

小 児

I 総 論

1 小児がん放射線治療

小児がんの治療方針は total cell kill の概念であり、全身療法の化学療法と、局所療法の手術療法・放射線治療をうまく組み合わせた集学的治療が効を奏している。従来、一期的根治術を目指していた小児がんでは、化学療法の飛躍的進歩により術前治療が効を奏し、二期手術により比較的安全に根治術が行われるようになった結果^{1,2)}、その後の術後照射としての照射線量をいかに少なくできるか、またその術後照射をいかに有効な時期に行うかが鍵となっている。

現在、一般的に行われている小児がんの治療戦略では、初診時の画像診断により原発腫瘍の診断病名および病期診断が行われる。さらに生検により組織病理診断（がん遺伝子診断などのリスク診断も含む）の確定が行われ、治療方針が決定される。肉眼的腫瘍が残存する Stage III が予期される場合は、化学療法を 4～5 コース行った後、機能温存を優先した全摘術が可能かどうかの画像評価を行い、二期手術が採用される。通常 Stage III の全摘術後では術後照射が必須とされることが多い。その際の GTV の設定に初診時の腫瘍巣を採用するのか、化学療法後（二期手術前）の縮小した腫瘍巣とするのかは腫瘍ごとに異なっている。照射する範囲を可及的に小さくしたい、すなわち晩期合併症のリスクを避けたいという考えのもとに臨床試験が欧米で行われ、結果が出ている腫瘍群では、化学療法後の縮小した腫瘍巣を GTV とすることが可能であることが示された。これは

表 1 小児の正常組織耐容線量（IRS プロトコールによる）

臓 器	年 齢	耐容線量（標準照射の場合）
両側腎臓		14.4 Gy
全肝臓		23.4 Gy
両側肺		14.4 Gy
全 脳	>3 yrs	30.6 Gy
	<3 yrs	23.4 Gy
視神経ならびに視交叉		46.8 Gy
脊 髄		45.0 Gy
胃腸管（部分）		30.0 Gy at 1.5 Gy/fraction
全腹部（～骨盤部）		30.6 Gy
水晶体		14.4 Gy
涙腺/角膜		41.4 Gy

原発巣周囲への顕微鏡的浸潤は化学療法でコントロール可能であることが実証された結果と考えられる³⁾。

Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) プロトコールによる小児の正常組織耐容線量を表 1 に示す。注意として、この耐容線量は化学療法と併用した場合に毒性が増強することを考慮していない。

参考文献

- 1) Tournade MF, Com-Nougé C, de Kraker J, et al. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months : results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. J Clin Oncol 19 (2) : 488-500, 2001.
- 2) Silvan AM, Gordillo MJ, Lopez AM, et al. Organ-preserving management of rhabdomyosarcoma of the prostate and bladder in children. Med Pediatr Oncol 29 (6) : 573-575, 1997.
- 3) Bradfield SM, Douglas JG, Hawkins DS, et al. Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. Cancer 100 (6) : 1268-1275, 2004.

1 放射線療法の意義と適応

ウィルムス腫瘍の治療成績は、手術・化学療法・放射線治療を組み合わせた集学的治療によって飛躍的に向上した。米国の National Wilms' Tumor Study (NWTs) と欧州の Societe Internationale d'Oncologie Pediatrique (SIOP) で継続的に大規模臨床研究が行われ、現在では予後良好群の治療率が90%以上に達している。放射線治療は、治療成績の向上とともに適応が限定されてきているが、進行症例の局所制御ならびに遠隔転移の制御に重要な役割を果たしている。病理組織型と病期分類が治療方針の決定に重要である。

1) 病理組織分類

ウィルムス腫瘍とは、広義には小児腎腫瘍の総称で、狭義には腎芽腫 (nephroblastoma) とその亜型をいう。病理組織型は予後と密接な関係があり、予後良好組織亜型 (favorable histology ; FH) には、腎芽腫 (混合型, 上皮型, 間葉型) と嚢胞性部分的分化型腎芽腫などが含まれ、予後不良組織亜型 (unfavorable histology ; UH) には、限局型またはびまん型退形成腎芽腫 (diffuse anaplasia ; DA) が含まれる。腎明細胞肉腫 (clear cell sarcoma of the kidney ; CCSK) と腎横紋筋肉腫様腫瘍 (rhabdoid tumor of the kidney ; RTK) は、腎芽腫とは発生起源の異なる別の腫瘍で、予後不良である¹⁾。

2) 病期分類

現在の米国では COG (Children's Oncology Group) が、NWTs での研究成果を継承して新たなプロトコル治療を展開している。新プロトコルの病期分類を表 1 に示す²⁾。

3) 組織型別・病期別治療方針

NWTs は腫瘍摘出術を治療戦略の起点とし、術前治療を行わずに腫瘍を摘出して術後病期と病理組織から正確な予後情報を得たうえで、リスク別に個別化した後療法を行うことを原則としてきた。NWTs を継承した COG プロトコルでは、病理組織型と病期と遺伝子情報を予後因子としてリスク分類を行っている²⁾。わが国では NWTs に準じた治療戦略が広く普及しており、現在、日本ウィルムス腫瘍スタディ (Japan Wilms Tumor Study ; JWITS) グループによって NWTs-V に準じた病期別プロトコル研究が行われ、全国 200 以上の施設が参加している³⁾。

4) 放射線治療の適応

COG プロトコルにおける放射線治療ガイドラインの概略を表 2 に示す。放射線治療は病理組織型と病期によって適応が明確に示されている。予後良好群では I-II 期で術後腹部照射を省略し、III 期で術後腹部照射を行い、残存腫瘍量が大い症例 (腫瘍径 3 cm 超) に追加照射を行う。広範な腹腔播種では全腹部照射を行う。予後不良群では、I-II 期 DA と I-III 期 CCSK に術後腹部照射を行い、残存腫瘍径 3 cm 超の場合にはブースト照射を追加する。COG では高リスク群への治療強化が図られており、III 期 DA と I-III 期 RTK の術後腹部照射では、照射線量を増量している³⁾ が、わが国では DA の頻度が低く JWITS の治療成績に予後不良群との差がみられなかったため、照射線量の増量は検討されていない。

表 1 Children's Oncology Group 病期分類

：ウィルムス腫瘍，腎横紋筋肉腫様腫瘍（RTK），腎明細胞肉腫（CCSK）

病 期	概 要
I	腫瘍が腎に限局し完全に切除されている。かつ下記をすべて満たす。 ・腎被膜浸潤がない。腫瘍破裂がない。生検が行われていない。 ・腎洞血管の腫瘍浸潤がない。切除断端に腫瘍細胞の露出がない。 注）領域リンパ節転移がないことを組織学的に確認しなければならない。
II	腫瘍は腎被膜を越えて浸潤しているが完全に切除され，切除断端に腫瘍細胞の露出がない。 ・腫瘍の局所浸潤がある（腎被膜浸潤または腎洞軟部組織浸潤がある） ・腎外血管への浸潤がある（腎洞血管や腫瘍周囲血管への腫瘍浸潤がある） 注）腫瘍破裂による側腹部に限局した腫瘍細胞のこぼれ（spillage）や生検施行例はII期とせずIII期に分類する。
III	腫瘍は残存しているが，残存腫瘍は腹腔内に限局し血行性転移がない。 ・腹腔内または骨盤内リンパ節転移がある（胸郭内リンパ節や腹腔外リンパ節転移はIV期に分類する）。 ・腹膜を穿通して腫瘍浸潤がある。 ・腹膜播種がある。 ・術後の顕微鏡的または肉眼的腫瘍残存がある。 ・術前または術中の腫瘍破裂による腫瘍細胞のこぼれ（spillage）がある。 ・切除前に生検が行われている（tru-cut, open, fine-needle 等の手技によらない）。 ・腫瘍が一塊として切除できない（別個に摘出した副腎内に腫瘍浸潤がある。腫瘍塞栓のある血管を腎摘出と別個に摘出した等）。
IV	血行性転移（肺，肝，骨，脳等）がある。または腹腔・骨盤領域を越えたリンパ節転移がある（副腎の腫瘍細胞の存在は転移と解釈されない）。
V	診断時に存在する両側性腫瘍。個々の腫瘍について病期分類が必要とされる。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

放射線治療は術後照射が基本である。術前 CT/MRI による画像所見を参照して，腫瘍と患側腎の輪郭を包含して 1 cm のマージンを加えたものを CTV とし，さらに椎体骨全体を含めた照射野を成形する。これは，椎体骨が不均等に照射されると脊椎骨の成長に不均衡が生じて患児の成長に伴って側彎などの成長障害が発生することを防ぐためである。

傍大動脈リンパ節サンプリングでリンパ節転移陽性が病理組織学的に確認された場合は，傍大動脈リンパ節転移領域を照射野内に含める。

術後残存腫瘍が大きく径 3 cm 超の場合は，術後 CT/MRI をもとにして残存腫瘍を GTV と定義し，GTV にマージン 1 cm を加えて CTV として追加照射を行う。

III 期で，術前や術中の腫瘍破裂や広範な腹膜播種を有する症例では全腹部照射を行う。全腹部照射野では腹腔内すべてを包含する必要があるため，照射野の上縁は横隔膜を包含し下縁は閉鎖孔底部となるが，横隔膜の呼吸性移動範囲を透視下で確認し，かつ腹膜反転部の最下端を MRI または CT で確認して設定する。両側大腿骨頭を遮蔽する。

