

# 消化器

## ▶ 食道癌

- 表在癌に対する適応について追記した。
- 局所領域進行例に対する術前化学放射線療法について追記した。
- 予防的リンパ節領域照射についての文献を追加した。
- IMRT・総線量・心臓線量について追加した。
- 術後再発食道がんについて追加した。
- JCOG0502 結果について記載した。

## ▶ 食道 CTV アトラス

- 変更なし。

## ▶ 直腸癌

- 局所再発に対する粒子線治療について追記した。
- 日本の側方リンパ郭清に関する臨床試験 (JCOG0212) を引用した。
- 術前化学放射線療法の併用薬剤として、5-FU に対するカペシタビンの非劣性を証明した NSABP R-04 の論文を追記した。
- 術前化学放射線療法の併用薬剤・多施設共同試験 (SAMRAI-2) を追記した。
- 局所再発に対する治療成績を追記した。

## ▶ 肛門癌

- IMRT の優位性について追記した。
- 線量について扁平上皮癌の場合と変更した。
- 化学療法について経口剤 (カペシタビン, S1) の成績を追加した。

## ▶ 直腸癌・肛門癌 リンパ節領域アトラス

- 名称を統一修正した。

## ▶ 肝細胞癌

- 粒子線治療の線量記載を簡略化した。
- 掲載論文の新しいものへ変更した。
- 肝癌診療ガイドラインに準拠した記述へ変更した。

## ▶ 胆道癌

- 新文献や高精度放射線治療 (定位照射, IMRT, 粒子線等) の成績を追加した。

## ▶ 膵癌

- 新文献や高精度放射線治療 (定位照射, IMRT, 粒子線等) の成績を追加した。

# I 食道癌

## 1 放射線療法の意義と適応

- 表在癌 (T1a, b) で内視鏡的治療 (endoscopic mucosal resection (EMR)/endoscopic submucosal dissection (ESD) 後リンパ節転移の可能性のある場合、予防的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や EMR/ESD 後に遺残が疑われる場合、手術と並んで治療選択肢となる。一般に SM 以深または脈管侵襲陽性の場合に実施される。
- 局所・領域進行例では、術前化学療法+手術が本邦では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。
- 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いるが<sup>2)</sup>、本邦においては有効性が広く認識されるには至っていない。現在、JCOG1109にてこれを検証する RCT が実施され、症例登録は既に終了し結果待ちである。
- 根治手術後の局所領域再発にも、同部位に放射線治療の既往がない場合は化学放射線療法を実施されることが多い<sup>3-4)</sup>。

## 2 放射線治療

### 1 標的体積

#### GTV

**GTV-primary**：腫瘍の上下縁の決定は内視鏡、X線、CT、MRIやPET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端、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。

**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<sup>5)</sup>。5mm以下のサイズであっても、短径と長径がほぼ同じような長さのリンパ節には注意を要する<sup>6)</sup>。総合的にみて転移が疑われる場合には、GTV-lymph nodeとして含める場合もある(特に転移頻度の高い#106)。JCOG0502(対象:cT1bN0M0)においてリンパ節の臨床病期の正診率はわずか27%であった<sup>7)</sup>。

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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。

#### CTV

**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ており<sup>10)</sup>、原発巣についてはGTV-primary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。

**CTV-lymph node**：転移と判定したものに関してはGTV-lymph nodeと同一(0mmマージン)

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。

とする。

**CTV-lymph elective nodal 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，予防的リンパ節領域照射は不要である。T1b 以上ではリンパ節転移が急増するため，適宜，予防的照射領域が設定されることが多い。しかし，近年では化学療法併用の場合は予防的リンパ節領域照射は必要ないという報告が多くなってきている<sup>11-12)</sup>。所属リンパ節に対する予防的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「Ⅱ. 食道癌リンパ節領域アトラス」に示す<sup>20</sup> 210 頁。

### ③ PTV

**PTV1 (はじめの PTV)**：CTV-primary + CTV-lymph node ± CTV-lymph elective nodal 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<sup>13)</sup>。

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<sup>14)</sup>。

**PTV2 (追加照射時の 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。

## 2 リスク臓器

- 肺・脊髄・心臓，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。

## 3 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）。可能であれば四次元 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。

## 4 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。前後対向照射で PTV1 を照射

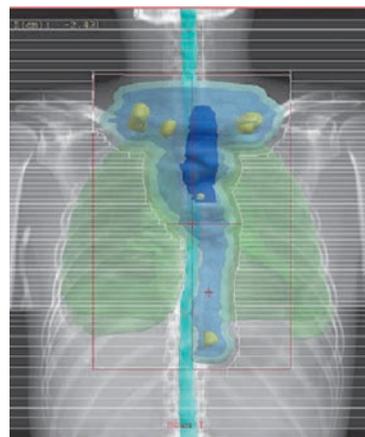


図1 long-T 照射野

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-lymph node）、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。

後、ブーストとして脊髄を外してPTV2を照射することが多い。Field-in-field法を用いることも多い。さらに、晩期の心合併症を減らすため、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。近年では前述のようにはじめから予防的リンパ節領域照射を行わず、しかもIMRT（VMAT）にて照射されることも増えてきている。ただし、3D-CRTに比べてIMRTの方がよいというメタアナリシスもある<sup>15)</sup>が、米国のSEERによるビッグデータ解析結果では差はなく、まだ議論がある<sup>16)</sup>。

## 5 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RCTの結果から<sup>17)</sup>、50.4 Gyが標準的放射線量とされている。近年のSEERによる解析結果でも50.4 Gy以上の線量増加では生命予後の改善がないことが示されている<sup>18)</sup>。一方、アジア諸国からは60 Gy以上の方が生命予後がよいという報告を散見する<sup>19)</sup>が、中国からはまだpreliminaryな結果としてIMRTによる50 Gy vs. 60 Gyの無作為比較試験の結果を報告し、まったく差がなかったと報告している<sup>20)</sup>。日本においては、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50~60 Gy/25~30回/5~6週程度を用いることが多い。
- 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<sup>21)</sup>。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<sub>20</sub>はなるべく30~35%を超えないこと、心臓平均線量を可能なら30 Gy未満にしたい<sup>22)</sup>が、進行期中~下部食道癌で予防域を取り、かつ60 Gy処方の場合は達成できないことも多い。

## 6 併用療法

### 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<sup>2)</sup>。術後再発食道癌においても放射線単独治療よりも化学放射線療法が優れているという意見が多いが、明確に比較した論文はない。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。ただし、高齢の定義が明確でないことから、症例毎に適応は判断すべきである。
- 化学放射線療法ではシスプラチン+5-FU（FP療法）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つ

た<sup>23)</sup>。近年では Docetaxel と FP 療法の三剤と放射線治療の組み合わせにより良好な治療成績も報告されているが、有害事象も多いので注意を要する<sup>24)</sup>。

### 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<sup>25)</sup>、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。遺残した症例ではさらに 9.0 Gy/5 分割を残存部位に追加照射されることが多い。

## 3 標準的な治療成績

- 2004～2008 年に根治照射された症例での治療成績は多施設臨床研究としては、5 年生存率の中央値で、I 期 73%、切除可能の II～III 期 40%、切除不能の T4 または M1 lymph で 18%であった<sup>26)</sup>。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<sup>27)</sup>。これを受けて、手術と化学放射線療法を比較する試験 JCOG0502 が行われたが、ランダム化部分は残念ながら症例集積不良のため途中で終了となったが、非ランダム化部分において非劣性が証明されている。根治的放射線療法群における 5 年全生存割合は 85.5%であり、食道温存生存率は 3 年で 88.7%、5 年で 80.4%と高率に食道温存が可能であった<sup>28)</sup>。JCOG0909 では、II/III 期切除可能食道癌に対する根治的放射線療法±サルベージ手術の第 II 相試験が実施され、3 年全生存率は 74.2%、3 年食道温存生存率は 63.6%と報告されている<sup>29)</sup>。
- JCOG0508 による粘膜切除後の予防的追加放射線治療の成績は 3 年全生存率で 90.7%であった。

## 4 合併症

### 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。

### 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、食道狭窄等に留意する必要がある。根治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し、かつ生命予後も悪化させるとの報告があり、根治照射前のステント挿入は避けるべきである<sup>30)</sup>。分子標的薬の併用では、アバスタ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<sup>31)</sup>。

