

消化器

I. 食道癌

1 放射線治療の意義と適応

- ①表在癌（T1a, b）で内視鏡的治療（EMR/ESD）後リンパ節転移の可能性のある場合、予防的
化学放射線療法追加が考慮される。また、内視鏡切除困難な場合、手術と並んで治療選択肢と
なる。
- ②局所・領域進行例では、術前化学療法＋手術が標準治療とされており、手術困難例では（化学）
放射線治療を選択することが多い。
- ③補助療法としての化学放射線療法は、海外のメタアナリシスにて術前化学放射線療法が予後を
改善することが示されてはいるが²⁾、わが国においては有効性が広く認識されるには至ってい
ない。

2 放射線治療

1) 標的体積

① GTV

①-1 GTV-primary

腫瘍の上下縁の決定は内視鏡，X線，CT，MRIやPET³⁾を総合的に判断して決める。表在癌でCTやX線透視で病変を描出できない場合には，内視鏡的に病変の近位，遠位端に金属クリッピングを行う。色素散布は必須であり，多発病変に注意する必要がある。クリップは脱落することも多く，クリップ装着後すぐ治療計画用CTの撮像を行うか，治療体位での単純X線写真を撮っておくようにする。

①-2 GTV-lymph node

リンパ節転移は画像・触診所見を元に，総合的に判断する。リンパ節転移を画像のみで正確に評価するのは困難であるが，短径5mm以上のリンパ節は転移巣とみなし，治療すべきとの報告もある⁴⁾。5mm以下のサイズであっても，総合的にみて転移が疑われる場合には，GTVとして含める場合もある（特に転移頻度の高い#106）。

食道癌でのFDG-PETによる転移リンパ節検出の感度および特異度は必ずしも高くはなく，PET所見のみで転移リンパ節を判定し，治療計画を行うのは適切ではない⁵⁾。一方，PETはリンパ節転移のpositive predictive valueを造影CTに比べて改善するという報告もある⁶⁾。

② CTV

②-1 CTV-primary

病理学的な検討では30mmのマージンで94%の微視的浸潤がカバーされるとしており⁷⁾，原発巣についてはGTV全周に食道に沿って頭尾側方向におおむね2～4cmを加えたものとする。

表 1 食道癌取扱い規約第 11 版における N1, N2 リンパ節の対応表

原発部位	N1	N2
Ce	101, 106 rec	102, 104, 105
Ut	101, 105, 106 rec	104, 106tbL, 107, 108, 109
Mt	108, 106 rec, 1, 2, 3a	101, 104, 105, 107, 109, 110, 112aoA, 112pul, 7, 9, 20
Lt	110, 1, 2, 3a, 7, 20	101, 106rec, 107, 108, 109, 112aoA, 112pul, 9
Ae	110, 1, 2, 3a, 7, 20	111, 112aoA, 112pul, 8a, 9, 11p, 19

※ CTV に含めることを考慮すべきリンパ節領域については本章アトラスⅦに示す。

②-2 CTV-lymph node

転移と判定したものに関しては GTV と同一とする。

②-3 CTV-lymph node area

予防的リンパ節領域照射の適応、臨床的意義に関しては、明確なコンセンサスは得られていない。T1a の場合にはほとんどリンパ節転移を認めず、予防的照射域は不要である。T1b 以上ではリンパ節転移が急増するため、適宜、予防域が設定されることが多い。所属リンパ節に対する予防照射領域を設定する場合、主として手術で郭清される食道癌取扱い規約での N1, N2 領域への照射を検討することになるため、同領域の一覧を表 1 に示す。実臨床での予防域の設定について一定のコンセンサスはないが、例として本書の食道癌リンパ節領域アトラスに示すので参照されたい¹⁸⁶ ページ。

③ PTV

③-1 PTV1 (はじめの PTV)

CTV-primary + CTV-lymph node ± CTV-lymph node area にそれぞれ呼吸性移動を加味して ITV1 とし、さらに患者固定再現性の誤差などを見込んで適切なマージン（左右背腹方向 0.5～1 cm 程度、頭尾側方向 1～2 cm 程度）を加えたものを PTV1 とする⁸⁾。

下部食道の動きに関しては前後、左右 0.8 cm、頭尾 1.8 cm の ITV 設定で 95% の確率で食道をカバーできるという報告がある⁹⁾。

③-2 PTV2 (ブースト時の PTV)

CTV primary と転移と判定した CTV lymph node にそれぞれ呼吸性移動を加味して ITV2 とし、さらに患者固定再現性の誤差などを見込んで適切なマージン（左右腹背方向 0.5～1 cm 程度、頭尾側方向 1～2 cm 程度）を加えたものを PTV2 とする。

④ リスク臓器

肺・心臓・脊髄、および照射野に含まれる場合は、甲状腺・腕神経叢・腎臓・肝臓等をリスク臓器として設定する。

2) 放射線治療計画

CT を用いた三次元治療計画が一般的である。呼吸性移動を加味した治療計画が必要である（特に胸部下部、腹部食道、ならびに同領域のリンパ節）。可能であれば 4 次元 CT を用いた治療計画を行うか、X 線シミュレータにて呼吸性移動を確認する。

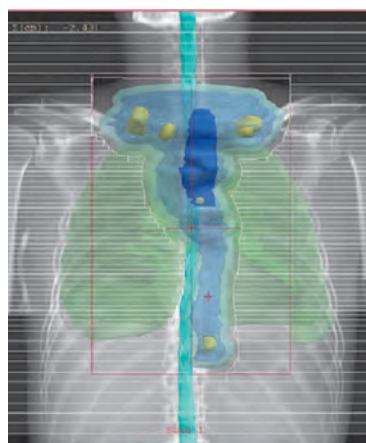


図1 long-T 照射野

原発巣は胸部上部から一部頸部に及ぶ（濃い青がGTV-primary）。鎖骨上、縦隔、傍食道リンパ節転移を伴っており（黄色がGTV-lymphnode）、long-Tと呼ばれる照射野。やや濃い青がリンパ節領域を含んだCTV、水色部分がPTV。

3) エネルギー，照射法

線源は6～10 MVのX線を用いる。ビーム設定例を図1に示す。前後対向2門照射でPTV1を照射後、ブーストとして脊髄をはずしてPTV2を斜め対向2門で照射する場合が多い。近年、晩期の心合併症を減ずるため、比較的限局したCTVに対してははじめから多門照射を行うことも考慮されている。

4) 線量分割

化学放射線療法において欧米では50.4 Gyと64.8 Gyを比較したランダム化比較試験の結果から¹⁰⁾、50.4 Gyが標準的放射線量とされている。

国内での放射線治療成績の報告が欧米より優れているものが多いこと、いまだに局所制御が満足できる現状ではないことから、放射線単独では60～70 Gy/30～35回/6～7週、化学放射線療法では60 Gy/30回/6週程度を用いる場合が多い。国内でも救済治療を含めた治療方針にて50.4 Gy/28回が用いられる場合もある。

治療期間の延長は局所制御率の低下を招くため、その休止期間は最小とする¹¹⁾。通常分割の場合、脊髄の線量は44 Gyまでとする。心肺の晩期有害事象を減らすため肺の V_{20} はなるべく30～35%を超えないこと、心臓の照射される体積をなるべく小さくする。

5) 併用療法

①化学療法

根治的な食道癌の治療では、放射線単独治療よりも化学放射線療法が優れている²⁾。一方で高齢や合併症のため高リスクな症例に対しては、放射線単独治療を用いる場合も多い。

化学放射線療法ではシスプラチン+5-FUが標準的である。JCOG0303では、少量持続投与FP療法は標準量投与FP療法と比較して生存や有害事象などの有用性を示せなかった¹²⁾。

②内視鏡切除

内視鏡切除後に粘膜下層（特にSM2）以深の深達度が確認された場合、リンパ節再発を予防するため、追加治療として食道切除とリンパ節領域郭清が行われることが多かった。

しかし、内視鏡切除後に化学放射線療法を用いることで、追加手術を行った場合に匹敵する治療成績報告されており¹³⁾、内視鏡切除+化学放射線療法が施行される機会が増えてきている。その際の線量分割法は41.4 Gy/23分割程度が多い。

3 標準的な治療成績

1999年～2003年に50 Gy以上照射された症例での治療成績は、5年生存率の中央値で、I期56%、切除可能のII-III期29%、切除不能のT4またはM1 lymphで19%であった¹⁴⁾。

臨床研究としては、JCOG9708にて、I期切除可能食道癌に対する化学放射線療法の第II相試験が実施され、4年全生存割合は80.5%であった¹⁵⁾。JCOG9906では、II/III期切除可能食道癌に対する化学放射線療法の第II相試験が実施され、3年生存率は45%、5年生存率は37%と報告されている¹⁶⁾。

4 合併症

1) 急性期有害事象

放射線皮膚炎、放射線食道炎、放射線肺臓炎が代表的である。

2) 晩発性有害事象

肺線維症、胸膜炎、心膜炎、心血管障害、心筋障害、甲状腺機能低下症等に留意する必要がある。照射前にステントを併用すると高率に重篤な合併症が発生するとする報告があり、根治照射前のステント挿入は避けるべきである¹⁷⁾。分子標的薬の併用では、アバスチンとの併用で気管支食道瘻のリスクが報告されている¹⁸⁾。

*付記

食道癌の放射線治療計画に際しては、日本食道学会編の食道癌診断・治療ガイドラインが第3版に改訂されており¹⁹⁾本ガイドラインでも食道癌診断・治療ガイドラインとの整合性を考慮した記載を行っている。

■参考文献

- 1) Anbai A, Koga M, Motoyama S, et al. Outcomes of patients with stage IVA esophageal cancer (Japanese classification) treated with definitive chemoradiotherapy. Jpn J Radiol 31 : 270-276, 2013. (レベルIVb)
- 2) Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer : a systematic review and meta-analysis. Gut 53 : 925-930, 2004. (レベルI)
- 3) Leong T, Everitt C, Yuen K, et al. A prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer. Radiother Oncol 78 : 254-261, 2006. (レベルIII)
- 4) Mizowaki T, Nishimura Y, Shimada Y, et al. Optimal size criteria of malignant lymph nodes in the treatment planning of radiotherapy for esophageal cancer : evaluation by computed tomography and magnetic resonance imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36 : 1091-1098, 1996. (レベルIVb)
- 5) van Westreenen HL, Westterterp M, Bossuyt PM, et al. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. J Clin Oncol 22 : 3805-3812, 2004. (レベルIII)
- 6) Okada M, Murakami T, Kumano S, et al. Integrated FDG-PET/CT compared with intravenous contrast-enhanced CT for evaluation of metastatic regional lymph nodes in patients with resectable early stage esophageal cancer. Ann Nucl Med 23 : 73-80, 2009. (レベルIVb)
- 7) Gao XS, Qiao X, Wu F, et al. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67 : 389-396, 2007. (レベルIVb)
- 8) Han C, Schiffner DC, Schultheiss TE, et al. Residual setup errors and dose variations with less-than-daily image guided patient setup in external beam radiotherapy for esophageal cancer. Radiother Oncol 102 : 309-314, 2012. (レベルIVb)
- 9) Yaremko BP, Guerrero TM, McAleer MF, et al. Determination of respiratory motion for distal esophagus

- cancer using four-dimensional computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70 : 145-153, 2008. (レベルⅣb)
- 10) Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer : high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 20 : 1167-1174, 2002. (レベルⅡ)
 - 11) Nishimura Y, Ono K, Tsutsui K, et al. Esophageal cancer treated with radiotherapy : impact of total treatment time and fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30 : 1099-1105, 1994. (レベルⅣb)
 - 12) Shinoda M, Ando N, Kato H, et al. A multicenter randomized phase II/III study comparing concurrent chemoradiotherapy (CRT) with low-dose cisplatin plus continuous infusion of 5-fluorouracil (LDPF) and standard-dose PF (SDPF) for locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG 0303). *Cancer Sci* 106 : 407-412, 2015. (レベルⅡ)
 - 13) Shimizu Y, Kato M, Yamamoto J, et al. EMR combined with chemoradiotherapy : a novel treatment for superficial esophageal squamous-cell carcinoma. *Gastrointest Endosc* 59 : 199-204, 2004. (レベルⅣb)
 - 14) Nishimura Y, Koike R, Ogawa K, et al. Clinical practice and outcome of radiotherapy for esophageal cancer between 1999 and 2003 : the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) Survey. *Int J Clin Oncol* 17 : 48-54, 2012. (レベルⅣb)
 - 15) Kato H, Sato A, Fukuda H, et al. A Phase II Trial of Chemoradiotherapy for Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). *Jpn J Clin Oncol* 39 : 638-643, 2009. (レベルⅡ)
 - 16) Kato K, Muro K, Minashi K, et al. Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for stage II-III esophageal squamous cell carcinoma : JCOG trial (JCOG9906). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 : 684-690, 2011. (レベルⅡ)
 - 17) Nishimura Y, Nagata K, Katano S, et al. Severe complications in advanced esophageal cancer treated with radiotherapy after intubation of esophageal stents : a questionnaire survey of the Japanese Society for Esophageal Diseases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 : 1327-1332, 2003. (レベルⅣb)
 - 18) Goodgame B, Veeramachaneni N, Patterson A, et al. Tracheo-esophageal fistula with bevacizumab after mediastinal radiation. *J Thorac Oncol* 3 : 1080-1081, 2008. (レベルⅤ)
 - 19) 日本食道学会編, 食道癌診断・治療ガイドライン 2012年4月版. 東京, 金原出版, 2012.

