

Ⅲ. 肺癌に対する定位放射線治療

1. 目的, 意義

定位放射線照射とは、頭蓋内腫瘍において開発された固定精度を1～2mm以内に保つ高精度照射法の事である。具体的には、病変（以下ターゲット）を正確に固定し、そのターゲットに正確に放射線を集中させることによって、周辺の正常組織への照射を可能な限り減少させ、かつ腫瘍への照射線量の増加を狙う治療法である。元々は1960年頃よりガンマナイフ、1983年頃よりリニアックラジオサージャリーが臨床応用され、主に脳腫瘍に対して開発されてきた技術である。それが1990年代に入って体幹部に応用されるようになり体幹部定位放射線治療（米国ではstereotactic body radiotherapy : SBRT、欧州ではextracranial stereotactic radiotherapy : ESRT）とよばれている^{1~3)}。体幹部定位放射線治療は、現在主に肺野型の孤立性肺癌に対して行われ、手術に匹敵する良好な局所制御率と生存率が示されている。

2. 病期分類における適応

原発性肺癌：腫瘍最大径が5cm以内で、リンパ節転移や遠隔転移のないT1N0M0およびT2N0M0が好適応である。ただその中でも腫瘍の存在部位が縦隔に近接して、大線量が正常臓器に照射される可能性が高い場合は適応が難しい。

転移性肺癌：腫瘍最大径が5cm以内で3コ以内、原発巣が制御されかつ他臓器転移のないもの。

3. 放射線治療

1) 標的体積

GTV：肺野条件のCT画像で確認できる体積である。

CTV：GTVの周辺に位置する癌細胞の微少な浸潤を含む体積であるが、孤立性肺腫瘍の場合はGTVと同一と見なすことが多い。

ITV：呼吸性移動を考慮に入れる必要があり、吸気時CTと呼気時CTとを撮像して両者の腫瘍の最大移動範囲を含める方法や、後述するlong time (slow scan) CTを撮像して呼吸性移動を含めたCT画像を撮像する方法がある。

PTV：ITVに対して各施設独自のセットアップマージンを加える必要がある。また、PTV辺縁部に十分な線量を照射するためには、PTVに少なくとも5mm程度のリーフマージンを設定する必要がある。

CT撮像条件については治療時の呼吸条件にあわせた撮像法で行うべきであるとされる。同期法や息止め法の場合はそれに準じてCTを撮像する。また自由呼吸条件下照射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 (slow scan) CTな

いし深吸気位と深呼気位のCT画像を2回撮像してITVを決定する方法がある。(呼吸性移動対策の項目参照)

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などの再構成三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様々な要素を組み合わせて照射野を決定する(図1)。ノンコプラナー三次元固定多門照射法やSMART (static multiple arc radiotherapy) (多軌道回転原体照射) が用いられることが多い。通常六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20Gy以上照射肺体積(V_{20})の縮小(15%以内)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三次元線量計算も必要である。

治療計画において最も重要な点は、複数のリスク臓器の線量制約を満たすことである。表1にJCOG 0403多施設共同臨床試験(T1N0M0非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療第Ⅱ相試験)で用いているリスク臓器に対しての線量制約を示す。肺は40Gyが100cc以下と肺平均線量が18Gy以下で、15Gyが25%以下、20Gyが20%以下、脊髄は最大線量が25Gy、食道・肺動脈は40Gyが1cc以下と35Gyが10cc以下、胃・腸は36Gyが10cc以下と30Gyが100cc以下、気管・主気管支は40Gyが10cc以下、皮膚表面も40Gy以下、その他の臓器(肋骨や肝臓を含む)は48Gyが1cc以下と40Gyが10cc以下である。なお、この線量制約はクラークソン法を用いた線量計算に基づいている。

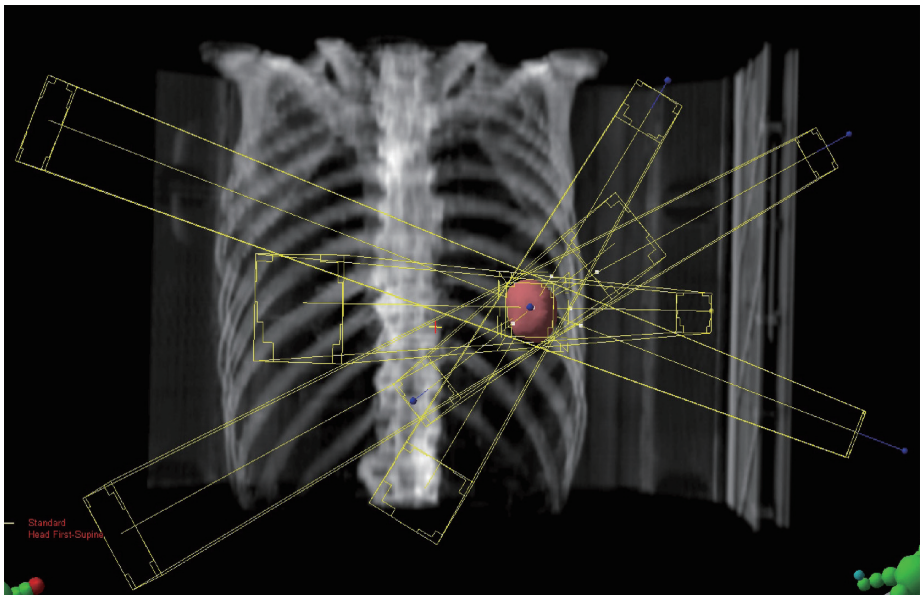


図1. 左肺癌に対する体幹部定位治療計画の一例

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ー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。