### ✕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 4 版に改訂されており<sup>32)</sup> 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.
- 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.
- 3) Jingu K, Matsushita H, Takeda K, et al. Long-term results of radiotherapy combined with nedaplatin and 5-fluorouracil for postoperative loco-regional recurrent esophageal cancer : update on a phase II study. *BMC Cancer* 12 : 542, 2012.
- 4) Yamashita H, Jingu K, Niibe Y, et al. Definitive salvage radiation therapy and chemoradiation therapy for lymph node oligo-recurrence of esophageal cancer : a Japanese multi-institutional study of 237 patients. *Radiat Oncol* 12 : 38, 2017.
- 5) 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.
- 6) Liu J, Wang Z, Shao H, et al. Improving CT detection sensitivity for nodal metastases in oesophageal cancer with combination of smaller size and lymph node axial ratio. *Eur Radiol* 28 : 188-195, 2018.
- 7) Akutsu Y, Kato K, Igaki H, et al. The Prevalence of Overall and Initial Lymph Node Metastases in Clinical T1N0 Thoracic Esophageal Cancer : From the Results of JCOG0502, a Prospective Multicenter Study. *Ann Surg* 264 : 1009-1015, 2016.
- 8) van Westreenen HL, Westerterp 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Yamashita H, Takenaka R, Omori M, et al. Involved-field radiotherapy (IFRT) versus elective nodal irradiation (ENI) in combination with concurrent chemotherapy for 239 esophageal cancers : a single institutional retrospective study. *Radiat Oncol* 10 : 171, 2015.
- 12) Cheng YJ, Jing SW, Zhu LL, et al. Comparison of elective nodal irradiation and involved-field irradiation in esophageal squamous cell carcinoma : a meta-analysis. *J Radiat Res* 59 : 604-615, 2018.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Xu D, Li G, Li H, Jia F. Comparison of IMRT versus 3D-CRT in the treatment of esophagus cancer : A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 96 : e7685, 2017.
- 16) Haque W, Verma V, Butler EB, Teh BS. Utilization of neoadjuvant intensity-modulated radiation therapy and proton beam therapy for esophageal cancer in the United States. *J Gastrointest Oncol* 9 : 282-294, 2018.
- 17) 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.
- 18) Brower JV, Chen S, Bassetti MF, et al. Radiation Dose Escalation in Esophageal Cancer Revisited : A Contemporary Analysis of the National Cancer Data Base, 2004 to 2012. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96 : 985-993, 2016.
- 19) Chen CY, Li CC, Chien CR. Does higher radiation dose lead to better outcome for non-operated localized esophageal squamous cell carcinoma patients who received concurrent chemoradiotherapy? A population based propensity-score matched analysis. *Radiother Oncol* 120 : 136-139, 2016.
- 20) SH Lin, C Xu jr., M Xi, et al. Toxicities and Clinical Outcomes of Concurrent Chemoradiation Therapy with 5-Fluorouracil Combined With Either Platinum or Taxanes for Localized Esophageal Cancer : A Propensity Score Matched Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 99 : Supplement E200, 2017.
- 21) 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.
- 22) Mansouri I, Allodji RS, Hill C, et al. The role of irradiated heart and left ventricular volumes in heart failure

- occurrence after childhood cancer. *Eur J Heart Fail* 21 : 509-518, 2019
- 23) Shinoda M, Ando N, Kato K, et al ; Japan Clinical Oncology Group. Randomized study of low-dose versus standard-dose chemoradiotherapy for unresectable esophageal squamous cell carcinoma (JCOG0303). *Cancer Sci* 106 : 407-12. 2015.
  - 24) Higuchi K, Komori S, Tanabe S, et al ; Kitasato Digestive Disease and Oncology Group. Definitive chemoradiation therapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF-R) in advanced esophageal cancer : a phase 2 trial (KDOG 0501-P2). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89 : 872-879, 2014.
  - 25) Minashi K, Nihei K, Mizusawa J, et al. Efficacy of Endoscopic Resection and Selective Chemoradiotherapy for Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology* 157 : 382-390.e3, 2019.
  - 26) Nishimura Y, Jingu K, Itasaka S, et al. Clinical outcome of radiotherapy for esophageal cancer between 2004 and 2008 : the second survey of the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). *Int J Clin Oncol* 21 : 88-94, 2016.
  - 27) 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.
  - 28) Kato K, Igaki H, Ito Y, et al. Parallel-group controlled trial of esophagectomy versus chemoradiotherapy in patients with clinical stage I esophageal carcinoma (JCOG0502). ASCO GI 2019 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract.
  - 29) Ito Y, Takeuchi H, Ogawa G, et al. A single-arm confirmatory study of definitive chemoradiotherapy (dCRT) including salvage treatment in patients (pts) with clinical (c) stage II/III esophageal carcinoma (EC) (JCOG0909). *J Clin Oncol* 36 : 4051, 2018.
  - 30) Francis SR, Orton A, Thorpe C, et al. Toxicity and Outcomes in Patients With and Without Esophageal Stents in Locally Advanced Esophageal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 99 : 884-894, 2017.
  - 31) Goodgame B, Veeramachaneni N, Patterson A, Govindan R. Tracheo-esophageal fistula with bevacizumab after medi-astinal radiation. *J Thorac Oncol* 3 : 1080-1081, 2008.
  - 32) 日本食道学会 編. 食道癌診療ガイドライン 2017 年版 第 4 版. 金原出版, 2017.

