

血液・リンパ・皮膚・骨・軟部

▶ 非ホジキンリンパ腫

- 比較的低線量における晩期有害事象を追記した。
- 再発例・薬剤耐性例に関する ILROG ガイドラインを追加した。

▶ 骨髄腫

- 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版との整合性を考慮し、造血幹細胞移植の前処置としての全身照射の意義を明確化した。
- 孤立性形質細胞腫に対する根治照射後の維持化学療法に関する記載を変更した。

▶ 皮膚癌

- 電子線の線量処方に関する記載を変更した。
- 疾患別の CTV 設定法を詳細に記載した。
- 頭皮の血管肉腫の照射方法を記載した。
- 免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬との併用に関する記載を追加した。

▶ 骨軟部腫瘍の重粒子線治療

- 2016 年 4 月から公的保険適用となった「限局した切除非適応骨軟部腫瘍」の定義を記載した。
- 切除非適応骨軟部については、2018 年 4 月に陽子線治療も公的保険適用となった。

I ホジキンリンパ腫

1 放射線療法の意義と適応

- 放射線療法は、ホジキンリンパ腫に対して、単独で最も局所制御効果の高い治療法である。
- ホジキンリンパ腫は、古典的 HL (classical Hodgkin lymphoma : CHL) と結節性リンパ球優位型 HL (nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma : NLP HL) に大別される。現在においては、原則的にすべての CHL で化学療法が施行される。ただし、限局期 NLP HL では放射線療法単独が標準的である。
- I・II期の限局期とⅢ・Ⅳの進行期に分けられ、限局期はリスク因子のない favorable 群とリスク因子のある unfavorable 群に分かれる。リスク因子は、提唱者ごとにわずかに異なる (表 1)。
- 限局期では、化学療法後に放射線療法が施行されるのが標準的である。
- 進行期では、5~10 cm 以上の巨大病変存在部、化学療法後の病変残存部などに放射線療法が施行されるのが標準的である。

放射線療法の施行により無増悪生存割合は向上するが、全生存割合は向上しないとされてきた。しかし、近年の限局期のホジキンリンパ腫のシステマティックレビューによると、化学療法 + 放射線治療の併用療法で化学療法単独に比較して全生存割合が向上するとされた¹⁾。

2 放射線治療

1 標的体積・リスク臓器

- ホジキンリンパ腫の標的体積に関する考え方はこの 10 年間で大きく変わった。当ガイドラインでは、近年定義された involved node radiation therapy (INRT)²⁾ と involved site radiation therapy (ISRT)³⁾ を詳細に記載し、従来の照射概念に関しては表 2 のみで言及する。
- ISRT および INRT では、いずれも CT での計画を前提とし、化学療法前に病変が存在したリン

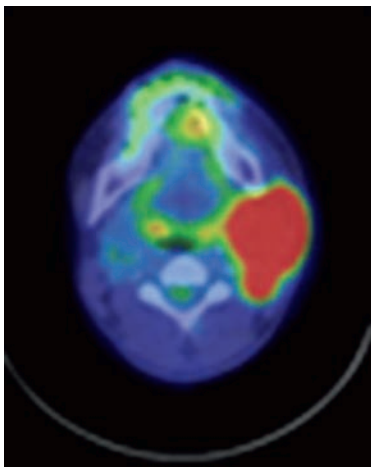
表 1 限局期ホジキンリンパ腫のリスク因子

GHSG	EORTC	NCCN	NCIC
巨大縦隔腫瘍 (胸郭横径比>1/3)	巨大縦隔腫瘍 (胸郭横径比>0.35)	巨大縦隔腫瘍 (胸郭横径比>1/3)	巨大縦隔腫瘍 (胸郭横径比>1/3)
		腫瘍サイズ>10 cm	腫瘍サイズ>10 cm
			MC または LD
	年齢>50 歳		年齢>40 歳
1 個以上の節外病変			
ESR>50 (A) または>30 (B)	ESR>50 (A) または>30 (B)	ESR>50 (A)	ESR>50
3 カ所以上のリンパ節領域病変	4 カ所以上のリンパ節領域病変	4 カ所以上のリンパ節領域病変	4 カ所以上のリンパ節領域病変

GHSG : German Hodgkin Study Group, EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer, NCCN : National Comprehensive Cancer Network, NCIC : National Cancer Institute Canada, ESR : erythrocyte sedimentation rate, MC : mixed cellularity, LD : Lymphocyte depletion

表2 ホジキンリンパ腫で用いられる放射線治療照射野の基本概念

照射野	基本的概念
Involved field irradiation (IFRT)	治療開始前に病変が存在した領域への放射線治療。
Extended field irradiation (EFRT)	複数の病変存在領域と病変非存在領域を放射線治療する。上半身ではマントル照射，下半身では逆Y字照射となる。
Total lymphoid irradiation (TLI)	マントル照射と逆Y字照射の組み合わせ。現在でも幹細胞移植の前処置として行われる。
Subtotal nodal irradiation (STNI)	マントル照射と腹部傍大動脈照射+脾臓照射を組み合わせたもの。TLI から骨盤照射を除いた照射野。
Involved node irradiation (INRT)	化学療法施行前の腫瘍部を GTV とし， マージンをつけて CTV とする。化学療法開始前の照射体位での FDG-PET を要する。
Involved site irradiation (ISRT)	化学療法施行前の腫瘍部を GTV とし， マージンをつけて CTV とする。化学療法開始前に行われた検査の種類により CTV の大きさを変える。



上頸部原発 I 期 MCHL



ISRT と IFRT の相違

図1 上頸部原発 I 期 MC (mixed cellularity) における ISRT と IFRT の相違

パ節または腫瘍のみを標的体積とする (図1)。

- ISRT と INRT の違いは，治療開始前に施行した診断手段の精度によるものである。INRT では

放射線照射時の体位で撮影した FDG-PET/CT を必要とする。ISRT では、治療開始前の診断画像が存在しないことも想定されるため、INRT に比較して CTV の設定範囲が広めになる。

- ISRT 単独で治療される場合には、生検などが施行される前の腫瘍体積が GTV となる。
- ISRT が化学療法後に施行される場合には、化学療法施行後の残存腫瘍体積が GTV 化学療法後となり、これは CTV に必ず含める。
- 化学療法後の ISRT においては、放射線治療計画用 CT に化学療法施行前の腫瘍体積 (GTV 化学療法前) を写し込み、その範囲から、肺、骨、筋肉など病変に冒されていなかったと考えられる領域を引いたものが CTV となる。
- 縦隔の巨大腫瘍、傍大動脈リンパ節などで化学療法前に肺野や後腹膜に腫瘍が圧排性に発育していた場合には、退縮した腫瘍部のみを CTV とする。化学療法前に腫瘍と接していた肺野や後腹膜は CTV から除く。
- しかし、前縦隔腫瘍が前胸壁に直接浸潤していた場合は、前胸壁の浸潤部位は CTV に含める。
- 頭尾側方向・腹背方向には、化学療法治療開始前の病変をカバーするように CTV (緑) を設定する (図 2)。左の肺野に突出していた病変は退縮したので、肺被ばくを抑えるため化学療法終了後の病変がカバーできるように CTV を設定する。しかし、初診時左胸腔壁側胸膜の浸潤が疑われるので、そこは CTV に含める。壁側胸膜浸潤部位の CTV (黄) は、前方 1 門の電子線照射を行い、肺被ばくを抑える。
- CTV が 5 cm 以上の間隔で離れて存在する場合は、それぞれ別々の照射野を設定する。
- CTV に internal margin と set-up margin を追加して PTV を設定して照射法を決定する。照射部位によりマージンは異なる。固定具 (シエル) を用いる頸部では 5 mm 程度、呼吸運動などの影響が大きい胸腹部では ITV が大きく、マージンが 2 cm となることもあり、個々の症例および施設により決定すべきである。
- 照射部位ごとに OAR は異なるが、OAR の線量は DVH で評価されるべきである。
- 限局期 NPLHL では、ISRT 単独で治療されるが、その他の場合は先行する化学療法に引き続き ISRT が施行される。

2 エネルギー・照射法

- 病変の深さによって、4~15 MV の高エネルギー X 線が使用される。
- ITV が大きな部位では、被ばく範囲を限局させるために息止め照射などを考慮することもある。

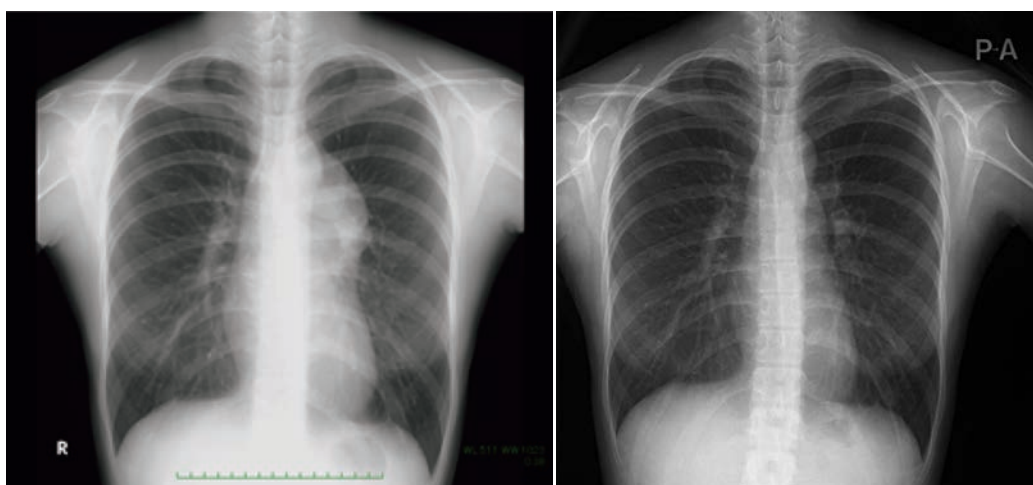
冠動脈線量を低下させるためなどに、IMRT が推奨されることがある。しかし、肺の低線量域が増加するため、肺障害性のあるプレオマイシンにさらされた肺機能の低下をきたす可能性もあり、注意深い適応の決定が重要である。

3 線量分割

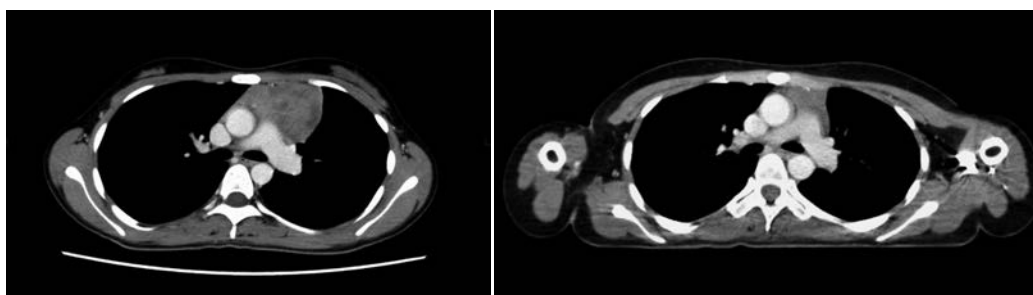
- リスク因子の有無で、化学療法サイクル数と放射線治療の線量が決定される。放射線感受性が高い疾患であるため、一回線量としては 1.5~2 Gy が用いられる。

過去には通常分割で 40 Gy 以上の線量が投与されたこともあるが、現在は 30 Gy で十分であるとされている。化学療法後の残存病変などの治療抵抗性病変には 36 Gy~40 Gy が照射されることがある。

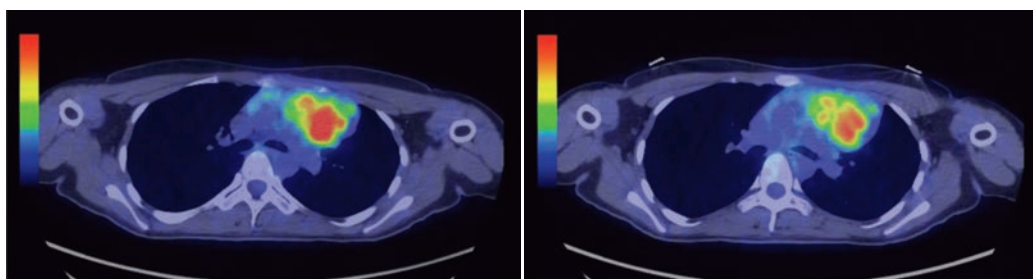
- 限局期 Favorable 群では、2~4 サイクルの ABVD 後に、20~30 Gy/10~15 回/2~3 週の ISRT を施行する。



縦隔原発 NS 化学療法前後胸部レントゲン



化学療法前後胸部造影 CT



化学療法前 PET/CT



PTV の設定

図 2 縦隔原発 NS (nodular sclerosis) の放射線治療計画

- 限局期 Unfavorable 群では、4～6 サイクルの ABVD 後に、30 Gy/15 回/3 週の ISRT を施行する。
- 進行期では ABVD 6～8 サイクルを施行し、その後、初診時 10 cm 以上の巨大腫瘍に 30 Gy/15 回の ISRT を施行する。化学療法後の残存病変は、CT で残存陰影部分のみを GTV=CTV として set-up margin および internal margin を考慮して PTV を設定する。治療抵抗性と考えられるため、高めの線量で 36～40 Gy/18～20 回程度照射する。
- 化学療法の終了後および放射線治療を含めた全治療終了後には、FDG-PET を施行することが推奨される。
- 化学療法終了時の FDG-PET で集積の消失をみても、放射線治療を省略すると無増悪生存割合は低下する⁴⁾。

4 併用療法

- 化学療法として最もよく用いられるのは ABVD（ドキソルビシン+ブレオマイシン+ビンブラスチン+ダカルバジン）療法である。
- B 細胞性リンパ腫である NLP HL は限局期で診断されることが大部分であり、ISRT のみで治療される。進行期では、ABVD が施行されることが多いが、リツキシマブ単独ないしはリツキシマブ+化学療法で治療されることもある。
- Brentuximab vedotin（アドセトリス）はホジキンリンパ腫が発現する CD30 に対する単クローン抗体に抗がん剤を結合させた治療薬であるが、再発難治性ホジキンリンパ腫に有効である。同様に免疫チェックポイント阻害剤の Nivolumab なども再発性ホジキンリンパ腫に有効であるが、そのホジキンリンパ腫の一次治療における位置づけは確立されていない。

3 標準的な治療成績

- 限局期 Favorable 群では、化学療法と放射線療法の併用により 90～95% の 5 年無再発生存率が得られ、5 年生存率は 95% 以上である。限局期 Unfavorable 群では、5 年無再発生存率は 85～90%、5 年生存率は 90～95% である。
- 進行期 HL の予後因子としては、International Prognostic Score⁵⁾ が知られており、それにより予後が異なる（表 3）。

表 3 進行期ホジキンリンパ腫の IPS

リスク因子数	5 年無増悪生存割合
0	84%
1	77%
2	67%
3	60%
4	51%
5 ⁺	42%

リスク因子

Albumin<4 g/dl, Hgb<10.5 g/dl, 男性, 年齢 45 歳以上, IV 期, 白血球増多 (15000 以上), リンパ球減少 (白血球の 8% 未満, またはリンパ球数 600 未満)

4 合併症

1 急性期有害事象

- 当該照射部位における粘膜炎や皮膚反応等がみられる。照射線量がそれほど多くないため、問題となることは少ない。

2 晩期有害事象

- 晩期有害事象として最も重要なものは、二次発がんと心血管障害であり、15～20年生存率がそれにより15%以上低下するとされる。治癒可能性の高い限局期については、必要最小限の化学療法を用い、照射野を絞り込み、総線量を必要最小限とする放射線治療により、これらを予防することが重要である⁶⁾。
- 肺癌や乳癌等の固形癌の発生および心血管障害（主に虚血性心疾患）は10年以降にみられ、治療終了後20年以降もその影響が続くことが知られている。若年女性では、乳房被ばくを避けるため、可能であれば腋窩照射を避けるべきである。
- 頸部では、味覚障害、唾液分泌障害、甲状腺機能低下等がみられる。ABVD療法と下頸部照射を行うと、半数程度の症例で甲状腺機能低下症がみられる。
- 胸部では、ABVDのブレオマイシンによる肺線維症発生が増加、増悪する可能性がある。
- 骨盤照射を施行した場合、造精能および卵巣機能は低下または廃絶する。

参考文献

- 1) Herbst C, Rehan FA, Brillant C, et al. Combined modality treatment improves tumor control and overall survival in patients with early stage Hodgkin's lymphoma : a systematic review. *Haematologica* 95 : 494-500, 2010.
- 2) Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma : Concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 79 : 270-277, 2006.
- 3) Specht L, Yahalom J, Illidge TM, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma : Field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89 : 854-862, 2014.
- 4) Raemaekers JMM, Andre MPE, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse : clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 32 : 1188-1194, 2014.
- 5) Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Eng J Med* 339 : 1506-1514, 1998.
- 6) Hoppe RT. Hodgkin's disease : complications of therapy and excess mortality. *Ann Oncol* 8 : 115-118, 1997.

