髄症は最も回避すべき有害事象である。放射線単独治療では脊髄の耐容線量は通常線量分割法で50Gy以下と考えられているが、化学療法の同時併用では40Gy以下とするのが安全である。また、脊髄の1回最大線量が2Gyを超えないように配慮する必要がある。

心臓は40Gy以上照射されると組織学的な変化は認められるようになるが、部分的照射であれば60Gy以上の照射でも臨床的に問題となることは稀である。心毒性のある化学療法が併用された場合には注意を要する。

*付記

以上の記述の多くは、日本肺癌学会ガイドライン2010年版¹⁾に基づいているので、参照していただきたい。

参考文献

- 1) 日本肺癌学会：肺癌診療ガイドライン 2010 年版。
http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3.
- 2) Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable) : a systematic review. *Thorax* 56 : 628-638, 2001.
- 3) Sibley GS. Radiotherapy for patients with medically inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinoma : smaller volumes and higher doses-a review. *Cancer* 82 : 433-438, 1998.
- 4) Tyldesley S, Boyd C, Schulze K, et al. Estimating the need for radiotherapy for lung cancer : an evidence-based, epidemiologic approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49 : 973-985, 2001.
- 5) Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, et al. Phase III study comparing second-and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectablestage III non-small-cell lung cancer : West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol* 28 : 3739-3745, 2010.
- 6) Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, et al. Phase III trial comparing docetaxeland cisplatincombination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatincombination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer : OLCSG 0007. *J Clin Oncol* 28 : 3299-3306, 2010.
- 7) Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapywith cisplatinand vinorelbinein locally advanced non-small cell lung cancer : a randomized study. *Lung Cancer* 46 : 87-98, 2004.
- 8) Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer : systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 352 : 257-263, 1998.
- 9) Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 30 : 239-44, 2007.
- 10) Ramella S, Trodella L, Mineo TC, et al. Adding ipsilateral V20 and V30 to conventional dosimetric constraints predicts radiation pneumonitis in stage IIIA-B NSCLC treated with combined-modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76 : 110-115, 2010.
- 11) Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer : updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 7 (Suppl 3) : S94-100, 2007.
- 12) Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0Gy to 79.2Gy : possible survival benefit with greater than or equal to 69.6Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma : report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol* 8 : 1543-1555, 1990.
- 13) 野本由人, 土器屋卓志, 斎藤真理, 他. 高線量率気管支腔内照射のガイドライン—厚生省がん研究助成金土器屋班の検討. *日放線腫瘍会誌* 13 : 217-222, 2001.
- 14) Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28 : 2181-2190, 2010.
- 15) Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, et al. Phase II Trial of Preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers : report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol* 26 : 644-649, 2008.
- 16) Okawara G, Mackay JA, Evans WK, et al. Management of unresected stage III non-small cell lung cancer : a systematic review. *J Thorac Oncol* 1 : 377-393, 2006.

1 放射線療法の適応と意義

小細胞肺癌 (small cell lung cancer ; SCLC) の病期分類は、慣用的に限局型 (limited disease ; LD) と進展型 (extended disease ; ED) の2型に分類することが多い。Veterans Administration Lung Cancer Study Group によって提唱された分類で、同側悪性胸水、両側鎖骨上窩リンパ節転移および対側縦隔リンパ節転移までを含めたものを LD、それ以上の進展を ED と定義した¹⁾。しかしながら悪性胸水は根治照射の適応とならないため、ED としてプロトコル上で定義されることも多く、この分類は意見の一致がみられていない。「肺癌取り扱い規約 (第7版)」では、LD と ED の定義が確立していない現状では、TNM 分類の記載は重要であるとしており、併記が勧められる²⁾。

SCLC に対する放射線療法の適応の一つは、LD-SCLC に対する根治的胸部照射である。手術可能な I 期症例を除く LD-SCLC に対しては化学放射線療法が標準治療となっている^{3,4)}。もう一つの適応は、予防的全脳照射 (prophylactic cranial irradiation ; PCI) である。初期治療で CR が得られた症例には LD、ED を問わず PCI が標準治療として勧められる。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

① 胸部照射

GTV : 肺野条件 CT で認められる原発巣、および短径 10 mm 以上あるいは PET 陽性の転移の疑われる肺門・縦隔・鎖骨上窩リンパ節。気管支鏡による浸潤範囲も参考にする。

CTV : GTV + 5 mm ~ 10 mm

予防的リンパ節領域として、同側肺門、気管分岐部リンパ節、および上縦隔リンパ節領域まで。上縦隔リンパ節転移があるときは同側鎖骨上窩リンパ節領域を、鎖骨上窩リンパ節転移がある場合は、両側鎖骨上窩リンパ節領域を CTV とする。対側肺門は CTV には含まない。SCLC は照射野が大きくなることが多く、症例によって予防的リンパ節領域をどこまで含めるか検討する。

PTV : X 線透視などで症例ごとに呼吸性移動を観察し、CTV から ITV を設定し、さらに 5 mm 程度の施設毎のセットアップマージン (SM) をつける。

リスク臓器 : 脊髄、肺、食道、心臓、腕神経叢、腹部臓器

② 予防的全脳照射 (PCI)

GTV : なし

CTV : 脳実質全体

PTV : CTV に 5 mm 程度の施設毎の SM をつける。

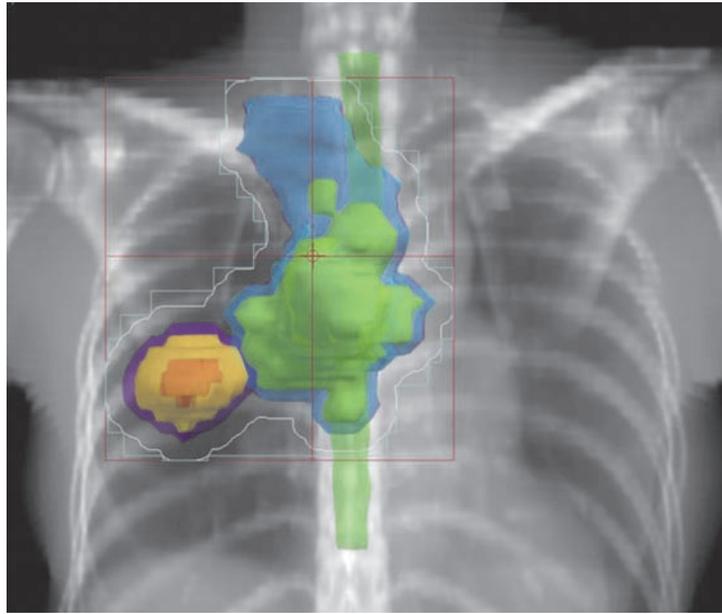
リスク臓器 : 水晶体

2) 放射線治療計画

根治的照射法として、上記の標的体積およびリスク臓器の位置関係を 3 次元的に把握し、治療ビームの線質や入射方向および照射野などを決定し、適切なアルゴリズムによって線量計算を行う

