

小児

▶ 総論

- 全体の構成について、固形癌についての合併症は総論に記載した。
- 小児、AYA 世代の定義について加筆した。
- 小児の臨床試験グループは総論に略語の説明し、本文中には略語のみを掲載した。

▶ 陽子線治療

- 平成 28 年 4 月から小児がん（限局性の固形悪性腫瘍）の陽子線治療が保険収載されたため、2016 年版よりも詳細に記載した。

▶ ユーイング肉腫

- 併用療法の 5 年無病生存率について VDC-IE 療法が VDC 単独療法より優勢が証明されたことを追記した。
- 標準的治療成績を行うことにより、日本の JESS04 では 5 年無病生存率 69.6%は、欧米の臨床研究と同様の成績が示されたことを追記した。

▶ 横紋筋肉腫

- 術後グループ分類・リスク分類について日本と米国を表記し、通常診療においては、日本（JRS-II）を参照してよいことを追記した。

▶ 神経芽腫

- 治療方針は米国小児腫瘍グループ（COG）のリスク分類に従って決定されるので、神経芽細胞腫国際病期分類（INSS）の分類が変更になっていることを追記した。
- 照射法については、IMRT を許容するものの低線量域が広がるために個々の症例毎に考慮するとした。
- 線量分割において、予後が良いと示されている IDRf 陰性症例と 90%以上切除した症例で処方線量を減らす試みが検討されていることを示した。

▶ 小児腎腫瘍

- 病期分類において、COG 分類と SIOP 分類について明記した。
- SIOP での治療指針についても追記した。
- 放射線治療の適応が、2016 年版よりも詳細な記載になっている。
- 標準的な治療成績について、SIOP・COG・JWITS について併記している。

▶ 小児白血病

- 髄外病変において、ALL、AML とともにさまざまな髄外病変を形成することがあり、Chloroma（緑色腫）もしくは granulocytic sarcoma（顆粒球肉腫）と言われることを明記した。
- ILROG ガイドラインによると肉眼的腫瘍に 0.5~1 cm のマージンをつけた体積に 24 Gy/12 回を照射し、それより低線量の 6 Gy/3 回から 20 Gy/10 回の照射も症状緩和に有効であることを追記した。
- 全身照射（TBI）の治療法に、左右 2 門照射、前後 2 門照射に helical tomotherapy を追記した。

I 総論

1 総論

1 小児がんの治療方針

- 小児がんの治療方針は total cell kill の概念であり、全身の化学療法と、局所の手術療法・放射線治療をうまく組み合わせた集学的治療である。従来小児がんでは一期的根治術が目指されていたが、化学療法の飛躍的進歩により術前治療が効を奏し、二期的手術が比較的安全に行われるようになった。その結果^{1,2)}、術後照射の照射線量をいかに少なくできるか、いかに有効な時期に行うかが重要な臨床的課題となっている。

2 一般的な小児がんの治療

- 現在一般的に行われている小児がんの治療では、初診時の画像診断により原発腫瘍の病名診断および病期診断が行われる。さらに生検により病理組織の確定診断（がん遺伝子診断などのリスク診断も含む）が行われ、治療方針が決定される。

一期的手術後に肉眼的腫瘍が残存となる stage III（横紋筋肉腫では Group III）が予期される場合は、化学療法を 4～5 コース行った後、機能温存を優先した全摘術が可能かどうかの画像評価を行い、可能な場合に二期的手術が採用される。通常 stage III では術後照射の適応が検討され、肉眼的残存および顕微鏡的残存の場合の GTV の設定に初診時の腫瘍巣を採用するのか、化学療法後（二期的手術前）の縮小した腫瘍巣とするのかは疾患によって異なっている。照射範囲の可及的縮小、すなわち晩期合併症のリスクの最小化という目的のもとに臨床試験が欧米で行われ、いくつかの疾患群では、化学療法後の縮小した腫瘍巣を GTV とすることが可能であることが示された。これは、原発巣周囲への顕微鏡的浸潤が化学療法でコントロール可能であることが実証された結果と考えられる³⁾。

3 陽子線治療

- 腫瘍に限局した照射が可能であり、正常組織への障害を軽減でき、IMRT に比べて低線量域が少ないため、二次発がんの発生リスクを減少すると考えられる⁴⁾。小児がんは 2016 年より保険適用になっているが、過度の線量集中により、成長障害による変形が起こる懸念はあるので、慎重に設定しなければならない。

4 小児の正常組織耐容線量（Intergroup Rhabdomyosarcoma Study プロトコールによる）

- 小児がんの多くは化学療法が併用されるため、化学療法を併用した場合の毒性増強の可能性を考慮しなければならないが、表 1 の耐容線量については化学療法の併用を考慮した上での線量制約として参照し、個々の症例について注意深く線量を設定しなければならない。
- かつて心臓の晩期合併症は心外膜炎のみといわれていたが、虚血性心疾患のリスクが近年注目されていることも考慮する必要がある⁵⁾。
- 可能であれば、常に正常組織の耐容線量を遵守することが重要である。既知の腫瘍床に対する治療が不足する可能性よりも、こうした正常組織の遮蔽に重きを置くべきである。
- 小児・AYA 世代の患者に接する際には、治癒を目指すだけでなく、妊孕性温存にも対処する必要がある⁶⁾。また、重大な晩期合併症である二次発がんに対する説明も行う必要がある⁷⁾。

表 1 小児の正常組織耐容線量 (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study プロトコールによる)

臓器	年齢	耐容線量 (標準分割照射の場合)
両側全腎臓		14.4 Gy
全肝臓		23.4 Gy
両側全肺		14.4 Gy
全脳	>3 歳	30.6 Gy
	<3 歳	23.4 Gy
視神経ならびに視交叉		46.8 Gy
脊髄		45.0 Gy
胃腸管 (部分)		30.0 Gy at 1.5 Gy/fraction
全腹部 (~骨盤部)		30.6 Gy
水晶体		14.4 Gy
涙腺/角膜		41.4 Gy

5 小児・AYA 世代の定義

- 一般的な定義を表 2 に示す。

表 2 小児・AYA 世代の定義

小児	新生児 (Newborn Infant)	生後 28 日以内
	乳児 (Infant)	生後 28 日以上 1 年未満
	幼児 (preschool children)	生後 1 歳以上 7 歳未満
	小児 (children)	生後 7 歳以上 15 歳未満
AYA 世代 (Adolescents and Young Adults)		思春期と若年成人 生殖年齢であり、介護保険の対象でない 15 歳から 39 歳と定義することが多い

6 有害事象

- 本章においては、全身照射と全頭蓋照射に関しては特殊であるため白血病の中に記載し、その他に関しては総論に記載している。

筋肉骨格系の成長障害

- 腎芽腫治療後の長期生存例では、側彎症と筋骨格系の発達異常が高い頻度で報告されている。側彎症の発生頻度は線量依存性で、National Wilms' Tumor Study (NWTS) では 10~12 Gy, 12.1~23.9 Gy, 24~40 Gy で、8%, 46%, 63% に側彎症が認められた⁸⁾。現在では、高エネルギー X 線を用いて低線量の照射が行われるようになり椎体骨全体を含めた照射が実施されていることから発生頻度は低下している。
- ユーイング肉腫ファミリー腫瘍においては、放射線治療後の機能的予後は良好であることが多いが、骨・軟部組織ともに成長抑制を生ずることと、皮下組織の線維化を起こす可能性があることに注意すべきである。骨の高線量領域では骨折のリスクもある。

腎障害

- 放射線治療施行例で照射線量依存性に腎機能が低下し、12 Gy 未満、12~24 Gy、24 Gy 超の各照射線量で、クレアチンクリアランス異常が 19%, 32%, 73% に認められたと報告されている⁹⁾。

心障害

- 心障害は、ドキソルビシン使用と全肺照射に関連して発症している。NWTS では 20 年の観察期間で、ドキソルビシンを初回治療に使用した症例の 4.4%、再発治療に使用した症例の 17.4% にうっ血性心不全が発症した。うっ血性心不全は、15 年の経過観察間で全肺照射例の 5.4% に認められたが、非全肺照射例では 1.0% であった^{10,11)}。

妊娠への影響

- 女性の出産への影響では、腹部照射を受けた女性に低体重児や未熟児あるいは先天異常の発生が多い傾向があり、とくに 25 Gy 以上の腹部照射を受けた女性に頻度が高かった。腹部照射で骨盤が照射野内に含まれない場合には妊孕性が保たれ、全腹部照射 10.5 Gy までの照射線量の場合にも妊孕性が保たれる可能性があるが、高線量の腹部骨盤照射例では、流産や胎児死亡の発生が高かった¹²⁾。

二次発がんへの影響

- NWTS に登録された患児の 15 年（平均観察期間 7.5 年）累積二次発がん発生率は、1.6% で、二次発がん発生の相対リスクは 8.4 倍で、ドキソルビシンと 35 Gy 以上の照射併用例では相対リスクが 36.3 倍であったと報告されている¹³⁾。
- 治療成績の改善により長期生存者が増加するとともに、化学療法や放射線療法による二次発がんが増加しており、長期にわたるフォローアップが重要となっている。JESS04 においても 53 症例中 3 例の二次発がんが報告されており（ALL, MDS, 骨肉腫各 1 例）¹⁴⁾、二次発がん対策が重要な課題となっている。

小児では、成長とともに本人にも十分説明し、よりよい QOL を得るための工夫を他の医療従事者とともに重ねていく必要がある。

7 小児関連学会・研究会

- 国際小児がん学会：Societe Internationale d'Oncologie Pediatrique, International Society of Paediatric Oncology (SIOP)
- 米国小児腫瘍グループ：COG (Children's Oncology Group)
- 日本における臨床試験グループ：日本における小児の代表的研究グループは下記のごとくである。小児腫瘍は希少疾患であるため、各研究グループでプロトコルを作成してデータを集積している。

- 小児がん研究グループ：JCCG (Japan Children Cancer Group)
- 神経芽細胞腫：JNBSG (Japan Neuroblastoma Study Group)
- ウィルムス腫瘍：JWiTS (Japan Wilms Tumor Study)
- ユーイング肉腫：JESS (Japan Ewing Sarcoma Study Group)
- 横紋筋肉腫：JRSG (Japan Rhabdomyosarcoma Study Group)
- 小児白血病リンパ腫：LPLSG (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group)

参考文献

- 1) Tournade MF, Com-Nougé C, de Kraker J, et al ; International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Trial and Study Committee. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic

- Wilms' tumor in children older than 6 months : results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. J Clin Oncol 19 : 488-500, 2001
- 2) Silvan AM, Gordillo MJ, Lopez AM, et al. Organ-preserving management of rhabdomyosarcoma of the prostate and bladder in children. Med Pediatr Oncol 29 : 573-575, 1997.
 - 3) Bradfield SM, Douglas JG, Hawkins DS, et al. Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. Cancer 100 : 1268-1275, 2004
 - 4) Ladra MM, Szymonifka JD, Mahajan A, et al. Preliminary Results of a Phase II Trial of Proton Radiotherapy for Pediatric Rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol 32 : 3762-3770, 2014.
 - 5) Chow EJ, Chen Y, Hudson MM, et al. Prediction of Ischemic Heart Disease and Stroke in Survivors of Childhood Cancer. J Clin Oncol 36 : 44-52, 2018.
 - 6) 正木英一, 藤 浩, 北村正幸, 他. 小児がん放射線治療における生殖機能障害について. 日小児血がん会誌 52 : 275-282, 2015.
 - 7) 正木英一. 放射線誘発がん. 癌の臨 53 : 331-336, 2007.
 - 8) Koshinaga T, Takkimoto T, Oue T, et al. Outcome of renal tumors registered in Japan Wilms Tumor Study-2 (JwiTS-2) : A report from the Japan Children's Cancer Group (JCCG). Pediatr Blood Cancer 65 : e27056, 2018.
 - 9) Paulino AC, Wen BC, Brown CK, et al. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. Int J Radiat Biol Phys 46 : 1239-1246, 2000.
 - 10) Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol 19 : 1926-1934, 2001.
 - 11) Egler RM, Wolf JE, Anderson RA, et al. Long-term complications and post-treatment follow-up of patients with Wilms' tumor. Semin Urol Oncol 17 : 55-61, 1999.
 - 12) Kapurakal JA, Peterson S, Peabody EM, et al. Pregnancy outcomes after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood Wilms tumor survivor : a report from the National Wilms' Tumor Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58 : 1364-1368, 2004.
 - 13) Breslow NE, Takahashi JR, Whitton JA, et al. Second malignant neoplasms following treatment for Wilms' tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol 13 : 1851-1859, 1995.
 - 14) Chin M, Yokoyama R, Sumi M, et al ; Japan Ewing Sarcoma Study Group (JESS). Multimodal Treatment Including Standard Chemotherapy With Vincristine, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Ifosfamide, and Etoposide for the Ewing Sarcoma Family of Tumors in Japan : Results of the Japan Ewing Sarcoma Study 04. Pediatr Blood Cancer 67 : e28194, 2020.