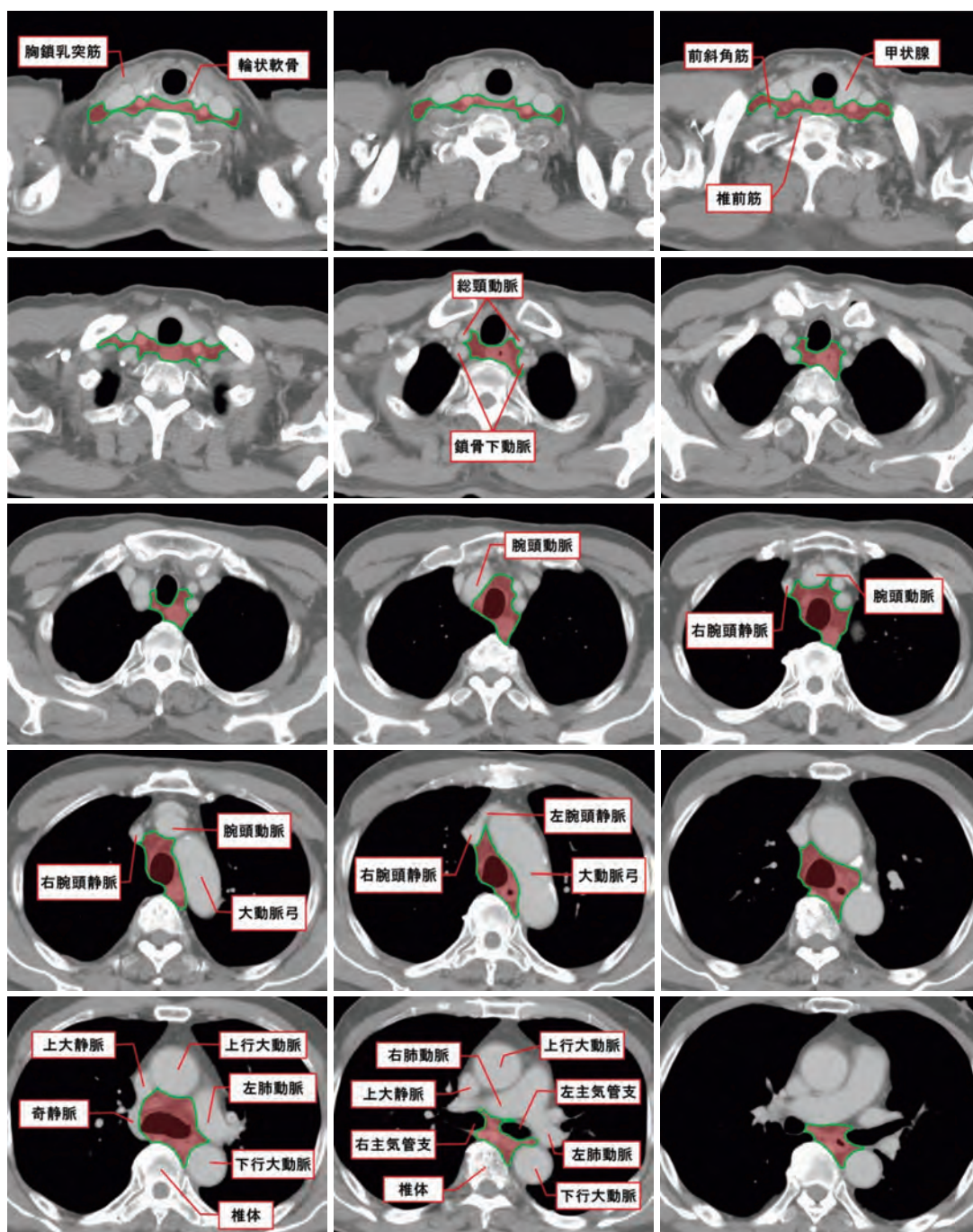
Ⅱ. CTV アトラス（胸部食道癌リンパ節領域）

表 胸部食道癌原発巣占拠部位別予防リンパ節領域と境界

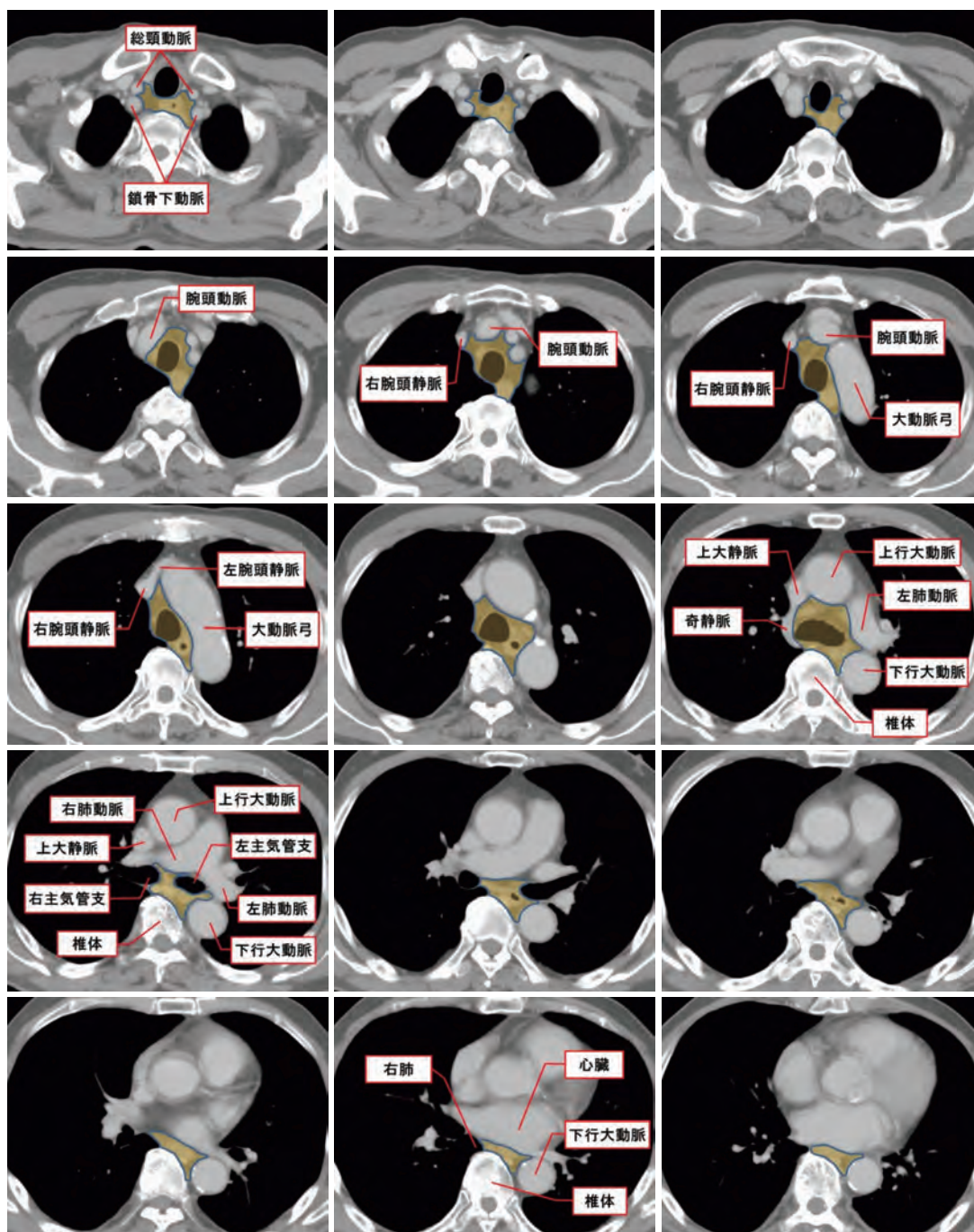
原発巣 占拠部位	領域	contouring に含まれる食道癌取扱い規約 （第 10 版）		上端	下端
		リンパ節番号	名称		
Ut 胸部上部	鎖骨上 + 上縦隔	101	頸部食道傍	輪状軟骨	気管分岐下 2 cm 程度
		104R 104L	鎖骨上		
		105	胸部上部食道傍		
		106recR 106recL	反回神経周囲		
		106pre の一部	気管前		
		106tbR の一部 106tbL	気管気管支		
		107	気管分岐部		
		112Ao の一部	胸部大動脈周囲		
Mt/Lt 胸部中部 /下部	上縦隔	101 の一部	頸部食道傍	甲状腺胸骨上縁	気管分岐下 2 cm 程度
		105	胸部上部食道傍		
		106recR 106recL	反回神経周囲		
		106pre の一部	気管前		
		106tbR の一部 106tbL	気管気管支		
		107	気管分岐部		
		109 の一部	主気管支下		
	下縦隔	108	胸部中部食道傍	気管分岐下 2 cm 程度	横隔膜食道裂孔
		110	胸部下部食道傍		
		111	横膈上		
		112Ao の一部	胸部大動脈周囲		
Mt 胸部中部	腹腔内	1	右噴門	横隔膜食道裂孔	腹腔動脈分岐部
		2	左噴門		
		3	小彎		
		7	左胃動脈幹		
Lt 胸部下部	腹腔内	1	右噴門	横隔膜食道裂孔	腹腔動脈 分岐部尾側 5 mm 程度
		2	左噴門		
		3	小彎		
		7	左胃動脈幹		
		9	腹腔動脈周囲		

右側縁	左側縁	前縁	後縁
胸鎖乳突筋外側縁	胸鎖乳突筋外側縁		
前斜角筋外側縁	前斜角筋外側縁	甲状腺 左右内頸静脈	椎前筋 椎体
右総頸動脈	左総頸動脈	腕頭動脈 左腕頭静脈	椎体と下行大動脈の最接近点
右鎖骨下動脈 腕頭動脈	左鎖骨下動脈	上大静脈 上行大動脈	
右腕頭静脈 上大静脈	大動脈弓 左肺動脈	右肺動脈	
奇静脈 右主気管支	左主気管支		
右総頸動脈	左総頸動脈	甲状腺 左右内頸静脈	椎前筋 椎体
右鎖骨下動脈	左鎖骨下動脈	腕頭動脈 左腕頭静脈	椎体と下行大動脈の最接近点
腕頭動脈 右腕頭静脈	大動脈弓	上大静脈 上行大動脈	
上大静脈 奇静脈	左肺動脈	右肺動脈	
右主気管支	左主気管支		
食道周囲脂肪織と右肺の境界部	下行大動脈と心膜（心臓）の接点	心膜（心臓）	椎体 下行大動脈
			椎体と下行大動脈の最接近点
肝左葉 肝尾状葉	胃 脾 脾静脈	肝左葉 脾静脈	胃噴門背側 1 cm 程度
下大静脈		左胃動脈腹側 1 cm 程度	脾動脈 横隔膜
			腹部大動脈
肝左葉 肝尾状葉	胃 脾 脾静脈	肝左葉 脾 脾静脈	胃噴門背側 1 cm 程度
腹腔動脈右側 1 cm 程度	腹腔動脈左側 1 cm 程度	左胃動脈腹側 1 cm 程度	脾動脈 横隔膜
			腹部大動脈

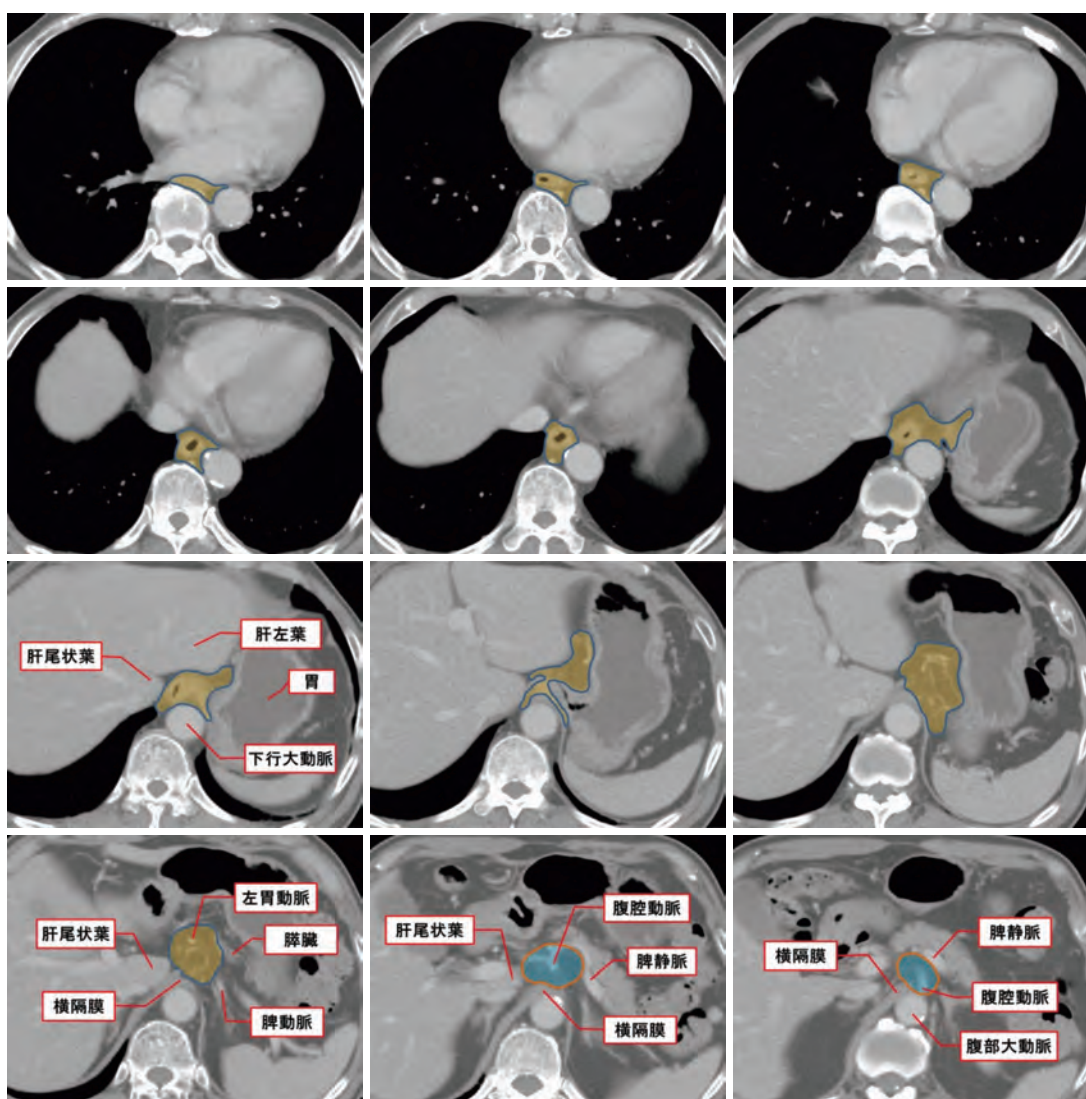
■ <胸部上部食道 (Ut) >



■ <胸部中部食道 (Mt) ・ 下部食道 (Lt) >



中部は橙色の領域，下部は橙色と青色の領域。



Ⅲ. 直腸癌

1) 放射線療法の意義と適応

直腸癌治療の第一選択は手術である。直腸癌における放射線治療の役割は、①切除可能例での術前あるいは術後の補助療法（縮小手術、および再発率の低減）、②切除不能および局所再発例において、術前照射により切除を可能にする、③同症例において切除可能とならないまでも、除痛や延命（緩和的治療）等が挙げられる¹⁾。

