

21. Wallner C, Mias CP, Dabholiwala NF, Lamers WH, DeRuiter MC. Intervention of the pelvic floor muscles is appropriate for the levator ani nerve. *Obstet Gynecol*. 2006;108(3 Pt 1):526-534.
22. Hendrick SK, O'Connor BI, Liu M, et al. Prevalence of male and female sexual dysfunction is high following surgery for rectal cancer. *Ann Surg*. 2005;242(2):212-223.
23. Marjinen CA, van de Velde CJ, Putter H, et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1847-1858.
24. Haveriga K, Enker WE. Autonomic nerve preserving total mesorectal excision. *Surg Clin North Am*. 2002;82(5):1009-1018.
25. Dahlborg M, Glimelius B, Gray W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(15):543-549.
26. Peeters KC, van de Velde CJH, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients - a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):6199-6206.
27. Welsh FK, McFall M, Mitchell E, Miles WF, Woods WG. Pre-operative short-course radiotherapy is associated with faecal incontinence after anterior resection. *Colorectal Dis*. 2003;5(6):563-568.
28. Williams N, Scow-Choon F. Physiological and functional outcome following ultra-low anterior resection with colon pouch-anastomosis. *Br J Surg*. 1998;85(8):1029-1035.
29. Neshakken A, Nygaard K, Lundt OC. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2001;88(3):400-404.
30. Wallner C, Lange MM, Bönning BA, et al. Causes of fecal and urinary incontinence after total mesorectal excision for rectal cancer based on cadaveric surgery: a study from the Cooperative Clinical Investigators of the Dutch total mesorectal excision trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(27):4466-4472.
31. Carlens E, Schlichting E, Guldvog I, Johnson E, Heald RJ. Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Br J Surg*. 1998;85(4):526-529.
32. Peeters KC, Tollenaar RA, Marjinen CA, et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg*. 2005;92(2):211-216.
33. Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JW, Sato CL. Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(1):8-15.
34. Rollier E, Lausen C, Gansel J, Michel P, Saic J, Pameix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg*. 1998;85(3):355-358.
35. Mathiesen P, Halbroek O, Ruegard J, Simert G, Sjødahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after emergency resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg*. 2007;246(2):207-214.
36. Vignati A, Pizzo WW, Lavery IC, et al. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am Coll Surg*. 1997;185(2):105-113.
37. Bokey ED, Chapuis PH, Fung C, et al. Postoperative morbidity and mortality following resection of the colon and rectum for cancer. *Dis Colon Rectum*. 1995;38(3):480-486.
38. Polkisson I, Nilsson J, Pahlman L, Glimelius B, Gunnarsson U. The circular stapling device as a risk factor for anastomotic leakage. *Colorectal Dis*. 2004;6(4):275-279.
39. Poon RT, Chu KW, Law WL, Chan CW, Law WL, Wong J. Prospective evaluation of selective defunctioning stoma for low anterior resection with total mesorectal excision. *World J Surg*. 1999;23(5):463-467.
40. Gray W, Ekstrom K, Glimelius B, Pahlman L. A pilot study of factors influencing bowel function after colorectal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 1996;39(7):744-749.
41. Enkens MT, Wibe A, Norenstam J, Heffner J, Wiig JN. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis*. 2005;7(1):51-57.
42. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 1997;336(4):980-987.
43. Kapteijn E, Marjinen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(9):638-646.
44. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 1996;3(5):423-430.
45. Nicklode CS, McMillan DC, Hote DJ. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2005;92(9):1150-1154.
46. Braganca G, Fritnis D. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(5):1021-1026.
47. Petersen S, Freitag M, Hellmich G, Ludwig K. Anastomotic leakage: impact on local recurrence and survival in surgery of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 1998;13(4):160-163.
48. den Dulk M, Marjinen CA, Coletie L, Putter H, Pahlman L, Folkesson J, et al. Anastomotic leakage associated with long-term reduced overall survival: the results of a pooled analysis of five European randomized clinical trials on rectal cancer. *Submitted 2008*.
49. Umpelby HC, Ferrer B, Symes MO, Williamson RC. Viability of exfoliated colorectal carcinoma cells. *Br J Surg*. 1984;71(9):659-663.
50. Skipper D, Cooper AJ, Maestron JE, Taylor I. Exfoliated cells and in vitro growth in colorectal cancer. *Br J Surg*. 1987;74(11):1049-1052.
51. Abramovitch R, Markovitsky M, Meir G, Nesman N. Stimulation of tumour growth by wound-derived growth factors. *Br J Cancer*. 1999;79(10):1392-1398.
52. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357(9255):539-545.
53. Kusters M, van Velde CJ, Beets-Tan RG, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer at or below the peritoneal reflection: a single-center experience. *Ann Surg Oncol*. 2008;16(2):289-296.
54. Kapteijn E, Kraaijenhag EK, Steup WH, et al. Total mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer. Prospective randomised trial with standard operative and histopathological techniques. Dutch ColoRectal Cancer Group. *Eur J Surg Oncol*. 1999;165(5):410-420.
55. Peeters KC, Marjinen CA, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg*. 2007;246(5):693-701.
56. Kusters M, Marjinen CA, van de Velde CJ, Rutten HJ, Lahaye MJ, Kim JH, Beets-Tan RG, Beets GL. Patterns of local recurrence in rectal cancer: a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol*. 2010 Jun 20. [Epub ahead of print].
57. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*. 2008;26(2):303-312.
58. Kusters M, Beets GL, van de Velde CJ, et al. A comparison between the treatment of low rectal cancer in Japan and the Netherlands, with focus on the patterns of local recurrence. *Ann Surg*. 2009;249(2):229-235.
59. Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology*. 2004;232(3):335-346.
60. Brown G. Thin section MRI in multidisciplinary pre-operative decision making for patients with rectal cancer. *Br J Radiol*. 2005;78(Spec No 2):S117-S127.
61. Bossen JP, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumoricidal effects of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results - EORTC 22921. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):5620-5627.
62. Burton S, Brown G, Daniels IR, Norman AR, Mason B, Cunningham D. MRI directed multifunctional primary tumor preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer*. 2006;94(3):351-357.
63. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol*. 2004;52(1):78-83.
64. Zhao GP, Zhou ZG, Lei WZ, et al. Pathological study of distal mesorectal cancer spread to determine a proper distal resection margin. *World J Gastroenterol*. 2005;11(3):319-322.

- Wang Z, Zhou Z, Wang C, et al. Microscopic spread of low rectal cancer in regions of the mesorectum: detailed pathological assessment with whole-mount sections. *Int J Colorectal Dis*. 2005;20(3):231–237.
- Chen W, Shen W, Chen M, Cai G, Liu X. Study on the relationship between lymphatic vessel density and distal intraluminal spread of rectal cancer. *Eur Surg Res*. 2007;39(6):332–339.
- Koh DM, Brown G, Temple L, et al. Distribution of mesorectal lymph nodes in rectal cancer: in vivo MR imaging compared with histopathological examination. Initial observations. *Eur Radiol*. 2005;15(8):1650–1657.
- Perez RO, Said VE, Bresciani EH, et al. Distribution of lymph nodes in the mesorectum: how deep is TME necessary? *Tech Coloproctol*. 2008;12(1):39–43.
- Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg*. 1998;133(8):894–899.
- Salerno G, Simanabandi C, Branagan G, Daniels JR, Heald RJ, Moran BJ. Defining the rectum: surgically, radiologically and anatomically. *Colorectal Dis*. 2006;8(Suppl 3):5–9.
- Heald RJ, Moran BJ, Marjinen CA, Putter H, et al. Risk factors for adverse outcome in patients with rectal cancer treated with an abdominoperineal resection in the total mesorectal excision trial. *Ann Surg*. 2007;246(1):83–90.
- Holm T, Ljung A, Hagmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg*. 2007;94(2):232–238.
- Valentin V, Cocco C, Cellini N, et al. Preoperative chemoradiation with cisplatin and 5-Fluorouracil for extraperitoneal T3 rectal cancer: toxic toxicity, tumor response, sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(5):1175–1184.
- Roels S, Dutoit W, Huusmans K, et al. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):1129–1142.
- Bosset JF, Collette L, Chais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114–1123.
- Heald RJ, Kojima P, Marjinen CA, et al. Improved overall survival for patients with rectal cancer since 1990: the effects of TME surgery and pre-operative radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2008;44(12):1710–1716.
- Lange MM, den Dulk M, Bossema ER, et al. Risk factors for faecal incontinence after rectal cancer treatment. *Br J Surg*. 2007;94(10):1278–1284.
- Ruiten H, den Dulk M, Lemmens Y, et al. Survival of elderly rectal cancer patients not improved: analysis of population based data on the impact of TME surgery. *Eur J Cancer*. 2007;43(15):2295–2300.
- Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegenhart RP, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet*. 2001;357(9235):497–504.
- Lahaye MJ, Engelen SM, Kessels AG, et al. USPIO-enhanced MR imaging for nodal staging in patients with primary rectal cancer: predictive criteria. *Radiology*. 2008;246(3):804–811.
- de Heer P, de Bruin EC, Klein-Kraenhans E, et al. Caspase-3 activity predicts local recurrence in rectal cancer. *Int J Cancer Res*. 2007;13(19):5810–5815.
- Nagregal ID, Gosens MJ, Marjinen CA, Rutten HJ, van de Velde CJH, van Krieken JH. Combinations of tumor and treatment parameters are more discriminative for prognosis than the present TMM system in rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1647–1650.
- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004;240(4):711–717.
- Georg D. Die lymphatische des rectums und des anus. *Arch Anat Physiol*. 1895;1:81–240.
- Waugh JM, Kirklin JW. The importance of the level of the lesion in the prognosis and treatment of carcinoma of the rectum and low sigmoid colon. *Ann Surg*. 1949;129(1):22–33.
- Sunderland DA. The significance of vein invasion by cancer of the rectum and sigmoid; a microscopic study of 710 cases. *Cancer*. 1949;2(3):429–437.
- Wangsteen OH. Primary resection of the colon and rectum with particular reference to cancer and ulcerative colitis. *Am J Surg*. 1948;75:384.
- Villemain F. Recherches anatomiques sur les lymphatiques du rectum et l'anus: leur applications dans le traitement chirurgical du cancer. *Rev Chir*. 1925;63:39–80.
- Oliviera E. Observacao sobre os linfaticos anorectais. *Tese Rio de Janeiro* 1947:77.
- Coller FA, Kay EB, Macintyre RS. Regional lymphatic metastases of carcinoma of the colon. *Ann Surg*. 1941;114(0):56–57.
- Dukes WC. The surgical pathology of rectal cancer. *Proc R Soc Med*. 1943;37:131.
- Sauer I, Bacon HE. Influence of lateral spread of cancer of the rectum on radicality of operation and prognosis. *Am J Surg*. 1951;81(1):111–120.
- Stearns MW Jr, Daddish MR. Five-year results of abdominoperineal lymph node dissection for carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum*. 1959;2(2):169–172.
- Enker WE, Phippen SJ, Heilwell ML, et al. En bloc pelvic lymphadenectomy and sphincter preservation in the surgical management of rectal cancer. *Ann Surg*. 1986;203(4):426–433.
- Glass RE, Ritchie JK, Thompson HR, Mann CV. The results of surgical treatment of cancer of the rectum by radical resection and extended abdomino-ileo-lymphadenectomy. *Br J Surg*. 1985;72(8):599–601.
- Michelassi F, Bleck GE. Morbidity and mortality of wide pelvic lymphadenectomy for rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1992;35(12):1453–1457.
- Sanba Y. An anatomical study of the lymphatic system of the rectum. *J Hkwaka Med Coll*. 1927;20:213–226.
- Kuro M. Cancer of the rectum. *J Jpn Surg Soc*. 1940;41:832–877.
- Koyama Y. Extended surgery for rectal cancer. *Geka Chiryō*. 1977;36:41–45.
- Haga K, Koyama Y. Postoperative follow-up studies on cancer of the colon and rectum. *Am J Surg*. 1982;143(3):293.
- Hojo K, Sawada T, Moriya Y. An analysis of survival and voiding, sexual function after wide ilio-pelvic lymphadenectomy in patients with carcinoma of the rectum, compared with conventional lymphadenectomy. *Dis Colon Rectum*. 1989;32(2):128–133.
- Sato T, Sato T. The vascular and neuronal composition of the lateral ligament of the rectum and the recto-rectal fascia. *Surg Radiol Anat*. 1991;13(1):17–22.
- Hojo K, Yemata AM III, Sughara K, Kanuma K. Preservation of urine voiding and sexual function after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 1991;34(7):532–539.
- Moriya Y, Sughara K, Akasu T, Fujita S. Nerve-sparing surgery with lateral node dissection for advanced low rectal cancer. *Eur J Cancer*. 1995;31(8):1129–1132.
- Moriya Y, Sughara K, Akasu T, Fujita S. Patterns of recurrence after nerve-sparing surgery for rectal adenocarcinoma with special reference to loco-regional recurrence. *Dis Colon Rectum*. 1995;38(11):1621–1628.
- Sughara K, Moriya Y, Akasu T, Fujita S. Pelvic autonomic nerve preservation for patients with rectal carcinoma. Oncologic and functional outcome. *Cancer*. 1996;78(9):1871–1880.
- Mori T, Takahashi K, Yasuno M. Radical resection with autonomic nerve preservation and lymph node dissection techniques in lower rectal cancer surgery and its results: the impact of lateral lymph node dissection. *Langebecks Arch Surg*. 1998;383(6):409–415.
- Matsumoto T, Ohue M, Sekimoto M, Yamamoto H, Ikeda M, Menden M. Feasibility of autonomic nerve-preserving surgery for advanced rectal cancer based on analysis of micrometastases. *Br J Surg*. 2005;92(11):1444–1448.
- Sughara K, Kobayashi H, Kato T, et al. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(11):1663–1672.
- Marling A, Holm T, Johansson H, Rulqvist LE, Cedermarck B. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer*. 2001;92(4):896–902.
- Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum. *General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus*. 7th ed. Tokyo: Kanehira-Shuppan, 2006.
- Najarian MM, Belzger GE, Cogbill TH, Mathison MA. Determination of the peritoneal reflection using intraoperative proctoscopy. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(12):2080–2085.

