
第5章 放射線治療

放射線療法は、手術と同様に局所療法であり、効果、有害事象は原則的に照射した局所に現れる。現代の放射線療法は一般的に侵襲性が低く、手術や化学療法が難しい症例であっても施行可能なことがほとんどである。高齢者がん医療の教科書でも、手術や化学療法についての注意喚起の記載はあるが、放射線療法については、リスクが少ないとされ、むしろ手術や化学療法が行えない高齢者に対する代替療法として取り上げられていることも多い。この項では、高齢者の放射線療法に関する疑問を、CQ1 年齢制限、CQ2 標準的照射の条件、CQ3 急性有害事象、CQ4 治療効果、CQ5 晩期有害事象の5つにまとめて記載した。

Q1 放射線療法は何歳まで可能か？

A1 放射線療法に年齢による制限はない。

【解説】

放射線療法はその目的に応じて、根治照射、姑息・対症照射に大別される。治療する癌腫により多少の差異はあるが根治照射では照射野は広く、総線量も多く、治療期間も長くなる傾向があり、患者の負担は大きくなる。根治照射で標準治療とされるような治療に関しては、根本となる臨床試験で年齢の制限がかかっており高齢者で安全に実施できるかは議論の残るところであるが、後方視的研究では安全に実施できるとの報告も多数見られる^{1)~4)}。これらの報告は古い照射技術を用いた時代のもので、最近の照射技術では治療したい病巣に線量を集中させ、副作用の原因となる周囲の正常組織の照射線量を下げることが可能になっており、より安全に治療が可能と考えられる。

高齢者に好発する皮膚の基底細胞癌や有棘細胞癌に関しては、電子線照射や接線照射の組み合わせにより、正常臓器への照射を少なくし、有害事象も皮膚以外ではほとんど出することもなく治療を完遂することができ、治療の第一選択とされる事も多い⁵⁾。治療期間が長い事が問題となるが、短期照射でも十分な治療効果が期待できるとの報告もあり⁶⁾、超高齢者でも適応となる。

姑息・対症照射では患者の苦痛を緩和する事を目的としているため、可能な限り小さな照射野で、治療期間も短期間で行う事が多く、患者の負担は少ない。あらゆる癌腫に対して行う機会があり、治療する部位も多岐にわたるが、いずれも患者の状態に合わせた照射範囲や治療スケジュールを組んで治療を行うものであり、高齢という事で治療の適応から

外れる事は少ない。

治療する機会が多いのは、骨転移と脳転移、腫瘍からの出血に対する止血目的の照射であるが、骨転移による疼痛の緩和や、腫瘍出血からの止血を目的とした照射では病巣部に線量を集中させることにより短期間での治療も可能で患者にかかる負担は少ない。特に骨転移に対しては1回での治療でも効果が期待でき⁷⁾、高齢者に対する治療機会は増えている。

多発脳転移に対する全脳照射は、高齢者では照射後の認知機能障害の悪化が問題となりあまり勧められない⁸⁾が、大きさや数から定位的放射線治療が可能であれば照射の適応となり、また髄膜刺激症状の緩和のみを目的とする場合では晩期有害事象を考慮せずに全脳照射を行う事はある。

以上、検索した限りでは〇〇歳以上の患者に放射線治療をすべきではないという、エビデンスはなく、また実臨床の経験からも“年齢”だけを原因として放射線療法への適応がないという判断を下すことはない事から、放射線療法に年齢（高齢）による制限はないとした。

文献

- 1) Mitsuhashi N, et al. Radiation therapy for malignant tumors in patients 80 years of age or older. J Jpn Soc Ther Radiol Onc. 1992;14:179-187
- 2) Mitsuhashi N, et al. Cancer in patients age 90 years or older : Radiation therapy. Radiology. 1999;211:829-833
- 3) Pignon T, et al. Age is not a limiting factor for radical radiotherapy in pelvic malignancies. Radiother Oncol. 1997;42:107-120
- 4) Sakurai H, et al. Radiation therapy for elderly patient with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol. 2000;77:116-120
- 5) Hughley BB, et al. Cutaneous Head and Neck Malignancies in the Elderly. Clin Geriatr Med. 2018;34:245-258
- 6) Gunaratne DA, et al. Efficacy of hypofractionated radiotherapy in patient with non-melanoma skin cancer: Results of systematic review. J Med Imaging Radiat Oncol. 2018;62:401-411
- 7) Chow E, et al. : Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. Clin Oncol. 2012;24:112-124
- 8) Chang EL, et al. : Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomized controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10:1037-1044