1) 補助放射線療法

- ①T3-4 または N1-2 が対象となる。
- ②術前照射により局所制御率が向上することはメタアナリシスによって確認されている。しかし、生存率の改善に関しては議論がある^{2,3)}。
- ③術前放射線療法に化学療法を併用することの有用性については、ランダム化比較試験（RCT）の結果^{4,5)}、生存率、括約筋温存率は両群で差はなかったが、術前化学放射線療法群で、急性期有害事象の頻度が有意に高いものの、局所制御率、pCR（pathological complete response）割合は有意に高かった。
- ④術後照射もメタアナリシスで局所制御率が向上することが示されているが³⁾、生存率の改善はもたらさない。
- ⑤術前化学放射線療法と術後化学放射線療法を比較検討した RCT の結果⁶⁾では、生存率は両群で差がなかったが、術前照射群で局所再発率が有意に低く、Grade 3, 4 の急性期および晩期有害事象の頻度は有意に低かった。さらに登録時に腹会陰式直腸切断術が必要と判断された症例のうち、括約筋温存が可能になった割合は術前照射群で有意に高かったことから、術前化学放射線療法が補助放射線療法の標準であることが示された。
- ⑥日本では、側方リンパ節郭清を積極的に行うことが多く、局所再発率が低いため、補助放射線療法を行わない傾向にあるが¹⁾、一方、側方リンパ節郭清例では排尿障害、性功能低下など自律神経障害の問題もあり、自律神経の温存に関して術前照射の有用性を指摘する報告もある⁷⁾。
- ⑦手術の際に外科的剥離断端が陽性か近接する場合に術中照射等を加えることもある。

2) 切除不能および局所再発例に対する放射線療法

- ①術前または根治的に化学放射線療法を行うことが多い。
- ②必ずしも推奨する根拠は明確ではないが、近年、重粒子線治療の良好な治療成績が報告されている⁸⁾。
- ③骨盤内腫瘍による疼痛や出血などに対し、QOL 改善を目指して症状緩和目的の放射線療法が行われる。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

① GTV

根治術後の照射の場合存在しないが、それ以外の場合は残存腫瘍（術後照射の場合）もしくは

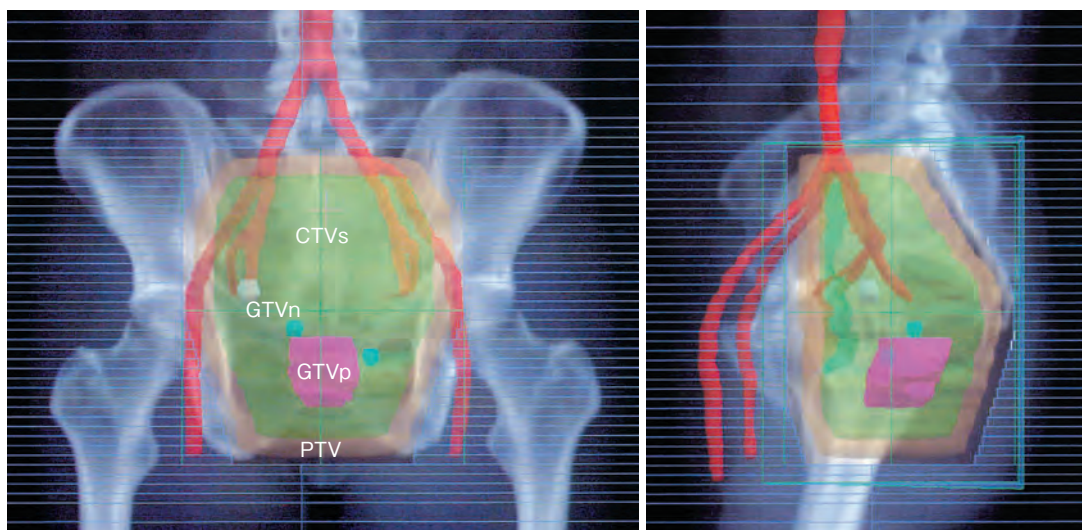


図 1 直腸癌 (T3N1) の照射野の例
GTVp: 原発巣, GTVn: 転移リンパ節, CTVs: 所属リンパ節領域

原発巣 + 腫大したリンパ節である。隣接臓器への浸潤が疑われる場合にはその部分も GTV に含める。

② CTV

GTV 周囲に 0.5~1 cm 程度のマージンを取り、原発巣 GTV に対しては頭尾側に 2~3 cm 程度マージンをとる。所属リンパ節領域として、T3 までは直腸間膜 (直腸傍リンパ節含む)、内腸骨リンパ節領域 (閉鎖リンパ節含む)、仙骨前リンパ節領域とし、腹側の臓器 (膀胱、前立腺、子宮、膣) に浸潤する T4 ではさらに外腸骨リンパ節領域を含めることを考慮する。所属リンパ節領域の囲み方については、代表的な報告を参考として本書に示す CTV アトラスを作成したので参照されたい (200 ページ)。仙骨に浸潤が疑われる場合には仙骨全体を含める。

③ PTV

臓器移動やセットアップエラーを考慮して CTV に 1 cm 程度のマージンを加えた範囲とする。

④ リスク臓器

小腸、膀胱、会陰部、大腿骨頭。特に小腸は放射線感受性が高いため、小腸への線量は通常線量分割法で 45~50 Gy 程度に抑えることと、照射体積から可能な限り小腸の体積を減らす必要がある。

2) 放射線治療計画

3 次元放射線治療計画が原則である。病巣の進展範囲の正確な把握のために、下部消化管内視鏡、注腸造影、CT、MRI を参考とする。原発巣や直腸間膜の描出には MRI が有用である。術後照射の場合、腫瘍床もしくは腫瘍残存部をマークするクリップが放射線治療計画上役に立つ。図 1 に術前照射の代表的な照射野を示す。

3) エネルギー・照射法

側方からの照射では 10 MV 以上の X 線を使用する。照射体位は治療体積内の腸管の体積を減少させるため、腹臥位が望ましい。また固定は必須ではないが、ベリーボードを使用し、治療体積内

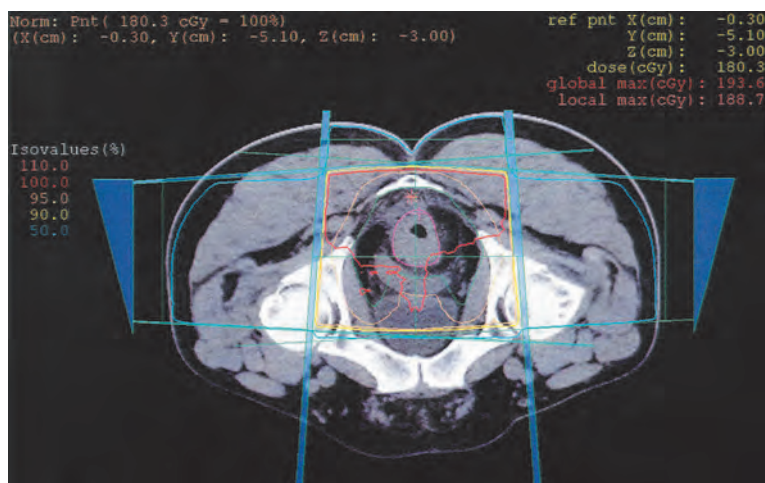


図2 3門照射での線量分布図

の腸管の体積を減少させることが望ましい。治療法はウェッジフィルタを用いた両側方および後方からの3門照射，もしくは前後および両側方からの4門照射にて行う。図2に3門照射の線量分布図を示す。小腸・膀胱の有害事象の発生を回避する観点からは前後対向2門照射は使用すべきではない。総線量が45 Gyを超える場合，Shrinking-field techniqueを使用するのがよい。

腹会陰式直腸切断術後時，会陰部の照射のみを電子線で行う方法は，骨盤部の照射野とオーバーラップすることがあり推奨できない。また，人工肛門のある症例では前後方向のビームから人工肛門を可能な限りはずすようにする。現時点では術前化学放射線療法におけるIMRTの有用性は認められていない⁹⁾。

局所再発例に対し，X線による外部照射以外の照射法として，重粒子線治療⁷⁾や小線源治療（高線量率組織内照射）¹⁰⁾がある。

4) 線量分割

術前照射の場合40～50 Gy/20～28回/4～5.5週，術後照射の場合も50 Gy/25～28回/5～5.5週が標準的な線量分割である。肉眼的病変の残存や局所再発の場合には50 Gyの時点で極力腸管を照射体積からはずし，60 Gy程度まで追加する。

一方，ヨーロッパでは放射線単独で25 Gy/5回/1週の術前短期照射も行われている¹¹⁾。この線量分割では1回線量が大きいため，多門照射での照射が必要で，また化学療法の併用は行われていない。

5) 併用療法

術前照射，術後照射とも，化学療法との同時併用が標準的である。併用する化学療法は5-FUまたはカペシタビンが標準である¹²⁾。外科的剥離断端が陽性か近い場合には，同部位に術中照射が追加されることがある。使用される電子線のエネルギーは，腫瘍の厚さに依存するが，おおむね9～15 MeVで，ピーク線量が，断端が顕微鏡的に陽性の場合が15 Gy程度，肉眼的に陽性の場合が20 Gy程度投与される。いずれの場合も神経，尿管を照射範囲からはずすことが必要である。

3 標準的な治療成績

T3-4N0 ないし N1-2 に対する術前化学放射線療法では、pCR が 10~35%^{4-6, 13-17)}、5 年局所再発率が 6~9%、5 年生存率が 65~75% であり⁴⁻⁶⁾、術後化学放射線療法の 5 年局所再発率は 13% である⁶⁾。45 Gy 以上の照射での症状緩和率は、疼痛 89~93%、出血 79~100%、神経性症状 52% である^{18, 19)}。

4 合併症

1) 急性期有害事象

悪心、下痢、膀胱炎、肛門痛、皮膚炎、会陰部皮膚炎（下部直腸癌で会陰部が治療体積に含まれた場合）等があるが、可逆的である。術後の合併症として、腸閉塞、吻合部離開等がある。

2) 晩期有害事象

頻便、瘻孔形成、腸閉塞、潰瘍形成、頻尿等がある。また、近年のベバシズマブ等血管新生を阻害する分子標的薬剤を用いた化学療法後の放射線治療や同時併用では、有害反応が増強する可能性があることに留意が必要である²⁰⁾。

■ 参考文献

- 1) 大腸癌研究会編. 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2014 年版. 東京, 金原出版, 2014.
- 2) Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. A meta-analysis. JAMA 284 : 1008-1015, 2000. (レベル I)
- 3) Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer : a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. Lancet 358 : 1291-1304, 2001. (レベル I)
- 4) Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med 355 : 1114-1123, 2006. (レベル II)
- 5) Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers : results of FFC9 9203. J Clin Oncol 24 : 4620-4625, 2006. (レベル II)
- 6) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al ; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 351 : 1731-1740, 2004.
- 7) Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, et al. Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. Dis Colon Rectum 44 : 1274-1280, 2001. (レベル II)
- 8) Kamada T, Tsujii H, Blakely EA, et al. Carbon ion radiotherapy in Japan : an assessment of 20 years of clinical experience. Lancet Oncol 16 : e93-e100, 2015. (レベル III)
- 9) Garofalo M, Moughan J, Hong T, et al. RTOG 0822 : A Phase II Study of Preoperative (PREOP) Chemoradiotherapy (CRT) Utilizing IMRT in Combination with Capecitabine (C) and Oxaliplatin (O) for Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81 : S3-S4, 2011. (レベル III)
- 10) Kuehne J, Kleisli T, Biernacki P, et al. Use of high-dose-rate brachytherapy in the management of locally recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum 46 : 895-899, 2003. (レベル IVb)
- 11) Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years : increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. Ann Surg 246 : 693-701, 2007. (レベル II)
- 12) Hoffheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer : a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol 13 : 579-588, 2012. (レベル II)
- 13) Wong SJ, Winter K, Meropol NJ, et al. Radiation Therapy Oncology Group 0247 : A randomized phase II study of neoadjuvant capecitabine and irinotecan or capecitabine and oxaliplatin with concurrent radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82 : 1367-1375, 2012. (レベル II)
- 14) Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer : Results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGE 2. J Clin Oncol

