

Fig 4. Dose-volume histogram (DVH) for all patients according to their pretreatment ICG R15 values, as noted in panels A, B, and C. Thick line with rhombi represents DVH for patients suffering from hepatic insufficiency within 6 months after completion of proton beam radiotherapy.

that seen in partial liver resection, rather than after 3-dimensional conformal or intensity-modulated radiotherapy delivering a low-dose of x-ray to a large proportion of noncancerous liver. Therefore, estimation of the risk of PRT-inducing hepatic insufficiency should be done with similar guidelines to evaluate liver tolerance to surgery, rather than that with normal tissue complication probability model using a mean dose administered to the entire liver.²¹ Remnant liver volume and ICG R15 have been preferred indicators for that estimation, especially in Japan.¹⁵ DVH analyses (Figs 4A to C) suggested that $V_{30\%}$ in combination with ICG R15 may be a useful indicator for estimation of liver tolerance to PRT, but no definite quantitative criteria emerged with the limited data obtained at present because of the small number of patients

evaluated. The current staging system for HCC is based on survival data obtained in surgical series.²² There is no reliable system to stratify the prognosis of patients with solitary but unresectable HCC on the assumption that they achieve good local control after PRT. Because of the limited availability of PRT at present, the establishment of particular criteria for patient selection using quantitative parameters of hepatic function such as ICG R15, and volume parameter like $V_{30\%}$, is needed to maximize the cost-effectiveness of PRT.

Applicability of PRT instead of surgery for patients with early-stage disease should be considered with caution. Intraoperative ultrasonography (IOUS) has an important role in detecting small metastatic lesions, which could not be demonstrated in preoperative examinations. The high incidence of intrahepatic recurrences seen outside the PTV might be partly ascribable to the limit of pretreatment imaging studies. Infiltration of HCC to the portal vein and spread via portal blood flow is one of the mechanisms for the development of intrahepatic recurrence.¹⁵ Actually, five recurrences occurred within the same segment of the primary tumor in this study. Although anatomic resection according to the architecture of the portal vein using IOUS offered a better chance of cure only for patients with non-cirrhotic livers,²³ systematic segmental PRT based on multimodal imagings such as CT during arterial portography or MRI as well as image fusion technique²⁴ has a theoretical advantage compared with nonanatomic PRT confined to GTV only. Because there were few potentially curative approaches other than surgery for patients with HCC showing vascular invasion, further study is warranted to scrutinize an efficacy of PRT for patients with HCC of ≥ 5 cm in diameter, of which a large majority will demonstrate vascular invasion around the periphery of the tumor,²⁵ while giving attention to their $V_{30\%}$ values.

The risk of this aggressive dose-fractionation for sites such as the gastrointestinal loop, hepatic hilum, skin, or subcutaneous tissues must be carefully considered, and more conventional fractionation must be adopted when these structures are critically involved in the PTV.

In conclusion, PRT for localized HCC using an aggressive dose-fractionation scheme (76 Gy_E for 5 weeks) achieved excellent local control rate regardless of vascular invasion or tumor size, if ≤ 10 cm, without devastating acute toxicity. Further study is warranted to scrutinize adequate patient selection according to quantitative parameter of hepatic function, such as ICG R15, and irradiated non-cancerous liver volume in order to maximize survival benefit of this promising modality.

Authors' Disclosures of Potential Conflicts of Interest

The authors indicated no potential conflicts of interest.