3) 照射法

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(いわゆるボディーフレーム)は、いずれもプラスチック製のフレーム内に発砲スチロールの固定具と定位放射線照射用マーカ―とを使用したものである。ボディーフレームの、おもな構成器具は、体幹部を固定するための全身固定用フレームと、体幹部を定位置に固定するための発砲スチロール球が充填された袋、胸壁上と両下腿に照合点を投影し、また体位の再現性を再確認するためのレーザー器具、患者の大きな横隔膜呼吸を抑制する目的で、患者の季肋下部を板状の圧迫板で圧迫固定する呼吸抑制圧迫板、などである⁴⁾。

呼吸の調整(呼吸性移動対策の項目参照)

肺腫瘍においては、腫瘍の呼吸性移動を無視できない。患者の呼吸移動に対応した照射法として、大きく分けて呼吸制限法(圧迫⁴⁾ないし、酸素吸入)、息止め法⁵⁾、患者呼吸同期法⁶⁾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(IM: Internal margin)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。

治療前照合法

放射線治療において毎回の照射前には、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、治療室内同室CT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、大線量小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。

最もよく行われているのは、毎回の治療前に照射の再現性確認目的で、正面と側面のリニアックグラフィーを撮像して、治療計画時のシミュレーションフィルムとの体位の再現性を再確認する。また、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)も増加している。JCOG 0403ではこれらのセットアップエラーを5mm以内とすることを必須条件としている。

4) 化学療法の併用

線量分割については、1回線量12Gy×4回⁷⁾の他に、1回線量10~12Gy×5~6回⁸⁾、1回線量7.5Gy×8回^{9,10)}、1回線量15Gy×3回などの異なった分割照射法が行われている。これらの異なった照射分割法については、1回線量、総線量、分割回数、 α/β 値に基づいたlinear quadratic (LQ) modelを用いた計算法が外挿されることが多く、biological effective dose (BED) = $nd(1 + d/\alpha/\beta)$ (ただし、n:分割回数 d:1回

線量, $\alpha/\beta=10\text{Gy}$) が100Gy以上である場合の局所制御率は88~96%と大きな差はないようである。この計算式を用いると12Gy×4回は、1回線量2 Gy換算で合計88Gy相当となる。

また線量表記法については、評価点がアイソセンター線量であるか辺縁線量であるのか、不均質補正の有無、あるいは線量計算法はどのアルゴリズムを用いているかについても注意が必要である。

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。

4. 標準的な治療成績

大西らは国内13施設からのI期肺癌245症例を集積し、その治療成績を報告した。局所制御率は86%であり、領域リンパ節再発率は8.2%、遠隔転移率は14.7%であった。また3年生存率は56%であり、5年生存率は47%であった。この中で、BED>100Gy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%と特に良好であった¹¹⁾。欧米では、ドイツのWulf¹²⁾やアメリカのTimmermann¹³⁾らの報告が見られる。いずれも局所効果は良好であるが、海外からの報告症例数は国内からと比較し、手術不能例のみを対象とするためか、やや局所制御率が低い。表1に主な施設からの治療成績を示す。

5. 合併症(急性期と晩期)

体幹部定位照射において20Gy以上の照射体積 (V_{20}) はおおむね10%以内である。そ

表1. 原発性肺癌に対する体幹部定位照射の諸家からの報告

Author (year)	Total dose /Daily dose (Gy)	Reference point	Local control	Median follow-up	Survival (%)
Uematsu (2001)	50-60/10	80% margin	94% (47/50)	36 months	66 (3-y)
Arimoto (1998)	60/7.5	Isocenter	92% (22/24)	24 months	NA
Timmerman (2003)	60/20	80% margin	87% (30/37)	15 months	NA
Onimaru (2003)	48-60/6-7.7	Isocenter	80% (20/25)	17 months	47 (2-y)
Wulf (2004)	45-56.2/15-15.4	80% margin	95% (19/20)	10 months	32-33 (2-y)
Nagata (2005)	48/12	Isocenter	97% (44/45)	30 months	72-83 (3-y)
Lee (2003)	30-40/10	90% margin	90% (8/9)	21 months	100 (1-y)

表2. リスク臓器の線量制約の1例 (JCOG 0403での線量制約)

Organ	Dose	Volume	Dose	Volume
Lung	40Gy	<= 100cc	MLD	<= 18cc
	V15	<= 25%	V20	<= 20%
Cord	25Gy	Max		
Esophagus	40Gy	<= 1cc	35Gy	<= 10cc
Pulmonary artery	40Gy	<= 1cc	35Gy	<= 10cc
Stomach	36Gy	<= 10cc	30Gy	<= 100cc
Intestine	36Gy	<= 10cc	30Gy	<= 100cc
Trachea, main bronchus	40Gy	<= 10cc		
Other organs	48Gy	<= 1cc	40Gy	<= 10cc