IV 期で，多発性肺転移に対して全肺照射を行う場合は，照射野上縁は鎖骨上，下縁は横隔膜を

表2 Children's Oncology Group 腎腫瘍プロトコルの放射線治療ガイドライン

a. 原発巣への放射線治療

原発巣の病期と組織型	照射線量*	照射範囲
I-II 期, FH ウィルムス腫瘍	—	—
III 期, FH ウィルムス腫瘍 I-III 期, 巣状退形成性 I-II 期, びまん性退形成性 I-III 期, CCSK***	10.8 Gy/6 回	腹部照射**
III 期, びまん性退形成性 I-III 期, RTK	19.8 Gy/11 回	腹部照射**

*照射のタイミング：照射開始は可能な限り化学療法開始とほぼ同時に開始する。手術日を 0 日として術後 9 日以内に照射開始するが、照射開始が医学的に不可能な場合や中央病理診断が遅れた場合でも遅くとも 14 日以内に開始する。

**広範な腫瘍細胞のこぼれ、術前または術中腫瘍破裂、腹膜播種、腹水腫瘍細胞陽性の場合は全腹部照射を施行する。全腹部照射が 10 Gy を超える場合は、健側腎の遮蔽が必要である。健側腎への照射線量は 14.4 Gy を超えない。

***COG プロトコル (AREN0321) では、I 期 CCSK で中央病理診断とリンパ節サンプリングが施行された症例で腹部照射が省略可能かについて臨床試験を行っている。

b. 再発ならびに転移巣への放射線治療

再発・転移部位	照射方法（照射線量・照射範囲）
局所再発腫瘍	12.6～18 Gy（＜12 月）・腹部照射 21.6 Gy（≥12 月、前回照射≤10.8 Gy）・腹部照射 残存腫瘍大の場合ブースト照射（9 Gy）
肺転移（FH；favorable histology） 肺転移（UH；unfavorable histology）	12 Gy/8 回・全肺照射* 12 Gy/8 回・全肺照射
脳転移（多発性） 脳転移（1～3 個）	30.6 Gy/20 回・全脳照射 21.6 Gy/14 回・全脳照射 + 10.8 Gy ブースト照射
肝転移	19.8 Gy/11 回・全肝照射
骨転移	25.2 Gy/14 回・転移病巣 + 3 cm マージン
切除不能リンパ節転移	19.8 Gy/11 回

*COG プロトコル (AREN0533) では、化学療法著効（3 剤化学療法施行 6 週目の CT で中央画像診断によって腫瘍消失が確認された）症例に対して全肺照射が省略可能かについて臨床試験を行っている。

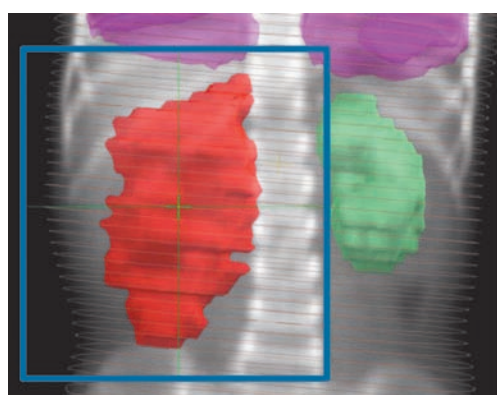
含めたレベル（通常は第 1 腰椎）に設定する。CT で肺尖部上端と横隔膜下端を確認することが望ましい。全肺照射に際しては両側上腕骨頭・肩関節を遮蔽する。全肺照射は、胸部 X 肺線写真で検出される多発肺転移症例を対象とし、CT のみで検出し得るような微小肺転移症例は対象としない。

側腹部照射、全腹部照射、全肺照射の照射体積の例を図 1 に示す。

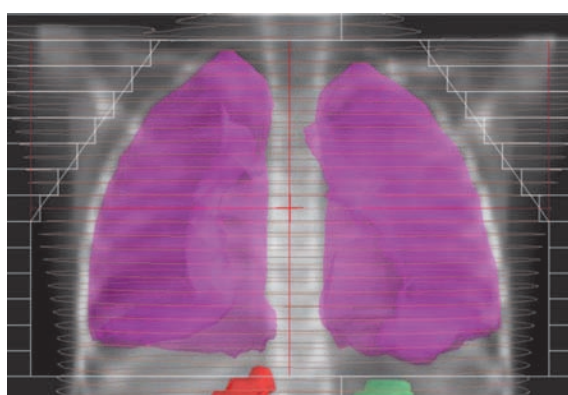
リスク臓器：腹部照射の場合は、健側腎臓・肝臓・消化管・卵巣（女児）・脊椎骨・大腿骨頭・股関節成長板であり、全肺照射の場合は、肺・心臓・上腕骨頭・肩関節成長板である。

2) 放射線治療計画

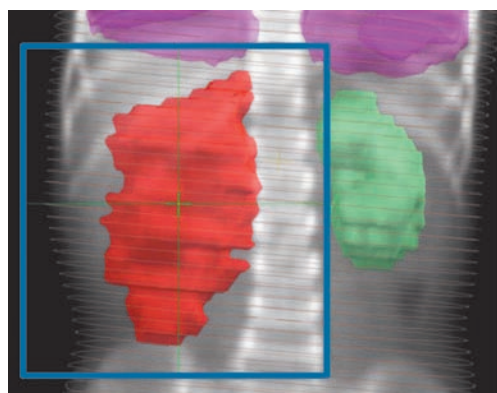
術後腹部照射は、術前 CT/MRI を基に前後対向 2 門による古典的な照射方法が推奨される。追



a. 側腹部照射



c. 全肺照射



b. 全腹部照射

図1 ウィルムス腫瘍の標準的照射野

前後対向2門照射が基本である。赤：腫瘍＋患側腎、緑：正常腎、紫：肺。

a：腫瘍摘出術後の側腹部照射では、術前CT/MRIによる画像所見を参照して、腫瘍と患側腎の輪郭を包含して1cmのマージンを加えたものを標的体積とし、さらに椎体骨全体を含めた照射野を成形する。

b：全腹部照射野では、照射野の上縁は横隔膜を包含し下縁は閉鎖孔底部となるが、腹膜反転部の最下端をMRIまたはCTで確認して設定する。両側大腿骨を遮蔽する。

c：全肺照射では、照射野上縁は鎖骨上、下縁は横隔膜を含めたレベル（通常は第1腰椎）に設定する。CTで肺尖部上端と横隔膜下端を確認し、透視下に横隔膜の呼吸性移動を確認する。全肺照射に際しては両側上腕骨頭・肩関節を遮蔽する。

加照射では術後CT/MRIを基に3次元治療計画を行う。

3) エネルギー・照射法

X線エネルギーは4～10MVを用いる。

術後照射の開始が遅れると局所制御が低下することが知られている²⁾。術後照射は手術後9日以内に開始する。病理組織診断が早期に確定できない場合や術後合併症などによって医学的に照射開始が困難な場合でも術後14日以内に開始する²⁾。

腹部照射と全肺照射が必要とされる場合は、原則として両者を同時に開始する。血液毒性（Grade 3以上）などの有害事象によって照射を中断せざるを得ない場合は、腹部照射を中断し全肺照射を優先する。

4) 線量分割

1回1.8Gyで週5回の通常分割照射が基本である。術後腹部照射では10.8Gy/6回を照射し、残存腫瘍が大きい場合（径3cm超）はブースト照射10.8Gy/6回を追加する。

全腹部照射や全肺照射など、照射野が大きい場合は1回1.5Gyで照射する。広範な腹腔播種では全腹部照射10.5Gy/7回を標準照射とする。全肺照射では、12Gy/8回を照射する。

5) 併用療法

腫瘍摘出術，術後照射，多剤化学療法による集学的治療が基本である。化学療法のレジメンは病理組織型と病期分類をもとにしたリスク分類に従って選択される。低リスクではビンクリスチンとアクチノマイシン D の2剤併用，標準リスクではビンクリスチン，アクチノマイシン D，ドキソルビシンの3剤併用が一般的である²⁾。放射線治療と化学療法は同時併用されるが，放射線治療期間中は有害事象軽減のために薬剤を減量することが推奨されている。

3 標準的な治療成績

米国の治療成績は NCI (National Cancer Institute) によって公表されている。腎芽腫の予後良好群 (FH) I-IV 期の病期別無病生存率/全生存率は，92%/98%，85%/96%，90%/95%，80%/90% で，予後不良群 (UA) I-IV 期の病期別無病生存率/全生存率は 69%/83%，83%/82%，46%~65%/53~67%，33~31%/33~44% であった。CCSK の I-IV の無病生存率/全生存率は，100%/100%，87%/97%，74%/87%，36%/45% であった。RTK の全生存率は，I-II 期で 42%，III-IV 期で 16% であった⁴⁾。

日本においては，JWiTS-1 プロトコールでの組織型別 5 年無病生存率/全生存率が，腎芽腫で 82%/91%，CCSK で 73%/75%，RTK で 17%/22% であった⁵⁾。

4 合併症

1) 筋肉骨格系の成長障害

ウィルムス腫瘍治療後の長期生存例では，側彎症と筋骨格系の発達異常が高い頻度で報告されている。側彎症の発生頻度は線量依存性で，NWTS では 10~12 Gy，12.1~23.9 Gy，24~40 Gy で，8%，46%，63% に側彎症が認められた⁶⁾。現在では，高エネルギー X 線を用いて低線量の照射が行われるようになったこと，椎体骨全体を照射野に含めることが推奨されていること，等から発生頻度は低下している。