II

小児腎腫瘍（腎芽腫とその他の小児腎腫瘍）

1 放射線療法の意義と適応

1 臨床研究グループの意義と治療方針

- 小児腎腫瘍の治療成績は、外科療法・化学療法・放射線治療を組み合わせた集学療法により予後良好群で治癒率90%以上に達している。今後の課題は、予後良好群の治療成績を維持しながら晩期有害事象を減少させること、予後不良群の治療成績を向上させること、予後予測因子を解明していくことの3つである。現在、本邦では、日本小児がん研究グループ（JCCG）腎腫瘍委員会¹⁾が小児腎腫瘍の臨床研究の中心となり、欧州のSIOP²⁾との国際共同臨床研究（UMBRELLA SIOP2016 protocol）³⁾への参画を進めている。

本邦ではこれまで、米国のNWTSとCOGのプロトコール治療に準じて、腎摘出術を初回治療に位置付け、術後病期分類に基づいたリスク別治療が広く行われてきた⁴⁾。一方で、SIOPの治療方針は、術前化学療法後に腫瘍摘出術を行って、化学療法後の病理組織分類に基づいたリスク別治療を行うことである⁵⁾。術前化学療法の利点は、腫瘍縮小を図ることによって術中腫瘍破裂が減少すること、微小血行性転移に早期治療が行えること、術前化学療法の治療効果を病理組

織学的に判定することによって個別化した術後治療が行えること、などがあげられている⁵⁾。

2 病理組織分類

- 日本病理学会の小児腎腫瘍組織分類委員会⁶⁾では、小児腎腫瘍を腎芽腫、後腎由来腫瘍、先天性間葉系芽腎腫、腎明細胞肉腫 (clear cell sarcoma of the kidney : CCSK)、腎ラブドイド腫瘍 (rhabdoid tumor of the kidney : RTK)、腎細胞癌、その他、に分類している。

CCSK・RTK：腎芽腫とは発生起源の異なる腫瘍で、予後不良。

腎細胞癌：小児では稀^{4,6)}。

COGでは、腎芽腫 (nephroblastoma) を、予後良好型 (favorable histology : FH) と予後不良型 (unfavorable histology : UH) に分類している^{4,7)}。SIOPでは、術前化学療法後に病理組織分類を行い、腎芽腫の亜型をリスク別に細分化している。臨床研究グループごとの病理分類が異なることに注意が必要である。

- 表1にSIOPとCOGのリスク別病理組織分類を対比して示す^{3,4,7)}。

3 病期分類

- COG分類とSIOP分類では生検や手術の取り扱いの点で病期分類が異なっている。SIOPの病期分類を表2aにCOGの病期分類を表2b示した^{4,7)}。

表1 SIOP プロトコール NWTS プロトコールの病理組織分類の対比^{3,4,7)}

リスク分類	SIOP プロトコール	NWTS/COG プロトコール
I. 低リスク組織型	Cystic partially differentiated nephroblastoma Completely necrotic nephroblastoma Mesoblastic nephroma	Mesoblastic nephroma
II. 中間リスク組織型	Nephroblastoma – epithelial type Nephroblastoma – stromal type Nephroblastoma – mixed type Nephroblastoma – regressive type Nephroblastoma – focal anaplasia	Favourable histology nephroblastoma
III. 高リスク組織型	Nephroblastoma – blastemal type Nephroblastoma – diffuse anaplasia Clear cell sarcoma of the kidney Rhabdoid tumor of the kidney	Focal anaplastic nephroblastoma Diffuse anaplasia nephroblastoma Clear cell sarcoma of the kidney Rhabdoid tumor of the kidney

表2

a) SIOP プロトコールによる病期分類^{4,7)}

Stage I	(a) 腫瘍は腎内に限局しているか、腎外の場合でも正常な腎形状を保ち腫瘍周囲は線維性偽被膜に被われている。腎被膜または偽被膜は腫瘍浸潤があっても被膜外には進展しない。手術では腎臓に限局され完全に切除されている。切除断端は腫瘍陰性である。 (b) 腫瘍は腎盤に突出 (膨隆 bulging) して、尿管に落ち込む dipping ことがある (しかし壁浸潤はない)。 (c) 腎洞の血管は巻き込まれていない。
---------	---

	(d) 腎内の血管は巻き込まれていることがある。 細径針吸引生検または経皮的針生検による生検をしてもアップステージしない。壊死に陥った腫瘍組織や化学療法による組織変化を腎洞・腎門脂肪組織（または腎周囲組織）に認めてもそれをアップステージの根拠としない。
Stage II	(a) 腫瘍が腎外に進展しているか、腎被膜（時に線維性偽被膜も）から腎周囲脂肪組織に浸潤している。しかし腫瘍は完全に切除されている。切除断端は腫瘍陰性である。 (b) 腫瘍は腎洞に浸潤しているか、腎実質外の血管、リンパ管に進展がある。しかし腫瘍は完全に切除されている。 (c) 腫瘍は周囲臓器に浸潤しているか、下大静脈に進展している。しかし腫瘍は完全に切除されている。
Stage III	(a) 腫瘍が腎外に進展しており完全に切除されていない。肉眼的または顕微鏡的に切除断端腫瘍陽性である。 (b) 腹部のいずれかのリンパ節に転移がある。 (c) 術前または術中に腫瘍破裂を来した。 (d) 腫瘍は腹膜に浸潤している。 (e) 腫瘍の腹膜播種がある。 (f) 腫瘍血栓が、血管や尿管切除断端や組織横断面にみられる。または腫瘍血栓を段階的に摘除した場合。 (g) 術前化学療法前または手術前に腫瘍生検（手術にて楔状生検）をした場合。 壊死に陥った腫瘍組織や化学療法による組織変化をリンパ節または切除断端に認めた場合は stage III とする。
Stage IV	肺、肝、骨、脳などに血行性転移がある場合や腹部・骨盤以外にリンパ節転移が認められる場合。
Stage V	初診時両側性腎腫瘍が認められるもの。左右それぞれの腫瘍について、上記判定基準に基づいて病期を決定する。

b) COG プロトコールによる病期分類^{4,7)}

Stage I	腫瘍は腎に限局しており、完全に切除されている。腎被膜は完全に保たれ、術前もしくは術中の腫瘍破裂はない。腎洞の血管浸潤を認めない。切除断端を越えた残存腫瘍はみられない。
Stage II	腫瘍は腎被膜を越えて進展しているが、完全に摘除されている。切除断端を越えた残存腫瘍はみられない。以下のいずれかの場合があてはまる。 1. 腫瘍の局所進展、すなわち腎被膜の最外側表面から腎周囲組織へ進展しているか、明らかな腎洞への腫瘍浸潤がある。 2. 腫瘍が含まれている腎洞の血管または腎外の血管に腫瘍浸潤または腫瘍血栓がある。
Stage III	腫瘍が腹部の範囲で遺残している。以下の項目の1つ以上当てはまる。 1. 腎門部のリンパ節、大動脈周囲リンパ節またはそれより遠隔のリンパ節に腫瘍がみられる。胸部ならびに腹部外のリンパ節転移が認められる場合には Stage IV と分類する。 2. 術前または術中に腫瘍の漏れ（spillage）がある場合や、腫瘍が被膜を破って進展している場合などで、腹腔内に腫瘍汚染が認められる。 3. 腹膜播種がある。 4. 肉眼的あるいは組織学的に腫瘍が切除断端を越えて進展している。 5. 周囲重要臓器への浸潤があり、腫瘍全摘ができない。 6. 腫瘍全切除（腎摘）前に腫瘍生検（針生検、吸引生検も含む）を行った場合。 7. 腫瘍を一塊に切除しなかった（例えば腫瘍とは別に切除した副腎内に腫瘍が発見された場合、下大静脈内腫瘍血栓を腎とは別に摘出した場合など）。 8. 腫瘍が連続性に胸部下大静脈または心腔に進展している場合には、腹部外であるが Stage III に分類する。

Stage IV	Stage IIIの領域を越えて、肺、肝、骨、脳などへの血行転移を認める。または腹部・骨盤外のリンパ節転移が存在する（副腎内に腫瘍が存在する場合はこれを転移として扱わず、それ以外の因子で病期分類する）。
Stage V	初診時に両側腎に腫瘍を認める。左右それぞれの腫瘍について、上記判定基準に基づいて病期を決定する。

4 放射線治療の適用

- 放射線治療の適用は病理組織型と病期に基づいてリスクを層別して決定する。SIOPでは低リスク組織型の全病期で放射線治療は適用にならないが、一方で、高リスク組織型での推奨照射線量はCOGよりも高線量に設定されている⁷⁾。術後側腹部照射は、SIOP-9とSIOP93-015では低リスクと中間リスクⅢ期で15 Gy、高リスクⅢ期で30 Gy、SIOP WT2001 trial⁸⁾では側腹部照射14.4 Gy追加照射10 Gyの設定である。SIOP2016プロトコルの放射線治療ガイドラインでの腹部照射についての推奨事項を表3a、COGプロトコルでの推奨事項を表3bに示し、表4に転移巣照射についての両者の対比を示す。

肺転移への放射線治療については、NWTSで予後良好型の肺転移例のEFS (event-free survival) が80%であったこと⁷⁾、CTのみで検出された小転移巣に対して全肺照射の有効性が示せなかったこと⁹⁾、全肺照射例で肺と心臓の有害事象の頻度が高かったこと¹⁰⁾などから、COGでは初期化学療法で肺転移が消失した場合に全肺照射を省略する臨床試験が行われ、4年EFSと全生存率は、79.5%と96%であった¹¹⁾。SIOP2016では低リスク組織型に放射線治療は適用されず、中間リスク組織型で化学療法によって肺転移が完全消失した症例の全肺照射が省略されている。

- 術後の側腹部照射は中間リスク組織型のⅢ期、高リスク組織型のblastemal typeを除くⅡ期と高リスク組織型Ⅲ期の全組織亜型に適用する。
- 全腹部照射はびまん性の腹腔内腫瘍播種、または術前に確認できる明らかな腫瘍破裂または術中の広範な腫瘍破裂に適用する。
- 肺転移に対する全肺照射は中間リスク組織型で化学療法後CRが得られた場合に省略されるが、高リスク組織型では初診時肺転移を有する全例に適用される。
- 肝転移に対する放射線治療は、化学療法で完全奏効が得られず、完全切除できなかった肝転移に対して、転移巣の数と分布に基づき全肝照射または肝部分照射が適用される。
- 脳と骨への転移に対しては、化学療法の反応性とは関係なく適切な放射線治療を行う。

2 放射線治療^{4, 7)}

1 標的体積

- 側腹部照射、全腹部照射、全肺照射の照射体積の例を図1に示す。

①局所病期Ⅲに対して術後腹部照射を行う。

CTV：術前CT/MRIを参照し腫瘍と患側腎の輪郭を含んで1 cmのマージンを加える。

椎体骨が不均等に照射されると骨の成長が不均衡になり側弯が生ずるので、

CTVに椎体骨全体を含める。

②残存腫瘍 (GTV)：術後CT/MRIを参照しマージン1 cmを加えて追加照射を行う。

表 3

a) SIOP プロトコールでの腹部放射線療法における推奨事項のまとめ

病理組織型	Stage I	Stage II	Stage III (広範な腫瘍破裂を除く)	Stage III (広範な腫瘍破裂)
中間リスク組織型	適用なし	適用なし	側腹部 14.4 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.8 Gy	全腹部 15.0 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.8 Gy
高リスク組織型： びまん性退形成	適用なし	側腹部 25.2 Gy	側腹部 25.2 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.8 Gy	全腹部 19.5 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.8 Gy
高リスク組織型： 後腎芽型 (blastemal type)	適用なし	適用なし*	側腹部 25.2 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.8 Gy	全腹部 19.5 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.8 Gy
腎明細胞肉腫	適用なし	側腹部 10.8 Gy	側腹部 10.8 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.8 Gy	全腹部 10.5 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.8 Gy
腎ラプドイド腫瘍	<1 歳：側腹部 10.8 Gy >1 歳：側腹部 19.8 Gy	<1 歳：側腹部 10.8 Gy >1 歳：側腹部 19.8 Gy	<1 歳：側腹部 10.8 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.8 Gy >1 歳：側腹部 19.8 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.8 Gy	<1 歳：全腹部 10.5 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.8 Gy >1 歳：全腹部 19.8 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.8 Gy

*後腎芽型の予後不良は局所再発ではなく遠隔転移が原因であるため Stage II では局所放射線療法を必要としない。

b) COG プロトコールでの腹部放射線療法における推奨事項のまとめ

病理組織型	Stage I	Stage II	Stage III (広範な腫瘍破裂を除く)	Stage III (広範な腫瘍破裂)
予後良好組織型	適用なし	適用なし	側腹部 10.8 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.8 Gy	全腹部 10.5 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.5 Gy
予後不良組織型： 限局性退形成	側腹部 10.8 Gy	側腹部 10.8 Gy	側腹部 10.8 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.8 Gy	全腹部 19.5 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.5 Gy
予後不良組織型 びまん性退形成	側腹部 10.8 Gy	側腹部 10.8 Gy	<12 カ月：側腹部 10.8 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.8 Gy >12 カ月：側腹部 19.8 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.8 Gy	<12 カ月：全腹部 10.5 Gy >12 カ月：全腹部 10.5 Gy + 側腹部追加照射 9 Gy
Clear cell sarcoma of the kidney	適用なし*	側腹部 10.8 Gy	側腹部 10.8 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.8 Gy	全腹部 10.5 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.5 Gy
Rhabdoid tumor of the Kidney	<12 カ月：側腹部 10.8 Gy >12 カ月：側腹部 19.8 Gy	<12 カ月：側腹部 10.8 Gy >12 カ月：側腹部 19.8 Gy	<12 カ月：側腹部 10.8 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.8 Gy >12 カ月：側腹部 19.8 Gy ± 残存腫瘍追加照射 10.8 Gy	<12 カ月：全腹部 10.5 Gy >12 カ月：全腹部 10.5 Gy + 側腹部追加照射 9 Gy