- 28 : 1638-1644, 2010. (レベルⅡ)
- 15) Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to Chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer : Pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. J Clin Oncol 29 : 2773-2780, 2011. (レベルⅡ)
- 16) Sato T, Ozawa H, Hatate K, et al. A phase II trial of neoadjuvant preoperative chemoradiotherapy with S-1 plus irinotecan and radiation in patients with locally advanced rectal cancer : clinical feasibility and response rate. Int J Radiat Biol Phys 79 : 677-683, 2011. (レベルⅢ)
- 17) Watanabe T, Matsusaka S, Ishihara S, et al. A phase I/II study of S-1 plus oxaliplatin combined with radiation (SOX/RT) for preoperative locally advanced rectal carcinoma (JACCRO CC-04 : SHOGUN trial). J Clin Oncol 32 (abstr 602), 2014. (レベルⅢ)
- 18) Wong CS, Cummings BJ, Brierley JD, et al. Treatment of locally recurrent rectal carcinoma-results and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40 : 427-435, 1998. (レベルⅣb)
- 19) Lingareddy V, Ahmad NR, Mohiuddin M, et al. Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38 : 785-790, 1997. (レベルⅣb)
- 20) Niyazi M, Maihoefer C, Krause M, et al. Radiotherapy and "new" drugs-new side effects? Radiat Oncol 6 : 177, 2011. (レベルⅣb)

IV. 肛門癌

1 放射線療法の意義と適応

肛門癌の60～80%は扁平上皮癌であり、比較的放射線に対し感受性が良好である。根治切除と放射線治療単独、もしくは化学放射線療法とは直接比較されていないが、化学放射線療法により根治切除と同等の局所制御率が得られ、なおかつ大部分の症例にて肛門括約筋が温存できるため、化学放射線療法のもつ意義は大きい。

- ①現在、肛門扁平上皮癌には化学放射線療法を第一選択とし、再発例には救済手術を行うことが欧米では標準治療となっている¹⁻³⁾。日本においても初期治療に化学放射線療法が施行される施設が増えている。

局所進行肛門扁平上皮癌を対象に、欧米で行われた3つのランダム化比較試験において¹⁻³⁾、5-FUとマイトマイシンC(MMC)同時併用化学放射線療法により、放射線治療単独あるいは5-FU併用化学放射線療法に比較して、局所制御率、肛門温存率、原病生存率、あるいは無病生存率が有意に向上し、一方晩期合併症の発生率は差がなかった。その後に行われた5-FUとMMCの併用と5-FUとシスプラチンの併用を比較した2つのランダム化比較試験においても、5-FUとシスプラチン併用化学放射線療法の優位性は確認されなかった⁴⁻⁵⁾。

以上より、遠隔転移のない肛門扁平上皮癌に対する標準治療は5-FUとMMC併用化学放射線療法となる⁶⁾。

ただし、2 cm以下でリンパ節転移や遠隔転移のない腫瘍(T1NOMO)は放射線治療単独も可能である。

- ②肛門腺癌に関してはいまだ十分なコンセンサスがなない。

腺癌に関しては、発生学的に同じ下部直腸癌に準じた治療方針がとられることもあるが、扁平上皮癌と同様な化学放射線療法を行って良好な成績をあげている報告もある⁷⁾。

2 放射線治療

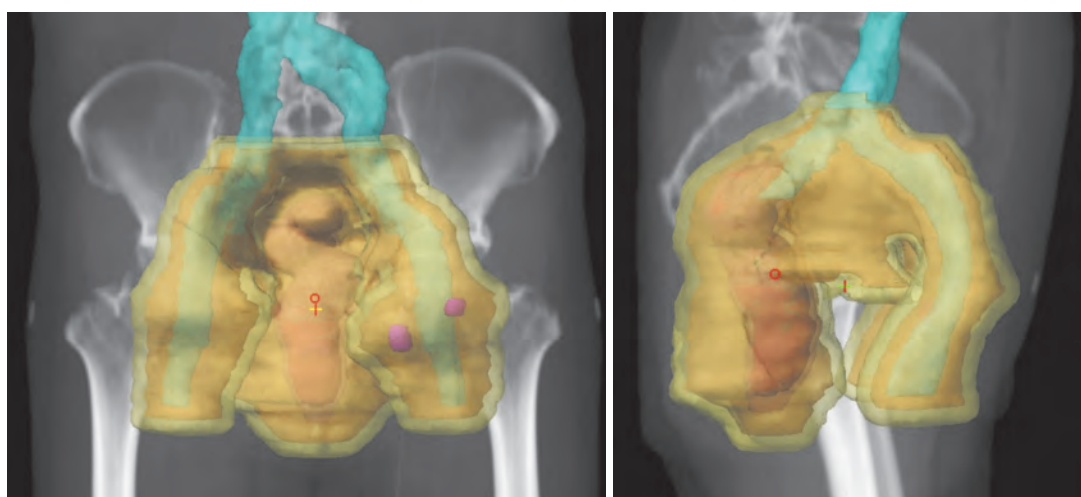
1) 標的体積・リスク臓器

① GTV

原発巣および腫大したリンパ節をGTVとする。

② CTV

GTV周囲に1 cm程度のマージンをつけCTVを設定する。原発巣の頭尾側方向に関しては肛門管のすべての範囲をCTVに含むようにする。また手術標本の観察結果より約3～6割の症例が骨盤リンパ節転移を、約15～20%の症例が鼠径リンパ節転移をそれぞれ有しているため⁸⁾、骨盤リンパ節(内腸骨リンパ節、外腸骨リンパ節、直腸周囲リンパ節および仙骨前リンパ節)と鼠径リンパ節をCTVに含むことが推奨される(図1)。所属リンパ節領域の囲み方については、代表的な報告を参考として本書に示すCTVアトラスを作成したので参照されたい¹³⁾ 200ページ。照射体積が大きいことと、扁平上皮癌の化学放射線療法に対する感受性が高いことから、通常36 Gy程度(30～40 Gy)で原発巣と腫大したリンパ節(GTV)に1 cm程度のマージンをつける形でCTVを縮小する。表在性で肛門管の遠位部にあり、長径2 cm以下で高分化な腫瘍でリンパ節腫大を認めない場合には原発巣GTVに対してのみCTVを設定し骨盤鼠径リンパ節領域はCTVに含めない。



a. 正面像

b. 側面像

図1 肛門癌の標的体積の例

紫：GTV、橙：CTV、黄：PTV。CTVには本書直腸癌・肛門癌所属リンパ節領域アトラスのCTV-Rec, CTV-Ext, CTV-Inqを含めた。

③ PTV

CTVにセットアップエラーと呼吸性移動を加味して1 cm程度のマージンをつけてPTVを設定する。

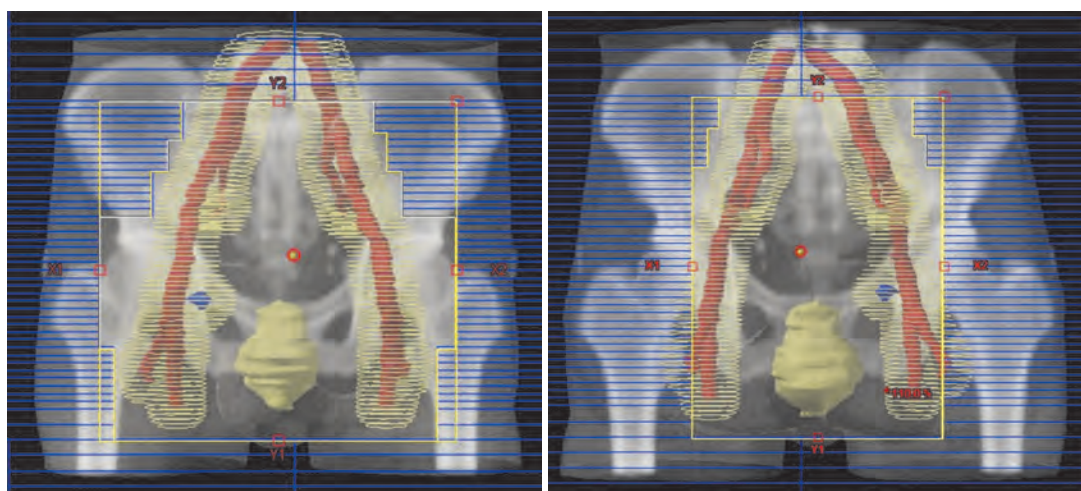
④ リスク臓器

肛門癌のリスク臓器としては、小腸（消化管）、膀胱、大腿骨頭、会陰部皮膚が挙げられる。また化学療法も併用するため、骨盤骨の骨髓も関連する。特に小腸は放射線感受性が高いため、小腸への線量は通常線量分割法で45～50 Gy程度に抑えることと、照射体積から可能な限り小腸の体積を減らす必要がある。

2) エネルギー・照射法

側方からの照射では10 MV以上のX線を使用する。前後からの照射では6 MVのX線を使用することもある。鼠径部の照射も行うので、前後対向2門による全骨盤照射にて照射する。図2に代表的な照射野を示す。ただし鼠径部の照射は股関節～大腿骨頸部を含むため、同部を前方からの照射時のみ照射し、後方からの照射時は遮蔽して、不足分を電子線で補うか、遮蔽せずに途中から電子線に変更するなどして、股関節～大腿骨頸部の線量を低減させる。電子線のエネルギーは適切なものを用いる。もしくは鼠径部を最初から電子線で照射し、骨盤内後方臓器を3門もしくは4門（ボックス）で照射する方法もある。治療の終盤に腫瘍残存部位のみに限局させる際には、小腸が可及的に照射されないように、多門照射や肛門部への電子線照射を行う。

肛門癌の標的体積は広く骨盤内に存在し、CTVが凹型でその内部に消化管や膀胱などが含まれるため、最近では肛門癌の治療に強度変調放射線治療（IMRT）が用いられるようになってきている。CTVの性質上、二段階法か同時ブースト法のいずれかで照射する。放射線治療にIMRTを用いて5-FUとMMCと併用し、通常照射法を用いた先行試験と比較して局所制御率を低下させずに、消化管と皮膚の有害事象の低減が認められたとの報告がある⁹⁾。



a. 前後方向の照射野

b. 後前方向の照射野

図2 肛門癌の照射野の例

股関節～大腿骨頸部の線量を低減させる目的で、後前方向からの照射野で同部を遮蔽するため、照射野幅が狭くなる。

3) 線量分割

照射範囲が広く、また抗がん薬を同時併用することから、1回線量は1.8Gyが望ましい。全骨盤照射領域へは36～39.6Gy/20～22回/4～4.5週程度の照射を行う。その後、原発巣と腫大したリンパ節のみに縮小し、総線量54～59.4Gy程度まで追加する。化学療法が併用されるため、肛門の晩期有害事象を考慮に入れると総線量60Gy程度に留めることが推奨される。一般に肛門癌の腫瘍縮小には時間がかかるとされる¹⁰⁾。一方、放射線単独治療の場合には、予防照射領域には45Gy/25回/5週程度、GTV領域には60Gyないし70Gy程度を照射する。

4) 併用療法

化学療法として5-FUおよびMMCを同時併用する。また、根治的化学放射線療法後に残存が明らかな場合には切除を検討する。

3 標準的な治療成績

化学放射線療法での局所制御率は70～80%、5年生存率は65～80%程度である。肛門温存率は50～90%である。2006年に行われた肛門癌の（化学）放射線療法の全国集計の結果¹¹⁾では、根治的治療された64例（47例に化学療法併用）において、5年生存率が78%、5年無再発生存率が60%、5年肛門温存生存率が70%と、わが国でも諸外国と同等の成績が得られている。

4 合併症

1) 急性期有害事象

皮膚炎、粘膜炎、食思不振と、抗がん薬を併用することによる白血球減少症等が挙げられ、Grade 3以上の有害事象の割合は約50%に認められる。抗がん薬を併用しているため、ときに致命的になる可能性もある。

2) 晩期有害事象

便失禁，腸管狭窄，慢性下痢，骨盤痛，瘻孔形成，膀胱障害等が挙げられる。RTOG-EORTC 晩期合併症 Grade 3 以上の頻度は 3～18% 程度である。腸管の治療体積を減らすこと，および会陰部皮膚の過線量を避けることが必要である。