Q2 標準的な照射ができる条件は何か？

A2

高齢でも標準的な放射線療法はできる。但し、高齢者に合併しやすい併存疾患や全身状態の低下により標準的な放射線療法を行えないことがあるので、高齢者機能評価などにより機能低下を評価してから標準的照射の可能性を検討することが望ましい。

【解説】

小児では、正常組織の放射線感受性が成人より低いことから、年齢（月齢）に応じて1回線量、線量分割法、総線量が成人と異なって設定される。小児の標準と、成人との標準は異なっているが、高齢になることで、成人と異なる標準が設定されていない。すなわち、合併疾患、全身状態などの因子により標準的な治療が行えないことはあっても、高齢であるということのみで、標準的な放射線療法が行えないことはない¹⁾。

高齢者に標準的な放射線療法を行えるか検討する際に考慮すべき項目は、高齢者機能評価にあるような、合併症、身体機能、認知機能、栄養状態、社会状況などである^{2)~4)}。

放射線療法は、外部照射、小線源治療、内用療法に大別されるが、外部照射、小線源治療では、加齢による変化が治療に影響することがある。

合併症としては、コントロール不能な糖尿病、重度の間質性肺炎、重度の肺機能低下などが問題となるが、高齢者でない成人と大きな差はない。身体機能や認知機能としては、仰臥位などの治療中の体位が保持、通院の可能性などがある。外部照射であれば放射線療法中は動かずに数分間の体位保持を保っていられば良いが小線源治療では、例えば子宮頸癌に対する腔内照射では、婦人科の内診台と同様の碎石位で1時間以上体位を保持する必要があり、股関節の変形、脊椎の前弯などの変形では困難なことがある。

通常放射線療法は月曜から金曜の週5回で原則的に外来通院であるが、週日毎日の通院は身体的に負担で困難であるとの訴えがあることがある。入院での治療を考慮するか、前立腺など部位によっては1回の線量を増やし週3回で治療を行うことを考慮する^{5)~6)}。但し、一般的には分割回数を減らすより週5回法の方が有害事象は少ないとされており、どの部位にも行って良いとは言えない。重度の低栄養や貧血がないこと、困難な状況での家族の支えがあることなども治療の継続に必要である。

進行癌に対して化学療法併用放射線療法を行う場合、一般的には化学療法が行える条件が揃っていれば放射線療法を併用することも可能である^{7)~9)}。

文献

- 1) Kocik L, et al. Feasibility of radiotherapy in nonagenarian patients: a retrospective study. *Strahlenther Onkol.* 2019;195:62-68
- 2) O'Donovan A, et al. Assessment and management of radiotherapy induced toxicity in older patients. *J Geriatr Oncol.* 2017;8:421-427
- 3) Jeppesen SS, et al. Impact of comprehensive geriatric assessment on quality of life, overall survival, and unplanned admission in patients with non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *J Geriatr Oncol.* 2018;9:575-582
- 4) Okonji DO, et al. Comprehensive geriatric assessment in 326 older women with early breast cancer. *Br J Cancer.* 2017;117:925-931
- 5) Osborne GEC, et al. Comprehensive Geriatric Assessment in Men Aged 70 Years or Older with Localized Prostate Cancer Undergoing Radical Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017;29:609-616
- 6) Sargos P, et al. Hypofractionated radiotherapy for elderly patients with prostate cancer. *Cancer Radiother.* 2018;22:631-634
- 7) Maggiore R, et al. VanderWalde NA; CARG-HNC Study Group. The Older Adult With Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Knowledge Gaps and Future Direction in Assessment and Treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98:868-883
- 8) VanderWalde NA, et al. Geriatric Assessment as a Predictor of Tolerance, Quality of Life, and Outcomes in Older Patients With Head and Neck Cancers and Lung Cancers Receiving Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98:850-857
- 9) Locher C, et al. Impact of a comprehensive geriatric assessment to manage elderly patients with locally advanced non-small-cell lung cancers: An open phase II study using concurrent cisplatin-oral vinorelbine and radiotherapy (GFPC 08-06). *Lung Cancer.* 2018;121:25-29

Q3

高齢者における放射線療法の急性期有害事象は、非高齢者と異なるか？急性期有害事象の発生頻度や重症度は、非高齢者に比べて増加するか？

A3

放射線療法における急性期有害事象は高齢者と非高齢者とで本質的な違いはない。発生頻度や重症度も大きな違いはないという報告が多い。しかし、同じ重症度の有害事象でも、高齢者では入院期間の長期化や入院率の上昇につながるという報告もあるので注意を要する。