図1 LD-SCLCの照射野の一例

原発巣が小さく、縦隔リンパ節が連続して腫大し、上大静脈症候群を呈していたLD-SCLCとして典型的な症例である。R#2リンパ節転移がR#1との境界領域まで上位にみられたため、右鎖骨上窩領域を予防領域に含めた。UICC-TNM 7版では、縦隔リンパ節の左右の境界は気管左側壁に設定されたため、右側縦隔リンパ節領域が広がった〔CTV primary=GTV primary+10mm, CTV lymph node=GTV lymph node (R#2, R#3, R#4, #7, R#10)+5mm+EN (R#1, L#4), PTV initial=(CTV primary+CTV lymph node)+5mm, PTV boost=(GTV primary+GTV lymph node)+5mm〕。



3D-CRTが推奨される。

線量処方のための標的基準点は、縦隔内かつ可能な限り気管・気管支あるいは肺野などの低電子密度領域から離れた場所に置くことが望ましい。

肺癌の放射線治療では、不均質補正の有無は線量分布に大きな影響を与える。近年では、3次元的な散乱X線分布を考慮し、さらに二次荷電粒子を含めて3次元的な不均質補正までも行う計算アルゴリズムが実用化されており、より現実的な線量分布計算が可能になっている。現状では、実測値に近い計算アルゴリズムを用いた不均質補正を行い、3次元的な線量分布を検討することが望ましい。

照射野に関しては、LD-SCLCは連続性にリンパ節転移をきたすため、以前は広い照射野がとられていた。しかしながら、同時化学放射線療法が行われるようになり、照射野は前述のCTVに記載した予防的リンパ節領域を用いることが多くなった。図1に右上葉S3原発のcT1N2M0, IIIA期のLD-SCLCの治療開始時の照射野の一例を示す。

急性食道炎を軽減する目的で、ENIを省略したIFRTを用いた前向き臨床試験が行われたが、現時点でのエビデンスは十分でない⁵⁻⁷⁾。

高齢者やPS不良例、または腫瘍体積が大きく巨大照射野となる場合には、導入化学療法後に胸部照射を行うことがある。この場合には、化学療法後の縮小したGTVに局限した照射野でよいとする意見が多い。ただし、CT上、腫瘍が縮小しても、原発腫瘍の周囲には微小な腫瘍細胞が残存していることが多く、可能ならば原発巣は化学療法前のGTVを参照するとよい。

3) エネルギー・照射法

治療ビームの線質としては、6~10MVまでのエネルギーのX線を用いる。10MVを超えるエネルギーのX線では、肺野の原発巣の線量が低下する可能性がある。

照射方法としては、前後対向2門照射で治療を開始し、途中で脊髄を照射野からはずし、照射野を縮小する。ただし、原発巣が肺末梢部にある場合は、治療開始時から3次元治療計画により原発

巣と縦隔リンパ節に照射野を分けて治療する照射法も考慮する。LD-SCLCでは強力な化学療法を併用するので、通常分割照射法では40 Gyで、加速過分割照射では30～36 Gyで脊髄を照射野からはずす。また、過分割照射では、脊髄の重致死障害からの回復は6時間でも不完全なため、少なくとも6時間以上は照射間隔をあける必要がある。

4) 線量分割 (表 1)

LD-SCLCに対する胸部照射の線量分割法として、全照射期間を短縮する加速過分割照射法 45 Gy/30回/3週を行うよう勧められる^{8,9)}。加速過分割照射が不可能な場合は通常分割照射法 50～60 Gy/25～30回/5～6週を行うよう勧められる。

通常照射法 45 Gy/25回/5週と加速過分割照射法 45 Gy/30回/3週を比較した臨床試験では、加速過分割照射法のほうが通常照射法に比べて有意に生存を改善した⁸⁾。一方、通常照射法での至適合計線量に関するエビデンスはあまりない。最大耐容線量に関しては、化学療法との同時併用で、70 Gy/35回/7週まで安全に照射が可能であるという第I相試験に基づき、第II相試験が行われた¹⁰⁾。また、通常分割法の後半に1日2回照射でブーストを行う方法では、61.2 Gyまで照射可能で、第II相試験が行われた¹¹⁾。現在、高線量を用いた通常照射法と加速過分割照射法のランダム化比較試験が行われているところである。

5) 併用療法

LD-SCLCでは化学放射線療法が標準治療であり^{3,4)}、PSが良好な症例では早期同時併用が推奨される。また、化学療法と放射線治療を同時併用する場合の化学療法のレジメンとしてはシスプラチン+エトポシドが推奨される。ED-SCLCで用いられているシスプラチン+塩酸イリノテカン は、胸部照射との同時併用は勧められない。

LD-SCLCで化学療法に胸部放射線治療を併用する場合のタイミングとして、早期併用（化学療法開始後9週未満）のほうが後期併用（9週以上）に比べて2年生存率が良好であった¹²⁾。全治療期間も大切であり、治療開始（放射線治療もしくは化学療法）から放射線治療の終了日までの期間が30日以内であれば、5年生存率の有意な改善が認められた¹³⁾。また、同時併用においては化学療法が完遂できることも重要な要因である¹⁴⁾。

6) 予防的全脳照射 (PCI)

初期治療でCRが得られた症例にはLD、EDを問わずPCIが標準治療として勧められる。良好な初期効果が確認され次第、できるだけ早期（治療開始6カ月以内）にPCIを行うよう勧められる。PCIの線量分割法は25 Gy/10回相当を用いることが勧められる。

PCIの有無を比較したメタアナリシスの結果、PCIはCR例に限れば3年脳転移再発率を有意に低下させ、3年生存率を有意に向上させることが示された¹⁵⁾。

PCIの施行時期に関しては、6カ月以上経ってからのPCIは有意に脳転移を抑制しないことが示されており、良好な治療効果が確認され次第、できるだけ早期（治療開始から6カ月以内）に行うことが勧められる。なお、PCIを化学療法と同時併用すると精神神経症状の増強をもたらす可能性があるため、PCIの前後1週間は化学療法を控えるべきとする報告もある¹⁶⁾。

PCIの至適線量について、標準線量群（25 Gy/10回）で2年全生存率が有意に良好であった¹⁷⁾。また、1回線量については、遅発性有害反応軽減のため、1回2.5 Gyを超えないことが望ましい¹⁶⁾。

表1 総線量と線量分割の異なる臨床試験の治療成績

臨床試験	併用時期	放射線治療	中間生存期間(月)	2年生存率	5年生存率	食道炎 Grade 3以上
INT 0096 ⁸⁾ (phase III)	同時	45 Gy/30 Fr. BID	23	47%	26%	32%
		45 Gy/25 Fr. QD	19	41%	16%	16%
NCCTG 89-20-52 ⁹⁾ (phase III)	化学療法 3コース後 併用	48 Gy/32 Fr. BID Split	20.6	44%	22%	12%
		50.4 Gy/28 Fr. QD	20.6	44%	21%	5%
CALGB 39808 ¹⁰⁾ (phase II)	化学療法 3コース後 併用	70 Gy/35 Fr. QD	22	48%		21%
RTOG 0239 ¹¹⁾ (phase II)	同時	61.2 Gy BID CB		37%		18%

3 標準的な治療成績

最近の治療成績を表1に示す。PS良好例を対象とした臨床試験の結果であり、MSTが20～23カ月、5年生存率で22～26%である⁸⁻¹¹⁾。

4 合併症

1) 胸部照射

急性期有害事象：放射線食道炎，放射線皮膚炎，骨髄抑制，放射線肺臓炎。

これらの急性有害反応は，同時化学放射線療法では増強される。加速過分割照射に化学療法を併用した場合には急性障害としての食道炎が特に増強される懸念がある¹⁸⁾ (表1)。