2) 腎障害

片側腎摘出を行った場合は，健側腎が代償性に機能することが知られている。放射線治療施行例では，照射線量依存性に腎機能が低下し，12 Gy 未満，12~24 Gy，24 Gy 超の各照射線量で，クレアチニンクリアランス異常が 19%，32%，73% に認められたと報告されている⁷⁾。

3) 心障害

心障害は，ドキソルビシン使用と全肺照射に関連して発症している。NWTS では 20 年の観察期間で，ドキソルビシンを初回治療に使用した症例の 4.4%，再発治療に使用した症例の 17.4% にうっ血性心不全が発症した⁸⁾。うっ血性心不全は，15 年の経過観察間で全肺照射例の 5.4% に認められたが，非全肺照射例では 1.0% であった⁷⁾。

4) 妊娠への影響

女性の出産への影響では，腹部照射を受けた女性に低体重児や未熟児あるいは先天異常の発生が多い傾向があり，特に 25 Gy 以上の腹部照射を受けた女性に頻度が高かった。腹部照射で骨盤が照射野内に含まれない場合には妊孕性が保たれ，全腹部照射 10.5 Gy までの照射線量の場合にも妊孕性が保たれる可能性があるが，高線量の腹部骨盤照射例では，流産や胎児死亡の発生が高い⁹⁾。

5) 二次がんへの影響

NWTS に登録された患児の 15 年（平均観察期間 7.5 年）累積二次がん発生率は、1.6%で、二次がん発生の相対リスクは 8.4 倍で、ドキソルビシンと 35 Gy 以上の照射併用例では相対リスクが 36.3 倍であったと報告されている¹⁰⁾。

参考文献

- 1) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会編：小児腎腫瘍 小児腫瘍組織カラーアトラス 第 4 巻，東京，金原出版，2008.
- 2) Kalapurakal JA, Thomas PR. Wilms' tumor. Principles and practice of radiation oncology, 5th edition (Halperin EC, Oerez CA, Brady LW), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, pp1850-1858.
- 3) <http://jwits.umin.ac.jp/index.html>
- 4) <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/wilms>.
- 5) Oue T, Fukuzawa M, Okita H, et al. Outcome of pediatric renal tumor treated using the Japan Wilms Tumor Study-1 (JWiTS-1) protocol : a report from the JWITS Group. *Pediatr Surg Int* 25 : 923-929, 2009.
- 6) Paulino AC, Wen BC, Brown CK, et al. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *Int J Radiat Biol Phys* 46 : 1239-1246, 2000.
- 7) Dgler RM, Wolf JE, Anderson RA, et al. Long-term complications and post-treatment follow-up of patients with Wilms' tumor. *Semin Urol Oncol* 17 : 55-61, 1999.
- 8) Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 19 : 1926-1934, 2001.
- 9) Kapapurakal JA, Peterson S, Peabody EM, et al. Pregnancy outcomes after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood Wilms tumor survivor : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58 : 1364-1368, 2004.
- 10) Breslow NE, Takahashi JR, Whitton JA, et al. Second malignant neoplasms following treatment for Wilms' tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 13 : 1851-1859, 1995.

Ⅲ

神経芽腫

1 放射線療法の意義と適応

神経芽腫は交感神経系組織が存在する副腎髄質または傍脊髄部に発生する。乳児で発見される神経芽腫は自然退縮する予後良好な低リスク群であることが多く^{1,2)}、2004年にスクリーニングは中止された。

治療方針はリスク分類に従って決定する。米国小児腫瘍学グループ（COG）は術後所見に基づくリスク分類を行っている（表1）。一方、手術がすぐにできない場合はリスク評価が困難であるので、治療開始前の画像所見をもとに病期分類をする試みがなされ、国際神経芽腫リスクグループ病期システム（INRG staging system）によるリスク分類が提唱されている（表2）^{3,4)}。

表1 神経芽細胞腫国際病期分類（INSS）

病 期	定 義
1	限局した腫瘍で、肉眼的に完全切除されている。顕微鏡的残存の有無は問わない。同側のリンパ節にはミクロの転移はない（原発に隣接して切除したリンパ節の転移は問わない）。
2A	限局した腫瘍で、肉眼的に不完全切除だが、腫瘍に接していない同側のリンパ節にはミクロの転移を認めない。
2B	限局した腫瘍で、切除の状態（完全、不完全）は問わないが、腫瘍に接していない同側のリンパ節に転移を認める。ただし、腫大した対側のリンパ節にはミクロの転移があってはいけない。
3	以下の3つの状況のうち、いずれか1つが認められた場合 ・完全に切除することが困難な腫瘍で、体の正中を越えて対側まで浸潤するが、同側の局所リンパ節の転移の有無は問わない。 ・片側の限局した腫瘍だが、対側のリンパ節へ転移を認める。 ・体の正中部に発生した腫瘍で、両側に広がっており、完全に切除できない、もしくは両側のリンパ節転移を認める。正中とは脊椎と定義する。
4	腫瘍の原発部位は問わないが、遠隔リンパ節、骨、骨髄、肝臓、皮膚、および/またはその他の臓器への転移を認める（次の4Sは除く）。
4S	原発巣は限局しており、病期1、2A、2Bに相当するが、皮膚、肝臓、および/または骨髄に限定した転移を認める（1歳未満の乳児に限定）。骨髄への浸潤は10%以下である。MIBGシンチグラフィでは所見は認めない。

表2 国際神経芽細胞腫リスク群病期システム（INRG Staging System）

病 期	定 義
L1	体の片側に限局した腫瘍であり、画像で指摘できる生死に関わる部位へのリスクのない腫瘍。
L2	局所と周辺へ広がる腫瘍であり、画像で指摘できる部位への1個以上のリスクがある腫瘍。
M	遠隔転移がある腫瘍（ただしMS期は除く）
MS	下記の部位への遠隔転移を認める18カ月以下の小児。転移部位は皮膚、肝臓、および/かつ骨髄に限局する。

1) 低リスク/中リスク群

低リスクの治療は手術のみ、中リスクは手術と化学療法が標準である。しかし、両群ともに脊髄圧迫がある場合、手術と化学療法で症状が改善しないときには放射線治療を行う。または INSS の 4S 期で、抗がん薬に反応しない生後 60 日以内の乳児では、肝臓への照射を考慮する。

2) 高リスク群

導入化学療法に加え、しばしば骨髄破壊の大量化学療法と自家幹細胞移植を行う。この治療が奏功した場合には原発巣の切除を行う。さらに、術後腫瘍床または残存腫瘍に対して放射線治療を行う。転移巣に対する放射線治療は MIBG シンチグラムで導入化学療法後にも集積が認められる場合、あるいは初診時から MIBG の集積はないが、骨シンチグラフィや単純 X 線写真で転移と判定できる場合に適応となる。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器⁵⁾

GTV：骨髄破壊の大量化学療法後の手術前（手術が行われない場合でもこの時期）の評価画像で原発巣と初発時に認められた所属転移リンパ節。ただし、日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）の臨床試験においては、骨髄破壊の大量化学療法後に縮小した腫瘍巣を GTV とすることが妥当かを研究している。

CTV：GTV に 1.0～1.5 cm マージンを取り CTV とする。リンパ節転移がある場合はリンパ節の頭尾方向に 1.5 cm、外側に 1 cm マージンをつける。ただし、リンパ節転移には注意する必要がある。腹腔内原発の場合、横隔膜脚を超えて連続的に後縦隔リンパ節転移をきたすことが多く、腹部大動脈分岐部以下の総腸骨動脈周囲リンパ節へも転移する。初診時の所見、手術所見を参考に、リンパ節転移領域がすべて照射野に含まれるようにすることが大切である。

PTV：CTV+0.5 cm を基本に設定するが、PTV は施設毎の基準で設定する。リンパ節転移がない場合には予防照射域の設定はしない。正常組織の耐容線量を遵守し、PTV 内の対象組織に対して遮蔽を行う。

リスク臓器：病変の部位によってさまざまである。

2) 放射線治療計画

3 次元治療計画を用いる。照射野に脊椎がかかる場合は、側彎症予防のため、椎体が不均等に照射されないように注意する（図 1）。

3) エネルギー・照射法

4 MV または 6 MV の X 線を用いる。腹部の場合には前後対向 2 門で線量のウェイトを調節する。電子線による術中照射も選択できる。

4) 線量分割

1 日線量は 1.8～2 Gy を原則とし、1 歳以下の場合、術後照射は極力避けたいが、やむを得ざる時には総線量 20 Gy が必要であり、2 歳までは 24 Gy、2 歳以上は 30 Gy が基本となる。

高リスク群では、手術によって完全切除できた場合 19.8 Gy/11 回（COG-ANBL0532 では 21.6 Gy/12 回、シアトルグループは 21.0 Gy/14 回）を PTV へ照射する。肉眼的残存腫瘍が認められる場合には 10.8 Gy/6 回（COG-ANBL0532 では 14.4 Gy/8 回、シアトルグループは 9 Gy/6 回）の追加照射を GTV へ行う。