II 非ホジキンリンパ腫

1 放射線療法の意義と適応

- WHO分類と予後予測指標別に治療方針が異なる¹⁾。予後予測指標として、国際予後予測指標 International Prognostic Index (IPI) 等が広く用いられている（表1）。

予後因子である「年齢・LDH値・Performance status (Zubrod)・Ann Arbor病期・節外病巣数」の点数化により4段階のグループに分けられる。

表 1 国際予後予測指標 International Prognostic Index (IPI)

prognostic factor					
Age		LDH	Performance status	Stage	No. of Extranodal site
60 歳以下 =0		正常値=0	0~1=0	I / II=0	0~1 =0
60 歳超える=1		高値 =1	2~4=1	Ⅲ/Ⅳ=1	2 以上 =1
risk group					
0~1		2	3	4~5	
Low	Low-Intermediate	High Intermediate		High	

表 2 放射線腫瘍医が担当することが多い節性非ホジキンリンパ腫と放射線療法の役割

WHO 分類		限局期	進行期
低悪性度	濾胞性リンパ腫 Grade1, 2 辺縁帯 B 細胞リンパ腫	根治的放射線治療	緩和的放射線治療
	濾胞性リンパ腫 Grade3 マンテル細胞リンパ腫	薬物療法後の地固め	薬物療法後の地固め放射線療法
中高悪性度	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	放射線治療	大量薬物療法 + 造血幹細胞移植の 前処置として全身照射
	未分化大細胞リンパ腫	(相対的適応)	緩和的放射線治療
	末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定		
高悪性度		薬物療法後の地固め放射線治療 (予防的全脳照射)	
	前駆 B/T リンパ芽球性リンパ腫 バーキットリンパ腫	大量薬物療法 + 造血幹細胞移植の前処置として全身照射	
		緩和的放射線治療	

- 病理分類と予後予測指標に応じて、放射線治療の役割・適応は、1) 根治、2) 予防（補助・地固め）、3) 救済、4) 緩和、5) 移植前後治療に分かれる¹⁻³⁾（表 2）。リンパ領域は病期決定と放射線治療の適応判断に用いられる。

病期分類は Lugano 分類を用いることになった。放射線療法の適応である限局期とは、Stage I, contiguous Stage II である。contiguous Stage II とは「1 節外性病変と隣接する 1 リンパ節領域もしくは連続する 2 リンパ節領域」を示し、一連の照射野で放射線療法が可能な病期を意味する。UICC-2009, AJCC-7th 以降は、節外性リンパ腫の Stage II の規定が Ann Arbor 分類と異なるので注意を要する。リンパ節領域は、Kaplan のリンパ節領域定義を修正した AJCC 規定を用いることが一般的である。

1 根治的治療

- 限局期の低悪性度（indolent）リンパ腫に対しては、放射線治療単独により治癒もしくは長期間の寛解が得られる^{4,5)}。辺縁帯 B 細胞リンパ腫：節外性粘膜関連リンパ組織型（MALT リンパ腫）や、低悪性度濾胞性リンパ腫に対する根治的放射線治療が挙げられる。

2 予防的治療（補助・地固め）

- 限局期の中高悪性度（aggressive）リンパ腫に対しては、薬物療法（化学療法 +/- 抗体療法：

CHOP+/-R：シクロホスファミド，ハイドロキシドキシソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン，リツキシマブ，3～6 サイクル）で寛解を目指し，病巣の局所制御を確実にする地固め目的で補助放射線療法を用いる場合がある^{2,3,6-9)}。

代表的な例は，びまん性大細胞性 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）や末梢性 T 細胞リンパ腫に対する薬物放射線順次併用療法が挙げられる（ECOG-1418・SWOG8736・SWOG0014）。短期間の薬物療法では，遅発性の遠隔再発が認められる例があるので，後述の予後因子別に薬物療法の強度を適切に判断する必要がある（SWOG8736）。放射線治療の有効性を認めた臨床試験（MINT trial, UNFOLDER trial）が報告されている。

- 総合的に全治療毒性を考慮すると，予後予測指標が Low/Low-intermediate である限局期 aggressive/non-bulky リンパ腫に対しては，短期間薬物療法+補助放射線療法が推奨される。予後予測指標が High-intermediate/High である限局期 aggressive/bulky リンパ腫に対しては，フルコースの薬物療法（+/-補助放射線療法）が推奨される。特に Bulky（7.5 cm 以上）病巣や，薬物治療の反応が不良な症例や，骨病巣への放射線療法は無増悪生存率の向上に寄与する⁹⁾。
- 進行期の中高悪性度リンパ腫における大量薬物療法を用いた造血幹細胞移植の前処置として全身照射が用いられることがある。中枢神経再燃が高頻度であるリンパ芽球型やバーキットリンパ腫などでは，血液脳関門を通過しにくい薬物療法を補うために予防的全脳照射が行われる。

3 救済治療

- 進行期の中高悪性度リンパ腫において，放射線療法は薬物療法後の残存病巣や Bulky 病巣への救済治療としてしばしば用いられる¹⁰⁾。

4 緩和治療

- 緩和的放射線療法は，病理分類によらず，神経系への浸潤・気道狭窄や上大静脈閉塞などの腫瘍による圧迫症状・骨病変の疼痛などを緩和するために用いられる。近年は低線量緩和放射線療法 2 Gy×2 回の有用性も報じられている¹¹⁾。

5 移植前治療

- 造血器幹細胞移植の前処置として，全身照射・全リンパ系照射が行われるが，照射方法に関して施設間格差が大きい¹²⁾。また，救済化学療法に感受性のある再発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対して自家造血幹細胞移植併用大量化学療法（high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation：HDC/AHSCT）が行われるが，HDC/AHSCT 前または後に再発病巣局所に対する救済または地固めの放射線療法は治療成績を改善することが示唆されている⁹⁾。

2 放射線治療

1 放射線治療計画 CT に必要な画像取得条件と診断画像の放射線治療計画への利用に関する推奨

放射線治療計画は，固定具を用いて，少なくとも 3～5 mm 厚以下で，造影剤を用いて撮像した CT が推奨される。病期決定および薬物療法効果判定のための診断用の CT や PET-CT は，放射線治療計画に利用することを考慮して，空間座標系を統一し，放射線療法の固定具を用いて同一体位にて撮影し，自動的に image fusion することが望ましい。胸部・上腹部では，四次元 CT が有用である²⁾。

2 標的体積・リスク臓器

GTV：放射線療法単独の場合は、画像や触視診で確認できる腫瘍体積であり、固形がんと同じである。薬物療法併用例では、治療開始前もしくは最大進展を示す画像を参照し、GTV 化学療法前を治療計画 CT 画像上に入力 (image fusion) する。節性病巣の画像診断基準は、「短径が 1 cm 以上のリンパ節腫大」を指す。薬物療法後の残存体積 GTV 化学療法後も治療計画 CT 画像上に入力する²⁾。

CTV：GTV および周辺の微視的進展範囲を基準としてリンパ系組織の解剖を考慮して設定する。リスク臓器の耐容線量とのバランス、WHO 分類、予後予測指標や薬物療法の効果を考慮して CTV を調整する (表 3)。長期生存可能例が多いので遅発性放射線毒性を十分考慮し、リスク臓器の被ばく線量に配慮して、CTV を修正する場合がある²⁾。

国際リンパ腫放射線腫瘍グループ (International Lymphoma Radiation Oncology Group : IL-ROG) は、13 のガイドラインを出版し、aggressive lymphomas では、薬物療法前の診断画像と放射線治療計画 CT 画像のずれを考慮して、治療開始前の病巣体積に適切なマージンを設定することを許容した「病変部位放射線療法 (involved-site radiation therapy : ISRT)」を修正標的体積の概念として提唱した。

濾胞性リンパ腫などに対する根治的放射線治療における標的体積：微小病巣進展範囲が含まれるように、CTV には GTV と近傍のリンパ節を含める。

濾胞性リンパ腫に対しては、IFRT を縮小した extended ISRT (CTV として隣接するリンパ節や臓器を含める) が提唱している。

補助的 (地固め) 放射線療法における標的体積決定方法：ISRT の CTV には、GTV と画像のずれや情報不足などを総合的に配慮したマージンを含める²⁾。具体的な数値は、症例個別に異なるので提示されていない。

ISRT を理解しやすい例として、以下に薬物療法後に病巣が残存した場合について、設定手順を記載するので参照されたい (図 1, 2)。

PTV：CTV から、呼吸性移動や患者固定の再現性誤差などに配慮した PTV を設定する。PTV が 95~107% 等線量曲線に含まれることが推奨される。

表 3 病期別の標的体積の違いと放射線治療計画に必要な診断画像

病期	INRT	ISRT	IFRT
臨床的標的体積 (CTV)	限局期 薬物療法前の病巣体積のみ	薬物療法前の病巣体積 + 総合的配慮によるマージン	病巣のあるリンパ節領域と進展予測範囲
	進行期 薬物療法後の残存病変リンパ節のみ	薬物療法後の残存病変リンパ節のみ	規定なし
放射線治療計画に必要な診断画像	薬物療法前から診断画像を放射線治療体位で撮像することが必須	薬物療法前から診断画像を放射線治療体位で撮像することを推奨する 放射線治療体位で撮像不可の場合はマージンを設定する	規定なし 元来は X 線写真で設定する

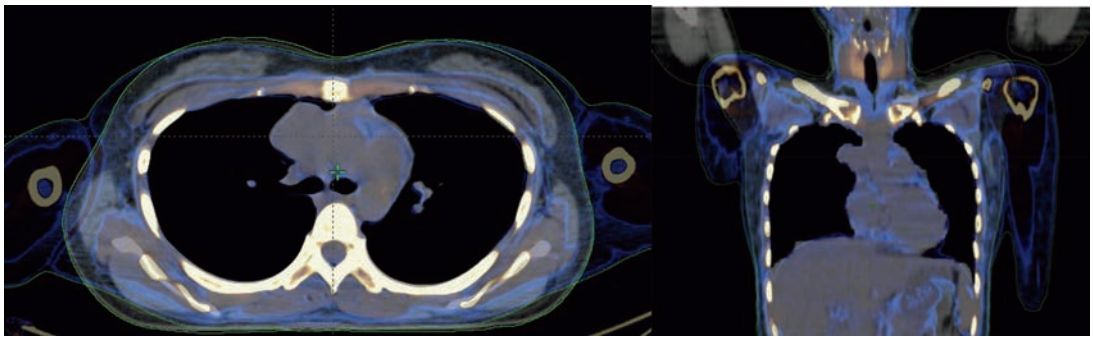


図 1-a

薬物療法後の PET/CT における両上肢の位置が放射線治療体位と異なる場合でも、薬物療法後の CT 画像（青）を放射線治療計画 CT 画像（白）に重ねあわせることで、FDG が集積する残存腫瘍の範囲を確認することが可能である。

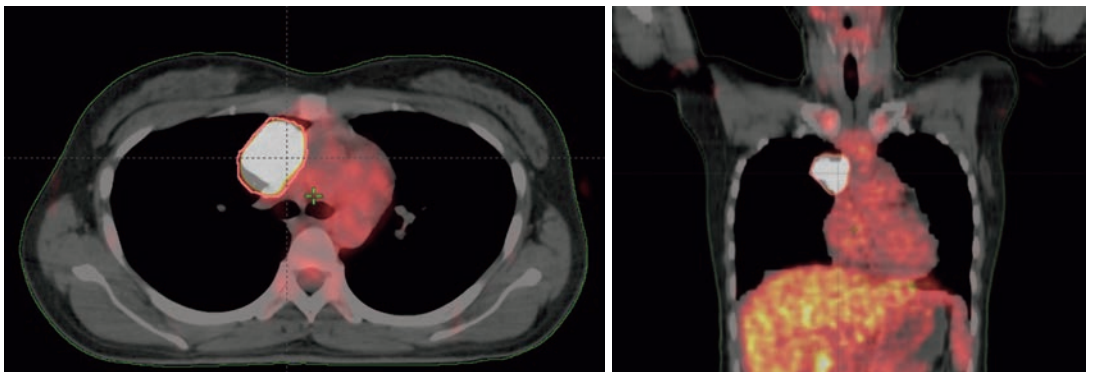


図 1-b

薬物療法後の PET/CT 画像における FDG-PET 集積を参考（重ねあわせて）にして、治療計画 CT 上に薬物療法後の GTV（桃）の輪郭を入力する。

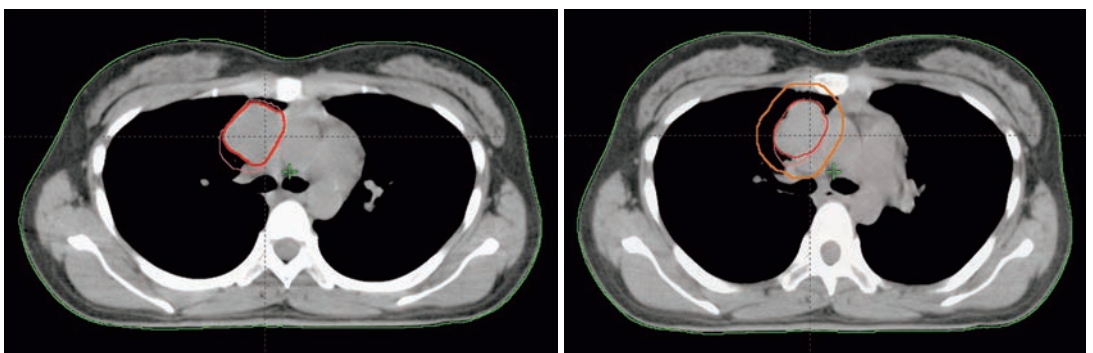


図 1-c

上記の薬物療法後の GTV（桃）を参照し、正常肺を削り、連続する非集積部陰影を含めて GTV（赤）の輪郭を囲む。GTV（赤）に三次元的に 1 cm のマージンをつけて CTV（橙）の輪郭を囲む。

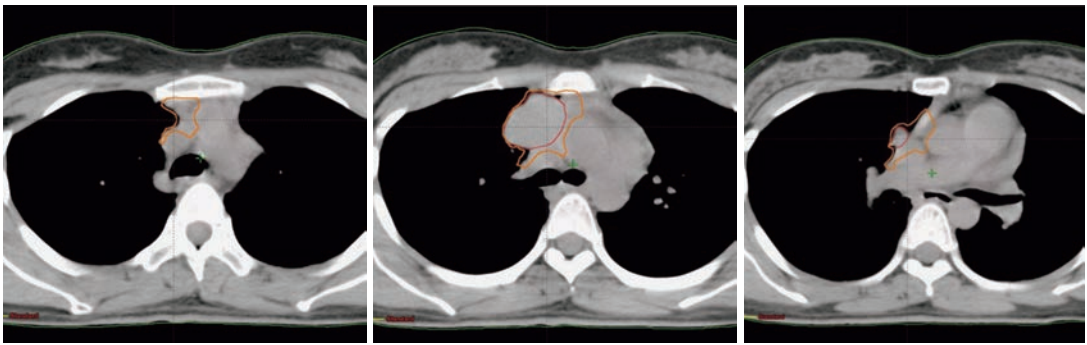


図 1-d

治療計画 CT 画像において、CTV（橙）から浸潤しない解剖学的構造（肺・心臓・骨・大血管）を削る。

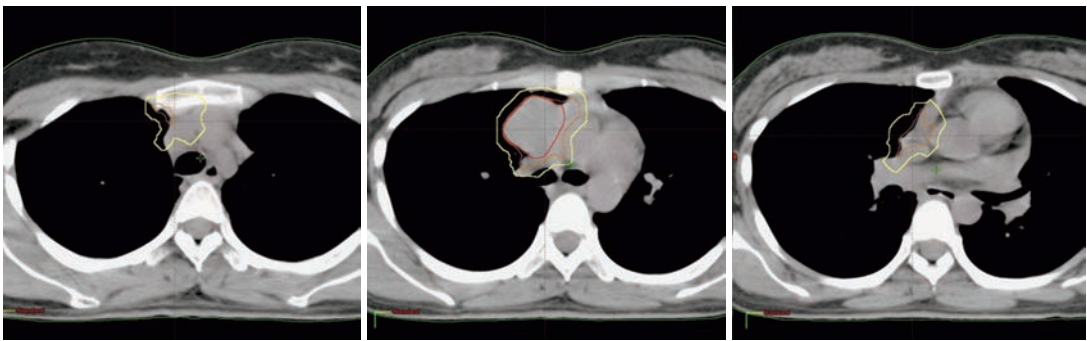


図 1-e

治療計画 CT 画像において、CTV（橙）に対して PTV（黄）を設定する。

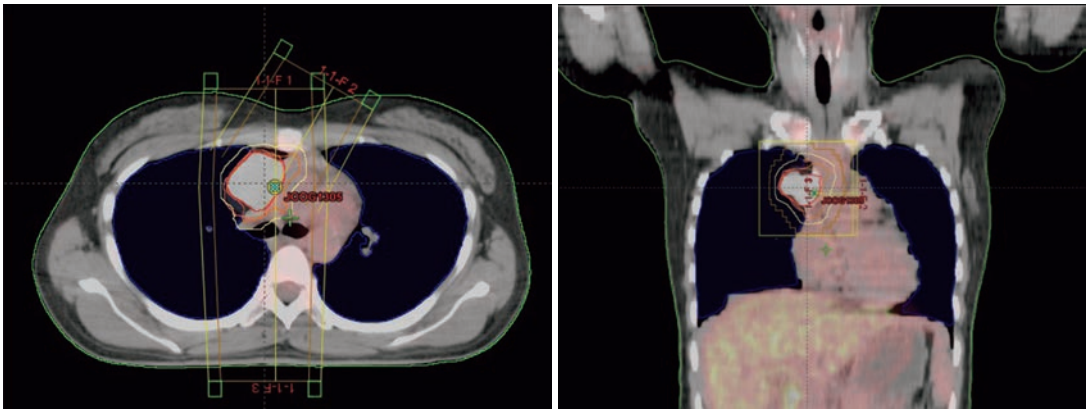


図 1-f 3 門照射の例

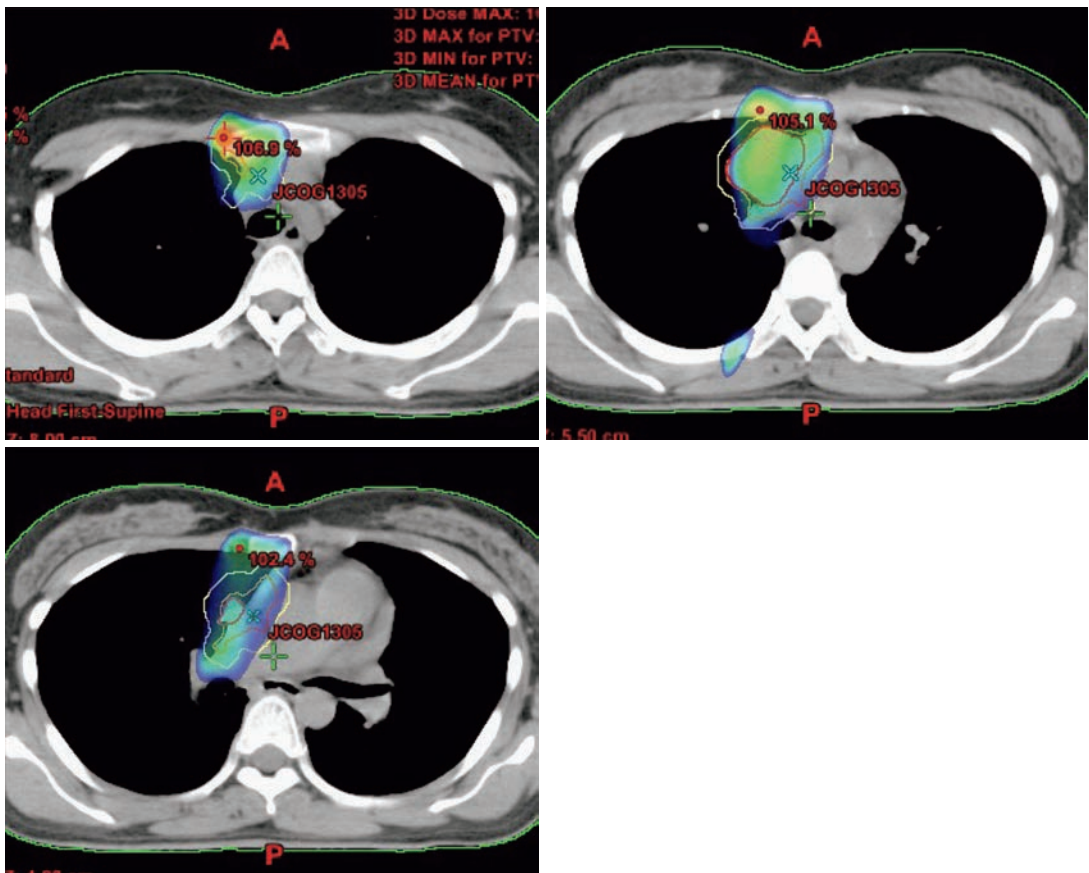


図 1-g 線量分布図の例

リスク臓器：リスク臓器は、病変の部位によってさまざまであるが、肺・心臓（冠状動脈・弁・心筋）・乳腺には特に注意を払う必要がある。

IMRT/VMAT が普及した今日、悪性リンパ腫の治療線量でも起こる唾液腺障害などの急性期放射線毒性がきわめて軽微となった。

予防的全脳照射：頭蓋骨から 10～20 mm の余裕をもち、眼球の赤道面より後方を十分に含め、尾側は第 2 頸椎のレベルまでを標的体積にすることが多い。マルチリーフコリメータを用いて水晶体・口腔等を保護して照射野を設定する。総線量 12～18 Gy が一般に用いられる。

