

V. 胆管癌・胆嚢癌

1. 放射線療法の目的・意義

本章では肝内胆管癌，肝門部胆管癌，肝外の上，中，下部の胆管癌，および胆嚢癌の放射線治療計画を扱う。なお肝門部胆管癌と上部胆管癌とをまとめて，Klatskin 腫瘍を含む上部胆管癌として扱われることが多い。胆管癌・胆嚢癌では手術のみが根治性をもつ。従ってそれらへの放射線治療の目的は手術根治性の向上，手術不能時には延命をめざす姑息治療，ステント開存保持や減黄などの対症治療である。胆嚢癌についての情報の蓄積は少なく本稿では胆管癌について記述する。現在検討中を含め既存の他のガイドラインはこの分野での放射線治療に十分な科学的根拠はないとする。しかし最近の論文では有効性を示唆する内容のよい論文が多く¹⁻³⁾，本稿で取り上げるが如くコホート研究の系統的レビューの条件がそろいつつある。なおこの領域は組織型，進展様式，切除可能性，再発様式などそれぞれの部位で異なり，またR0-R2の切除レベルや断端陽性，リンパ節転移などは重要な因子である⁴⁾。また単一の画像では診断に限界があり総合的に標的を評価する必要がある。

基本的な放射線治療手段は外照射である。この領域の腫瘍は放射線感受性が低く，線量増加の手段が必要との認識で，腔内照射の利用も試みられてきた。しかし消化管や胆管などの合併症が無視できず腔内照射は依然臨床試験段階として捉えられている。

2. 病態による放射線療法の適応

手術例では肉眼的あるいは顕微鏡的断端陽性や神経血管浸潤，PTCD・術中の胆汁性播種，あるいはPTCD後経路播種の可能性領域が標的になる³⁻⁶⁾。特に Klatskin 腫瘍と呼称される肝門部癌は頻度も高く，術後再発率も高いため手術と組み合わせた照射の役割が期待できる³⁾。手術不能例では延命あるいは対症治療となる²⁾。原則的に減黄は照射前になさねばならないが，広範な進展を呈するⅢ期～Ⅳ期例，疼痛例，PTCD等での減黄のできない場合には，除痛・減黄・減黄カテーテル挿入を目的として責任病巣に対症的な照射をする場合もある。危険臓器である肝や消化管の耐容線量には十分配慮する。

3. 放射線治療

1) 標的体積

GTV：GTVは多様で，腫瘍や壁在性の病変，腫瘍遺残部であったりする。肉眼的に腫瘍組織があっても画像で浸潤範囲・境界を明瞭に区別できないことがあり，神経や血管に沿う浸潤は造影MRIでもわかりにくい。かかるGTVの決定には外科医，画像診断医，胆道鏡担当医等によく確認する。上部や肝門部に多発する胆管癌ではERCPで不明だった末梢の病変がPTCで初めて画像的に明らかにな

ることがある。

CTV：CTVは腫瘍の周囲のほか、顕微鏡的な断端陽性部、神経血管浸潤、PTCD・術中の胆汁性播種、PTCDなどの経路の播種の可能性がある領域も含まれる。術後照射の場合CTVは腫瘍形成性の肝内胆管癌、胆嚢癌肝浸潤などは画像上の腫瘍縁よりも1～1.5cm程度のCTVマージンをとる。胆道癌では胆道に沿って上下2～2.5cm程度のCTVマージンをとる。肝門部胆管癌および上部胆管癌では肝門部全体をCTVに含む。

PTV：呼吸性移動の影響が大きいいため、1 cm以上のITVマージンを付加するか、透視下でよく観察しながら必要十分なITVを設定する。何らかの呼吸同期法を併用すればITVは節約できる。さらに治療装置システムに応じた0.5cm程度のSMを付加してPTVを決める。

2) 放射線治療計画

X線シミュレータを用いる場合、腫瘍自体は透視で見えないのでPTCDかERCPチューブからの造影像と他の画像所見も総合して標的を設定する。CTシミュレータを用いた計画も他の画像をよく参照してGTVを定める。最大の危険臓器は近傍の消化管である。脊髄にも注意する。

3) 照射法、X線エネルギー

胆道は体幹深部のため10MV以上の高エネルギーX線が適する。標準的には前後対向二門照射(図1)、直交二門照射、三門照射などが使われる。危険臓器の線量を低下させるために段階的shrinkingテクニック、多門照射、3 DCRT、IMRTなどが用いられる⁷⁾。

