

Mayahara H, <u>Sumi M</u> , Ito Y, Sekii S, Takahashi K, Inaba K, Kuroda Y, Murakami N, Morota M, Itami J.	Effect of chemotherapy on survival after whole brain radiation therapy for brain metastases: a single-center retrospective analysis.	J Cancer Res Clin Oncol.,	138 (7)	1239-1247.	2012
Shiraishi K, Kunitoh H, Daigo Y, Takahashi A, Goto K, Sakamoto H, Ohnami S, Shimada Y, Ashikawa K, Saito A, <u>Watanabe S</u> , Tsuta K, Kamatani N, Yoshida T, Nakamura Y, Yokota J, Kubo M, Kohno T.	A genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for lung adenocarcinoma in the Japanese population.	Nature Genetics	44(8)	900-903	2012
Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, Sakamoto H, Tsuta K, Furuta K, Shimada Y, Iwakawa R, Ogiwara H, Oike T, Enari M, Schetter AJ, Okayama H, Haugen A, Skaug V, Chiku S, Yamanaka I, Arai Y, <u>Watanabe S</u> , Sekine I, Ogawa S, Harris CC, Tsuda H, Yoshida T, Yokota J, Shibata T.	KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma.	Nature Medicine	18(3)	375-377	2012
Guidelines Committee of The Japan Awake Surgery Conference(Kayama T, <u>Iseki H</u> , Yamada Y, Abe T, Fukaya C, Furutani H, Hongo K, Itakura T, Kajiwara K, Kamada K, Kawaguchi M, Kawamata M, Kumabe T, Kuratsu J, Kurimoto Y, Mikuni N, Morimoto Y, Muragaki Y, Nagata O, Sakurada K, Sato K, Sato S, Shinoura N, Sugishita M, Sumitani M, Suzuki K, Takaoka)	The Guidelines for Awake Craniotomy	Neurol Med Chir (Tokyo)	52(3)	119-141	2012
Konishi Y, Muragaki Y, <u>Iseki H</u> , Mitsuhashi N, Okada Y	Patterns of intracranial glioblastoma recurrence after aggressive surgical resection and adjuvant management: retrospective analysis of 43 cases	Neurol Med Chir (Tokyo)	52(8)	577-586	2012
Chernov M, Muragaki Y, Taira T, <u>Iseki H</u>	<sup>1</sup> H-MRS-Guided Stereotactic Brain Biopsy	Stereotactic and Functional Neurosurgery	90	63-65	2012
Nakagawa T, Kanai Y, Nakanishi H, Komiya M, <u>Fujimoto H</u> .	Charateristics of lymph node metastases defining the outcome after radical cystectomy of urothelial bladder carcinoma.	Japanese journal of clinical oncology	42 (11)	1066-1072	2012
Iwama T, Horie K, Yoshikawa T, Nobuoka D, Shimomura M, Sawada Y, <u>Nakatsura T</u> .	Identification of an H2-Kb or H2-Db restricted and glypican-3-derived cytotoxic T-lymphocyte epitope peptide.	Int.J. Oncol.	42(3)	831-838	2013
Sawada Y, Sakai M, Yoshikawa T, Ofuji K, <u>Nakatsura T</u> .	A glypican-3-derived peptide vaccine against hepatocellular carcinoma.	Oncolmmunology	1(8)	1448-1450	2012
Sawada Y, Yoshikawa T, Nobuoka D, Shirakawa H, Kuronuma T, Motomura Y, Mizuno S, Ishii H, Nakachi K, Konishi M, Nakagori T, <u>Takahashi S</u> , Gotoda N, Takayama T, Yamao K, Uesaka K, Furuse J, <u>Kinoshita T</u> , <u>Nakatsura T</u> .	Phase I trial of glypican-3-derived peptide vaccine for advanced hepatocellular carcinoma showed immunological evidence and potential for improving overall survival.	Clin. Cancer Res.	18 (13)	3686-3696	2012
Munakata W, Nomoto J, Takahashi N, Taniguchi H, Maeshima AM, Asamura H, Tanosaki R, <u>Heike Y</u> , Fukuda T, Tobinai K, Kobayashi Y.	Carcinoma of donor origin after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation.	Am J Surg Pathol	36 (9)	1376-1384	2012

Tada K, Kim SW, Asakura Y, Hiramoto N, Yakushijin K, Kurosawa S, Tajima K, Mori S, <u>Heike Y</u> , Tanosaki R, Maeshima AM, Taniguchi H, Furuta K, Kagami Y, Matsuno Y, Tobinai K, Takaue Y, Fukuda T.	Comparison of outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma associated with follicular lymphoma, or de novo diffuse large B-cell lymphoma.	Am J Hematol	87 (8)	770-775	2012
Tada K, Kurosawa S, Hiramoto N, Okinaka K, Ueno N, Asakura Y, Kim SW, Yamashita T, Mori SI, <u>Heike Y</u> , Maeshima AM, Tanosaki R, Tobinai K, Fukuda T.	Stenotrophomonas maltophilia infection in hematopoietic SCT recipients: high mortality due to pulmonary hemorrhage.	Bone Marrow Transplant	48 (1)	74-79	2012
Yamazaki T, Aoki K, <u>Heike Y</u> , Kim SW, Ochiya T, Wakeda T, Hoffman RM, Takaue Y, Nakagama H, Ikarashi Y.	Real-time in vivo cellular imaging of graft-versus-host disease and its reaction to immunomodulatory reagents.	Immunol Lett	144 (1-2)	33-40	2012
Sasaki, T., Tazawa, H., Hasei, J., Osaki, S., Kunisada, T., Yoshida, A., Hashimoto, Y., Yano, S., Yoshida, R., Kagawa, S., Uno, F., Urata, Y., Ozaki, T., <u>Fujiwara, T.</u>	A simple detection system for adenovirus receptor expression using a telomerase-specific replication-competent adenovirus.	Gene Therapy	20	112-118	2013
Nobuoka, D., Motomura, Y., Shirakawa, H., Yoshikawa, T., Kuronuma, T., Takahashi, M., Nakachi, K., Ishii, H., Furuse, J., Gotohda, N., <u>Takahashi, S.</u> , Nakagohri, T., Konishi, M., <u>Kinoshita, T.</u> , Komori, H., Baba, H., <u>Fujiwara, T.</u> , <u>Nakatsura, T.</u>	Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma induces glypican-3 peptide-specific cytotoxic T lymphocytes.	International Journal of Oncology	40	63-70	2012
Yamasaki, Y., Tazawa, H., Hashimoto, Y., Kojima, T., Kuroda, S., Yano, S., Yoshida, R., Uno, F., Mizuguchi, H., Ohtsuru, A., Urata, Y., Kagawa, S., <u>Fujiwara, T.</u>	A novel apoptotic mechanism of genetically engineered adenovirus-mediated tumour-specific p53 overexpression through E1A-dependent p21 and MDM2 suppression.	European Journal of Cancer	48	2282-2291	2012
Tazawa, H., Yano, S., Yoshida, R., Yamasaki, Y., Sasaki, T., Hashimoto, Y., Kuroda, S., Ouchi, M., Onishi, T., Uno, F., Kagawa, S., <u>Urata, Y.</u> , <u>Fujiwara, T.</u>	Genetically engineered oncolytic adenovirus induces autophagic cell death through an E2F1-microRNA-7-epidermal growth factor receptor axis.	International Journal of Cancer	131	2939-2950	2012
Yoshida, R., Tazawa, H., Hashimoto, Y., Yano, S., Onishi, T., Sasaki, T., Shirakawa, Y., Kishimoto, H., Uno, F., Nishizaki, M., Kagawa, S., <u>Fujiwara, T.</u>	Mechanism of resistance to trastuzumab and molecular sensitization via ADCC activation by exogenous expression of HER2-extracellular domain in human cancer cells.	Cancer Immunology, Immunotherapy	61	1905-1916	2012
Kuroda, S., Urata, Y., <u>Fujiwara, T.</u>	Ataxia-Telangiectasia Mutated and the Mre11-Rad50-NBS1 Complex: Promising Targets for Radiosensitization.	Acta Medica Okayama	66	83-92	2012
Morimoto S, Oka Y, Tsuboi A, Tanaka Y, Fujiki F, Nakajima H, Hosen N, Nishida S, Nakata J, Nakae Y, Maruno M, Myoui A, Enomoto T, Izumoto S, Sekimoto M, Kagawa N, Hashimoto N, Yoshimine T, Oji Y, <u>Kumanogoh A and Sugiyama H</u>	Biased usage of T cell receptor $\beta$ -chain variable region genes of Wilms' tumor gene (WT1)-specific CD8(+) T cells in patients with solid tumors and healthy donors	Cancer Sci	103 (3)	408-414	2012
Nakajima H, Oka Y, Tsuboi A, Tatsumi N, Yamamoto Y, Fujiki F, Lie Z, Murao A, Morimoto S, Hosen N, Shirakata T, Nishida S, Kawase I, Isaka Y, Oji Y and <u>Sugiyama H</u>	Enhanced tumor immunity of WT1 peptide vaccination by interferon- $\beta$ administration	Vaccine	30 (4)	722-729	2012