3 エネルギー・照射法

- 適切なエネルギーを選択し、field-in-field 法や IMRT/VMAT を用いることが推奨される²⁾。

4 線量分割

- 英国の臨床試験により、限局期低悪性度リンパ腫に対しては、24 Gy/12 回/3 週（1 回線量 1.5～2 Gy）で十分であると判明した⁵⁾。

これまで 30 Gy/15 回/3～4 週（1 回線量 1.5～2 Gy）で十分とする幅広い合意があった⁴⁾。

- 限局期中高悪性度リンパ腫に対して R+/-CHOP 療法後に放射線療法を用いて CR 例では、30 Gy が適切である^{2,3,6-9)}。薬物療法抵抗性例の至適線量は不明であるが、一般に 50 Gy を超えて有用であったという報告はない。薬物療法が行えなかった場合は、45～55 Gy が適切であると

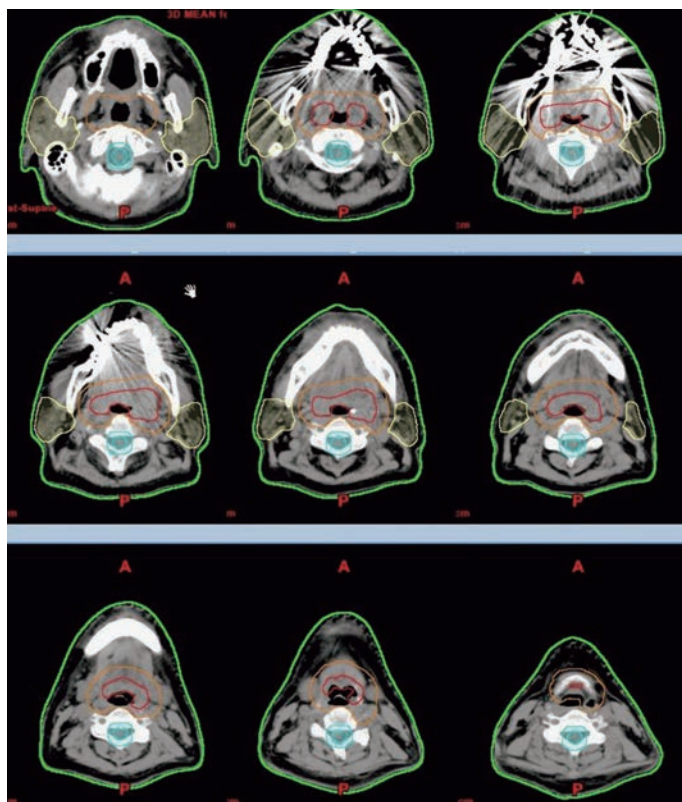


図 2-a ワルダイエル輪 stage I A
びまん性大細胞性 B 細胞性リンパ腫の標的体積とリスク臓器

報告されている。

5 併用療法

- 限局期低悪性度リンパ腫に対しては、初回治療において薬物療法併用の必要性についてコンセンサスがない。中高悪性度リンパ腫に対しては、CHOP+/-R 療法が標準薬物療法である。近年ではベンダムスチン+リツキシマブ療法も用いられるようになった。高悪性度リンパ腫や進行期症例に対しては、標準治療が確認されていない。WHO 分類別に薬物療法が研究されつつあり、多数の臨床試験が実施されている⁶⁻⁹⁾。

6 緩和照射

- 非ホジキンリンパ腫による症状の緩和には、通常 30 Gy 程度が用いられることが多いが、4 Gy/2 分割照射でも有効であることが報告されている¹⁰⁾。薬物療法抵抗性で緩和照射する場合は、30~50 Gy を要することもある。
- 髄外造血による脾腫は骨髓線維症や白血病で起こり、綿密に血液検査し、週間線量は 1.25 Gy 以下とすることが推奨される。一方で、リンパ腫での脾腫は腫瘍浸潤により、通常分割照射が行われる。

3 標準的な治療成績

- 限局期低悪性度リンパ腫に対する放射線療法単独の 5 年全生存率は 70~90% である^{1,4,5)}。限局

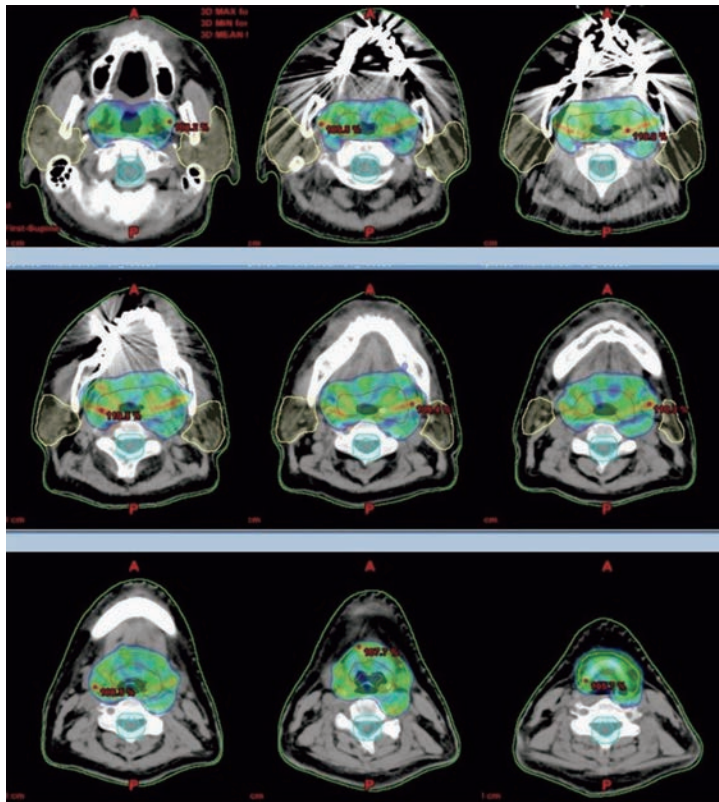


図 2-b VMAT 線量分布図

期中高悪性度リンパ腫の薬物療法と放射線療法の併用治療による5年全生存率は65～85%である⁶⁻⁹⁾。高悪性度リンパ腫や進行期例の薬物療法による5年全生存率は25～60%である^{1,3)}。

4 合併症

- 急性・晩期有害事象は照射部位により多様である。

急性期有害事象

- 薬物療法後に放射線治療を行う場合には、遷延する骨髄抑制による感染症・带状疱疹・重症粘膜炎・肺臓炎を認めることがある。放射線療法後に薬剤投与するとリコール現象が起こる場合がある。

晩期有害事象

- 長期生存例の解析により、リンパ腫の治癒に必要な比較的低い線量であっても、20年以降は結合組織の委縮や二次発がんや心臓毒性が増加することが明らかになった。若年例では、正常組織の被ばく線量や被ばく体積を可能な限り少なくすることが推奨される。照射範囲が比較的に広い場合は、放射線性脊髄症等に注意を要する。放射線性唾液腺障害は回復しがたく、齲歯予防のため口腔衛生管理が重要である。放射線性甲状腺機能低下症では、長期のホルモン補充療法を要する。冠動脈や大動脈弁・僧帽弁の遅発性毒性として心筋梗塞・心不全が挙げられる。アンスラサイクリン系薬剤投与後は、左心室への線量を抑える必要がある。

参考文献

- 1) Pathology and genetics of Tumors of haematopoietic and lymphoid tissue. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th edition). WHO/ IARC Classification of Tumours, Vol.2. Geneva, The World Health Organization, 2017
- 2) Illidge T, Specht L, Yahalom J, et al : International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 89 : 49-58, 2014.
- 3) Dabaja BS, Specht L, Yahalom J. Lymphoblastic Lymphoma : Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). Int J Radiat Oncol Biol Phys 102 : 508-514, 2018.
- 4) Brady JL, Binkley MS, Hajj C, et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by 18F-FDG PET-CT : a collaborative study by ILROG. Blood. 133 : 237-245, 2019.
- 5) Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT) : a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol 15 : 457-463, 2014.
- 6) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Eng J Med 339 : 21-26, 1998.
- 7) Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma : Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. J Clin Oncol 22 : 3032-3038, 2004.
- 8) Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al : Southwest Oncology Group. Phase II Study of Rituximab Plus Three Cycles of CHOP and Involved-Field Radiotherapy for Patients With Limited-Stage Aggressive B-cell Lymphoma : Southwest Oncology Group Study 0014. J Clin Oncol 26 : 2258-2263, 2008.
- 9) Pfreundschuh M, Murawski N, Ziepert M, et al. Radiotherapy (RT) to bulky (B) and extralymphatic (E) disease in combination with 6xR-CHOP-14 or R-CHOP-21 in young good-prognosis DLBCL patients : Results of the 2x2 randomized UNFOLDER trial of the DSHNHL/GLA. J Clin Oncol. 36 : 7574-7574, 2018.
- 10) Ng AK, Yahalom J, Goda JS, et al. Role of Radiation Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma : Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 100 : 652-669, 2018.
- 11) Haas RLM, Poortmans P, de Jong D, et al. Effective palliation by low dose local radiotherapy for recurrent and/ or chemotherapy refractory non-follicular lymphoma patients. Eur J Cancer. 41 : 1724-1730, 2005.
- 12) Wong JYC, Filippi AR, Dabaja BS, et al. Total Body Irradiation : Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 101 : 521-529, 2018.

Ⅲ 節外性リンパ腫

- 病理組織診断 (WHO 分類), 病期診断, 予後予測指標に応じて治療方針が決定されるが, 放射線治療の意義・適応, 方法, 成績, 合併症等は基本的には「非ホジキンリンパ腫」項目^② 311 頁参照に述べられているとおりである。
- 標的体積や線量の考え方も同様で, IFRT に代わって ISRT の概念が普及している^{1, 2, 3)}。
- ただし, 部位, 臓器によっては, 節性リンパ腫とは区別する必要がある^{2, 4)}, 臓器特異的な治療方法が必要な場合もある。
- 低悪性度リンパ腫 (indolent lymphoma) I 期の CTV は病変が存在している臓器全体が原則だが, 臓器の境界が明確でない場合は GTV, 臓器等に十分なマージンをつけた範囲とすることも多く, 特に周囲への浸潤が否定できない場合には注意が必要である。
- 中高悪性度リンパ腫 (aggressive lymphoma) では化学療法併用の ISRT が標準的になっている (ISRT : 「非ホジキンリンパ腫」参照)。
- ここでは, 代表的な節外性リンパ腫の限局期の放射線治療について, 臓器別に (さらに必要に応じて病理組織型別に) 述べるが, 各臓器の特異性が治療方針に影響している場合 (脳, 眼球, 精

巢等)と、各臓器に多い病理組織型の特徴が治療法決定に重要な場合(眼窩、甲状腺、胃、鼻等)があることにも注意が必要である(皮膚リンパ腫:「皮膚がん」参照)。

脳

1 放射線療法の意義と適応

- 大部分がびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) であるが、他臓器と異なり、R-CHOP ではなく、メトトレキサート (MTX) 大量療法を主体とする化学療法を先行後、放射線治療を実施するのが標準的である^{2,4,5)}。
- 全脳照射が原則で、局所への追加照射は評価が分かれている。化学療法単独治療の妥当性が示唆されたこともあるが⁶⁾、現状では、放射線治療も行うことが一般的である⁷⁾。

ただし、高齢者では、併用療法後に重篤な神経系有害事象が高率のため、化学療法単独治療を優先的に行う傾向もある⁸⁾。全身状態不良等で化学療法の実施が困難な例には放射線単独治療が行われる。なお、化学療法を実施可能でも、治療抵抗性で放射線治療に変更せざるを得ない場合もある。

2 放射線治療

1 標的体積・リスク臓器

GTV: 画像(造影 MRI)で確認できる腫瘍体積。

CTV

- 脳全体で、前方は眼球の後半まで(あるいはレンズの後方まで)、下方は第1または2頸椎レベルまで。眼球浸潤が疑われる場合の前方は眼球全体まで。
- 追加照射を行う場合の CTV は化学療法前または後の GTV に 5~10 mm のマージンを付加。

PTV: CTV に 5 mm 程度のマージンを付加。

リスク臓器: 脳(特に脳幹)、視神経、眼球、頭皮。

2 エネルギー・照射法

- リニアック X 線 (6~10 MV 程度)、左右対向 2 門で照射する。
- 追加照射を行う場合は多門照射、強度変調放射線治療 (IMRT, VMAT) 等を行う。

3 線量分割

- MTX 大量療法主体の化学療法後 CR 例では 23.4~30 Gy/13~15 回/2.5~3 週間、非 CR 例では、36~45 Gy/20~30 回/4~6 週間程度^{2,3)}。
- MTX の投与量、他の併用薬剤、効果判定、年齢等によって多少異なる見解がある。

化学療法後の非 CR 例で 36~45 Gy まで行う場合、全脳照射が原則だが、全脳照射 23.4~36 Gy 後に、照射野を局所主体に縮小する方法も行われている^{2,3)}。

- 放射線治療後に MTX 大量療法を行うと重篤な白質脳症が高率に発症するので、放射線治療を MTX 大量療法に先行すべきでない。

4 併用療法

- MTX 大量療法を主体とする化学療法。

③ 標準的な治療成績

- 生存期間中央値 30～60 カ月程度，5 年全生存率は 30～50% 前後の報告が多い。

④ 合併症

急性期有害事象

- 食欲低下，嘔気，頭痛，脱毛，皮膚炎，中耳炎。脱毛はほぼ必発である。
- 眼球全体を照射野に含める場合には結膜炎，ドライアイもみられる。

晩期有害事象

- 白質脳症，脳萎縮等に伴う高次脳機能低下。特に高齢者では重篤になる頻度が高い。
- 眼球全体を含める場合には白内障の頻度も高い。

眼窩（眼球を除く眼附属器等）

① 放射線療法の意義と適応

- 節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫：粘膜関連リンパ組織型（MZBCL-MALT）の場合，限局期であれば放射線単独治療が標準的で，良好な局所制御と長期的な生命予後が期待できる²⁻⁴⁾。
- 病変が局所に限局していて自覚症状が乏しい場合には，経過観察も選択肢の 1 つである。
- 部分的に DLBCL へ悪性転化した例では化学療法も考慮する。
- DLBCL の場合には，R-CHOP 等の化学療法を先行する。
- R-CHOP 3 コース後では放射線治療を行うが，6～8 コース後では放射線治療を行わない場合が多い。近年は化学療法単独例が増えている。

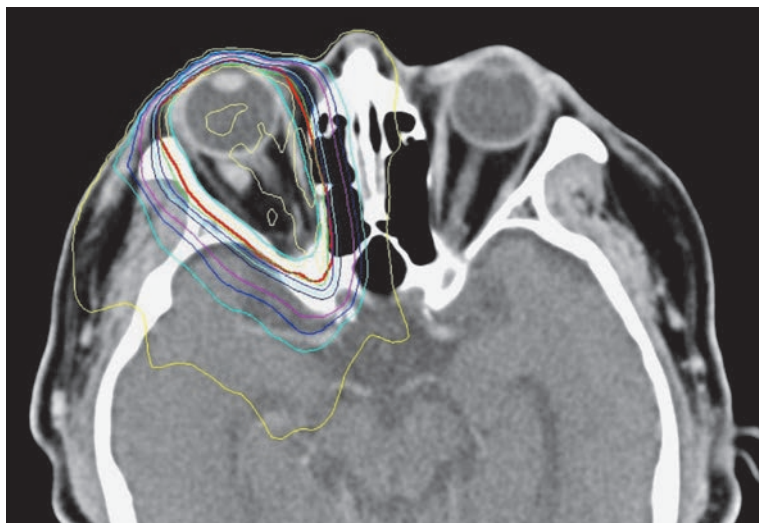


図 1 眼窩 MZBCL-MALT 放射線治療計画

② 放射線治療

① 標的体積・リスク臓器

GTV：画像（CT，MRI），肉眼等で確認できる腫瘍体積。

CTV

- MZBCL-MALT：GTV～患側の眼窩全体。ただし，結膜に限局している場合は結膜全体のみで可。
- DLBCL：GTV～患側の眼窩全体。リンパ節病変を伴うⅡ期では ISRT。