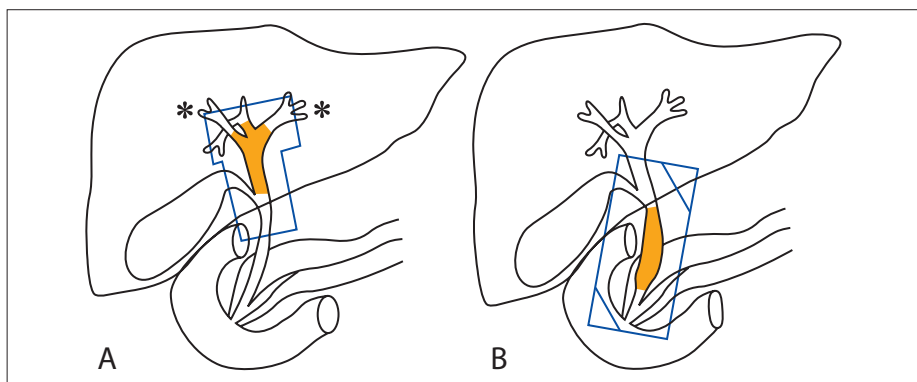


図1. 胆管癌の前後対向二門照射の例

A：肝門部から上部胆管に浸潤のある場合の照射野の例。必要に応じて下部まで含む。

*印の説明：浸潤が末梢に伸びていないかどうか検査して決定すること。

B：中下部胆管に浸潤のある場合の照射野の例。二次元治療計画でも三次元治療計画でも十二指腸等の危険臓器の入り方と線量配分に細心の注意が必要である。

4) 線量分割

外照射の線量は、50Gy/25回 前後 (40~60Gy) が用いられることが多い^{1~6)}。これは照射野に含まれる周囲組織の耐容線量の限界による。術後照射の場合は50Gyを超えない線量が用いられることが多い。腔内照射法の1回線量・総線量は施設によって異なり標準的なものはない。

5) 併用療法

同時併用全身化学療法として5-FUの報告が相次いだ時もあったが意義が確認されたとはいいがたい。化学動注療法も試験的治療の段階である。

4. 標準的な治療成績

外部照射の有効性を示唆するコホート研究等がいくつかある。Stage IVAのKlatskin腫瘍の顕微鏡的断端陽性例に術後放射線治療を併用することで5年生存率の13.5%から33.9%への向上 ($p=0.014$) を認めた報告³⁾、上部胆管癌術後の照射併用群の生存率は手術単独群より優れていた ($p=0.023$) 一方で、放射線治療に化学療法を併用してもメリットは認められなかったという報告⁸⁾、および下部胆管癌手術例で術後補助療法としての化学放射線治療を受けた場合は生存期間中央値が25ヵ月から41ヵ月に延長した ($p=0.04$) という報告⁴⁾がある。術後の予後因子のハザード分析では切除の達成度 (ハザード比17.7)、術後照射 (4.3)、リンパ節浸潤 (2.1)、術後のビリルビン最高値 (2.0) であり、一方では化学療法による寄与は見出せなかった。これらを総合すると、術後照射は部位は問わず顕微鏡的断端陽性例の局所制御と生存への寄与が期待できる。

切除不能肝内胆管癌では、中央値50Gyの外部照射群の1年と2年の生存率 (36.1%と52%) は非照射群のそれ (19.0%、52.0%) より有意に延長した²⁾。このコホートの照射群では肝内腫瘍の36.4%、リンパ節転移巣の52%に縮小効果が見られ、除痛効果は90%に認められた。

腔内照射の役割に関しては術後照射も含めて有意な有用性は出ていない。切除不能肝内胆管癌に対する外部照射50Gyに腔内照射15Gy追加を行った場合、追加群では再発が遅延し2年生存率が高かった (NS) という⁹⁾。

5. 合併症

放射線治療の合併症は消化管出血、胆道狭窄などがあり、前者はしばしば重篤である。消化管の合併症は外照射50Gy以上で生じやすくなる。外部照射50Gyに腔内照射20Gy (at 1cm radius) を併用した場合50%で胆管炎を、42%に消化管潰瘍か出血を見ている¹⁰⁾。早期障害では、照射期間中に嘔気、食欲不振、全身倦怠感がみられやすいが多くは一過性で対症的治療で緩和される。肝障害や消化管潰瘍は急性一亜急性の経

過で生じる。晩期障害には肝萎縮，十二指腸などの消化管潰瘍・閉塞がある。胆道の癒痕狭窄で胆汁うっ滞性胆管炎が生じることがある。

6. 参考文献

- 1) Ben-David MA, Griffith KA, Abu-Isa E, et al. External-beam radiotherapy for localized extrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66 : 772-779, 2006.
- 2) Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, et al. Consideration of the role of radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 75 patients. *Cancer J* 12 : 113-122, 2006.
- 3) Todoroki T, Ohara K, Kawamoto T, et al. Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46 : 581-587, 2000.
- 4) Serafini FM, Sachs D, Bloomston M, et al. Location, not staging, of cholangiocarcinoma determines the role for adjuvant chemoradiation therapy. *Am Surg* 67 : 839-843, discussion 843-844, 2001.
- 5) Gonzalez Gonzalez D, Gouma DJ, Rauws EA, et al. Role of radiotherapy, in particular intraluminal brachytherapy, in the treatment of proximal bile duct carcinoma. *Ann Oncol* 10 Suppl 4 : 215-220, 1999.
- 6) Todoroki T. Radiotherapy as a component of multidisciplinary treatment of bile duct cancer: a surgeon's perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 8 : 130-136, 2001.
- 7) Milano MT, Chmura SJ, Garofalo MC, et al. Intensity-modulated radiotherapy in treatment of pancreatic and bile duct malignancies: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 : 445-453, 2004.
- 8) Heron DE, Stein DE, Eschelmann DJ, et al. Cholangiocarcinoma: the impact of tumor location and treatment strategy on outcome. *Am J Clin Oncol* 26 : 422-428, 2003.
- 9) Shin HS, Seong J, Kim WC, et al. Combination of external beam irradiation and high-dose-rate intraluminal brachytherapy for inoperable carcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 : 105-112, 2003.
- 10) Foo ML, Gunderson LL, Bender CE, et al. External radiation therapy and transcatheter iridium in the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39 : 929-935, 1997.