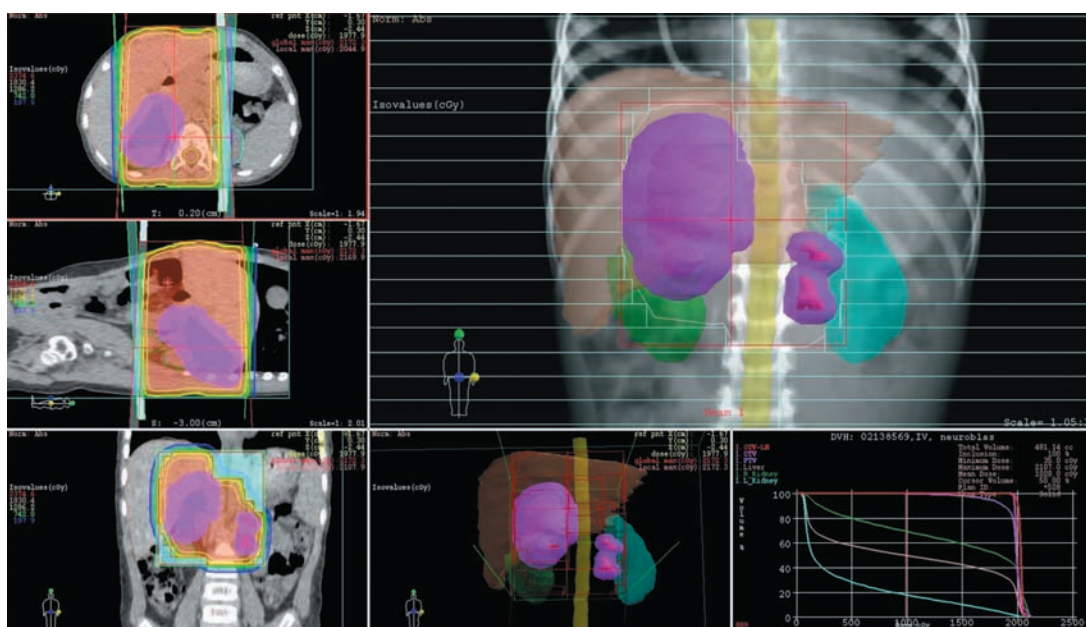


図1 神経芽腫の治療計画図

右副腎原発の高リスク群の神経芽細胞腫。導入化学療法後の治療評価画像を参考に、GTVを術後の画像に入力して、1.5 cm マージンを付けCTVとした。さらに、PTVはCTV+0.5 cmのマージンで設定した（GTVは示していない）。0.5 cmのリーフマージンを付け、19.8Gy/11回の処方線量を与えたが、肝臓と健側腎の線量制約を満たせないために、リーフマージンを削っている。

健側腎の50%の線量は1.6 Gy、25%の線量は6.2 Gyで制約を満たした。

肝臓の50%の線量は9.9 Gy、25%の線量は19.6 Gyで制約はわずかに満たせないが計画を承認した。

線量制約として、肝臓の50%以上が9 Gy、25%以上が18 Gy以上にならないようにする。健側腎の50%以上が8 Gy、20%以上が12 Gy以上にならないようにする。

術中照射は腫瘍床へ電子線エネルギー5～6 MeVで10～12 Gy照射する。肉眼的残存があれば、追加照射線量として5 Gy程度を後から追加する。

骨や軟部組織の転移に対しては、根治を目指す場合には原発巣と同様に19.8 Gy/11回を照射する。

骨や軟部組織の転移に対する緩和的照射の線量分割に関しては定説はない。2～8.5 Gyの分割線量で4～32 Gyの総線量を投与している。

新生児に腹部膨満で発見される4S期は予後良好であるが、肝転移が巨大で呼吸不全を併発している場合が多く、緊急的に肝臓へ2～6 Gy/2～4回（JNBSGでは4.5 Gy/3回）で照射する⁶⁻⁸⁾。

5) 併用療法

寛解導入化学療法、骨髓破壊の大量化学療法+自家末梢幹細胞移植、外科療法後に放射線療法を行う。

3 標準的な治療成績

INRGのリスク分類で、5年無再発生存率をみると超低リスク>85%、低リスク>75～85%、中リスク50～75%、高リスク<50%となる。

4 合併症

本章「II. ウィルムス腫瘍」(p. 256), 「V. ユーイング肉腫」(p. 269) を参照。

参考文献

- 1) Nishihira H, Toyoda Y, Tanaka Y, et al. Natural course of neuroblastoma detected by mass screening : s 5-year prospective study at a single institution. J Clin Oncol 18 : 3012-3017, 2000.
- 2) Fritsch P, Kerbl R, Lackner H, et al. "Wait and see" strategy in localized neuroblastoma in infants : an option not only for cases detected by mass screening. Pediatr Blood Cancer 43 : 679-682, 2004.
- 3) Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system : an INRG Task Force report. J Clin Oncol 27 : 298-303, 2009.
- 4) Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system : an INRG Task Force report. J Clin Oncol 27 : 289-297, 2009.
- 5) Bradfield SM, Douglas JG, Hawkins DS, et al. Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. Cancer 100 : 1268-1275, 2004.
- 6) Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, et al. Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy : A children's Cancer Group Study. J clin Oncol 18 : 477-486, 2000.
- 7) Schleiermacher G, Rubie H, Hartmann O, et al. Treatment of stage 4s neuroblastoma — report of 10 years' experience of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP). Br J Cancer 89 : 470-476, 2003.
- 8) Blatt J, Deutsch M, Wollman MR. Results of therapy in stage IV-S neuroblastoma with massive hepatomegaly. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13 : 1467-1471, 1987.

IV

横紋筋肉腫・その他

A

横紋筋肉腫

1 放射線療法の意義と適応

横紋筋肉腫は全身のあらゆる軟部組織から発生し、組織型が多様なため、放射線療法の適応と至適線量を論ずる場合には、発生部位と組織型や切除の状態などが重要な因子となる。

組織型は胎児型群（紡錘細胞型、葡萄状型、退形成型、胎児型）、および胞巣型群（多形型、胞巣型）に分類される。胎児型は小児で最も多い亜型であり、頭頸部か泌尿生殖器の発生が多い。葡萄状型と紡錘細胞型の予後は良いが、胞巣型は予後が悪い。

Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) 研究によって、病期、外科病理グループおよび組織型に基づき、再発のリスクが低い群、中間の群、高い群の3群に分類している。診断時に遠隔転移があれば高リスク群、予後良好部位に発生した腫瘍であれば、腫瘍の大きさやリンパ節転移の有無に関わらず、また切除の有無に関わらず低リスクである。予後不良部位に発生しても胎児型で遠隔転移がなく、肉眼的に全切除されていれば低リスク群である。その他はすべて中リスク群になる。胞巣型は転移がなければ中リスク群、あれば高リスク群である。米国の小児腫瘍グループ (COG) は軟部組織肉腫の新規プロトコルを原発部位ならびに TNM に基づく病期分類システム、外科病理学的グループシステムを基に立案している (表 1, 2)^{1, 2)}。

放射線治療は、最初の手術で病理組織学的に完全に腫瘍が取りきれた胎児型例以外は、術後照射を行わないと局所再発を予防できないというのが横紋筋肉腫治療のコンセンサスである³⁾。放射線照射の時期や線量、範囲は、腫瘍の発生部位や進展度、切除後の残存腫瘍の有無、組織型等により細かく規定されている。

わが国でも日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG) において、IRSG の治療ガイドラインをベースとした治療の臨床試験が行われている。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV：理学所見や CT/MRI 所見を参考に、切除前で化学療法前の病変（原発部位とリンパ節転移があればその転移領域）を推定して設定する。病期 IV では原発部位と同時に、転移部位へ耐容線量限度内で照射する。

CTV：GTV + 1.5 cm および所属リンパ節領域。病理学的に転移の認められたリンパ節だけではなく、摘出されたすべての腫大したリンパ節領域が含まれる。腹腔内原発で腹膜播種の危険性が認められる場合、CTV は全腹部となる。

PTV：CTV に体内マージンならびにセットアップマージンを加えたもの。

45 Gy または 50.4 Gy 照射を行う患児では、正常組織の耐容線量を考慮し、化学療法で腫瘍がかなり縮小している場合には、途中で PTV の縮小を検討する。その場合、腫瘍線量が 36 Gy（リンパ節転移陰性例）または 41.6 Gy（リンパ節転移陽性例）まで照射した後に PTV = GTV + 5 mm に縮小する。傍髄膜腫瘍で頭蓋浸潤している場合、頭蓋病変と隣接する

表1 原発部位と TNM 分類の定義

用 語	定 義
予後良好部位	眼窩；傍髄膜を除く頭頸部（頭皮，耳下腺，中咽頭，口腔，喉頭）；腎臓，膀胱，前立腺を除く泌尿生殖器（傍精巣，陰，外陰部，子宮）；胆道系
予後不良部位	傍髄膜（鼻咽頭，鼻腔，副鼻腔，中耳，乳頭洞，翼口蓋窩，側頭下窩），膀胱，前立腺，四肢，その他予後良好と考えられていないすべての部位（体幹，後腹膜等）
T1	解剖学的発生部位に局限している腫瘍（ $a \leq 5$ cm， $b > 5$ cm）
T2	腫瘍進展および/または周辺組織への固着（ $a \leq 5$ cm， $b > 5$ cm）
N0	臨床的所属リンパ節転移なし
N1	臨床的所属リンパ節転移あり
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり

表2 骨軟部肉腫の外科病理学的グループシステム

グループ	定 義
I	完全切除された限局性腫瘍であり，病理学的に断端陰性。 所属リンパ節転移はない。
II	肉眼的に全切除された限局性腫瘍で，以下の条件を満たすもの； (a) 切除断端に顕微鏡的病変を認める。 (b) 領域リンパ節に転移を認めるが肉眼的に全切除された。最も遠位の郭清リンパ節に転移を認めない。 (c) (a) および領域リンパ節に転移を認め最も遠位の郭清リンパ節に転移を認める。
III	不完全切除または生検のみで，肉眼的残存を認める限局性腫瘍。
IV	遠隔転移が診断時に認められる。

髄膜を含む原発巣を 2 cm マージンで設定する。びまん性の髄膜浸潤や多発性脳転移がない場合には全脳照射の必要はない⁴⁾。

リスク臓器：病変の部位によってさまざまである。

2) 放射線治療計画

治療計画のためには CT シミュレーションと 3 次元治療計画が望ましい。

ただし，小児では骨格系への配慮が必要で，前後対向 2 門照射や左右対向 2 門照射になることが多い。3 次元治療計画において，顔面骨への線量集中による有害事象（顔面変形）は考慮すべきである。

3) エネルギー・照射法

4～6 MV の X 線または適当なエネルギーの電子線を用いる。将来の成長を考慮して，不均等な照射にならないように照射法を選択する。追加照射には小線源治療も選択できる。

4) 線量分割

放射線治療が省略できるのは胎児型で外科グループ I のみ（表 1）である⁵⁾。それ以外は 1 回線

量 1.8 Gy の通常分割照射法が標準である。術後にリンパ節陰性は 36 Gy/20 回、リンパ節陽性例あるいは顕微鏡的残存がある場合は 41.4 Gy/23 回、肉眼的残存がある場合には 50.4 Gy/28 回を照射する。眼窩の外科グループ III では 45 Gy であるが、その他の外科グループ III はすべて 50.4 Gy 照射する。導入化学療法から照射開始までの時期は、部位別のリスク分類で設定している。ただし、傍髄膜発生、外科グループ III で頭蓋内進展や脳神経症状を伴う場合には化学療法と同時に Day0 から照射 (50.4 Gy) を開始する。

IRSG では高リスク群で再評価後に残存腫瘍ありと判定した場合の照射線量は 50.4 Gy としているが、JRSG の第 II 相試験では、超大量化学療法を行うため耐容線量を考慮して 45 Gy に抑えている。

照射野が大きい場合は 1 回線量を 1.5 Gy と低くする。特に大きな腹部骨盤病変で全腹部照射を必要とする患児では線量は 30 Gy/20 回とする。腎臓への適切な遮蔽が必要である。ただし全腹部照射は大量化学療法後では強度の有害事象を惹起する可能性がある。

線量制約は、本章「I. 総論」(p. 250) を参照のこと。

5) 併用療法

横紋筋肉腫は、集学的治療が必要な腫瘍である^{5,6)}。化学療法の標準的治療は VAC 療法である。胞巣型群や初診時から遠隔転移のある高リスク群では、自己末梢血幹細胞移植を併用した超大量化学療法の臨床試験が進行中である。

3 標準的な治療成績

5 年無病生存率は、IRSG のデータでは、低リスク群、中リスク群、高リスク群の各々で、80~100%、50~80%、30 未満~50%と報告されている。

4 合併症

本章「II. ウィルムス腫瘍」(p. 256)、「V. ユーイング肉腫」(p. 269) を参照。

B その他

網膜芽細胞腫は視機能温存が重要課題となってきた。遺伝性両眼性腫瘍の場合、治療後の二次がんを生じる危険性が高く、放射線治療適応に慎重になる必要がある。このため、本来は化学療法併用での放射線治療線量至適化の臨床試験が行われなければならないが、1990 年代から臨床試験がなされないままビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシドを組み合わせた化学療法が導入されてきた⁷⁾。従来、放射線治療が視機能温存治療の主体で、網膜細胞自体が発生母地であり、多発腫瘍が多く、また硝子体播種も起こりやすいため、網膜全体を照射範囲とすべきとされている。視力温存の期待できない巨大腫瘍では眼球摘出が行われ⁸⁾、視神経切断断端陽性、強膜外浸潤があれば局所放射線を併用した化学療法を行う。両側性で片眼摘出されている場合には、白内障を避けるために側方照射が行われてきたが、鋸状縁近辺に再発をきたすことがあり注意が必要である。投与線量は 40~45 Gy/20~25 回/4~5 週が一般的である。近年、晩期合併症を減じるために IMRT や陽子線の臨床試験が行われている^{9,10)}。

参考文献

- 1) Lawrence Jr W, Gehan EA, Hays DM, et al. Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma : a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-II) . J Clin Oncol 5 : 46-54, 1987.
- 2) Rodary C, Flamant F, Donaldson SS. An attempt to use a common staging system in rhabdomyosarcoma : a report of an international workshop initiated by the International Society of Pediatric Oncology (SIOP). Med Pediatr Oncol 17 : 210-215, 1989.
- 3) Raney RB, Walterhouse DO, Meza JL, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma : a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 29 : 1312-1318, 2011.
- 4) Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. Cancer 61 : 209-220, 1988.
- 5) Raney RB, Maurer HM, Anderson JR, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) : Major Lessons From the IRS-I Through IRS-IV Studies as Background for the Current IRS-V Treatment Protocols. Sarcoma 5 : 9-15, 2001.
- 6) Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. Cancer 71 : 1904-1922, 1993.
- 7) Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al. Chemoreduction for unilateral retinoblastoma. Arch Ophthalmol 120 : 1653-1658, 2002.
- 8) Shields CL, Shields JA. Recent developments in the management of retinoblastoma. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 36 : 8-18, 1999.
- 9) Reisner ML, Viégas CM, Grazziotin RZ, et al. Retinoblastoma - comparative analysis of external radiotherapy techniques, including an IMRT technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67 : 933-941, 2007.
- 10) Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma : how do protons compare with other conformal techniques? Int J Radiat Oncol Biol Phys 63 : 362-372, 2005.

1 放射線療法の意義と適応

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (Ewing's sarcoma of family tumors ; ESFT) は、小児期～青年期の骨・軟部組織に発生する小円形細胞肉腫である。骨ユーイング肉腫、骨外性ユーイング肉腫以外に、primitive neuroectodermal tumor (PNET), neuroepithelioma, Askin 腫瘍などは t(11;22) (q24;q12) など共通の染色体転座を有していることより、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) と呼ばれるようになった。ESFT は小児期～青年期に最も多く発症する肉腫であり、この時期の腫瘍の約 5% を占めるとされる。

1) 診断・病期

ESFT の 75% は骨原発であるが 25% は軟部組織原発とされ、75% が限局型であり 25% は診断時に転移を有するとされる。原発部位は、四肢 41%、骨盤 25%、肋骨 12%、椎体 8%、肩甲骨 4%、頭蓋骨 4% である。

ESFT では病理学的診断に加え分子生物学的診断を行うことで診断がより確実となっている。免疫組織学的染色で、MIC2 遺伝子産物で表面膜蛋白の一つである CD99 が陽性であれば ESFT の可能性が高く¹⁾、細胞遺伝学的検査では 22 番染色体のバンド q12 にある EWS 遺伝子座の変異が同定されており、ESFT のキメラ遺伝子である *EWS-FLI* (約 85%)、*EWS-ERG* (約 15%) 等が検出されれば確定診断となる^{2,3)}。

病期は限局型と転移型に分類され、予後も異なることが知られている。腫瘍の進展範囲把握および全身検索として MRI、CT、PET または骨シンチグラフィ、骨髄穿刺を施行する。診断時に 25% は転移型であり、転移部位は肺、骨、骨髄に多くリンパ節、肝臓、中枢神経への転移は少ない。

2) 予後因子

転移の有無が代表的な予後因子である。局所型では、体幹部・骨盤部原発、15 歳以上、腫瘍体積 100 cm³ 以上、診断～再発の期間が 2 年以内および化学療法に対する組織学的治療奏効度が予後因子となる。転移型では肺単独転移が肺外転移のある症例に比べ予後は良好とされる⁴⁾。発熱、貧血、血清 LDH 高値、症状発現から診断されるまでの期間なども予後因子として報告されている。

3) 放射線療法の意義・適応

ESFT 治療の基本は多剤併用化学療法、外科治療、放射線治療による集学的治療である。限局型 ESFT に対する局所治療としては、ESFT は放射線感受性が高い腫瘍であり放射線治療が手術併用もしくは単独で応用されている。しかし放射線治療単独では手術もしくは手術と放射線を組み合わせた治療に比べて局所再発率が高いという報告や、照射部位からの二次がんの発生、成長期の四肢長管骨での放射線による骨端線障害が原因となる四肢の発育障害の可能性があり、切除が可能な病巣に対しては広範切除が実施されている⁵⁻⁷⁾。

転移型 ESFT においても QOL と予後の向上を目的とした放射線治療は有用とされている。肺転移を有する症例に対する全肺照射は、臨床試験においても推奨される放射線治療として検討されてきた。EICESS92 では化学療法で病巣がコントロールされていても全肺照射 (14 歳未満は 14 Gy, 14 歳以上は 18 Gy) を推奨している。全肺照射を行う場合は、12 Gy から 14 Gy が照射線量として推奨されるが、放射線照射による肺機能異常の出現率は高く十分注意する必要がある。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