PTV：CTV に 5 mm 程度のマージンを付加。

リスク臓器：眼球（特に水晶体），視神経，涙腺，脳。

② エネルギー・照射法

- リニアック X 線（4～6 MV 程度）斜入 2 門，強度変調放射線治療（IMRT，VMAT），電子線等で照射する。
- 眼球結膜または眼瞼結膜の MZBCL-MALT では，電子線を使用することが多く，鉛コンタクトを併用することもある。

③ 線量分割

- MZBCL-MALT では，放射線治療単独で 24～30 Gy／12～20 回／2.5～4 週が標準的であるが，24 Gy で十分という報告も多い²⁻⁴⁾。
- DLBCL では，R-CHOP 等の化学療法後，CR なら 30 Gy／15～17 回／3～3.5 週，非 CR なら 40 Gy／20～22 回／4～4.5 週程度が一般的である。

④ 併用療法

- MZBCL-MALT では併用療法なし。
- DLBCL では R-CHOP 等の化学療法。

③ 標準的な治療成績

- MZBCL-MALT 限局期の 5 年，10 年局所制御率 90～100% 程度，5 年，10 年全生存率はそれぞれ 90～100%，75～95% 程度である。
- DLBCL 限局期は，他の一般的な DLBCL と同様（5 年全生存率 70～90% 程度）だが，臓器特異的なデータは乏しい。

④ 合併症

急性期有害事象

- 結膜炎，ドライアイ，皮膚炎，脱毛。ドライアイは持続する可能性がある。

晩期有害事象

- 白内障。水晶体の遮蔽で頻度は低下するが局所再発（特に結膜病変の場合）に注意が必要である。

甲状腺

① 放射線療法の意義と適応

- MZBCL-MALT の場合、限局期であれば放射線単独治療で、良好な局所制御と長期的な生命予後が期待できる²⁻⁴⁾。
- 橋本病等の甲状腺疾患がベースにあることが多く、非腫瘍性の腫大と腫瘍の境界、炎症性細胞と腫瘍細胞の区別が不明瞭な例もある。
- MALT から DLBCL へ部分的に悪性転化する例が比較的多く、その場合には化学療法も考慮する。DLBCL の場合には、R-CHOP 等の化学療法を先行する。R-CHOP 3 コース後では放射線治療を行うが、6~8 コース後では放射線治療を行わない場合が多い。

② 放射線治療

① 標的体積・リスク臓器

GTV：画像、肉眼、触診等で確認できる腫瘍体積。

CTV

- MZBCL-MALT；GTV～甲状腺全体。被膜外への浸潤が疑われる場合にはそれも含める。
- DLBCL；GTV～甲状腺全体。被膜外への浸潤が疑われる場合にはそれも含める。リンパ節病変を伴うⅡ期では ISRT。

PTV：CTV に 10 mm 程度のマージンを付加。

リスク臓器：甲状腺，食道，咽頭，脊髄。

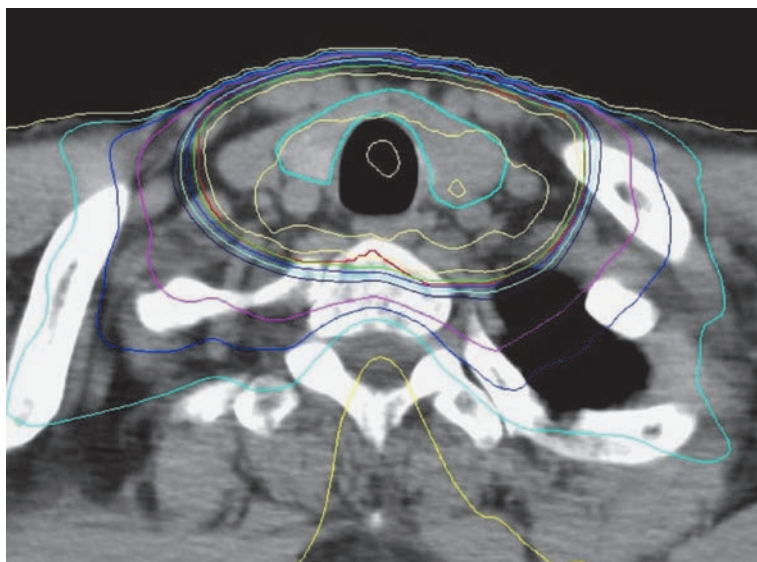


図2 甲状腺 MZBCL-MALT 放射線治療計画

2 エネルギー・照射法

- リニアック X 線（4～6 MV 程度）で、対向 2 門照射，多門の三次元原体照射，強度変調放射線治療（IMRT，VMAT）等で照射する。

3 線量分割

- MZBCL-MALT では、放射線治療単独で 24～30 Gy／12～20 回／2.5～4 週が標準的である。
- DLBCL では、R-CHOP 等の化学療法後，CR なら 30 Gy／15～17 回／3～3.5 週，非 CR なら 40 Gy／20～22 回／4～4.5 週程度が一般的である。

4 併用療法

- MZBCL-MALT では併用療法なし。
- DLBCL では R-CHOP 等の化学療法。

3 標準的な治療成績

- MZBCL-MALT 限局期の 5 年，10 年局所制御率 90～100% 程度，5 年，10 年全生存率は 80～100% 程度である。
- DLBCL 限局期の治療成績は，他の DLBCL と同様（5 年全生存率 70～90% 程度）だが，臓器特異的なデータは乏しい。

4 合併症

急性期有害事象：食道炎，皮膚炎，咽頭炎。

晩期有害事象：甲状腺機能低下。特に背景に橋本病等の甲状腺疾患がある場合には顕著になりやすい。

胃**1 放射線療法の意義と適応**

- MZBCL-MALT の場合，限局期（Lugano 分類）では，ヘリコバクタピロリ（HP）除菌無効例や HP 菌陰性例において放射線治療が標準的で^{2-4,9)}，良好な局所制御と長期的な生命予後が期待できる。
- 手術（胃全摘）は行わない傾向にある。
- 部分的に DLBCL への悪性転化がある例では化学療法も考慮する。
- DLBCL の場合には，化学療法 R-CHOP 3 コース後に放射線治療を行うことも選択肢であるが，R-CHOP 6～8 コースのみで放射線治療を行わない場合が多くなっている。

2 放射線治療**1 標的体積・リスク臓器**

GTV：画像，内視鏡等で確認できる腫瘍体積。

CTV：胃全体（食道吻門接合部～十二指腸球部まで，胃周囲リンパ節が腫大している場合はこれも含む）。

PTV：CTV に呼吸性移動，蠕動，拡張等も十分に考慮してマージンを付加。

- 治療計画 CT 撮像時および治療時は，空腹が推奨される。ただし，空腹時でも胃の大きさ，形状，位置，動き等が一定とは限らないので，4DCT，EPID，OBI，CBCT 等で ITV を十分に評価した上で十分なマージン（たとえば 10～20 mm）を付加し，さらに治療期間中も頻回に確認する必要がある。

リスク臓器：腎臓，肝臓，胃，小腸，結腸，心臓，肺，脊髄。

2 エネルギー・照射法

- リニアック X 線（10 MV 程度），多門の三次元原体照射，強度変調放射線治療（IMRT，VMAT）等で照射する。

3 線量分割

- MZBCL-MALT では，放射線治療単独で 30 Gy/15～20 回/3～4 週程度が標準的である。現状では，胃の MZBCL-MALT においては 30 Gy 未満でも制御可能という十分なデータはまだない。
- DLBCL では，R-CHOP 等の化学療法後，CR なら 30～36 Gy/15～20 回/3～4 週，非 CR なら 40 Gy/20～22 回/4～4.5 週程度が一般的である。

4 併用療法

- MZBCL-MALT では併用療法なし。
- DLBCL では R-CHOP 等の化学療法。

3 標準的な治療成績

- MZBCL-MALT（Ⅰ～Ⅱ期）の CR 率 95～100%，5 年局所制御率 90～100%，5 年全生存率 75～95% である。
- DLBCL の治療成績は他の DLBCL とほぼ同様（5 年全生存率 70～90% 程度）である。

4 合併症

急性期有害事象

- 食欲不振，嘔気，嘔吐，胃炎，皮膚炎。

晩期有害事象

- 胃潰瘍，腎障害，肝障害。胃癌（ただし，HP が原因と思われる）。

鼻腔，副鼻腔

1 放射線療法の意義と適応

- DLBCL の限局期の場合には，R-CHOP 等の化学療法を先行する。R-CHOP 3 コース後では放射線治療を行うが，6～8 コース後では放射線治療を行わない場合が多い。
- 節外性 NK/T 細胞リンパ腫鼻型（NKTCL）の場合には，放射線治療を最初から行うことの意義が大きく，放射線治療とプラチナ系製剤を用いた化学療法の同時併用が標準的に行われている^{4, 10, 11)}。

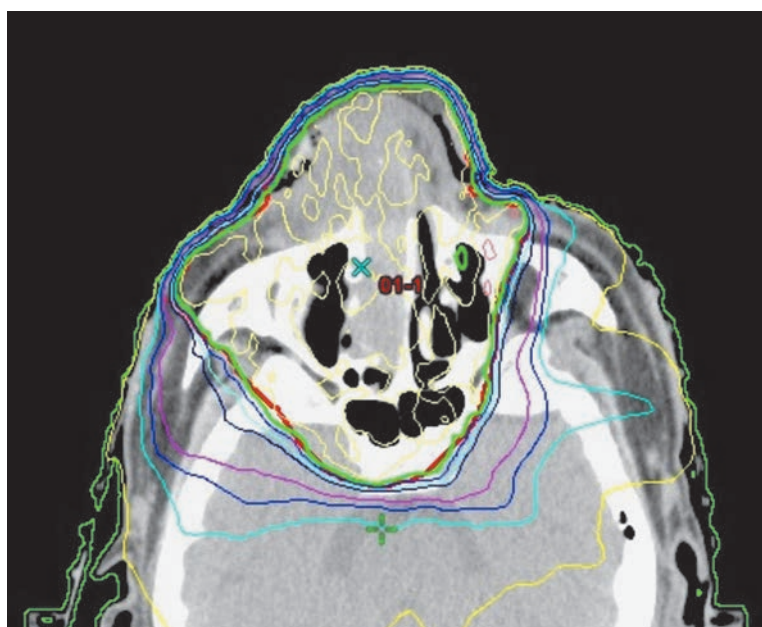


図3 鼻腔 NK-TCL 放射線治療計画

2 放射線治療

1 標的体積・リスク臓器

GTV：画像，内視鏡，肉眼，触診等で確認できる腫瘍体積。PET が有用である。

CTV

- DLBCL：GTV にマージンを付加した範囲。病巣のある鼻腔，副鼻腔全体を含める場合もある。
- NK-TCL：GTV にマージン 20 mm 程度を付加した範囲および GTV に隣接した範囲の鼻腔，副鼻腔，上咽頭を十分に含める。口蓋および上顎歯肉への進展にも留意する。リンパ節転移がない場合，リンパ節は含めない。

PTV：CTV に 5 mm 程度のマージンを付加。

リスク臓器：眼球（水晶体），視神経，脳（特に脳幹），鼻腔，口腔，耳下腺，皮膚。

2 エネルギー・照射法

- 病変の進展範囲にもよるが，リニアック X 線（4～6 MV 程度）で，多門の三次元原体照射，強度変調放射線治療（IMRT，VMAT）等で治療する。
- 皮膚浸潤例では適切なボーラスを使用する。
- 開口して舌を照射野から外す工夫をするのが望ましい。

3 線量分割

- DLBCL の場合では，R-CHOP 等の化学療法後，CR なら 30～36 Gy／15～20 回／3～4 週，非 CR なら 40 Gy／20～22 回／4～4.5 週程度が一般的である。
- NK-TCL では，プラチナ系製剤を用いた化学療法と同時併用（RT-2/3DeVIC 療法）で，50～50.4 Gy／25～28 回／5～5.5 週が本邦では標準的となっている。

4 併用療法

- DLBCL では R-CHOP 等の化学療法。NKTCL では白金製剤を含む DeVIC（デキサメタゾン，エトポシド，イホスマイド，カルボプラチン）等の多剤併用化学療法。

3 標準的な治療成績

- DLBCL の治療成績は他の DLBCL とほぼ同様（5 年全生存率 60～90% 程度）である。
- NKTCL はかつて予後不良であったが，近年では CR 率約 80%，5 年全生存率 70% 前後が報告されている¹¹⁾。

4 合併症

急性期有害事象：鼻腔・口腔粘膜炎，結膜炎，皮膚炎，脱毛。特に粘膜炎が重篤になりやすい。

晩期有害事象：白内障，網膜炎。

精巣

1 放射線療法の意義と適応

- 組織型は DLBCL が最も多く，診断と治療を兼ねた高位除睾術後に，限局期でも，6～8 コースの化学療法（R-CHOP 等）をまず行う。
- さらに，中枢神経と対側精巣に再発しやすいため，MTX 髄注，陰嚢（対側精巣）への放射線治療（予防照射）を行うことが多いが^{2-4, 12, 13)}，髄注の妥当性にはまだ議論がある。

2 放射線治療

1 標的体積・リスク臓器

GTV：画像，肉眼，触診等で確認できる腫瘍体積。高位除睾術後で化学療法後 CR 例では GTV は定義されない。

CTV：陰嚢全体。傍大動脈リンパ節±骨盤リンパ節に浸潤のあったⅡ期の場合，化学療法前の腫瘍床を含めることも選択肢であるが，フルコースの化学療法後 CR 例ではリンパ節への照射を省略することもある。

PTV：CTV に ITV，セットアップエラー等を十分に考慮したマージン（たとえば 10～20 mm）を付加する。

リスク臓器：精巣（対側），皮膚，肛門。リンパ節に照射する場合は腎臓，胃，小腸，結腸，脊髄。

2 エネルギー・照射法

- 病巣の厚みを考慮したエネルギーで，電子線前方 1 門，リニアック X 線（4 MV または 6 MV 程度），前後対向 2 門または斜入 2 門等で照射を行う。
- フロッグレグ位で，陰茎は挙上して腹壁に固定して可能な範囲で照射野から外し，陰嚢を発泡スチロール等の上に固定する^{2, 4)}。適宜ボラスの使用も考慮する。

なお，抗癌薬の髄注の有効性を期待して予防的全脳照射は行わないという報告が増えている。

3 線量分割

- 腫瘍摘出後、フルコースの R-CHOP 等の化学療法後に、陰嚢に予防照射を行う場合は、30 Gy／15～20 回／3～4 週程度（総線量 25～36 Gy）が標準的である。
- II 期でリンパ節に照射する場合は 30～36 Gy／15～20 回／3～4 週程度が報告されている。

4 併用療法

- DLBCL では R-CHOP 等の化学療法。

3 標準的な治療成績

- 5 年全生存率 60～85% 程度の報告が認められる。

4 合併症

急性期有害事象：尿道炎，肛門周囲炎，皮膚炎。骨盤～腹部も照射する場合には，食欲不振，嘔気，嘔吐，下痢。

晩期有害事象：不妊症。

その他

- 上記以外の臓器でも，CTV は I 期では GTV および病巣のある原発臓器全体，臓器の境界が明確でない場合は，GTV に十分なマージン（状況によって異なるが，たとえば 10～20 mm 程度）をつけた範囲とする。
- II 期では臓器およびリンパ節領域または該当するリンパ節を含めるが，化学療法が有効な DLBCL 等では ISRT が普及しつつある。なお，リスク臓器についての慎重な検討も必要である。
- 線量は，MZBCL-MALT の場合には，放射線治療単独で 24～30 Gy が標準的である。
- DLBCL では，R-CHOP 等の化学療法後，CR なら 30 Gy，それ以外なら 40 Gy 程度が一般的である。

参考文献

- 1) Illidge T, Specht L, Yahalom J, et al ; International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 89 : 49-58, 2014.
- 2) Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al ; International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas : field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 92 : 11-31, 2015.
- 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : B-cell lymphomas Version1.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
- 4) Sasai K, Oguchi M, ed. Radiation therapy for extranodal lymphomas. Springer Japan, 2017.
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Central nervous system cancers Version1.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
- 6) Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1) : a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol 11 : 1036-1047, 2010.
- 7) Kerbaux MN, Moraes FY, Lok BH, et al. Challenges and opportunities in primary CNS lymphoma : A systematic review. Radiother Oncol 122 : 352-361, 2017.
- 8) Kasenda B, Ferreri AJM, Marturano E, et al. First-line treatment and outcome of elderly patients with pri-

mary central nervous system lymphoma (PCNSL)-a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol* 26 : 1305-1313, 2015.

- 9) Ruskoné-Fourmestreaux A, Matysiak-Budnik T, Fabiani B, et al ; Groupe d'Étude des Lymphomes Digestifs (GELD) & Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. Exclusive moderate-dose radiotherapy in gastric marginal zone B-cell MALT lymphoma : Results of a prospective study with a long term follow-up. *Radiother Oncol*. 117 : 178-82, 2015.
- 10) Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol* 27 : 5594-5600, 2009.
- 11) Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M, et al. Treatments and outcomes of patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma diagnosed between 2000 and 2013 : A Cooperative Study in Japan. *J Clin Oncol*. 35 : 32-39, 2017.
- 12) Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJM, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation : final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 29 : 2766-2772, 2011.
- 13) Deng L, Xu-Monette ZY, Lohgavi S, et al. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma displays distinct clinical and biological features for treatment failure in rituximab era : a report from the International PTL Consortium. *Leukemia*. 30 : 361-372, 2016.