*中央病理診断で完全切除かつリンパ節転移なしが確定診断されれば適用なし

CTV：傍大動脈リンパ節が病理組織学的転移陽性例にはリンパ節領域全体を CTV として標的体積に含める。

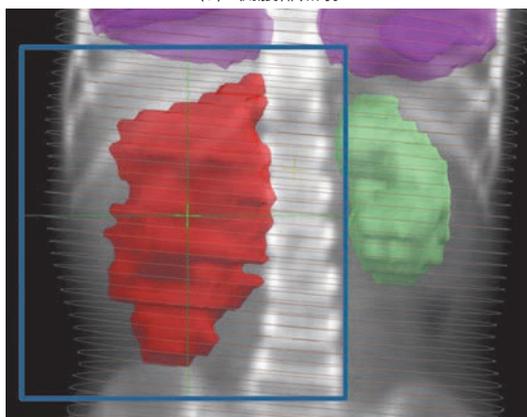
③術前や術中の腫瘍破裂や広範な腹膜播種例では全腹部照射を行う。

表4 腎芽腫の遠隔転移に対する放射線療法の SIOP と COG の推奨事項のまとめ

転移部位	SIOP プロトコール	COG プロトコール
肺*	中間リスク組織型：全肺 12.0 Gy 高リスク組織型：全肺 15.0 Gy	<12 か月：全肺 10.5 Gy >12 か月：全肺 12.0 Gy
肝臓	中間リスク組織型：全肝/局所 14.4 Gy±ブースト 10.8 Gy 高リスク組織型：全肝/局所 20 Gy~25.2 Gy±ブースト 16.2 Gy	限局性転移：局所 19.8 Gy びまん性転移：全肝 19.8 Gy
脳	中間リスク組織型：全脳 15.0 Gy±ブースト 10.8 Gy 高リスク組織型：全脳 25.2 Gy±ブースト 10.8 Gy	<16 歳：全脳 21.6 Gy+ブースト 10.8 Gy >16 歳：全脳 30.6 Gy
骨	30.6 Gy/17 分割または 30 Gy/10 分割	<16 歳：25.2 Gy >16 歳：30.6 Gy

*肺照射：SIOP では中間リスク組織型で肺転移が化学療法で完全消失した場合に照射を行わないが，高リスク組織型では全例に全肺照射を行う。COG では LOH (1p, 16q)，肺以外遠隔転移あり，予後不良組織型では化学療法での肺転移の消失にかかわらず全肺照射を行う。

(a) 側腹部照射



(b) 全腹部照射



(c) 全肺照射

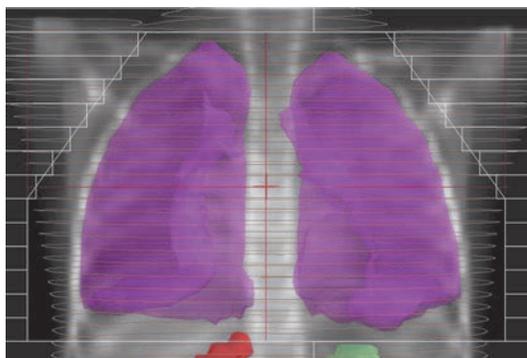


図1 標準的照射野（赤：腫瘍+患側腎，緑：正常腎，紫：肺）

照射野の設定は本文中の「2. 放射線治療法 1) 標準体積 2) 放射線治療計画」の項を参照。

全腹部照射の照射野

上縁：横隔膜を含んで呼吸性移動範囲を照射野内に含める。

下縁：腹膜反転部の最下端を MRI または CT で確認して設定する。

両側大腿骨頭を遮蔽する。

- ④ IV期の多発性肺転移に全肺照射を行う場合は CT で肺尖部上端と横隔膜下端を確認し呼吸性移動範囲を照射野に含める。両側上腕骨頭と肩関節を遮蔽する。

2 放射線治療計画

- 放射線治療は、術前化学療法後の CT/MRI 画像所見を参照して、三次元放射線治療計画に基づいて治療を行う。
- 術後腹部照射では前後対向 2 門照射が推奨されている。
- 追加照射では、手術所見と術後の CT/MRI 画像所見に基づいて、残存腫瘍に対する三次元放射線治療を行う。
- 照射体積、総照射線量、分割線量はプロトコルの規程に従う。
- リスク臓器への照射線量を減じるための IMRT・VMAT などの高精度放射線治療や陽子線治療などの導入が、今後の課題である。

3 照射法と照射のタイミング

- X 線エネルギーは 6 MV 以上を用いる。ビームが肺組織を通過する場合は 10 MV 以下を用いることが望ましい。
- 術後腹部照射は、手術から 2~4 週以内に可及的早期に開始する。術後照射の開始遅延により局所制御が低下することが知られている^{7,12,13)}。
- 腹部照射と全肺照射の両者を行う場合は、照射野の重複やギャップを避けるため、胸部と腹部を 1 つの照射野で同時に治療することが推奨される。局所再発のリスクが高いと判断された場合は、術後腹部照射を先行し、後に別の照射野で肺照射を行う。

4 線量分割

- 通常分割照射（1.8 Gy/回、5 回/週）が基本である。
- 全腹部照射や全肺照射など、照射野が大きい場合は 1 回 1.5 Gy で照射する。

5 併用療法

- 腫瘍摘出術と術後照射と多剤化学療法による集学療法が基本である。
- 化学療法のレジメンは病理組織型と病期分類を基にしたリスク分類に従って選択される。低リスク：ピンクリスチンとアクチノマイシン D の 2 剤併用

標準リスク：ピンクリスチン、アクチノマイシン D、ドキシソルビシンの 3 剤併用

放射線治療と化学療法は同時併用されるが、放射線治療期間中は有害事象軽減のために薬剤を減量することが推奨されている⁴⁾。

3 標準的な治療成績

1 SIOP-9 の治療成績¹⁴⁾

I 期の 2 年 EFS：83~84%，5 年 OS：87~92%。

II 期の 2 年 EFS：84%，2 年 OS：88%，

II 期 + N1/III 期の 2 年 EFS：71%，2 年 OS：85%。

2 COG の治療成績¹⁵⁾

腎芽腫予後良好型（Ⅰ～Ⅳ期）の病期別4年無再発生存期間/全生存率：Ⅰ94/98%，Ⅱ86/98%，Ⅲ87/94%，Ⅳ76/86%

腎芽腫予後不良型（Ⅰ～Ⅳ期）の無再発生存期間/全生存率：Ⅰ68～68/89～79%，Ⅱ80～83/80～82%，Ⅲ88～71/100～71%，Ⅳ61～33/72～33%

腎明細胞肉腫（Ⅰ～Ⅳ）の無再発生存期間/全生存率：Ⅰ100/100%，Ⅱ87/97%，Ⅲ74/87%，Ⅳ36/45%

RTKの全生存率：Ⅰ～Ⅱ42%，Ⅲ～Ⅳ16%

3 日本における JWITS-1 プロトコルでの組織型別5年RFS/OS¹⁶⁾

腎芽腫：82/91%，腎明細胞肉腫：73/75%，腎ラブドイド腫瘍：17/22%

JWiTS-2 プロトコルでのRFS¹⁷⁾

腎芽腫：（Ⅰ～Ⅲ期）90.4%，Ⅳ期66.2%，腎明細胞肉腫：82.4%，腎ラブドイド腫瘍：25%

4 有害事象

- 総論を参照

参考文献

- 1) http://www.jccg.jp/about/clinicalresearch_list/
- 2) <http://www.siop-rtsg.org/>
- 3) Vujanic GM, Gessler M, Ooms AHAG, et al; International Society of Paediatric Oncology-Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol* 15 : 693-701, 2018.
- 4) 小児腎腫瘍. 日本小児血液・がん学会編. 小児がん診療ガイドライン2016年版. 金原出版, pp47-92, 2016.
- 5) Graf N, Tournade MF, de Kraker J. The role of preoperative chemo-therapy in the management of Wilms' tumor : the SIOP studies. *International Society of Pediatric Oncology. Urol Clin North Am* 27 : 443-454, 2000.
- 6) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会 編. 小児腎腫瘍. 小児腫瘍組織カラーアトラス 第4巻 小児腎腫瘍. 金原出版, 2008.
- 7) Kalapurakal JA, Halperin EC. Wilms tumor. Constine LS, Tarbell NJ, Halperin EC, ed. *Pediatric Radiation Oncology*, 6th ed. Wolters Kluwer, 294-330, 2016.
- 8) Prichard-Jones K, Bergeron C, de Camargo B, et al; SIOP Renal Tumours Study Group. Omission of Doxorubicin From the Treatment of Stage II-III, Intermediate-Risk Wilms' Tumour (SIOP WT 2001) : An Open-Label, Non-Inferiority, Randomised Controlled Trial. *Lancet* 386 : 1156-1164, 2015.
- 9) Grundy PE, Green DM, Dirks AC, et al. Clinical Significance of Pulmonary Nodules Detected by CT and Not CXR in Patients Treated for Favorable Histology Wilms Tumor on National Wilms Tumor studies-4 and -5 : A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 59 : 631-635, 2012.
- 10) Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 19 : 1926-1934, 2001.
- 11) Results From AREN0533 : Treating Higher-Risk Favorable-Histology Wilms Tumor. <http://www.ascopost.com/News/58784>.
- 12) Kalapurakal JA, Li SM, Breslow NE, et al. Intraoperative spillage of favorable histology Wilms tumor cells : influence of irradiation and chemotherapy regimens on abdominal recurrence. A report from the national Wilms Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76 : 201-206, 2010.
- 13) Kalapurakal JA, Green DM, Haase G, et al. Outcomes of Children With Favorable Histology Wilms Tumor and Peritoneal Implants Treated in National Wilms Tumor Studies-4 and -5. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77 : 554-558, 2010.
- 14) Tournade MF, Com-Nougé C, de Kraker J, et al; International Society of Pediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee. Optimal Duration of Preoperative Therapy in Unilateral and Nonmetastatic Wilms' Tumor in Children Older Than 6 Months : Results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol* 19 : 488-500, 2001.

- 15) <http://www.cancer.gov/types/kidney/hp/wilms-treatment-pdq>
- 16) Oue T, Fukuzawa M, Okita H, et al ; Japan Wilms Tumor Study (JWiTS) Group. Outcome of Pediatric Renal Tumor Treated Using the Japan Wilms Tumor Study-1 (JWiTS-1) Protocol : A Report From the JWiTS Group. *Pediatr Surg Int* 25 : 923-929, 2009.
- 17) Koshinaga T, Takkimoto T, Oue T, et al. Outcome of Renal Tumors Registered in Japan Wilms Tumor Study-2 (JWiTS-2) : A Report From the Japan Children's Cancer Group (JCCG). *Pediatr Blood Cancer* 65 : e27056, 2018.

Ⅲ

横紋筋肉腫

1 放射線療法の意義と適応

- 横紋筋肉腫は全身のあらゆる部位から発生し、組織型が多彩なため、放射線治療の適応と至適線量を論ずる場合には、発生部位と組織型や切除の状態などが重要な因子となる。
- 組織型

胎児型群 (紡錘細胞型・葡萄状型・退形成型・胎児型) : 小児で最も多い亜型、頭頸部か泌尿生殖器の発生が多い

胞巣型群 (多形型・胞巣型) : 胎児型群に比べ予後不良。

COG の提唱している病期分類 (術前ステージ分類, 術後グループ分類) の実用性が高く、汎用される。術前ステージ (表 1, 図 1), 術後グループ (表 2) および組織型に基づき、再発のリスクが低い群 (低リスクも 2 群に分かれる), 中間の群, 高い群の 3 群に分類している^{1,2)}。日本では日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG : Japan Rhabdomyosarcoma Study Group) が用いているリスク分類 (現在は JRS-II 分類, 2016 年から開始) により臨床研究をすすめている。JRS-II は COG-STS (IRS-VI に相当する分類) とは分類が少し異なることを注意のうえ、臨床の場面では適応を検討されたい。JRS-II, COG-STS それぞれのリスク分類を (表 3) に示す。

JRS-II のリスク分類だが、遠隔転移を有する症例はすべて高リスク、胞巣型の予後不良部位かつグループⅢも高リスクに分類される。胎児型の予後良好部位のすべて、予後不良部位のグ

表 1 原発部位と TNM 分類の定義

用語	定義
予後良好部位	眼窩；傍髄膜を除く頭頸部 (頭皮, 耳下腺, 中咽頭, 口腔, 喉頭)；膀胱/前立腺を除く泌尿生殖器 (傍精巣, 陰, 外陰部, 子宮)；胆道
予後不良部位	傍髄膜 (鼻咽頭, 鼻腔, 副鼻腔, 中耳, 乳頭洞, 翼口蓋窩, 側頭下窩), 膀胱, 前立腺, 四肢, その他予後良好と考えられていないすべての部位 (体幹, 後腹膜など)
T1	原発部位に限局している腫瘍 (a ≤ 5 cm, b > 5 cm)
T2	原発部位を越えて進展あるいは周辺組織への固着 (a ≤ 5 cm, b > 5 cm)
N0	領域リンパ節転移なし
N1	領域リンパ節転移あり
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり

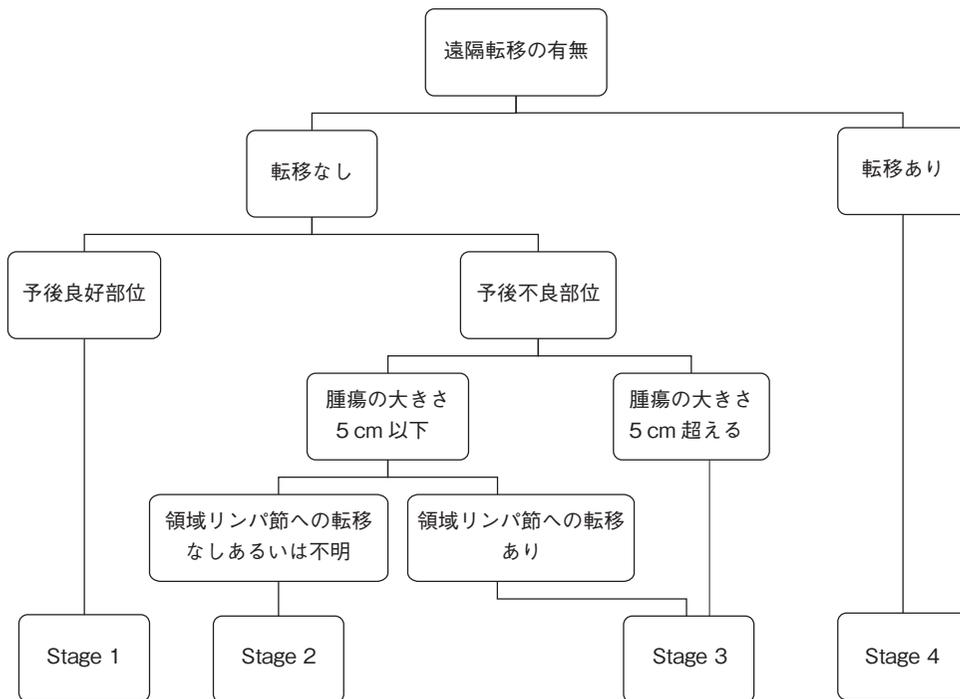


図1 術前病期分類

表2 骨軟部肉腫の術後グループ分類

グループ	定義
I	完全切除された限局性腫瘍であり、病理学的に断端陰性 (a) 原発臓器または筋に限局 (b) 原発臓器または筋を越えて周囲に浸潤、領域リンパ節転移なし
II	肉眼的に完全切除された限局性腫瘍で、以下の条件を満たすもの： (a) 切除断端に顕微鏡的病変を認めるが、領域リンパ節転移なし (b) 領域リンパ節に転移を認めるが肉眼的に全切除され、かつ最も遠位の郭清リンパ節に転移を認めない (c) 領域リンパ節に転移があり、かつ原発巣切除断端に顕微鏡的病変を認める、または、原発巣切除断端の顕微鏡的病変の有無に関わらず、最も遠位の郭清リンパ節に転移を認める
III	肉眼的な腫瘍遺残 (a) 生検のみ (b) 亜全摘除または50%以上の部分摘除
IV	診断時、遠隔転移有り (a) 遠隔転移 (b) 髄液・胸水・腹水中に腫瘍細胞 (c) 胸膜・腹膜播種

ループ I, II は低リスクに分類される。それ以外は中間リスクである。

- 最初の手術で病理組織学的に完全に腫瘍が取りきれた胎児型例を除いて、術後照射を行わないと局所再発を予防できない^{3,4)}。
- 放射線治療の時期や線量、範囲は、腫瘍の発生場所や拡がり、手術での腫瘍切除状態、組織型な

表3 リスク分類

JRS-II (日本)

		術後グループ分類								
胎児型		I			II			III		IV
			a	b	c	眼窩		眼窩以外		
			N0 or NX	N1	N1	N0 or NX	N1	N0 or NX	N1	
術前 病期	1 (予後良好部位)	LowA					LowB			
	2 (不良部位)									
	3 (不良部位)	LowB					Intermediate			
	4 (遠隔転移)						High			

		術後グループ分類								
胎児型		I			II			III		IV
			a	b	c	眼窩		眼窩以外		
			N0 or NX	N1	N1	N0 or NX	N1	N0 or NX	N1	
術前 病期	1 (予後良好部位)									
	2 (不良部位)	Intermediate								
	3 (不良部位)						High			
	4 (遠隔転移)						High			

COG-ST5 (米国)

		術後グループ分類								
胎児型		I			II			III		IV
			a	b	c	眼窩		眼窩以外		
			N0 or NX	N1	N1	N0 or NX	N1	N0 or NX	N1	
術前 病期	1 (予後良好部位)	Low subset 1					Low subset 2			
	2 (不良部位)									
	3 (不良部位)	Low subset 2					Intermediate			
	4 (遠隔転移)						High			

		術後グループ分類								
胎児型		I			II			III		IV
			a	b	c	眼窩		眼窩以外		
			N0 or NX	N1	N1	N0 or NX	N1	N0 or NX	N1	
術前 病期	1 (予後良好部位)									
	2 (不良部位)	Intermediate								
	3 (不良部位)									
	4 (遠隔転移)						High			

どにより細かく規定されている。

- ① IRSG (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group) : 完全切除の場合でも原発腫瘍床へ可能な限り治療開始早期の段階で治療線量を投与する。
- ② ヨーロッパを中心に行われている SIOP : 残存腫瘍を認める場合でも化学療法で画像上腫瘍がない場合、放射線治療を省略することがある^{5,6)}。

- ③本邦：JRSGにおいて、IRSGの治療ガイドラインを基にした治療の臨床試験が行われている。
- 初回の手術で術後グループⅠ（胎児型以外）またはⅡの場合は導入化学療法を数回行った後に放射線治療を行う。術後グループⅢまたはⅣの場合は、導入化学療法を行った後に再評価して二期手術を検討する。この手術の切除状態により放射線療法の照射野および線量を決定する。
 - 診断時に頭蓋内に腫瘍が進展している、あるいは脳神経圧迫や浸潤などによる脳神経麻痺あるいは脊髄圧迫症状などで治療により症状改善が期待できる傍髄膜腫瘍で、術後グループⅢの場合は化学療法と同時にDay 0から緊急照射を行う⁷⁾。(放射線治療の開始が遅れる場合でも化学療法の1クール目の開始より2週間以内に行う必要がある。)脳神経麻痺や頭蓋骨浸潤の場合は通常と同様に化学療法を先行する。
 - 転移に対する放射線治療は神経圧迫をはじめとする局所症状の緩和を目的とする。
 - 再発腫瘍に対する放射線療法は、病巣が局所のみでリスク臓器の耐容線量内であれば再照射を含め検討してよい。

2 放射線治療

1 標的体積

GTV：理学所見やCT/MRI所見・術中所見を参考に、切除前で化学療法前の病変（原発部位とリンパ節転移があればその転移領域）を推定して設定する。

術後グループⅣでは原発部位と同時に、転移部位へ耐容線量限度内で照射する。

CTV：GTV+1 cm（解剖学的隔壁・病理学的な進展形式、画像診断に基づく修正は許容）。病理学的に転移の認められたリンパ節だけでなく、摘出されたすべての腫大したリンパ節領域を含む。腹腔内原発で腹膜播種の危険性が認められる場合、CTVは全腹部となる。

PTV：CTVに各施設の日々の設定誤差と、照射野内の生理的な動きの誤差を加えて設定する。方向ごとに異なるマージンを設定することは許容する。目安は0.5 cm。

治療体積はリスク臓器（OAR）の線量制約により調整することを許容する。

照射期間中のPTVの縮小：

- 総線量が36 Gyか41.4 Gyの場合にはPTVは変更しない（正常組織の耐容線量は考慮する）。
- 総線量が45 Gyおよび50.4 Gyの患者では、腫瘍線量が36 Gy（リンパ節転移陰性例）または41.4 Gy（リンパ節転移陽性例）となった後にCTVをGTV+0.5 cmに縮小する。縮小後のPTVは、照射開始時のGTVより小さくならないようにする⁸⁾。

傍髄膜腫瘍で頭蓋浸潤している場合：

- 頭蓋病変と隣接する髄膜を含む原発巣に2 cm マージンを加えPTVを設定する。

びまん性の髄膜浸潤や多発性脳転移がない場合：

- 全脳照射の必要はない⁹⁾。

IRSGでは高リスク群で再評価後に残存腫瘍ありと判定した場合の照射線量：50.4 Gy

JRSGの第Ⅱ相試験では、超大量化学療法を行うため耐容線量を考慮して45 Gyに抑えている。

2 治療計画

- CTシミュレーションと三次元治療計画、IMRT、陽子線治療が望ましい¹⁰⁾。
- 小児では骨格系への有害事象（側弯症）のリスクを考慮して、前後対向2門照射や左右対向2門照射になることが多いが、必要に応じて多門照射を検討してもよい。

- 三次元治療計画，IMRT や陽子線治療において，顔面骨への線量集中による顔面変形の可能性について考慮すべきである。
- IMRT での計画において，腫瘍への集中性以外に筋骨格系や椎体への照射による側弯症の発症リスクにも配慮が求められる。

IMRT の場合の線量均一性：PTV の 95% 体積の処方線量の 95% 以上の線量を付与する。
 また PTV の 10% 以上の体積に処方線量の 110% の線量が付与されないようにする。

- 眼窩を治療する場合，可能なら開眼させる。

3 照射法

- 4~6 MV の X 線または適当なエネルギーの電子線を用いる。
- IMRT・陽子線治療の使用は許容される。

将来の成長を考慮して，不均等な照射にならないように照射法を選択し線量分布を確認する。

- 追加照射には小線源治療も選択できる。

4 線量分割 (表 4)

- ①放射線治療を省略できるのは胎児型で術後グループ I のみ^{11,12)}。
- ②①以外は 1 回線量 1.8 Gy の通常分割照射法が標準である。
- ③残存病変の程度によって放射線治療の線量を決定する。
 - 化学療法で部分寛解になった手術不能部位の病巣：50.4 Gy/28 回。
超大量化学療法を行う/行った患者では 45 Gy/25 回，眼窩は 45 Gy/25 回。
 - 術後肉眼的残存病変のある病巣：45 Gy/25 回 (眼窩)，50.4 Gy/28 回 (眼窩以外)。
 - 術後顕微鏡的残存病変のある病巣，および化学療法によって完全寛解に達した病巣：41.4 Gy/23 回。
 - 手術にて完全切除が行えた病巣 (断端陰性)：36 Gy/20 回。
 - 大きな腹部骨盤病変で全腹部照射を必要とする場合：1 回 1.5 Gy で総線量 30 Gy/20 回。

表 4 術後グループ，組織型，病巣部位に応じた線量と CTV

グループ I	
胎児型	照射は省略。
胞巣型	36 Gy (化学療法前の病巣)
グループ II	
N0 (切除後に顕微鏡的残存あり)	36 Gy (化学療法前の病巣)
N1 (浸潤のあるリンパ節)	41.4 Gy (化学療法前の原発巣と所属リンパ節)
グループ III	
眼窩	45.0 Gy
眼窩以外	膨隆性で非浸潤性の腫瘍で化学療法により著効した場合には 36 Gy で照射野 (化学療法前の病巣) を縮小し 50.4 Gy。浸潤性の腫瘍では照射野の縮小はせずに 50.4 Gy まで。
グループ IV	
遠隔転移	照射が安全に行える場合は全ての転移巣は他のグループと同様に扱う。例外：肺 (多発肺転移) は 6 歳以上は 15 Gy で，6 歳未満は 12Gy。

- 転移については基本 50.4 Gy だが、原発巣同様に治療後の反応により線量を減量してもよい（切除後顕微鏡的遺残もしくは化学療法後完全奏効のケースでは 36 Gy, 眼窩は 45 Gy など）。
- 胎児型、術後グループⅢ、N0 での腔原発病変で化学療法により完全寛解を得られた場合には放射線療法を省略してもよい。

眼窩病変（胎児型）への化学療法で CR にならない症例では再発率が高いため 50.4 Gy への線量増加を含めた新たな方針を検討されている¹³⁾。

NCT02567435 では腫瘍径が 5 cm を超える症例へ 59.4 Gy に引き上げた線量処方とされている。

5 併用療法

- 横紋筋肉腫は、集学的治療が必要な腫瘍である^{12, 14, 15)}。化学療法の標準的治療は VAC 療法である。

胎巣型群や初診時から遠隔転移のある高リスク群では、自己末梢血幹細胞移植を併用した超大量化学療法の臨床試験が進行中である。

3 標準的な治療成績

- 5年無病生存率は、IRSG のデータでは、低リスク群、中リスク群、高リスク群の各々で、90% 以上、60%～80%、20%～40%と報告されている^{15, 16)}。

4 有害事象

- 本章の総論を参照のこと。

参考文献

- 1) Arndt CAS. Risk Stratification of Rhabdomyosarcoma : A Moving Target. Am Soc Clin Oncol Educ Book pp415-419, 2013.
- 2) Hawkins DS, Spunt SL, Skapek SX, et al. Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research : Soft Tissue Sarcomas. *Pediatr Blood Cancer* 60 : 1001-1008, 2013.
- 3) Schuck A, Mattke AC, Schmidt B, et al. Group II Rhabdomyosarcoma and Rhabdomyosarcomalike Tumors : Is Radiotherapy Necessary? *J Clin Oncol* 22 : 143-149, 2004.
- 4) Raney RB, Walterhouse DO, Meza JL, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 Protocol, Using Vincristine and Dactinomycin With or Without Cyclophosphamide and Radiation Therapy, for Newly Diagnosed Patients With Low-Risk Embryonal Rhabdomyosarcoma : A Report From the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 29 : 1312-1318, 2011.
- 5) Stevens MCG, Rey A, Bouvet N, et al. Treatment of Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma in Childhood and Adolescence : Third Study of the International Society of Paediatric Oncology-SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol* 23 : 2618-2628, 2005.
- 6) Rousseau P, Flamant F, Quintana E, et al. Primary Chemotherapy in Rhabdomyosarcomas and Other Malignant Mesenchymal Tumors of the Orbit : Results of the International Society of Pediatric Oncology MMT 84 Study. *J Clin Oncol* 12 : 516-521, 1994.
- 7) Michalski JM, Meza J, Breneman JC, et al. Influence of Radiation Therapy Parameters on Outcome in Children Treated With Radiation Therapy for Localized Parameningeal Rhabdomyosarcoma in Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group Trials II Through IV. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 : 1027-1038, 2004.
- 8) Chen C, Shu HKG, Goldwein JW, et al. Volumetric Considerations in Radiotherapy for Pediatric Parameningeal Rhabdomyosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55 : 1294-1299, 2003.
- 9) Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A Final Report. *Cancer* 61 : 209-220, 1988.
- 10) 日本放射線腫瘍学会, 日本小児血液・がん学会 編. 小児・AYA 世代の腫瘍に対する陽子線治療診療ガイドライン 2019 年版. 金原出版, 2019.