## 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	横隔上		
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

総論

中枢神経

頭頸部

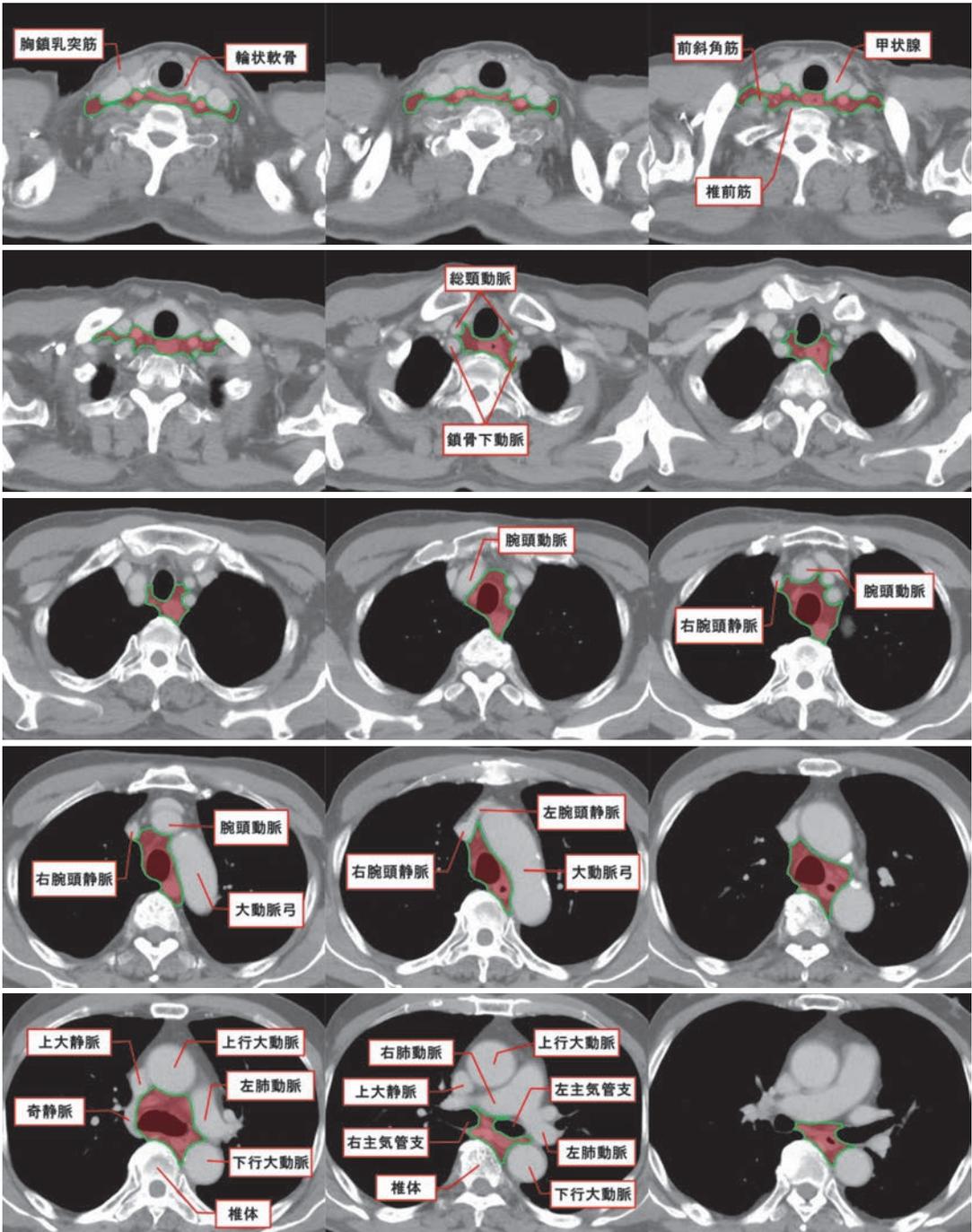
胸部

消化器

泌尿器

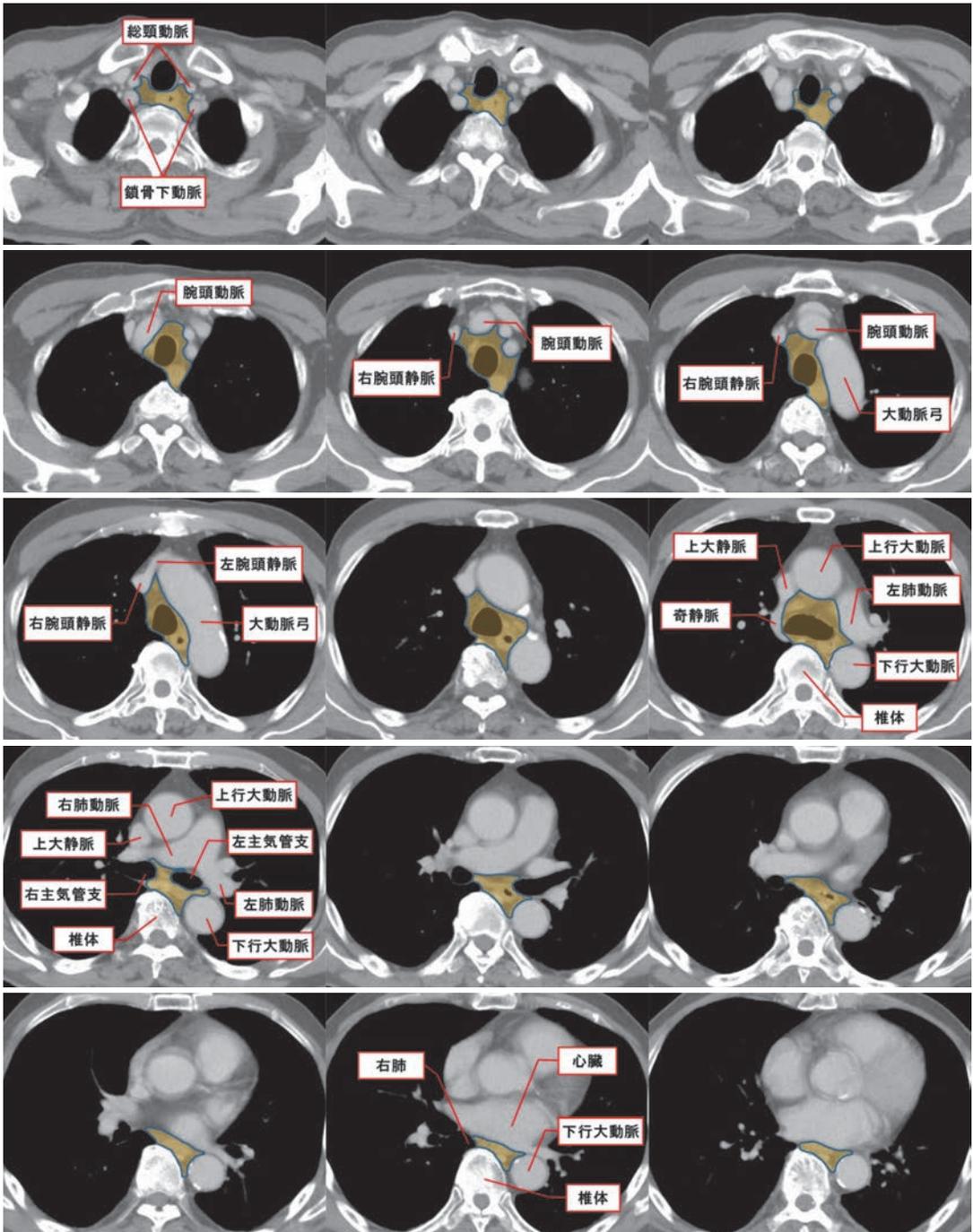
# ● 胸部食道癌領域リンパ節アトラス

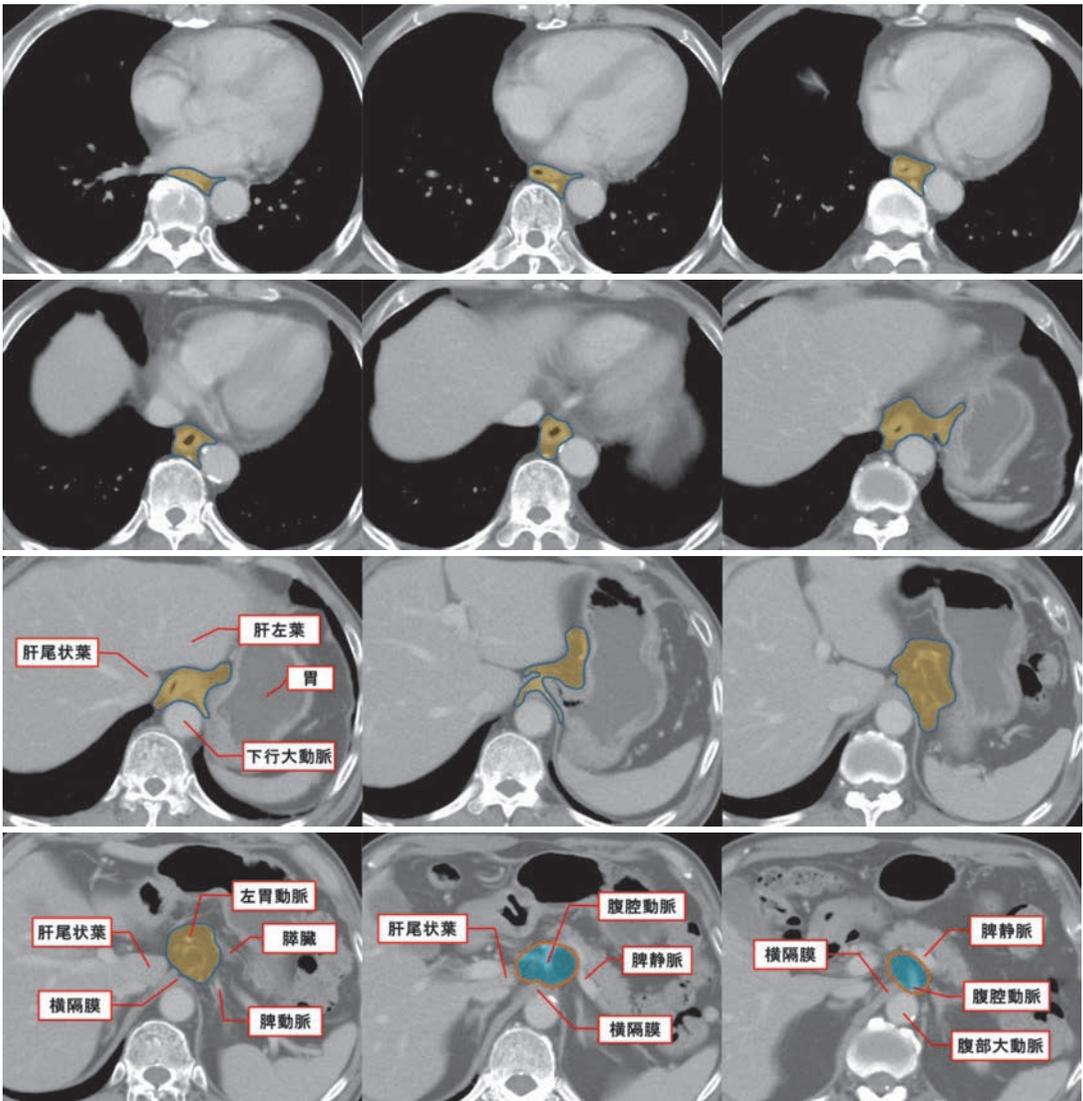
< 胸部上部食道 (Ut) >



<胸部中部食道 (Mt)・下部食道 (Lt) >

中部はオレンジ色の領域, 下部はオレンジ色と青色の領域





### 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下記等が挙げられる<sup>1)</sup>。
- 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）。
- 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。
- 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）。

##### 1 補助放射線療法

- T3~4 または N1~2 が対象となる。

- 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<sup>2,3)</sup>。
- 術前化学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、RCTの結果<sup>4,5)</sup>、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。
- 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<sup>3)</sup>、生存率の改善はもたらさない。
- 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<sup>6)</sup>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、Grade3,4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。
- 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<sup>7)</sup>、補助放射線療法を行わない傾向にあるが<sup>1)</sup>、一方、側方リンパ節郭清例では排尿障害、性機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<sup>8)</sup>。
- 手術の際に外科的剝離断端が陽性もしくは近接する場合に、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

- 術前または根治的に化学放射線療法を行うことが多い。
- 現時点で、直腸癌局所再発に対する粒子線治療は、先進治療の位置づけである。しかし、『大腸癌治療ガイドライン医師用2019年版』にも記載されているように、近年、重粒子線治療の良好な治療成績が報告されている<sup>9)</sup>。
- 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

#### GTV

- 根治術後の照射の場合は存在しないが、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。

#### CTV

- GTV周囲に0.5~1cm程度のマージンを取り、原発巣GTVに対しては頭尾側に2~3cm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<sup>10)</sup> 200頁。仙骨に浸潤が疑われる場合には仙骨全体を含める。

#### PTV

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

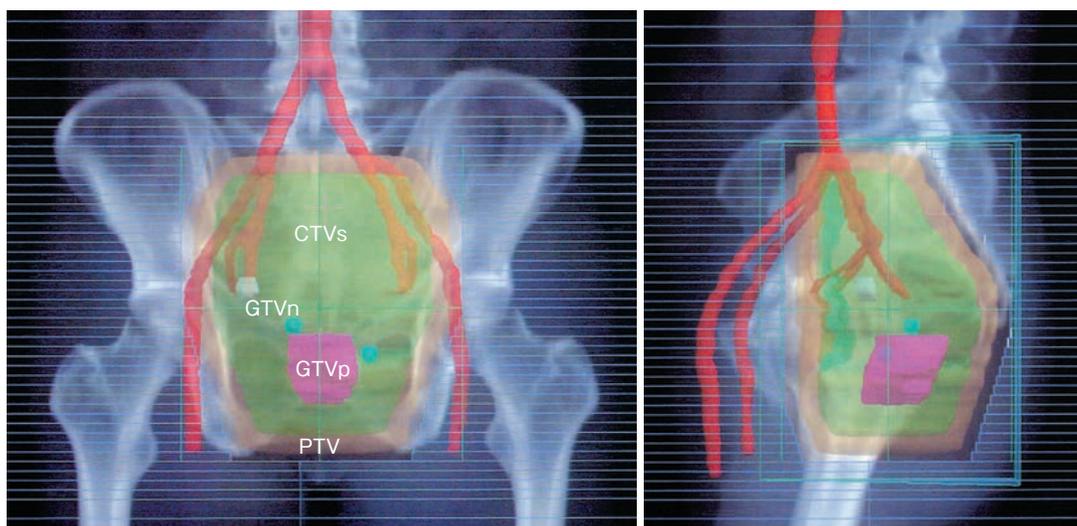


図1 直腸癌（T3N1）の照射野の例  
 GTVp：原発巣，GTVn：転移リンパ節，CTVs：所属リンパ節領域

### 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外すようにする。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<sup>10)</sup>。
- 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<sup>9)</sup>や小線源治療（高線量率組織内照射）<sup>11)</sup>がある。