晩期有害事象：放射線肺線維症，放射線脊髄症，心外膜炎（稀），心不全（稀）

2) 予防的全脳照射 (PCI)

急性期有害事象：一過性脳圧亢進症状，皮膚炎，脱毛

晩期有害事象：PCIによる精神症状や脳萎縮の発現等の有意な増強は明らかでなく，PCIの開始前から約半数の症例に精神神経症状が認められているとされ，PCIによる毒性の増強に否定的な見解が示されてきた。最近になって，3年以上の長期経過観察により，軽度の会話能力の低下や下肢の筋力低下，知的障害や記憶力の低下がみられたとの報告¹⁹⁾ や，25 Gy に比べて36 Gy の高線量照射で有意に毒性が増加したとの報告がある²⁰⁾。

*付記

以上の記述の多くは，日本肺癌学会ガイドライン2010年版に基づいているので，参照していただきたい。
<http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/261.pdf>

参考文献

- 1) Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 3 : 31-42, 1973.
- 2) 日本肺癌学会編：肺癌取扱い規約第7版，東京，金原出版，2010，p8.
- 3) Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 327 : 1618-1624, 1992.
- 4) Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 10 : 890-895, 1992.
- 5) Baas P, Belderbos JS, Senan S, et al. Concurrent chemotherapy (carboplatin, paclitaxel, etoposide) and involved-field radiotherapy in limited stage small cell lung cancer : A Dutch multicenter phase II study. *Br J Cancer* 94 : 625-630, 2006.
- 6) De Ruyscher D, Bremer RH, Koppe F, et al. Omission of elective node irradiation on basis of CT-scans in patients with limited disease small cell lung cancer : a phase II trial. *Radiother Oncol* 80 : 307-312, 2006.
- 7) Van Loon J, de Ruyscher D, Wanders R, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18) FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer : a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77 : 329-336, 2010.
- 8) Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 340 : 265-271, 1999.
- 9) Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 : 943-951, 2004.
- 10) Bogart JA, Herndon JE 2nd, Lyss AP, et al. 70Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage smallcell lung cancer : analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 : 460-468, 2004.
- 11) Komaki R, Paulus R, Ettinger DS, et al. Phase II study of accelerated high-dose thoracic radiation therapy with concurrent chemotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer : final results of RTOG 0239. *J Thorac Oncol* 6 (Supp2) : S640-S641, 2011.
- 12) Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22 : 4837-4845, 2004.
- 13) De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24 : 1057-1063, 2006.
- 14) Spiro SG, James LE, Rudd RM, et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer : a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol* 24 : 3823-3830, 2006.
- 15) Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 341 : 476-484, 1999.
- 16) Kotalik J, Yu E, Markman BR, et al. Practice guideline on prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 : 309-316, 2001.
- 17) Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01) : a randomized clinical trial. *Lancet Oncol* 10 : 467-474, 2009.
- 18) Watkins JM, Wahlquist AE, Shirai K, et al. Factors associated with severe acute esophagitis from hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74 : 1108-1113, 2009.
- 19) Le Pechoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C, et al. Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01) . *Ann Oncol* 22 : 1154-1163, 2011.
- 20) Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212 : impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 : 77-84, 2011.

1 放射線療法の意義と適応

原発性肺癌：腫瘍最大径が5 cm 以内で、リンパ節転移や遠隔転移のないもの、すなわち T1N0M0 および T2aN0M0 が良い適応である。ただ腫瘍の存在部位が縦隔に近接して、大線量が正常臓器（気管・気管支、食道、肺動脈、脊髄等）に照射される可能性が高い場合は適応とすることが難しい。

転移性肺癌：腫瘍最大径が5 cm 以内で3個以内、原発巣が制御され、かつ他臓器転移のない病変が適応となる。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV は、肺野条件の CT 画像で確認できる体積である。CTV とは GTV の周辺に位置する癌細胞の微小な浸潤を含む体積であるが、孤立性肺腫瘍の場合は多くは GTV と同一と考える。ITV とは呼吸や心拍動などによる病変の体内移動を含めた体積、PTV とは毎日の治療時における患者のベッド上での位置再現の誤差（セットアップマージン）等を含めた体積である。

CT 撮像条件については上記の治療時の呼吸条件に合わせた撮像法で行う。同期法や息止め法の場合はそれに準じて CT を撮像する。近年は4次元 CT 撮像法の技術が導入されている。これは、CT 撮影時に患者体表面上に赤外線マーカ等を配置し患者の呼吸シグナルを取得し、これを用いて動画 CT を再構成して4次元 CT 画像とするものである。これらの4次元 CT は全呼吸位相のターゲット情報（MIP 像）が得られるので体幹部定位放射線照射には非常に有用である。呼吸抑制法の場合はできるだけ照射時の条件に近似させる目的で4秒程度のスキャン時間をかけて1枚のスライス画像をゆっくり撮像するいわゆる long time scan CT ないし slow scan CT 撮像法が用いられることもある。その他、深吸気位と深呼気位の CT 画像を2回撮像して ITV を決定する方法もある。いずれにせよ、実際の照射と同じ条件で CT を撮像することが重要である。

表 1 に JCOG0403 で用いられたリスク臓器に対する線量制約を示す。

2) 放射線治療計画

体幹部定位照射においては、beam's eye view や room's eye view などの再構成3次元画像を用いることによって、照射方向や門数、放射線のエネルギーなどさまざまな要素を組み合わせる照射野を決定する。ノンコプラナー3次元固定多門照射法や SMART（多軌道回転原体照射）が用いられることが多い（図 1）。通常6門以上の固定多門照射でも400度以上の回転照射でもほぼ類似した線量分布が実現可能である。治療計画の目標値は、ターゲット内の線量の均一性（10%以内）と20 Gy 以上照射肺体積（ V_{20} ）の縮小（ $<15\%$ ）である。もちろんフレームによる線量の減弱補正や、肺による不均質補正を行った3次元線量計算は必須である。1回大線量で照射するために、各種正常（リスク）臓器の線量制約を守る必要がある。

また線量表記法については国内では通常はアイソセンタを線量評価点とする場合が多いが、欧米では（80～90%）辺縁線量で表示される場合があるので注意が必要である。その他照射野マージンや線量計算法によっても、治療計画結果が異なってくるので注意が必要である。

表 1 多施設共同臨床試験（JCOG0403）で用いられているリスク臓器の線量制約

Organ	Dose	Volume	Dose	Volume
肺	40 Gy	≦100 cc	MLD	≦18 cc
	V ₁₅	≦25%	V ₂₀	≦20%
脊髄	25 Gy	Max		
食道	40 Gy	≦1 cc	35 Gy	≦10cc
肺動脈	40 Gy	≦1 cc	35 Gy	≦10 cc
胃	36 Gy	≦10 cc	30 Gy	≦100 cc
腸	36 Gy	≦10 cc	30 Gy	≦100 cc
気管，主気管支	40 Gy	≦10 cc		
他の臓器	48 Gy	≦1 cc	40 Gy	≦10 cc