113. Quirke P. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol.* 2003;4(11):695-702.
114. Maas CP, Moriya Y, Steup WH, Klein KE, van de Velde CJ. A prospective study on radical and nerve-preserving surgery for rectal cancer in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28(8):751-757.
115. Faenstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med.* 1985;312(25):1604-1608.
116. Steup WH. Chapter 6: Historical comparison Japanese data NCCCH; Comparison between Japan and the Netherlands. Thesis: Colorectal cancer surgery with emphasis on lymphadenectomy 1994:83-100.
117. Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum. General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg.* 1983;13(6):557-573.
118. Kyo K, Sameshima S, Takahashi M, Funagori T, Sawada T. Impact of autonomic nerve preservation and lateral node dissection on male urogenital function after total mesorectal excision for lower rectal cancer. *World J Surg.* 2006;30(6):1014-1019.
119. Yano H, Moran BJ. The incidence of lateral pelvic side-wall nodal involvement in low rectal cancer may be similar in Japan and the West. *Br J Surg.* 2008;95(1):33-49.
120. Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fujita S. Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *World J Surg.* 1997;21(7):728-732.
121. Saha S, Saghal R, Patel M, et al. A multicenter trial of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: prognostic implications for nodal staging and recurrence. *Am J Surg.* 2006;191(3):305-310.
122. Stojadinovic A, Nisan A, Prottic M, et al. Prospective randomized study comparing sentinel lymph node evaluation with standard pathologic evaluation for the staging of colon carcinoma: results from the United States Military Cancer Research Institute Clinical Trials Group Study GI-01. *Ann Surg.* 2007;245(6):846-857.
123. Quadros CA, Lopes A, Araujo J, Fabel F, Bacellar MS, Dias CS. Retroperitoneal and lateral pelvic lymphadenectomy mapped by lymphoscintigraphy and blue dye for rectal adenocarcinoma staging: preliminary results. *Ant J Surg Oncol.* 2006;13(12):1617-1621.
124. Funahashi K, Koike J, Shimada H, Okamoto K, Goto T, Teramoto T. A preliminary study of the draining lymph node basin in advanced low rectal cancer using a radioactive tracer. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(10 Suppl):S53-S58.
125. Kawahara H, Nimura H, Watanabe K, Kobayashi T, Kashiwagi H, Yanaoka K. Where does the first lateral pelvic lymph node receive drainage from? *Dig Surg.* 2007;24(6):413-417.
126. Watanabe T, Tsuruta G, Muto T, et al. Extended lymphadenectomy and preoperative radiotherapy for lower rectal cancer. *Surg.* 2002;132(1):27-33.
127. Kim IC, Takahashi K, Yu CS, et al. Comparative outcome between chemoradiotherapy and lateral pelvic lymph node dissection following total mesorectal excision in rectal cancer. *Ann Surg.* 2007;246(5):754-762.
128. Watanabe T, Matsuda K, Nozawa K, Koburai T. Lateral pelvic lymph node dissection or chemoradiotherapy: which is the procedure of choice to reduce local recurrence rate in lower rectal cancer? *Ann Surg.* 2008;248(2):342-343.
129. Maasi H, Ito H, Yamaguchi S, Oki S, Shimada H. Male sexual function after autonomic nerve-preserving operation for rectal cancer. *Dig Colon Peritum.* 1996;39(10):1140-1145.
130. Ameda K, Sakizaki H, Koyanagi T, Hirakawa K, Kusumi T, Hosokawa M. The long-term voiding function and sexual function after nerve-sparing radical surgery for rectal cancer. *Int J Urol.* 2005;12(3):256-263.
131. Mieda K, Murata M, Usutani T, Sato H, Toyama K, Matsubooka H. Bladder and male sexual functions after autonomic nerve-sparing TME with or without lateral node dissection for rectal cancer. *Zhch Coloproctol.* 2003;7(1):29-33.
132. Matsubooka H, Masaki T, Sugiyama M, Atomi Y. Impact of lateral pelvic lymph node dissection on evasatory and urinary functions following low anterior resection for advanced rectal carcinoma. *Langenbeck Arch Surg.* 2005;390(6):517-522.

5 Abdominoperineal Resection, Low Anterior Resection, and Beyond

Kirk Ludwig, Lauren Kosinski, and Timothy Ridolfi

INTRODUCTION

Historically, the gold standard operation for rectal cancer was the abdominoperineal resection (APR) performed using blunt dissection. This operation, championed by Ernest Miles in the early 1900s, stood for decades as the benchmark treatment of rectal cancer (1,2). This began to change in the middle part of the twentieth century when Claude Dixon reported a 64% 5-year survival in over 400 patients treated with low anterior resection (LAR) (3). While there remains a role for APR in the treatment of rectal cancer, it has diminished substantially. The permanent colostomy rate for rectal cancer patients treated by experienced rectal cancer surgeons should be well below 30% (4,5). During the last two decades, dramatic changes have taken place in the conduct of rectal cancer surgery and the results obtained using these techniques.

The current treatment of rectal cancer involves a multidisciplinary approach aimed at achieving two primary goals: (1) curing the cancer, or at least reducing the rate of local recurrence, and (2) optimizing the patient's quality of life, which in most cases translates into sphincter preservation. Despite the fact that combined modality, neoadjuvant therapy achieves pathologic complete response rates of 15-30% (6,7) and may change the management strategy for some patients, (8) surgery remains the cornerstone of curative treatment for the vast majority of patients.

From: *Current Clinical Oncology: Rectal Cancer.*

Edited by: B. G. Czito and C. G. Willett, DOI: 10.1007/978-1-60761-567-5_5,
© Humana Press, a part of Springer Science+Business Media, LLC 2010

2 がん抗原の同定法と種類, それを用いた免疫療法

中面哲也*

2.1 はじめに

1991年にBoonらによりメラノーマ抗原MAGE遺伝子が同定され¹⁾, ヒトの免疫系ががんを異物として認識し, 排除しうること科学的な根拠が与えられた。すなわち, がん化に関連して特異なタンパクが産生されると, これらの分解産物であるたった9ないし10個のアミノ酸からなるペプチドが, HLAクラスI分子に結合して細胞の表面に発現し, CD8陽性細胞傷害性T細胞(キラーT細胞, CTL: cytotoxic T lymphocyte)がこれらを識別して活性化され, がん細胞を破壊するというメカニズムが存在する。これにより, 「がん細胞だけを攻撃する特異的免疫療法」すなわち効率よくしかも副作用のないがんの免疫療法を目指すことが可能になった。体内の全ての細胞の表面のHLAクラスI分子にはペプチドが提示されているが, CTLは, このペプチドの違いによって正常の細胞とがん細胞を見分けてがん細胞を殺すことができる。

現在までに, 様々ながん拒絶抗原およびペプチドが同定され, 海外では, 各種がんの効果的ながん抗原ペプチド, 蛋白, 遺伝子, ウイルスベクター, 患者自己腫瘍由来抗原蛋白, がん抗原感作樹状細胞を利用したがんワクチンの開発が精力的に行われ, 臨床試験が進められている。最近ではいくつかの第3相臨床試験での有効性も報告されている。日本国内でも様々な施設からがんに対するペプチドワクチンの有効例の報告が散見される。