Chiba Y, Kinoshita M, Okita Y, Tsuboi A, Isohashi K, Kagawa N, Fujimoto Y, Oji Y, Oka Y, Shimosegawa E, Morita S, Hatazawa J, <u>Sugiyama H</u> , Hashimoto N and Yoshimine T	Use of (11)C-methionine PET parametric response map for monitoring WT1 immunotherapy response in recurrent malignant glioma	J Neurosurg	116 (4)	835-842	2012
Murakami Y, <u>Nagata Y</u> , Nishibuchi I, Kimura T, Kenjo M, Kaneyasu Y, Okabe T, Hashimoto Y, Akagi Y.	Long-term outcomes of intraluminal brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for superficial esophageal cancer.	Int J Clin Oncol	17(3)	263-271	2012
Matsuo Y, Shibuya K, Narabayashi M, Sakanaka K, Ueki N, Miyagi K, Norihisa Y, Mizowaki T, <u>Nagata Y</u> , Hiraoka M.	Dose-volume metrics associated with radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy for lung cancer.	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics	83(4)	545-549	2012
Kaneyasu Y, Kita M, Okawa T, Maebayashi K, Kohno M, Sonoda T, Hirabayashi H, <u>Nagata Y</u> , Mitsuhashi N.	Treatment outcome of medium dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix: comparison with low dose rate intracavitary brachytherapy.	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics	84(1)	137-145	2012
<u>Nagata Y</u> .	In reply to Drs. Atalar, Caglar, and Ozyar.	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics	82(2)	521	2012
Fujioka C, Funama Y, Kiguchi M, Ishifuro M, Kihara Y, <u>Nagata Y</u> , Awai K.	Coronary artery calcium scoring on different 64-detector scanners using a low-tube voltage (80 kVp).	Acad Radiol.	19(11)	1402-1407	2012
Aizawa M, Kojima M, Gotohda N, Fujii S, Katoh Y, Kinoshita T, <u>Takahashi S</u> , Konishi M, <u>Kinoshita T</u> , Ochiai A.	Geminin expression in pancreatic neuroendocrine tumors: possible new marker of malignancy.	Pancreas	41(4)	512-517	2012
Shirakawa H, Kinoshita T, Gotohda N, <u>Takahashi S</u> , Nakagohri T, Konishi M.	Compliance with and effects of preoperative immunonutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy.	Hepatobiliary and Pancreat Sci	19(3)	249-258	2012
Nakajima K, <u>Takahashi S</u> , Saito N, Kotaka M, Konishi M, Gotohda N, Kato Y, <u>Kinoshita T</u> .	Predictive factors for anastomotic leakage after simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastasis.	J Gastrointest Surg	16(4)	821-827	2012
Kato Y, Konishi M, Kinoshita T, <u>Takahashi S</u> , Gotohda N, <u>Kinoshita T</u> .	Intraductal oncocytic papillary neoplasm of the extrahepatic bile duct: report of a case.	Surg Today	42 (12)	1240-1243	2012
Gotohda N, Konishi M, <u>Takahashi S</u> , Kinoshita T, Kato Y, <u>Kinoshita T</u> .	Surgical Outcome of Liver Transection by the Crush-Clamping Technique Combined with Harmonic FOCUS™.	World J Surg	36(9)	2156-2160	2012
Kinoshita T, Gotohda N, Kato Y, <u>Takahashi S</u> , Konishi M, Okazumi S, Katoh R, <u>Kinoshita T</u> .	Laparoscopic transhiatal resection for Siewert type II adenocarcinoma of the esophagogastric junction: operative technique and initial results.	Surg Laparosc Endosc Percutan Tech	22(4)	e199-203	2012
Taniyama TK, Morizane C, Nakachi K, Nara S, Ueno H, Kondo S, Kosuge T, Shimada K, Esaki M, Ikeda M, Mitsunaga S, Kinoshita T, Konishi M, <u>Takahashi S</u> , Okusaka T.	Treatment outcome for systemic chemotherapy for recurrent pancreatic cancer after postoperative adjuvant chemotherapy.	Pancreatolgy	12(5)	428-433	2012
Yoshikawa K, Mitsunaga S, Kinoshita T, Konishi M, <u>Takahashi S</u> , Gotohda N, Kato Y, Aizawa M, Ochiai A.	Impact of tumor-associated macrophages on invasive ductal carcinoma of the pancreas head.	Cancer Sci	103 (11)	2012-2020	2012

Yoda Y, <u>Yano T</u> , Kaneko K, Tsuruta S, Oono Y, Kojima T, Minashi K, Ikematsu H, <u>Ohtsu A</u> .	Endoscopic balloon dilatation for benign fibrotic strictures after curative non-surgical treatment for esophageal cancer.	Surg Endosc.	26	2877-2883	2012
<u>Yano T</u> , Muto M, Minashi K, Iwasaki J, Kojima T, Fuse N, Doi T, Kaneko K, <u>Ohtsu A</u> .	Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study.	Int J Cancer.	131 (5)	1228-1234	2012

## V. 研究成果の刊行物・別刷

# 胸 部

## I 非小細胞肺癌

### 1 放射線療法の意義と適応

#### 1) 意義・目的

非小細胞肺癌の治療の第一選択は手術療法であるが、診断時に切除術の対象となるのは全症例の1/3程度にすぎない。切除不能例のうち、遠隔転移や悪性胸水・心嚢水を伴わない症例は局所制御を目的とした根治的放射線治療の適応となる。根治が望めない症例でも症状の緩和や延命を目的とした放射線治療の役割は大きい。

#### 2) 適 応

根治的放射線治療の適応となるのは、臨床病期 N2 IIIA 期，多発結節・対側肺門リンパ節転移を除く IIIB 期の局所進行癌と，高齢や合併症のために医学的に手術不能と判断される I-II 期症例である<sup>1-4)</sup>。局所進行癌の放射線療法では高齢者や PS 不良例を除けば化学療法を併用するのが標準的治療法である<sup>5-7)</sup>。手術との境界領域にある局所進行癌に対する術前あるいは術後照射の意義は明らかではない<sup>8)</sup>。また，末梢型 I 期例（特に T1, T2a）は定位放射線治療の適応となる〔本章「III. 肺癌に対する体幹部定位照射」（p. 134）の項を参照〕。予後因子としては，① 臨床病期，② 腫瘍の大きさ，③ 腫瘍の占拠部位，④ 腫瘍の放射線感受性や発育・進展様式などの生物学的特性，⑤ 全身状態（PS，体重減少），年齢等が重要である。