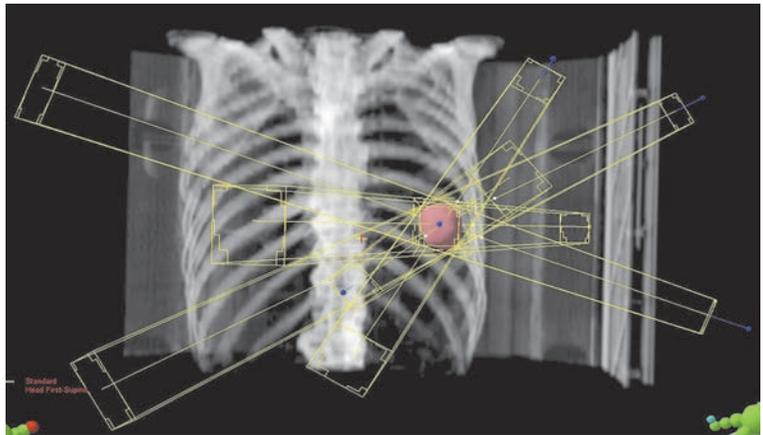


図 1 典型的なビーム配置図

3) エネルギー・照射法

5～10 門の固定多門照射あるいは多軌道回転運動照射を 6 MV 以下のエネルギーを用いて行う。

体幹部の固定法：現在国内で、入手可能な体幹部定位放射線照射用固定具は、いずれもプラスチック製のフレーム内に発泡スチロールの固定具を使用したものである。

呼吸性移動への対策：呼吸性移動への対応として、酸素吸入，腹部圧迫，規則性呼吸学習（メトロノーム法），呼吸停止法，呼吸同期法，動体追跡照射法がある。これらのいずれかの方法によって腫瘍の呼吸性移動（internal margin：IM）を縮小させる試みが体幹部定位放射線照射には不可欠である〔総論の章「VIII.呼吸性移動対策の手法と品質管理」(p.35)を参照〕。

治療前照合法：放射線治療では毎回の照射前には、適切な部位に照射されるかどうかを高エネルギー X 線画像やポータルビジョン等で照合画像を作成し確認する。特に定位放射線照射では、大線量少分割照射を行うために、毎回照射前の照合を行うことが不可欠である。近年、これらの治療前位置照合を目的として CT を放射線治療装置と同じ部屋に設置して毎回の治療前に CT で位置照合を行う施設（CT on rails）や IGRT（画像誘導放射線治療装置）に付設された X 線装置を利用して cone-beam CT 等によって、治療前位置照合を行う施設も増加している。

表2 肺癌に対する体幹部定位放射線照射の主な治療成績

著者 (年)	総線量 (Gy)	1回線量 (Gy)	線量基準点	局所制御率	観察期間 中央値 (月)
Arimoto (1998) ⁴⁾	60	7.5	Isocenter	92% (22/24)	24
Uematsu (2001) ²⁾	50~60	10	80% margin	94% (47/50)	36
Timmerman (2003) ⁵⁾	60	20	80% margin	87% (30/37)	15
Onimaru (2003) ⁶⁾	48~60	6~7.5	Isocenter	80% (20/25)	17
Wulf (2004) ⁷⁾	45~56.2	15~15.4	80% margin	95% (19/20)	10
Nagata (2005) ¹⁾	48	12	Isocenter	97% (44/45)	30
Xia (2006) ⁸⁾	70 (50)	7 (5)	Isocenter	95% (41/43)	27
Baumann (2009) ⁹⁾	45	15	67% margin	92% (53/57)	35
RTOG0239 (2010) ¹⁰⁾	54	18	PTV margin	97.6%	34

4) 線量分割

線量分割については、国内では現在までに 48 Gy/4 回¹⁾、50~60 Gy/5 回²⁾、60 Gy/8 回、45 Gy/3 回などの異なった分割照射法が行われている。日本高精度放射線外部照射研究会の調査では、48 Gy/4 回が最も多い。

5) 併用療法

体幹部定位照射は、通常併用療法が行われることは少ない。

3 標準的な治療成績

国内 13 施設からの症例を集積し、その治療成績を報告した。局所制御率は 86%であったが、biological effective dose (BED) >100 Gy の照射を行いなおかつ手術可能であった症例の 5 年生存率は IA 期が 90%で IB 期が 84%と良好であった³⁾。他の報告⁴⁻⁹⁾によっても BED が 100 Gy 以上である場合は局所制御率は 88~96%と大きな差はない (表 2)。RTOG0239 (54 Gy/3 回) の結果では 97.6%と非常に高い局所制御率を報告している¹⁰⁾。JCOG0403 (48 Gy/4 回) の初期解析結果では、手術可能群 (年齢中央値 79 歳) を対象とした 3 年全生存率は 76%であった¹¹⁾。

4 合併症

稀に重篤な合併症が発生する。体幹部定位照射例の全国集計調査では 2,387 例 (肺: 2,104 例, 肝 283 例) 中 14 例 (0.6%) に Grade 5 (放射線性肺臓炎 11 例, 喀血 2 例, 食道炎 1 例) が発生している¹²⁾。

急性期有害事象: 放射線性肺臓炎 (間質性肺炎併発例や呼吸機能不良例には要注意), 放射性皮膚炎

晩期有害事象: 放射線性肺臓炎, 肺線維症, 胸水, 心嚢水, 気管潰瘍¹²⁾, 食道潰瘍⁹⁾, 肋骨骨折, 気胸, 術後胃管潰瘍, 皮膚潰瘍, 腕神経叢障害, 放射線肝障害 (RILD)

参考文献

- 1) Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al. Clinical outcomes of a Phase I/II study of 48Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 (5) : 1427-1431, 2005.
- 2) Uematsu M, Shioda A, Suda A, et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer : a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 (3) : 666-670, 2001.
- 3) Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 101 : 1623-1631, 2004.
- 4) Arimoto T, Usubuchi H, Matsuzawa T, et al. Small volume multiple non-coplanar arc radiotherapy for tumors of the lung, head & neck and the abdominopelvic region. *CAR' 98 Computer assisted radiology and surgery*. edited by HU.Lemke. Elsevier. Tokyo, 1998.
- 5) Timmerman R, Papiez L, McGarry R, et al. Extracranial stereotactic radioablation : Results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 124 : 1946-1955, 2003.
- 6) Onimaru R, Shirato H, Shimizu S, et al. Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 : 126-136, 2003.
- 7) Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, et al. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases : a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60 : 186-196, 2004.
- 8) Xia T, Li H, Sun Q, et al. Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable stage I/II non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66 : 117-125, 2006.
- 9) Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 27 : 3290-3296, 2009.
- 10) Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 303 (11) : 1070-1076, 2010.
- 11) Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, et al. A phase II trial of stereotactic radiotherapy for operable T1N0M0 non-small cell lung cancer : Japan Clinical Oncology Group (JCOG0403). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78 : S27-28, 2010.
- 12) Nagata Y, Hiraoka M, Mizowaki T, et al. Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75 : 343-347, 2009.