本稿では, われわれの研究成果を含めて, がん抗原の同定法と種類, それを用いた免疫療法について概説する。

2.2 理想的ながん拒絶抗原が備えているべき性質

免疫療法への応用を考える場合には, 多くの患者に適用できるかという汎用性, がん特異性, 免疫原性, がん拒絶能, 抗原消失性および自己免疫などの有害事象誘導の危険性などによって各抗原の特徴をとらえる必要がある。理想的ながん拒絶抗原が備えているべき性質として, ①がん患者の体内において免疫応答を誘導する抗原, ②発現の組織特異性が優れた抗原, ③免疫系からの逃避が起こりにくい抗原, の3つが重要である。

2.3 ヒトがん抗原の同定方法

現在までに同定されているヒトがん抗原を分類すると, ①cancer-testis (CT) 抗原, ②組織

* Tetsuya Nakatsura 国立がん研究センター東病院 臨床開発センター がん治療開発部
機能再生室 室長

表1 ヒト腫瘍抗原の同定方法

1) がん細胞に特異的に反応する T 細胞株 (クローン) を利用した, がん細胞由来の cDNA 発現ライブラリーのスクリーニング (cDNA 発現クローニング法) (MAGE ほか)
2) がんを高発現する既知のがん関連抗原由来のペプチドを合成してそれに対する CD8 陽性キラー T 細胞の反応を検討する手法 (リバースイムノロジー法)
3) がん患者血清中の抗腫瘍抗原 IgG を利用した, がん細胞由来の cDNA 発現ライブラリーのスクリーニング (SEREX 法) (NY-ESO-1, HSP105 ほか)
4) cDNA マイクロアレイ解析による, 遺伝子発現の組織特異性が抗腫瘍免疫の誘導に適したがん抗原候補の同定と, その抗原性の解析 (GPCS ほか)

特異抗原, ③変異ペプチド抗原, ④がん遺伝子・がん抑制遺伝子産物, ⑤がん胎児性蛋白質, ⑥がん細胞で発現が増強している蛋白質, などが挙げられるが, その同定方法として表1に示す4つが挙げられる。CT 抗原と総称される抗原は, 名前が示すとおり種々のがん組織および正常組織では免疫系から隔離された testis (精巣, 睪丸), 卵巣, 胎盤のみに発現する抗原群で, ヒトのメラノーマで同定された最初の癌抗原 MAGE, SEREX (serological identification of antigens by recombinant expression cloning) で同定された NY-ESO-1 が代表的な CT 抗原である。

2.4 T 細胞により認識されるがん拒絶抗原ペプチドの同定方法と HLA 多型を考慮したがんの免疫療法

以上のような方法で同定されたがん抗原が, がん拒絶抗原と認められるためには, その抗原由来のペプチドで誘導した CTL が, がん細胞上の HLA クラス I 分子に結合する同ペプチドを認識してがん細胞を傷害することを証明しなければならない。HLA クラス I 分子に結合するペプチドは通常 9 ないし 10 個のアミノ酸からなり, HLA の多型性に対応して変化する。それぞれのクラス I 分子に結合するペプチドの結合モチーフはほぼわかっており, われわれはインターネット上でサイトにアクセスして抗原のアミノ酸配列を入力するだけで簡単に目的の HLA クラス I 分子に結合するペプチドを予測することができる (http://bimas.dcrt.nih.gov/molbio/hla_bind/)。実際本当に結合するかどうかは, T2 細胞や RMA-S 細胞を用いたアッセイで確認できる²⁾。

欧米白人では HLA-A2 の頻度が高いこと, メラノーマの患者が多いことなどの理由により, がん拒絶抗原ペプチドとして, 現在までにメラノーマ由来の HLA-A2 拘束性のものが圧倒的に多く同定されている。日本人でも HLA-A2 の抗原頻度は 40% と比較的高いが, HLA-A 分子の中で日本人に最も頻度が高いのは 60% を占める HLA-A24 である。どちらも持っていない日本人は 15% しかいない。したがって, われわれが同定したような, ほとんどのがん患者のがんに

において高発現しているがん抗原に関して、HLA-A24あるいは-A2拘束性のがん拒絶抗原ペプチドを同定することにより、多くの日本人がん患者を対象としたペプチドワクチンや樹状細胞(DC)ワクチン、さらにはCTLの養子免疫療法などの免疫療法が可能となると考えられる。

2.5 がん特異的抗原 Glypican-3 (GPC3) と HSP105 の同定

2.5.1 cDNA マイクロアレイ解析による肝細胞がん拒絶抗原, GPC3 の同定

われわれは、東大医科研・ヒトゲノムセンターの中村祐輔教授との共同研究により、cDNA マイクロアレイを利用した2万種類を超える遺伝子の肝細胞がん(HCC)と正常組織における発現解析データを用いて、上記の理想的ながん抗原としてふさわしいHCC特異的な新規がん胎児性抗原としてGPC3を同定した³⁾。マウスモデルでGPC3ががん拒絶抗原としても有用であることを証明し、マウスGPC3を導入したES細胞由来樹状細胞の抗腫瘍効果も証明した^{4, 5)}。さらに、ヒトHLA-A2, A24によりキラーT細胞に提示されるGPC3ペプチドを同定した⁶⁾。

2.5.2 膵がんのSEREX法により同定したHSP105

がん細胞由来のcDNAライブラリーを大腸菌に発現させ、その蛋白質を患者の血清中の抗がん抗原IgG抗体でスクリーニングするSEREX法により数多くのがん抗原の候補が同定されている。HSP105はわれわれが同定した極めて汎用性の高いがん特異的抗原であり、ほとんどの大腸がん、乳がん、膵がんをはじめ、食道がん、子宮がん、卵巣がん、膀胱がん、メラノーマなど様々ながんで高発現している。正常組織で高発現しているのは免疫系の攻撃から守られている精巣のみであり、理論上HSP105を標的とした免疫療法は有害事象を起こすことなくがんだけを拒絶できる⁷⁾。HSP105はがん細胞のアポトーシスの抑制に関わっており、siRNAでHSP105の発現を落とすと様々ながん細胞がアポトーシスに陥ることを発見した⁸⁾。

2.6 マウスモデルを用いたこれらの抗原を標的とした免疫療法の安全性と有効性の解析

HSP105に関しては、HSP105-DNAや蛋白を用いたワクチンの有効性もすでにマウスモデルを用いて証明しているが、これらはペプチドワクチンと異なり患者のHLAに関係なく使え、CTLのみでなくCD4陽性ヘルパーT細胞(Th)も誘導できる⁹⁻¹¹⁾。

精巣や胎盤は免疫学的に攻撃されないように隔離された臓器であり、したがって、GPC3やHSP105を標的とする免疫療法を開発すれば、有害事象のないがんの予防・治療法が可能になってくる。われわれはGPC3とHSP105について、ヒトのHLA-A24あるいは、-A2遺伝子導入マウスを用いてのCTLエピトープペプチドの同定に成功しており、マウスを用いた*in vivo*腫瘍免疫の実験系において、これらのがん抗原に対する免疫応答が、自己免疫現象を伴うことなく抗腫瘍免疫を誘導できることを証明している。

2.6.1 マウスを用いた GPC3 ペプチドワクチンの安全性と有効性の証明

最善のプロトコール作成のため、マウスを用いて、臨床試験で用いる2種類の GPC3 ペプチドと共に投与する至適アジュバントの検討を行った¹²⁾。不完全フロイントアジュバント (IFA) との併用投与群においてのみ、GPC3 特異的な CTL が誘導された。ペプチド単独では無効で、IFA と混合すると有効になることを証明し、臨床試験ではペプチドと IFA の混合物を投与することとした。次に、ペプチド投与量によって免疫応答の誘導能に相違が見られるかを検討した結果、CTL の誘導能はペプチド投与量に依存し、最大投与量 50 μ g の投与群で最も多くの CTL が誘導された。次に投与回数について検討した。2 回以上の免疫で、抗原特異的な免疫応答が観察された。ペプチドワクチンに用いるアジュバントとして、少なくとも IFA は必須であると考えられた。その他のアジュバントの併用による免疫増強効果に関しては今後の検討課題である。また、ペプチドワクチンにおけるペプチド投与量についてのこれまでのコンセンサスとして、免疫応答の強弱はペプチド量には依存しないと考えられている。しかしながらわれわれが行ったマウスの実験では、ペプチド投与量に依存して強い免疫を誘導できるとの結果に至った。ただ、単純に体重換算すると、マウスでの 50 μ g はヒトでの 100mg に相当し、コストも膨大となるばかりか、その溶液を皮内注射するとすれば 1 回に数十カ所も注射しなければならない量であり、現実的には不可能である。臨床第 I 相試験では、投与回数を 3 回、投与量を 0.3, 1.0, 3.0mg の 3 段階とし、安全性を確認しながら容量を増やしていく設定にし、免疫学的モニタリングにより次相の至適投与量を決める方針にした。

2.7 GPC3 ペプチドワクチンの臨床第 1 相試験

肝細胞がんにおいては、海外では目立った成績を示すがんワクチンは開発されていない。国内では、われわれが、HLA-A24, -A2 陽性進行肝細胞がん患者を対象に、GPC3 ペプチドワクチンの臨床第 1 相試験を実施している。安全性に問題はなく、ほぼ全例の血液中にペプチド特異的な CTL の頻度の増加が検出され、その頻度はペプチド投与量が多いほど増えることが示唆された。また、CD8 陽性 CTL が、ペプチドワクチン後のがん組織内に多数浸潤してがん細胞を攻撃していることを、複数の患者さんで証明できた。約 60% の症例において初回ワクチン投与後 2 カ月の間に腫瘍マーカー PIVKA-II の低下を認め CT や MRI の画像検査での評価では約 60% の症例で 2 カ月間がんの増悪なし (安定 SD) であった。30mg, 3 回投与の 1 例に腫瘍の縮小や消失などの著明な臨床効果 (部分奏効 PR) が出現した。GPC3 ペプチドワクチンの安全性と免疫学的有効性ならびに臨床効果も示された。もう他に治療法がない進行肝細胞がん患者にとっても有用であると考えられた。現在、次相の推奨投与量を決定するために試験を継続中である。今後はもう他に治療法がない進行肝細胞がん患者にとって有用であるかを第 2 相試験で検

証するとともに、このようなワクチン療法は元来、腫瘍がない、あるいはCTで見えない腫瘍があったとしても腫瘍量が少ない状態でこそ威力を発揮すると考えられ、手術やラジオ波焼灼療法（RFA）などの肝細胞がん根治的治療後の再発予防効果を検証する第2相試験を実施する。GPC3は肝細胞がんだけでなく、悪性黒色腫、小児がん（肝芽腫、神経芽腫、腎芽腫）、卵巣明細胞がん、卵黄嚢腫瘍、絨毛がん、肺扁平上皮がんにも発現しており、それらのがん種に対しての応用も期待される。