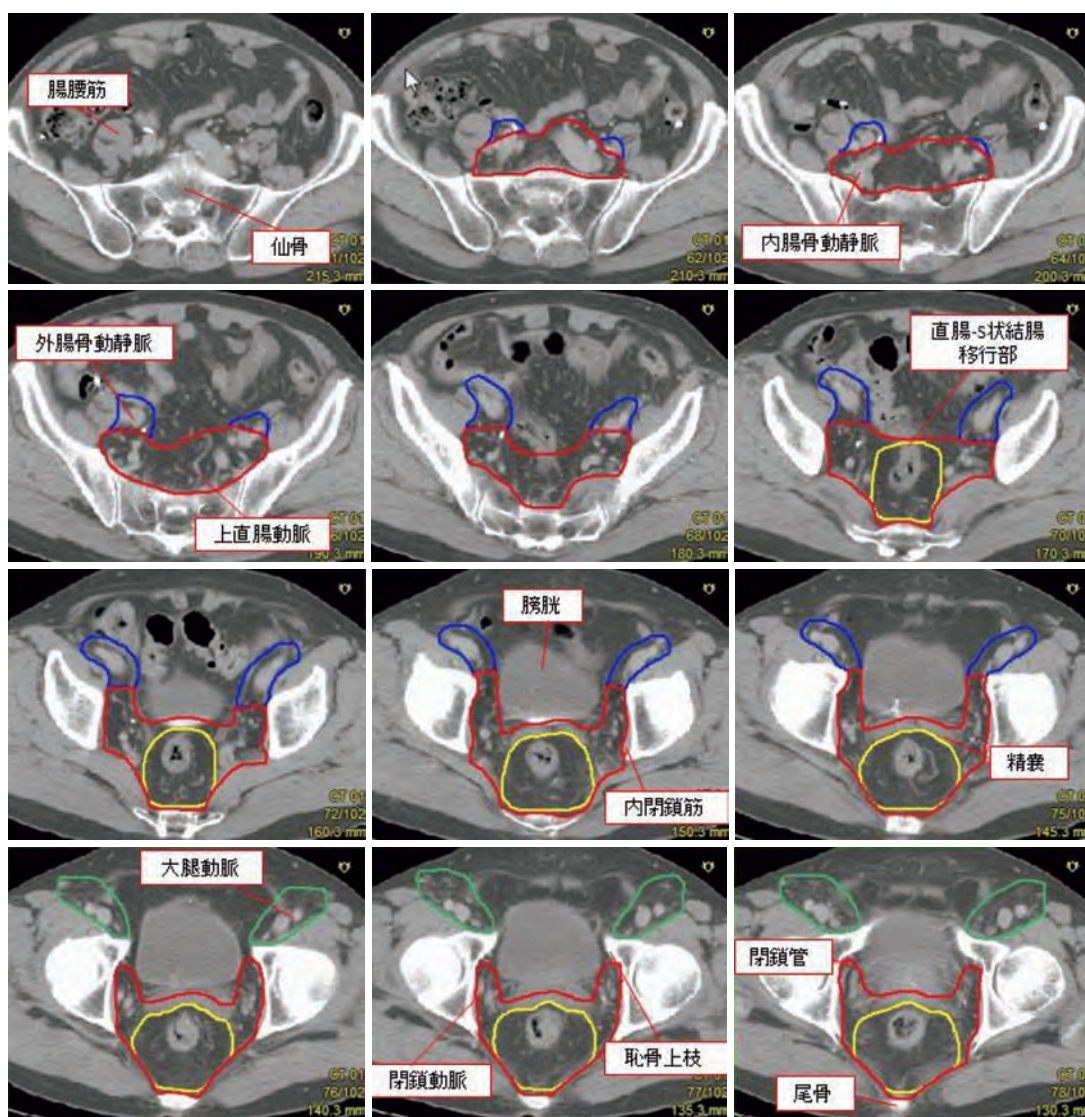
■ 参考文献

- 1) Epidermoid anal cancer : results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. Lancet 348 : 1049-1054, 1996. (レベルⅡ)
- 2) 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. (レベルⅡ)
- 3) 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. (レベルⅡ)
- 4) Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma : survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. J Clin Oncol 30 : 4344-4351, 2012. (レベルⅡ)
- 5) James RD1, Glynn-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II) : a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. Lancet Oncol.14 : 516-524, 2013. (レベルⅡ)
- 6) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anal.pdf
- 7) Belkacémi Y, Berger C, Poortmans P, et al. Management of primary anal canal adenocarcinoma : a large retrospective study from the Rare Cancer Network. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56 : 1274-1283, 2003. (レベルⅣB)
- 8) Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Carcinoma of the anal canal : A clinical and pathologic study of 188 cases. Cancer 54 : 114-125, 1984. (レベルⅣB)
- 9) Kachnic LA1, Tsai HK, Coen JJ, et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer : a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82 : 153-158, 2012. (レベルⅢ)
- 10) Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, et al. Epidermoid anal cancer : Treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21 : 1115-1125, 1991. (レベルⅣB)
- 11) Okamoto M, Karasawa K, Ito Y, et al. Radiotherapy for anal cancer in Japan : A retrospective multiinstitutional study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66 : S311-312, 2006. (レベルⅣB)

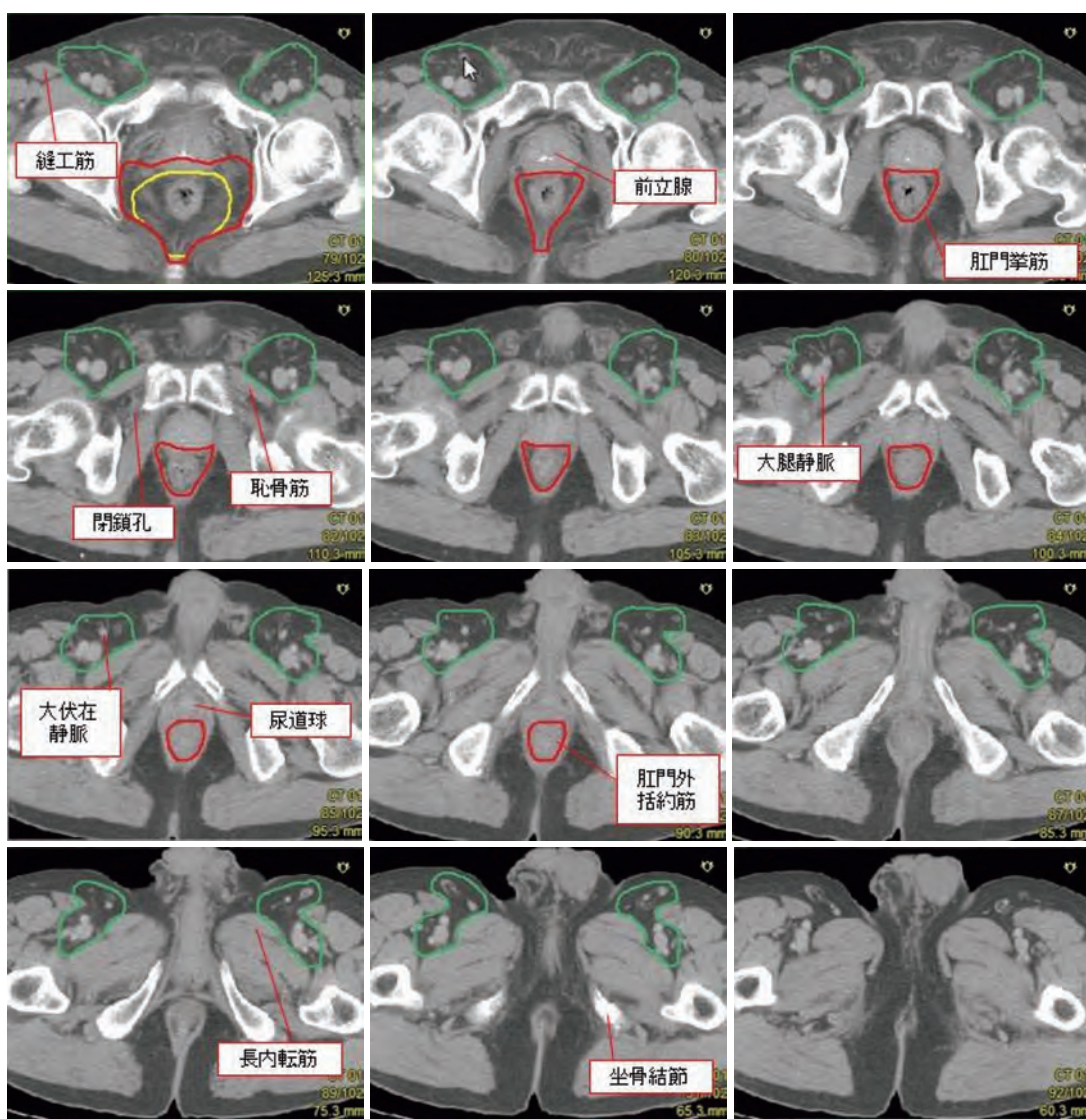
V. CTV アトラス (直腸・肛門癌リンパ節領域)

表 骨盤内および鼠径リンパ節領域の境界

リンパ節領域		頭側方	尾側方	前方	後方	外側方	内側方
CTV-Rec	傍直腸リンパ節	直腸-S 状結腸移行部 (recto-sigmoid junction)	肛門-直腸移行部 (ano-rectal junction), 肛門挙筋が肛門外括約筋と合わさる高さ	男性: 膀胱, 精嚢, 前立腺, 尿道球 女性: 膀胱, 子宮, 膈膀胱後壁, 精嚢/子宮より腹側 10 mm (internal margin として)	仙骨前腔	上位骨盤: 内腸骨リンパ節内側 下位骨盤: 肛門挙筋の内側	—
	仙骨前リンパ節 上方リンパ節	岬角 (L5/S1)	尾骨の下縁	仙骨前面から 10 mm 上直腸動脈を含める	仙骨前面 (仙骨孔を含む)	仙腸関節	—
	内腸骨リンパ節	内外腸骨動脈分岐 (通常 L5/S1 レベル)	閉鎖孔内閉鎖筋と膀胱・精嚢間にスペースがなくなる高さ	上位骨盤: 内腸骨血管から 7 mm 下位骨盤: 内閉鎖筋や骨		上位骨盤: 腸腰筋 下位骨盤: 内閉鎖筋内側 (筋肉がない場合は骨)	上位骨盤: 内腸骨血管から 7 mm 下位骨盤: mesorectum と仙骨前腔
	閉鎖リンパ節 (一部)	閉鎖管の 3-5 mm 頭側 (時々, 閉鎖動脈がみえる)	閉鎖管	内閉鎖筋の腹側域 (the anterior extent)	内腸骨リンパ節腹側	内閉鎖筋	膀胱
CTV-Ext	外腸骨リンパ節	内外腸骨動脈分岐 (通常 L5/S1 レベル)	外腸骨動脈が大腿動脈に移行する高さ (恥骨上枝の上縁)	外腸骨血管から 7 mm	内腸骨リンパ節腹側	腸腰筋	膀胱 外腸骨血管から 7 mm
CT-Ing	鼠径リンパ節	外腸骨動脈が大腿動脈に移行する高さ (恥骨上枝の上縁)	坐骨結節または縫工筋と長内転筋が合わさる高さ, または大伏在静脈大腿静脈接合部から 20 mm 尾側	鼠径の血管から少なくとも 20 mm 以上を含める (描出されるリンパ節やリンパ嚢胞を含める)	腸腰筋, 恥骨筋, 長内転筋で構成される大腿三角床	縫工筋, 腸腰筋の内側	大腿動静脈から 10-20 mm 恥骨筋や長内転筋の内側 1/2-1/3 の垂直線



黄：傍直腸リンパ節，赤：CTV-Rec., 青：CTV-Ext., 緑：CT-Ing.



■ アトラス注釈

Australasian Gastrointestinal Trial Group (AGITG) が肛門管癌の IMRT を行うために作成した、リンパ節領域の CTV における contouring atlas¹⁾ を参考にした。

RTOG の輪郭の囲みに関するアトラス²⁾ を参考に、CTV を Rec, Ext, Ing に分類した。

CTV-Rec は、直腸癌で照射する必要性が高い、傍直腸リンパ節、仙骨前リンパ節、上方向リンパ節、内腸骨リンパ節、閉鎖リンパ節を含む。傍直腸リンパ節は転移頻度が高く、その領域を含む直腸間膜内のすべてを切除する TME の導入により、術後の骨盤内再発は減少した。しかし、2 型腫瘍で高分化型腺癌の場合、直腸や直腸間膜内の尾側方向への進展は、大部分が腫瘍下縁から 2 cm までの範囲であり³⁾、全直腸間膜を必ずしも含める必要はない。さらに、肛門括約筋への照射は、術後の肛門機能低下と関係するため、腫瘍下縁から 3~4 cm 尾側に照射野を設定することが多いが、腫瘍の肉眼型分類や分化度も考慮して、下縁を決定すべきである。側方リンパ節をどこまで CTV に含めるか、さらに閉鎖リンパ節腹側の定義には一定の見解がない。側方リンパ節転移のうち、最も転移頻度が高い部位は内腸骨リンパ節領域であるが、腹側臓器浸潤の有無や術式 (D3 郭清の有無) などを考慮して施設ごとに検討すべきである。

CTV-Ext は、外腸骨リンパ節である。腹側の臓器浸潤 (膀胱、前立腺、子宮、陰) を認める場合には、外腸骨リンパ節を CTV に含めることも検討すべきであるが、必須ではなく、施設ごと、症例ごとに考慮することが望ましい。

CTV-Ing は、鼠径リンパ節である。直腸癌の CTV には含めないことが多い。肛門管に浸潤または主座の腺癌や鼠径リンパ節転移がある場合には考慮してもよいが、明確な定義はなく、施設ごと、症例ごとの検討が必要である。

肛門管癌の CTV には、CTV-Rec, -Ext, -Ing いずれも含めるべきである。

■ 参考文献

- 1) Ng M, Leong T, Chander S, et al. Australasian gastrointestinal trials group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83 : 1455-1462, 2012. (レベルⅣ)
- 2) Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer : a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74 : 824-830, 2009. (レベルⅥ)
- 3) Shimada Y, Takii Y, Maruyama S, et al. Intramural and mesorectal distal spread detected by whole-mount sections in the determination of optimal distal resection margin in patients undergoing surgery for rectosigmoid or rectal cancer without preoperative therapy. Dis Colon Rectum 54 : 1510-1520, 2012. (レベルⅢ)