1 放射線療法の意義と適応

縦隔腫瘍の発生頻度は比較的低いですが、種類は多彩である。本項では、放射線療法の対象となる腫瘍のうち胸腺腫、胸腺癌、胚細胞腫について解説する。組織型によって治療法や予後は異なってくるので、病理診断が不可欠である^{1,2)}。縦隔腫瘍は通常、TNM分類は使用されない。胸腺腫、胸腺癌の病期分類は正岡分類(表1)が使用されることが多いが、胚細胞由来の腫瘍の病期分類は確立していない³⁾。

胸腺腫：全縦隔腫瘍の約20%を占める胸腺上皮由来の腫瘍で、悪性度の低いものから悪性度の極めて高いものまで含まれている。正岡病期分類I期の場合、完全切除が施行されれば局所再発率はきわめて低く、放射線療法の適応はない。一方、正岡病期分類II期では完全切除例に対しては術後放射線療法を行うことが考慮される。しかしながらその意義ははっきりとしておらず、予後を改善しないという報告と局所再発の抑制効果があるとの報告がある^{4,5)}。正岡病期分類III期の場合、肉眼的に腫瘍を摘出して根治が期待できないことも多く、集学的治療が必要となる。R1切除(病理組織学的癌遺残)では術後照射、R2切除(肉眼的癌遺残)では術後照射(+化学療法)が推奨される⁶⁾。正岡分類IV期の場合は、まずは化学療法を先行させ、腫瘍が縮小してからの集学的治療が望まれる。WHOの病理組織分類における予後との相関も報告されており、治療方針の参考となる⁷⁾。

胸腺癌：組織学的に癌と診断される胸腺原発の悪性腫瘍であり、稀な疾患である。悪性度は高く、早期から遠隔転移をきたしやすく、局所浸潤も著明であることが多い。進行例が多く治療に難渋することが多いため、胸腺癌の治療は確立していないのが現状である。手術のみの根治は困難であり、不完全切除症例のみならず、完全切除症例でも放射線治療、化学療法を合わせた集学的治療が必要となる^{6,8)}。手術困難例では、放射線治療、化学療法あるいは併用療法を行う。

胚細胞腫：胚細胞腫において、予後を決定する重要な因子は組織型である。成熟型奇形腫は良性腫瘍で切除のみで治癒が可能であり放射線治療、化学療法は行わない。悪性胚細胞腫は精上皮腫と非精上皮腫に分類される。精上皮腫であればかなり進行していても化学療法、放射線治療により治癒が可能であるが、非精上皮腫では治療成績は著しく不良である。非精上皮腫では現在は、初期治療として化学療法を行い、病巣が残存すると手術が行われ放射線治療の役割は小さい。

表1 正岡分類

I期	完全に被膜でおおわれているもの
II期	被膜を破って周囲に脂肪組織へ浸潤するもの、あるいは被膜へ浸潤するもの
III期	心嚢・大血管・肺などの隣接臓器に直接浸潤するもの
IVa期	胸膜あるいは心嚢内播種のみられるもの
IVb期	遠隔転移のあるもの

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器（胸腺腫，胸腺癌，胚細胞腫に共通）

GTV：CT画像で認められる原発病巣または切除後の残存病巣である。可視範囲の腫瘍であり、手術時における腫瘍の範囲を示すクリップはGTVに入れる必要がある。完全切除後の術後照射では、GTVは存在しない。

CTV：治療前のCT画像で認められる原発病巣を十分に含む範囲とする。特に、手術所見、病理所見による組織型、進展範囲（被膜外浸潤や切除断端の状況）について考慮する必要がある。縦隔リンパ節腫大は原則として含めるが、全縦隔照射や両側鎖骨上窩への予防的照射は原則として必要ない。

PTV：CTVに呼吸性変動を加味したマージンを取り、さらにセットアップマージンを加えたものとする。

リスク臓器：脊髄，肺，食道，心臓，腕神経叢

2) 放射線治療計画

治療計画は3次元計画で行う。線量制約などの詳細は肺癌の項を参照のこと。縦隔腫瘍の患者は若年者で長期生存者が比較的多いため、心臓全体への線量は原則として30 Gy以下にとどめるべきである。IMRTによりさらに線量分布が改善する可能性がある。

3) エネルギー・照射法

一般的には4～10 MVのエネルギーを用いる。

照射線量については、放射線治療が適応となった理由や切除状況によって決められる。

胸腺腫，胸腺癌に対しては、R0症例（病理組織学的癌遺残なし）では、45～50 Gy，R1症例では54 Gy程度を行う。非完全切術後では60 Gy以上が必要となる。切除不能症例では通常分割照射で60～70 Gyが必要となる。

精上皮腫での放射線治療では、放射線治療単独の場合は全縦隔で30 Gyを行い、その後原発巣に約10 Gyを追加して合計40 Gy程度を行う。化学療法併用の場合は、腫瘍部に局限して通常分割照射で約20～30 Gy程度を行う。非精上皮腫に対しては、推奨される放射線治療法は確立されていないので、化学療法、手術の状況により、照射野、総線量を決定するが、40～60 Gy程度行われることが多い⁹⁾。図1に術後放射線療法の一例を示す。

4) 線量分割

1回線量1.8～2 Gyの通常分割照射法が標準である。

5) 併用療法

浸潤性胸腺腫，胸腺癌では病状に応じてシスプラチンを中心として化学療法が行われている。悪性胚細胞腫においては、シスプラチンを中心とした多剤併用化学療法〔プレオマイシン+エトポシド+シスプラチン（BEP）など〕を初回治療として行うのが標準的である。

3 標準的な治療成績

胸腺腫におけるわが国における10年原病生存率は、正岡I期：100%，II期：98%，III期：78%，IVa期：47%と報告されている¹⁰⁾。WHOの病理組織分類別の10年原病生存率は、Type A：100%，Type AB：80～100%，Type B1：90%，Type B2：50～100%，Type B3：50～70%と報