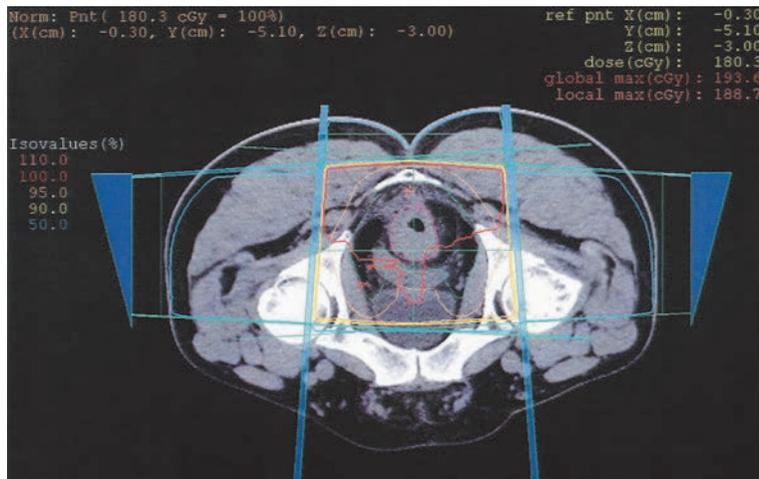


図2 3門照射での線量分布図

#### 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外し，60 Gy 程度まで追加する。
- 一方，欧州を中心として放射線単独で 25 Gy/5 回/1 週の術前短期照射も行われている<sup>12)</sup>。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<sup>13,14)</sup>。外科的剥離断端が陽性か近接する場合には，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外す必要がある。

### 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%<sup>4-6, 15-20)</sup>，5 年局所再発率が 6～9%，5 年生存率が 65～80% であり<sup>4-6, 13, 14)</sup>，術後化学放射線療法の 5 年局所再発率は 13% である<sup>6)</sup>。局所再発に対する局所制御率は，X 線治療単独では 3 年で 28%<sup>21)</sup>，重粒子線治療では 5 年で 88% である<sup>9)</sup>。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<sup>22, 23)</sup>。

## 4 合併症

### 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。

### 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、近年のペ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<sup>24)</sup>。

### 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 2019 年版. 金原出版, 2019.
- 2) Cammà C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. A metaanalysis. *JAMA* 284 : 1008-1015, 2000.
- 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.
- 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.
- 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 FFCD 9203. *J Clin Oncol* 24 : 4620-4625, 2006.
- 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) Fujita S, Mizusawa J, Kanemitsu Y, et al ; Colorectal Cancer Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Mesorectal Excision With or Without Lateral Lymph Node Dissection for Clinical Stage II/III Lower Rectal Cancer (JCOG0212) : A Multicenter, Randomized Controlled, Noninferiority Trial. *Ann Surg* 266 : 201-207, 2017.
- 8) 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.
- 9) Yamada S, Kamada T, Ebner DK, et al ; Working Group on Locally Recurrent Rectal Cancer. Carbon-Ion Radiation Therapy for Pelvic Recurrence of Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96 : 93-101, 2016.
- 10) Hong TS, Moughan J, Garofalo MC, et al. NRG Oncology Radiation Therapy Oncology Group 0822 : A Phase 2 Study of Preoperative Chemoradiation Therapy Using Intensity Modulated Radiation Therapy in Combination With Capecitabine and Oxaliplatin for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93 : 29-36, 2015.
- 11) 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.
- 12) Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al ; Dutch Colorectal Cancer Group. 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.
- 13) Hofheinz 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.
- 14) Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients : A Phase III Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst* 107 : pii djv248, 2015.
- 15) 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.
- 16) Gárard 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.
- 17) Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or with-

- out oxaliplatin in locally advanced rectal cancer : Pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 29 : 2773-2780, 2011.
- 18) 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.
  - 19) Noda M, Sato T, Hayakawa K, et al. A multicenter phase II study of preoperative concurrent chemoradiotherapy with S-1 plus irinotecan for locally advanced rectal cancer : SAMRAI-2. *Annals of Oncology* 27 : 149-206, 2016.
  - 20) Matsusaka S, Ishihara S, Kondo K, et al. A multicenter phase II study of preoperative chemoradiotherapy with S-1 plus oxaliplatin for locally advanced rectal cancer (SHOGUN trial). *Radiother Oncol* 116 : 209-213, 2015.
  - 21) Lybeert ML, Martijn H, de Neve W, et al. Radiotherapy for locoregional relapses of rectal carcinoma after initial radical surgery : Definite but limited influence on relapse-free survival and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24 : 241-246, 1992.
  - 22) 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.
  - 23) Lingareddy V, Ahmad NR, Mohiuddin M. Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38 : 785-790, 1997.
  - 24) Niyazi M, Maihoefer C, Krause M, et al. Radiotherapy and "new" drugs-new side effects? *Radiat Oncol* 6 : 177, 2011.

## IV 肛門癌

### 1 放射線療法の意義と適応

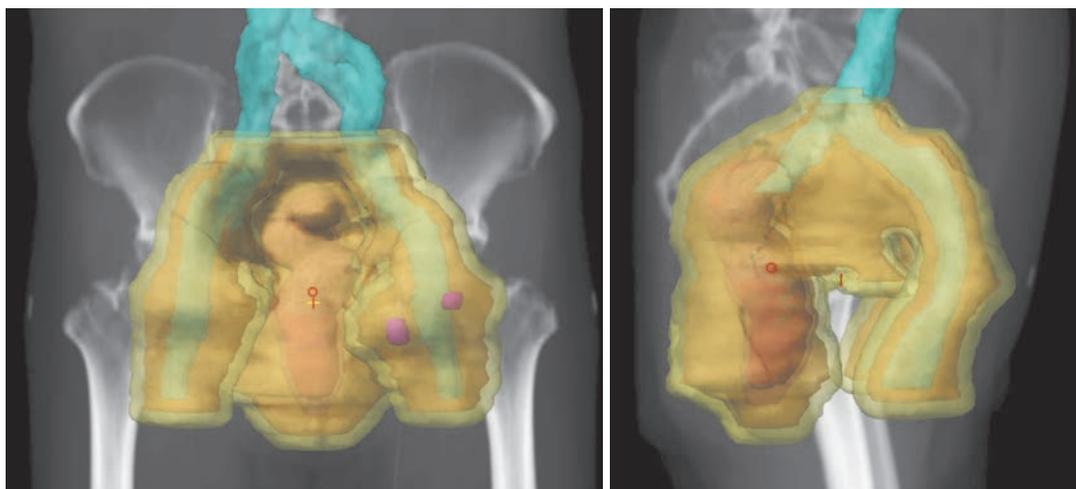
- 肛門癌の60~80%は扁平上皮癌であり、比較的放射線感受性が良好である。根治切除と放射線治療単独、もしくは化学放射線療法とは直接比較されていないが、化学放射線療法により根治切除と同等の局所制御率が得られ、なおかつ大部分の症例にて肛門括約筋が温存できるため、化学放射線療法のもつ意義は大きい。
- 現在、肛門扁平上皮癌には化学放射線療法を第一選択とし、再発例には救済手術を行うことが欧米では標準治療となっている<sup>1-3)</sup>。日本においても初期治療に化学放射線療法が施行される施設が増えている。

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RCTにおいて<sup>1-3)</sup>、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、一方晩期有害事象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RCT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<sup>4-5)</sup>。

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<sup>6)</sup>。ただし、2cm以下でリンパ節転移や遠隔転移のない腫瘍(T1N0M0)は放射線治療単独も可能である。