放射線治療は多剤併用化学療法や外科治療により腫瘍が縮小した後に実施される。治療開始前に放射線治療計画に必要な GTV の把握を行っておく必要がある。

GTV：GTV は治療開始前に理学所見や画像診断により診断された、骨・軟部組織病変およびリンパ節である。腫瘍が化学療法に反応して正常組織の変位が改善している場合は、縮小に対応しつつ腫瘍の治療前の浸潤範囲を含む設定を行う必要がある。追加照射の治療計画を作成する場合の GTV は残存した病変となる。

CTV：GTV + 1～1.5 cm 程度に設定されるが、体外まで延長しない。

PTV：患者の固定再現性と生理的変動（呼吸や消化管の変動等）を考慮し必要なマージンを設定する。

リスク臓器：病変の部位によってさまざまである。

2) 放射線治療計画

放射線治療の照射体積の設定において、従来の伝統的照射体積であった病変部の存在する骨において骨髓腔全体をカバーする照射野と GTV をもとに計画する照射野を検討し（POG8346）、前者の広範な照射野の必要性が否定された⁸⁾。以降の臨床試験では現在用いられている GTV に適切なマージンを設定する ICRU Report62 に沿った照射野が使用されている。

ESFT の治療において必要となるのが、局所制御に重要な線量を確保しつつリスク臓器の線量を耐容線量以下になるべく低減する工夫である。この問題を解決する手段として、3次元治療計画は必須であり、さらに施設により実施可能な放射線治療方法として、陽子線治療、小線源治療、定位放射線照射、強度変調放射線治療（IMRT）等がある。陽子線治療はリスク臓器への線量低減とともに照射体積の低減による二次がんの発症率低下が期待されている。IMRT ではリスク臓器の線量低減が期待されているが、小児の場合には低線量領域の増加および治療時間延長は大きな問題として認識される必要がある。

仙骨の骨病変の周囲に軟部病変が存在する症例についての治療計画例を図 1 に示す。

3) エネルギー・照射法

治療体位は仰臥位を基本としシェルや体幹部固定具を適切に使用し、再現性のよい固定を工夫する。四肢では患肢のローリング対策も重要である。エネルギー・線質としては、通常、四肢には 4 MV X 線以上を、体幹部・骨盤部では 6 MV X 線以上を用いる。ビームが肺組織を通過する場合は 10 MV 以下を用いることが望ましい。

4) 線量分割

ESFT の治療において放射線治療は化学療法の導入以前より標準治療の一環として用いられ、50～60 Gy が根治線量として用いられてきた。転移型および再発時の積極的治療および緩和的治療にも幅広く応用されている。ESFT の放射線治療において、線量・分割方法や実施のタイミング、最適照射体積は臨床試験における検討の課題となっている¹⁵⁻¹⁷⁾。手術が併用される場合の総線量はその切除度合（十分な広範切除以上の切除縁か、辺縁切除や腫瘍内切除などの不十分な切除縁か）や化学療法の病理学的奏効度、非切除の場合には画像上の化学療法の奏効度により線量が設定されていることが多いが、40 Gy 未満の症例ではたとえ小病変といえども局所制御率が低下していると

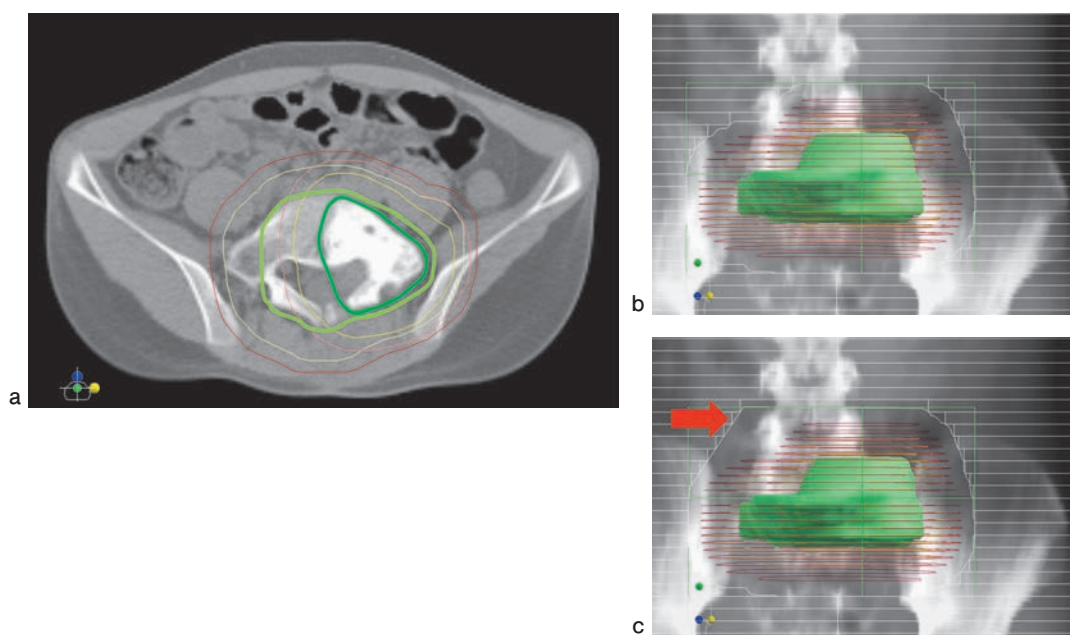


図1 仙骨の骨病変の周囲に軟部病変が存在する症例

- a: 緑: 開始時 GTV, 黄緑: 追加照射用 GTV。化学療法により軟部病変は著明縮小している。開始時 GTV では軟部病変の浸潤領域をカバーしつつ、腫瘍縮小により偏移していた正常組織が本来の位置に戻ったことに留意した設定を行う。追加照射用の GTV は化学療法や手術後の残存腫瘍で設定するが ESFT の場合骨病変の画像上の変化は残存していることが多い。
- b: 通常の治療計画では腰椎の右側は照射野に含まれない。
- c: 腰椎を全幅照射野に含むよう照射野が拡大されている点に注意 (太矢印)。

表1 JESS04 における切除度合・病理学的奏効度と放射線治療の総線量

切除度合	病理学的奏効	総線量	
		開始時 PTV	縮小 PTV
治癒切除・広範切除	問わず	照射なし	
不十分な広範切除	良好	照射なし	
	不良	45 Gy/25 回	なし
辺縁切除	良好	45 Gy/25 回	なし
	不良	45 Gy/25 回	10.8 Gy/6 回
部分切除・切除不能・術前照射	画像的 CR	45 Gy/25 回	5.4 Gy/3 回
	画像的非 CR	45 Gy/25 回	10.8 Gy/6 回

CR: Complete Response

する報告⁹⁾もある。1 回線量を低くすることにより有害事象の低減が期待され、標準分割照射で 1.8 Gy/回とすることが多く、また全肺照射や広範な腹部照射などでは 1.5 Gy/回が選択されることもある。**表 1** にわが国で行われた VDC-IE 療法の臨床第 II 相試験が実施され (JESS04) で使用した線量設定を示す。手術における切除度合および病理学的奏効度により、線量設定が異なる。

5) 併用療法

ESFT の手術においては、他の骨・軟部肉腫の手術と同様に広範切除が行われる。手術施行例では十分な広範切除以上の切除縁が達成された場合に比較し、辺縁切除や腫瘍内切除などの不十分な切除縁しか得られなかった場合で局所再発率が高い^{5,7)}。このような不十分な切除縁しか得られなかった場合や組織学的奏効度が不良の場合、術後に放射線治療が追加される。

ESFT では化学療法により治療が開始されるが、初期化学療法実施中に手術適応が検討される。この際広範以上の切除縁をもって手術を行うことが可能な症例では手術が実施されるが、困難な症例では放射線治療が実施される。この際、①頭蓋骨・顔面骨・椎体・寛骨臼周囲の骨盤等の切除により重大な機能損失を招く部位の病変、②外科的に切除が難しく大きな病変、③初期化学療法に良好な反応を示さず手術が機能的には許容範囲外の結果に終わりそうな場合には放射線治療が実施され、治療効果により可能と判断された場合にあらためて手術が検討される。

ESFT において有効性の高い薬剤は、ドキソルビシン (DXR)、シクロホスファミド (CPA)、ビンクリスチン (VCR)、イホスファミド (IFM)、エトポシド (VP-16)、アクチノマイシン (ACD) の6剤が挙げられ、限局例に対する標準的な化学療法は4~6剤を組み合わせた多剤併用化学療法が用いられている。アメリカでは1988~1992年のINT-0091¹⁰⁾によると、限局型に対しては治療期間短縮 VDC (VCR+DXR+CPA) IE (IFM+VP-16) 療法が標準となっている。わが国では、2004年より日本ユーイング肉腫研究グループ (JESS) において、外科治療および放射線治療などの局所療法を標準化したうえで、VDC-IE 療法の臨床第II相試験が実施され (JESS04)、安全性・有効性が確認されている。

3 標準的な治療成績

ESFT の標準治療は、多剤化学療法・外科治療・放射線治療による集学的治療が必須であり、集学的治療により限局型 ESFT の長期原病生存率は70~80%に向上したが、転移型 ESFT の長期原病生存率は20%以下である¹⁰⁾。