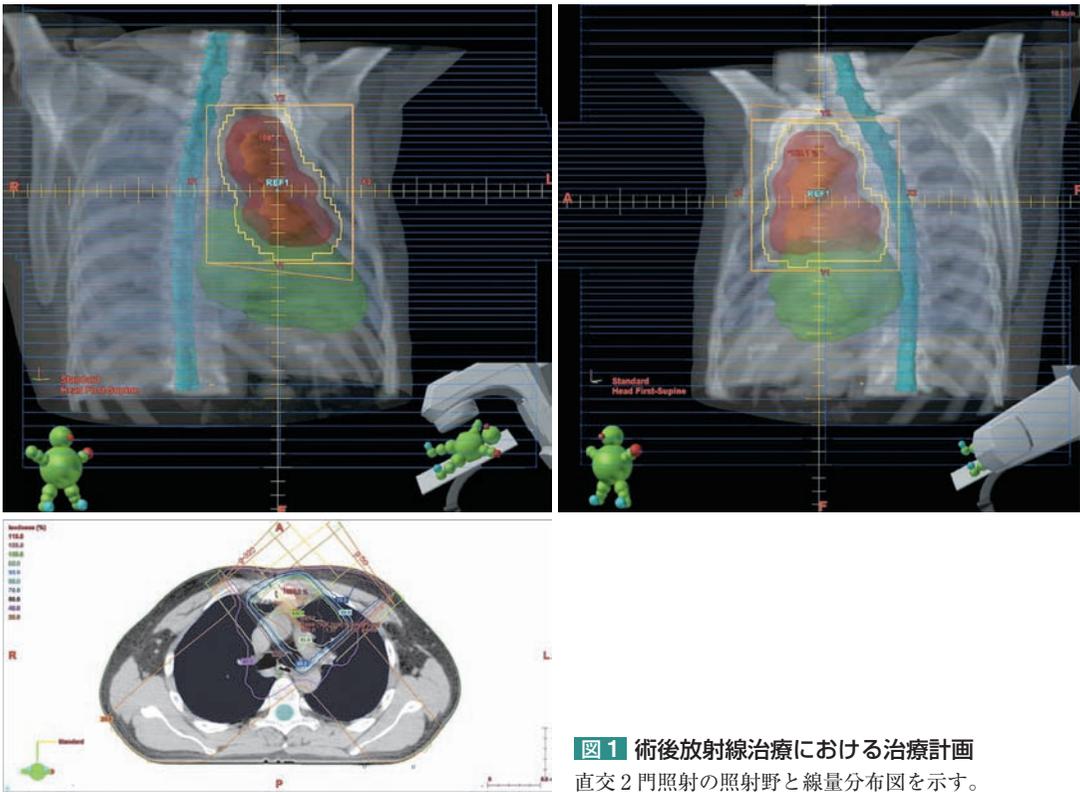


図1 術後放射線治療における治療計画
直交2門照射の照射野と線量分布図を示す。

告されている^{7,11)}。胸腺癌の5年原病生存率は正岡I・II期：88%，III期：51.7%，IV期：37.6%と報告されている¹⁰⁾。小細胞癌，未分化癌，肉腫等の高悪性度と組織学的に分類される症例と比較して，扁平上皮癌，類表皮癌等の低悪性度と分類される症例は予後がやや良好である⁸⁾。また，完全切除が予後を規定する最大の因子となっている¹⁰⁾。悪性胚細胞腫瘍では予後を規定する一番の因子は組織型である。精上皮腫では，放射線のみでも効果は良好であり，その5年生存率は90%以上とされる。非精上皮腫での5年生存率は約30%と報告されている¹²⁾。

4 合併症

放射線治療に伴う急性期および晩期有害反応には以下のものが挙げられる。

急性期有害事象：放射線性食道炎，放射線性皮膚炎，骨髄抑制，放射線肺臓炎

晩期有害事象：放射線肺線維症，心外膜炎，心不全，放射線脊髄症

縦隔腫瘍においては広範な照射野になることも多く，後に放射線肺臓炎による重篤な呼吸障害を生じる可能性がある。特に化学療法を併用する場合には耐容線量が低下するため注意が必要である。また，心臓への過線量は長期生存例において心血管病変の危険度を増加させるので注意が必要である。

参考文献

- 1) 三上隆二，徳植公一：がん・放射線療法2010（大西 洋他編），東京，篠原出版，pp805-811，2010。

- 2) 植松稔, 佐藤導直 : 放射線治療計画ガイドライン・2008 (日本放射線科専門医会・医会他編), pp143-146, 2008.
- 3) Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 48 : 2485-2492, 1981.
- 4) Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, et al. Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer* 115 : 5413-5420, 2009.
- 5) Ogawa K, Uno T, Toita T, et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected thymoma : a multi-institutional, retrospective review of 103 patients. *Cancer* 94 : 1405-1413, 2002.
- 6) Thymomas and Thymic Carcinomas. NCCN Clinical Practice Guide lines in Oncology (NCCN Guidelines™). <http://www.nccn.org/index.asp>
- 7) Okumura M, Ohta M, Tateyama H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma : a clinical study of 273 patients. *Cancer* 94 : 624-632, 2002.
- 8) Ogawa K, Toita T, Uno T, et al. Treatment and prognosis of thymic carcinoma : a retrospective analysis of 40 cases. *Cancer* 94 : 3115-3119, 2002.
- 9) Takeda S, Miyoshi S, Ohta M, et al. Primary germ cell tumors in the mediastinum : a 50-year experience at a single Japanese institution. *Cancer* 97 : 367-376, 2003.
- 10) Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors : a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 76 : 878-884, 2003.
- 11) Chalabreysse L, Roy P, Cordier JF, et al. Correlation of the WHO schema for the classification of thymic epithelial neoplasms with prognosis : a retrospective study of 90 tumors. *Am J Surg Pathol* 26 : 1605-1611, 2002.
- 12) Moran CA, Suster S. Primary germ cell tumors of the mediastinum : I. Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomatous lesions and a proposal for histopathologic classification and clinical staging. *Cancer* 80 : 681-690, 1997.

A 乳房温存療法

1 放射線療法の意義と適応

1) 意義

乳房温存手術後の放射線治療は、これまで行われたランダム化比較試験のメタアナリシス¹⁾で、乳房内再発を有意に減少させ、生存率も向上させることが示されている。非浸潤性乳管癌 (ductal carcinoma *in situ* ; DCIS) に関しても、ランダム化比較試験が行われ、乳房温存術後の放射線治療が局所再発を有意に減少させることが示されている²⁻⁴⁾。

2) 適応

乳房温存手術を受けた患者では、基本的に全例が適応となる。放射線治療を実施できない患者では乳房温存手術そのものを避けるべきである。放射線治療を避けるべき状態は以下の通りである。
絶対的禁忌：妊娠中、患側乳房や胸壁に照射歴あり

相対的禁忌：背臥位にて患側上肢の挙上が困難、活動性の強皮症や SLE の合併、色素性乾皮症

一方、70 歳以上でホルモン感受性の T1N0M0 患者において、標準的な内分泌療法が施行される場合には、放射線治療の省略も許容できると考えられている⁵⁾。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV：術後であり GTV は存在しない。

CTV：温存乳房全体である。近年、腫瘍床のみに放射線照射する加速乳房部分照射 (accelerated partial breast irradiation : APBI) も行われているが、まだ臨床試験でのみ行われるべきであり、現段階では温存乳房全体を CTV とするのが標準治療である。腋窩郭清が行われた場合には、腋窩リンパ節領域を積極的に CTV に含む必要はない。腋窩リンパ節転移が 4 個以上の場合、鎖骨上下窩リンパ節領域への照射が推奨されている。腋窩リンパ節転移 1~3 個の場合、症例によっては鎖骨上下窩リンパ節領域への照射を考慮する⁶⁾。胸骨傍リンパ節領域の照射の意義については不明である。

PTV：CTV に呼吸性移動等を考慮したできる限り少ないマージンをつける。

リスク臓器：対側乳房、患側肺、心臓 (左側乳癌の場合)、脊髄 (鎖骨上下窩へ照射する場合)、腕神経叢 (鎖骨上下窩へ照射する場合)

2) 放射線治療計画

全乳房照射は両側あるいは患側上肢を挙上して接線対向 2 門照射で行うのが一般的である。その際、治療体位の再現性を高めるために固定具を使用することが望ましい。サイズが大きく下垂した乳房では側臥位あるいは腹臥位での照射も考慮される。