【 解説 】

放射線療法の急性有害事象は骨髄や皮膚、腸管粘膜などの細胞再生系の組織に認められるものであるため、その回復には組織再生能が大きく影響する。加齢によって、テロメラーゼの活性低下・テロメアの短縮による細胞の不安定化や幹細胞の増殖能力や遊走能力の低下が起こるため、高齢者においては急性期有害事象からの回復が問題となる可能性が大きい¹⁾。

臨床試験で高齢者をターゲットにしたものは殆どないが、Ausili-Cefaroらはイタリアの70歳以上の高齢者の放射線療法に関する前向きな調査研究で、高齢者であっても、全身状態が良好であれば、根治的放射線治療は行えると報告している²⁾。Chargariらは90歳以上の放射線治療患者に関する後顧的研究で、全身状態が良好な場合は、根治的放射線治療も可能であるが、有害事象と高齢者の脆弱性に対しては配慮が必要と述べている³⁾。その他、複数のレビューでも同様の傾向である。年齢以外では適格条件を満たすような良好な身体状態の高齢者では基本的に根治的放射線治療は可能であり、急性期有害事象の内容や発生率については、高齢者と若年者で大きな違いはないが、高齢者においては、急性期有害事象による入院期間の長期化や有害事象の回復の遅れが報告されている⁴⁾。

嘔気・嘔吐のように、放射線療法の急性期有害事象の中で、高齢者における発生率が若年者よりも低いと言われてものもある。その理由は明確ではないが、発生率は低くとも、高齢者では嘔気・嘔吐による脱水が顕在化しにくく、結果的に電解質バランスが崩れて全身状態が悪化する可能性がある。そのため、予防的な制吐薬の使用も含めた積極的対応が必要である⁴⁾。

放射線療法の技術的進歩によって、照射範囲を腫瘍に可及的に限局し、治療期間を短縮することも可能になった。そのため、高齢者に対する放射線療法の適応も拡大し、その傾向は今後も続くであろう。急性期有害事象については、高齢者において脆弱性や細胞再生能力の低下があるため、有害事象が身体に与える影響への適切な対応が必要になる。そのためには、実年齢ではなく身体機能を評価して対応することが重要である⁵⁾。

文献

- 1) Sipos F, et al. Effect of ageing on colonic mucosal regeneration. *World J Gastroenterol.* 2011;7:2981-2986
- 2) Ausili-Cefaro G, Olmi P. The role of radiotherapy in the management of elderly cancer patients in light of the GROG experience. *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2001;39:313-317
- 3) Chargari C, et al. Feasibility of radiation therapy in patients 90 years of age and older: A French multicentre analysis. *Eur J Cancer.* 2014;50:1490-1497
- 4) Schrijvers D, et al. *ESMO Handbook of cancer in the senior patient.* London. Informa healthcare. 2010, 36-40
- 5) Horiot JC. Radiation therapy and the geriatric oncology patient. *J Clin Oncol.* 2007;10:1930-1935

Q4**高齢者では放射線療法の効果が異なることはあるのか？****A4****放射線療法の効果が年齢によって大きく異なるという報告はない。****【解説】**

年齢はしばしばがん治療において予後因子、もしくは治療の効果予測因子として解析に用いられる。放射線療法においてその治療効果が年齢という因子に影響を受けるかどうか、明確な相関を示した報告はない。

根治的放射線治療に関しては、一定期間内に治療を完遂できるかが治療効果に影響する¹⁾。高齢者は加齢に伴う脆弱性のため、放射線療法の急性有害事象、併用する薬物療法の副作用、がん治療と無関係な感染症や熱発といったイベントにより放射線療法の休止・中止リスクが非高齢者より高い³⁾。完遂できなかった患者を含む Intention-to-treat (ITT) 解析では治療強度の減弱のため、十分な効果が得られない可能性がある。同様に、日常診療では強い有害事象を避けるために治療強度を下げることもあるが、治療強度が維持できた例と比較すると治療効果が落ちる。さらに、照射を予定通り完遂した患者のみで Per-protocol 解析を行った場合、高齢者では他病死の比率が高くなるため、非高齢者に比べ生存成績が下回ることもありうる。

最近では薬物療法と放射線療法の併用、すなわち化学放射線療法が、多くのがん種で標準治療となっている。それらが高齢者に対しても安全性が十分であり、また薬物療法の上乗せ効果の意義について多くの報告がなされている^{4)~6)}。中にはある一定年齢以上の患者に対しては薬物療法の上乗せ効果が認められないとの報告⁷⁾もある。ただ、薬物療法に関する研究であり、放射線療法の直接の治療効果に関する検討がなされていない。