- 肛門腺癌に関してはいまだ十分なコンセンサスがない。

腺癌に関しては、発生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<sup>7)</sup>。



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。

## 2 放射線治療

### 1 標的体積・リスク臓器

#### GTV

- 原発巣および腫大したリンパ節をGTVとする。

#### CTV

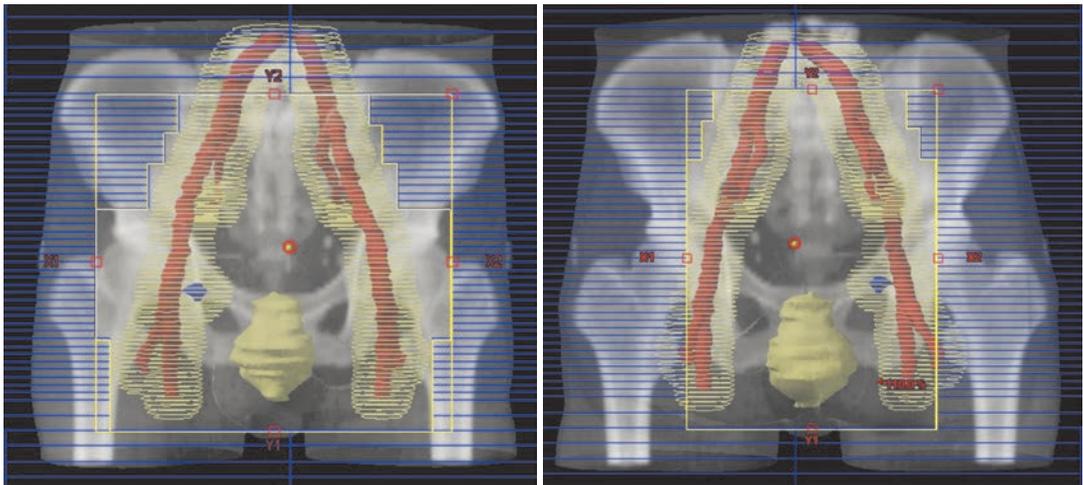
- GTV周囲に1 cm程度のマージンをつけCTVを設定する。原発巣の頭尾側方向に関しては肛門管のすべての範囲をCTVに含むようにする。また手術標本の観察結果より約3~6割の症例が骨盤リンパ節転移を，約15~20%の症例が鼠径リンパ節転移をそれぞれ有しているため<sup>8)</sup>，骨盤リンパ節（内腸骨リンパ節，外腸骨リンパ節，直腸周囲リンパ節および仙骨前リンパ節）と鼠径リンパ節をCTVに含むことが推奨される（図1）。所属リンパ節領域の囲み方については，代表的な報告を参考としてCTVアトラスを作成したので参照されたい<sup>18)</sup> 224頁。照射体積が大きいことと，扁平上皮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。

#### PTV

- CTVにセットアップエラーと直腸・肛門管の動きを加味して1 cm程度のマージンをつけてPTVを設定する。

#### 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



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上部を遮蔽するため、照射野幅が狭くなる。

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、近年では肛門癌の治療に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<sup>9)</sup>。さらには、IMRTは生存率を向上させ、治療にかかる時間を短縮させたという報告もある<sup>10)</sup>。

## 3 線量分割

- 照射範囲が広く、また化学療法を同時併用することから、1回線量は1.8 Gyが望ましい。扁平上皮癌の場合、全骨盤照射領域へは36～39.6 Gy/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54～59.4 Gy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60 Gy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<sup>11)</sup>。一方、放射線治療単独の場合には、

予防照射領域には 45 Gy/25 回/5 週程度，GTV 領域には 60 Gy ないし 70 Gy 程度を照射する。予定された治療休止期間は設けない<sup>12)</sup>。

#### 4 併用療法

- 化学療法として 5-FU 製剤および MMC を同時併用する。また，根治的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。

5-FU と MMC の同時併用が標準ではあるが，近年経口 5-FU 製剤（カペシタビン<sup>13)</sup>，S-1<sup>14)</sup>）に代替した研究が報告されており，その低侵襲性や簡便性に期待がもたれている。

### 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<sup>15)</sup>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，本邦でも諸外国と同等の成績が得られている。