2.8 Rosenberg SAらによるヒトがんに対する強力な免疫療法の報告

米国国立がん研究所（NCI）のRosenberg SAらは、体外で培養したCTLを戻す養子免疫療法 Adoptive-Cell-Transfer therapy に、T細胞の Homeostatic Proliferation という考え方を組み合わせた免疫療法について発表した¹³⁾。Homeostatic Proliferation とは、体内のリンパ球の数は一定に保たれており、その数を減らしてやると、新たに移入されたリンパ球が生き延びて一定数に達するまで増殖するという現象である。あらかじめシクロホスファミドとフルダラビンの前投与により患者のリンパ球数を減らしておいて、そこへ大量に増やしておいた、がん細胞を傷害するCTLを移入すると、CTLが体内で長期にわたって生存し、ついには転移性メラノーマ約50%の例で劇的な腫瘍縮小をもたらし、今までのがんの免疫療法では考えられないほどの抗腫瘍効果が観察された¹³⁾。最近では、抗がん剤と全身放射線照射にて体内リンパ球除去前処置後、体外で大量培養した腫瘍浸潤リンパ球（TIL）を体内へ戻すTIL養子細胞免疫療法によって、奏功率70%という驚異的な結果を報告している¹⁴⁾。一方、この治療で用いられたCTLは、MART-1、gp100といったメラノサイト分化抗原由来のペプチドを用いて誘導したもので、この治療により、正常メラノサイトへの攻撃による白斑やぶどう膜炎などの自己免疫現象も観察された¹³⁾。このことは、がんを拒絶できるほどの免疫療法が行われた場合、そのCTLを誘導するのに使われた抗原が自己の正常臓器にも発現するものであれば、その臓器を傷害してしまう可能性があることを示している。すなわちわれわれは、がん特異的に発現する、あるいは重要な正常臓器には発現しないがん拒絶抗原を同定しなければならない。免疫療法も工夫したり他の治療と併用したりすることでペプチドワクチンよりもさらに有効な画期的治療法となりうる可能性を十分に秘めている。日本ではメラノーマの患者は少ないが、日本人に多いがんを対象に、がん特異抗原を用いて培養したCTLの養子免疫療法を開発することで、日本人のがん治療に大きなブレークスルーが起こることは十分期待できる。われわれも、がん患者末梢血単核球（PBMC）より、GPC3由来エピトープペプチドを用いて、抗原特異的CTLの増殖が可能な条件を検討し、ペプチド特異的CTLを効率よく誘導し増幅させる技術を確認して、GMPグレードの細胞培養施設 Cell Processing Center（CPC）を利用したGPC3由来エピトープペプチド特異的

CTLの養子免疫療法の実施を目指している。

2.9 おわりに

現在、がんの補助療法あるいは手術などの局所療法が無効ながんに対する治療法として主流の抗がん剤は、確かに有効な場合もあるが、無効で有害事象だけが生じる場合も少なくない。最近脚光をあびている分子標的治療薬は高額であることも問題である。まだ元気なのに、「あなたにはもう治療法はありません」と宣告される患者も少なくない。われわれが実施するがん特異抗原を標的とした免疫療法は、理論上、重篤な有害事象は起こりえず、有効性さえ証明できれば、標準的な治療法や補助療法となりうる可能性がある。また将来的にこれらワクチン等の免疫療法によりがんの予防法が確立できれば、国内がん患者数の減少に寄与することができ、国民の健康維持に大いに貢献できるものとする。ワクチンはより安価に提供でき、開業医などこの医療施設でもできる治療である。さらには、がん特異抗原を用いて抗腫瘍T細胞を大量に培養して投与する養子免疫治療法の開発により、患者個々にオーダーメイドで有害事象のない画期的な治療が可能になれば、抗がん剤治療に頼ってきたがん治療を大きく変える可能性があり、患者のQOLの改善にとっても大きな役割を果たすものとする。まだまだ越えなければいけないハードルは多いが、がん特異的免疫療法ががん治療を変える可能性は十分にあると信じている。

文 献

- 1) van der Bruggen P *et al.* *Science*, **254**, 1643 (1991)
- 2) 中面哲也ほか, *実験医学*, **22** (5) (増刊; 免疫研究のフロンティア), 215 (2004)
- 3) Nakatsura T *et al.* *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **306**, 16 (2003)
- 4) Nakatsura T *et al.* *Clin. Cancer Res.*, **10**, 8630 (2004)
- 5) Motomura Y *et al.* *Cancer Res.*, **66**, 2414 (2006)
- 6) Komori H *et al.* *Clin. Cancer Res.*, **12**, 2689 (2006)
- 7) Nakatsura T *et al.* *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **281**, 936 (2001)
- 8) Hosaka S *et al.* *Cancer Sci.*, **97**, 623 (2006)
- 9) Yokomine K *et al.* *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **343**, 269 (2006)
- 10) Miyazaki M *et al.* *Cancer Sci.*, **96**, 695 (2005)
- 11) Yokomine, K *et al.* *Cancer Sci.*, **98**, 1930 (2007)
- 12) Motomura Y *et al.* *Int. J. Oncol.*, **32**, 985 (2008)
- 13) Dudley ME *et al.* *Science*, **298**, 850 (2002)
- 14) Dudley ME *et al.* *J Clin Oncol.*, **26**, 5233 (2008)

三次元原体照射

■広島大学大学院医歯薬学研究科放射線腫瘍学講座 永田 靖

1. はじめに

近年の放射線治療の大きな進歩には、3つの大きな要素があった。

1つは、CT、MRIなどの画像診断の進歩であり、従来のX線シミュレータからCTシミュレータやMRシミュレータが開発され、現在国内の一般施設に普及した点である。

もう1つは、コンピュータテクノロジーの進歩とまた線量計算法の進歩により、正確な三次元の放射線治療計画が可能になった点である。

最後は治療装置（リニアック）の進歩である。とくにマルチリーフコリメータとElectronic portal imaging device（以下EPID）や付設画像取得装置によって定位放射線照射や強度変調放射線治療、画像誘導放射線治療が可能になった点である。

これらの発展成果が三次元原体照射といえよう。

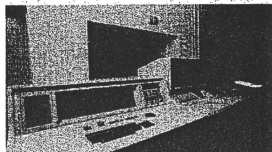
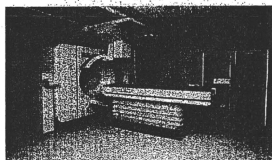


図1 CTシミュレータ

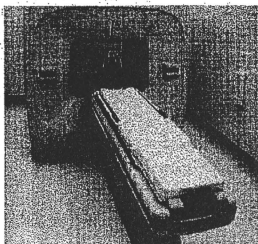


図2 MRシミュレータ

2. 画像診断の進歩とCTシミュレータの開発

1980年代までの放射線治療においては、X線シミュレータを用いた治療計画（二次元治療計画）が一般的であった。これは、X線透視装置を用いて照射すべきターゲットを決定し、照射方向と照射野の形状を放射線治療機が設定してきたものである。しかしながら、ほとんどの場合X線透視のみでは正確な病変の形状や位置を把握できず、解剖的な骨構造や軟部組織を判定するのに用いた。そのため、当然ながら本来の病変よりも大きめの照射野を設定せざるを得なかった。そうすると、病変周囲に存在する正常組織を十分に照射野から外すことが困難であり、正常組織に対する放射線障害が問題となる場合が少なくなかった。

1980年代後半にX線CTが画像診断の分野に導入された。この画像診断技術の発達と、コンピュータ技術の進歩は、上記のような問題点を持つ放射線治療計画に大きな変革をもたらした。しかし1980年代はあくまでもCTやMRIは診断用装置であって、放射線治療に利用するためにはデータ転送、ベッド形状、座標軸の一致などで

多くの問題点を抱えていた。そのために1980年代後半より放射線治療専用のCTであるCTシミュレータ（図1）および放射線治療専用のMRシミュレータ（図2）が開発された。CTシミュレータとはCT装置が治療装置と同じ平坦なベッドを持ち、かつ撮像したCT画像上でターゲット形状や治療計画が可能で、また患者体表面上に照射野形状を投影可能なレーザー投光器を持つものである。このことにより、CT、MRI画像が直接ターゲット決定

治療計画に用いられるようになったため、ターゲットの形状をより正確に把握することが可能となった。

3. 治療計画装置の開発と進歩

他方でCT画像をベースにした放射線治療計画装置は1980年代になって、開発が進んできた。ただ初期の治療計画装置は撮像したCT画像を磁気テープで転送する必要があり、そのためデータ転送に多くの時間を必要とし、CT画像上で対向二門の線量分布を表示させるために半日以上の時間を必要とした。また計算した線量分布もカラーレーザープリンタのない時代であり、ドットプリンタにて出力された。多くの施設ではCT画像より推測されるターゲット形状を色鉛筆で単純X線写真上に模写して、治療計画が行われていた。これらの治療計画装置が急速に利用されるようになったのは、前述したCTシミュレータの開発により、CT画像が治療計画装置にオンラインで転送することが可能になったことによる。放射線治療計画の概念は、ICRUレポート50やレポート62などによってターゲットとリスク臓器が定義されたことにより、確立された。

高精度治療計画は、Beam's eye viewやRoom's eye viewなどの再構成画像を用いることによって、照射方向や門数、放射線のエネルギーなどさまざまな要素を組み合わせて照射野を決定する。現在は体幹部定位放射線照射や強度変調放射線治療を目的として種々の動画も利用可能となりDVH(体積線量ヒストグラム)による計画の評価が可能となった。この過程には放射線治療計画を行う担当者の熟練を要する。またおのおの照射ビームを組み合わせた最終的な線量分布を、近年は不均質補正を考慮した三次元計算法やモンテカルロ線量計算法などを使用して、三次元治療計画装置を用いて計算する。

4. 治療装置(リニアック)の進歩

治療装置の進歩は、リニアック本体の安定性の向上は

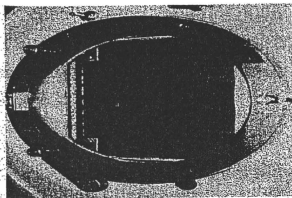


図3 初期のマルチリーフコリメータ

もとより、マルチリーフコリメータ(MLC)と照画像取得装置の進歩によることは大きい。

マルチリーフコリメータはわが国で開発された技術ではあるが、もともと2~3cm幅(図3)であり、長らく1cm幅のマルチリーフは実用化されなかった。CT画像は1cm幅以内で撮像可能であるが、照射は2~3cm幅でしか制御不能な時代がつづいた。また国内の多くの治療施設においてもマルチリーフコリメータのない治療装置が大部分であり、1980年代末より1990年代初めは、CTシミュレータを用いても、照射野は矩形照射野のままであり、手づくりのブロックを作成する時代がつづいた。これらの状況が1990年代になりようやく米国にて1cmマルチリーフ開発の技術革新が行われ、わが国にも輸入されるようになって改善した。つまり1990年代後半になり、ようやく撮像したCT画像上に直接ターゲット輪郭を入力でき、その結果がオンラインで治療装置のMLCまで転送可能となった⁶⁾。このことにより、いわゆるコンピュータ制御下での原体照射が実現した。現在は2~3mm幅のマルチリーフも実用化している。