照射野の目安として上縁は胸骨切痕、下縁は乳房下溝の足方 1 cm、内側縁は正中、外側縁は中腋窩線から後腋窩線とする。

治療計画は治療計画用 CT による 3 次元治療計画を行う。線束の肺野への拡がりを抑える必要が

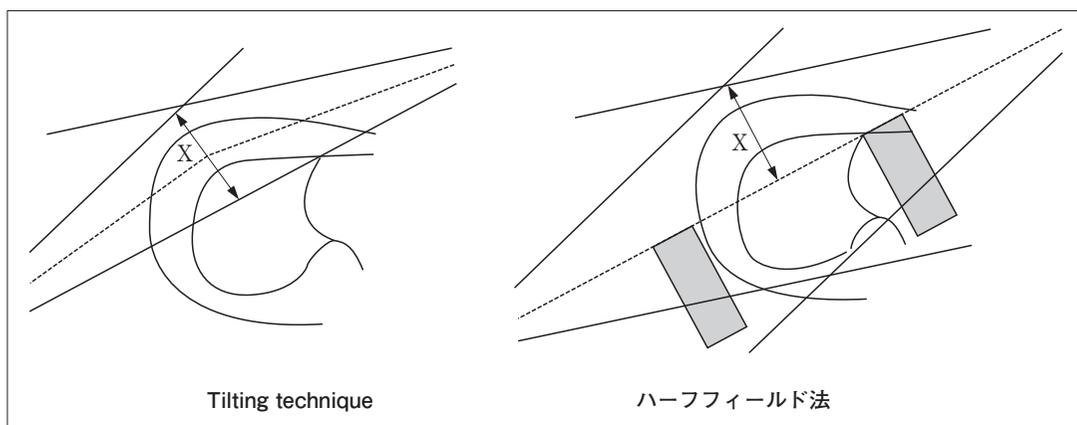


図1 照射野背側面の直線化の方法

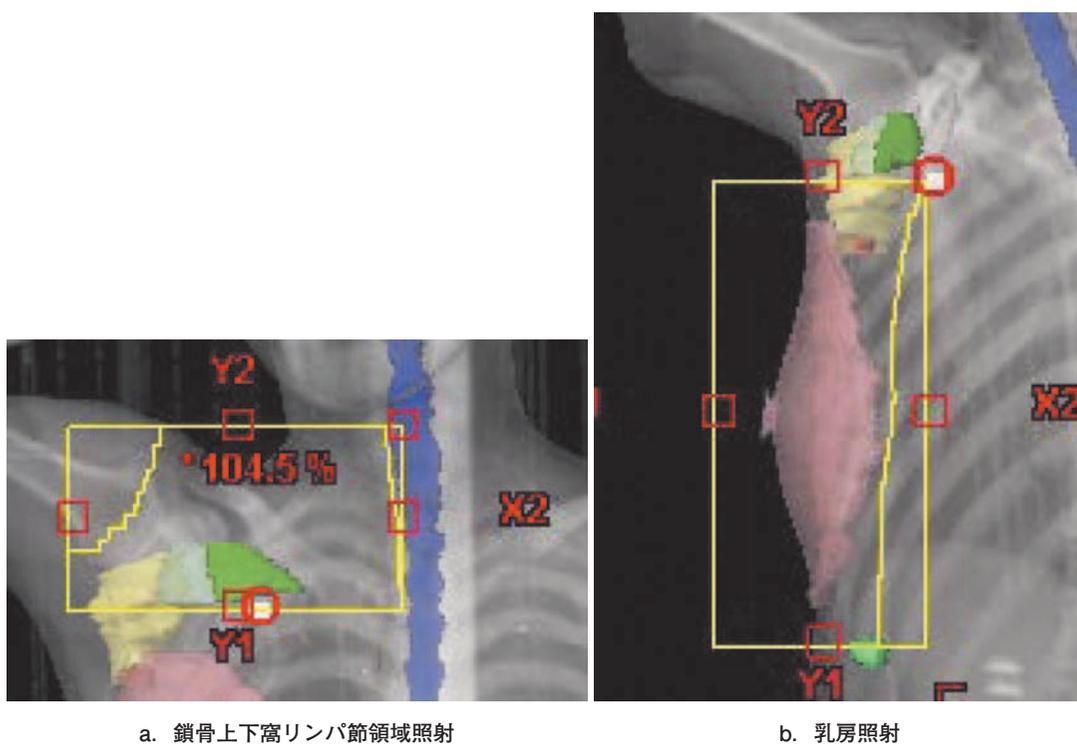


図2 ハーフフィールド法

10～15度の斜入とし、内側は正中まで含めて脊髄は遮蔽する。

あり、照射野背側面を直線化するためにビーム軸を5度程度振る方法 (tilting technique), あるいはハーフフィールド法を用いる (図1)。照射野の前縁は呼吸性移動を考慮して乳頭から1.5～2.0 cm程度必要である。鎖骨上リンパ節領域を照射する場合には、ハーフフィールド法を用いるのが一般的である (図2)。

線量計算には不均質補正を行う計算アルゴリズムを使用し、3次元的な線量分布を検討することが必要である。標的基準点はCTV内に設定し、施設内で統一することが望ましく、肺内や密度勾

配の大きな場所に設定するべきではない。

3) エネルギー・照射法

全乳房照射には4~6MVのX線を用いる。日本人の平均的乳房サイズに対しては10MV以上のエネルギーのX線は不適である。必要に応じてウェッジフィルタを使用したり、field-in-field法を用いて行われることもある。

腫瘍床に対するブースト照射は乳房内再発のリスクを減少させる。わが国でも原則として全例に行うことが推奨されているが⁷⁾、手術の切除範囲が欧米より大きいことや線量増加が美容結果に及ぼす影響への懸念から、断端近接あるいは陽性例に限ってブースト照射を追加している施設が多い。しかし、若年者（特に50歳未満）ではブースト照射による局所再発抑制効果が大きいので、断端陰性症例でもブースト照射を行うことが推奨される。ブースト照射には通常胸壁面で80%程度となるエネルギーの電子線が用いられる。乳房の大きな症例ではX線による接線照射も用いられる。ブースト照射の位置については、手術時にクリップを留置しておくことが望まれる。クリップが留置されていない場合には、執刀医によるマーキングや超音波検査などを参考に、腫瘍床の正確な位置を把握する必要がある。

4) 線量分割

全乳房照射の線量・分割について、総線量45~50.4Gy/25~28回/4.5~5.5週が標準となっている。一方、カナダで行われたランダム化比較試験では42.5Gy/16回/22日と50Gy/25回/35日が比較され、両者の5年局所再発率、無病生存率に差を認めなかった⁸⁾。したがってこのような寡分割照射も許容し得る方法である。

ブースト照射については10Gy/5回が最も多く用いられている。ブースト線量は全乳房の外部照射線量により加減し、腫瘍床の総線量を60~66Gyとする。

5) 併用療法

遠隔転移の可能性が見込まれる症例では、乳房温存術後の化学療法と放射線治療の順序が問題になる。現状では、放射線治療と化学療法の最適な順序に関して十分なデータはないものの、適切な化学療法が施行された場合、6カ月程度の放射線治療の遅れは局所制御に影響しないと考えられている。したがって、化学療法を先行することが実臨床では標準的となっている。放射線治療と化学療法の同時併用については、有効性と安全性についてのコンセンサスが得られていない。特に、アンシラサイクリン系を含む化学療法の同時併用については慎重に判断する必要がある。なお、化学療法を施行しない場合の放射線治療は、手術創が治癒したのち、できるだけ早期に開始することが望ましく、特に20週を超えないことが勧められる⁶⁾。

放射線療法と内分泌療法や分子標的療法との同時併用については、細心の注意のもと行うことを考慮してもよい⁶⁾。

3 標準的な治療成績

7つのランダム化比較試験⁹⁻¹⁵⁾では5~12年時点の解析で乳房温存手術後放射線治療なしの群の局所再発率は18~35%、放射線治療群の局所再発率は2~13%であった。Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)のメタアナリシスでも術後照射により再発（局所領域または遠隔転移）を約1/2に減少させることが示されている¹⁾。