### 4 合併症

#### 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。

#### 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。

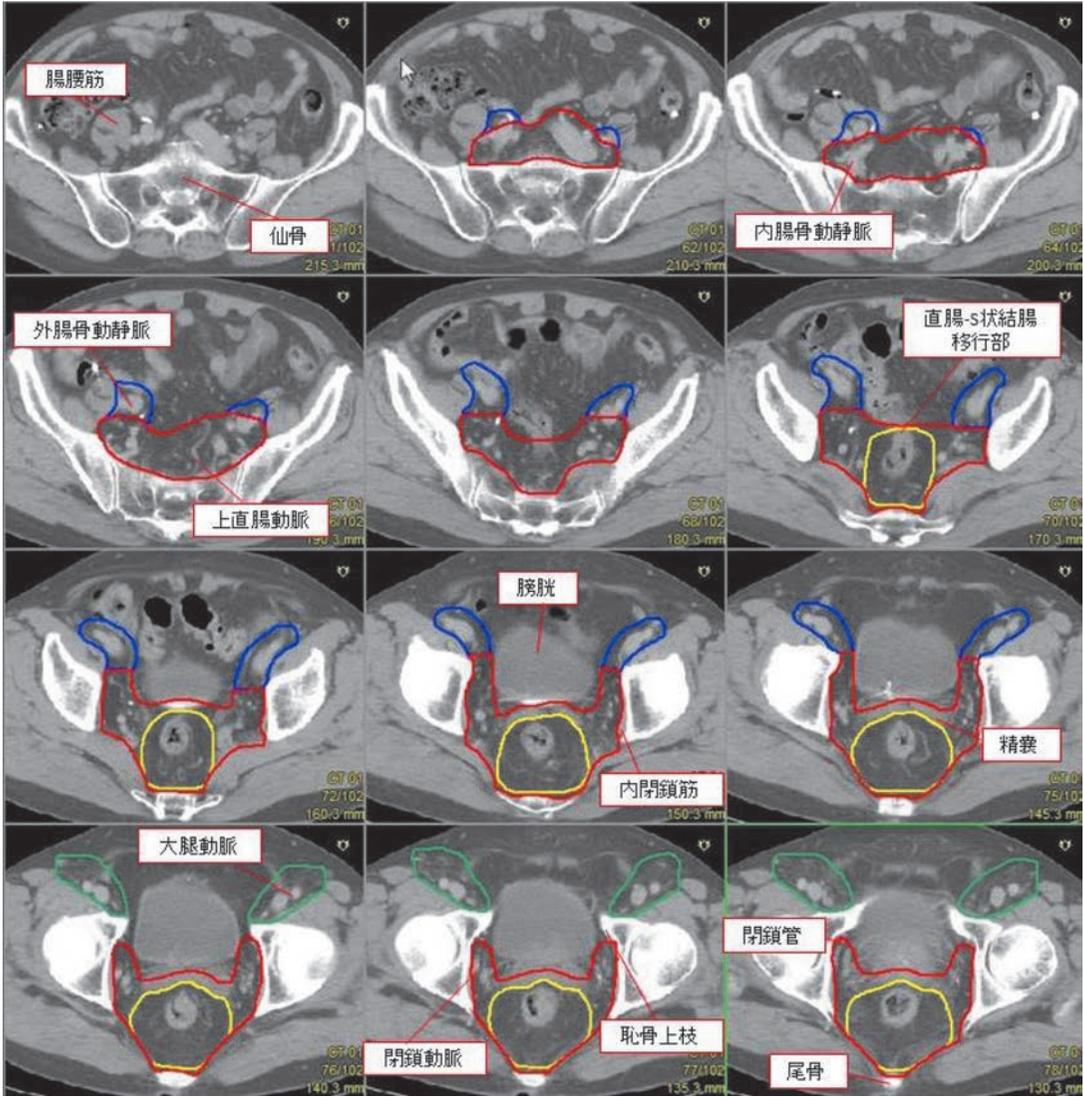
#### 参考文献

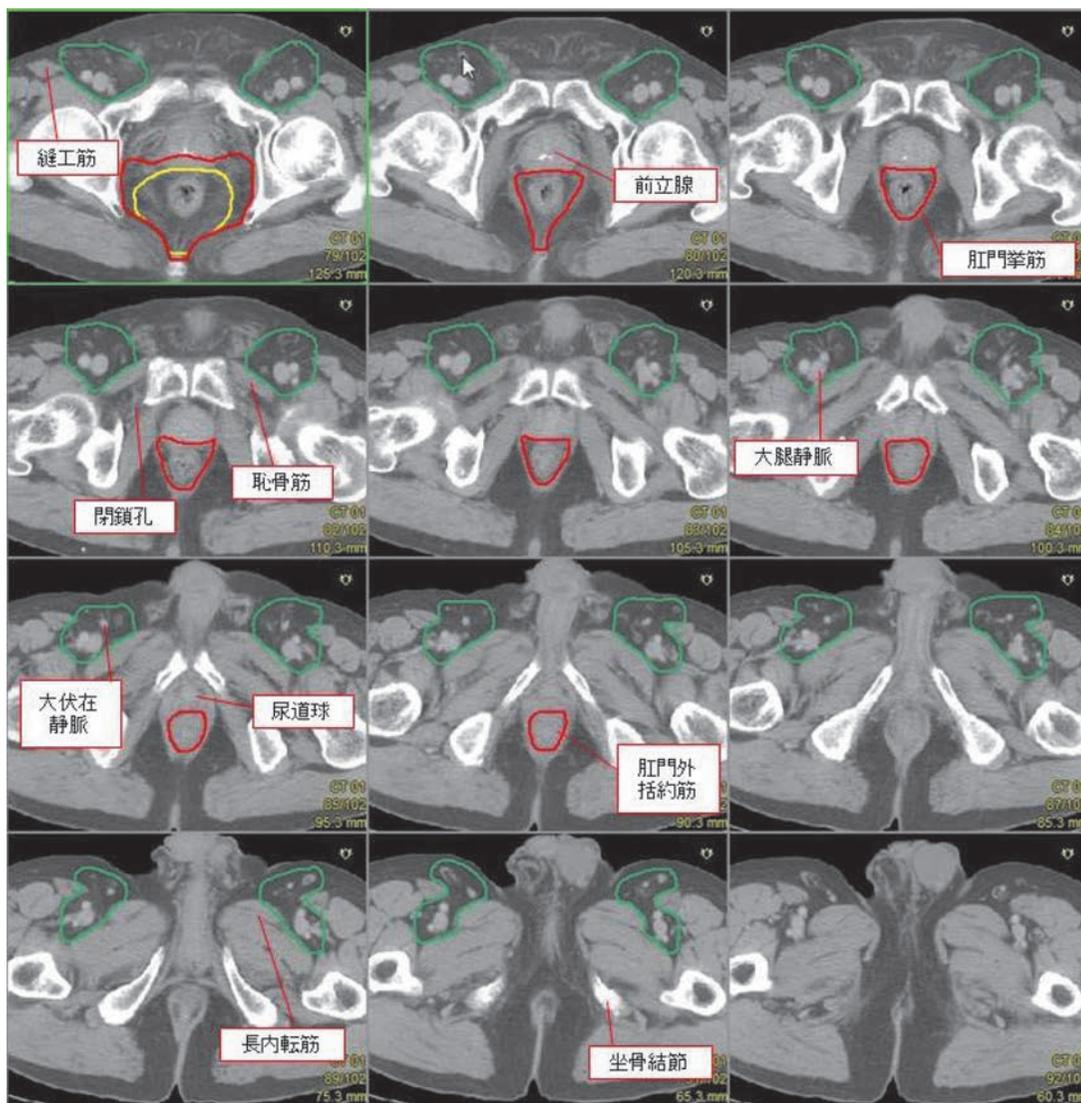
- 1) Epidermoid anal cancer : results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 348 : 1049-1054, 1996.
- 2) Bartelink H, Roelofs F, Eschwege 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.
- 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.
- 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.
- 5) James RD, 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.
- 6) [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/anal.pdf](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.
- 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.
- 9) Kachnic LA, 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.
  - 10) Elson JK, Kachnic LA, Kharota JR. Intensity-modulated radiotherapy improves survival and reduces treatment time in squamous cell carcinoma of the anus : A National Cancer Data Base study. *Cancer* 124 : 4383-4392, 2018
  - 11) 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.
  - 12) Glynn-Jones R, Lim F. Anal cancer : an examination of radio-therapy stratgies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79 : 1290-1301, 2011
  - 13) Goodman KA, Julie D, Cercek A, et al. Capecitabine With Mitomycin Reduces Acute Hematologic Toxicity and Treatment Delays in Patients Undergoing Definitive Chemoradiation Using Intensity Modulated Radiation Therapy for Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98 : 1087-1095, 2017
  - 14) Takashima A, Ito Y, Hamaguchi T, et al. Dose-finding and single-arm confirmatory study of definitive chemoradiotherapy (dCRT) with S-1/mitomycin-C (MMC) in patients (pts) with clinical (c) stage II/III squamous cell carcinoma of the anal canal (SCCA) : JCOG0903. *J Clin Oncol* 37 : 686, 2019.
  - 15) Okamoto M, Karasawa K, Ito Y, et al. Radiotherapy for anal canal cancer in Japan : A retrospective multi-institutional study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66 : S311-312, 2006.

# V 直腸癌・肛門癌 リンパ節領域アトラス

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





総論

中枢神経

頭頸部

胸部

消化器

泌尿器

表 骨盤内及び鼠径リンパ節領域の境界構造物

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, 精囊, 前立腺, 尿道球 女性: 膀胱, 子宮, 膈 膀胱後壁, 精囊/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・精囊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	内閉鎖筋の腹側領域 (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 7mm
CTV-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

## ✂️ 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 atlas<sup>1)</sup> を参考にした。
- RTOG の輪郭の囲みに関するアトラス<sup>2)</sup> 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<sup>3)</sup>、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 廓清の有無) などを考慮して施設毎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.
- 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.
- 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, 2011.

## 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一つとして、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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>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、集学的治療の一つとして放射線治療の適応がある。

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<sup>3,4)</sup>。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、SRT や粒子線治療を用いて高線量照射が可能となり、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<sup>5-14)</sup>。

RFA の適応は 3 cm までとされているが、本邦では原発病巣が 5 cm 以下の原発性肝癌に対して SRT 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 2019 年 3 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<sup>15,16)</sup>。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

#### 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。

#### 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<sup>17)</sup>。
- 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。
- 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。

#### 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。SRT 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 を除いた正常肝線量の平均 (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<sup>18)</sup>。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<sup>18)</sup>。同報告では、通

常分割照射の場合、原発性肝癌では mean normal liver dose 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<sup>19)</sup>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 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ため、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。
- SRT では、「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」「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」「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

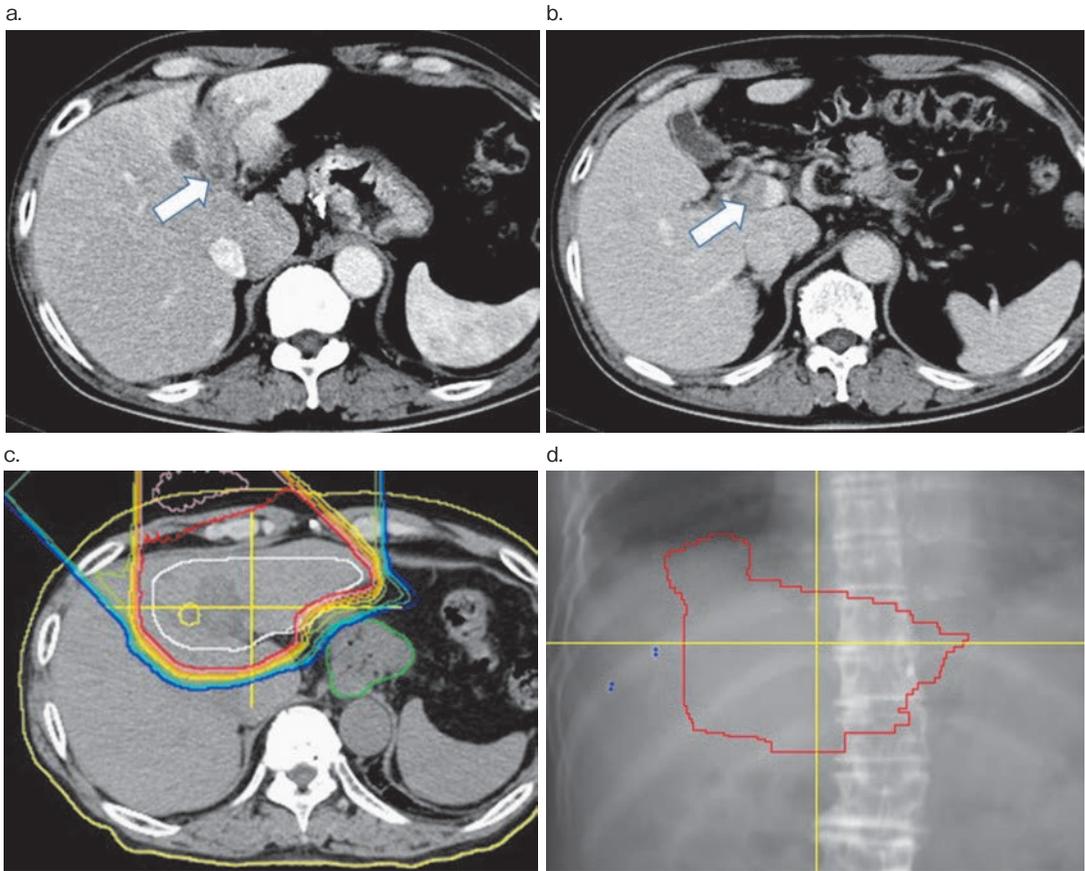
- X線を用いた通常分割照射では、消化管の耐容線量の範囲内での治療が行われることが多く、1回 2 Gy の連日照射で総線量は 50 Gy 程度が用いられる。動注化学療法や TACE と併用して実施されることが多い。
- SBRT では 1 回線量を増加することが可能であり、さまざまな線量分割の報告がみられる（表 1）。
- 陽子線治療では、総線量 66 GyE/10 回～76 GyE/38 回、炭素線治療では、総線量 48 GyE/2 回～76 GyE/20 回の線量分割が統一治療方針として用いられている。

## 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<sup>2)</sup>。
- 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。

## 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<sup>20)</sup>。
- SRT 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（『肝癌診療ガイドライン 2017 年版補訂版』参照）（表 1, 2）<sup>5-14)</sup>。



**図 1** 肝細胞癌および門脈腫瘍栓 (Vp4) に対する陽子線治療例  
 (a, b) 腫瘍栓が門脈本幹にまで進展している (矢印)。(c) CTV は白線で表示されている。総線量は 72.6 GyE/22 回で線量分布図は最外側 (青) 10%~最内側 (赤) 95%を示す。(d) 前方からの beam's eye view。症例は 2 年後無再発で生存中。

**表 1** SBRT 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 <sup>5)</sup>	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 <sup>6)</sup>	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 <sup>7)</sup>	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			
Takeda <sup>8)</sup>	90	1~4 cm	A 82 例 B 8 例	35 Gy/5 回* * : (+ TACE)	40 Gy/5 回* 41.7 カ月	96% (3 年)	67% (3 年)

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
<b>陽子線</b>							
Bush <sup>10)</sup>	33	1.8~6.5 (3.2)cm	A or B	70.2 GyE/15 回	30 カ月	88% (2年)	
Mizumoto <sup>12)</sup>	266	0.6~13 (3.4)cm	A 203 例	66 GyE/10 回	50.6 カ月	81% (5年)	48% (5年)
			B 60 例	72.6 GyE/22 回			
			C 3 例	77 GyE/35 回			
Lee <sup>1)</sup> 門脈腫瘍栓	27	3~16 (7)cm	A 18 例	50~66 GyE/ 20-22 回	13.2 カ月	CR 0% PR 56% SD 37% PD 7%	33.3% (2年)
			B 9 例				
<b>炭素線</b>							
Komatsu <sup>14)</sup>	101	<5.0 81 病変	A 78 例	52.8 GyE/4.8 回	31 カ月	93% (5年)	36% (5年)
		5~10 22 病変	B 20 例	66 GyE/10 回			
		>10 5 病変	C 3 例	76 GyE/20 回			

- 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<sup>14)</sup>。
- 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<sup>15,16)</sup>。

## 4 合併症

### 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。

### 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。

### 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.
- 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, 2009.