他方では、照射野照画像取得装置(いわゆるEPID)の開発も目覚ましい。従来よりリニアックグラフィイーといわれる写真フィルム位置照合が一般的であったが、EPID装置が導入された。ただ初期のEPID装置は、画質不良で撮像時間も長く、普及はしなかった。しかし、近年になり画質も改善し、次第に臨床に普及してきている。また画像誘導装置として、通常X線装置を付設したリニアックも普及し、より精度の高い照射が可能となった。

5. 三次元治療計画と原体照射

三次元放射線治療計画とは、「薄いスキャン間隔で撮像された複数のCT画像に基づいて、正確なターゲット領域(CTV, PTV)と耐容線量制限臓器(リスク臓器)の幾何学的構造を決定し、それらを画像処理した種々の三次元画像を用いた上で、適切な三次元線量計算に基づく正確な放射線治療計画」と定義する。また三次元照射の中で原体照射とNon-coplanar固定多門三次元照射が実用化されている。

原体照射とは、森田らの定義⁷⁾によれば「光子線ないし粒子線ビームを用いた二次元ないし三次元方向からの回転運動照射で、どの照射方向からみても照射野形状がターゲット形状に一致している照射法」のことであり、1960年代に高橋信次によって(図4)原体撮影法の治療への応用として発表されたものである。以後、コンピュータ技術の進歩によって主に日本国内において発展し

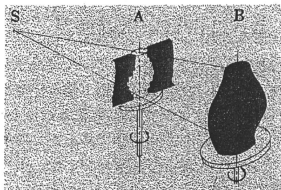


図4 原体照射の概念図

てきた。この方法によって、病巣のあるがままの形状(原体)に線量を集中しつつ、周囲の正常組織の線量を減少させることが可能となった。照射野の形状は初期にはMLCがなかったために照射野別に「カム(照射野形成体)」を作成する必要があり、手間を要した。しかしMLCが使用可能となった現在は、MLCで照射野を形成することが可能である。通常は、2~5度ごとに回転しながら照射野形状を変更する方式が頻用される。ガントリーを固定したまま照射する方法と比べて、線量分布の計算、および治療パラメータの処理には多少の時間が必要であるが、近年CTシミュレータ、治療計画装置、照射装置の間にオンラインのネットワークが構築されてからは、非常に効率よく計画から照射までを行うことが可能となり、現在は最短1時間以内で治療計画から照射までが可能となっている。現在、わが国をはじめとする多くの施設で原体照射は実用化され、脳、頭頸部、肺臓、胆道、傍大動脈、前立腺、子宮などさまざまな部位に対して用いられている。この照射法によって、従来よりも合併症の頻度を低下させたり、合併症の頻度を上げることなく局所線量を増加させる(dose escalation)ことが可能となり、現在はVMAT (Volumetric modulated arc therapy) に進化してきている。

Non-coplanar 固定多門三次元照射とは、照射方向が体軸と垂直(通常CTスライス面と平行)な方向以外からのものを含み、三次元的に配置されたものを指す。前立腺癌において直腸線量を一定以内に抑える、あるいは頭頸部癌において眼球などのリスク臓器を照射野から外す、などの目的に対して有用である。また近年は、肺癌、肝癌などの体幹部腫瘍に対する定位放射線照射においてもこの技術が応用されており、ターゲットのみに高線量を集中して照射することが可能となっている。詳細は別章に譲る。

6. 三次元放射線治療計画の流れ

具体的な三次元放射線治療は以下の手順で行う。

6. 1 患者治療体位の決定、固定具の作成

正確な患者体位の再現、および照射中の患者移動の抑制を目的として、シェルなどの固定具を作成する。

6. 2 CT撮像

通常3~5 mm間隔で撮像されることが多い。腫瘍の周辺のみならず、重要な関連臓器を含めた広い領域のスキャンが必要である。

6. 3 三次元治療計画装置への画像転送

CT画像をオンラインで治療計画装置に転送する。

6. 4 ターゲット、リスク臓器の輪郭入力

治療計画装置上のCT画像を用いて、放射線治療医が前述したCTVおよびリスク臓器の輪郭を入力する。CTVの入力には、画像診断の知識に加えて高度な放射線腫瘍学の知識が必要である。

6. 5 照射方法の決定

照射方向や門数、放射線のエネルギーなどさまざまな要素を組み合わせて照射野を決定する。Beam's eye viewなどの再構成画像を用いることによって、照射ビームの三次元的な配置や、ビームとターゲットおよびリスク臓器との関係を把握することが可能である。

6. 6 三次元線量分布計算

おのおの照射ビームを組み合わせた最終的な線量分布を、三次元治療計画装置を用いて計算する。

6. 7 線量分布表示

ターゲットおよびリスク臓器の線量分布などをチェックし、最適な治療計画を選択する。

6. 8 患者の皮膚マーキング

CTシミュレータを用いて患者の体表面上またはシェール上に照射野中心(アイソセンター)あるいは照射野形状を投光し、マーキングする(これは、ももとのCT撮像時に用いた皮膚マークをもとに、照射室でマークする場合もある)。

6. 9 治療計画パラメータの治療装置への転送

各種の照射パラメータをオンラインで治療装置に転送する。

6. 10 照射時の照合

毎回の照射時に、適切な部位に照射されているかどうかを確認する。

7. 将来展望

7. 1 ターゲットの個別化

近年の画像診断技術の画期的な進歩によって、三次元的なターゲット (GTV, CTV, PTV) の設定が可能となった。今後は、MRSやPETなどの種々の機能画像を用いたCTV内の腫瘍不均一性の評価が必要である。つまり従来の画一的なターゲット、リンパ節領域といったような設定でなく、個別の症例の腫瘍内部環境と実際の治療に対する反応性に応じたターゲットの設定が必要である。

7. 2 四次元放射線治療計画

将来的な四次元治療計画としては、従来の幾何学的な三次元治療計画に時間的な因子を考慮に入れる必要がある。つまり、同じ線量を照射するにしても、分割線量や治療期間によって、治療効果は大きく異なる。また、ある位置における腫瘍の存在確率によっても、最終的な治療計画は異なるであろう。最終的に最適な放射線治療計画とは、毎回の照射前に毎回治療計画を行うことになろう。現在 Gating や Tracking を四次元治療と呼称されるが、今後は四次元 CT を含めた新しい四次元治療計画が期待されている。

7. 3 放射線生物学の導入

今後の三次元治療計画においては、従来の1回1.8~2 Gy 分割照射線量を基礎とした臨床データの蓄積が必ずしも十分ではなくなってくる。つまり、Tumor control probability (TCP) や Normal tissue complication probability (NTCP)、Equivalent Uniform Dose (EUD)、Biological effective dose (BED) の概念が重要である。具体的に照射線量に影響する因子としては、前述した時間効果以外に、体積効果、分割効果、総治療期間、などが考えられる。これらの生物学的因子を含めた総合的線量分布を、今後の治療計画に導入してゆく必要がある。最終的には、個体の遺伝子情報についての検討も必要である。

7. 4 新しい Image guided radiotherapy (IGRT) 照射装置の開発

現在は、機械工学の進歩がめざましい。IGRT 照射装置とは、照射室内に新たな画像取得装置を導入し、治療前後に取得した画像を実際の照射に反映させる最新装置である。具体的には、On board imaging (OBI) をリニ

アックの周囲に配置した北海道大学の RT-RT 照射装置や、Varian および Elekta の最新照射装置、サイバーナイフ (Cyberknife)、ハイバーナイフ (歳差運動照射)、トモセラピー (Tomotherapy)、国産の IGRT マシン (TM-2000) などが開発、臨床応用されている。

今後の新しい照射装置の開発によって、将来的には新たな照射法が開発される可能性がある。

8. おわりに

近年の放射線治療は、従来の二次元治療から三次元治療に変化してきた。現在広く用いられている三次元原体照射や定位放射線照射、強度変調放射線治療は、後者に位置づけられるものである。そして時代は四次元治療に進化しつつある。今後も高精度放射線治療の発展と臨床応用成果が期待される場所である。

■文 献

- 1) Nishidai T, Nagata Y, Takahashi M, et al: CT simulator: A new 3-d planning and simulating system for radiotherapy: Part 1. *Description of the system IJROBP* 18: 499-503, 1990
- 2) Nagata Y, Nishidai T, Abe M, et al: CT simulator: A new 3-d planning and simulating system for radiotherapy: Part 2. *Clinical application. IJROBP* 18: 505-513, 1990
- 3) Mizowaki T, Nagata Y, Okajima K, et al: Development of an MR Simulator: Experimental Verification of Geometric Distorsion and Clinical Application. *Radiology* 199: 855-860, 1996
- 4) International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU): *Report 62*. ICRU Publications, 1999
- 5) Nagata Y, Okajima K, Murata R, et al: Development of an integrated radiotherapy network system. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 34: 1105-1111, 1996
- 6) 森田晴三: 原体照射法とその発展。癌の臨床 40: 33-46, 1994
- 7) Takahashi S: Conformation radiotherapy-Rotation technique as applied to radiography and radiotherapy of cancer. *Acta Radiol Suppl* 242: 1-143, 1965
- 8) Ling CC, Humm J, Larson S, et al: Towards multidimensional radiotherapy: Biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol* 47: 551-560, 2000
- 9) Shirato H, Shimizu S, Shimizu T, et al: Real-time tumor-tracking radiotherapy. *Lancet* 353: 1331-1332, 1999
- 10) Adler JR, Chang SD, Murphy MJ, et al: The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 69: 124-128, 1997
- 11) Tamaki N, Ehara K, Fujita K, et al: C-arm multi-axis rotation stereotactic linac radiosurgery system. *J of Radiosurgery* 3: 21-27, 2000
- 12) Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, et al: Tomotherapy: A new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys* 20: 1709-1716, 1993

子宮体癌

■広島大学大学院医歯薬学総合研究科放射線腫瘍学講座 兼安 祐子・永田 靖
 ■広島大学大学院医歯薬学総合研究科産科婦人科学講座 藤原 久也

1. はじめに

わが国において子宮体癌は、近年増加傾向にある¹⁾。日本産婦人科学会（日産婦）婦人科腫瘍委員会によると、0期を除くI-IV期の子宮癌全体に対する子宮体癌の割合は、1970年代は10%であったが、1999年以降40%を超え、2007年の全国269施設の集計では、I-IV期の子宮頸癌は5,024例、子宮体癌は5,005例で、子宮体癌は子宮癌全体の50%に達した²⁾。進行期別ではIV期の割合が増加している³⁾。