4 合併症

ESFT の放射線治療で有害事象対策として注意が必要な事項としては、①リンパ浮腫対策として四肢等で辺縁に1~2cmの照射されない正常組織を残すこと、②膀胱炎対策として CPA や IFM 使用時の膀胱線量の低減がある。③DXR や ACD の併用は湿潤性皮膚炎を生じやすいとされ、6MV 以下のエネルギーの X 線使用時や接線照射となる部位、皮膚の摩擦の起きやすい部位で特に注意が必要である。④薬物によりリコール現象と呼ぶ遅発性の炎症が知られており、化学療法施行時に照射野に一致した皮膚や粘膜の炎症を生ずる可能性がある。

ESFT では、化学療法および外科治療と併用する集学的治療の一環として放射線治療が実施されるため、副作用に関する配慮が重要となる。放射線治療後の機能的予後は良好であることが多いが、骨・軟部組織ともに成長抑制を生じることと皮下組織の線維化の影響は重要である。骨の高線量領域では骨折のリスクもある。小児では、成長とともに本人にも十分説明し、よりよい QOL を得るための工夫を他の医療者とともに重ねていく必要がある。

治療成績の改善により長期生存者が増加するとともに、化学療法や放射線治療による二次がんが増加しており、長期にわたるフォローアップが重要となっている。

参考文献

- 1) Ambros IM, Ambros PF, Strehl S, et al. MIC2 is specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. Evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC2 expression and specific chromosome aberration. *Cancer* 67 : 1886-1893, 1991.
- 2) Dellatre O, Zucman J, Plougastel B, et al. Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumors. *Nature* 359 : 162-165, 1992.
- 3) Delattre O, Zucman J, Melot T, et al. The Ewing family of tumors—a subgroup of small round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 331 : 294-299, 1994.
- 4) Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic Factors in Ewing's tumor of bone : analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 18 : 3108-3114, 2000.
- 5) Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al : Localized Ewing tumor of bone : Final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 19 : 1818-1829, 2001.
- 6) Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 348 : 694-701, 2003.
- 7) Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors : results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 55 : 168-177, 2003.
- 8) Donaldson SS, Torrey M, Link MP, et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma : end results of POG #8346. Pediatric Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42 : 125-135, 1998.
- 9) Krasin MJ, Rodriguez-Galindo C, Billups CA, et al. Definitive irradiation in multidisciplinary management of localized Ewing sarcoma family of tumors in pediatric patients : outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60 : 830-838, 2004.
- 10) Grier H, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Eng J Med* 348 : 694-701, 2003.

急性白血病は急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia；ALL）と急性骨髄性白血病（acute myeloblastic leukemia；AML）に分類される。

ALL では年齢、白血球数、中枢神経浸潤の有無、表面抗原による免疫学的分類、染色体・遺伝子異常の検査結果、治療開始後のプレドニゾン反応性を組み合わせて層別化し、リスクに応じた治療が行われる¹⁾。

小児 ALL の層別化の代表的なものは NCI 基準（National Cancer Institute Criteria）である。標準リスク（standard risk；SR）を白血球数が 5 万/ μ L 未満かつ 1～9 歳、高リスク（high risk；HR）を白血球数が 5 万/ μ L 以上または 10 歳以上と定義した。

小児 AML は白血病細胞の形態学的診断、染色体・遺伝子分析結果、および初期治療反応性に基づくリスク分類を用いて層別化治療を行う¹⁾。

小児白血病の放射線療法の適応は、中枢神経浸潤に対する全頭蓋照射（cranial irradiation）、髄外病変への照射および造血幹細胞移植前処置のための全身照射（total body irradiation；TBI）の 3 つに大きく分かれる。

A 中枢神経浸潤に対する全頭蓋照射

1 放射線療法の意義と適応

放射線治療は最も強力な殺白血病細胞効果をもつ治療法である。また髄腔内投与された化学療法剤が行き渡らない脳室内を含め、全くも膜下腔にある白血病細胞に対して、確実にその効果を発揮する。中枢神経浸潤は CNS1（髄液中に芽球なし）、CNS2（芽球があり髄液中の白血球数 5/ μ L 以下）および CNS3（髄液中に芽球があり髄液中の白血球数 5/ μ L 以上あるいは CNS 浸潤による脳神経症状あるいは画像所見）に分類される。

以前は ALL の中枢神経浸潤予防のために CNS1 症例にも予防的全頭蓋照射が行われてきた。しかし、重篤な晩期有害事象が発生すること、予防照射を行わず中枢神経再発が生じた時点で全頭蓋照射を施行しても治療成績が変わらないことがわかってきた^{2,3)}。最近では、中枢神経浸潤の予防としては抗がん薬の髄腔内投与のみを行い、予防照射を省略する傾向にある。現在、予防的全頭蓋照射が有益とされるのは全 ALL の 2% 程度で、特に再発リスクの高い T-cell type で診断時の白血球数が 10 万以上の高リスク症例である⁴⁾。また線量も段階的に減量され現在では 12 Gy 程度となっている。

初診時 CNS2 は全頭蓋照射を行わなくとも化学療法の強化によって中枢神経再発を防ぐことができる。CNS3 は全頭蓋照射の適応となる。中枢神経再発時は大量化学療法後に全頭蓋照射あるいは全脳全脊髄照射（craniospinal irradiation；CSI）を行う。

なお、AML の中枢神経再発率は 5～10% であるが、予防的全頭蓋照射は行わず、中枢神経浸潤再発時も髄腔内化学療法が中心となる^{4,5)}。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

CTV：全くも膜下腔である。注意すべき部位は頭蓋底であり、篩板と側頭蓋窩を十分に含める。

この部分の頭蓋骨内側縁の輪郭を骨条件の CT 上で作成し、これが照射野に十分含まれることを確認する。また視神経の輪郭も作成し、視神経周囲のくも膜下腔も照射野に含める。白血病では網膜浸潤の可能性があるため、眼球後面を含め、眼球前面と水晶体は照射野外にはずす。照射野下縁は第2椎体下縁となるように設定する。

リスク臓器：水晶体、網膜、視神経、視交叉、下垂体、歯牙、脊髄である。

2) 放射線治療計画

3次元治療計画を用いて標的体積を十分含めた照射野を作成する。

3) エネルギー・照射法

脳表にあるくも膜下腔が標的となるため、エネルギーは6MV以下がよい。頭部をシェルで固定し、通常左右対向2門照射で行う。頭蓋骨が未発達の乳幼児では、前頭蓋窩と眼球がきわめて近く、前頭蓋窩を照射野に含めると水晶体をはずせないことも多い。対策としてビームを後方に数度、傾けることで水晶体の線量を減らすことができる。水晶体が照射野に入ってしまう場合は、標的体積を十分に照射することを優先する。患者の協力が得られる場合は、治療計画時および照射時に下方視させることで理論的には水晶体の線量を減らすことができる。

4) 総線量と線量分割

一般的には1回線量1.5～1.8Gy、通常分割（1日1回）で照射する。総線量は予防的全頭蓋照射では12Gyである。初回診断時CNS3の場合、全頭蓋照射の線量は12～18Gyである。

中枢神経再発においては15Gy程度の全脳全脊髄照射後に、全頭蓋照射を3～9Gy追加照射する。第一寛解期が18カ月以上の晩期再発の場合は全頭蓋照射を18Gyのみでも十分であるという報告がある³⁾。

5) 併用療法

白血病の治療は化学療法が中心となる。化学療法は寛解導入療法、強化療法、維持療法の順で行われるが、全頭蓋照射は強化療法後、維持療法開始前に行われる。

3 標準的な治療成績

最近の小児ALLの全体的な治療成績はリスクにもよるが5年EFS（event-free survival）が80%に達する。10年EFSで67～78%、10年全生存率で74～89%である⁶⁾。診断時CNS3であった場合のEFSは6年58%あるいは5年43%という報告がある^{7,8)}。

中枢神経再発後のsecondary EFS（4年）は、18カ月以内の早期再発例では46～52%、18カ月以降の再発では78～83%であり、再発までの時間が長いほうが予後良好である³⁾。

4 合併症

1) Somnolence 症候群

全頭蓋照射後6～8週間で発症し、傾眠、悪心、不安、焦燥感、無気力を示す。ステロイドが有効である。通常4～8週間で回復する⁹⁾。

2) 白質脳症

全頭蓋照射とメトトレキサートの投与が発生に関与する。麻痺や痙攣、失調などの症状を呈する。特に中枢神経浸潤があった症例で、程度が強くなる。MRI 上、多発性の白質破壊像が特徴的であり、特に半卵円中心と脳室周辺に強く出現する。

3) 認知障害・知能低下・学習障害

照射時に5歳以下、特に活発な中枢神経の発達段階にある3歳以下の症例で顕著である。最近は線量の減量とともに、その発生頻度は減ってきている。

4) 内分泌障害

視床下部下垂体の障害により、成長ホルモン分泌不全が生じる。閾値は18~20 Gy で線量依存性がある。照射時、思春期前であった症例に低身長が顕著に生じる。全頭蓋照射 20 Gy 程度の低線量でも成人後、体重増加（肥満）およびメタボリックシンドロームをきたすことが報告されている^{10,11)}。これも視床下部下垂体障害による成長ホルモン分泌低下が一因と考えられている。思春期早発症は全頭蓋照射 18~20 Gy 照射後の症例に生じ、女兒に多い。