### 2 放射線治療

#### 1) 標的体積・リスク臓器

**GTV**：肺野条件 CT 像で認められる原発巣，および腫大した，あるいは PET 陽性で転移が疑われる肺門，縦隔あるいは鎖骨上窩リンパ節。気管支鏡で認められ画像でとらえられない浸潤範囲も含む。

**CTV**：GTV 周囲 1~2 cm 程度の領域とするが，中枢（肺門）型や III 期症例では CTV として同側肺門，気管分岐部リンパ節，および原則として上縦隔リンパ節までを含める。上縦隔あるいは鎖骨上窩リンパ節腫大が認められる症例では両側の鎖骨上窩リンパ節領域も CTV とする。対側肺門は CTV に含めない。なお，末梢型 I 期症例では原発巣のみの照射でもよい<sup>1-3)</sup>。N1 例に対する縦隔予防照射の意義は不明である。

最近では，切除不能局所進行癌に対して化学療法同時併用の際には，予防的リンパ節照射（elective nodal irradiation；ENI）を省いて，腫瘍進展範囲に限局した照射野（involved field radiation therapy；IFRT）を用いた線量増加が試みられており，IFRT 群のほうが有意に予後良好であったとの報告<sup>9)</sup>がある。現在のところ，IFRT で治療成績が向上するとの

表 2 通常分割法 (1.8~2 Gy/回, 30~35 回) による正常組織の線量制約値\*

構造物	限界値
脊髄	最大線量 < 50 Gy
肺	$V_{20} \leq 30 \sim 35\%$ , $V_5 \leq 70\%$ , $MLD \leq 20$ Gy
心臓	$V_{40} \leq 80\%$ , $V_{45} \leq 60\%$ , $V_{60} \leq 30\%$ , $Mean \leq 35$ Gy
食道	平均線量 $\leq 34$ Gy, 最大線量 $\leq$ 投与線量の 105%
腕神経叢	最大線量 $\leq 66$ Gy

\* $V_{xx}$  とは、臓器全体のうち  $xx$ Gy 以上の照射を受ける体積の割合を示す。

MLD = Mean lung dose (平均総肺線量)

(NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology, 非小細胞肺癌 2012 年第 2 版から引用)

エビデンスは十分ではないが、化学療法併用例や高齢者で、GTV が大きく、照射野が大きくなる場合には、IFRT で照射するのも一法と考えられる。

PTV: 症例ごとに呼吸性の体内臓器移動などによる体内マージン (IM) を確認し、CTV から ITV を設定し、さらに 0.5 cm 程度のセットアップマージン (SM) をつける。

リスク臓器: 肺, 気管・気管支, 食道, 脊髄, 心臓, 大血管, 腕神経叢, 肋骨, 腹部臓器

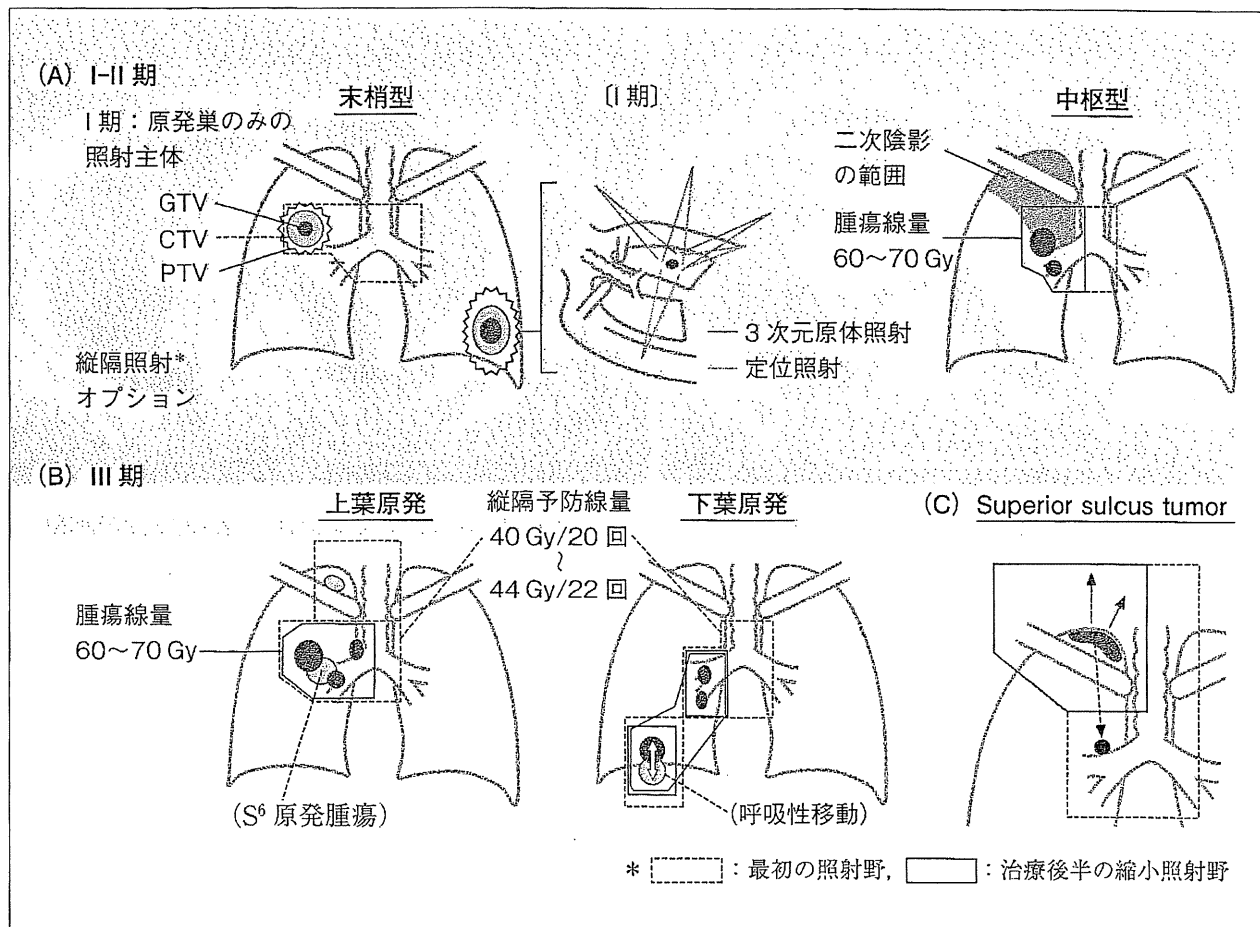
## 2) 放射線治療計画

治療計画は治療計画用 CT を用いて行うが、GTV, CTV の呼吸性移動に十分注意し、必要なマージンを決めることが重要である。

線量分布計算上、肺補正の有無は腫瘍と正常組織の線量分布に大きな影響を与える。現在では、散乱 X 線や二次荷電粒子の 3 次元的分布を計算して不均質補正を行う計算アルゴリズムが実用化されており、より正確な線量分布計算が可能になっている。治療計画の際には、より実測値に近い、superposition 相当以上の計算アルゴリズムを用いた不均質肺補正を行い、3 次元的な線量分布を検討することが推奨される。

不均質補正を用いた線量処方のための標的基準点は、縦隔内かつ可能な限り気管・気管支あるいは肺野などの低電子密度領域から離れた場所に置くことが望ましい。胸部照射では、標的基準点の位置により標的あるいはリスク臓器の線量が異なってくるので、不均質補正による線量分布の評価には注意を要する。

局所進行癌では多くの場合、前後対向 2 門照射で治療を開始し、1 日 1 回 2 Gy の通常分割照射法では、脊髄の耐容線量を考慮して、40~44 Gy 程度で脊髄を照射野からはずし、照射野を GTV に縮小する。前後対向 2 門照射では腫瘍部位に応じて前後の線量比を変える方法もよい。なお、有害事象として Grade 2 以上の放射線肺臓炎発症のリスクを低下させるために、20 Gy 以上照射される正常肺の体積  $V_{20}$  が正常肺全体の体積の 40% を超えないよう (できるだけ 35% 以下になるよう) に計画することが重要である<sup>10)</sup>。さらに最近では同側肺の  $V_{20}$  や  $V_{30}$  も重要との報告もある<sup>10)</sup>。なお、 $V_{20}$  の算出は、RTOG では「両肺体積 - PTV」と定義されているが、「両肺体積 - GTV」で計算した報告もあり、最近では後者が広く用いられている。線量体積ヒストグラム (dose-volume histogram; DVH) で評価できない場合には、X 線シミュレータ写真上で照射野が片側肺の 1/2 (右上葉または左上区原発の場合には 2/3) を超えないようにすることが一つの目安とされてきたが、