子宮体癌は腺癌が大半であり、扁平上皮癌が多い子宮頸癌に比べ放射線感受性は低いと考えられていること、治療方針として手術を施行し病理結果で手術進行期分類を決定してから術後の治療方法を検討することから、治療の第一選択は根治的切除術である。また、子宮体癌は良好な腔内照射の線量分布が得難いことから主治療として根治的放射線治療が行われることは少ない。しかしながら、早期例でも高齢化・食生活の欧米化に伴う肥満・高血圧・糖尿病・心脳血管疾患などの合併症のために手術不能な症例には、根治的放射線治療を行う必要性がある。

1. 1 疫学

わが国の子宮体癌は高齢や肥満の増加、乳癌のリスク因子と同様の食生活の欧米化に伴い増加傾向にある。米国の婦人科悪性腫瘍の中では、子宮体癌は最も頻度の高い腫瘍である⁵⁾。2007年の統計で年齢別分布は閉経前の49歳までが20%、50歳以降は80%のうち50代が37.2%と最も多かった⁶⁾。リスク因子は肥満、糖尿病、早発初経、閉経の遅延、tamoxifenなどの女性ホルモン、未産などである。正常体重の女性では不妊、月経不順、多嚢卵巣症候群などである。

子宮体癌は、組織型や生物学的相違からtype Iとtype

IIの2型に分類される⁵⁾。type II (low-grade) のがんは全子宮体癌の約90%を占め、エストロゲン過剰の状態、高分化から中分化型類内膜腺癌で内膜増殖症を合併し予後は概して良好である。エストロゲンの慢性的な暴露と、プロゲステロンの低下や欠乏が関係している。このtype Iの患者はしばしば、肥満、高脂血症、糖尿病を合併している。病理学的には、浅い筋層浸潤が70%、リンパ節転移9%、5年生存率は86%である。type II (high-grade) の腫瘍は、子宮体癌の10%程度で低分化型類内膜腺癌や非類内膜腺癌（漿液性腺癌、明細胞腺癌など）で内膜は萎縮している。深い筋層浸潤が66%、リンパ節転移28%、5年生存率は59%である。このtype IIの患者はしばしば、多産、高齢、非肥満である。

1. 2 解剖および病理

子宮は骨盤底の中心にある平滑筋臓器で、子宮峡部で分離される子宮体部と子宮頸部からなる。子宮体部の上方である子宮底部の両角から、卵管が出ている。子宮の表面の一部は腹膜で囲まれている。子宮の内腔は、内膜で覆われ、円柱細胞が管状の腺を形成する。子宮の壁は平滑筋組織からなる子宮筋層でできている。子宮のリンパネットワークは、子宮傍結合織に沿って側方にドレーンされ、傍子宮頸部リンパ節、閉鎖リンパ節、外腸骨リンパ節、内腸骨リンパ節へと流入する。その後、骨盤リンパ節は総腸骨リンパ節、傍大動脈リンパ節へとドレーンされる。子宮体部上方と子宮底部からのリンパ流は、骨盤下方と広韧带へ直接流れ、傍大動脈リンパ節および上腹部リンパ節へと流れる。円韧带から大腿リンパ節への追加のリンパ流がある。

1. 2. 1 子宮内膜増殖症 (endometrial hyperplasia)

エストロゲン依存性病変であり、子宮内膜が過剰に増殖した状態で、同時または後に子宮内膜腺癌と併存することがある。子宮内膜増殖症は単純型か複雑型、細胞異型の有無により4型（単純型子宮内膜増殖症、複雑型子

宮内膜増殖症, 単純型子宮内膜異型増殖症, 複雑型子宮内膜異型増殖症) に分類される。このうち複雑型子宮内膜異型増殖症は, 進行期分類では0期の子宮体癌に相当する。

1) 類内膜癌 (endometrioid carcinoma)

子宮体癌の90%が類内膜癌である。類内膜癌はエストロゲン依存性の悪性腫瘍である。これらはしばしば子宮内膜増殖症と関連しており, 内膜のエストロゲンの慢性的な刺激とプロゲステロンの低下や欠乏により生じる。Type Iの体癌はしばしば早期で発見され, type IIと比較して予後はよい。タモキシフェンの長期使用はときに子宮体癌の発生リスクを高くする。

分化度 (Grade) は腺管部分と充実部分の割合で以下のように決定される。Grade 1: 5%を超える充実成分はない。Grade 2: 6~50%の充実成分がある。Grade 3: 50%を超える充実成分がある。核異型が強い場合には, 分化度が一段階低下する (高分化→中分化, 中分化→低分化)。Gradeが高い (分化度が低い) と筋層浸潤が深い傾向にあるため, Gradeと病期の間には相関関係がある。

2) 非類内膜癌 (nonendometrioid carcinoma)

非類内膜癌は子宮体癌の約10%を占める。漿液性腺癌, 明細胞腺癌, 粘液性腺癌, 未分化がんが最も典型的な組織型である。扁平上皮癌, 移行上皮癌も子宮から発生する。漿液性腺癌, 明細胞腺癌は, Type2腫瘍を代表し, 萎縮子宮の中で最も多くみられる。

漿液性腺癌は子宮体癌全体の5~10%を占め, エストロゲンに依存せず, 子宮内膜増殖症にも関係しない。漿液性Endometrial intraepithelial carcinomaは先駆病変と考えられている。漿液性がんは表層でもしばしばリンパ行性に広範囲な拡大と関連する。内膜の漿液性がんは進行性で, 絨毛腺癌内膜癌や, 低分化型類内膜癌と鑑別しなければならない。

1. 3 予後因子

最も重要な予後因子は病理学的病期である。骨盤や傍大動脈リンパ節転移がある場合は再発形式に影響し, 無再発や全生存率が不良となる。リンパ節転移がない場合は, 組織型, Grade, 浸潤の深さ, 尿管浸襲 (LVSI) が, 局所制御, 全生存率が不良となる病理組織因子である。患者の年齢も予後因子とする報告がある。リンパ節転移は, 一般に, Gradeが高く, 異型細胞, 深い浸潤, 頸部間質浸潤, LVSI陽性, 高齢の患者にみられることが多い。深い筋層浸潤は血行性転移の最も強い予後因子であるが, 子宮頸部間質浸潤やリンパ節転移はリンパ行性転移の予後因子となる。IV期あるいはI-III期で少なくと

も2因子 (頸部間質浸潤, 腹腔細胞診陽性, リンパ節転移陽性, 非類内膜組織型) のある場合, 再発の高危険性である。筋層浸潤の深い患者にLVSIがあれば, Gradeに関係なく, 術後補助療法がリンパ節廓清の適応である。

1. 4 臨床症状

子宮内膜腺癌の75%は閉経後の不正出血や帯下を呈する。症例の大部分 (65%) が子宮体部に限局したI期と診断され, 手術により良好な治療成績が得られる。進行がんでは尿道・直腸からの出血を生じ, 便秘, 疼痛, 下肢の浮腫, 腹水のための腹部膨満, 咳あるいは血痰などを生じる。

1. 5 診断方法

子宮体癌患者の90%に不正性器出血がみられる。細胞診検査, 生検組織診, 内膜全面搔爬術を行う。細胞診は偽陰性に注意を要する。子宮体癌の診断において経腔エコーは, 出血があるが, 生検の不可能な子宮内腔径を調べるのに有用である。厚みが5mmより薄いと, 子宮内膜腺癌のリスクは低いと考えられる。未産婦や頸部手術の既往がある場合, 子宮内腔に到達する目的で麻酔下に頸管拡張と内膜搔爬を施行する場合がある。

悪性の診断がつくと, エコー, CT, MRI, CA125の上昇などを用いて, 腫瘍の浸潤の深さや子宮外進展を予測する。KimらはMRIはaccuracy (89%), sensitivity (90%), specificity (88%) と高く, 経腔エコーやCTと比較して筋層浸潤の予測には優れていると報告した。

2. 病期分類

現在, 日産婦では, 治療前の進行期分類としてFIGO (国際産婦人科連合, 1988) による国際進行期分類とUICCによるTNM分類を, また術後分類としてFIGOによる手術進行期分類とUICCとpTNM分類と採用している。子宮体癌治療例の登録は1995年症例より手術例に関しては, 手術進行期分類 (surgical staging: 日産婦1995, FIGO1988) に基づいて行われているが, 放射線療法などの非手術症例に関しては従来からの術前の臨床進行期分類 (FIGO1982) が適応されるという乖離があり, 進行期の決定には注意が必要である (表1)。

3. 病期分類別の治療方針

3. 1 根治的放射線治療

2007年度の日産婦婦人科腫瘍委員会報告によると, わが国全体のI-IV期子宮体癌治療患者は5,005例で, 主治療法としての手術例が4,801例 (96%) であるのに対

表1 子宮体部癌のTNM臨床分類 (UICC, 1990)

TX		原発腫瘍の評価が不可能
T0		原発腫瘍を認めない
Tis	0	上皮内癌 (子宮内膜異型増殖症が相当する)
T1	I	腫瘍が子宮体部に限局する
T1a	Ia	腫瘍が子宮内膜に限局する
T1b	Ib	浸潤 \leq 1/2子宮筋層
T1c	Ic	浸潤 $>$ 1/2子宮筋層
T2	II	腫瘍が子宮頸部を侵すが子宮を越えない
T2a	IIa	頸管腔浸潤のみ
T2b	IIb	頸部間質浸潤
T3 そして/または N1	III	下記のT3a, b, N1そしてFIGO IIIa, b, cに記したように局所そして/または所属部に進展する
T3a	IIIa	腫瘍が拡張そして/または付属器を侵し、(直接進展または転移)そして/または腹腔細胞診陽性
T3b	IIIb	腔浸潤 (直接進展または転移)
N1	IIIc	骨盤そして/または傍大動脈リンパ節転移
T4	Na	腫瘍が膀胱そして/または腸管の粘膜に浸潤する
M1	Nb	遠隔転移 (腔, 骨盤腫瘍または付属器への転移を除き、傍大動脈リンパ節以外の腹腔内リンパ節そして/または椎体リンパ節転移を含める)

し、主治療法としての放射線治療はわずかに70例 (1.4%)、またI・II期においては28例 (0.67%)とごく少数であった。したがって、わが国における子宮体癌根治照射の治療成績の報告も少ない。また放射線治療が用いられた全244例のうち174例 (71%)は術後補助療法の一部としての術後照射や進行例に対する術後再発に対する照射として用いられている。非手術例に対する放射線治療70例 (29%)は合併症などで手術不能である場合や切除不能な進行がんである。

子宮体癌の病理組織型は腺癌がほとんどであり、扁平上皮癌が大部分を占める子宮頸癌とは異なり放射線抵抗性である。I～III期までは根治手術の適応であるが、何らかの原因で手術不能である場合は放射線治療の適応となる。一方、IV期に対しては進行がんや切除不能であるため放射線治療の適応である。