IV 骨髄腫

1 放射線療法の意義と適応

- 骨髄腫は成熟した B リンパ球である形質細胞由来の腫瘍であり，治療には比較的良好に反応するが，根治が難しい疾患である。本疾患は，元来の形質細胞の性質である免疫グロブリンの産生に由来する M 蛋白の存在によって特徴付けられる。骨髄腫は病変の広がりから 4 つに分類される。

- ①多発性骨髄腫；2 カ所以上の骨髄に病変を認めるもの（狭義の骨髄腫）。
- ②形質細胞性白血病；腫瘍細胞が末梢血中で 20% 以上を占める病態。
- ③骨の孤立性形質細胞腫；1 カ所の骨髄にのみ病変が限局しているもの。全骨髄腫の 2～10% 程度を占め，椎体や骨盤に好発する。
- ④髄外性形質細胞腫；骨髄以外の軟部組織で形質細胞が腫瘤を形成する病態。上咽頭，扁桃，副鼻腔などに好発し，全頭頸部腫瘍の 1% を占める。

- 本邦では骨髄腫の好発年齢は 65 歳以降であり，40 歳未満の発症は稀である。また，年間の罹患数は約 6700 人でやや男性優位である。骨髄腫はがん罹患数の 0.8% を占めるが，がん死亡率の 1.1% を占めると報告されており，難治性の疾患であることが伺える¹⁾。

1 根治照射²⁻¹⁰⁾

- 骨の孤立性形質細胞腫，髄外性形質細胞腫は，根治照射の適応となる。
- 多発性骨髄腫，形質細胞性白血病に対する造血幹細胞移植前の強度減弱前処置の一環として全身照射が行われることがある。

臨床試験の結果から，移植前の骨髄破壊的前処置として全身照射を行うことは推奨されない⁷⁾。

2 緩和照射

- 多発性骨髄腫の骨病変による疼痛の緩和，脊髄圧迫あるいは神経根圧迫に伴う症状の緩和，蝶形

骨や眼窩の骨病変による眼球突出，上顎あるいは下顎病変に伴う歯牙や顔面の変形，頭蓋骨あるいは頭蓋底の骨病変による中枢神経の圧迫症状などが適応となる。病変が広範で疼痛の責任病巣の同定が困難である場合には半身照射が行われることがある。

2 放射線治療

1 標的体積・リスク臓器

GTV：CT や MRI などの画像で同定される腫瘍の進展範囲。腫瘍が骨のみでなく，周囲の軟部組織へも進展することがあるため，X 線治療計画より CT を用いた治療計画が推奨される。

CTV：GTV に対して解剖学的な進展方向を考慮して 2 cm 程度のマージンをつけて設定する（図 1，2）。椎体病変では GTV の存在する椎体全体を CTV に含めることもある（図 3）。髄外性形質細胞腫でのリンパ節領域への予防照射の意義は不明確である。

PTV：CTV に日々の再現性を考慮して設定する。疼痛のために安定した姿勢を十分保てない場合もあるため，個別の症例ごとにマージンを設定すべきである。椎体病変では上下各 1 椎体を含める場合もある。

リスク臓器：照射する部位によってさまざまである。

2 エネルギー・照射法

- 椎体病変に対しては前後・左右対向 2 門や後方 1 門，長管骨の病変に対しては前後対向 2 門照射を用いる。肋骨病変などの表在性病変に対しては X 線による接線照射や電子線による照射が用いられる。電子線を用いる場合は，病変の存在部位（深さ）に応じた適切なエネルギーを選択する。

髄外性形質細胞腫や骨の孤立性形質細胞腫に対する根治照射ではリスク臓器への線量を低減する目的で IMRT を用いてもよい。また，椎体病変に対する再照射で十分な体位保持が可能なら，脊髄の耐容線量を考慮して IMRT で照射するのも選択肢の 1 つである。

3 線量分割

根治照射：通常分割照射法（1.8～2 Gy/日）で総線量 40～50 Gy が推奨されている。

線量と局所制御割合の関係を検討した報告では，40 Gy 以上では線量依存性が存在しないことを示しているものがある一方，腫瘍の体積が大きなものに対しては 40 Gy では不十分であり，45 Gy 以上の線量を推奨しているものもある¹¹⁻¹³⁾。造血幹細胞移植前の強度減弱前処置としての全身照射では 2～4 Gy/1～2 回程度が用いられる。

緩和照射

- 疼痛緩和を目的とした場合は，通常分割照射法（1.8～2 Gy/日）で総線量 10～20 Gy 程度で十分であると報告されている¹⁴⁾。骨転移に対して用いられる 8 Gy/日の 1 回照射でも，効果は期待できる。

短期間の照射（30 Gy/10 回/2 週）より少ない線量で十分であり，脊髄の耐容線量内での再照射を考えると上記線量分割は妥当と考えられる。

- 骨折予防，脊髄圧迫の解除，神経根症状の軽減を目的とした場合は，通常分割照射法（1.8～2 Gy/日）で総線量 30～36 Gy が頻用される。

骨髄腫は放射線感受性が高く，経過の長い疾患であるため，再照射の可能性も考慮して，疼痛緩和と同等の線量分割も考慮すべきである。30 Gy/10 回/2 週も許容される線量分割である。

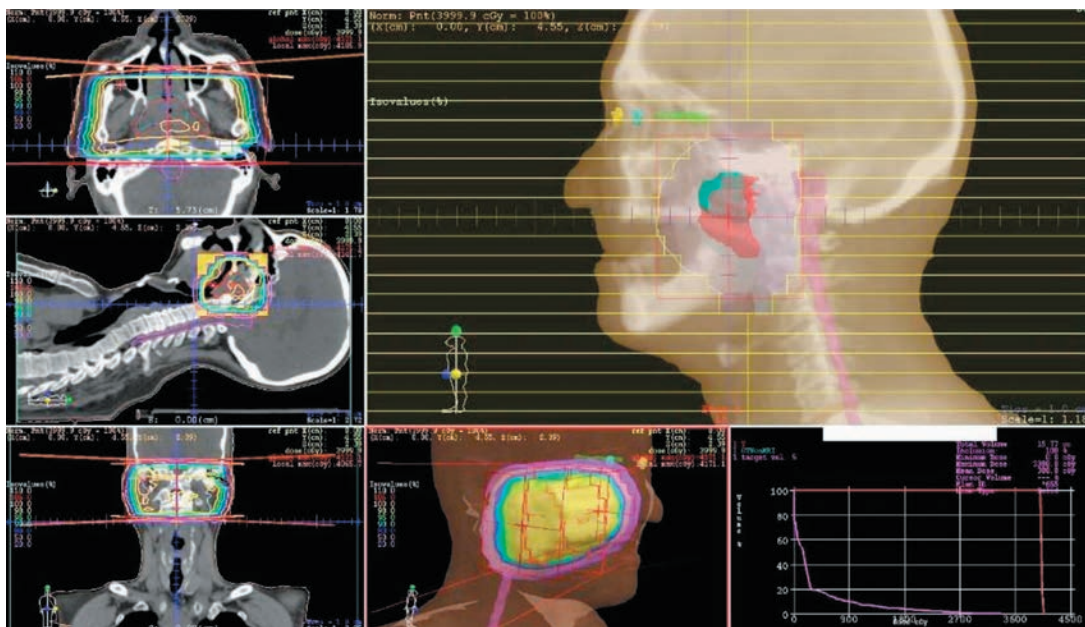


図1 上咽頭の髄外性形質細胞腫に対する照射野および線量分布

赤：治療計画 CT 上での腫瘍，青：フュージョンした MRI での腫瘍，黄色と青：レンズ，緑：視神経，淡い緑および桃色：耳下腺

腫瘍＋マージンで設定した照射野。

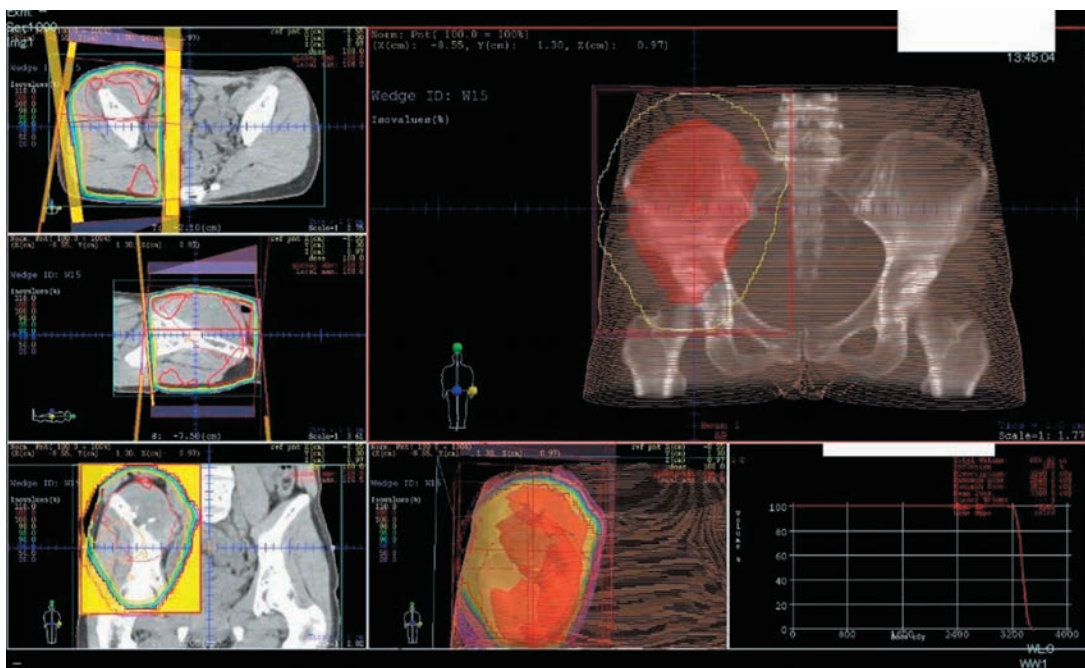


図2 多発性骨髄腫の腸骨病変に対する照射野および線量分布

赤：腫瘍

腫瘍＋マージンで設定した照射野。

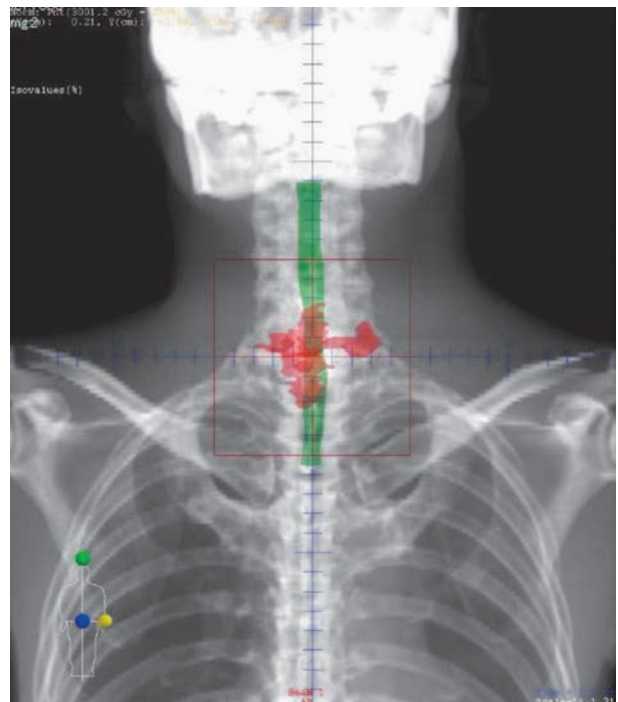


図3 多発性骨髄腫の椎体病変に対する照射野および線量分布

赤：腫瘍，緑：脊髄

椎体外へ進展する病変と上下各1椎体を含めた照射野。

半身照射では、上半身に対しては肺毒性を考慮して6～7.5 Gy程度、下半身に対しては8～10 Gy程度が照射される。半身照射は通常の外部照射よりも早期に（照射後24～48時間以内）疼痛緩和が期待できるが骨髄抑制、全身状態への影響から近年はほとんど実施されない。

4 併用療法

根治照射

- 骨の孤立性形質細胞腫あるいは髄外性形質細胞腫に対して放射線療法との併用が積極的に推奨される薬剤は確立されていない。

孤立性形質細胞腫に対して放射線療法のあとに化学療法を追加することでメリットが生じるかは示されていない。逆に二次性白血病などのリスクが高まることが懸念され推奨されない⁷⁾。

緩和照射

- 疼痛緩和を目的とする場合はオピオイドなどの鎮痛薬や鎮痛補助薬が併用される。一方、全身の病変に対する化学療法として投与される薬剤として、抗がん剤（ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメサゾン、メルファラン）など、新規薬剤（サリドマイド、レナリドミド、ボルテゾミブ）など、骨吸収抑制薬（デノスマブなど）がある。

骨吸収抑制薬使用時の歯科処置と頭頸部領域への放射線療法開始のタイミングは考慮する必要がある。また、各種分子標的薬剤と放射線療法の併用に関する安全性は担保されていない。

3 標準的な治療成績²⁻⁷⁾

- 髄外性形質細胞腫に対する根治照射では、局所制御率は90%程度、骨髄腫への移行は30%前後、10年無増悪生存割合は70～90%と報告されている。

- 骨の孤立性形質細胞腫では、局所制御率は90%程度、骨髄腫への移行は50%以上、10年全生存割合は50~70%程度と報告されている。
- 多発性骨髄腫では、生存期間の中央値は45~60カ月超と報告されている。

4 合併症

- 孤立性形質細胞腫（頭頸部領域の場合）では、急性期有害事象としては皮膚炎、粘膜炎、味覚障害、唾液腺分泌障害、晩期有害事象としては味覚障害、唾液腺分泌障害、歯芽や顎骨への影響が発生する。
- 骨髄腫では、急性期有害事象は照射部位によって異なる。晩期有害事象は姑息照射に用いられる線量では考慮する必要はない。

参考文献

- 1) がん研究振興財団. がんの統計' 17. 東京, 国立がん研究センターがん対策情報センター, 2017. https://gan-joho.jp/reg_stat/statistics/brochure/backnumber/2017_jp.html
- 2) NCCN Guidelines : Multiple Myeloma . Bethesda, The National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 3) Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ[®])-Health Professional Version. Bethesda, National Cancer Institute, 2019. <https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq>
- 4) Dabaja B, Ha CS. Leukemias and Plasma Cell Disorders. Haffty BG, Wilson LD, eds. Handbook of Radiation Oncology. Burlington, Jones & Bartlett Learning, pp739-753, 2009.
- 5) Hodgson DC, Mikhael J, Tsang RW. Plasma cell myeloma and Plasmacytoma. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, et al, eds. Principles and Practice of Radiation Oncology (6th edition). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp1599-1608, 2013.
- 6) Munshi NC, Anderson KC. Plasma Cell Neoplasms. Devita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology (8th edition). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp2305-2342, 2008.
- 7) 日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版. 金原出版, pp320-382, 2018.
- 8) 砂川好光. 多発性骨髄腫と形質細胞腫. 兼平千裕. 青木 学監訳. 最新エビデンスに基づく放射線治療 UCSF 腫瘍医による実践ハンドブック. 中外医学社, pp431-436, 2007.
- 9) 西山謹司. 骨髄腫. 平岡真寛, 笹井啓資, 井上俊彦編. 放射線治療マニュアル (改訂第2版). 中外医学社, pp501-505, 2006.
- 10) 磯部公一. 第7章 各領域の治療 7-79 骨髄腫・形質細胞腫. 大西洋, 唐澤久美子, 唐澤克之編, がん・放射線療法 2017. 学研メディカル秀潤社, pp1109-1117, 2017.
- 11) Mendenhall CM, Thar TL, Million RR. Solitary Plasmacytoma of bone and soft tissue. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6 : 1497-1501, 1980.
- 12) Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Solitary Plasmacytoma treated with radiotherapy : impact of tumor size on outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50 : 113-120, 2001.
- 13) Tournier-Rangeard L, Lapeyre M, Graff-Caillaud P, et al. Radiotherapy for solitary extramedullary plasmacytoma in the head-and-neck region : A dose greater than 45 Gy to the target volume improves the local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64 : 1013-1017, 2006.
- 14) Hu K, Yahalom J. Radiotherapy in the management of plasma cell tumors. Oncology (Williston Park) 14 : 101-108, 2000.