- 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.
- 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.
- 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.
- 8) Takeda A, Sanuki N, Tsurugami Y, et al. Phase 2 study of stereotactic body radiotherapy and optimal transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma not amenable to resection and radiofrequency ablation. *Cancer* 122 : 2041-2049, 2016.
- 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.
- 10) Bush DA, Smith JC, Slater JD, et al. Randomized clinical trial comparing proton beam radiation therapy with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma : results of an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95 : 477-482, 2016.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 15) 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.
- 16) Lee SU, Park JW, Kim TH, et al. Effectiveness and safety of proton beam therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol* 190 : 806-814, 2014
- 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.
- 18) Pan CC, Kavanagh, BD, Dawson LA, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76 : 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.
- 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.

## 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，肝門部領域胆管癌，遠位胆管癌，胆嚢癌に分類される。手術が根治的治療として行われるが，手術不能例も多く，化学療法が標準治療として行われている（GEM＋CDDP等）。
- 放射線治療は根治，緩和（除痛・減黄・ステント開存期間延長）目的に古くから使用されてきたが，高レベルのエビデンスに乏しい。一方観察研究が主ではあるが，有効性の報告は多く，標準治療の適応とならない症例では考慮すべき治療法である<sup>1)</sup>。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）放射線療法が行われている<sup>1,2)</sup>。多数例の検討で断端陽性例や原発巣 T2 以上，術後リンパ節転移陽性例で術後放射線療法の有用性を示す研究もあるが<sup>2-5)</sup>，有用性が示せなかった研究もあり<sup>6)</sup> 症例選択が重要となる。

- 胆管癌に対する腔内照射は、外部照射との併用で局所制御率が向上したとの報告がある<sup>7-9)</sup>。
- 化学療法の発展に伴い、化学療法の併用が、生存や局所制御に寄与するという報告もある<sup>4, 5, 10, 11)</sup>。

## 2 放射線治療

### 1 標的体積・リスク臓器

#### 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5~8mmの margins を加えることが推奨されている<sup>3, 12)</sup>。

#### 肝門部~遠位胆管癌, 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10~15mm程度、胆道に沿って進展する傾向があるので、胆道方向には20~25mm程度の margins 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ぬ。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 margins (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5~10mm程度のセットアップ margins を加えてPTVとする。

#### リスク臓器

- 正常肝, 消化管, 脊髄, 肺, 腎等がリスク臓器である。

### 2 放射線治療計画

- 三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DVHを評価する。

### 3 エネルギー・照射法

- 10MV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、外部照射の追加照射として腔内照射を行う場合もある。

### 4 線量分割

- 一回線量1.8~2Gyでの通常分割照射では総線量は50Gy程度(40~60Gy)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。追加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て予後の改善が示唆された<sup>10, 11)</sup>。また新規薬剤で放射線療法の予後が改善したとの報告もあるが<sup>4, 5)</sup>一定の見解はなく<sup>13)</sup>、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。

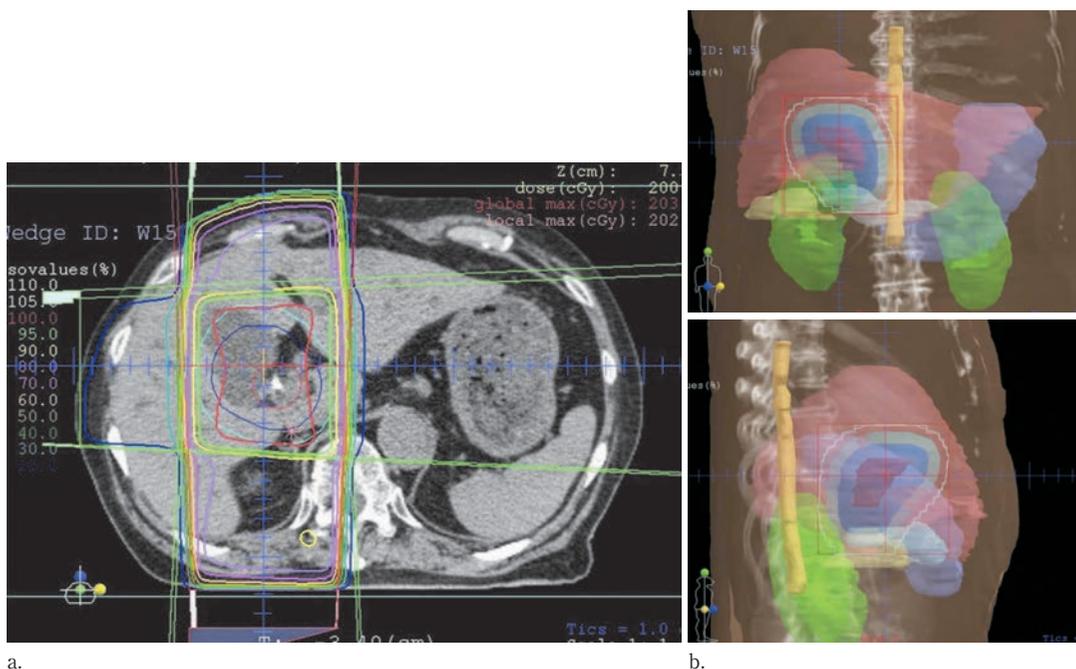


図1 肝門部胆管癌に対して10 MVのX線を用いて3門照射を行った症例  
 総線量50 Gy/25回。線量はアイソセンタ処方では赤線が100%、黄緑線が95%を表示している。  
 a) 線量分布図、b) beam's eye view：上が前方ビーム、下が側方ビーム。

### 3 標準的な治療成績

- 生存期間中央値 (MST) 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カ月程度であった<sup>14,15)</sup>。近年の化学療法併用や高精度放射線治療の使用によって肝内胆管癌ではMST30カ月<sup>16)</sup>、術後照射の第Ⅱ相試験ではMST35カ月と報告されている<sup>17)</sup>。日本の多施設調査では、術後照射のMSTが31カ月で、根治照射のMSTは放射線治療単独で15カ月、化学放射線療法で16カ月だった<sup>18)</sup>。粒子線治療（陽子線）を用いた肝内胆管癌の前向き多施設試験では2年生存率46.5%と好成績が得られている<sup>19)</sup>。

### 4 合併症

#### 急性期有害事象

- 嘔気、嘔吐、一過性肝臓酵素上昇などが見られるが軽度の場合が多い。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。

#### 晩期有害事象

- 消化管潰瘍、出血、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) National comprehensive cancer network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Hepatobiliary Cancers. 2019. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf)
- 2) Bonet Beltrán M, Allal AS, Gich I, et al. Is adjuvant radiotherapy needed after curative resection of extrahepatic biliary tract cancers? A systematic review with a meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev* 38 : 111-119, 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.
- 4) Hoehn RS, Wima K, Ertel AE, Meier A, Ahmad SA, Shah SA, Abbott DE. Adjuvant Therapy for Gallbladder Cancer : an Analysis of the National Cancer Data Base. *J Gastrointest Surg* 19 : 1794-1801, 2015.
- 5) Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer : a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* ; 30 : 1934-1940, 2012.
- 6) Vern-Gross TZ, Shivanani AT, Chen K, et al. Survival outcomes in resected extrahepatic cholangiocarcinoma : effect of adjuvant radiotherapy in a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 : 189-198, 2011.
- 7) Shinohara ET, Guo M, Mitra N, et al. Brachytherapy in the treatment of cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78 : 772-728, 2010.
- 8) 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.
- 9) Yoshioka Y, Ogawa K, Oikawa H, et al : Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) . 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.
- 10) 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.
- 11) Lu J, Bains YS, 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.
- 12) 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.
- 13) Phelip JM, Vendrely V, Rostain F, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus chemoradiotherapy in locally advanced biliary tract cancer : Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9902 phase II randomised study. *Eur J Cancer* 50 : 2975-2982, 2014.
- 14) 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.
- 15) Shinohara ET, Mitra N, Guo M, et al. Radiotherapy is associated with improved survival in adjuvant and palliative treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74 : 1191-1198, 2009.
- 16) Tao R, Krishnan S, Bhosale PR, et al. Ablative Radiotherapy Doses Lead to a Substantial Prolongation of Survival in Patients With Inoperable Intrahepatic Cholangiocarcinoma : A Retrospective Dose Response Analysis. *J Clin Oncol* 34 : 219-226, 2016.
- 17) Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809 : A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. *J Clin Oncol* 33 : 2617-2622, 2015.
- 18) Yoshioka Y, Ogawa K, Oikawa H, et al : Japanese Radiation Oncology Study Group. Factors influencing survival outcome for radiotherapy for biliary tract cancer : A multicenter retrospective study. *Radiother Oncol* 110 : 546-552, 2014.
- 19) Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 34 : 460-468, 2016.