- 11) Wolden SL, Anderson JR, Crist QM, et al. Indications for Radiotherapy and Chemotherapy After Complete Resection in Rhabdomyosarcoma : A Report From the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. J Clin Oncol 17 : 3468-3475, 1999.
- 12) Raney RB, Maurer HM, Anderson JR, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) : Major Lessons From the IRS-I Through IRS-IV Studies as Background for the Current IRS-V Treatment Protocols. Sarcoma 5 : 9-15, 2001.
- 13) Ermoian RP, Breneman J, Walterhouse DO, et al. 45 Gy Is Not Sufficient Radiotherapy Dose for Group III Orbital Embryonal Rhabdomyosarcoma After Less Than Complete Response to 12 Weeks of ARST0331 Chemotherapy : A Report From the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 64, 2017
- 14) Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. Cancer 71 : 1904-1922. 1993.
- 15) Hosoi H. Current Status of Treatment for Pediatric Rhabdomyosarcoma in the USA and Japan. Pediatr Int 58 : 81-87, 2016.
- 16) 日本小児血液・がん学会 編. 小児がん診療ガイドライン 2016年版 第2版. 金原出版, 2016.

IV 神経芽腫

1 放射線療法の意義と適応

- 神経芽腫は、胎生期の神経堤細胞を起源とする細胞が癌化したものであり、体幹の交感神経節、副腎髄質に多く発生する。発生部位の約65%が腹部であり、その半数が副腎髄質であり、それ以外には頸部、胸部、骨盤部などから発生する。

悪性度の高いものがある一方、自然退縮を生じるものなど、さまざまな腫瘍動態を示す。

- 発生頻度は小児がんの中では白血病・脳腫瘍に次いで高くみられる。
- 年齢分布では0歳で最も高いピークがあり、3歳に第2のピークをもつ二峰性のパターンを示す。
- 予後因子としては、診断時年齢、病期分類(表1)、病理分類、腫瘍細胞の染色体数、腫瘍組織中のMYCN癌遺伝子の増幅などがあげられる。

国際神経芽腫リスクグループ(International Neuroblastoma Risk Group : INRG)では画像評価(Image-defined Risk Factors : IDRF)による病期分類を作成しており、今後の日本における臨床試験においてもこの分類が使用されることになっている。

- 治療方針は一般にCOGのリスク分類に従って決定される(表2)。このうち低リスク群および中リスク群では放射線療法を施行しないことが一般的である。
- 高リスク群では放射線治療は欠くことのできない治療となる。化学療法、造血幹細胞移植を伴う大量化学療法、手術療法に組み合わせた形で放射線治療を行う。

放射線治療は原発巣だけでなく、転移巣にも行われ、根治的治療の一環として骨転移などに放射線治療を行う。

- 脊髄圧迫がある場合には緊急照射が検討される。
- MS期症例で、肝転移増大による呼吸困難が出現した場合、肝臓への照射も考慮する。
- 再発神経芽腫に対する放射線治療も有効であり、種々の再発部位に緩和的放射線治療が試みられる。

表1 国際神経芽細胞腫リスク群病期分類 (International Neuroblastoma Risk Group Staging System)

病期	定義
L1	IDRF 陰性の限局性腫瘍で他臓器への浸潤なし。頸部、胸部、腹部、骨盤部などの1カ所の部位に限局したものに限る。IDRF 陰性の脊椎間内腫瘍
L2	IDRF 陽性の限局性腫瘍で他臓器への浸潤あり。
M	遠隔転移あり (MSを除く)
MS	原発巣はL1, L2の腫瘍で正中を超えない。骨髄 (10%未満)、皮膚、肝臓への転移あり

本病期分類は、初診時の画像診断にて行われる。

IDRF: Image-defined risk factors

表2 リスク分類 (COG 分類)

リスク	定義
低リスク	<ul style="list-style-type: none"> ・ MYCN 遺伝子増幅がない病期 1, 2A, 2B ・ MYCN 遺伝子増幅がない病期 3 の乳児例 ・ 病理分類で予後良好群に属し、DNA index が 1 以上の病期 4S
中リスク	<ul style="list-style-type: none"> ・ MYCN 遺伝子増幅がない 1 歳～1 歳半の病期 3 の児 ・ MYCN 遺伝子増幅がない 1 歳未満の病期 4 の乳児 ・ MYCN 遺伝子増幅がなく、国際病理分類で予後良好群に属し、DNA index が 1 以上の 1 歳～1 歳半の病期 4 の乳児 ・ MYCN 遺伝子増幅がなく、かつ国際病理分類で予後不良群に属するかまたは、DNA index が 1 の病期 4S の乳児
高リスク	<ul style="list-style-type: none"> ・ MYCN 遺伝子増幅がある病期 2A, 2B, 3, 4, 4S ・ MYCN 遺伝子増幅がない 1 歳半以上の病期 3 の児で、国際病理分類で予後不良群に属するもの ・ MYCN 遺伝子増幅がない、1 歳半以上の病期 4 ・ MYCN 遺伝子増幅がない 1 歳～1 歳半の病期 4 で、国際病理分類で予後不良群もしくは DNA index が 1 を示すもの

2 放射線治療

1 高リスク群原発巣

1) 標的体積・リスク臓器

GTV: 寛解導入化学療法後 (骨髄破壊的大量化学療法前) の診断画像での原発巣、および初発時に認められた所属転移リンパ節。

CTV: GTV に 1.0～1.5 cm マージンを取り CTV とする。解剖学的・病理学的な進展形式を考慮して修正する。

初診時にリンパ節転移がある場合: リンパ節の頭尾方向に 1.5 cm、外側に 1 cm のマージンを付け、所属リンパ節領域がすべて照射野に含まれるようにする。

リンパ節転移がない場合: 所属リンパ節領域に予防的照射は行わない。椎体が CTV に含まれる場合: 必ず椎体全幅を CTV に含める。

リンパ節転移には注意する必要がある。腹腔内原発の場合、横隔膜脚を超えて連続的に後縦隔リンパ節転移をきたすことが多く、腹部大動脈分岐部以下の総腸骨動脈周囲リンパ節転移も起こ

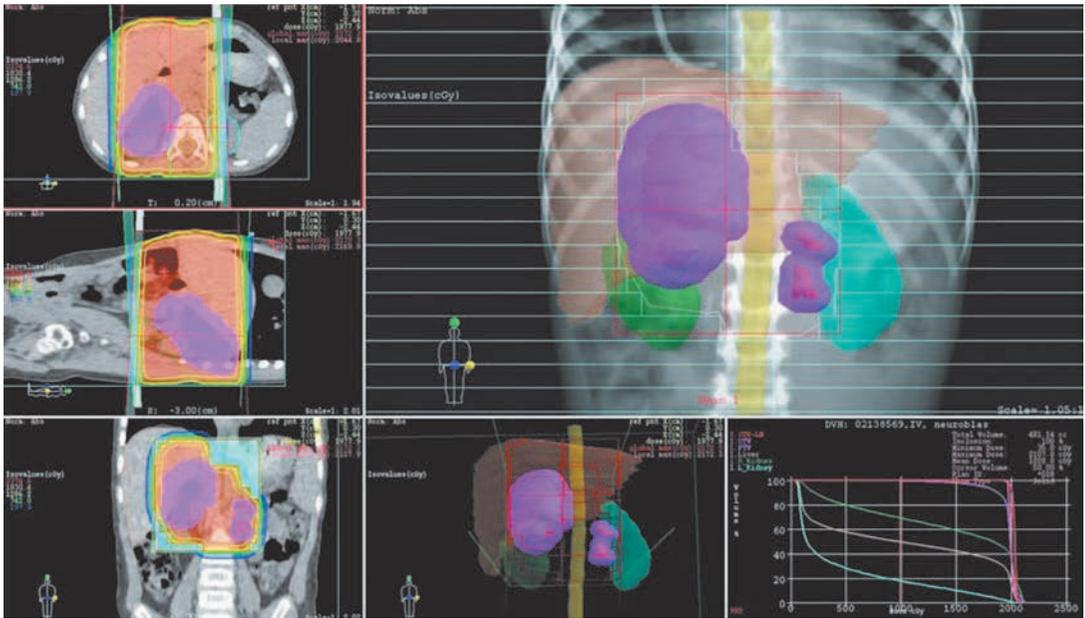


図1 神経芽腫の治療計画図

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

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

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

る。初診時の所見、手術所見を参考に、リンパ節転移領域がすべて照射野に含まれるようにすることが大切である。

PTV：PTVはCTVに患者の体位固定などに伴う各施設の毎日の設定誤差と、生理学的な動きの誤差を加えたものと定める。

2) 治療計画

- 三次元治療計画を用いる。照射野に脊椎がかかる場合は、側弯症予防のため、椎体が不均等に照射されないように注意する（図1）。

3) エネルギー・照射法

- 腹部の場合には前後対向2門照射で行い、処方線量を調節する。IMRTは低線領域が広く広がるため二次がん発症が危惧されるが、腫瘍のカバーが良くなることがあり個々の症例毎に考慮する。電子線による術中照射の有効性も報告されている。

4) 線量分割

- ① 20 Gy程度の線量が神経芽腫術後の腫瘍床への照射線量として施行されることが多い。
- ② 肉眼的残存腫瘍が認められる場合には10.8 Gy/6回の追加照射をGTVへ行う。
- ③ 原発巣への術中照射の報告も多く^{1,2)}、腫瘍床へ電子線エネルギーは5~6 MeVで10~12 Gyの照射を行う。

照射線量に関しては CCG-3891 の結果にもとづいた放射線治療の有用性に絞った報告がある³⁾。化学療法、原発巣の手術に引き続いて縦隔や腹部病変には 10 Gy/5 回、それ以外は 20 Gy/10 回の放射線治療を行い、その後に化学療法を続ける群と造血幹細胞移植を併用した大量化学療法を併用した群とを比較検討した報告である。造血幹細胞移植を併用した群では 10 Gy の全身照射が併用されており、合計 20 Gy の放射線治療が局所制御に有効であると報告している。また、Kushner らも 21 Gy/14 回の過分割照射を施行して良好な局所制御を報告している⁴⁾。Lucas Jr らは IDRf の陰性症例と 90% 以上切除した症例で予後が良いことを示し、そのような症例で処方線量を減らす試みを検討している⁵⁾。

5) 併用療法

- 寛解導入化学療法、骨髄破壊的大量化学療法 + 自家末梢幹細胞移植、手術療法後に放射線療法を行う。

2 高リスク群転移巣

- 骨転移、骨髄転移に対しても可能な限り照射を検討する。

Polishchuk らは初診時転移のあった骨転移のうち、照射しなかった骨転移部は 25.3% (128/506) が再発したのに対し、照射した骨転移部は 15.8% (3/19) しか再発しなかったと報告している⁶⁾。

- 寛解導入化学療法後の再評価 MIBG シンチグラフィで陽性所見の残存する骨転移、骨髄転移に対し、可能な限り原発巣と同様に 19.8 Gy/11 回を照射することが推奨される。

3 MS 期肝転移による呼吸困難症状に対する緩和照射

- 新生児に腹部膨満で発見される MS 期は予後良好である。

肝転移が巨大で呼吸不全を併発している場合：

- 緊急的に肝臓へ 2~6 Gy/2 回~4 回
- 日本神経芽腫研究グループ JNBSG では 4.5 Gy/3 回^{7,8)}。

4 再発神経芽腫に対する緩和照射

骨や軟部組織の転移に対する緩和的照射の線量分割の定説はない。1 回 2~8.5 Gy で合計 4~32 Gy の総線量が有効である⁹⁾。

3 標準的な治療成績

- INGR のリスク分類で、5 年無再発生存率をもとにグループ化すると超低リスク >85%、低リスク >75~≤85%、中リスク ≥50~≤75%、高リスク <50% に分類される。

4 有害事象

- 本章の総論を参照のこと。

文献

- 1) Grillis AM, Sutton E, Dewitt KD, et al. Long-term Outcome and Toxicities of Intraoperative Radiotherapy for High-Risk Neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69 : 858-864, 2007.
- 2) Haas-Kogan DA, Fisch BM, Wara WM, et al. Intraoperative Radiation Therapy for High-Risk Pediatric Neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47 : 985-992, 2000.
- 3) Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch MS, et al. Impact of Radiotherapy for High-Risk Neuroblastoma : A Chil-

- dren's Cancer Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 : 28-39, 2003.
- 4) Kushner BH, Wolden S, LaQuaglia MP, et al. Hyperfractionated Low-Dose Radiotherapy for High-Risk Neuroblastoma After Intensive Chemotherapy and Surgery. *J Clin Oncol* 19 : 2821-2828, 2001.
 - 5) Lucas Jr JT, McCarville MB, Cooper DA, et al. Implications of Image-Defined Risk Factors and Primary-Site Response on Local Control and Radiation Treatment Delivery in the Management of High-Risk Neuroblastoma : Is There a Role for De-escalation of Adjuvant Primary-Site Radiation Therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 103 : 869-877, 2019.
 - 6) Polishchuk AL, Li R, Hill-Kayser C, et al. Likelihood of Bone Recurrence in Prior Sites of Metastasis in Patients With High-Risk Neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89 : 839-845, 2014.
 - 7) Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, et al. Favorable Biology and Outcome of Stage IV-S Neuroblastoma With Supportive Care or Minimal Therapy : A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 18 : 477-486, 2000.
 - 8) Schleiermacher G, Rubie H, Hartmann O, et al : Neuroblastoma Study Group of the French Society of Paediatric Oncology. Treatment of Stage 4s Neuroblastoma--Report of 10 Years' Experience of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP). *Br J Cancer* 89 : 470-476, 2003.
 - 9) Caussa L, Hual T, Michon J, et al. Role of Palliative Radiotherapy in the Management of Metastatic Pediatric Neuroblastoma : A Retrospective Single-Institution Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79 : 214-219, 2011.