V 皮膚癌

1 放射線療法の意義と適応

1 基底細胞癌および有棘細胞癌

- 標準治療は手術療法であるが、瞼、鼻翼、口唇、指などに発生し手術後の機能や整容性の低下が問題となる場合には根治照射が検討される¹⁻³⁾。二次発がんなどを考慮し60歳以上が対象となる。また、適切な切除マージンが確保できない症例、多発病巣、繰り返す再発、内科的理由で手術困難な症例、手術拒否、ケロイド体質の症例なども根治照射が検討される²⁾。
- 術後再発のリスク因子として、非根治的手術、神経周囲浸潤陽性、頭頸部領域原発でリンパ節転移を有する症例（特に、耳下腺周囲の病変）、多発リンパ節転移陽性、リンパ節転移の被膜外浸潤陽性、骨や軟部組織への浸潤陽性、急速な増大、衛星結節を有する症例、再発例などが挙げられ、術後照射が検討される^{1,3-6)}。

2 悪性黒色腫

- 標準局所療法は手術であるが、機能や整容性を考慮し根治的放射線療法または術後放射線療法を行うことがある。
- 術後再発のリスク因子として、腫瘍の厚さが4mmを超える病変、脈管侵襲やリンパ管侵襲陽性、傍神経浸潤陽性、局所再発病巣、潰瘍や衛星病巣を有する、四肢遠位側または頭頸部原発、切除断端近接または陽性（特に desmoplastic melanoma や広範囲の向神経性進展例）、3ないし4cmを超えるリンパ節転移例、リンパ節転移の被膜外浸潤陽性などが挙げられる⁷⁻¹⁰⁾。術後照射により照射部位内の再発は減少するが、生存率の改善は示されていない^{7,11)}。
- 骨転移に対する疼痛緩和照射や、脳転移に対する SRS は有用である¹²⁾。

3 乳房外パジェット病

- 限局性病変に対しては手術療法が行われるが、根治手術が困難な症例や再発リスクが高い症例では根治照射を検討する¹³⁾。
- 浸潤傾向を示す症例や深部に腺癌成分を有する症例では、手術後の再発が多く術後照射が検討される^{14,15)}。
- 緩和照射により症状緩和と病変の縮小が期待される。

4 皮膚原発悪性リンパ腫

- T細胞系が70～90%、B細胞系が10～20%を占める¹⁶⁾。疾患単位は多岐にわたり臨床経過も異なるため、病理診断と病変の広がりを正確に把握し治療法を選択しなければならない^{17,18)}。限局性病変に対してはステロイドや抗がん剤の軟膏、光線療法、電子線を用いた局所照射が、また全身の皮膚に広がった菌状息肉腫には電子線を用いた全身皮膚照射が検討される¹⁷⁻¹⁹⁾。

5 血管肉腫

- 頭皮より発生することが多く、放射線被ばくや浮腫、免疫抑制状態が要因とされる²⁰⁾。50～80%の症例が限局性病変である。手術不能例では根治照射が行われるが、放射線治療後に発生した腫瘍では周囲正常組織の耐容線量の観点から放射線治療の適応としない。
- 切除断端陽性例や腫瘍径が大きい症例では術後照射が検討される²¹⁾。

2 放射線治療

1 標的体積

GTV：原発巣および領域リンパ節転移。

CTV

- 腫瘍径 2 cm 未満の基底細胞癌および有棘細胞癌に対しては、それぞれ 10 mm および 11 mm 以上を、径 2 cm 以上の場合にはそれぞれ 13 mm および 14 mm 以上のマージンを付与した範囲を CTV とする²²⁾。重要臓器が近接する場合にはこれ以下とするが、再発リスクを考慮した切除マージンが参考となる。腫瘍径が 2 cm 未満で腫瘍の厚さが 6 mm 未満の場合では 5 mm を、また腫瘍径が 2 cm 以上や厚さが 6 mm を超える場合、悪性度の高い腫瘍には 10 mm の切除マージンを確保することが推奨されている¹⁾。腫瘍径や厚さ、解剖学的特徴などを考慮し照射範囲を決定する。
- 基底細胞癌および有棘細胞癌の術後照射では、側方および深部方向へ 1～2 cm のマージンを付与して照射範囲を設定する^{6, 23)}。
- 悪性黒色腫を切除する場合には、厚さ 1 mm 以下の腫瘍では 1 cm の、厚さ 2 mm 以上の腫瘍では 2 cm の切除マージンを確保することが推奨される。非切除例で腫瘍の厚さを正確に測定することは困難であるが推奨されている切除マージンなどを参考に CTV を設定する。領域リンパ節への予防照射の意義は確立していない。
- 乳房外パジェット病では、2～5 cm のマージンを付与して照射範囲を設定する¹⁴⁾。予防的領域リンパ節照射の意義は不明であるが、cN0 症例でも鼠径部リンパ節領域を含めることが時に検討される。
- 皮膚原発悪性リンパ腫では病巣部から 1～2 cm のマージンを、また単発の菌状息肉腫に対する根治照射の場合には 2 cm 以上のマージンを付与して照射野を作成する¹⁹⁾。
- 血管肉腫では 3～5 cm のマージンを付与して照射野を作成する²⁴⁾。

PTV：セットアップエラーと照射中の移動を考慮して CTV に約 5 mm のマージンを付与する。

2 放射線治療計画

- 三次元治療計画が基本となるが、皮膚表層の病変では肉眼所見が重要となる。治療計画 CT を行う際には、臨床的に把握可能な病変に X 線不透過のマーカーなどを留置し CT を撮影する。皮膚科医との密な連携が重要である⁶⁾。

3 照射法

- 主に電子線 (6～12 MeV) が用いられ、腫瘍の進展範囲や深さによっては高エネルギー X 線を組み合わせて治療する。5～10 mm の厚さの組織等価物質のボラス材を用いて表面線量を調整する。電子線の場合には最大線量を処方線量とし、腫瘍深部が処方線量の 90% 線量で包含されるようにする。
- 皮膚原発悪性リンパ腫は照射野外に再燃することも多く照射範囲の外観を写真に記録しておく必要がある。全身皮膚照射を行う際には Long-SSD 法またはガントリー角度を調整し上下二つの照射野を組み合わせる方法で広い照射野を確保する。ビームを組み合わせる広い照射範囲を作成する場合、照射野の平坦度を確保するための実測、表面線量を上げるためのアクリル板の厚さの決定、全身の皮膚を均一に照射するための体位 (6～8 体位)、低線量域への追加照射、角膜保護

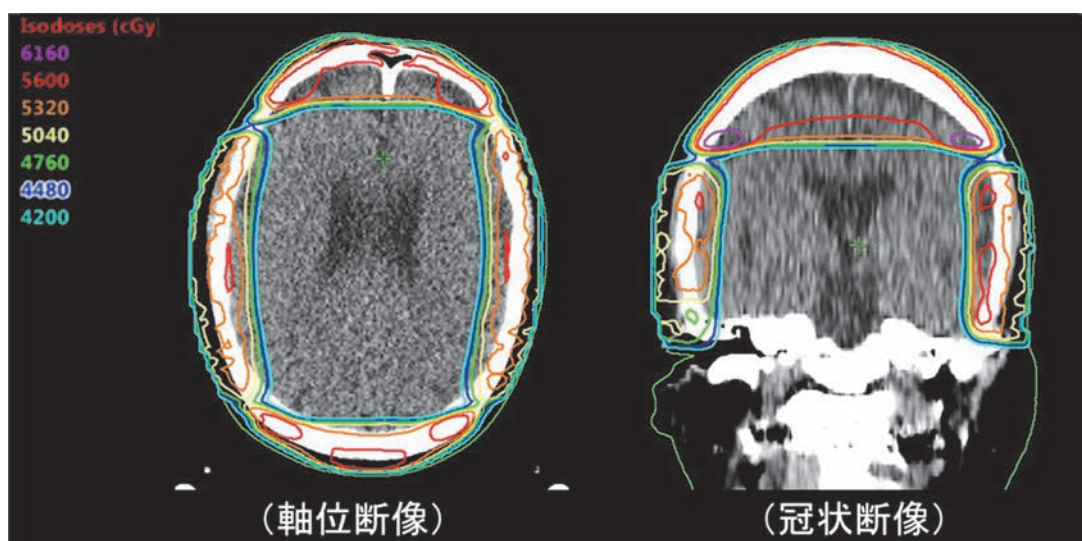


図1 頭部原発血管肉腫の放射線治療 X線と電子線を組み合わせた照射
頭頂部前頭部，後頭部は左右方向からX線を用い，側頭部は左右それぞれ電子線で治療している。それぞれの照射野の接合部に高線量域と低線量域が生じており，照射期間中に接合部の変更が必要となる。

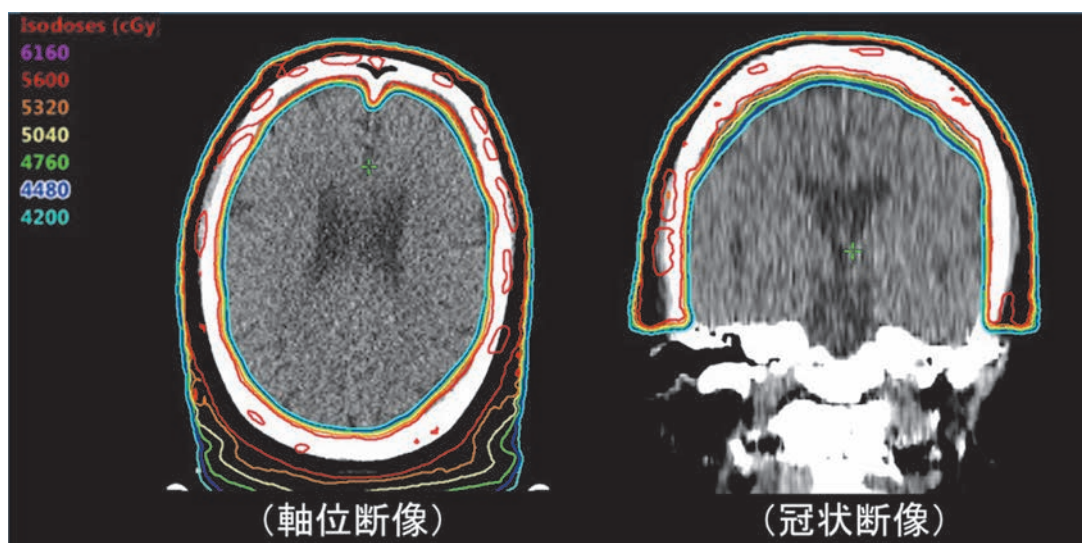


図2 頭部原発血管肉腫の放射線治療 強度変調放射線治療による照射
IMRTの技術を用いて，頭皮および皮下組織を中心に線量を集中させ，脳実質への線量を下げる。不均等性は軽度抑えられている。

など事前の準備を十分に行う必要がある^{18, 19)}。

- 頭部原発の血管肉腫に対しては電子線とX線を組み合わせて照射することが多く，各照射野接合部の過線量および低線量を避けるため接合部の変更を行う²¹⁾ (図1)。IMRTを用いる施設もある (図2)。

4 線量分割

- 基底細胞癌および有棘細胞癌の根治照射では、寡分割照射法が用いられ良好な成績が得られているが²⁵⁾、照射範囲が広い場合には1回線量を2 Gy 程度とした通常分割照射法が毒性軽減のために望ましい。最大径2 cm 未満の腫瘍には60~64 Gy/30~32 回/6~7 週、50~55 Gy/15~20 回/3~4 週、40 Gy/10 回/2 週、30 Gy/5 回/2~3 週 などが、2 cm 以上の腫瘍では60~70 Gy/30~35 回/6~7 週または45~55 Gy/15~20 回/3~4 週が推奨される¹⁾。リンパ節転移巣には60~70 Gy/30~35 回/6~7 週を用いる⁶⁾。
- 基底細胞癌および有棘細胞癌の術後照射では、原発巣へは50 Gy/20 回/4 週または60~64 Gy/30~32 回/6~7 週を用いる。領域リンパ節転移部に対しては断端陰性かつ被膜外進展がない場合には50~60 Gy/25~30 回/5~6 週を、切除断端陽性または被膜外進展を呈する場合には60~66 Gy/30~33 回/6~7 週を用いる^{1, 23)}。
- 基底細胞癌および有棘細胞癌の緩和照射としては、20~30 Gy/5~10 回/1~2 週が用いられる。ある一定期間の腫瘍制御を目標とする場合には45~55 Gy/15~20 回/3~4 週スケジュールが用いられる⁶⁾。
- 悪性黒色腫の術後照射では48~50 Gy/20 回/4 週や30 Gy/5~6 回/2~3 週など比較的1回線量を高めた照射スケジュールが用いられてきた。1回線量を高めることによる治療成績の向上は必ずしも明確ではなく、晩期有害事象の増加が懸念される。照射部位や範囲を考慮して50~60 Gy/25~30 回/5~6 週の通常照射法を行う場合もある^{11, 12)}。
- 乳房外パジェット病に対しては、病巣の進展範囲と周囲正常組織の耐容線量を考慮して根治照射および術後照射とも60 Gy/30 回/6 週程度の線量が用いられる^{14, 15)}。
- 皮膚原発悪性リンパ腫の各疾患単位で至適線量が異なる。低悪性度のB細胞リンパ腫では24~36 Gy/約3 週、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫では36~40 Gy/約4 週、CD30 陽性未分化型T細胞リンパ腫では24~36 Gy/約3 週、NK/T細胞リンパ腫では50~60 Gy/5~6 週が勧められる^{18, 19)}。緩和的照射の場合には4~8 Gyの単回照射も有効とされる。全身皮膚照射は2日間で全門を照射し、1サイクル(2日間)で1.5~1.8 Gy、総線量30~36 Gy/8~10 週を照射する。近年、毒性軽減や再照射の可能性などの観点から総線量10~12 Gyの低線量短期スケジュールが検討されている。
- 血管肉腫の至適線量は不明であるが、根治照射では通常分割法で70 Gy/35 回/7 週を、術後照射では60 Gy/30 回/6 週が用いられる^{21, 24, 26)}。

5 併用療法

- 基底細胞癌および有棘細胞癌、乳房外パジェット病、血管肉腫において全身療法の有効性は確立していない²⁷⁾。頭頸部領域に発生した大きな有棘細胞癌では化学療法の併用が考慮されることがある^{6, 28)}。
- 悪性黒色腫に対する分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の開発が進んでいるが、放射線療法併用の意義は確立していない。これらの新規薬剤により生存率の向上のみならず局所領域再発も低下する可能性はあるが、局所領域再発の危険性が高い症例では術後照射が検討される²⁹⁾。
- 血管肉腫に対しては放射線治療単独の成績は不良である。症例数が少なくまた高齢で合併症を有する症例が多く併用療法に関するコンセンサスは得られていない^{14, 20, 24)}。タキサン系薬剤の併用も検討される³⁰⁾。

3 標準的な治療成績

- 基底細胞癌および早期の有棘細胞癌は、放射線療法により 90% 以上の症例で局所制御が得られる²⁵⁾。T3~4 病変の制御は 50~60% にとどまる²³⁾。頭頸部領域原発例でリンパ節転移を有する症例の 5 年生存率は 50~70% と不良である⁴⁾。
- 表皮内病変である悪性黒子に対する根治照射の成績は良好で約 90% で局所制御が得られる³¹⁾。悪性黒色腫の緩和照射では、約半数の症例で症状緩和が得られる¹²⁾。
- 限局性の乳房外パジェット病は、放射線療法により 70~80% で局所制御が得られる^{13,14)}。領域リンパ節転移例では治療部位以外の皮膚や遠隔再発が生じ、5 年無増悪生存は 20~60% にとどまる。
- 皮膚原発悪性リンパ腫は疾患単位および発生部位、病期により大きく治療成績が異なる。低悪性度で限局期例の予後は良好であるが、NK/T 細胞リンパ腫や大腿部に発生するびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は悪性度が高く長期生存はまれである^{20,21)}。
- 血管肉腫は集学的治療を行った場合でも病巣の制御は困難であり、また遠隔転移も多く、5 年生存率は 10~56% にとどまる^{20,21,24,26,30)}。手術単独または放射線療法単独の成績は不良である。

4 合併症

- 放射線療法に伴う急性期有害事象としては皮膚炎や疼痛などが認められる。
- 遅発性有害事象として、潰瘍形成、色素沈着、浮腫、二次発がんなどがある。広範囲に照射する場合には、1 回線量を 1.8~2 Gy 程度にすることで有害事象の軽減を図る。
- 基底細胞母斑症候群、色素性乾皮症、強皮症、同部位への照射歴のある症例などは高い発がん性や重篤な毒性が生じるため、基本的には放射線療法の適応としない¹⁾。また、絶対禁忌ではないが、手指、足指、脛骨前部は血流が少なく外傷などによる創部治癒遅延や潰瘍形成が生じることがあり、適応を慎重に検討する¹²⁾。
- 免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬（v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 : BRAF 阻害薬）と照射の併用に関する安全性は確立していない。BRAF 阻害薬と放射線療法と併用で有害事象が多いとの報告もある³²⁾。両者を併用する際には通常分割照射の場合には少なくとも前後 3 日間以上、定位照射では 1 日以上間隔をあけることがすすめられている³³⁾。
- 全身皮膚照射では乾性落屑、湿性落屑、手足の水疱形成などが生じることがあり、必要に応じて休止期間を設ける。

参考文献

- 1) Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin : European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 51 : 1989-2007, 2015.
- 2) Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. N Engl J Med 344 : 975-983, 2001.
- 3) Koyfman SA, Cooper JS, Beitler JJ, et al. ACR Appropriateness Criteria (®) Aggressive Nonmelanomatous Skin Cancer of the Head and Neck. Head Neck 38 : 175-182, 2016.
- 4) Sahovaler A, Krishnan RJ, Yeh DH, et al. Outcomes of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in the Head and Neck Region With Regional Lymph Node Metastasis : A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 145 : 352-360, 2019.
- 5) Harris BN, Pipkorn P, Nguyen KNB, et al. Association of Adjuvant Radiation Therapy With Survival in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. JAMA Otolaryngol Head

- Neck Surg 145 : 153–158, 2019.
- 6) Yom SS. Integrating the Management of Nodal Metastasis Into the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer. *Semin Radiat Oncol* 29 : 171–179, 2019.
 - 7) Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, et al : ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23 Suppl 7 : vii86–91, 2012.
 - 8) Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma : European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 46 : 270–283, 2010.
 - 9) Guadagnolo BA, Zagars GK. Adjuvant radiation therapy for high-risk nodal metastases from cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 10 : 409–416, 2009.
 - 10) Varey AHR, Goumas C, Hong AM, et al. Neurotropic melanoma : an analysis of the clinicopathological features, management strategies and survival outcomes for 671 patients treated at a tertiary referral center. *Mod Pathol* 30 : 1538–1550, 2017.
 - 11) Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (AN-ZMTG 01.02/TROG 02.01) : 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16 : 1049–1060, 2015.
 - 12) Shi W. Chapter 8 : Radiation Therapy for Melanoma. Ward WH, Farma JM, ed. *Cutaneous Melanoma-Etiology and Therapy*. Codon Publications, 2017.
 - 13) Karam A, Dorigo O. Treatment outcomes in a large cohort of patients with invasive Extramammary Paget's disease. *Gynecol Oncol* 125 : 346–351, 2012.
 - 14) Hata M, Koike I, Wada H, et al. Radiation therapy for extramammary Paget's disease : treatment outcomes and prognostic factors. *Ann Oncol* 25 : 291–297, 2014.
 - 15) Hata M, Koike I, Wada H, et al. Postoperative radiation therapy for extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 172 : 1014–1020, 2015.
 - 16) Hamada T, Iwatsuki K. Cutaneous lymphoma in Japan : a nationwide study of 1733 patients. *J Dermatol* 41 : 3–10, 2014.
 - 17) Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, et al : ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 Suppl 6 : vi149–154, 2013.
 - 18) Smith BD, Wilson LD. Cutaneous lymphomas. *Semin Radiat Oncol* 17 : 158–168, 2007.
 - 19) Specht L, Dabaja B, Illidge T, et al : International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas : field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92 : 32–39, 2015.
 - 20) Young RJ, Brown NJ, Reed MW, et al. Angiosarcoma. *Lancet Oncol* 11 : 983–991, 2010.
 - 21) Hata M. Radiation Therapy for Angiosarcoma of the Scalp : Total Scalp Irradiation and Local Irradiation. *Anticancer Res* 38 : 1247–1253, 2018.
 - 22) Khan L, Choo R, Breen D, et al. Recommendations for CTV margins in radiotherapy planning for non melanoma skin cancer. *Radiother Oncol* 104 : 263–266, 2012.
 - 23) Mierzwa ML. Radiotherapy for Skin Cancers of the Face, Head, and Neck. *Facial Plast Surg Clin North Am* 27 : 131–138, 2019.
 - 24) Ogawa K, Takahashi K, Asato Y, et al. Treatment and prognosis of angiosarcoma of the scalp and face : a retrospective analysis of 48 patients. *Br J Radiol* 85 : e1127–1133, 2012.
 - 25) Zaorsky NG, Lee CT, Zhang E, et al. Hypofractionated radiation therapy for basal and squamous cell skin cancer : A meta-analysis. *Radiother Oncol* 125 : 13–20, 2017.
 - 26) Patel SH, Hayden RE, Hinni ML, et al. Angiosarcoma of the scalp and face : the Mayo Clinic experience. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 141 : 335–340, 2015.
 - 27) Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG, et al. Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy Versus Postoperative Radiotherapy in High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck : The Randomized Phase III TROG 05.01 Trial. *J Clin Oncol* 36 : 1275–1283, 2018.
 - 28) Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, et al. Postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 37 : 840–845, 2015.
 - 29) Wuthrick EJ, Chablani P. Do Not Forget About the Importance of Loco-Regional Therapy in Melanoma Management. *Semin Radiat Oncol* 29 : 166–170, 2019.
 - 30) Fujisawa Y, Yoshino K, Kadono T, et al. Chemoradiotherapy with taxane is superior to conventional surgery and radiotherapy in the management of cutaneous angiosarcoma : a multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol* 171 : 1493–1500, 2014.
 - 31) Read T, Noonan C, David M, et al. A systematic review of non-surgical treatments for lentigo maligna. *J Eur*

Acad Dermatol Venereol 30 : 748-753, 2016.