**図2 非小細胞肺癌の根治的放射線治療の照射野**

A: I-II期の末梢型N0例は低肺機能例が対象となることが多く、予防的縦隔照射は必ずしも行わなくてよい。特にT1-T2a例は体幹部定位照射(48Gy/4回等)の適応となる<sup>11)</sup>。中枢型はリンパ節転移のリスクも高く、所属リンパ節を含めても照射野が大きくならないので、肺門・縦隔への予防照射を配慮する(特に扁平上皮癌)。

B: III期の上葉あるいは下葉S<sup>6</sup>原発例では、他部位の原発例と比べて比較的小さな照射野で縦隔の転移リンパ節を含めることができる。また、上葉原発例では、同側鎖骨上窩リンパ節まで照射野に含めても照射野は大きくならない(赤の点線)。一方、下葉原発例では、腫瘍の呼吸性移動により、さらに照射野は大きくなるので、下葉末梢発生の場合、照射野縮小時に原発巣と転移リンパ節に対する照射野を別々に分けるのも一法である。

C: superior sulcus tumorでは鎖骨上窩、椎体方向への浸潤傾向が強く、進行例にもかかわらず肺門リンパ節転移のない症例も少なからず存在する。明らかなリンパ節腫大がみられない場合には、肺尖部と鎖骨上窩を含めた限局した照射野で高線量照射を行う。

[早川和重: 最近の肺癌放射線治療. 臨床画像「肺癌: 診断・治療の実際 2010」, 26(2): 207-213, 2010から引用改変]

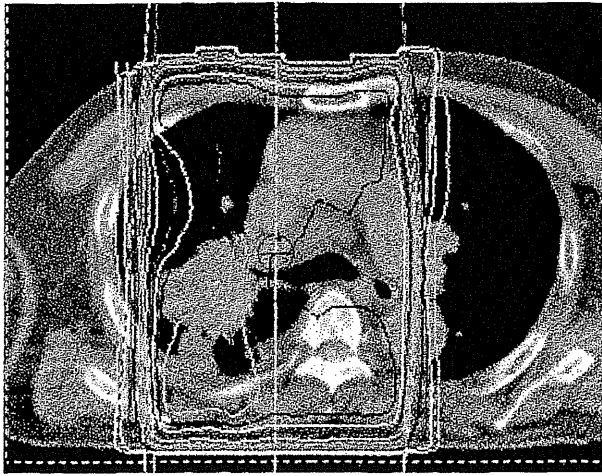
今日では推奨されない。原発巣が肺末梢部にある症例では、原発巣と転移リンパ節とを分けて照射する方法を用いてもよい。

参考までに照射野のシェーマを図1に、照射野の一例を図2に示す。

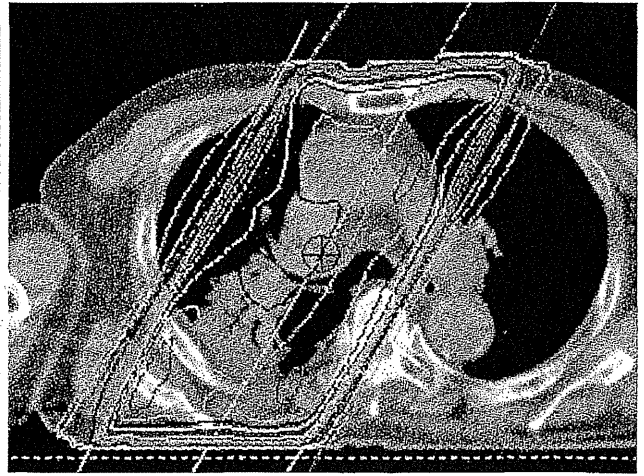
**3) エネルギー・照射法**

胸部照射の線質としては直線加速器による6~10MV X線の使用が勧められる。エネルギーが10MVを超えると標的辺縁ではビルドアップ効果により線量の低下を招くため推奨されない。ただし、定位放射線照射の場合には4~6MV X線が望ましい。病巣の呼吸性移動への対処法として、腹式呼吸の抑制、呼吸同期、能動的呼吸停止システム、あるいは動態追跡等の照射技術が種々試みられている。

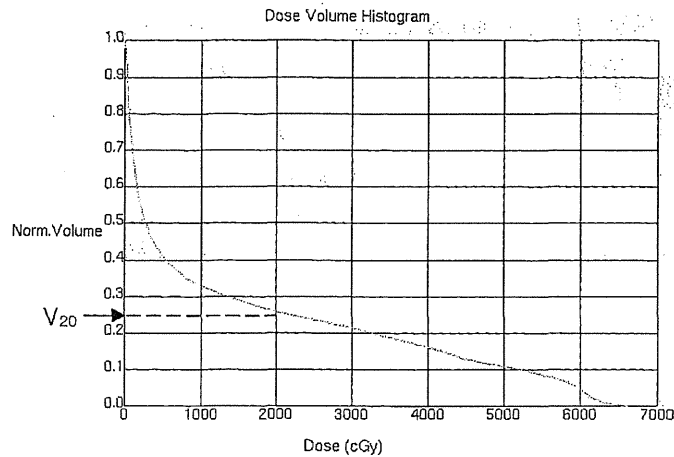




a. 初回治療計画, 前後対向 2 門照射



b. 後半 40 Gy 以降の変更計画, 斜入対向 2 門照射



c. 肺の DVH ( $V_{20}$  は 25% 前後である)

#### 図2 標準的放射線治療計画 (扁平上皮癌, cT3N2M0, IIIA 期)

(早川和重: 放射線治療の考え方, 工藤翔二監, 江口研二, 横井香平, 弦間昭彦編: 呼吸器 common disease の診療「肺癌のすべて」, 東京, 文光堂, 2007, p212-219 から引用)

#### 4) 線量分割

腫瘍制御に要する線量は, 予防照射領域に対しては 1 回 1.8~2 Gy の通常分割法では 40~50 Gy でよいが, GTV とその周辺には 60 Gy/30 回/6 週以上の線量が必要となる。I-II 期では 1 回 1.2~1.5 Gy の過分割照射や 3 次元照射での線量増加が有効である。末梢型 I 期症例に対する定位放射線照射では, 原発巣のみへの 45~60 Gy/3~10 回の短期高線量投与方法がある<sup>11)</sup>。局所進行癌に対する過分割照射法 (1.2 Gy/回, 1 日 2 回) では, 70 Gy 以上の線量増加による治療成績の向上は明らかではなく<sup>1,2,12)</sup>, 現在では過分割照射法はほとんど用いられない。

#### 5) 密封小線源治療

肺門部早期癌では低線量率 <sup>192</sup>Ir 密封小線源を用いた気管支腔内照射併用で 85% 前後の局所制御率が得られている。ただし, 最近では肺門部早期癌はほとんどみられなくなった。気管支腔内照射の線量は, 高線量率 <sup>192</sup>Ir を用いる場合, 外部照射 40 Gy/20 回 + 腔内照射 18 Gy/3 回 (週 1 回) が提示されている<sup>13)</sup>。

## 6) 併用療法

手術不能で根治的胸部放射線治療が可能な局所進行非小細胞肺癌患者にはシスプラチンを含む化学放射線療法を行うことが推奨される<sup>1,5-7)</sup>。併用薬剤としては、シスプラチン+ビノレルビンあるいはドセタキセル、カルボプラチン+パクリタキセル等が用いられる<sup>5-7)</sup>。年齢70歳以上の高齢者やPS不良例に対する有効な併用化学療法は確立されていない。放射線治療と化学療法との併用時期は同時併用が推奨されている<sup>14)</sup>。全身状態によっては化学療法先行の順次併用でもよい。注意すべき併用薬として、イリノテカン<sup>15)</sup>は同時併用において肺、食道の有害事象のリスクを念頭におく薬剤であり、ゲムシタビンと胸部放射線治療との併用はわが国では警告あるいは禁忌となっている。また、分子標的薬との併用は、有害事象のリスクなど効果・安全性ともに十分な検証が行われていないため、臨床試験以外では推奨されない。