4 合併症

急性期有害事象：放射線宿酔，放射線性皮膚炎，食道炎・咽頭粘膜炎（鎖骨上下窩へ照射した場合）

亜急性期有害事象：放射線性肺臓炎

晩期有害事象：皮膚色素沈着・色素脱失，皮膚毛細血管拡張，上肢浮腫，肋骨骨折，心膜炎，組織壊死，腕神経叢障害（鎖骨上窩にも照射した場合）

B 乳房切除術後の放射線治療

1 放射線療法の意義と適応

乳房切除術後の放射線治療（postmastectomy radiation therapy；PMRT）の意義は，局所領域再発を予防するとともに生存率の向上を図ることである。PMRTが腋窩リンパ節転移4個以上陽性例において適切な全身補助療法との併用によって生存率を向上させることはコンセンサスが得られている¹⁶⁾。腋窩リンパ節転移が1~3個の症例では，統一した見解は得られていないものの，他のリスク因子なども考慮し，行うことが勧められる。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV：術後でありGTVは存在しない。

CTV：原則的には乳房切除術の手術創を含む胸壁と鎖骨上下窩リンパ節領域。胸壁は乳房温存療法の場合と同等の範囲。PMRTの意義に関する臨床試験の多くが胸骨傍リンパ節領域への照射をプロトコール治療としているが，照射野に含むことの利益は不明であり，必ずしも含める必要はない。

PTV：CTVに呼吸性移動を考慮したできる限り少ないマージンを付ける。

リスク臓器：対側乳房，患側肺，心臓（左側乳癌の場合），脊髄，腕神経叢（鎖骨上下窩へ照射する場合），腕神経叢（鎖骨上下窩へ照射する場合）

2) 放射線治療計画

胸壁照射は両側あるいは患側上肢を挙上して接線対向2門照射で行うのが一般的である。

胸骨傍リンパ節領域を照射野に含まない場合胸壁照射は乳房温存療法における全乳房照射とほぼ等しくなる。鎖骨上下窩リンパ節領域に対する照射野との接合はハーフフィールドブロックを用いることが多い。胸骨傍リンパ節領域を照射野に含む場合は，部分的に深い接線照射が提唱されている¹⁷⁾（図3）。

3) エネルギー・照射法

照射には4~6MVのX線を用いるが，胸壁の照射にはビルドアップを考慮してポーラスの使用が望ましい。

4) 線量分割

45~50.4 Gy/25~28回/4.5~5.5週が最も多く用いられている。

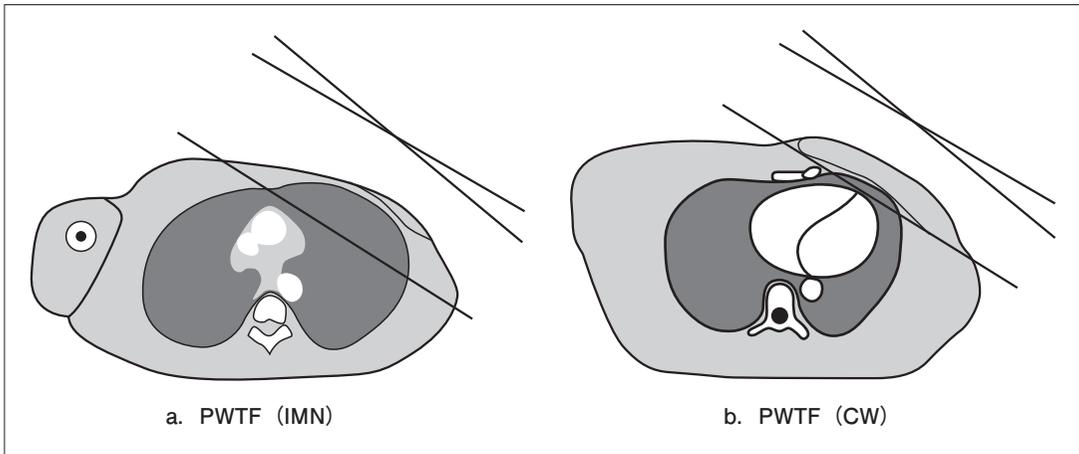


図3 Partially Wide Tangential Field (PWTF)

鎖骨傍リンパ節転移の頻度が高い第3肋間までは照射野幅を広くとって「deep」な接線照射を行い (a)、それより尾側では転移の頻度が少ないので照射野幅を狭くすることによって肺および心臓の被曝を軽減する (b)。(Pierce LJ, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 より引用)

5) 併用療法

乳房切除後放射線治療が必要となる進行乳癌においては、乳房温存術後照射と同様に、適切な化学療法が施行された場合、6カ月程度の放射線治療の遅れは局所制御に影響しないと考えられている。したがって、現状では化学療法を先行させることが標準的になっている。同時併用については、温存術後と同様に、安全性に関してコンセンサスはなく、施行する際には十分な検討が必要である。

3 標準的な治療成績

EBCTCGによって40のランダム化比較試験（半数以上が腋窩リンパ節転移症例で、計20,000例の症例を含む）を対象にメタアナリシスが行われ、PMRTは胸壁再発をおよそ1/3に軽減させることが示された¹⁶⁾。また、リンパ節転移陽性例に限ると、放射線治療により5年局所再発率が17.1%、15年乳癌死亡率は5.4%低下した。

4 合併症

急性期有害事象：放射線宿酔，放射線性皮膚炎，食道炎・咽頭粘膜炎（鎖骨上下窩へ照射した場合）

亜急性期有害事象：放射線性肺臓炎

晩期有害事象：皮膚色素沈着・色素脱失，皮膚毛細血管拡張，上肢浮腫，肋骨骨折，心膜炎，組織壊死，腕神経叢障害（鎖骨上窩にも照射した場合のみ）

参考文献

- 1) Darby S, McGale P, Correa C, et al Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death : meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 378 (9804) : 1707-1716, 2011.
- 2) Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer : findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 16

- (2) : 441-452, 1998.
- 3) Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand : randomised controlled trial. *Lancet* 362 (9378) : 95-102, 2003.
 - 4) Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ : ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853-a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 24 (21) : 3381-3387, 2006.
 - 5) NCCN Guidelines. Breast cancer version2. 2011.
<http://www.nccn.org>
 - 6) 日本乳癌学会編 : 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編 2011年版, 東京, 金原出版, 2011.
 - 7) 大川智彦, 秋山 太, 伊藤善之, 他 : ガイドラインに関する臨床研究 乳房温存療法における手術術式に対応した乳房照射法. *乳癌の臨* 13 : 843-855, 1998.
 - 8) Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 362 (6) : 513-520, 2010.
 - 9) Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 31A (10) : 1574-1579, 1995.
 - 10) Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer : an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 88 (22) : 1659-1664, 1996.
 - 11) Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer : 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group. *Lancet* 348 (9029) : 708-713, 1996.
 - 12) Renton SC, Gazet JC, Ford HT, et al. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 22 (1) : 17-22, 1996.
 - 13) Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 17 (8) : 2326-2333, 1999.
 - 14) Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347 (16) : 1233-1241, 2002.
 - 15) Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer : a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer* 39 (12) : 1690-1697, 2003.
 - 16) Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet* 366 (9503) : 2087-2106, 2005.
 - 17) Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall : dosimetric comparison of common techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 (5) : 1220-1230, 2002.