- 32) Kroeze SGC, Fritz C, Hoyer M, et al. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy : A systematic review. Cancer Treat Rev 53 : 25-37, 2017.
- 33) Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, et al. Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment : Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Int J Radiat Oncol Biol Phys 95 : 632-646, 2016.

VI 骨・軟部腫瘍

1 放射線療法の意義と適応

- 骨軟部腫瘍は稀な疾患であり、その人口 10 万人あたりの年間推定罹患率は、「希少がん」の基準である 6.0 を下回り、軟部肉腫で 3.60、骨肉腫で 0.59 である¹⁾。また 2017 年のがん統計では、2016 年の骨腫瘍、軟部腫瘍の死亡率は、それぞれ悪性新生物部位別の 0.11%、0.32% と報告されている²⁾。

米国の SEER program では、同様の 2019 年推定罹患率・死亡率・2009-2015 年 5 生率は骨腫瘍 0.20%・0.3%・66.2%³⁾、軟部腫瘍 0.7%・0.9%・64.9% である⁴⁾。

- 骨軟部悪性腫瘍に対する根治的治療は広範切除術である。これにくわえ、周術期化学療法もしくは放射線治療を併用することにより、局所制御による患肢の温存率と治癒率が向上する^{5,6)}。また病理学的に切除断端陽性であった場合においては、局所制御の向上を目的とした放射線治療の寄与は大きい。一方完全切除が達成された場合、放射線治療を施行しない場合の局所再発率は 10 年で 11% とされる⁵⁾。
- 周術期の補助放射線治療として術前、術後照射のいずれがより有用かは明らかでない⁷⁻¹⁰⁾。術前照射では肉眼的腫瘍体積が明瞭であり、総線量が低く、照射体積が小さくなるが、創部合併症が多くなる。術後照射では手術所見、病理所見を参照に治療計画できるが、総線量は高く、照射体積が多くなり、照射後の線維化や浮腫は術前照射より多くなる⁸⁾。

初発治療時では、術前照射が、術後照射より 10 年局所制御が優れている報告がある一方で⁷⁾、初発治療時の術前・術後の第Ⅲ相無作為割付臨床試験にて術前照射は、創治癒遅延や創部合併症が多く、全生存率で術後照射に劣るという報告もある⁸⁾。成人の病理学的高悪性度の四肢原発軟部腫瘍では、術後放射線療法は有意に局所制御を高めることが報告されている⁶⁾。

初回残存含む再切除例の術前（中央値 50 Gy）または術後照射（60 Gy）では局所制御、非遠隔転移、無病生存、1 年後晩期障害とも差がなかったという報告や⁹⁾、皮下組織の線維化は術後照射の方に多い傾向があるという報告がある¹⁰⁾。

- 切除不能症例に対しては、代替的、緩和的手段として放射線療法が行われる。

2 放射線治療

- 正常組織への被ばくを軽減し、腫瘍へ高線量照射するため IMRT、炭素線、陽子線を考慮すべきである¹¹⁾。CT シミュレータを用いた三次元治療計画を行う。足型、吸引固定バックや体形鋳型で固定する。術前照射では生検創、術後では術創に X 線不透過導線でマークする。

1 標的体積・リスク臓器

GTV：非切除または術前照射の場合、造影CTおよびMRI（T1強調画像と造影）で描出される腫瘍。術後照射の場合、同様の画像で描出される残存腫瘍に術後変化を考慮する。

CTV：広範切除術における切除想定範囲、つまり GTV+MRI T2 強調画像で規定できる浮腫などの反応層を十分に含む。組織型に応じ、高悪性度で浸潤傾向の強い腫瘍は GTV+10 mm 以上～病変のある骨や筋肉のコンパートメントを含む。辺縁明瞭な膨張型腫瘍は長軸方向に 10 mm 程度、短軸方向に 5 mm 程度のマージンをつける。

ユーイング肉腫においては、罹患骨全体を CTV として照射した後に追加照射しても、始めから化学療法前の GTV にマージンをつけた体積のみに照射しても、局所制御や非再発生率に差がなかったと報告されている¹²⁾。

- 術中外部照射または術後小線源治療では、術前画像診断や、術中に直接視覚化される腫瘍床。
- 術後照射では、術前画像所見および術中所見から推定される腫瘍床に術創を十分に含む腫瘍播種が疑われる範囲。術中留置金属クリップ/金シードが有用である。
- 所属リンパ節転移が判定でき、ある場合、そのリンパ節領域を CTV に含める。

PTV：臓器移動やセットアップエラーを考慮して CTV に 5～10 mm 程度のマージンを加えた体積。

リスク臓器：消化管、腎臓、脊髄、神経、血管、大腿骨頭、大腿骨頸部、上腕骨頭、小児における骨端、頭頸部発生例での眼球、唾液腺・口腔・咽喉頭等。

2 エネルギー・照射法

- 四肢では前後対向 2 門照射が基本である。固定精度を確保した上で、特に体幹部・骨盤部では IMRT の対象になる。照射野にリスク臓器が含まれる場合は耐容線量以下とする。
- 患肢を全周的に照射野に含めず、全周の 1/3 程度を照射野外にはずし、軟部組織の浮腫を軽減する（図 1）。腋窩や会陰の皮膚は可能な限り遮蔽する。斜入方向からのビームが有用な場合もある⁵⁾。たとえば、腸骨部腫瘍の照射では、右なら右前-左後など斜入を用いることで、照射される腸管の体積を減じることが可能である。
- 四肢には 4～6 MVX 線を、体幹部・骨盤部には 10 MV 以上の X 線を用いる。皮膚浸潤する腫瘍や、皮膚直下の腫瘍には、X 線接線照射と電子線を組み合わせ、適宜ボーラスを使用する。
- 放射線抵抗性の腫瘍に対しては、術中照射¹³⁻¹⁵⁾、重粒子線^{16, 17)}、組織内照射¹⁸⁾の適用で効果を高められる。

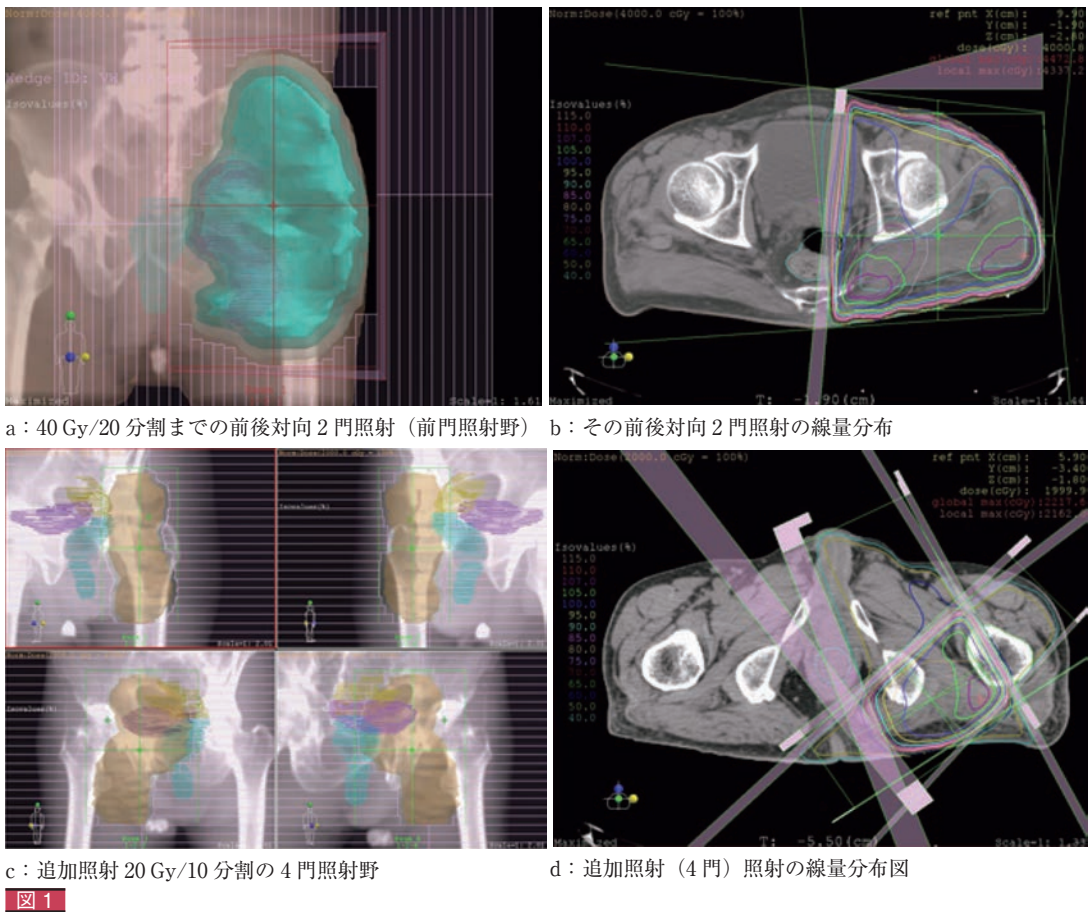
3 線量分割

- 術前照射では同時化学療法の有無を考慮し、1 回 1.8～2 Gy、44～50.4 Gy/22～28 回/4～5.5 週程度。
- 非切除、および不完全切除の場合の術後照射では、予防的照射野に 45～50.4 Gy/25～28 回/5～5.5 週で照射したのち、腫瘍床に対し 10～16 Gy を追加し、総線量 60～66 Gy で計画される。完全切除の場合の術後照射では、50～50.4 Gy/25～28 回/5～5.5 週が標準的である、

手術中の術中追加照射

電子線、または、低エネルギー X 線照射にて、切除と同時に術中迅速診断による顕微鏡的陽性領域へ 1 回で 10～12.5 Gy。

小線源治療（組織内照射）



術創閉鎖後の 5～6 日以後から開始。線量評価点は、通常挿入線源平面から 5～10 mm。HDR 単独では 40～50 Gy/12～15 回または 32～50 Gy/4～7 日、6 時間ごとに 1 日 2 回。外部照射 45～50 Gy 併用の HDR 18～25 Gy/4～7 回または 12～18 Gy/3 日、6 時間ごとに 1 日 2 回。

- 組織型によって放射線感受性が異なること、化学療法の併用、リスク臓器との位置関係などにより、線量の増減を考慮する^{2,5,6)}。

骨腫瘍では、ユーイング肉腫が最も放射線感受性が高く¹²⁾、Intergroup Ewing's Sarcoma Study (IESS) は 45 Gy/25 回/5 週 + 追加照射 10.8 Gy/6 回/1.2 週を採用している。軟骨肉腫は抵抗性である¹⁸⁾。

軟部腫瘍では、PNET (primary neuroectodermal tumor)/骨外ユーイング肉腫、一部の横紋筋肉腫等の小円形細胞腫瘍は感受性が高く、高分化型を除く脂肪肉腫は比較的感受性が高く¹⁹⁾、線維肉腫は抵抗性である。

- 緩和的治療では、30 Gy/10 回/2 週～60 Gy/30 回/6 週程度とする。

4 併用療法

- 骨軟部悪性腫瘍における、化学放射線療法の有効性はこれまでに明らかになってはいない。分子標的薬である pazopanib²⁰⁾ などの抗がん剤と、放射線療法との同時併用療法の有効性および安全性を検証する臨床試験が、現在複数進行中である。

3 標準的な治療成績

- 予後は、組織型や初診時の遠隔転移の有無に左右される。
- 軟部肉腫に対し、第Ⅲ相無作為割付臨床試験を含む成績にて^{6-8, 21)} 5年局所制御率が⁸⁾、術前照射で75~94%、術後照射で74~92%。術後小線源治療の追加で5年局所制御率が69~82%と報告されている。
- 初発、再発含む後腹膜軟部肉腫に対し、術前IMRTと術中照射を併用し5年局所制御率72%、全生存率74%という報告もある²²⁾。

4 合併症

1 急性期有害事象

- 皮膚炎、浮腫、術創治癒遷延。外科的処置が必要になる創治癒遷延や皮膚障害は、術後照射では5~15%、術前照射では25~35%^{7, 8)}。創治癒遅延や創部合併症は術前照射の方がやや多い⁸⁾。

2 晩期有害事象

- 皮膚の線維化、萎縮、壊死、筋の壊死、関節の拘縮、骨の病的骨折、骨壊死、小児では成長軟骨の障害による四肢短縮。腫瘍体積が大きい場合、患肢温存術後照射後の重篤な晩期障害は10%程度にみられる⁷⁾。線維化など晩期障害は術後照射が多い¹⁰⁾。

参考文献

- 1) 厚生労働省委託事業「希少がん対策推進事業」希少がん対策ワークショップ報告書。巻末資料1表2, 国立がん研究センターがん対策情報センター, 2014.
- 2) がん研究振興財団. ICD-10 三桁分類別がん死亡. がんの統計' 17. 国立がん研究センターがん対策情報センター, p64, 2017.
https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2017/cancer_statistics_2017.pdf
- 3) National Cancer Institute ; Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts : Bone and Joint Cancer
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/bones.html>
- 4) National Cancer Institute ; Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts : Soft Tissue including Heart Cancer.
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/soft.html>
- 5) Pisters PW, Pollock RE, Lewis VO, et al. Long-term results of prospective trial of surgery alone with selective use of radiation for patients with T1 extremity and trunk soft tissue sarcomas. Ann Surg 246 : 675-682, 2007.
- 6) Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol 16 : 197-203, 1998.
- 7) Pollack A, Zagars GK, Goswitz MS, et al. Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas : a matter of presentation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 42 : 563-572, 1998.
- 8) O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs : a randomized trial. Lancet 359 : 2235-2241, 2002.
- 9) Zagars GK, Ballo MT. Sequencing radiotherapy for soft tissue sarcoma when re-resection is planned. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56 : 21-27, 2003.
- 10) Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, et al ; Canadian Sarcoma Group ; NCI Canada Clinical Trial Group Randomized Trial. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. Radiother Oncol 75 : 48-53, 2005.
- 11) Enneking WF. Musculoskeletal Tumor Surgery, Vol. 2, pp89-95, Churchill Livingstone, 1983.
- 12) Donaldson SS. Ewing sarcoma : radiation dose and target volume. Pediatr Blood Cancer 42 : 471-476, 2004.
- 13) Tran QNH, Kim AC, Gottschalk AR, et al. Clinical outcomes of intraoperative radiation therapy for extremity sarcomas. Sarcoma 2006 : 91671, 2006.

- 14) Calvo FA, Sole CV, Polo A, et al. Limb-sparing management with surgical resection, external-beam and intra-operative electron-beam radiation therapy boost for patients with primary soft tissue sarcoma of the extremity : a multicentric pooled analysis of long-term outcomes. *Strahlenther Onkol* 190 : 891-898, 2014.
- 15) Call JA, Stafford SL, Petersen IA, Haddock MG. Use of intraoperative radiotherapy for upper-extremity soft-tissue sarcomas : analysis of disease outcomes and toxicity. *Am J Clin Oncol* 37 : 81-85, 2014.
- 16) Imai R, Kamada T, Araki N ; Working Group for Bone and Soft Tissue Sarcomas. Carbon Ion Radiation Therapy for Unresectable Sacral Chordoma : An Analysis of 188 Cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95 : 322-327, 2016.
- 17) Sugahara S, Kamada T, Imai R, et al ; Working Group for the Bone and Soft Tissue Sarcomas. Carbon ion radiotherapy for localized primary sarcoma of the extremities : results of a phase I/II trial. *Radiother Oncol* 105 : 226-231, 2012.
- 18) Naghavi AO, Fernandez DC, Mesko N, et al. American Brachytherapy Society consensus statement for soft tissue sarcoma brachytherapy. *Brachytherapy* 16 : 466-489, 2017.
- 19) Chung PW, Dehesi BM, Ferguson PC, et al. Radiosensitivity translates into excellent local control in extremity myxoid liposarcoma : a comparison with other soft tissue sarcomas. *Cancer* 115 : 3254-3261, 2009.
- 20) Coens C, van der Graaf WTA, Blay JY, et al. Health-related quality-of- life results from PALETTE : A randomized, double-blind, phase 3 trial of pazopanib versus placebo in patients with soft tissue sarcoma whose disease has progressed during or after prior chemotherapy-a European Organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group global network study (EORTC 62072). *Cancer* 121 : 2933-2941, 2015.
- 21) Beane JD, Yang JC, White D, et al. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity : 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol*. 21 : 2484-2489, 2014.
- 22) Roeder F, Ulrich A, Habl G, et al. Clinical phase I/II trial to investigate preoperative dose-escalated intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma : interim analysis. *BMC Cancer* 14 : 617, 2014.