局所進行癌に対する術前照射は、現時点では推奨できるだけの根拠がないが、肺尖部胸壁浸潤型T3-4N0M0例では化学療法との併用も含めて推奨されている<sup>15)</sup>。術後照射は、I-II期例には推奨されず<sup>8)</sup>、N2例に対しては局所制御率を向上させるが、生存期間延長への寄与は明らかでないといわれている。術後の遺残腫瘍には安全な範囲内で根治的放射線治療を行う。

## 3 標準的な治療成績

切除不能III期非小細胞肺癌では適切な化学放射線療法により、生存期間中央値(MST)は16~22カ月、5年生存率15~20%程度に向上している<sup>16)</sup>。また、I-II期例の放射線単独治療での報告では他病死が多いため5年生存率20~40%前後であったが<sup>2-4)</sup>、I期例では定位放射線治療により5年生存率は50~80%程度に向上している<sup>11)</sup>。

## 4 合併症

放射線治療に伴う急性期および晩期有害反応には以下のものが挙げられる。

急性期有害事象：放射線食道炎、放射線皮膚炎、骨髄抑制、放射線肺臓炎

これらの急性反応は化学療法の同時併用では増強されるため、照射を中止せざるを得ない場合がある。放射線肺臓炎は照射終了直後~数カ月で照射野に一致してみられ、咳などの症状のないことも多い。時に照射野外に広がる肺臓炎の発症をみることがあり重症化・遷延することがある。特に化学療法との併用例では、重症化するリスクが高いといわれている。治療計画時にV<sub>20</sub>(前述)に配慮する。

晩期有害事象：放射線肺線維症、放射線脊髄症、心外膜炎(稀)、心不全(稀)

脊髄症は最も回避すべき有害事象である。放射線単独治療では脊髄の耐容線量は通常線量分割法で50Gy以下と考えられているが、化学療法の同時併用では40Gy以下とするのが安全である。また、脊髄の1回最大線量が2Gyを超えないように配慮する必要がある。

心臓は40Gy以上照射されると組織学的な変化は認められるようになるが、部分的照射であれば60Gy以上の照射でも臨床的に問題となることは稀である。心毒性のある化学療法が併用された場合には注意を要する。

### \*付記

以上の記述の多くは、日本肺癌学会ガイドライン2010年版<sup>1)</sup>に基づいているので、参照していただきたい。

## 参考文献

- 1) 日本肺癌学会：肺癌診療ガイドライン 2010 年版。  
[http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content\\_id=3](http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3).
- 2) Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable) : a systematic review. *Thorax* 56 : 628-638, 2001.
- 3) Sibley GS. Radiotherapy for patients with medically inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinoma : smaller volumes and higher doses-a review. *Cancer* 82 : 433-438, 1998.
- 4) Tyldesley S, Boyd C, Schulze K, et al. Estimating the need for radiotherapy for lung cancer : an evidence-based, epidemiologic approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49 : 973-985, 2001.
- 5) Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, et al. Phase III study comparing second-and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer : West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol* 28 : 3739-3745, 2010.
- 6) Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, et al. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer : OLCSG 0007. *J Clin Oncol* 28 : 3299-3306, 2010.
- 7) Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer : a randomized study. *Lung Cancer* 46 : 87-98, 2004.
- 8) Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer : systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 352 : 257-263, 1998.
- 9) Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 30 : 239-44, 2007.
- 10) Ramella S, Trodella L, Mineo TC, et al. Adding ipsilateral V20 and V30 to conventional dosimetric constraints predicts radiation pneumonitis in stage IIIA-B NSCLC treated with combined-modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76 : 110-115, 2010.
- 11) Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer : updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 7 (Suppl 3) : S94-100, 2007.
- 12) Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0Gy to 79.2Gy : possible survival benefit with greater than or equal to 69.6Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma : report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol* 8 : 1543-1555, 1990.
- 13) 野本由人, 土器屋卓志, 斎藤眞理, 他. 高線量率気管支腔内照射のガイドライン—厚生省がん研究助成金土器屋班の検討. *日放線腫瘍会誌* 13 : 217-222, 2001.
- 14) Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28 : 2181-2190, 2010.
- 15) Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, et al. Phase II Trial of Preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers : report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol* 26 : 644-649, 2008.
- 16) Okawara G, Mackay JA, Evans WK, et al. Management of unresected stage III non-small cell lung cancer : a systematic review. *J Thorac Oncol* 1 : 377-393, 2006.

## 1 放射線療法の適応と意義

小細胞肺癌 (small cell lung cancer ; SCLC) の病期分類は、慣用的に限局型 (limited disease ; LD) と進展型 (extended disease ; ED) の2型に分類することが多い。Veterans Administration Lung Cancer Study Group によって提唱された分類で、同側悪性胸水、両側鎖骨上窩リンパ節転移および対側縦隔リンパ節転移までを含めたものをLD、それ以上の進展をEDと定義した<sup>1)</sup>。しかしながら悪性胸水は根治照射の適応とならないため、EDとしてプロトコール上で定義されることも多く、この分類は意見の一致がみられていない。「肺癌取り扱い規約 (第7版)」では、LDとEDの定義が確立していない現状では、TNM分類の記載は重要であるとしており、併記が勧められる<sup>2)</sup>。

SCLCに対する放射線療法の適応の一つは、LD-SCLCに対する根治的胸部照射である。手術可能なI期症例を除くLD-SCLCに対しては化学放射線療法が標準治療となっている<sup>3,4)</sup>。もう一つの適応は、予防的全脳照射 (prophylactic cranial irradiation ; PCI) である。初期治療でCRが得られた症例にはLD、EDを問わずPCIが標準治療として勧められる。

## 2 放射線治療

## 1) 標的体積・リスク臓器

## ① 胸部照射

GTV : 肺野条件CTで認められる原発巣、および短径10mm以上あるいはPET陽性の転移の疑われる肺門・縦隔・鎖骨上窩リンパ節。気管支鏡による浸潤範囲も参考にする。

CTV : GTV + 5mm ~ 10mm

予防的リンパ節領域として、同側肺門、気管分岐部リンパ節、および上縦隔リンパ節領域まで。上縦隔リンパ節転移があるときは同側鎖骨上窩リンパ節領域を、鎖骨上窩リンパ節転移がある場合は、両側鎖骨上窩リンパ節領域をCTVとする。対側肺門はCTVには含まない。SCLCは照射野が大きくなることが多く、症例によって予防的リンパ領域をどこまで含めるか検討する。