V ユーイング肉腫

1 放射線療法の意義と適応

- ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (Ewing's Sarcoma of Family Tumors, ESFT) は、小児期～青年期に多く発生する肉腫であり、この時期の腫瘍の約5%を占める。

骨ユーイング肉腫、骨外性ユーイング肉腫以外に、Primitive neuroectodermal tumor (PNET)、Neuroepithelioma、Askin 腫瘍などは t(11;22)(q24;q12) など共通の染色体転座を有していることより、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) という。

- ESFT の75%は骨原発、25%は軟部組織原発であり、骨原発部位は、四肢41%、骨盤25%、肋骨12%、椎体8%、肩甲骨4%、頭蓋骨4%である。限局型は75%、診断時に転移を有するのは25%である。

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

- 病期は限局型と転移型に分類され、予後も異なることが知られている。診断時に25%は転移型であり、転移部位は肺・骨・骨髄に多く、リンパ節・肝臓・中枢神経への転移は少ない。

腫瘍の進展範囲把握および全身検索として MRI、CT、PET または骨シンチグラフィ、骨髄穿刺を施行する。

- 治療の基本は多剤併用化学療法、外科治療、放射線治療による集学的治療である。ESFT は放射線感受性が高い腫瘍であり、限局型に対する局所治療として、放射線治療が手術併用もしくは単独で応用されている。

放射線治療単独では、手術もしくは手術と放射線治療を組み合わせた治療に比べて局所再発率

が高いという報告や、照射部位からの二次発がんの発生、成長期の四肢長管骨では骨端線障害による四肢の発育障害の可能性があり、切除が可能な病巣に対しては広範切除術が実施されている⁵⁻⁷⁾。

- 転移型 ESFT においても、QOL と予後の向上を目的とした放射線治療は有用とされている。

肺転移を有する症例に対する全肺照射は、臨床試験においても推奨される放射線治療として検討されてきた。EICES92 では、化学療法で病巣がコントロールされていても、全肺照射（14 歳未満は 14 Gy、14 歳以上は 18 Gy）を推奨している。全肺照射を行う場合は、12 Gy～14 Gy が照射線量として推奨されるが、照射による肺機能異常の出現率は高く、十分注意する必要がある。

予後因子

- 局所型：体幹部・骨盤部原発，15 歳以上，腫瘍体積 100 cm³ 以上，診断から再発の期間が 2 年以内，化学療法に対する組織学的治療奏効度。
- 転移型：肺転移（肺単独転移は肺外転移のある症例に比べ予後は良好⁴⁾）。
発熱，貧血，血清 LDH 高値，症状発現から診断されるまでの期間等も予後因子として報告されている。

2 放射線治療

1 標的体積・リスク臓器

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

GTV

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

CTV：GTV+1～1.5 cm 程度に設定。

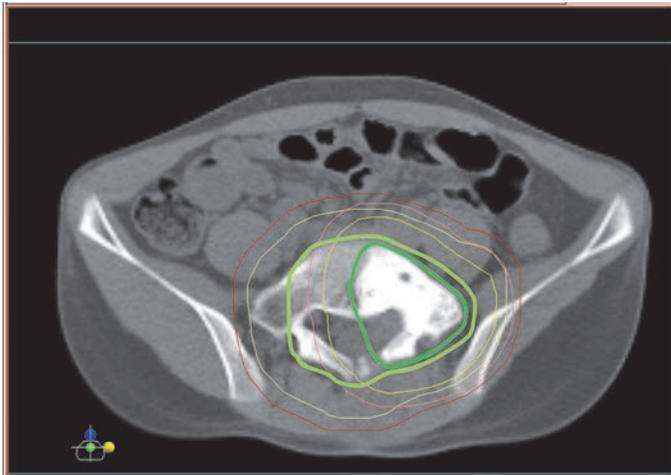
PTV：患者の固定再現性と生理的変動（呼吸や消化管の変動など）を考慮し必要なマージンを設定。

リスク臓器：病変の部位によって異なる。

2 治療計画

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

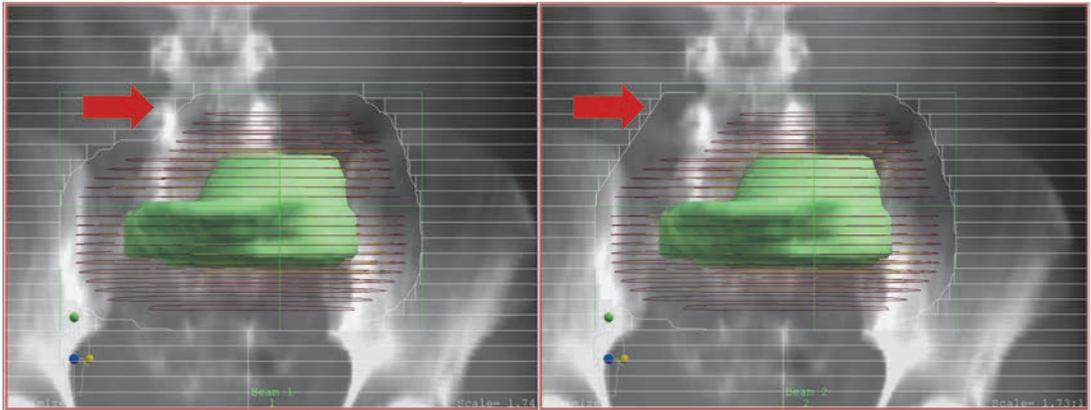
ESFT の治療において必要となるのが、局所制御に重要な線量を確保しつつリスク臓器の線量を耐容線量以下になるべく低減する工夫である。この問題を解決する手段として、三次元治療計画は必須であり、さらに施設により実施可能な放射線治療方法として、陽子線治療、小線源治療、定位放射線治療、IMRT などがある。陽子線治療はリスク臓器への線量低減とともに照射体積の低減による二次発がんの発症率低下が期待されている。IMRT ではリスク臓器の線量低減が期待されているが、小児の場合には低線量領域の増加および治療時間延長は大きな問題として認識さ



追加照射用 GTV
開始時 GTV

仙骨の骨病変の周囲に軟部病変が存在する症例。

化学療法により軟部病変は著明縮小している。開始時 GTV では軟部病変の浸潤領域をカバーしつつ、腫瘍縮小により偏移していた正常組織が本来の位置にもどったことに留意した設定を行う。追加照射用の GTV は化学療法や手術後の残存腫瘍で設定するが、ESFT の場合骨病変の画像上の変化は残存していることが多い。



通常の治療計画では腰椎の右側は照射野にふくまれないが、腰椎を全幅照射野に含むよう照射野が拡大されている点に注意（赤矢印）

図 1 仙骨の骨病変の周囲に軟部病変が存在する症例

れる必要がある。

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

3 エネルギー・照射法

治療体位：仰臥位を基本とし、体幹部固定具を適切に使用し、再現性のよい固定を工夫する。四肢では患肢のローリング対策も重要である。

エネルギー・線質：通常、四肢には 4 MV X 線以上、体幹部・骨盤部では 6 MV X 線以上を用いる。ビームが肺組織を通過する場合は 10 MV 以下を用いることが望ましい。

4 線量分割

- 化学療法の導入以前より標準治療の一環として用いられ、50～60 Gy が根治線量である。

転移型および再発時の積極的治療、および緩和的治療にも幅広く応用されている。ESFT の放射線治療において、線量・分割方法や実施のタイミング、最適な照射体積は臨床試験における検

表 1 JESS04 における切除度合・病理学的奏効度と放射線療法の総線量

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

CR : Complete Response

討の課題となっている。

- 手術が併用される場合の総線量はその切除度合（十分な広範切除以上の切除縁か、辺縁切除や腫瘍内切除などの不十分な切除縁か）や化学療法の病理学的奏効度、非切除の場合には画像上の化学療法の奏効度により線量が設定されていることが多いが、40 Gy 未満の症例ではたとえ小病変といえども局所制御率が低下していると報告されている⁹⁾。
- 1 回線量を小さくすることにより有害事象の低減が期待される。
標準分割照射：1.8 Gy/回にすることが多い。

全肺照射や広範な腹部照射など：1.5 Gy/回が選択される。

表 1 に本邦で行われた VDC-IE 療法の臨床第 2 相試験 (JESS04) で使用した線量設定を示す。手術における切除度合および病理学的奏効度により、線量設定が異なる。

5 併用療法

- 不十分な切除縁しか得られなかった場合や組織学的奏効度が不良の場合、術後に放射線治療が追加される。

手術においては、他の骨・軟部肉腫の手術と同様に広範切除が行われる。手術施行例では、十分な広範切除以上の切除縁が達成された場合に比較し、辺縁切除や腫瘍内切除などの不十分な切除縁しか得られなかった場合で局所再発率が高い⁵⁻⁷⁾。

- 初期化学療法実施中に手術適応が検討される。広範以上の切除縁をもって手術を行うことが可能な症例では手術が実施される。
- 手術が困難な症例は、放射線治療が優先され、治療効果により可能と判断された場合にあらためて手術が検討される。

放射線治療が優先される病変：

- ・頭蓋骨・顔面骨・椎体・寛骨白周囲の骨盤などの切除により重大な機能損失を招く部位の病変
- ・外科的に切除が難しく大きな病変
- ・初期化学療法に良好な反応を示さず、手術が機能的に許容範囲外の結果になると判断される場合

- ・有効性の高い薬剤：ドキシソルビシン (DXR)、シクロホスファミド (CPA)、ビンクリスチン

(VCR), イホスファミド (IFM), エトポシド (VP-16), アクチノマイシン (ACD)。限局例に対する標準的な化学療法は4~6剤を組み合わせた多剤併用化学療法が用いられている。

米国では1988~92年のINT-00916)により、限局型に対してはVDC (VCR+DXR+CPA) IE (IFM+VP-16) 療法の5年無病生存率が69%とVDC単独療法の54%より優れていたため、VDC-IE療法の優位性が証明された。その後、Children's Oncology Groupにより2001~5年に実施されたAEWS0031試験ではVDC+IE療法を治療期間圧縮(2週間ごと)群と標準治療期間(3週間ごと)群の前方視的ランダム化比較試験が行われ、治療期間圧縮群で5年無増悪生存率が有意に改善し(73% vs 65%, P=0.048)、毒性は同等であった¹⁰⁾。この結果、米国における標準治療は治療間隔短縮VDC-IE療法となった。

3 標準的な治療成績

- 標準治療は、多剤化学療法・外科療法・放射線治療による集学的治療である。

限局型 ESFT の長期原病生存率：70~80%^{6,10)}

転移型 ESFT の長期原病生存率：20%以下⁴⁾。

本邦では、2004年より日本ユーイング肉腫研究グループ(JESS)において、外科療法および放射線治療などの局所治療を標準化したうえで、VDC-IE療法の臨床第二相試験が実施され(JESS04)、手術・放射線治療を含めた集学的治療の安全性・有効性が確認されている。JESS04では5年無増悪生存率69.6%と欧米の臨床研究と同様の成績が示された¹¹⁾。

4 有害事象

- ESFTの放射線治療で、有害事象対策として注意が必要な事項を以下に示す。

- ①リンパ浮腫対策として四肢などで辺縁に1~2cmの照射されない正常組織を残す。
- ②膀胱炎対策としてCPAやIFM使用時には膀胱線量を低減させる。
- ③DXRやACDの併用時は、湿潤性皮膚炎を生じやすいとされるため、特に6MV以下のエネルギーX線を使用する際は、接線照射となる部位、皮膚の摩擦の起きやすい部位では注意を要する。
- ④薬物によっては、化学療法施行時に、リコール現象と呼ばれる遅発性の炎症が知られており、照射野に一致した皮膚や粘膜の炎症を生ずる可能性がある。

参考文献

- 1) Ambros IM, Ambros PF, Strehl S, et al. MIC2 Is a Specific Marker for Ewing's Sarcoma and Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumors. Evidence for a Common Histogenesis of Ewing's Sarcoma and Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumors From MIC2 Expression and Specific Chromosome Aberration. *Cancer* 67 : 1886-1893, 1991.
- 2) Delattre O, Zucman J, Plougastel B, et al. Gene Fusion With an ETS DNA-binding Domain Caused by Chromosome Translocation in Human Tumours. *Nature* 359 : 162-165, 1992.
- 3) Delattre O, Zucman J, Melot T, et al. The Ewing Family of Tumors--A Subgroup of Small-Round-Cell Tumors Defined by Specific Chimeric Transcripts. *N Engl J Med* 331 : 294-299, 1994.
- 4) Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic Factors in Ewing's Tumor of Bone : Analysis of 975 Patients From the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 18 : 3108-3114, 2000.
- 5) Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localized Ewing Tumor of Bone : Final Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 19 : 1818-1829, 2001.

- 6) Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of Ifosfamide and Etoposide to Standard Chemotherapy for Ewing's Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumor of Bone. *N Engl J Med* 348 : 694-701, 2003.
- 7) Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local Therapy in Localized Ewing Tumors : Results of 1058 Patients Treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 Trials. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 55 : 168-177, 2003.
- 8) Donaldson SS, Torrey M, Link MP, et al. A Multidisciplinary Study Investigating Radiotherapy in Ewing's Sarcoma : End Results of POG #8346. *Pediatric Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42 : 125-135, 1998.
- 9) Krasin MJ, Carlos Rodriguez-Galindo C, Catherine A Billups CA, et al. Definitive Irradiation in Multidisciplinary Management of Localized Ewing Sarcoma Family of Tumors in Pediatric Patients : Outcome and Prognostic Factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60 : 830-838, 2004.
- 10) Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized Controlled Trial of Interval-Compressed Chemotherapy for the Treatment of Localized Ewing Sarcoma : A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 30 : 4148-4154, 2012.
- 11) Chin M, Yokoyama R, Sumi M, et al ; Japan Ewing Sarcoma Study Group (JESS) Multimodal Treatment Including Standard Chemotherapy With Vincristine, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Ifosfamide, and Etoposide for the Ewing Sarcoma Family of Tumors in Japan : Results of the Japan Ewing Sarcoma Study 04. *Pediatr Blood Cancer* 67 : e28194, 2020.