なお線量計算には、クラークソン法を用いている。

の臨床上的結果としてステロイドを必要とするNCI-CTC Grade 2以上の問題のある放射線性肺臓炎はわずかに4%程度であった。つまり定位放射線照射の治療適応として肺野の3～4 cm以内の孤立性腫瘍を対象とする限り、照射される正常肺の体積も許容範囲内のようなものである。これは通常の放射線治療における合併症の頻度が20～30%であることと比較すると十分に低い。もちろん呼吸機能の不良な症例を治療する場合は、注意が必要である。特に背景に間質性肺疾患を持った患者群では、致死放射線肺臓炎のリスクがあるので注意が必要である。日本国内における高精度放射線治療外部照射研究会の全国調査では、致死的な合併症(Grade 5)が全症例中の0.6%で見られており、その中では放射線肺臓炎が最頻であった。また肺以外の合併症として、縦隔近傍の腫瘍には注意が必要である。現在までに国内外で致死的な咯血の報告¹⁴⁾や、致死的な食道潰瘍⁹⁾の報告がある。縦隔臓器(心臓・大血管、気管・気管支、食道、等)の領域に照射が不可避な縦隔近傍肺癌の場合への適応は、表2の線量制約を満たすように慎重にならざるをえない。

6. 参考文献

- 1) Blomgren H, Lax I, Goeranson H, et al. Radiosurgery for tumors in the body: Clinical experience using a new method. *Journal of Radiosurgery* 1: 63-74, 1998.
- 2) Uematsu M, Shioda A, Tahara K, et al. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients. *Cancer* 82: 1062-1070, 1998.
- 3) Lax I, Blomgren H, Larson D, et al. Extracranial stereotactic radiosurgery of localized target. *Journal of Radiosurgery* 1: 135-148, 1998.
- 4) Negoro Y, Nagata Y, Aoki T, et al. The effectiveness of an immobilization device

- in conformal radiotherapy for lung tumor : reduction of respiratory tumor movement and evaluation of daily set-up accuracy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 : 889-898, 2001.
- 5) Onishi H, Kuriyama K, Komiya T, et al. A new irradiation system for lung cancer combining linear accelerator, computed tomography, patient self-breath-holding, and patient-directed breath-control without respiratory monitoring devices. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 : 14-20, 2003.
 - 6) Shirato H, Shimizu T, Shimizu S. Real-time tumor tracking radiotherapy. *Lancet* 353 : 1331-1332. 1999.
 - 7) Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al : Clinical outcomes of a Phase I/II study of 48Gy of stereotactic body radiation therapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 : 1427-1431, 2005.
 - 8) 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 : 666-670, 2001.
 - 9) 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.
 - 10) 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. In *CAR' 98 Computer assisted radiology and surgery*. edited by Lemke HU, Tokyo, Elsevier, 1998.
 - 11) Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dpse irradiation for Stage I nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 101 : 1623-1631, 2004.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Wxcesive toxicity when treating central tumors in a Phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 24 : 4833-4839, 2006.
 - 15) 詳説 : 体幹部定位放射線治療—ガイドラインの詳細と照射マニュアル—. 監修 : 大西洋, 平岡真寛 編著 : 佐野尚樹, 佐々木潤一, 西尾禎治, 他. 東京, 中外医学社,

2006年.

- 16) 日本放射線腫瘍学会QA委員会:体幹部定位放射線治療ガイドライン. 日放腫会誌 18:1-17, 2006.

(広島大学病院放射線治療部 永田 靖)

Oligometastases

近年注目されている再発/転移癌の概念としてOligometastasesがある¹⁾。全身検索の結果1個もしくは数個の遠隔転移のみの症例の場合、原発巣とともに遠隔転移部位に局所療法を施行することによりそれぞれを制御することで長期生存が可能な症例群を示す概念として、1995年にHellmannらにより提唱された。局所療法としては手術も挙げられるが、侵襲性の点から放射線療法が選択されることが多い。HellmannらによるOligometastasesの概念のうち原発部位が制御されたのち、遠隔再発として1ヵ所もしくは数ヵ所の再発のみを認め、かつ局所治療の意義のある病態はOligo-recurrence²⁾と呼ばれることもあるが、適応癌種はOligometastasesとほぼ一緒である。再発・転移部位の放射線療法の適応としては、肺転移、肝転移、子宮頸癌で腹部傍大動脈リンパ節転移/再発のみを伴った場合、脳単独再発を示した場合が報告されている。

参考文献

- 1) Hellmann S, Weichselbaum RR: Oligometastases, J Clin Oncol 13: 8-10, 1995.
- 2) Niibe Y, Kenjo M, Kazumoto T, et al. Multi-institutional study of radiation therapy for isolated para-aortic lymph node recurrence in uterine cervical carcinoma: 84 subjects of a population of more than 5000. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66: 1366-1369, 2006.

(北里大学医学部放射線科学 新部 謙)