PTV : X線透視などで症例ごとに呼吸性移動を観察し、CTVからITVを設定し、さらに5mm程度の施設毎のセットアップマージン (SM) をつける。

リスク臓器 : 脊髄、肺、食道、心臓、腕神経叢、腹部臓器

## ② 予防的全脳照射 (PCI)

GTV : なし

CTV : 脳実質全体

PTV : CTVに5mm程度の施設毎のSMをつける。

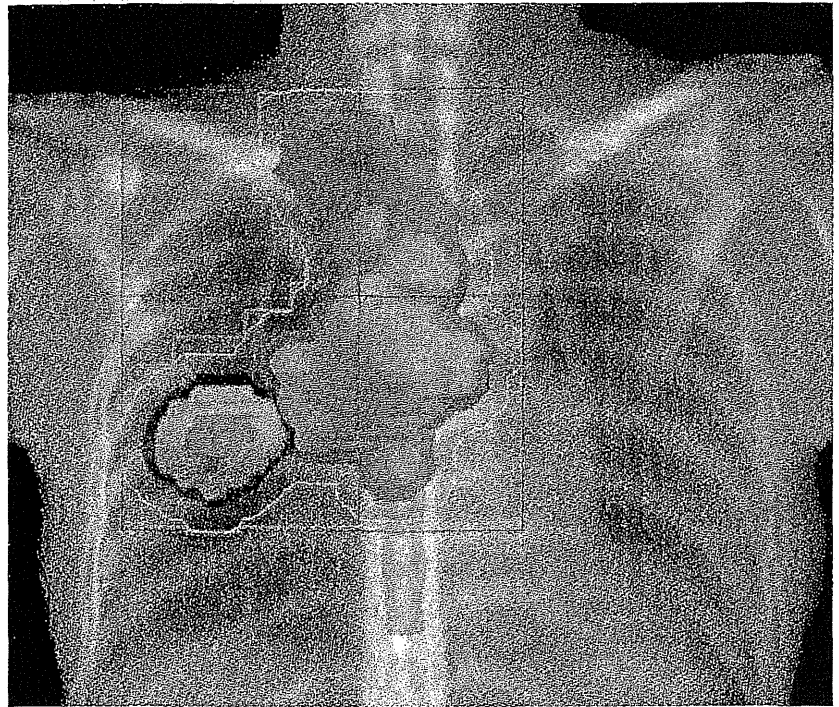
リスク臓器 : 水晶体

## 2) 放射線治療計画

根治的照射法として、上記の標的体積およびリスク臓器の位置関係を3次元的に把握し、治療ビームの線質や入射方向および照射野などを決定し、適切なアルゴリズムによって線量計算を行う

## 図1 LD-SCLCの照射野の一例

原発巣が小さく、縦隔リンパ節が連続して腫大し、上大静脈症候群を呈していたLD-SCLCとして典型的な症例である。R#2リンパ節転移がR#1との境界領域まで上位にみられたため、右鎖骨上窩領域を予防領域に含めた。UICC-TNM 7版では、縦隔リンパ節の左右の境界は気管左側壁に設定されたため、右側縦隔リンパ節領域が広がった〔CTV primary=GTV primary+10mm, CTV lymph node=GTV lymph node (R#2, R#3, R#4, #7, R#10)+5mm+EN (R#1, L#4), PTV initial=(CTV primary+CTV lymph node)+5mm, PTV boost=(GTV primary+GTV lymph node)+5mm〕。



3D-CRT が推奨される。

線量処方のための標的基準点は、縦隔内かつ可能な限り気管・気管支あるいは肺野などの低電子密度領域から離れた場所に置くことが望ましい。

肺癌の放射線治療では、不均質補正の有無は線量分布に大きな影響を与える。近年では、3次元的な散乱 X 線分布を考慮し、さらに二次荷電粒子を含めて3次元的な不均質補正までも行う計算アルゴリズムが実用化されており、より現実的な線量分布計算が可能になっている。現状では、実測値に近い計算アルゴリズムを用いた不均質補正を行い、3次元的な線量分布を検討することが望ましい。

照射野に関しては、LD-SCLC は連続性にリンパ節転移をきたすため、以前は広い照射野がとられていた。しかしながら、同時化学放射線療法が行われるようになり、照射野は前述のCTVに記載した予防的リンパ節領域を用いることが多くなった。図1に右上葉S3原発のcT1N2M0, IIIA期のLD-SCLCの治療開始時の照射野の一例を示す。

急性食道炎を軽減する目的で、ENIを省略したIFRTを用いた前向き臨床試験が行われたが、現時点でのエビデンスは十分でない<sup>5-7)</sup>。

高齢者やPS不良例、または腫瘍体積が大きく巨大照射野となる場合には、導入化学療法後に胸部照射を行うことがある。この場合には、化学療法後の縮小したGTVに限局した照射野でよいとする意見が多い。ただし、CT上、腫瘍が縮小しても、原発腫瘍の周囲には微小な腫瘍細胞が残存していることが多く、可能ならば原発巣は化学療法前のGTVを参照するとよい。

### 3) エネルギー・照射法

治療ビームの線質としては、6~10MVまでのエネルギーのX線を用いる。10MVを超えるエネルギーのX線では、肺野の原発巣の線量が低下する可能性がある。

照射方法としては、前後対向2門照射で治療を開始し、途中で脊髄を照射野からはずし、照射野を縮小する。ただし、原発巣が肺末梢部にある場合は、治療開始時から3次元治療計画により原発

巣と縦隔リンパ節に照射野を分けて治療する照射法も考慮する。LD-SCLCでは強力な化学療法を併用するので、通常分割照射法では40 Gyで、加速過分割照射では30~36 Gyで脊髄を照射野からはずす。また、過分割照射では、脊髄の亜致死障害からの回復は6時間でも不完全なため、少なくとも6時間以上は照射間隔をあける必要がある。

#### 4) 線量分割(表1)

LD-SCLCに対する胸部照射の線量分割法として、全照射期間を短縮する加速過分割照射法45 Gy/30回/3週を行うよう勧められる<sup>8,9)</sup>。加速過分割照射が不可能な場合は通常分割照射法50~60 Gy/25~30回/5~6週を行うよう勧められる。

通常照射法45 Gy/25回/5週と加速過分割照射法45 Gy/30回/3週を比較した臨床試験では、加速過分割照射法のほうが通常照射法に比べて有意に生存を改善した<sup>8)</sup>。一方、通常照射法での至適合計線量に関するエビデンスはあまりない。最大耐容線量に関しては、化学療法との同時併用で、70 Gy/35回/7週まで安全に照射が可能であるという第I相試験に基づき、第II相試験が行われた<sup>10)</sup>。また、通常分割法の後半に1日2回照射でブーストを行う方法では、61.2 Gyまで照射可能で、第II相試験が行われた<sup>11)</sup>。現在、高線量を用いた通常照射法と加速過分割照射法のランダム化比較試験が行われているところである。

#### 5) 併用療法

LD-SCLCでは化学放射線療法が標準治療であり<sup>3,4)</sup>、PSが良好な症例では早期同時併用が推奨される。また、化学療法と放射線治療を同時併用する場合の化学療法のレジメンとしてはシスプラチン+エトポシドが推奨される。ED-SCLCで用いられているシスプラチン+塩酸イリノテカン は、胸部照射との同時併用は勧められない。

LD-SCLCで化学療法に胸部放射線治療を併用する場合のタイミングとして、早期併用(化学療法開始後9週未満)のほうが後期併用(9週以上)に比べて2年生存率が良好であった<sup>12)</sup>。全治療期間も大切であり、治療開始(放射線治療もしくは化学療法)から放射線治療の終了日までの期間が30日以内であれば、5年生存率の有意な改善が認められた<sup>13)</sup>。また、同時併用においては化学療法が完遂できることも重要な要因である<sup>14)</sup>。

#### 6) 予防的全脳照射(PCI)

初期治療でCRが得られた症例にはLD、EDを問わずPCIが標準治療として勧められる。良好な初期効果が確認され次第、できるだけ早期(治療開始6カ月以内)にPCIを行うよう勧められる。PCIの線量分割法は25 Gy/10回相当を用いることが勧められる。

PCIの有無を比較したメタアナリシスの結果、PCIはCR例に限れば3年脳転移再発率を有意に低下させ、3年生存率を有意に向上させることが示された<sup>15)</sup>。

PCIの施行時期に関しては、6カ月以上経ってからのPCIは有意に脳転移を抑制しないことが示されており、良好な治療効果が確認され次第、できるだけ早期(治療開始から6カ月以内)に行うことが勧められる。なお、PCIを化学療法と同時に併用すると精神神経症状の増強をもたらす可能性があるため、PCIの前後1週間は化学療法を控えるべきとする報告もある<sup>16)</sup>。

PCIの至適線量について、標準線量群(25 Gy/10回)で2年全生存率が有意に良好であった<sup>17)</sup>。また、1回線量については、遅発性有害反応軽減のため、1回2.5 Gyを超えないことが望ましい<sup>16)</sup>。