前述のように子宮体癌の組織学的分化度・筋層浸潤と、骨盤リンパ節 (PEN)・傍大動脈リンパ節 (PAN)

転移との間には相関関係がある。組織学的分化度がGrade3かつ2/3以上の筋層浸潤例では、PENやPAN転移率は高い。一方、Grade1, 2や筋層浸潤2/3未満の場合はPENやPAN転移率は低い。非手術例ではCTやMRIなどによる画像診断所見を総合のうえ、全骨盤照射を施行するか否かを判断することが望ましい。

早期子宮頸癌治療においては手術療法と放射線治療はほぼ同等の治療成績が得られているが、子宮体癌に対しては一般に放射線治療は手術療法に劣ると考えられている。子宮体癌に対する根治的放射線治療成績が不良である理由としては1)放射線感受性の低い腺癌がその大部分を占めること、2)腔内照射で得られる線量分布が不良なこと、3)早期症例でも肥満・高血圧・心血管障害・糖尿病などの合併疾患が多く、高齢者が多いこと、などがあげられる。その中で、最も問題となるのは2)の腔内照射で得られる線量分布が不良なことである。

線量分布が不良である原因としては、子宮体部の解剖学的形態と照射技術による。すなわち子宮内腔の底部は横に広がっているため、子宮頸癌で用いられる tandem 1本と ovoid 2本の腔内照射では線量分布が子宮内腔の形状と一致しないため、子宮底部の線量低下が生ずる。したがってよりよい線量分布を得るためには、複数の線源の挿入が必要であるが技術的に困難なことが多く、この点の改良が体癌の放射線治療成績の向上に重要と考えられる。

子宮体癌に対する根治的放射線治療は基本的に子宮頸癌同様、腔内照射と外部照射の併用により行なわれ、早期例では腔内照射が主体となり、進行例では外部照射が主体となる。前述したように腔内照射で得られる線量分布が一定でないので定型的照射法の組み合わせはない。また、後述するように子宮体癌では子宮頸癌のA点に相当する線量評価点か標準化されていないので、線量評価法に関しては明確なコンセンサスは得られていないなどの問題点がある。したがって個々の症例の腔内照射の方法および線量分布を考慮して外部照射との兼ね合いで総線量を決定する。

一般に外部照射は全骨盤で20～30Gy施行し、その後中央遮蔽に変更し、総線量は45～50Gyとする。腔内照射は子宮体部をなるべくカバーするような applicator の挿入を試み、子宮全体に40～60Gyを照射する。頸癌同様に病期が進行し子宮傍結合織への浸潤が高度であれば外部照射の比率を多くする。表2に、子宮体癌取り扱い規約に記載されている照射方法を一部改変して示す。

最近ではほとんどの施設で治療用コンピュータが導入されており、線量分布の作成が可能であるので、必ず線量分布を作成し、同時に正常組織である膀胱・直腸線量を評価することが重要である。腔内照射の線量分布が不良

表2 子宮体癌に対する病期別放射線治療

病期	治療法	照射野	照射回数	照射総量
I a-G1	0	0	40~46Gy/3分割	25~28Gy/3分割
I a G2-1b	30~40Gy	0~10Gy (合計40)	30~40/2~3	18.8~25/2~3
II-IV a	30~40	5~20 (合計45~50)	30~40/2~3	18.8~25/2~3
Nb	対症的: 40~50 (小骨盤)	0	30Gy/1~2	18.8/1~2

腺癌および腺扁平上皮癌においては低線量率腔内照射が望ましい。高線量率を使用する場合低線量率に対する線量効果比が明確でないため、子宮頸癌の場合の1.6を準用することとする。文献4より引用一部改変。

である場合は途中で外部照射の照射野を縮小し、回転照射などの照射法を用い、ターゲットに局限した高精度の線量分布を作成するよう努力することが重要である。

4. 放射線治療方法

4.1 腔内照射

4.1.1 腔内照射法の歴史

歴史的にみると体癌の腔内照射は、Heyman¹²⁾が始めたpacking法がその源流である(図1)。これは麻酔下にラミナリア棒で頸管を十分拡張し、子宮内のがん組織をあらかじめできるだけ掻爬して、がんの厚みを減らすとともに、空間を確保したうえでカプセルに入れた10mgのラジウム10~12個を子宮腔内に詰め込む方法である。線量は1回1,500mg・hrを3週間の間隔で2回計3,000mg・hr照射し、子宮漿膜へは1回8~25Gy, 計16~50Gy照射した。

その後スウェーデンのSorber¹³⁾はHeyman変法腔内照射と高線量率腔内照射を術前照射として行い、その放射線治療効果への有用性を報告している。すなわちHeyman変法腔内照射はステンレススチールに入れた10mgのラジウム10~15個を子宮腔内に挿入、ラジウム2個を腔へ挿入し、子宮腔内の筋層に最も近い線源から外側1.5cmの点へ1回10Gy, 4週間で3回, 計30Gyとした。一方、高線量率腔内照射では遠隔操作で長線源と短線源の2組の⁶⁰Co線源配列を組み合せ、子宮の輪郭に合わせた線量分布を作成した。線量は長線源の中央から外側1cmの点へ1回5~12Gy, 8日間で6回, 計30~72Gyとした。術前腔内照射6週間後に根治手術を施行し、子宮摘出標本の病理組織学的検索を行い、がん細胞消失率はHeyman変法では80.1%, 高線量率照射法では58.9%であった。

しかし日本ではpacking法に適する内腔の広いlarge uterusが少なく技術的に困難であること、がんが筋層深く浸潤していた場合の内腔拡張時の体壁穿孔の危険性、

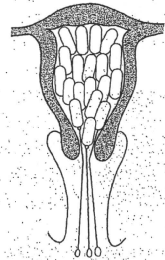


図1 Heyman packing法
子宮内腔はぎっしり詰まったHeyman capsuleで伸展している。

術者の被曝や医療管理の問題などから、packing法は発達しなかった。田崎¹⁴⁾は外部照射45GyとY字型の線源配置にさらに底部に⁶⁰Coビーズを追加する方法や底部に2倍単位の線源を配置する方法(トライアングル方式)による腔内照射法を報告し、わが国では体癌に対する放射線治療は外部照射と腔内照射が基本となった。

4.1.2 標的体積(別冊参照)

GTV: 根治術後の照射の場合存在しないが、根治照射の場合、周辺浸潤領域を含む子宮体部原発巣、子宮全体、子宮傍組織浸潤、腔浸潤、腫大骨盤リンパ節。
CTV: GTV、子宮傍組織、卵巣、卵管、仙骨子宮韧带、腔(浸潤のある場合は浸潤部位を3cm以上含める)、骨盤内リンパ節領域。

ITV: 子宮は前後左右に屈曲することがあるため照射期間中の変化を考慮する。

PTV: CTVにセットアップマージン(1cm程度)を加えた領域¹⁵⁾。

4.1.3 三次元的治療計画によるPTV(別冊参照)

全骨盤照射の照射野(前後左右対向四門照射)で留意することは、子宮体癌の場合、腫瘍によって子宮体部が腫大し、子宮瘤腫や子宮瘤水腫を合併する場合はしば

しばみられることである。日々の子宮の屈曲変動を考慮してマージンを決定する。

4. 1. 4 照射方法

1) 外部照射

根治的放射線治療における外部照射は原則的に子宮頸癌に対する外部照射と同様に全骨盤照射で開始し、その後中央遮蔽に切り替える。前後対向二門または直交四門照射で行われる。全骨盤照射は1.8~2Gy/日、5日/週で行い30~40Gyで中央遮蔽に変更し、2Gy/日、5日/週で総線量は45~50Gy/4.5~5週とする。二次元的照射野の上限は第5腰椎上縁、下限は閉鎖孔下縁か腔浸潤の下縁より最低3cm下方にマージンをとったところまでとする。腔内照射が不可能な場合はさらに照射野を縮小し、多門照射や回転照射などの照射法に変更し、総線量は60~70Gy/6~7週とする。このとき、膀胱・直腸などの正常組織の耐容線量を考慮して総線量を決定しなければならない。

術後の予防照射は全骨盤照射で1.8~2Gy/日、5日/週で行い総線量は45~50Gy/4.5~5週とする。腔断端に対する腔内照射併用時には20~30Gyで中央遮蔽に変更する。

2) 腔内照射の線量評価と根治的照射方法

根治的照射ではCTやMRIなどによる画像診断所見を総合のうえ、全骨盤照射を施行するか否かを判断することが望ましいが、わが国では後述するように腔内照射においてpacking法が困難なため、実際には外部照射と腔内照射を併用していることが多い^{11, 16, 17)}。子宮体癌取り扱い規約⁴⁾でも外部照射を併用すればpacking法によらず子宮頸癌の腔内照射に準じて治療しても、根治的照射法として取り扱えるようになったと記載している。

子宮底部が好発部位で、病巣は子宮体部全体に広がるため、子宮底部の線量分布を広げ、子宮体部の輪郭に合わせた線量分布を作成することが重要である。欧米ではHeyman氏法に代表されるpacking法や、子宮頸癌で用いられるManchester法に複数線源の挿入法が行われ、packing法¹²⁾では良好な線量分布と優れた治療成績が得られているが、日本女性には一般に子宮が小さく技術的に困難であり、術者の被曝や線源管理の問題からpacking法は発達しなかった。わが国では子宮腔内に複数本のタンデム線源を挿入する方法がとられている。

腔内照射の手法としては子宮内腔のがん組織をあらかじめ可能な限り搔爬して子宮筋層の厚みを一様にし、空間を確保したうえで、複数本のタンデムを子宮腔へ挿入するためには、前処置としてラミナリアやダイラバンなどの頸管拡張器を数時間前から挿入することによる十分な頸管拡張（通常1cm程度）が必要で、拡張器除去後に拡張した頸管へアプリケータを体壁に沿わせて1

本ずつ挿入する。子宮腔への挿入時には子宮体壁の裂れを生じる危険があるため、操作にあたっては十分な注意が必要である。一般には、タンデムで2~4本が挿入されるが、1本しか挿入できないこともある。いずれの場合も子宮底部にウエイトを置いた線源停留位置を決定すべきである。また、外子宮口の位置を明瞭にするため、アプリケータにflangeが装着できない場合は、外子宮口の位置に金属マーカーなどを巻き付けることよい。

最近では高線量率腔内照射法の発達により、子宮内腔への挿入が容易な種々の細いアプリケータも開発され¹⁸⁾、腔内照射の技術開発が進められている。従来の報告では照射線量はmg・hrで表示されたり、子宮体癌取り扱い規約では、線量評価の基準点は子宮頸癌におけるA点を用いている。しかし、前述したように子宮体の解剖学的特徴により、A点のみでは体癌に対する線量評価は不十分である。体癌の放射線治療の標準化に病巣線量としての基準点の設定は不可欠であり、基準点の設定は体癌の放射線治療成績の向上にはなくてはならないものと考えられる。