## 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、切除可能例はたかだか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。

#### 1-1 切除不能局所進行例

- 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RCTで証明されたが<sup>1-2)</sup>、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<sup>3-10)</sup> (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 単独治療、FOLFIRINOX、GEM+ナブパクリタキセル等)。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<sup>8)</sup>) 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。近年SBRT (2020年より保険適用となった) やIMRT、粒子線治療などが行われ、投与線量増加による成績改善が期待される。

- 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<sup>9)</sup>。

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近年のRCTでは、優位性が証明されなかった<sup>9)</sup>。

#### 2 切除可能例 (補助療法)

- 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、本邦では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<sup>11)</sup>。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<sup>11)</sup>、近年の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<sup>11)</sup>。

- 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<sup>11)</sup>。術前化学放射線療法により、手術単独に比して術後断端陽性例やリンパ節転移陽性例の頻度が減少する報告が多く<sup>12)</sup>、borderline 症例が手術可能となる症例もあり期待される。
- 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<sup>13)</sup>。

#### 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。

局所進行例における除痛の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

表 1 局所進行膀胱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 <sup>1)</sup> (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 <sup>2)</sup> (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 <sup>3)</sup> (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 <sup>4)</sup> (1988)	N = 22 54 Gy + 5-FU ⇒ SMF 42 週	N = 21 SMF ⇒ SMF 32 週	0.02
FFCD/SFRO <sup>5)</sup> (2008)	N = 59 5FU + CDDP + 60 Gy ⇒ GEM 8.6 カ月	N = 60 GEM ⇒ GEM 13 カ月	0.03
ECOG-4201 <sup>6)</sup> (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 <sup>7)</sup> (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 <sup>8)</sup> (2013)	N = 38 Gem + Cap ⇒ 50.4 Gy + GEM SCAROP 13.4 カ月	N = 36 Gem + Cap ⇒ 50.4 Gy + Cap 15.2 カ月	0.012
	化学療法 ⇒ 化学放射線療法	化学療法	
Hammel <sup>9)</sup> (2013)	N = 133 GEM ± erlotinib ⇒ RT 50.4 Gy + Cap LAP07 15.3 カ月	N = 136 GEM ± erlotinib ⇒ GEM ± erlotinib 16.5 カ月	n.s.
	化学放射線療法	Best supportive care	
Shinchi <sup>10)</sup> (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: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) and the Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO)

総論

中枢神経

頭頸部

胸部

消化器

泌尿器

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<sup>11)</sup>、化学放射線療法では39~84%であった<sup>7, 10, 15)</sup>。

## 2 放射線治療

### 1 標的体積・リスク臓器

#### 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陽性のものを転移リンパ節とみなす。

#### 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<sup>14, 15)</sup>、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望ましい。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<sup>16)</sup>。

#### 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、日々の照射時刻を食事の影響がでないような設定にする。症例ごとのマージン設定が必要である。

#### リスク臓器

- 脊髄、胃・十二指腸（病変の位置によっては小腸・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未滿とする、両側腎のV18<30~35%、肝臓の平均線量30 Gy以下やV30<40%、胃、十二指腸は最大線量55 Gy以下、D30<45~55 Gyなどの基準がある<sup>17)</sup>。

### 2 放射線治療計画

- CT画像を用いた三次元治療計画を推奨する。X線シミュレータ、吸気呼気相や四次元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

- 三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

- 通常分割照射で総線量50~54 Gy、1回線量は1.8~2.0 Gyが頻用される。

### 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<sup>11)</sup>、予後延長効果は、RCTでも証明できなかった<sup>12)</sup>。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<sup>11)</sup>。

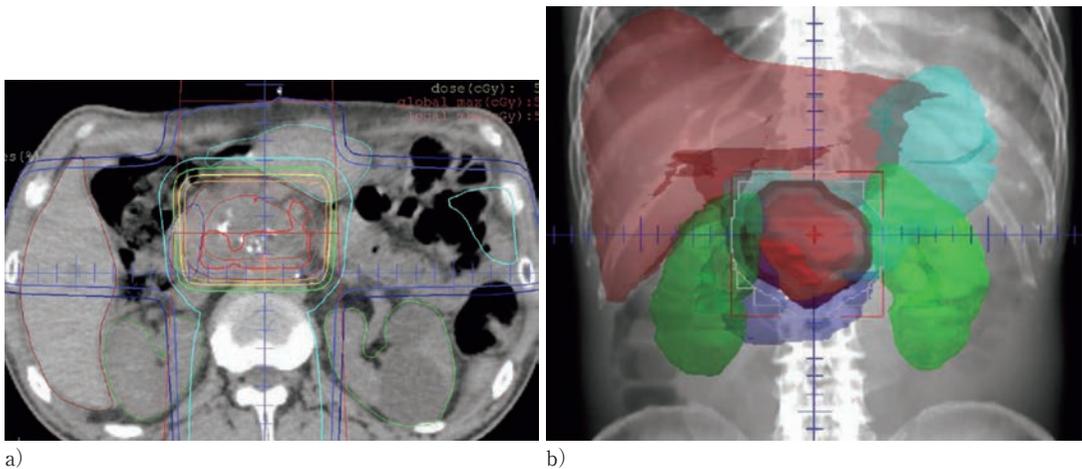


図1 上腸間膜動浸潤例 cT4N0M0

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。

## 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の重要性を示唆する報告もある<sup>18)</sup>。

## 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<sup>1,10)</sup>。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<sup>1-3,10)</sup>、GEM 併用化学放射線療法で11~16カ月<sup>6,7,15,18-20)</sup>、S-1 併用化学放射線療法で13~17カ月<sup>21,22)</sup>、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<sup>9)</sup>。近年の高精度放射線治療を用いた報告では SBRT で13.9~17.5カ月<sup>23-25)</sup>、IMRT で12~17.8カ月<sup>25,26)</sup>、粒子線治療 (炭素線治療、陽子線治療) で21.5~25.6カ月<sup>27,28)</sup> の報告がある。
- 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<sup>11)</sup>。また術前化学放射線でも MST 22.5カ月の報告がある<sup>12)</sup>。

## 4 合併症

### 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 Grade3 以上の有害事象の頻度が高く、消化管潰瘍・出血・狭窄や骨髄抑制をきたし、ときに致命的となることもあるので注意を要する<sup>1,6,7,11,20,22)</sup>。

## 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.
- 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.
- 3) Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. 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.
- 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.
- 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 FFCO/SFRO study. *Ann Oncol* 19 : 1592-1599, 2008.
- 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.
- 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.
- 8) Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, et al. Gemcitabine- based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP) : a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 14 : 317-326, 2013.
- 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.
- 10) Shinchi H, Takao S, Noma H, et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53 : 146-150, 2002.
- 11) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会編. 膵癌診療ガイドライン 2016年版, 金原出版, 2016.
- 12) Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y, et al. Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer : Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery. *Ann Surg Oncol* 26 : 1629-1636, 2019.
- 13) 木下平, 中郡聡夫, 上坂克彦, 他. WS-3-9 膵癌治療切除後の補助療法としての術中放射線治療 (IORT) の意義を問う RCT (肝胆膵領域における RCT の結果と今後の展望, ワークショップ (3), 第 110 回日本外科学会定期学術集会). *日外会誌* 111 : 161, 2010.
- 14) 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.
- 15) Yamazaki H, Nishiyama K, Koizumi M, et al. Concurrent chemoradiotherapy for advanced pancreatic cancer : 1,000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabine can be administered using limited-field radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 183 : 301-306, 2007.
- 16) 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>
- 17) NCCN Guidelines Pancreatic Adenocarcinoma. Bethesda, The National Comprehensive Cancer Network. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf)
- 18) Ogawa K, Ito Y, Hirokawa N, et al : Japanese Radiation Oncology Study Group Working Subgroup of Gastrointestinal Cancers. Concurrent Radiotherapy and Gemcitabine for Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma : Impact of Adjuvant Chemotherapy on Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83 : 559-565, 2012.
- 19) Shibuya K, Oya N, Fujii T, et al. Phase II study of radiation therapy combined with weekly low-dose gem-

- citabine for locally advanced, unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 34 : 115-119, 2011.
- 20) 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.
  - 21) 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.
  - 22) 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.
  - 23) Herman JM, Chang DT, Goodman KA, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 121 : 1128-37, 2015.
  - 24) Petrelli F, Comito T, Ghidini A, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer : A Systematic Review and Pooled Analysis of 19 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97 : 313-322, 2017.
  - 25) Tchelebi LT, Lehrer EJ, Trifiletti DM, et al. Conventionally fractionated radiation therapy versus stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer (CRiSP) : An international systematic review and meta-analysis. *Cancer* 126 : 2120-2131, 2020.
  - 26) Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, et al. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 94 : 755-65, 2016.
  - 27) Kawashiro S, Yamada S, Okamoto M, et al. Multi-institutional Study of Carbon-ion Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer : Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study 1403 Pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 101 : 1212-1221, 2018.
  - 28) Hiroshima Y, Fukumitsu N, Saito T, et al. Concurrent chemoradiotherapy using proton beams for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 136 : 37-43, 2019.