VI. 原発性肝細胞癌

1 放射線療法の意義と適応

肝細胞癌の治療方法には切除、肝移植、肝動脈化学塞栓療法（transcatheter arterial chemoembolization：TACE）、経皮的エタノール注入療法（percutaneous ethanol injection therapy：PEIT）、ラジオ波熱凝固療法（radiofrequency ablation：RFA）、放射線治療、動注化学療法等がある。放射線治療は、国際的な肝癌治療のアルゴリズムにおいて、切除不能肝癌への局所療法の1つとして、また肝移植までの橋渡し治療として位置付けられている¹⁾。一方、国際的に広く用いられている Barcelona Clinic Liver Cancer（BCLC）の治療アルゴリズム²⁾は、現時点では長期成績のエビデンスに乏しい治療であることから、放射線治療は選択肢に含まれていない。しかし外科治療、内科治療それぞれに適応と限界があり、他の標準療法により制御困難な場合、集学的治療の1つとして放射線療法の適応がある。

TACE 単独と TACE + 放射線治療を比較した後向き研究では、放射線治療を加えることにより生存期間の延長が報告されている^{3,4)}。しかし、これまでの通常の照射法では、肝細胞癌に対して高線量照射することは困難であった。近年、定位放射線治療や粒子線治療を用いて高線量照射が可能となり、放射線治療単独であっても、肝機能を温存しつつ高い局所制御率が報告されるようになった⁵⁻¹⁴⁾。

RFA の適応は 3 cm までとされているが、わが国では原発病巣が 5 cm 以下の原発性肝癌に対して定位放射線治療の保険適用が認められている。5 cm を超える腫瘍や区域性に照射すべき例では、残肝機能の低下を最小限に抑えるため、粒子線治療を検討する。粒子線治療は 2015 年 5 月現在、保険適用が認められていない。また、進行期の肝細胞癌においては、放射線治療は門脈腫瘍栓の治療として有用である^{15,16)}。多発結節や、びまん性浸潤病変に対する全肝照射は、肝臓の耐容線量が肝癌の根治線量より低いため適応はない。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

① GTV

造影 CT・MRI 画像等で描出される肝実質内腫瘍および脈管内腫瘍栓。

② CTV

3 cm 以下の肝細胞癌の切除切片解析では、娘結節の約 80% は GTV から 10 mm 以内に認められたと報告されている¹⁷⁾。脈管侵襲例に照射する場合は、脈管の走行に沿った腫瘍進展を考慮する。しかし低肝機能例では照射体積が大きくなると肝不全のリスクが増えるため注意が必要であり、実際には CTV = GTV とすることもある。N0 症例では所属リンパ節領域への予防照射は通常行われない。

③ PTV

呼吸性移動等の体内マージン（internal margin：IM）を加味した ITV に、さらに各施設の照射システムに応じて 5～10 mm 程度のセットアップマージンを加えて PTV とする。

④ リスク臓器

周囲正常肝、消化管、脊髄、肺、腎などがリスク臓器である。肝硬変が背景にある例が多く、可能な限り正常肝の照射体積を減らす工夫を行う。

放射線性肝障害（radiation-induced liver disease：RILD）は特に Child-Pugh class B 相当の低肝機能症例の照射後、亜急性期以降に生じることがあり、時に致死的となる。定位放射線治療において、RILD の発症を 5% 以下に抑えるための線量制約として、GTV を除いた正常肝臓量の平均（mean normal liver dose）を、3 分割照射では 13 Gy 未満、6 分割照射では 18 Gy 未満とすること、肝機能不良の Child-Pugh B 症例に対する 4～6 分割照射では 6 Gy 未満とすることが推奨されている¹⁸⁾。また 3～5 分割照射において、15 Gy 以下の肝体積を 700 mL 以上に保つことを推奨している¹⁸⁾。同報告では、通常分割照射の場合、原発性肝癌では平均肝臓線量を 28 Gy 未満、転移性肝腫瘍においては 32 Gy 未満にすることを推奨している。陽子線治療においては、照射後の肝機能低下は非照射肝の体積と相関する¹⁹⁾と報告されている。

2) 放射線治療計画

3 次元治療計画を行い、周囲正常肝・消化管・腎などのリスク臓器の線量分布や線量体積ヒストグラム（dose-volume histogram：DVH）を評価する。左葉外側区の腫瘍に対する治療では、食事の影響が大きいので、治療計画 CT 撮影や照射は空腹時が望ましい。X 線透視による呼吸性移動の確認や、体幹部用の固定具を作成し、呼吸性移動対策として呼吸抑制装置や呼吸同期システムを用いて治療計画用 CT を撮影することは安全性の向上に寄与する。4 次元 CT を撮影すると、任意の位相の画像のみを抽出して画像の再構成が可能である。肝内に金属マーカを刺入して治療計画に用いると、照射時の位置確認が容易となる。

3) エネルギー・照射法

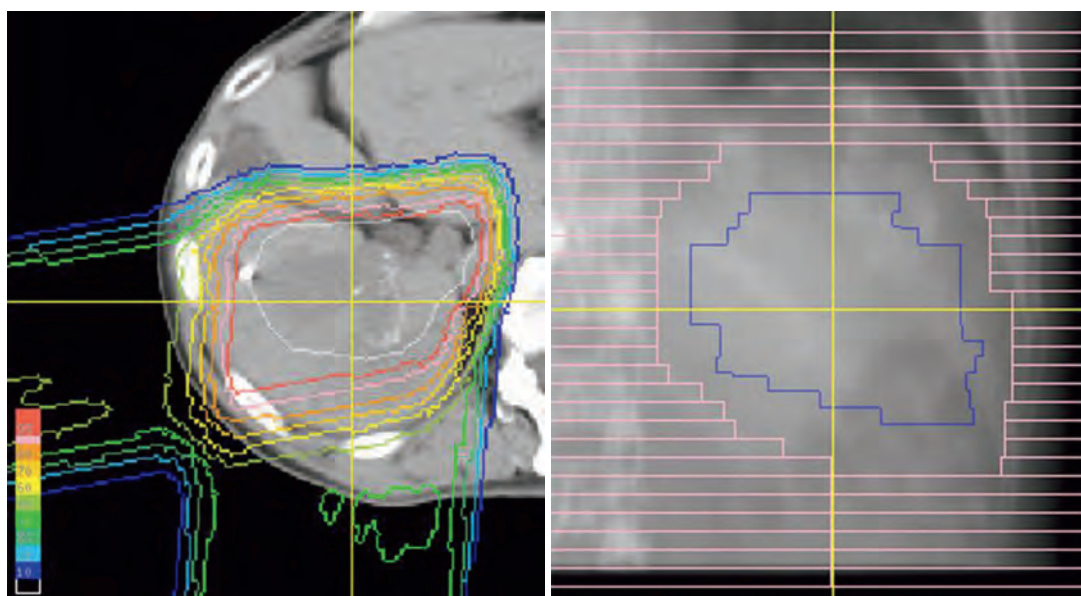
症例ごとに最適なエネルギーや照射門数、ビーム方向、線量配分の設定を行い、周囲正常肝組織や他のリスク臓器（食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、腎臓、脊髄、肺等）の線量軽減に注意する。定位放射線治療では、①小さな照射領域に対して線形加速器を用いて多方向から、従来よりも大きな線量を短期間に照射、②照射回ごとの照射中心位置のずれ（固定精度）を 5 mm 以内に収める、③患者の体位を固定し、さらに呼吸性移動などの治療中のずれに対して対策を施行することが求められている。治療期間中は定期的に肝機能・体重・腹囲を確認し、腹水貯留とその量の増減に留意する。図 1 に門脈腫瘍栓を伴った腫瘍径の大きな肝細胞癌に対する陽子線治療例を示す。

4) 線量分割

X 線を用いた通常分割照射では、消化管の耐容線量の範囲内での治療が行われることが多く、1 回 2 Gy の連日照射で総線量は 50 Gy 程度が用いられる。動注化学療法や動脈化学塞栓療法（TACE）と併用して実施されることが多い。体幹部定位照射では 1 回線量を増加することが可能で、さまざまな線量分割の報告がみられる（表 1）。陽子線治療では、総線量 66 GyE/10 回/2 週（末梢の腫瘍）、72.6 GyE/22 回/5 週（肝門部の腫瘍）、74 GyE/37 回/8 週（消化管に近接する腫瘍）等の線量分割が報告されている¹²⁾。炭素線治療では、総線量 49.5～79.5 GyE/15 回/4 週で安全性、有効性が確認された後、徐々に短期化（12 回、8 回、4 回）が図られ、最近では 45 GyE/2 回/2 日の報告がある。

5) 併用療法

TACE に加えて放射線治療を併用することによって予後が改善するとの報告がある²⁾。動注化学療法や分子標的薬であるソラフェニブは肝細胞癌に対して予後の改善が証明されており、単剤の治療として推奨されているが、まだ放射線治療と併用についての安全性、有効性は証明されていない。



a. 線量分布

b. BEV

図1 肝後区域に発生した肝細胞癌および門脈腫瘍栓（Vp3）に対する陽子線治療例

a：200 MeVの陽子線を後方・右斜め後方の2門で照射したときの線量分布。CTVは白線で表示されている。線量はアイソセンタ処方では赤線が95%，青線が10%を表示している。

b：後方からのビームのbeam's eye view（BEV）。CTVは青線で表示されている。総線量72.6 GyE/22回/5週を照射し，3年生存中である。

表1 体幹部定位放射線治療による肝細胞癌の治療成績

著者	症例数	腫瘍 size	肝機能 (Child-Pugh)	線量・分割	観察期間 中央値	局所制御率	生存率
Sanuki ⁵⁾	185	1～5 (2.7) cm	A 23 例	35 Gy/5 回	31 カ月	91% (3 年)	66% (3 年)
			B 25 例				
		0.8～5 (2.4) cm	A 135 例	40 Gy/5 回	23 カ月	92% (3 年)	72% (3 年)
			B 2 例				
Yamashita ⁶⁾	79	0.6～7 (2.7) cm	A 67 例	48 Gy/4 回	15.8 カ月	75% (2 年)	53% (2 年)
			B 9 例	60 Gy/10 回			
			C 1 例				
Andolino ⁷⁾	60	1～6.5 (3.1) cm	A 36 例	44 Gy/3 回	27 カ月	90% (2 年)	67% (2 年)
			B 24 例	40 Gy/5 回			
Tse ⁸⁾	31	9～1913 (173) mL	A	36 Gy/6 回	17.6 カ月	65% (1 年)	48% (1 年)

3 標準的な治療成績

50 Gy/25 回/5 週程度の通常分割照射では奏効率は6～7割程度と報告されている²⁰⁾。放射線単独治療としての定位放射線治療や粒子線治療の報告では，80～90%の局所制御率が報告されている(表1，2)⁵⁻¹⁴⁾。陽子線治療と炭素線治療で，明らかな局所制御率の差は報告されていない¹⁴⁾。後ろ向きに多施設の結果をまとめた報告では，粒子線治療は通常の放射線治療に対して，無増悪生存

表 2 粒子線治療による肝細胞癌の治療成績

著者	症例数	腫瘍 size	肝機能 (Child-Pugh)	線量・分割	観察期間 中央値	局所制御率	生存率
陽子線							
Kawashima ¹⁰⁾	30	0.6~13 (3.4) cm	A 20 例 B 10 例	76.0 GyE/22 回	21.0 カ月	91% (2 年)	48% (2 年)
Mizumoto ¹²⁾	266	0.6~13 (3.4) cm	A 203 例 B 60 例 C 3 例	66 GyE/10 回 72.6 GyE/22 回 77 GyE/35 回	50.6 カ月	81% (5 年)	48% (5 年)
Sugahara ¹⁶⁾ 門脈腫瘍栓	35	2.5~13 (6) cm	A 28 例 B 7 例	72.6 GyE/22 回	21.0 カ月	91% (2 年)	48% (2 年)
炭素線							
Komatsu ¹⁴⁾	101	<5.0 81 病変 5~10 22 病変 >10 5 病変	A 78 例 B 20 例 C 3 例	52.8 GyE/4.8 回 66 GyE/10 回 76 GyE/20 回	31 カ月	93% (5 年)	36% (5 年)

率、局所制御率で優れているが定位放射線治療とは同等という結果であった²¹⁾。照射後の腫瘍縮小効果には数カ月を要するが、AFP や PIVKA II 等の腫瘍マーカー値の減少が先行することも多い。

門脈腫瘍栓に対する放射線治療の奏効例では、有意に予後の改善が報告されている^{15, 16)}。

4 合併症

1) 急性期有害事象

血液毒性、消化管出血は肝硬変症例で現れやすい。肝表に近い腫瘍では皮膚炎に留意する。胃・十二指腸等の上部消化管に腫瘍が近接した症例では、照射期間中の H2 ブロッカーまたはプロトンポンプ阻害薬の投与を考慮する。

2) 晩期有害事象

消化管潰瘍・閉塞や胆管狭窄に伴う胆汁うっ滞性胆管炎が稀に生じる。

後ろ向きに多施設の結果をまとめた報告では、粒子線治療は通常の放射線治療や定位放射線治療に対して、重篤な晩期有害事象が少ないという結果であった²¹⁾。

■ 参考文献

- 1) Thomas MB, Jaffe D, Choti MM, et al. Hepatocellular carcinoma : consensus recommendations of the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. J Clin Oncol 28 : 3994-4005, 2010.
- 2) European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines : management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 56 : 908-943, 2012.
- 3) Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, et al. A comparison of chemoembolization combination with and without radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. Cancer J 10 : 307-316, 2004. (レベル IVb)
- 4) Meng MB, Cui YL, Lu Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma : A systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol 92 : 184-194, 2008. (レベル III)
- 5) Sanuki N, Takeda A, Oku Y, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma : a retrospective outcome analysis in 185 patients. Acta Oncol 53 : 399-404, 2014. (レベル III)
- 6) Yamashita H, Onishi H, Matsumoto Y, et al. Local effect of stereotactic body radiotherapy for primary and