以上から、一定期間内に放射線治療を完遂することが可能な高齢がん患者は非高齢者と同様の効果が得られ、治療効果が年齢によって影響を受けることはないと考えられる。

したがって、高齢者に対する放射線治療の適応を考える場合には効果はもとより有害事象に関してより詳細に検討すべきである。すなわち、

1. 治療で出現する有害事象に対して対応できるか
2. 治療の完遂は見込めるのか
3. 治療後の日常生活は維持できるのか

といった観点から適格患者を見極めるべきである。

文献

- 1) Withers HR, et al. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol.* 1988;27:131-146
- 2) van der Voet JC, et al. The impact of treatment time and smoking on local

control and complications in T1 glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42:247-255

- 3) Middelburg JG, et al. Timed Get Up and Go Test and Geriatric 8 Scores and the Association With (Chemo-)Radiation Therapy Noncompliance and Acute Toxicity in Elderly Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98:843-849
- 4) Aizawa R, et al. The Use of External-beam Radiotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer in Elderly or Medically-fragile Patients. *Anticancer Res.* 2017;37:5761-5766
- 5) Yang DD, et al. Receipt of definitive therapy in elderly patients with unfavorable-risk prostate cancer. *Cancer.* 2017;123:4832-4840
- 6) Kreinbrink P, et al. Lung stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage non-small cell lung cancer in the very elderly (≥ 80 years old): Extremely safe and effective. *J Geriatr Oncol.* 2017;8:351-355
- 7) Bonner JA, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11:21-28

Q5

高齢者では、非高齢者と比較して放射線治療後の晩期有害事象の頻度や重症度は増加するか？

A5

高齢者で晩期有害事象が増加するとの報告が散見されるものの、現時点では年齢と晩期有害事象の関連に関して明確な結論を出すための十分な科学的根拠は存在しない。

【 解説 】

高齢者では臓器予備能が低下しているため、放射線療法による晩期有害事象をきたしやすいと信じられてきた。血流障害が放射線療法による晩期有害事象発現に大きな役割を果たすことはよく知られており、加齢に伴って血管が狭小化することで晩期有害事象のリスクも増加すると考えられている。しかし、年齢と晩期有害事象の関連に関しては未だ不明な点が多い^{1) 2)}。

細胞実験や動物実験では、年齢と放射線療法による晩期有害事象の発生に明らかな相関は示されていない¹⁾。また、臨床報告においても、合併症を有さず全身状態が良好である高齢者においては放射線療法の晩期有害事象は非高齢者と同程度とする報告が多い¹⁾。

一方で、高齢者で晩期有害事象が増加するとの報告も散見される。

限局期小細胞肺癌に対する予防的全脳照射における 3 つの線量分割をランダム化比較した RTOG 0212 試験において、高齢は認知機能低下の有意なリスク因子であり、認知機能低下のリスクが 1 歳の加齢ごとに 12%上昇すると報告されている³⁾。

Parsons らは、**頭頸部癌**に対し放射線治療を受けた患者 131 人における放射線性視神経炎の発生について解析し、視神経に 60 Gy 以上照射された患者における放射線性視神経炎発生の頻度は、50 歳以下では 0% (0/32)、51-70 歳では 13% (7/56)、71 歳以上では 56% (9/16) であった⁴⁾。

また、Machtay らは局所進行**頭頸部癌**への化学放射線療法に関する複数の臨床試験のデータを用いて Grade 3 以上の晩期有害事象（経管栄養を要する嚥下困難、誤嚥性肺炎など）発生のリスク因子を解析し、高齢は有意なリスク因子であり、晩期有害事象のリスクが 1 歳の加齢ごとに 5%上昇すると報告している⁵⁾。

このように、高齢者では放射線治療後の晩期有害事象が増加することを示唆する報告が幾つか存在するものの、現時点では年齢と晩期有害事象の関連に関して明確な結論を出すための十分な科学的根拠存在しない。高齢者においては正常組織の線量を低減するために治療計画に細心の注意を払うことが望まれる一方で、過剰に有害事象を懸念して必要な放射線療法を回避することは推奨されない。

文献

- 1) Gomez-Millan J. Radiation therapy in the elderly: more side effects and complications? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;71:70-78
- 2) Smith GL, Smith BD. Radiation treatment in older patients: a framework for clinical decision making. *J Clin Oncol.* 2014;32:2669-2678
- 3) Wolfson AH, 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.* 2011;81:77-84
- 4) Parsons JT, et al. Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;30:755-763
- 5) Machtay M, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol.* 2008;26:3582-3589