VI 小児白血病

- 小児白血病の放射線治療は、ALLの中脳神経浸潤に対する全頭蓋照射（cranial irradiation : CrI）、髄外病変への照射および造血幹細胞移植前処置としての全身照射（total body irradiation : TBI）が主なものである。本項ではそれぞれについて解説する。

白血病は急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia : ALL）と急性骨髄性白血病（acute myeloblastic leukemia : AML）に分類される。小児 ALL では年齢、白血球数、中枢神経浸潤の有無、表面抗原による免疫学的分類、染色体・遺伝子異常の検査結果、治療開始後のプレドニゾン反応性を組み合わせて層別化し、リスクに応じた治療が行われる。さらに化学療法後の骨髄芽球割合、微小残存病変などの情報を追加して治療方針を決定する¹⁾。小児 AML は白血病細胞の形態学的診断（FAB 分類）、染色体・遺伝子分析（WHO 分類）を行い、ダウン症候群に伴う AML、APL（急性前骨髄球性白血病 : FAB 分類 M3）、その他の AML に分類して治療を行う。その他の AML については、白血病細胞の染色体・遺伝子分析結果および初期治療反応性に基づくリスク分類を用いて、層別化治療を行う¹⁾。

A 中枢神経浸潤に対する全頭蓋照射（cranial irradiation : CrI）

1 放射線療法の意義と適応

- 放射線治療は最も強力な殺白血病細胞効果を持つ治療法である。抗がん剤は blood-brain barrier（BBB）を通過しにくいいため、髄腔内投与が行われるが、脳室内、脳溝、脳実質内には行き渡らない。これに対し、放射線治療はくも膜下腔および脳実質内にあるすべての白血病細胞に対して、確実にその効果を発揮する。

中枢神経浸潤の診断は CNS-1（髄液中に芽球なし）、CNS-2（芽球があり髄液中 WBC 5/μl 以下）および CNS-3（髄液中に芽球があり髄液中 WBC 5/μl 以上あるいは CNS 浸潤による脳神経症状あるいは画像所見）に分類される。

- 初回治療の中で CrI が有益とされるのは高リスクグループの中でも、年齢や初診時白血球数、腫瘍細胞の生物学的特性、CNS 分類などによって選別された 15~20% の症例であり、いまだ検討が続いている。

① 現在では、ほとんどの症例で予防照射は省略可能である^{1,2)}。

② 初診時 CNS-2 は CrI を行わなくとも化学療法の強化によって中枢神経再発を防ぐことができる。

- CNS-3 は全身化学療法と髄注を強化し、さらに CrI の適応となる。
- 中枢神経再発時は大量化学療法後に CrI あるいは全脳全脊髄照射 (Craniospinal irradiation : CSI) を行う。予後不良症例に CSI が選択される。
- AML において、中枢神経再発率は 5~10% であるが、予防的 CrI の有効性については明らかではない。中枢神経浸潤再発時も髄腔内化学療法が中心となる。

2 放射線治療

1 標的体積

CrI の標的 (CTV) : 白血病細胞が浸潤しうる全くも膜下腔および脳実質である。

注意すべき部位

- 頭蓋底であり、篩板と側頭蓋窩を十分に含める。
- 頭蓋骨内側縁の輪郭を骨条件の CT 上で作成し、照射野に十分含めることを確認する。
- 視神経の輪郭も作成し、視神経周囲のくも膜下腔を照射野に含める。

白血病では網膜浸潤の可能性があるため、眼球後半部分を含め、眼球前面と水晶体は照射野外に外す。照射野下縁は第一あるいは第二椎体下縁となるように設定し、椎体全体を含める。

2 放射線治療計画

- 三次元的治療計画を行う。

3 照射法

- 脳表にあるくも膜下腔が標的となるため、エネルギーは 6 MV 以下にしなければならない。
- 頭部をシェルで固定し、通常左右 2 門で行う。頭蓋骨が未発達の乳幼児では、前頭蓋窩と眼球がきわめて近く、前頭蓋窩を照射野に含めると水晶体を外せないことも多い。

水晶体が照射野に入ってしまう場合は、標的体積を十分に照射することを優先する。対策としてビームを後方に 3~5 度、傾けることで水晶体の線量を減らすことができる。患者の協力が得られる場合は、治療計画時および照射時に下方視させることで、水晶体の照射量を減らすことができる。

4 総線量と線量分割

- 各施設で採用している治療プロトコールに従う。
- 一般的には 1.5~1.8 Gy/回、通常分割 (1 日 1 回) で照射する。
- 予防的 CrI の総線量は 12~18 Gy (日本では 12 Gy) である。

初回診断時 CNS-3 の場合、CrI の線量は 12~24 Gy である。脊髄への照射は省略される傾向にある。さらに CNS-3 であっても、全身および髄腔内投与の化学療法の強化によって放射線治療を省略する検討がなされている³⁾。

- 中枢神経再発では、CSI 15 Gy 程度を照射後に、引き続き CrI のみを数 Gy (3~9 Gy) 追加する。

5 併用療法

- 白血病の治療は化学療法が中心となる。
- CrI は寛解導入療法と強化療法後、維持療法開始前に行われる。

3 標準的な治療成績

- 近年の小児 ALL の全体的な治療成績はリスクにもよるが治癒率は 80～89% である⁴⁾。
 - 日本の報告でも、10 年生存率は 70～80% に達する^{5,6)}。
- | 診断時 CNS-3 であっても、5 年 EFS は 70% に達する⁷⁾。

4 合併症 (CrI による有害事象)

1 急性期有害事象

- Somnolence Syndrome

CrI 後 4～8 週間で発症し、無気力、易刺激性、食欲不振を示す。特に治療を要せず、通常 1～3 週間で回復する。急性期にはステロイドが有効である。

2 晩期有害事象

白質脳症：CrI とメトトレキサートの静脈投与の併用が、発生に関与する。

照射数カ月後に発症し、麻痺や痙攣、失調などの症状を呈する。20 Gy 以下での発生はまれである。

認知障害、知能低下、学習障害：年齢との関連があり、照射時に 5 歳以下、特に活発な中枢神経の発達段階にある 3 歳以下の症例、線量が多い症例ほど顕著である⁸⁾。

内分泌障害：視床下部下垂体の障害により、成長ホルモン分泌不全が生じる。しきい値は 18～20 Gy である。

発症は照射時年齢と線量に依存する。思春期前（特に 5 歳以下）であった症例に低身長が顕著に生じる。CrI 20 Gy を受けた症例では成人後、肥満およびメタボリックシンドロームをきたすことがある⁹⁾。これも視床下部下垂体障害による成長ホルモン分泌低下が一因と考えられている。CrI を受けた患者には、長期の内分泌学的な観察が必要である。

二次発がんの発生率：小児 ALL 全体の 10 年二次発がん発生率は 1% 程度である¹⁰⁾。また小児白血病全体の診断後 30 年の二次発がん発生リスクは 2.43% である¹¹⁾。二次発がんでは AML、髄膜腫以外の脳腫瘍、骨髄異型性症候群の発生率が高く、これらの腫瘍は予後不良である。

CrI 後の二次がんは中枢神経腫瘍（髄膜腫と high grade glioma）の発生が多く、特に低年齢（5 歳以下）で CrI をうけた症例のリスクが高い。また発生には線量依存性がある。

B 髄外病変への照射

1 ALL 精巣 (睾丸) 浸潤

- 近年の化学療法の改善によって、精巣（睾丸）再発は減ってきている。再発時には睾丸の局所治療を行う。
- 精巣（睾丸）の腫脹は片側でも、両側に浸潤していることが多く、照射を行う際は必ず両側に照射する。

- 照射は、陰嚢の厚みによって電子線あるいはX線1門を選択する。必要に応じてボラスを使用する。1.5~2 Gy/回総線量 15~24 Gy を照射する。

2 その他の髄外病変

- ALL, AML ともに眼窩, リンパ節, 唾液腺, 乳腺, 骨, 筋肉内など, さまざまな部位に髄外病変を形成することがあり, Chloroma (緑色腫) もしくは granulocytic sarcoma (顆粒球肉腫) といわれる。通常, 髄外病変は化学療法で制御されるため, 化学療法が何らかの理由でできない, あるいは化学療法抵抗性となった症例のみに, 放射線治療が行われる。
- International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) のガイドラインによると, 肉眼的腫瘍に 0.5~1 cm のマージンをつけた体積に 24Gy/12 回を照射する¹²⁾。それより低線量の 6 Gy/3 回~20 Gy/10 回の照射も症状緩和に有効である。

C 全身照射 (Total body irradiation : TBI)

1 放射線療法の意義と適応

- 造血幹細胞移植の前処置として行われる。照射の目的は, 亜致死量の化学療法と全身への放射線治療によって, 腫瘍細胞を死滅させ, かつ宿主を免疫抑制状態としてドナーからの造血幹細胞を受け入れられるようにすることである。

造血幹細胞移植は, 主として第一寛解期の高リスク AML, 再発 AML に適応がある。ALL については, 初期治療で非寛解の ALL や染色体分析の結果によって, 第一寛解期に造血幹細胞移植が行われる。再発 ALL では再発後リスク分類に基づいて適応を決定する。

- 薬剤のように血流や薬剤代謝に左右されず, その効果が全身に均一に及び, 薬剤の到達しにくい中枢神経系にも効果を発揮する。

2 放射線療法

1 標的体積

- 標的容積 (CTV) は身体全体である。
- 処方線量を全身に均一にかつ過不足なく照射することを目標とする。
- 体厚や組織の密度の不均一があるため, 部位によって線量の差が生じることは避けられず, 処方線量の 5~10% の増減が許容されている。
- TBI の追加照射として頭蓋内や全脳全脊髄あるいは睾丸に追加照射が行われることがある。

2 照射法

- 左右 2 門照射は仰臥位で行うため, 再現性のある安定した体位をとることができる。
- 両腕を体幹両側につけると, 肺が遮蔽され, 肺への過剰な線量を減らすことができる。
- 前後 2 門照射は肺や腎臓を遮蔽しやすい利点がある。

近年, 治療機器の進歩により, ヘリカルトモセラピーを用いる施設も増えている。特に小児においては体動等による再現性を十分考慮しなければならない。

3 治療計画

- 仰臥位, 左右 2 門照射を行うことが多く, リニアックガントリーを回転させ SSD を計算し, 身

体全体が照射されるように照射野を設定する。

- 頭部、頸部、腹部、足部の3~4カ所の左右方向の体厚を測定し、最も体厚が厚いレベルにおける体厚中心をアイソセンター(処方点)とする。

4 総線量と線量分割

- 総線量は10~12 Gyであり分割回数はさまざまである。
- 12 Gy/6回/3日(1日2回照射)が最も多い線量分割である。
- 中枢神経単独再発のときはCrI 6~12 GyをTBIに先行して行い、TBIとあわせて総線量18~25 Gy程度を頭蓋に照射することがある。
- 精巣(睾丸)再発の場合、精巣(睾丸)照射4 Gy/2回程度とTBIを併用することがある。

近年、移植後の免疫学的抗腫瘍効果を期待した、骨髄非破壊の前処置による造血幹細胞移植が一部の小児症例に対しても用いられている。この場合、フルダラビンなどの抗腫瘍薬に加え2 Gy~4 Gyの低線量のTBIが用いられることがある。有害事象が従来の方法に比較して明らかに低く、移植リスクの高い症例に行われる。

5 併用療法

- 標準的な方法は大量サイクロフォスファミドを中心とした化学療法とTBIの併用である。
- 正常組織の毒性を避けるため化学療法は同時に行わず、連続して行う。
- 化学療法、TBIの順番については、統一された見解はない。

3 標準的な治療成績

- 高リスクAMLにおいて、一次寛解期で造血幹細胞移植後を行った場合、70~75%の5年生存率が得られている。
- AML化学療法後の再発では、救命方法は移植しかない。
- 高リスクALLにおいて、初回再発時の造血幹細胞移植後は65%の長期生存率が得られている¹³⁾。

移植前処置にTBIを行う場合と化学療法のみ(サイクロフォスファミドとブスルファン)を行う場合を比較すると、治療成績はほぼ同等である。

4 合併症(TBIによる有害事象)

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

急性期有害事象：悪心、嘔吐、下痢、脱毛、耳下腺炎症状がある。粘膜炎症状、口腔内乾燥も生じる。

晩期有害事象

間質性肺炎 (interstitial pneumonia : IP)：IPは時には致死的となる有害事象で、その発生率はTBIの方法に深く関与している。

1回照射(分割をしない)あるいは線量率10 cGy/min以上の場合、IP発生率が上がる。現在の分割照射方法では、造血幹細胞移植の前処置において、TBIの有無はIPの発生に影響しないとされている。

白内障

TBI 後の白内障は線量率、1 回照射、線量に依存している。

12~15 Gy の分割照射による TBI 後の 5 年発生率は約 13% である⁴⁾。ステロイドの使用によって発生率が上がる。TBI 時にレンズを遮蔽することは眼球内再発のリスクがあるため、推奨されていない。

性機能障害：TBI は卵巣機能異常を起こし、思春期前ではほぼ全例に第二性徴の遅れが認められる。適切なホルモン療法によって誘発することができる。

思春期後では 50% は無月経となる。女性、男性とも TBI および造血幹細胞移植後の妊娠は報告されているが、TBI を含めない前処置と比較して妊娠率、出生率が低い^{14, 15)}。TBI 後の女性においては妊娠しても流産の確率は 50% と高く、TBI は早産、低体重出生の危険因子である¹⁶⁾。TBI 後の甲状腺機能低下は 43% に、成長ホルモンの低下は 34% に認められる。