- metastatic liver tumors in 130 Japanese patients. *Radiat Oncol* 9 : 112, 2014. (レベルⅢ)
- 7) Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 : e447-453, 2011. (レベルⅣb)
 - 8) Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 26 : 657-664, 2008. (レベルⅢ)
 - 9) Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma : A retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res* 11 : 3799-3805, 2005. (レベルⅣb)
 - 10) Kawashima M, Furuse J, Nishio T, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 23 : 1839-1846, 2005. (レベルⅢ)
 - 11) Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, et al. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 : 1468-1476, 2004. (レベルⅣa)
 - 12) Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma : a comparison of three treatment protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 : 1039-1045, 2011. (レベルⅣb)
 - 13) Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, et al. A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74 : 831-836, 2009. (レベルⅣa)
 - 14) Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, et al. Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 117 : 4890-4904, 2011. (レベルⅣb)
 - 15) Huang YJ, Hsu HC, Wang CY, et al. The treatment responses in cases of radiation therapy to portal vein thrombosis in advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73 : 1155-1163, 2009. (レベルⅣb)
 - 16) Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, et al. Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol* 185 : 782-788, 2009. (レベルⅣa)
 - 17) Okusaka T, Okada S, Ueno H, et al. Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features. *Cancer* 95 : 1931-1937, 2002. (レベルⅣb)
 - 18) Pan CC, Kavanagh, BD, Dawson LA, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76 (3 Suppl) : S94-100, 2010.
 - 19) Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, et al. Evaluation of liver function after proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 : e529-535, 2012. (レベルⅣb)
 - 20) Park HC, Seong J, Han KH, et al. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 : 150-155, 2002. (レベルⅣb)
 - 21) Qi WX, Fu S, Zhang Q, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma : a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 114 : 289-295, 2015. (レベルⅢ)

Ⅶ. 胆道癌

1 放射線療法の意義と適応

胆道癌は肝内胆管癌、肝門部胆管癌、胆嚢癌、上・中・下部胆管癌に分類される。手術が唯一の根治的治療とされているが、実際には手術不能例も多い。これまでのところ、胆道癌に対して大規模なランダム化比較試験は行われておらず、放射線療法の意義は十分に確立されているとはいえない。

欧米では、胆嚢癌、肝外胆管癌の切除不能例はもちろん、切除可能例であっても切除断端陽性例やリンパ節転移を有する症例に関しては、治療法の1つとして（術後）化学放射線療法が挙げられている^{1,2)}。

胆嚢癌では、疫学調査において、原発巣 T2 以上、術後リンパ節転移陽性例について術後放射線療法の有用性が示され、生存率の向上が示されている^{3,4)}。胆管癌に対する腔内照射は、外部照射との併用において局所制御率が向上する等有用性を示唆する報告がある⁵⁻⁷⁾。胆道癌の放射線治療は報告も少なく、観察研究が主体のため十分なエビデンスには至っていないが、他の治療モダリティと併用することで、生存や局所制御に寄与するという報告が散見される。

また、除痛・減黄・ステント開存期間延長を目的とした対症療法としての放射線治療を施行する場合も多い。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

①肝内胆管癌

肝細胞癌に準じるが、CTV の作成の際は、胆管系への浸潤を考慮する。肝内胆管癌の切除切片解析では GTV に CTV として 5～8 mm のマージンを加えることが推奨されている^{3,8)}。

②肝門部～下部胆管癌、胆嚢癌

GTV

CT, MRI, 胆道鏡, ERCP, PTC 等の所見をもとに決定する。特にステント挿入前の画像所見が重要である。

CTV

GTV（術後の場合は腫瘍床）に 10～15 mm 程度、胆道に沿って進展する傾向があるので、頭尾方向には 20～25 mm 程度のマージンを加えて CTV とする。N0 症例ではリンパ節領域への予防照射は通常行われない。術後断端陽性の場合、同部を CTV に含める。リンパ節転移陽性例では、通常陽性部位を CTV に含めるが、広範な転移が認められた場合は、有害事象を考慮して CTV に含めるべきかを検討する。

PTV

呼吸性移動等の体内マージン（internal margin : IM）を加味した ITV に、さらに各施設の照射システムに応じて 5～10 mm 程度のセットアップマージンを加えて PTV とする。

リスク臓器

周囲正常肝、消化管、脊髄、肺、腎等がリスク臓器である。

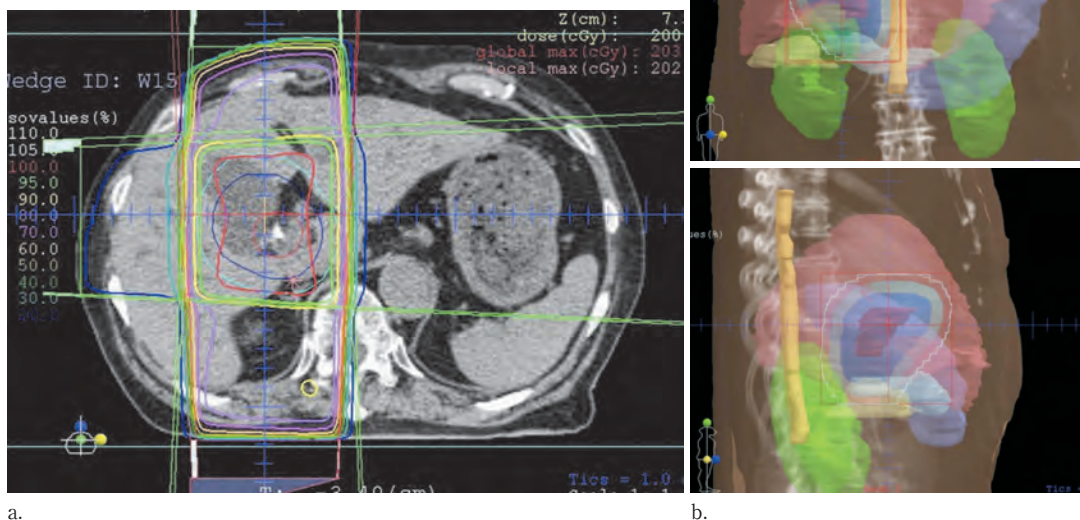


図 1 肝門部胆管癌に対して 10 MV の X 線を用いて 3 門照射を行った症例
総線量 50 Gy/25 回。線量はアイソセンタ処方では赤線が 100%，黄緑線が 95% を表示している。
a) 線量分布図，b) beam's eye view：上が前方ビーム，下が側方ビーム

2) 放射線治療計画

3 次元治療計画を行い，周囲正常肝・消化管・腎等のリスク臓器の線量体積ヒストグラムを評価する。

3) エネルギー・照射法

10 MV 以上の X 線による照射を推奨する。症例ごとに最適な照射門数，ビーム方向，線量配分の設定を行い，周囲正常肝組織やほかのリスク臓器（食道，胃，十二指腸，小腸，大腸，腎臓，脊髄，肺等）の線量軽減に最大限注意する。図 1 に胆管癌に対する 3 門照射例を示す。胆管癌の場合は，外部照射のブースト照射として腔内照射を行う場合もある。

4) 線量分割

通常分割照射では総線量は 50 Gy 程度（40～60 Gy）が用いられるが，消化管や脊髄などの周囲正常組織の耐容線量に規定される。ブースト照射として腔内照射を用いる際の線量分割にも定まったものはない。

5) 併用療法

外部照射や腔内照射に 5-FU の全身投与を併用した報告で予後の改善が示唆された^{9,10)} が，その意義は確立されておらず，また推奨される化学療法のレジメンの設定には至っていない。

3 標準的な治療成績

生存期間中央値は，肝内胆管癌では手術単独群で 6 カ月，術後照射群で 11 カ月，肝外胆管癌では手術単独群で 9 カ月，術後照射群で 16 カ月と報告されている^{11,12)}。放射線治療を行った胆道癌

498 例を後向きに解析した日本の多施設研究では、手術を併用した群で生存期間中央値は 31 カ月と、併用しなかった群 15 カ月よりも有意に高かったと報告している¹³⁾。

4 合併症

1) 急性期有害事象

胃・十二指腸等の上部消化管に腫瘍が近接した症例では照射期間中の H2 ブロッカーまたはプロトンポンプ阻害薬の投与を考慮する。

2) 晩期有害事象

消化管の潰瘍、狭窄・閉塞や、胆管狭窄に伴う胆汁うっ滞性胆管炎が稀に生じる。

■ 参考文献

- 1) Bonet Beltrán M, Allal AS, Gich I, et al. Is adjuvant radiotherapy needed after curative resection of extrahepatic biliary tract cancers? A systematic with a meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev* 38 (2) : 111-119, 2012. (レベルⅢ)
- 2) National comprehensive cancer network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Hepatobiliary Cancers. 2012.
- 3) Wang SJ, Fuller CD, Kim JS, et al. Prediction model for estimating the survival benefit of adjuvant radiotherapy for gallbladder cancer. *J Clin Oncol* 26 : 2112-2117, 2008. (レベルⅣb)
- 4) Mojica P, Smith D, Ellenhorn J. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival for gallbladder carcinoma with regional metastatic disease. *J Surg Oncol* 96 : 8-13, 2007. (レベルⅣb)
- 5) Shinohara ET, Guo M, Mitra N, et al. Brachytherapy in the treatment of cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78 : 772-728, 2010. (レベルⅢ)
- 6) Ghafoori AP, Nelson JW, Willett CG, et al. Radiotherapy in the treatment of patients with unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 : 654-659, 2011. (レベルⅣb)
- 7) Yoshioka Y, Ogawa K, Oikawa H, et al. Impact of intraluminal brachytherapy on survival outcome for radiation therapy for unresectable biliary tract cancer : A propensity-score matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89 : 822-829, 2014. (レベルⅢ)
- 8) Bi AH, Zeng ZC, Ji Y, et al. Impact factors for microinvasion in intrahepatic cholangiocarcinoma : A possible system for defining clinical target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78 : 1427-1436, 2010. (レベルⅣb)
- 9) Foo ML, Gunderson LL, Bender CE, et al. External radiation therapy and transcatheter iridium in the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39 : 929-935, 1997. (レベルⅣb)
- 10) Lu J, Bains Y, Abdel-Waheb M, et al. High-dose-rate remote afterloading intracavitary brachytherapy for the treatment of extrahepatic biliary duct carcinoma. *Cancer J* 8 : 74-78, 2002. (レベルⅢ)
- 11) Shinohara ET, Mitra N, Guo M, et al. Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72 : 1495-1501, 2008. (レベルⅣb)
- 12) Shinohara ET, Mitra N, Guo M, et al. Radiation therapy is associated with improved survival in adjuvant and palliative treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74 : 1191-1198, 2009. (レベルⅣb)
- 13) Yoshioka Y, Ogawa K, Oikawa H, et al. Factors influencing survival outcome for radiotherapy for biliary tract cancer : A multicenter retrospective study. *Radiother Oncol* 110 : 546-552, 2014. (レベルⅢ)

VIII. 膵癌

1 放射線療法の意義と適応

膵癌は難治がんの代表で、切除可能例はただか 20%前後であり、その 5 年生存率は 20%程度である。およそ半数は遠隔転移例で、長期予後は望みがたい。残り 30~40%の切除不能局所進行例が化学放射線療法の適応となる。また、手術の補助療法としての照射や、癌性疼痛に対する緩和的照射も行われる。

1) 切除不能局所進行例

①切除不能局所進行例では化学療法単独、あるいは化学放射線療法が行われている。

放射線治療に化学療法を加える意義は複数のランダム化比較試験 (RCT) で証明されたが¹⁻²⁾、化学療法に放射線療法を加える意義は一定した見解がない³⁻¹⁰⁾ (表 1)。

近年の新規抗がん剤の発展に伴い、化学療法単独が頻用される (ゲムシタビン [GEM] 単独療法、S-1 単独療法)。フッ化ピリミジン系抗癌剤併用化学放射線療法が標準治療の 1 つだが、従来のフルオロウラシル (5-FU) 併用に加えて S-1 (欧米ではカペシタビン[®]) や、GEM 同時併用化学放射線療法が行われており、各治療法間の優劣は定まっていない。

②化学療法を先行させて、後に化学放射線療法を行う試みも行われているが、RCT で有効性が証明されず研究段階である⁹⁾。

これは化学療法を先行させて遠隔転移発生例を除き化学放射線療法を行う方法で、余分な有害事象を軽減できるため理論的には期待される。しかし導入化学療法後にランダム化して化学療法単独と化学放射線療法を比較した最近の RCT では、優位性が証明されなかった⁹⁾。

2) 切除可能例 (補助療法)

①切除可能膵癌に対する術後化学療法は標準治療となっているが、術後化学放射線療法は研究段階である。

術後化学療法 (海外では GEM、わが国では S-1) と手術単独との RCT で無再発生存期間、あるいは生存率を延長することが示された¹¹⁾。化学放射線療法は 1980 年代の米国の第三相試験で有用性が報告されたが¹¹⁾、最近の RCT やメタアナリシスでは 5-FU 併用術後化学放射線療法の有用性は証明されていない¹¹⁾。ただし、理論的に術後残存病変 (切除断端陽性等) には術後化学放射線治療は有用と考えられる。