基準点のとり方はアプリケータから一定の距離にある点としたいくつかの報告がある（図2）^{13, 19, 21~23)}が、筋層の厚みがさまざまで、アプリケータ挿入により筋層が伸展される子宮体癌では、これらを病巣線量の基準点とするには不十分と考えられ、子宮体部の漿膜面を基準点とするのが合理的である（図3）¹⁰⁾。近年、超音波検査、CT、MRIなどの画像診断の発達に伴い、個々の症例の画像上に子宮体の筋層の厚さを評価することや子宮の外輪郭を求め、個別化した基準点の設定が可能となった。毎回の腔内照射時にCTシミュレーションや超音波画像を用いて、子宮の外輪郭を求めてアプリケーションのX線写真上に描出し、この外輪郭上に評価点を定めるのが望ましい。

Rotte型子宮内腔アプリケータ（図4）を用いたマイクロセレクトロン高線量率腔内照射の線量分布は別冊に示す。

放医研¹⁷⁾では高線量率で3~4本の先の膨らんだタンデムチューブを挿入し、擬似Heyman packing法にて子宮の外輪郭を囲む線量分布で5~6Gyを、腔内照射単独の場合5回施行している。全骨盤照射を30~40Gy併用した場合、腔内照射を3~4回に減じている。また最近の報告では、タンデムチューブ1本のみを挿入し、CTベースのIGBTを施行している。東京女子医大²⁴⁾では全骨盤30Gy後中央遮蔽とし、2チャンネルのRotte型アプリケータを用いて中線量率にて、基準点III点（子宮体部漿膜面）へ、8Gy×4回施行した（図5）⁶⁾。茶谷ら²⁵⁾は全骨盤30Gy後中央遮蔽とし、3チャンネルの井上式アプリケータを用いて高線量率にて基準点X点

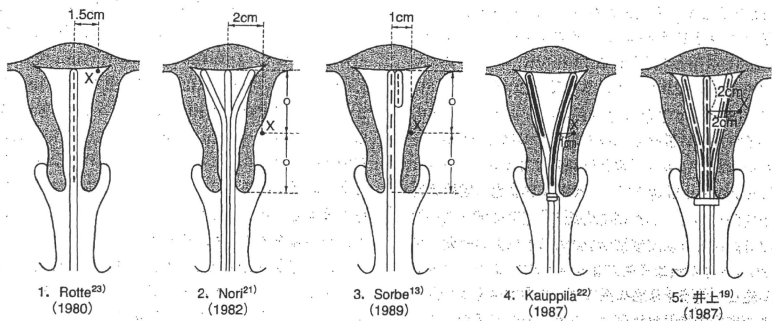


図2 子宮体癌腔内照射における基準点 (X) のいろいろ

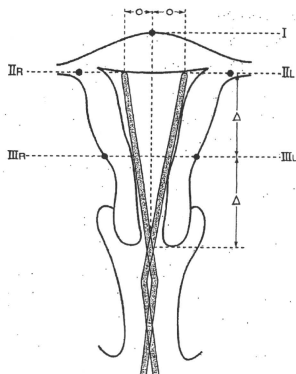


図3 子宮体癌腔内照射における線量評価の基準点の設定例 (文献15)

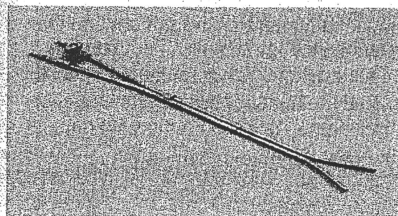


図4 Rotte型子宮内膜アプリーケータ

(タンデム中央の先端より子宮口側より2 cm 下方, 2 cm 側方) へ, 6Gy × 5 回施行している。また, Coon⁵ は手術不能例にRotte型Yアプリーケータを用いて1日2

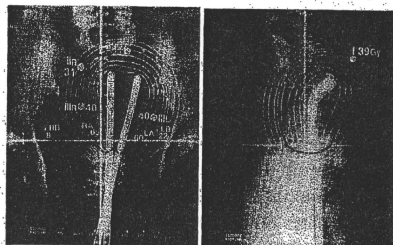


図5 子宮腔内線源2本を用いた腔内照射の線量分布
黒破線は子宮外輪郭を示す。RA:右A点, LA:左A点, RB:右B点, LB:左B点

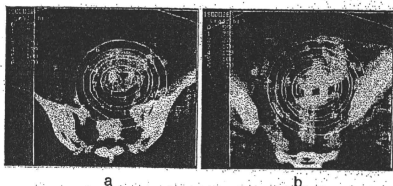


図6 基準点II, IIIの各レベルにおける横断面の線量分布
a:基準点IIの横断面, b:基準点IIIの横断面(基準点は東京女子医科大学による)。

回の腔内照射を施行し, 他病死が多いため5年生存率は42%であるが局所制御率は94%と良好であった。

4. 1. 5 最近の三次元画像誘導小線源治療
腫瘍が偏在していたり, 腫瘍のために子宮が腫大している場合は, 良好な線量分布を得ることが困難である。婦人科がんの小線源治療において, 治療計画に最適な画像としてルーチンにMRIを用いてimage-based三次元化

療計画を施行している施設がある。高血圧などの合併疾患により手術が不能な13例のmodified Heyman packing法を併用した根治的放射線治療のCR率は100%、4年DSS100%と優れており、また重篤な急性有害事象、G3以上の晩期有害事象も認められなかった。S状結腸は、子宮後壁に近接していることがしばしばであり、三次元治療計画により、線量は修飾可能である。modified Heyman packing法ではとくにS状結腸の晩期有害事象が問題である。わが国でも最近、CTを用いた三次元治療計画により局所制御率100%、G2以上の晩期有害事象0%の良好な治療成績が報告されている。今後も手術不能早期子宮体癌症例に対して画像誘導小線源治療併用の根治的放射線治療は、有効で安全に実施できる治療法であると思われる。

4. 2 術前・術後照射

術前照射は欧米において用いられ、腫瘍の縮小、筋層内浸潤癌細胞の瘳痕化、手術操作によるdisseminationの減少、vaginal recurrenceの減少、顕微鏡的骨盤内進展の治療を期待して行われる。子宮頸部あるいは膣に、肉眼的浸潤(FIGO IIB, III期)がある場合、腔内照射単独あるいは、骨盤外部照射が用いられる。しかし、わが国では一般に行なわれていない。術前照射後の病理学的がん遺残の有無は予後を左右する重要な因子と考えられており、Silverbergらは術前照射後の手術標本でのがん遺残がない場合は5年生存率は80%であるが、遺残がある場合は60%に減少し術前照射の有用性を報告している。一方、術前照射の欠点は照射の影響で摘出物の正確な病理組織学的進行期決定が妨げられることである。近年、超音波検査、CT、MRIなどの画像診断の発達に伴い、筋層浸潤の深さが評価可能となり、high-risk患者の選択が可能となり術前照射の適応が再検討されるかもしれない。

術前照射は主に腔内照射が主体で、I期では腔内照射で子宮全体に40~60Gy/2~3回が照射され、II期では腔内照射で30~50Gy/2~3回と外部照射で40Gy(全骨盤照射20Gy+中央遮断20Gy)が併用されることが多い。

2007年度の日産婦人科腫瘍委員会報告によると子宮体癌手術例が4,801例のうち術後補助療法の一部としての術後照射や術後遺残に対する照射として用いられたのは174例(3.6%)であり少数であった。

手術術式は、子宮体癌においても子宮頸癌の場合と同様に、わが国では欧米より拡大した手術が行われている。また日本の中でも施設により術式が異なる。日産婦人科腫瘍委員会が行った全国子宮体癌調査 によれば、準広

汎と広汎子宮全摘術を行ったのは全体の61.9%であった。また、骨盤リンパ節郭清に関する婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(Japanese Gynecologic Oncology Group: JGOG)のアンケート調査では、骨盤リンパ節郭清はほとんどの施設で施行されていた。一方、米国の調査ではリンパ節検索率は30~69%と低く、欧州の報告でも視触診のみの検索でリンパ節郭清を含めた十分な術後進行期の評価がなされていない。術後補助療法に関しては、欧米では腫再発に留意して後腹膜リンパ節郭清が行われない場合は放射線療法が中心であるのに対し、わが国では遠隔転移を考慮して後腹膜リンパ節郭清を含めた完全手術後に、再発危険因子群に対して化学療法を追加する傾向にある。また欧米では術式により成績も異なるという報告もある。したがって、欧米のエビデンスをそのままわが国に推奨として適用することはできない。

1) 術後照射の意義と留意点

術後照射は肉眼的治癒切除後の予防照射で、骨盤内の再発を制御し遠隔成績の向上を目的として行われる。子宮体癌の再発の多くは遠隔転移であるため、術後照射により、骨盤内再発は抑制できても、遠隔転移を防止できないため、生存率が改善しないという報告が多い。わが国より縮小した術式を用いている欧米の報告では、膣断端再発が照射により抑制されている。

わが国では子宮体癌の術式は、前述のように、一般的に単純または(準)広汎子宮全摘術+骨盤(および傍大動脈)リンパ節郭清+腹腔細胞診検査のための腹水あるいは腹腔洗浄液採取である。一方、欧米では主に単純子宮全摘術を施行している報告が多い。したがって子宮体癌の術後照射の意義はわが国と欧米では異なることに留意を要する。

2) 再発のリスク因子と術後照射の適応

手術後の病理学的検索において予後不良とされる因子⁴⁰⁾は、1) 手術進行期、2) 組織型(漿液性腺癌、明細胞腺癌)、3) 組織分化度がGrade2(3)以上、4) 癌の子宮体部筋層浸潤が1/3(1/2)以上、5) 頸管浸潤陽性例、6) 膣壁浸潤陽性例、7) 骨盤・傍大動脈リンパ節陽性例、8) 腹腔内洗浄液細胞診陽性例、9) 尿管侵襲陽性例、10) 大きい腫瘍径、11) 子宮の大きさの大きいもの、12) 年齢(高齢者で不良)、13) 付属器・漿膜・基紐帯進展陽性例、14) 膀胱・直腸浸潤陽性例、15) 腹腔内播種陽性例、16) 遠隔転移陽性例などである。これらの再発リスク因子の組み合わせから低リスク群、中リスク群、高リスク群に分類される。また中リスク群をさらに低一中(low-intermediate)リスク群と高一中(high-intermediate)リスク群に分類して検討する報告もある。術後照射はこれら予後不良因子を有する症例に対し適応を検討して行われる。子宮体癌治療ガイドラインに掲載され