肝中心静脈閉塞症 (hepatic veno-occlusive disease : VOD) あるいは類洞閉塞症候群 (Sinusoidal obstructive syndrome : SOS)：痛みを伴う肝腫脹、腹水、黄疸、脳症、体重増加などが生じる。14 Gy 以上の放射線治療や他の化学療法が誘因となっている。

二次発がん：成人を含めた全疾患の造血幹細胞移植後の二次発がんは 15 年で 13~20% という報告がある¹⁷⁾。一般の 4 倍のリスクである。小児白血病に限れば、移植後の二次発がんとしての固形腫瘍は 15 年で 11% という報告がある。

診断時 5 歳以下の場合、特に高い。低年齢、TBI は発生リスクを増強する因子である¹⁸⁾。

参考文献

- 1) 日本小児血液・がん学会 編. 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版 第 3 版. 金原出版, 2016.
- 2) Richards S, Pui CH, Gayon P; Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Collaborative Group (CALLCG). Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials of Central Nervous System Directed Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 60 : 185-195, 2013.
- 3) Sirvent N, Suci S, Rialland X, et al. Prognostic Significance of the Initial Cerebro-Spinal Fluid (CSF) Involvement of Children With Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) Treated Without Cranial Irradiation : Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Children Leukemia Group Study 58881. *Eur J Cancer* 47 : 239-247, 2011.
- 4) Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, et al. Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2018.
- 5) Tsurusawa M, Shimomura Y, Asami K, et al : Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. Long-term Results of the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group Studies 811, 841, 874 and 911 on Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia* 24 : 335-344, 2010.
- 6) Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, et al : Tokyo Children's Cancer Study Group. Long-term Results of Tokyo Children's Cancer Study Group Trials for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, 1984-1999. *Leukemia* 24 : 383-396, 2010.
- 7) Cherlow JM, Sather H, Steinherz P, et al. Craniospinal Irradiation for Acute Lymphoblastic Leukemia With Central Nervous System Disease at Diagnosis : A Report From the Children's Cancer Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36 : 19-27, 1996.
- 8) Krull KR, Brinkman TM, Li C, et al. Neurocognitive Outcomes Decades After Treatment for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia : A Report From the St Jude Lifetime Cohort Study. *J Clin Oncol* 31 : 4407-4415, 2013.
- 9) Chemaitilly W, Li Z, Huang S, et al. Anterior Hypopituitarism in Adult Survivors of Childhood Cancers Treated With Cranial Radiotherapy : A Report From the St Jude Lifetime Cohort Study. *J Clin Oncol* 33 : 492-500, 2015.
- 10) Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al : Children's Oncology Group. Long-term Results of the Children's Cancer Group Studies for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia 1983-2002 : A Children's Oncology Group Report. *Leukemia* 24 : 285-297, 2010.

- 11) Schmiegelow K, Levinsen MF, Attarbaschi A, et al. Second Malignant Neoplasms After Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 31 : 2469-2476, 2013.
- 12) Bakst RL, Dabaja BS, Specht LK et al. Use of Radiation in Extramedullary Leukemia/Chloroma : Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 102 : 314-319, 2018.
- 13) Chow EJ, Liu W, Srivastava K, et al. Differential Effects of Radiotherapy on Growth and Endocrine Function Among Acute Leukemia Survivors : A Childhood Cancer Survivor Study Report. *Pediatr Blood Cancer* 60 : 110-115, 2013.
- 14) Loren AW, Chow E, Jacobsohn DA, et al. Pregnancy After Hematopoietic Cell Transplantation : A Report From the Late Effects Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Biol Blood Marrow Transplant* 17 : 157-166, 2011.
- 15) Salooja N, Szydlo RM, Socie G, et al ; Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Pregnancy Outcomes After Peripheral Blood or Bone Marrow Transplantation : A Retrospective Survey. *Lancet* 358 : 271-276, 2001.
- 16) Lowe T, Bhatia S, Somlo G. Second Malignancies After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 13 : 1121-1134, 2007.
- 17) Socie G, Curtis RE, Deeg HJ, et al. New Malignant Diseases After Allogeneic Marrow Transplantation for Childhood Acute Leukemia. *J Clin Oncol* 18 : 348-357, 2000.

Ⅶ 小児がんの陽子線治療

1 放射線療法の意義と適応

- 陽子線治療は、低線量で照射される領域を増やすことなく、線量集中性の高い照射ができるため、晩期有害事象が問題となる小児腫瘍の治療において有益である。

小児腫瘍の放射線治療では、照射に起因する有害事象がおきやすく、治療後長期にわたり患者に負担をもたらす。代表的な有害事象である成長途上の臓器の障害や二次発がんを軽減するためには、線量集中性を高くするだけでなく、低線量で照射される体積も小さくする必要がある。陽子線はブラッグピークを有し、1門でも線量集中性の高い照射ができるため、小児がん治療の代表的な有害事象を軽減するのに役立つ。

陽子線の臨床的な優位性をランダム化比較研究で検証することは困難である。しかしコホート研究や後ろ向き解析により、X線との治療効果の同等性、X線よりも急性有害事象が軽減することが示されつつあり、晩期有害事象についてもX線と比較可能なデータが蓄積されつつある¹⁾。

- 本邦では平成28年4月より、小児腫瘍に対する陽子線治療が保険収載され、北米や欧州同様に実地診療として、陽子線治療が行われている。

北米やフランスなどと同様に小児腫瘍患者のおよそ10%に対し、陽子線治療が行われている^{2,3)}。陽子線治療が行われている小児腫瘍のうち、およそ4~5割が脳腫瘍である³⁾。

2 脳腫瘍の陽子線治療

- 髄芽腫の陽子線治療では、X線治療に比べ、全中枢神経照射における脊髄前方の臓器の線量が大幅に軽減できるため、急性有害事象、晩期有害事象の軽減が期待できる。

髄芽腫の放射線治療では全中枢神経照射と原発部に対する追加照射が行われる。全中枢神経照

射の脊髄照射ではおもに背方から入射するビームが使われる。陽子線を用いると脊椎より深部、すなわち腹側にある多様な臓器の線量がほぼゼロになるため、二次発がんの減少が期待できる⁴⁾。陽子線とX線による全中枢神経照射を比較したコホート研究の報告では、陽子線治療群で急性期の消化器毒性、血液毒性が少ないことが示されている⁵⁾。

- 上衣腫の陽子線治療では、X線治療と同等の治療効果が得られており、重篤な有害事象は少ない。

上衣腫に対する複数の施設の後向き解析が報告されている。いずれの報告でも、X線と同等の無病生存率が得られている。重篤な急性有害事象はみられていない。晩期有害事象も内分泌機能障害のように、従来のX線治療と同様の有害事象がみられているが、7%と少ない^{6,7)}。ただし上衣腫に対する近代的なX線治療技術を用いた臨床的研究報告が乏しく、陽子線治療とX線治療の有害事象の比較をすることは難しい。

- 陽子線治療により脳幹部が照射される場合、保守的にX線治療よりも少ない耐容線量が用いられることがある。

後頭蓋の腫瘍など脳幹部が照射された陽子線治療例の解析において、稀と考えられてきた脳幹部の壊死が比較的、多くみられた⁸⁾。この現象が陽子線のブラッグピーク近傍における線量当たりの生物学的効果の違いに起因する可能性もある。陽子線に特異的に脳幹壊死が増加すると結論づけることはできないが、北米では保守的な立場から、陽子線に固有の脳幹の線量制約を設けている施設もある⁹⁾。

3 神経芽腫の陽子線治療

- 神経芽腫に対する陽子線治療では、周辺臓器の線量制約による標的線量の減量や適応の制限を回避しやすい。神経芽腫に対する陽子線治療では等線量のX線治療と同等の効果が期待できる。

単施設の後向き研究では三次元原体照射治療計画に比べ、陽子線治療では周囲臓器の線量が少ないことが報告されている。X線による三次元原体照射において腹腔、後腹膜の臓器が線量制約を超えてしまうような例でも、陽子線治療ではこれらの臓器の線量制約を超えることなく、必要な線量の照射が行える例がある。一方、拡大ブラッグピーク法による陽子線治療と強度変調放射線治療との比較では、強度変調放射線治療の方が、リスク臓器の線量軽減が行いやすい例があることが報告されている¹⁰⁾。臨床的な研究ではX線と同等の生存期間、局所制御が得られており、さらに長期生存例における遅発性有害事象の軽減が期待される¹¹⁻¹³⁾。

4 その他の小児腫瘍の陽子線治療

- 横紋筋肉腫に対する陽子線治療では、X線治療と同等の治療成績が得られており、周囲臓器の有害事象の軽減が期待できる。

横紋筋肉腫の陽子線治療では、病巣周囲の臓器の線量が軽減できることが報告されている。米国および本邦の多施設共同の臨床研究の成果が報告されており、いずれもX線治療と同等の治療効果が得られており、重篤な障害はみられていない^{14,15)}。

- ユーイング腫瘍に対する陽子線治療ではX線治療と同等の治療効果が得られており、陽子線治療による重篤な有害事象は少ない。

ユーイング腫瘍に対する陽子線治療の単施設の後向き研究が報告されている。この研究で

は X 線と同等の線量の治療が行われており、高い局所制御が得られている。有害事象は稀であるが、おもに化学療法によると思われる血液腫瘍が 10% 程度にみられている¹⁶⁾。

- 体幹部や頭頸部の切除困難な骨肉腫に対する陽子線治療では、重要臓器の線量を耐容内に保ちながら、X 線治療よりも高い線量の治療が行われている。

切除困難な部位の骨肉腫に対する陽子線治療では、70~90% と高い局所制御率が得られている¹⁷⁾。

- 網膜芽細胞腫に対する陽子線治療では、X 線治療に比べ、二次発がんのリスクが減少することが期待され、視力を温存する局所療法として検討しうる。

網膜芽細胞腫は二次発がんのリスクが高いため、近年、放射線療法が回避されてきた疾患である。単施設の後ろ向き解析では、陽子線による網膜芽細胞腫の治療では、過去の X 線による治療に比べ、二次発がんの頻度が低いことが報告されている¹⁸⁾。

参考文献

- 1) Merchant TE. Proton Beam Therapy in Pediatric Oncology. *Cancer J* 15 : 298-305, 2009.
- 2) Sakurai H, Ishikawa H, Okumura T. Proton Beam Therapy in Japan : Current and Future Status. *Jpn J Clin Oncol* 46 : 885-892, 2016.
- 3) Journy N, Indelicato DJ, Withrow DR, et al. Patterns of Proton Therapy Use in Pediatric Cancer Management in 2016 : An International Survey. *Radiother Oncol* 132 : 155-161, 2019.
- 4) Zhang R, Howell RM, Taddei PJ, et al. A Comparative Study on the Risks of Radiogenic Second Cancers and Cardiac Mortality in a Set of Pediatric Medulloblastoma Patients Treated With Photon or Proton Craniospinal Irradiation. *Radiother Oncol* 113 : 84-88, 2014.
- 5) Brown AP, Barney CL, Grosshans DR, et al. Proton Beam Craniospinal Irradiation Reduces Acute Toxicity for Adults With Medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86 : 277-284, 2013.
- 6) Daniel J Indelicato DJ, Julie A Bradley JA, Ronny L Rotondo RL, et al. Outcomes Following Proton Therapy for Pediatric Ependymoma. *Acta Oncol* 57 : 644-648, 2018.
- 7) Macdonald SM, Sethi R, Lavally B, et al. Proton Radiotherapy for Pediatric Central Nervous System Ependymoma : Clinical Outcomes for 70 Patients. *Neuro Oncol* 15 : 1552-1559, 2013.
- 8) Indelicato DJ, Flampouri S, Rotondo RL, et al. Incidence and Dosimetric Parameters of Pediatric Brainstem Toxicity Following Proton Therap. *Acta Oncol* 53 : 1298-1304, 2014.
- 9) Daphne Haas-Kogan D, Daniel Indelicato D, Harald Paganetti H, et al. National Cancer Institute Workshop on Proton Therapy for Children : Considerations Regarding Brainstem Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 101 : 152-168, 2018.
- 10) Hill-Kayser C, Tochner Z, Both S, et al. Proton Versus Photon Radiation Therapy for Patients With High-Risk Neuroblastoma : The Need for a Customized Approach. *Pediatr Blood Cancer* 60 : 1606-1611, 2013.
- 11) Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, et al. Clinical Results of Proton Beam Therapy for Advanced Neuroblastoma. *Radiat Oncol* 8 : 142, 2013.
- 12) Hill-Kayser CE, Tochner Z, Li Y, et al. Outcomes After Proton Therapy for Treatment of Pediatric High-Risk Neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 104 : 401-408, 2019.
- 13) Hattangadi J, Rombi B, Yock TI, et al. Proton Radiotherapy for High-Risk Pediatric Neuroblastoma : Early Outcomes and Dose Comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83 : 1015-1022, 2012.
- 14) Ladra MM, Szymonifka JD, Mahajan A, et al. Preliminary Results of a Phase II Trial of Proton Radiotherapy for Pediatric Rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 32 : 3762-3770, 2014.
- 15) Mizumoto M, Murayama S, Akimoto T, et al. Preliminary Results of Proton Radiotherapy for Pediatric Rhabdomyosarcoma : A Multi-Institutional Study in Japan. *Cancer Med* 7 : 1870-1874, 2018.
- 16) Rombi B, Delaney TF, MacDonald SM, et al. Proton Radiotherapy for Pediatric Ewing's Sarcoma : Initial Clinical Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 : 1142-1148, 2012.
- 17) Ladra MM, Szymonifka JD, Mahajan A, et al. Preliminary Results of a Phase II Trial of Proton Radiotherapy for Pediatric Rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 32 : 3762-3770, 2014.
- 18) Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, et al. Second Nonocular Tumors Among Survivors of Retinoblastoma Treated With Contemporary Photon and Proton Radiotherapy. *Cancer*, 120 : 126-133, 2014.