5) 二次がんの発生率

最近の小児 ALL 全体の 10 年二次がん発生率は 1% 程度である⁶⁾。全頭蓋照射を受けた ALL 症例において、二次がんの発生率は 5 年 3.5% であり、受けなかった症例よりも多い¹²⁾。特に低年齢で照射を受けた症例においてリスクが高い。ALL 治療後の二次がんは AML、悪性リンパ腫、甲状腺癌が多く、全頭蓋照射後の二次がんは中枢神経腫瘍（髄膜腫と high grade glioma）の発生が多い。

B 髄外病変への照射

1 ALL 精巣(睪丸)浸潤

近年の化学療法の強化によって、精巣再発は減ってきている。再発した場合も精巣への照射は化学療法後に残存した場合のみ施行するというプロトコールもある。精巣の腫脹は片側でも、両側に浸潤していることが多く、照射を行う際は必ず両側に照射する。照射時は、発泡スチロールの台を両足で挟むように固定し、陰嚢をこの台の上にのせる。陰茎を反転させて腹壁表面にテープで固定し、精巣が陰嚢内に存在することを確認する。陰嚢の厚みによって電子線あるいは X 線の 1 門照射を選択する。16~24 Gy/8~12 回もしくは 15~24 Gy/10~16 回を照射する。

2 その他の髄外病変

ALL, AML ともに眼窩、リンパ節、唾液腺、乳腺、骨、筋肉内など、さまざまな部位に髄外病変を形成することがある。通常、髄外病変は化学療法で制御されるため、放射線療法の適応は化学療法が何らかの理由でできない、あるいは化学療法抵抗性となった症例のみに限定される。肉眼的腫瘍に 1~2 cm 程度のマージンをつけた照射野とし、通常分割 12~18 Gy で十分である。また初診時、縦隔腫瘍による呼吸器症状や中枢神経浸潤による神経症状の急速な進行等の緊急を要する場合、診断が確定し化学療法が開始されるまでの数回の放射線治療は有効である。

C 全身照射 (total body irradiation ; TBI)

1 放射線療法の意義と適応

重致死量の化学療法と全身への放射線照射によって、残存する腫瘍細胞を死滅させ、かつ宿主を免疫抑制状態としてドナーからの造血幹細胞を受け入れられるようにすることが目的である。主として寛解期の高リスク AML および再発 ALL、特に早期再発例が適応となる。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

標的体積は身体全体である。処方線量を全身に均一にかつ過不足なく照射することを目標とする。体型、組織の密度、部位によって線量の差が生じることは避けられず、処方線量の 10% の増減が許容されている。

2) エネルギー・照射法

左右 2 門照射は仰臥位で行うため、安定した体位をとることができる。両腕を体幹両側につけると肺に照射される線量を減らすことができる。前後 2 門照射は肺や腎臓を遮蔽しやすい利点がある。

3) 総線量と線量分割

総線量は 10~12 Gy であり分割回数はさまざまである。12 Gy/6 回/3 日 (1 日 2 回照射) あるいは 12 Gy/5 回/5 日等がある。総線量 14 Gy あるいは 15.5 Gy を照射することもあるものの、14 Gy を超えると TBI に随伴する有害事象が増える。線量率 5~10 cGy/分が頻用される。中枢神経単独再発のときは全頭蓋照射 6~12 Gy を TBI に先行して行い、TBI とあわせて 18 Gy 程度を照射することがある。同様に、精巣再発の場合、精巣照射 4 Gy 程度と TBI を併用することがある。

近年、移植後の免疫学的抗腫瘍効果を期待した骨髄非破壊の前処置による造血幹細胞移植が一部の小児症例に対しても用いられている。この場合、フルダラビンなどの化学療法に加え 6~8 Gy 程度の TBI など低線量の放射線照射が用いられることがある^{13,14)}。

TBI 専用ベッドを使用することが望ましいが、仰臥位、左右対向 2 門照射を行う。リニアックガントリーを回転させ、身体全体が照射されるように SAD (source-axis distance) を 3~5 m とし照射野を設定する。頭部、頸部、腹部、足部などの 3~4 カ所の体厚を測定し、最も体厚が厚い腹部の中心をアイソセンター(処方点)とする。体厚のばらつき補正のための補償フィルタやビルドアップ深の線量低下予防のための補正は必要である。肺線量の調節のための補償フィルタは用いられることが多く、肺線量を 12 Gy 以下に補償することが望ましい。水晶体の遮蔽は適宜使用する。

4) 併用療法

標準的な方法は大量シクロホスファミドと TBI の併用である。化学療法は同時に行わず、順次的に行う。化学療法と TBI の順番については、統一された見解はない。

3 標準的な治療成績

高リスク AML の一次寛解期に造血幹細胞移植を行った場合、70~75% の 5 年生存率が得られている。AML 化学療法後の再発では、救命方法は移植しかない。高リスク ALL 症例の初回再発時

の移植では65%の長期生存率が得られている⁴⁾。移植前処置にTBIを行う場合と化学療法のみ（シクロホスファミドとブスルファン）を行う場合を比べると、TBIを行う方が総合的な治療成績が良い⁵⁾。

4 合併症

さまざまな移植合併症があるが、TBI、前処置に使われる化学療法や免疫抑制剤などの相互作用によって生じる。またGVHD（graft versus host disease）の症状はTBIの併用で増強される。特にTBIに関連が深いものについて記載する。

1) 急性期の有害事象

悪心、嘔吐、下痢、脱毛、耳下腺炎症状がある。

2) 間質性肺炎(interstitial pneumonia; IP)

IPは時には致死的となる有害事象でその発生率はTBIの方法に深く関与している。1回照射あるいは線量率10 cGy/分以上的の場合、IP発生率が上がる。

3) 白内障

TBI後の白内障は線量率、1回照射、線量に依存している。通常頻用される分割照射の12～15 Gyであれば、約20%の発生率である¹⁵⁾。ステロイドの使用とGVHDの併発によって発生率が上がる。

4) 性機能障害

TBIは卵巣機能異常を起こし、思春期前ではほぼ全例に第二性徴の遅れが認められる。適切な内分泌療法によって誘発することができる。思春期後では50%は無月経となる。女性、男性ともTBI後の妊娠は報告されているもののTBIとシクロホスファミドを使用した前処置は造血幹細胞移植後の不妊の主な危険因子である^{4,16)}。TBI後の女性においては妊娠しても流産の確率は50%と高く、TBIは早産、低体重出生の危険因子である¹⁷⁾。

5) 肝中心静脈閉塞症(hepatic veno-occlusive disease; VOD) あるいは 類洞閉塞症候群(sinusoidal obstructive syndrome; SOS)

シクロホスファミドの毒性による現象と考えられているが、放射線治療や他の化学療法も誘因となっている。分割照射とし総線量を減らすことでその発生を抑えられる。その他、TBIは肝機能障害、腎機能障害、糖尿病のリスクを上昇させる。

6) 二次がん

成人を含めた全疾患の造血幹細胞移植後の二次がんは10～20年で1.6～12%という報告がある¹⁸⁾。小児白血病に限れば、移植後の二次がんとしての固形腫瘍は15年11%という報告がある¹⁹⁾。TBIは発生リスクを増強する因子である。

参考文献

- 1) 日本小児血液学会編：小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン 2011年版，東京，金原出版，2011。
- 2) Pui CH. Childhood Leukemias (ed 2nd)，Cambridge University Press, 2006.
- 3) Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation : a pediatric oncology group study. J Clin Oncol 24 : 3142-3149, 2006.
- 4) Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, et al. Pediatric Radiation Oncology (ed 5th)，Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

- 5) Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology (ed 5th), Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2004.
- 6) Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002 : a Children's Oncology Group Report. *Leukemia* 24 : 285-297, 2010.
- 7) Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival : treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 111 : 4477-4489, 2008.
- 8) Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 360 : 2730-2741, 2009.
- 9) Powell C, Guerrero D, Sardell S, et al. Somnolence syndrome in patients receiving radical radiotherapy for primary brain tumours : a prospective study. *Radiother Oncol* 100 (1) : 131-6, 2011.
- 10) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia : a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 21 : 1359-1365, 2003.
- 11) Robison LL, Green DM, Hudson M, et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 104 : 2557-2564, 2005.
- 12) Loning L, Zimmermann M, Reiter A, et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood : significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 95 : 2770-2775, 2000.
- 13) Verneris MR, Eapen M, Duerst R, et al. Reduced-intensity conditioning regimens for allogeneic transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 16 : 1237-1244, 2010.
- 14) Hill-Kayser CE, Plastaras JP, Tochner Z, et al. TBI during BM and SCT : review of the past, discussion of the present and consideration of future directions. *Bone Marrow Transplant* 46 : 475-484, 2011.
- 15) Deeg HJ, Flournoy N, Sullivan KM, et al. Cataracts after total body irradiation and marrow transplantation : a sparing effect of dose fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10 : 957-964, 1984.
- 16) Loren AW, Chow E, Jacobsohn DA, et al. Pregnancy after hematopoietic cell transplantation : a report from the late effects working committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) . *Biol Blood Marrow Transplant* 17 : 157-166, 2011.
- 17) Salooja N, Szydlo RM, Socie G, et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation : a retrospective survey. *Lancet* 358 : 271-276, 2001.
- 18) Lowe T, Bhatia S, Somlo G. Second malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 13 : 1121-1134, 2007.
- 19) Socie G, Curtis RE, Deeg HJ, et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol* 18 : 348-357, 2000.