Ⅶ 骨・軟部腫瘍の重粒子線治療

1 重粒子線治療の意義と適応

・骨軟部原発悪性腫瘍（肉腫）の治療の基本は切除であり、X線による放射線療法は主として術後照射に代表される補助療法である。重粒子線治療は炭素イオン線を用いた放射線治療である。炭素イオン線は高LET（Linear Energy Transfer）放射線であるのでX線より高い生物学的効果を有する。また荷電粒子線であるのでBragg Peakを有し線量集中性に優れている。種々の放射線の生体内線量分布を示す（図1）。重粒子線治療は放射線抵抗性腫瘍に対して有効であることが認められ¹⁾、2016年4月から<限局した切除非適応骨軟部腫瘍>に対する重粒子線治療>として保険収載された。

適応となる病態は、Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group（J-CROS）骨軟部腫瘍分科会による取り決めでは、「根治的切除が困難と外科医から判断された症例」「切除可能であるが重篤な機能障害が生じるため切除のメリットがないと判断された症例」「全身状態や既往症により切除困難と判断された症例」「切除拒否例（ただしセカンドオピニオン受診や十分な検討が必要）」である。また、放射線療法の既往があってもリスク臓器の被ばく線量が抑えられると判断された場合は適応である。10歳以下の小児例の炭素線治療経験は限られており、長期的な有害事象は不明のため慎重な適応判断を要する。術前あるいは肉眼的残存病変のない術後予防照射としての重粒子線治療の実績は乏しいため、その意義は現時点で不明である。稼働している重

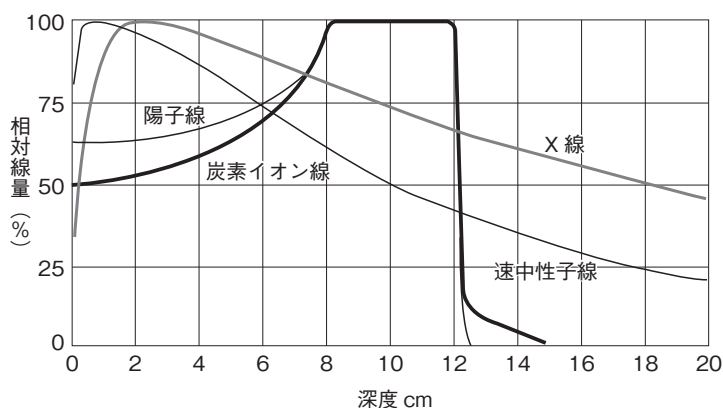


図1 各放射線の生体内分布図

粒子線治療施設は2019年3月現在6施設である。

2 重粒子線治療

1 標的体積

GTV：GTVの決定には診断用CT、MRIは腎機能等問題なければ造影剤を使用すべきである。FDG PET-CTも参考にしたい。骨盤や頭蓋底部等ではメチオニン PET-CT（保険適用外）が有用なことがある。

CTV：画像所見の他、発生部位や組織型、悪性度、進展様式を考慮しながら範囲を決定する。高悪性度で浸潤傾向の強い腫瘍は、GTV+1 cm以上を原則として病変のある骨や筋肉のコンパートメントを考慮して設定する。脊索腫のような辺縁明瞭な骨腫瘍は、辺縁からGTV+1 cm程度で設定する。

PTV：患者毎に個別化され作成された固定具、治療時毎にX線撮影やCT使用による位置決めや、呼吸同期照射法の採用により、internal marginやset-up marginは小さい。治療装置のスペックと照射法（パッシブ照射法かアクティブ照射法か）、病巣が呼吸性移動部位にあるかどうかによって設定範囲が異なる。さらにX線と異なる点は、CTVの形状が複雑になる場合は、そうでない場合よりPTVは大きくなる。

2 リスク臓器

- リスク臓器はX線治療と同様である。
- X線と異なり、ビルドアップ領域のない炭素イオン線では、皮膚がすべての照射部位に共通するリスク臓器である。皮膚浸潤のある症例は、皮膚潰瘍の危険性が高いため、適応外である。
- 後腹膜腫瘍の場合は、腎臓の線量に配慮し尿管閉塞のリスクを念頭に置く。
- 胸壁肉腫の場合は、腫瘍が大きいと肺の照射体積が増えるので胸壁に対して水平となるビームを増やすなど照射方向を工夫する。
- 大線量を寡分割照射するため骨の変形や骨折、関節破壊、末梢神経障害が長期的には生じることがある。骨原発肉腫の病巣部では骨変形は必発である。

3 照射法 (図 2, 図 3)

- 装置によって、パッシブ照射法またはアクティブ照射法（スキャニング照射法）が採用されている。
- X 線と異なり照射角度は固定され、垂直および水平ビームが基本であり 45 度ビームがある装置もある。
- 最も良好な線量分布と再現性が得られる治療体位を症例毎（必要があれば照射ポート毎）に選択する。固定ポートであるため、回転可能な患者固定用ベッドを用い、最適な方向から照射する工夫が望ましい。
- 治療計画は、治療体位で連続撮影された、1~5 mm スライス厚 CT 画像を用いた三次元放射線治療計画を行う。
- 呼吸性移動のある病巣への照射、または呼吸性移動のある OAR がある場合は、四次元放射線治療計画を行い呼吸同期照射が望ましい。
- 治療計画用 CT の CT 値に影響を与える金属など人工物が腫瘍内やビームライン上に存在する場合には、事前に除去するなど適切な処置を行う。
- 皮膚線量の低減を目的に、3 方向以上の多門照射を行うことが望ましい。
- 通常 1 日 1 ポート（1 門照射）である。
- 胸部や上腹部など食事の影響により、腫瘍や OAR の位置が変わる治療部位の場合は、治療計画 CT 時および治療時の 3 時間以上前から禁食とする。
- 仙骨腫瘍では、直腸内残渣を減らすため排便コントロールを行う。

4 線量分割

- JASTRO 疾患別統一治療方針に準拠する。1 回 4.4 Gy (RBE) で総線量 70.4 Gy (RBE) 16 分割照射、週 4 回法を基本とし、脊髄に接しているような椎体腫瘍は 64 Gy (RBE) とすることもあ

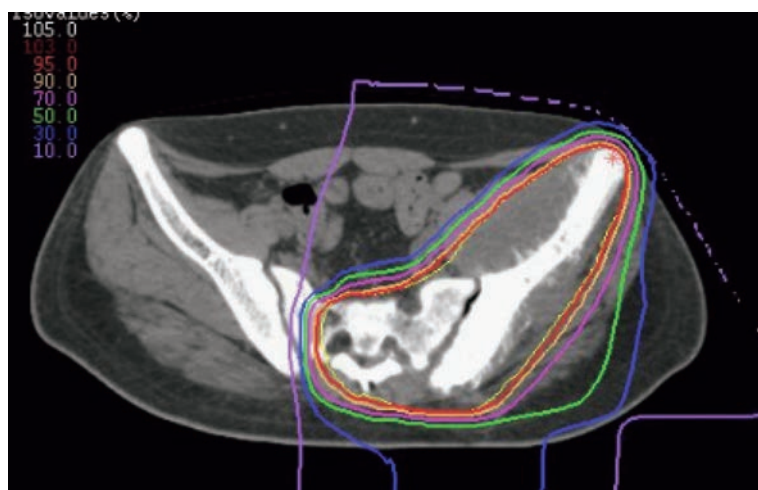


図 2 左腸骨骨肉腫線量分布（仰臥位前方側方 1 方向，腹臥位後方 1 方向照射）

治療計画は仰臥位，腹臥位の治療計画 CT で実施。図は仰臥位 CT に全ポートを合成したもの。総線量 70.4 Gy (RBE) 16 分割。

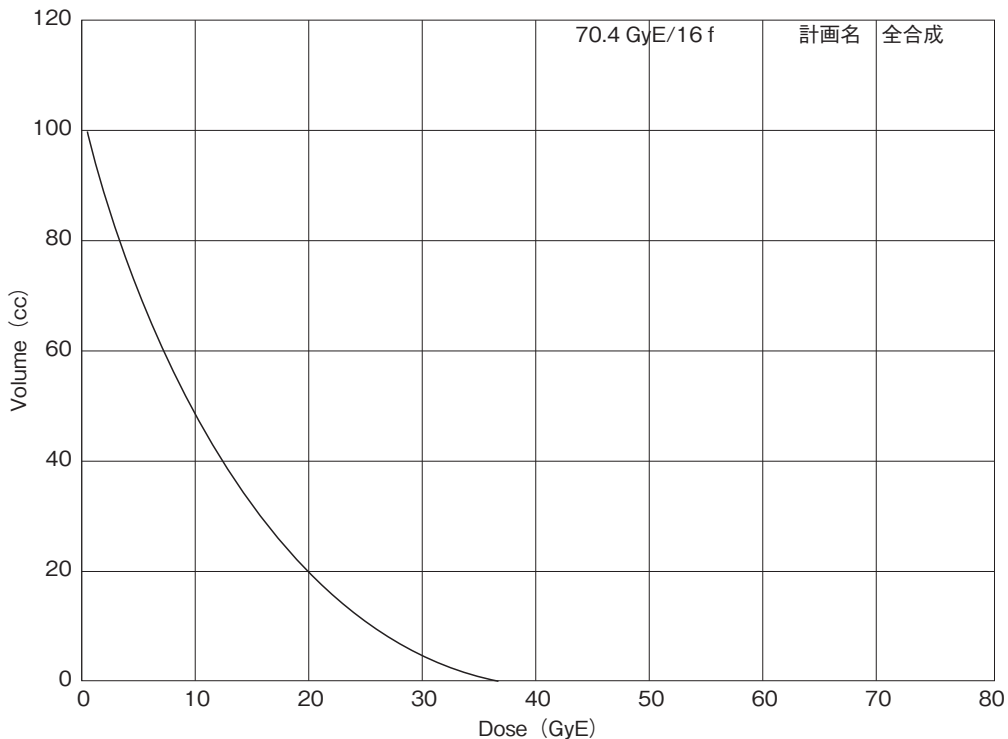
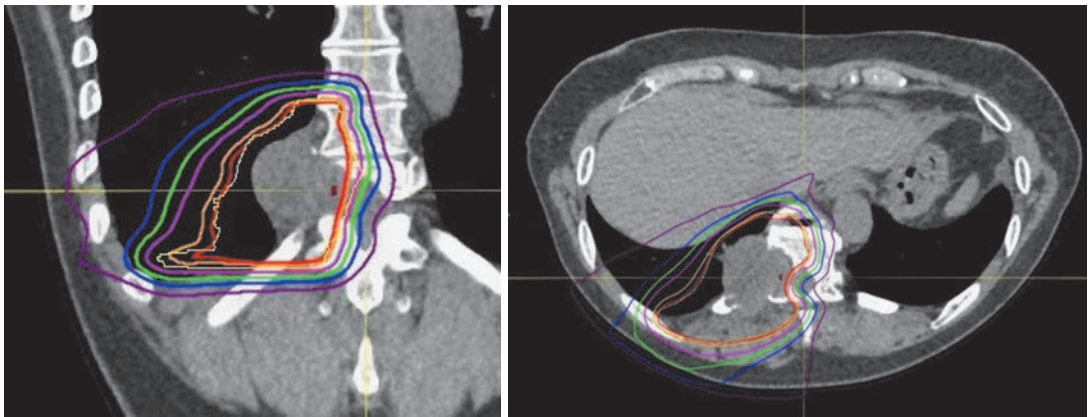


図3 胸椎部 MPNST の線量分布図および脊髄 DVH

総線量 70.4 Gy (RBE) 16 分割 D max は 40 Gy (RBE)。

る。炭素イオン線は半影が小さいため寡分割大線量照射法が可能である。

パッシブ照射法で光子線に対する生物効果の相対比である RBE (relative biological effectiveness) は、SOBP (Spread-out Bragg-peak) 内の線量平均 LET が $80 \text{ keV}/\mu\text{m}$ になる点 (SOBP の遠位点から 8 mm 近位の点) において 3.0 となるように基準化されている。物理線量に RBE をかけた線量を光子等価線 (Photon Equivalent Dose) と定義し、Gy (RBE) の単位を用いる。

6 各臓器の耐容線量

- X 線治療と大きく異なる点は、OAR 全体または全周に照射されないことが多く、腫瘍と接している狭い範囲に高線量が照射されることである。特に粘膜では修復機転が働かず潰瘍化すること

があるので、注意が必要である。主な各臓器の線量制約を以下に記す^{2,3)}。

咽頭喉頭：50～55 Gy (RBE)

脊髓：断面全体が照射される場合は 25 Gy (RBE) 以下、D max<45 Gy (RBE) が原則であるが、脊椎全周に腫瘍がある場合は超えることもある。

食道：50 Gy (RBE)

消化管：D 2 cc 44 Gy (RBE)

直腸：D max<56 Gy (RBE)²⁾

皮膚：S 60 Gy (RBE) 20 cm² 未満³⁾ (S；Dose Surface Histogram)

4 併用療法

- 骨肉腫やユーイング肉腫など化学療法で一定の効果が認められる腫瘍では、手術例に準じて化学療法が併用される。通常、導入（ネオアジュバント）化学療法を行った時点で切除不能と判断されるため、手術のかわりに重粒子線治療を行い、終了後に後半の補助化学療法を行う。
- 重粒子線治療と化学療法との同時併用治療の安全性は骨軟部腫瘍では確立されていないため、照射前 2 週間の休薬期間を置く。分子標的薬との併用も同様である。

5 標準的な治療成績

- 骨軟部肉腫は組織型と発生部位が多様であり治療成績も異なる。以下に代表的な成績を記す。
- 重粒子線治療の適応となる代表的な疾患は仙骨脊索腫である。仙骨切除は侵襲が大きくかつ脊索腫は高齢者に多いため切除適応となりにくい。仙骨脊索腫の 5 年局所制御率は 77%，5 年生存率は 81% であった⁴⁾。
- 頭蓋底脊索腫症例では 5 年局所制御率 72～87%，5 年生存率 85～90% であった^{5,6)}。
- 体幹部骨肉腫症例では 5 年局所制御率 62%，5 年生存率 32% であった⁷⁾。
- 照射開始時年齢 20 歳以下の体幹部骨肉腫症例では 5 年局所制御率 70%，5 年生存率 63% であった⁸⁾。
- 体幹部通常型軟骨肉腫症例では 5 年局所制御率 53%，5 年生存率 53% であった⁹⁾。
- 脊椎原発肉腫（種々組織型を含む）症例では 5 年局所制御率 79%，5 年生存率 52% であった¹⁰⁾。
- 体幹部軟部肉腫（種々組織型を含む）症例では 5 年局所制御率 65%，5 年生存率 46% であった¹¹⁾。

6 合併症

急性期有害事象

- 通常の放射線療法により生じるものに準ずる。皮膚，口腔咽頭食道粘膜障害以外はほとんど経験しない。

晩期有害事象

- 末梢神経障害は大線量を照射する重粒子線治療ではしばしば経験される。

特に仙骨腫瘍で馬尾神経が腫瘍に巻き込まれている場合は照射を避けられないので、治療 1 年後から馬尾神経症状を訴えることが多い。仙骨脊索腫症例では 3% に G3 以上の神経障害，1% に Grade 4 皮膚障害を認められた⁴⁾。

- 頭蓋底脊索腫では Grade 3 以上晩期障害 4%^{5,6)}であった。
- 脊椎原発肉腫（複数組織を含む）では、G3 脊髄炎は 2%であった¹⁰⁾。
- 骨原発肉腫では照射された病巣骨は変形や骨折を生じる。飛程内の正常骨については臼蓋肉腫で大腿骨頭壊死はしばしば経験する。消化管障害については、消化管潰瘍による人工肛門造設例¹¹⁾、神経障害による重度排便障害による人工肛門造設例⁴⁾があった。晩期消化管障害を避けるために照射前に人工肛門を造設する症例もある⁴⁾。

参考文献

- 1) Kamada T, Tsujii H, Brakely E, et al. Carbon ion radiotherapy in Japan : an assesment of 20 years of clinical experience. *Lancet Oncol* 16 : e93-e100, 2015.
- 2) Okonogi N, Fukahori M, Wakatsuki M, et al. Dose constraints in the rectum and bladder following carbon-ion radiotherapy for uterus carcinoma : a retrospective pooled analysis. *Radiat Oncol* 13 : 119, 2018.
- 3) Yanagi T, Kamada T, Tsuji H, et al. Dose-volume histogram and dose-surface histogram analysis for skin reactions to carbon ionradiotherapy for bone and soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 95 : 60-65, 2010.
- 4) Imai R, Kamada T, Araki N ; Working Group for Bone and Soft Tissue Sarcomas. Carbon Ion Radiation Therapy for Unresectable Sacral Chordoma : An Analysis of 188 Cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95 : 322-327, 2016.
- 5) Uhl M, Mattke M, Welzel T, et al. Highly effective treatment of skull base chordoma with carbon ion irradiation using a raster scan technique in 155 patients : first long-term results. *Cancer* 120 : 3410-3417, 2014.
- 6) Koto M, Hasegawa A, Takagi R, et al. Carbon ion radiotherapy for skull base and upper cervical spine tumors. NIRS & MedAustron Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy. National Institute of Radiological Sciences, EBG MedAustron GmbH, pp13-18, 2013.
- 7) Matsunobu A, Imai R, Kamada T, et al ; Working Group for Bone and Soft Tissue Sarcomas. Impact of carbon ion radiotherapy for unresectable osteosarcoma of the trunk. *Cancer* 118 : 4555-4563, 2012.
- 8) Mohamad O, Imai R, Kamada T, et al ; Working Group for Bone and Soft Tissue Sarcoma. Carbon ion radiotherapy for inoperable pediatric osteosarcoma. *Oncotarget* 9 : 22976-22985, 2018.
- 9) Imai R, Kamada T, Araki N ; WORKING GROUP FOR BONE and SOFT-TISSUE SARCOMAS. Clinical Efficacy of Carbon Ion Radiotherapy for Unresectable Chondrosarcomas. *Anticancer Res* 37 : 6959-6964, 2017.
- 10) Matsumoto K, Imai R, Kamada T, et al ; Working Group for Bone and Soft Tissue Sarcomas. Impact of carbon ion radiotherapy for primary spinal sarcoma. *Cancer* 119 : 3496-3503, 2013.
- 11) Imai R, Kamada T, Araki N ; Working Group for Carbon Ion Radiotherapy for Bone and Soft Tissue Sarcomas. Carbon ion radiotherapy for unresectable localized axial soft tissue sarcoma. *Cancer Med* 7 : 4308-4314, 2018.