表 1 総線量と線量分割の異なる臨床試験の治療成績

臨床試験	併用時期	放射線治療	中間生存期間(月)	2年生存率	5年生存率	食道炎 Grade 3以上
INT 0096 <sup>8)</sup> (phase III)	同時	45 Gy/30 Fr. BID	23	47%	26%	32%
		45 Gy/25 Fr. QD	19	41%	16%	16%
NCCTG 89-20-52 <sup>9)</sup> (phase III)	化学療法 3コース後 併用	48 Gy/32 Fr. BID Split	20.6	44%	22%	12%
		50.4 Gy/28 Fr. QD	20.6	44%	21%	5%
CALGB 39808 <sup>10)</sup> (phase II)	化学療法 3コース後 併用	70 Gy/35 Fr. QD	22	48%		21%
RTOG 0239 <sup>11)</sup> (phase II)	同時	61.2 Gy BID CB		37%		18%

### 3 標準的な治療成績

最近の治療成績を表 1 に示す。PS 良好例を対象とした臨床試験の結果であり、MST が 20~23 カ月、5 年生存率で 22~26%である<sup>8-11)</sup>。

### 4 合併症

#### 1) 胸部照射

急性期有害事象：放射線食道炎，放射線皮膚炎，骨髓抑制，放射線肺臓炎。

これらの急性有害反応は，同時化学放射線療法では増強される。加速過分割照射に化学療法を併用した場合には急性障害としての食道炎が特に増強される懸念がある<sup>18)</sup> (表 1)。

晩期有害事象：放射線肺線維症，放射線脊髄症，心外膜炎（稀），心不全（稀）

#### 2) 予防的全脳照射 (PCI)

急性期有害事象：一過性脳圧亢進症状，皮膚炎，脱毛

晩期有害事象：PCI による精神症状や脳萎縮の発現等の有意な増強は明らかでなく，PCI の開始前から約半数の症例に精神神経症状が認められているとされ，PCI による毒性の増強に否定的な見解が示されてきた。最近になって，3年以上の長期経過観察により，軽度の会話能力の低下や下肢の筋力低下，知的障害や記憶力の低下がみられたとの報告<sup>19)</sup> や，25 Gy に比べて 36 Gy の高線量照射で有意に毒性が増加したとの報告がある<sup>20)</sup>。

#### \*付記

以上の記述の多くは，日本肺癌学会ガイドライン 2010 年版に基づいているので，参照していただきたい。  
<http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/261.pdf>

## 参考文献

- 1) Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 3 : 31-42, 1973.
- 2) 日本肺癌学会編：肺癌取扱い規約第7版，東京，金原出版，2010，p8.
- 3) Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 327 : 1618-1624, 1992.
- 4) Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 10 : 890-895, 1992.
- 5) Baas P, Belderbos JS, Senan S, et al. Concurrent chemotherapy (carboplatin, paclitaxel, etoposide) and involved-field radiotherapy in limited stage small cell lung cancer : A Dutch multicenter phase II study. *Br J Cancer* 94 : 625-630, 2006.
- 6) De Ruyscher D, Bremer RH, Koppe F, et al. Omission of elective node irradiation on basis of CT-scans in patients with limited disease small cell lung cancer : a phase II trial. *Radiother Oncol* 80 : 307-312, 2006.
- 7) Van Loon J, de Ruyscher D, Wanders R, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18) FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer : a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77 : 329-336, 2010.
- 8) Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 340 : 265-271, 1999.
- 9) Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 : 943-951, 2004.
- 10) Bogart JA, Herndon JE 2nd, Lyss AP, et al. 70Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage smallcell lung cancer : analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 : 460-468, 2004.
- 11) Komaki R, Paulus R, Ettinger DS, et al. Phase II study of accelerated high-dose thoracic radiation therapy with concurrent chemotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer : final results of RTOG 0239. *J Thorac Oncol* 6 (Supp2) : S640-S641, 2011.
- 12) Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22 : 4837-4845, 2004.
- 13) De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24 : 1057-1063, 2006.
- 14) Spiro SG, James LE, Rudd RM, et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer : a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol* 24 : 3823-3830, 2006.
- 15) Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 341 : 476-484, 1999.
- 16) Kotalik J, Yu E, Markman BR, et al. Practice guideline on prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 : 309-316, 2001.
- 17) Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01) : a randomized clinical trial. *Lancet Oncol* 10 : 467-474, 2009.
- 18) Watkins JM, Wahlquist AE, Shirai K, et al. Factors associated with severe acute esophagitis from hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74 : 1108-1113, 2009.
- 19) Le Pechoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C, et al. Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01) . *Ann Oncol* 22 : 1154-1163, 2011.
- 20) Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212 : impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 : 77-84, 2011.



## 1 放射線療法の意義と適応

原発性肺癌：腫瘍最大径が5 cm 以内で、リンパ節転移や遠隔転移のないもの、すなわち T1N0M0 および T2aN0M0 が良い適応である。ただ腫瘍の存在部位が縦隔に近接して、大線量が正常臓器（気管・気管支、食道、肺動脈、脊髄等）に照射される可能性が高い場合は適応とすることが難しい。

転移性肺癌：腫瘍最大径が5 cm 以内で3 個以内、原発巣が制御され、かつ他臓器転移のない病変が適応となる。

## 2 放射線治療

## 1) 標的体積・リスク臓器

GTV は、肺野条件の CT 画像で確認できる体積である。CTV とは GTV の周辺に位置する癌細胞の微小な浸潤を含む体積であるが、孤立性肺腫瘍の場合は多くは GTV と同一と考える。ITV とは呼吸や心拍動などによる病変の体内移動を含めた体積、PTV とは毎日の治療時における患者のベッド上での位置再現の誤差（セットアップマージン）等を含めた体積である。

CT 撮像条件については上記の治療時の呼吸条件に合わせた撮像法で行う。同期法や息止め法の場合はそれに準じて CT を撮像する。近年は 4 次元 CT 撮像法の技術が導入されている。これは、CT 撮影時に患者体表面上に赤外線マーカ等を配置し患者の呼吸シグナルを取得し、これを用いて動画 CT を再構成して 4 次元 CT 画像とするものである。これらの 4 次元 CT は全呼吸位相のターゲット情報（MIP 像）が得られるので体幹部定位放射線照射には非常に有用である。呼吸抑制法の場合はできるだけ照射時の条件に近似させる目的で 4 秒程度のスキャン時間をかけて 1 枚のスライス画像をゆっくり撮像するいわゆる long time scan CT ないし slow scan CT 撮像法が用いられることもある。その他、深吸気位と深呼気位の CT 画像を 2 回撮像して ITV を決定する方法もある。いずれにせよ、実際の照射と同じ条件で CT を撮像することが重要である。

表 1 に JCOG0403 で用いられたリスク臓器に対しての線量制約を示す。

## 2) 放射線治療計画

体幹部定位照射においては、beam's eye view や room's eye view などの再構成 3 次元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る照射野を決定する。ノンコプラナー 3 次元固定多門照射法や SMART（多軌道回転原体照射）が用いられることが多い（図 1）。通常 6 門以上の固定多門照射でも 400 度以上の回転照射でもほぼ類似した線量分布が実現可能である。治療計画の目標値は、ターゲット内の線量の均一性（10% 以内）と 20 Gy 以上照射肺体積（ $V_{20}$ ）の縮小（ $<15\%$ ）である。もちろんフレームによる線量の減弱補正や、肺による不均質補正を行った 3 次元線量計算は必須である。1 回大線量で照射するために、各種正常（リスク）臓器の線量制約を守る必要がある。

また線量表記法については国内では通常はアイソセンタを線量評価点とする場合が多いが、欧米では（80～90%）辺縁線量で表示される場合があるので注意が必要である。その他照射野マージンや線量計算法によっても、治療計画結果が異なってくるので注意が必要である。