REFERENCES

1. Bruix J, Llovet JM: Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35:519-524, 2002
2. Arai S, Okamoto E, Imamura M: Registries in Japan: Current status of hepatocellular carcinoma in Japan. *Semin Surg Oncol* 12:204-211, 1996
3. Llovet JM, Fuster J, Bruix J: Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation. *Hepatology* 39:1434-1440, 1999
4. Arai S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al: Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: A retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 32:1224-1229, 2000
5. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334:693-699, 1996
6. Yoo HY, Patt CH, Geschwind JF, et al: The outcome of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States between 1987 and 2001: 5-year survival has improved significantly with time. *J Clin Oncol* 21:4329-4335, 2003
7. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al: Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: Longterm results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 197:101-108, 1995
8. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al: Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma: From percutaneous ethanol injection therapy and percutaneous microwave coagulation therapy to radiofrequency ablation. *Oncology* 62:S64-S68, 2002 (suppl 1)
9. Lencioni R, Allgaier HP, Cioni D, et al: Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 228:235-240, 2003
10. Seong J, Park HC, Han KH, et al: Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 158 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:329-336, 2003
11. Matsuura M, Nakajima N, Arai K, et al: The usefulness of radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 45:791-796, 1998
12. Uno T, Shiina T, Toita T, et al: Radiation therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 31:S106-S110, 1992 (suppl)
13. Tsujii H, Tsuji H, Inada T, et al: Clinical results of fractionated proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25:49-60, 1993
14. Tokuyue K, Akine Y, Hashimoto T, et al: Clinical results of proton radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:383, 2003 (abstr)
15. Makuuchi M, Sano K: The surgical approach to hcc: Our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 10:S46-S52, 2004 (suppl 1)
16. Heiken JP, Weyman PJ, Lee JK, et al: Detention of focal hepatic masses: Prospective evaluation with CT, delayed CT, CT during arterial portography, and MR imaging. *Radiology* 171:47-51, 1989
17. Lawrence TS, Tesser RJ, Ten Haken RK: An application of dose volume histograms to the treatment of intrahepatic malignancies with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:1041-1047, 1990
18. Ohara K, Okumura T, Tsuji H, et al: Clearance of parenchymal tumors following radiotherapy: Analysis of hepatocellular carcinoma treated by proton beams. *Radiother Oncol* 41:233-236, 1996
19. Makuch RW, Simon RM: Sample size considerations for non-randomized comparative studies. *J Chron Dis* 33:175-181, 1980
20. Ahmadi T, Itai Y, Onaya H, et al: CT evaluation of hepatic injury following proton beam irradiation: Appearance, enhancement, and 3D size reduction pattern. *J Comp Assist Tomogr* 23:655-663, 1999
21. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, et al: Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:810-821, 2002
22. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al: Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 20:1527-1536, 2002
23. Kosuge T, Makuuchi M, Takayama T, et al: Long term results after resection of hepatocellular carcinoma: Experience of 480 cases. *Hepatogastroenterology* 40:328-332, 1993
24. Kooy HM, van Herk M, Barnes PD, et al: Image fusion for stereotactic radiotherapy and radiosurgery treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28:1229-1234, 1994
25. Schwartz M: Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 10:S81-S85, 2004 (suppl 1)

展 望

陽子線がん治療の現状と展望

—国立がんセンター東病院における臨床実績を中心に—



萩野 尚

1 はじめに

がんの放射線治療において、治療成績を向上させる効果的な方法の1つは、線量を病巣のみに集中させることである。これにより局所制御率が向上するのみならず、病巣周囲の正常組織への線量も必然的に少なくなり、放射線による有害事象は減少して、QOLの高い治療が可能となる。

粒子線（陽子・ヘリウム・炭素・ネオン・アルゴン・シリコンなどの電荷を帯びた重粒子を加速して得られる放射線）の物理的特性は、体表面近くではあまり線量を出さずに、到達飛程終端で一挙に線量を放出することである。これを Bragg peak（ブラッグピーク）と呼ぶが、この優れた線量集中性を利用すれば上記の目的を達成することが可能である（図1）。

1946年にWilsonは陽子線の治療への応用を提唱し、1954年にローレンスバークレー研究所（米国）で臨床使用が開始された。したがって、約半世紀の歴史をもつ治療法であり、すでに約4万例の治療症例数を有する。しかし、1980年代以前では、すべての施設は物理研究用の陽子加速器を一時利用して診療を行ってい

た。しかもほとんどの加速器はそのエネルギーが低いため、眼腫瘍などの表在性病巣の治療しか対応できていなかった。

このような歴史的背景に対し、1990年にロマリダ大学メディカルセンター（LLUMC・米国）が世界初の医療専用陽子線治療装置を導入したのを端緒に、1998年には国立がんセンター東病院の陽子線治療施設が国内初の医療専用施設として治療を開始した¹⁾。現在では兵庫県立粒子線医療センター（2001年）、筑波大学

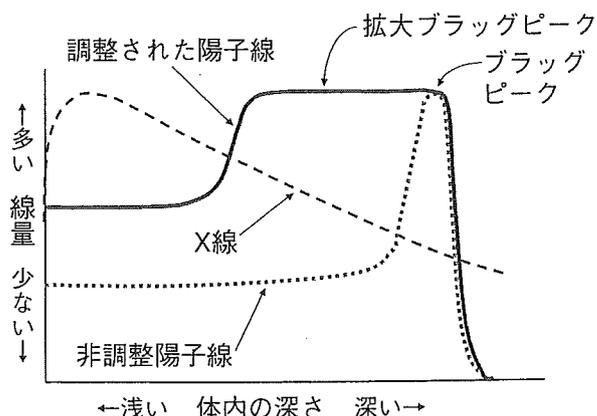


図1 陽子線とX線の深部線量分布の比較：ある大きさの病巣を治療するときには、病巣の深さと大きさに合わせて陽子線を調整し、拡大ブラッグピークを作って治療する。

陽子線医学利用研究センター・新施設（2001年）、マサチューセッツ総合病院（米国・2001年）、静岡がんセンター（2003年）、インディアナ大学（米国・2004年）など、特に本邦で次々と医療専用施設が開設されている。さらに、米国2施設、中国2施設、韓国1施設で建設中である。