②術前化学放射線療法は、down-staging を目指して行われているが、RCT はなく研究段階である¹¹⁾。

③術中照射の有用性は明らかではない。RCT で術中照射単独の有用性は認められず、研究段階である¹²⁾。

3) 緩和的放射線治療

遠隔転移例でも、癌性疼痛などの腫瘍随伴症状に対して放射線療法の適応がある。

除痛的手段としては腹腔神経叢ブロックなどもあるが、(化学)放射線療法には抗腫瘍効果があるため、癌性疼痛の原因療法となり、除痛効果は GEM 単独の 23.8% に比して¹¹⁾、化学放射線療法では 39~84% であった^{7, 10, 13)}。

表 1 局所進行膵癌に対する主なランダム化比較試験

化学放射線療法		放射線療法	p value
Moerter ¹⁾ (1969)	N = 32 3500~4000 rads + 5-FU 生存期間中央値 10.4 カ月	N = 32 3500~4000 rads (週 6 回) 6.3 カ月	<0.05
GITSG ²⁾ (1981)	N = 169 40-60 Gy* + 5-FU ⇒ 5-FU 40.3-42.2 週	N = 25 60 Gy* 22.9 週	<0.01
化学放射線療法		化学療法	
ECOG ³⁾ (1985)	n = 47 40 Gy* + 5-FU ⇒ 5-FU 8.3 カ月	N = 44 5-FU ⇒ 5-FU 8.2 カ月	n.s.
GITSG ⁴⁾ (1988)	N = 22 54 Gy + 5-FU ⇒ SMF 42 週	N = 21 SMF ⇒ SMF 32 週	0.02
FFCD/SFRO ⁵⁾ (2008)	N = 59 5FU + CDDP + 60 Gy ⇒ GEM 8.6 カ月	N = 60 GEM ⇒ GEM 13 カ月	0.03
ECOG-4201 ⁶⁾ (2011)	N = 34 GEM + 50.4 Gy ⇒ GEM 11.1 カ月	N = 37 GEM ⇒ GEM 9.2 カ月	0.04
GEM + 放射線		フッ化ピリミジン系 + 放射線	
Li ⁷⁾ (2003)	N = 18 GEM + RT (50.4~61.2 Gy) ⇒ GEM 14.5 カ月	N = 16 5-FU + RT (50.4~61.2 Gy) ⇒ GEM 6.7 カ月	0.027
Mulherjee ⁸⁾ (2013)	N = 38 Gem + Cap ⇒ 50.4 Gy + GEM 13.4 カ月	N = 36 Gem + Cap ⇒ 50.4 Gy + Cap 15.2 カ月	0.012
SCAROP			
化学療法		化学療法 ⇒ 化学放射線療法	
Hammel ⁹⁾ (2013)	N = 136 GEM ± erlotinib ⇒ GEM ± erlotinib 16.5 カ月	N = 133 GEM ± erlotinib ⇒ RT 50.4 Gy + Cap 15.3 カ月	n.s.
LAP07			
化学放射線療法		Best supportive care	
Shinchi ¹⁰⁾ (2002)	N = 16 50.4 (25.2-60) Gy + 5-FU 13.2 カ月	N = 15 (-) 6.4 カ月	0.0009

*20 Gy/10 回 × 2~3 コース (2 週程度の休止を入れる), CDDP : cisplatin, 5-FU : 5-fluorouracil, GEM : gemcitabine, MMC : mitomycin C, SMF : streptozotocin + mitomycin C + 5-FU, n.s. : 有意差なし, Cap : Capecitabine, ⇒ : 維持化学療法, あるいは導入化学療法

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

GITSG : Gastrointestinal Tumor Study Group

FFCD/SFRO : Fe´de´ration Francophone de Cance´rologie Digestive (FFCD) and the Socie´te´ Francophone de Radiothe´rapie Oncologique (SFRO)

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

① GTV

画像的に確認できる原発巣と腫大リンパ節とする。リンパ節の短径 1 cm 以上や、PET 陽性のものを陽性とみなす。

② CTV

膵癌はリンパ管浸潤や神経周囲浸潤の頻度が高く、傍大動脈節（腹腔動脈管～上腸間膜動脈根部のレベル）や腹腔神経叢、肝門部リンパ節も CTV に含む。限局照射野の化学放射線療法を行っても、照射野外リンパ節再発はみられなかったという報告があり^{13, 14)}、GEM や S-1 などを同時併用する場合は、有害事象を考慮して予防的リンパ節領域を縮小・省略し、肉眼的腫瘍体積のみ、あるいは転移頻度の高いリンパ節群のみを含んだ臨床標的体積にすることが多い。癌性疼痛を伴う場合は腹腔神経叢浸潤を考慮して CTV を設定する。術後放射線治療に GTV はなく、術前の CT 所見を参考に CTV を決定する。RTOG が術後照射時の輪郭描記の一例を提示している¹⁵⁾。

③ PTV

CTV にセットアップマージンと内部移動（呼吸性移動や腸管運動などに伴う）を合わせてマージンを設定するが、膵（特に尾部）は呼吸性移動が大きく、食事の影響に留意する。症例ごとのマージン設定が必要である。

④ リスク臓器

脊髄、胃・十二指腸（病変の位置によって他小腸・大腸）、肝臓、腎臓などがリスク臓器である。脊髄の最大線量（あるいは 0.03 cc）は 45 Gy 未満とする、両側腎の V18<30～35%、肝臓の平均線量 30 Gy 未満や V30<40%、胃、十二指腸は最大線量 55 Gy 以下、D30<45～55 Gy までなどさまざまな基準がある¹⁶⁾。

2) 放射線治療計画

CT 画像を用いた 3 次元治療計画を推奨する。X 線シミュレータ、吸気呼気相や 4 次元 CT などが臓器移動の把握に有用である。治療期間中も CT 画像で複数回の位置確認が望ましい（図 1）。

3) エネルギー・照射法

3 次元治療計画装置を用いた 10 MV 以上の高エネルギーの X 線による多門照射を推奨する。

4) 線量分割

わが国では通常分割照射で総線量は 50 Gy 程度、1 回線量は 1.8～2.0 Gy が頻用される。欧米では 50.4～54 Gy/28～30 回/5.5～6 週の報告が多い。

5) 術中照射

切除不能局所進行例あるいは切除例に対する開腹下での照射として、術中照射が行われる。局所制御率や除痛効果は向上するとの報告はあるが¹¹⁾、予後延長効果は、ランダム化比較試験でも証明できなかった¹²⁾。術中照射単独よりも外照射併用が好ましく、腫瘍の深さに合わせて 10～20 MeV の電子線を、切除例では 20～25 Gy、非切除例では 25～30 Gy 照射する報告が多い¹¹⁾。

6) 併用療法

放射線増感作用を有するフッ化ピリジミン系抗がん薬やゲムシタビン同時併用放射線療法が標準治療の 1 つであり、S-1（欧米ではカペシタビン）や GEM などの併用が行われている。局所効果

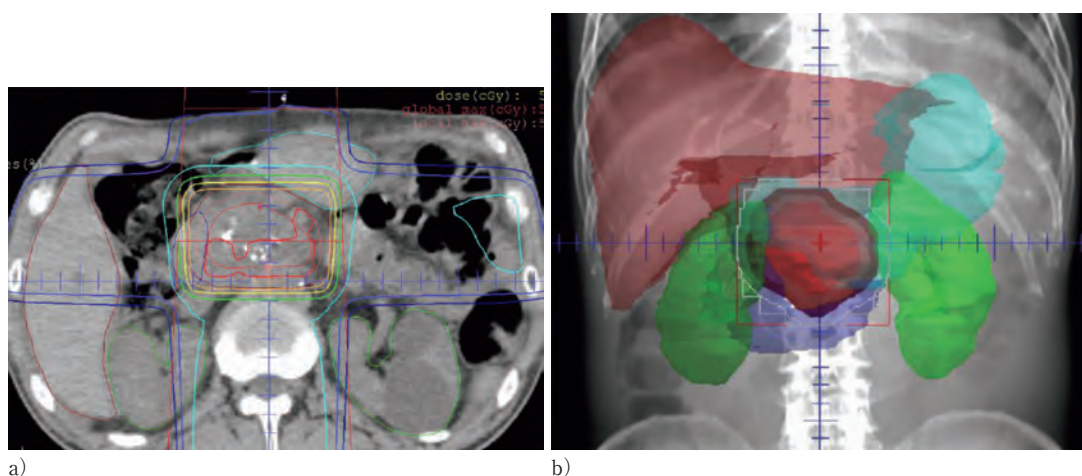


図1 上腸間膜動浸潤例 cT4N0M0

S-1 同時併用で、予防的リンパ節領域を省いた4門照射 50 Gy/25 回照射例

a) 線量分布図（橙色が95%等線量曲線）、赤 GTV、淡赤 CTV = GTV + 5 mm、濃赤 PTV = CTV + 5 mm）、b) 照射野 DRR

増強と共に遠隔転移の抑制効果が期待できるが、併用時期では、照射後の補助化学療法的重要性を示唆する報告もある¹⁷⁾。

3 標準的な治療成績

切除不能局所進行例の Best supportive care では生存期間中央値は6カ月程度^{1, 10)}。化学放射線療法については、8～15カ月との報告がある（表1）。5-FU 併用化学放射線療法で生存期間中央値10～13カ月程度^{1-3, 10)}、GEM 併用化学放射線療法で11～16カ月^{6, 7, 14, 17-19)}、S-1 併用化学放射線療法で13～17カ月^{20, 21)}、さらに化学療法を先行させて遠隔転移例を省いた症例群での化学放射線療法では15～17カ月の生存期間中央値が報告されている⁹⁾。

術後化学放射線療法については、生存期間中央値は16～25カ月、2年生存率は29～42%である¹¹⁾。

4 合併症

1) 急性期有害事象

全身倦怠感、食欲低下、悪心、吐気、嘔吐などの上部消化管症状、皮膚炎、肝機能障害、血液毒性などがある。化学放射線療法ではGrade 3以上の有害事象の頻度が高く、消化管潰瘍・出血・狭窄や骨髓抑制をきたし、ときに致死的となることもあるので注意を要する^{1, 6, 7, 11, 19, 21)}。

2) 晩期有害事象

消化管の潰瘍・出血・穿孔・狭窄、胆管炎・肝機能障害が生じることがある。

■ 参考文献

- 1) Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. Lancet 2 : 865-867, 1969. (レベルⅡ)

- 2) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma : a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil : The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 48 : 1705-1710, 1981. (レベルⅡ)
- 3) Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas : a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil—an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 3 : 373-378, 1985. (レベルⅡ)
- 4) Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas : comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 80 : 751-755, 1988. (レベルⅡ)
- 5) Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 19 : 1592-1599, 2008. (レベルⅡ)
- 6) Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine Plus Radiotherapy in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer : An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 29 : 4105-4112, 2011. (レベルⅡ)
- 7) Li CP, Chao Y, Chi KH, et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer : gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 : 98-104, 2003. (レベルⅡ)
- 8) Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, Crosby T, Jephcott C, Roy R, Radhakrishna G, McDonald A, Ray R, Joseph G, Staffurth J, Abrams RA, Griffiths G, Maughan T. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP) : a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 14 : 317-326, 2013. (レベルⅡ)
- 9) Hammel P, Huguet F, Van Laethem JL, et al. Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib : Final results of the international phase III LAP 07 study. *J Clin Oncol* 31 (abstr LBA4003), 2013 (レベルⅡ)
- 10) Shintchi H, Takao S, Noma H, et al. Length and quality of survival after externalbeam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53 : 146-150, 2002. (レベルⅡ)
- 11) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会編. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2013年版, 第3版. 東京, 金原出版, 2013.
- 12) 木下平, 中郡聡夫, 上坂克彦, 他. 膵癌治療切除後の補助治療としての術中放射線治療 (IORT) の意義を問う RCT. *日外会誌* 111 : 161, 2010. (レベルⅡ)
- 13) Kawakami H, Uno T, Isobe K, et al. Toxicities and effects of involved-field irradiation with concurrent cisplatin for unresectable carcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 : 1357-1362, 2005. (レベルⅣb)
- 14) Yamazaki H, Nishiyama K, Koizumi M, et al. Concurrent chemoradiotherapy for advanced pancreatic cancer : 1,000 mg/m² gemcitabine can be administered using limited-field radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 183 : 301-306, 2007. (レベルⅣb)
- 15) Abrams RA, Regine WF, Goodman KA, et al. Pancreas Atlas. Philadelphia, The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). <http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/PancreasAtlas.aspx>
- 16) NCCN Guidelines Pancreatic Adenocarcinoma. Bethesda, The National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 17) Ogawa K, Ito Y, Hirokawa N, et al. Concurrent Radiotherapy and Gemcitabine for Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma : Impact of Adjuvant Chemotherapy on Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83 : 559-565, 2012. (レベルⅣb)
- 18) Shibuya K, Oya N, Fujii T, et al. Phase II study of radiation therapy combined with weekly low-dose gemcitabine for locally advanced, unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 34 : 115-119, 2011. (レベルⅢ)
- 19) Okusaka T, Ito Y, Ueno H, et al. Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 91 : 673-677, 2004. (レベルⅢ)
- 20) Sudo K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. Phase II study of oral S-1 and concurrent radiotherapy in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80 : 119-125, 2011. (レベルⅢ)
- 21) Ikeda M, Ioka T, Ito Y, et al. A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85 : 163-169, 2013. (レベルⅢ)