表 1 多施設共同臨床試験 (JCOG0403) で用いられているリスク臓器の線量制約

Organ	Dose	Volume	Dose	Volume
肺	40 Gy	≤100 cc	MLD	≤18 cc
	V <sub>15</sub>	≤25%	V <sub>20</sub>	≤20%
脊髄	25 Gy	Max		
食道	40 Gy	≤1 cc	35 Gy	≤10cc
肺動脈	40 Gy	≤1 cc	35 Gy	≤10 cc
胃	36 Gy	≤10 cc	30 Gy	≤100 cc
腸	36 Gy	≤10 cc	30 Gy	≤100 cc
気管, 主気管支	40 Gy	≤10 cc		
他の臓器	48 Gy	≤1 cc	40 Gy	≤10 cc

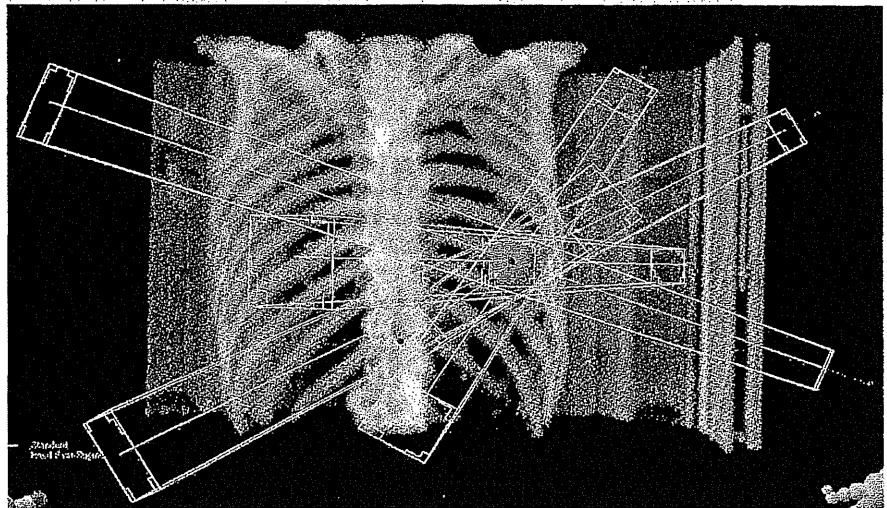


図 1 典型的なビーム配置図

### 3) エネルギー・照射法

5~10 門の固定多門照射あるいは多軌道回転運動照射を 6 MV 以下のエネルギーを用いて行う。

体幹部の固定法：現在国内で、入手可能な体幹部定位放射線照射用固定具は、いずれもプラスチック製のフレーム内に発泡スチロールの固定具を使用したものである。

呼吸性移動への対策：呼吸性移動への対応として、酸素吸入、腹部圧迫、規則性呼吸学習（メトロノーム法）、呼吸停止法、呼吸同期法、動体追跡照射法がある。これらのいずれかの方法によって腫瘍の呼吸性移動（internal margin：IM）を縮小させる試みが体幹部定位放射線照射には不可欠である〔総論の章「VIII. 呼吸性移動対策の手法と品質管理」(p. 35)を参照〕。

治療前照合法：放射線治療では毎回の照射前には、適切な部位に照射されるかどうかを高エネルギー X 線画像やポータルビジョン等で照合画像を作成し確認する。特に定位放射線照射では、大線量少分割照射を行うために、毎回照射前の照合を行うことが不可欠である。近年、これらの治療前位置照合を目的として CT を放射線治療装置と同じ部屋に設置して毎回の治療前に CT で位置照合を行う施設（CT on rails）や IGRT（画像誘導放射線治療装置）に付設された X 線装置を利用して cone-beam CT 等によって、治療前位置照合を行う施設も増加している。

表2 肺癌に対する体幹部定位放射線照射の主な治療成績

著者 (年)	総線量 (Gy)	1回線量 (Gy)	線量基準点	局所制御率	観察期間 中央値 (月)
Arimoto (1998) <sup>4)</sup>	60	7.5	Isocenter	92% (22/24)	24
Uematsu (2001) <sup>2)</sup>	50~60	10	80% margin	94% (47/50)	36
Timmerman (2003) <sup>5)</sup>	60	20	80% margin	87% (30/37)	15
Onimaru (2003) <sup>6)</sup>	48~60	6~7.5	Isocenter	80% (20/25)	17
Wulf (2004) <sup>7)</sup>	45~56.2	15~15.4	80% margin	95% (19/20)	10
Nagata (2005) <sup>1)</sup>	48	12	Isocenter	97% (44/45)	30
Xia (2006) <sup>8)</sup>	70 (50)	7 (5)	Isocenter	95% (41/43)	27
Baumann (2009) <sup>9)</sup>	45	15	67% margin	92% (53/57)	35
RTOG0239 (2010) <sup>10)</sup>	54	18	PTV margin	97.6%	34

#### 4) 線量分割

線量分割については、国内では現在までに 48 Gy/4 回<sup>1)</sup>、50~60 Gy/5 回<sup>2)</sup>、60 Gy/8 回、45 Gy/3 回などの異なった分割照射法が行われている。日本高精度放射線外部照射研究会の調査では、48 Gy/4 回が最も多い。

#### 5) 併用療法

体幹部定位照射は、通常併用療法が行われることは少ない。

### 3 | 標準的な治療成績

国内 13 施設からの症例を集積し、その治療成績を報告した。局所制御率は 86% であったが、biological effective dose (BED) > 100 Gy の照射を行いなおかつ手術可能であった症例の 5 年生存率は IA 期が 90% で IB 期が 84% と良好であった<sup>3)</sup>。他の報告<sup>4-9)</sup> によっても BED が 100 Gy 以上である場合は局所制御率は 88~96% と大きな差はない (表 2)。RTOG0239 (54 Gy/3 回) の結果では 97.6% と非常に高い局所制御率を報告している<sup>10)</sup>。JCOG0403 (48 Gy/4 回) の初期解析結果では、手術可能群 (年齢中央値 79 歳) を対象とした 3 年全生存率は 76% であった<sup>11)</sup>。

### 4 | 合併症

稀に重篤な合併症が発生する。体幹部定位照射例の全国集計調査では 2,387 例 (肺: 2,104 例, 肝 283 例) 中 14 例 (0.6%) に Grade 5 (放射線性肺臓炎 11 例, 咯血 2 例, 食道炎 1 例) が発生している<sup>12)</sup>。

急性期有害事象: 放射線性肺臓炎 (間質性肺炎併発例や呼吸機能不良例には要注意), 放射性皮膚炎

晩期有害事象: 放射線性肺臓炎, 肺線維症, 胸水, 心嚢水, 気管潰瘍<sup>12)</sup>, 食道潰瘍<sup>9)</sup>, 肋骨骨折, 気胸, 術後胃管潰瘍, 皮膚潰瘍, 腕神経叢障害, 放射線肝障害 (RILD)

## 参考文献

- 1) Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al. Clinical outcomes of a Phase I/II study of 48Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 (5) : 1427-1431, 2005.
- 2) Uematsu M, Shioda A, Suda A, et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer : a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 (3) : 666-670, 2001.
- 3) Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 101 : 1623-1631, 2004.
- 4) Arimoto T, Usubuchi H, Matsuzawa T, et al. Small volume multiple non-coplanar arc radiotherapy for tumors of the lung, head & neck and the abdominopelvic region. *CAR' 98 Computer assisted radiology and surgery*. edited by HU.Lemke. Elsevier. Tokyo, 1998.
- 5) Timmerman R, Papiez L, McGarry R, et al. Extracranial stereotactic radioablation : Results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 124 : 1946-1955, 2003.
- 6) Onimaru R, Shirato H, Shimizu S, et al. Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 : 126-136, 2003.
- 7) Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, et al. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases : a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60 : 186-196, 2004.
- 8) Xia T, Li H, Sun Q, et al. Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable stage I/II non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66 : 117-125, 2006.
- 9) Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 27 : 3290-3296, 2009.
- 10) Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 303 (11) : 1070-1076, 2010.
- 11) Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, et al. A phase II trial of stereotactic radiotherapy for operable T1N0M0 non-small cell lung cancer : Japan Clinical Oncology Group (JCOG0403). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78 : S27-28, 2010.
- 12) Nagata Y, Hiraoka M, Mizowaki T, et al. Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75 : 343-347, 2009.