なお、粒子線のうち、最も軽い陽子線の放射線としての生物学的効果はX線やコバルト γ 線と同等であるのに対して、炭素より重い、いわゆる重粒子線（正確には重イオン線）は生物学的効果が高い点が異なる。これらは相反する特徴を有する。すなわち、陽子線のように生物学的効果がX線と同等である放射線は、従来の放射線治療の生物学的知見をそのまま利用できるという利点になる。一方で、炭素イオン線のように生物学的効果が高い放射線は、独自の研究を要することになる。

2 医療専用装置と実際の治療

医療専用施設では効率よく装置を利用するため、1つの加速器に対して複数の照射室を設置することと、患者さんの治療体位（通常のリニアック同様寝台に寝かせる）を変えずに任意方向からの照射を行うための回転ガントリーとよばれる照射部回転機構を備えることが一般化しつつある（図2）。回転ガントリーの採用により任意の最適方向からの照射が容易となる。陽子線エネルギーは深部臓器がんの治療も可能な230 MeV（体内飛程で約30 cm）以上が一般的である。

実際の治療は基本的にはリニアック等によるX線治療と変わりはない。CT画像をもとに治療計画を立て、それにもとづいて治療を実施するが、X線治療との違いは患者固有のコリメータ、ボラスといった器具（図3）を作製することである。これは陽子線を病巣の形や大きさに一致させて照射するための器具で、この製作に1~2日要する。また、毎回治療の直前に照

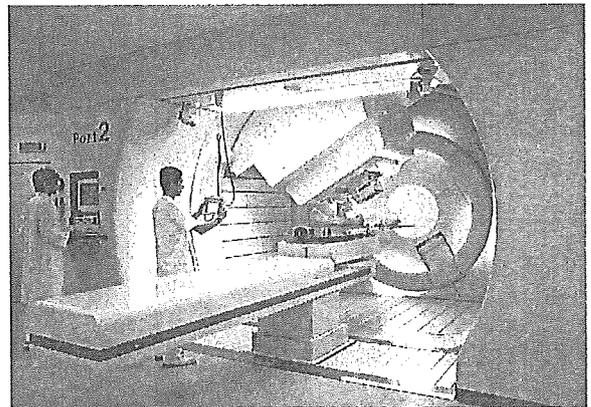


図2 国立がんセンター東病院の陽子線回転ガントリー照射室

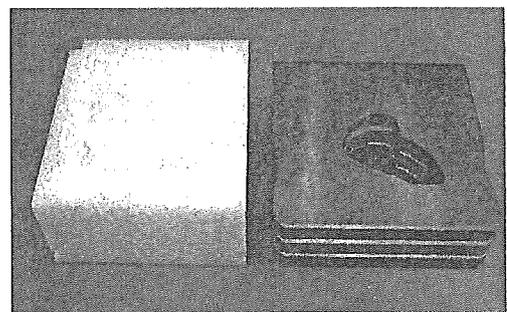


図3 高密度ポリエチレン製のボラス（左）と真鍮製コリメータ（右）

射位置の確認のためにX線撮影を行い、位置ずれがある場合は補正を行う。この補正は陽子線治療がピンポイント照射であるために必須である。また、肺や肝臓のように病巣の呼吸性移動がある部位への照射の際には呼吸同期装置を用いて、一定呼吸相のときのみビームが照射されるように工夫が施されている。1回の治療に要する時間は15~30分であり、そのうち正味の照射時間はたかだか1分程度である。

3 陽子線治療の臨床成績

代表的ないくつかの疾患について治療成績をレビューする。

3.1 頭頸部腫瘍

頭頸部腫瘍は手術と放射線が治療法の主体となる。治療成績は腫瘍の存在部位や進行度により左右され、一般論は言いがたい。しかし通常



図4 頭頸部がん（篩骨洞癌）症例

- 左 治療前CT：腫瘍は右眼窩へ浸潤し，右眼球突出をきたしている。
 中 陽子線の線量分布図：眼球や脳へはほとんど照射されない。
 右 治療後CT：腫瘍は消失し，両眼の視力は保たれた。

の放射線による進行がんの治療においてはしばしば正常組織障害が問題となる。すなわち，脳・眼球・唾液腺・粘膜などの障害を来とし，著しくQOLを低下させることがある。

国立がんセンター東病院では1998～2003年の間に頭頸部がん77例を陽子線で治療したが，そのうち鼻・副鼻腔原発で3か月以上の経過観察が可能であった33例を解析した。男/女比は19/14，年齢中央値56歳（30～84歳），原発部位は，上顎洞13，鼻腔12，篩骨洞4，蝶形骨洞2，前頭洞1，その他1であった。照射総線量は中央値65 Gy（60～70 Gy）であった。観察期間中央値25か月で，2年粗生存率72%，2年局所制御率74%であった。視力障害の発生はなかったが，白内障が4例に認められた。図4に示すように眼球に近接した腫瘍でも視力を温存して治癒を得ることが可能であった。

マサチューセッツ総合病院では感覚神経芽細胞腫・神経内分泌系腫瘍19例に対して化学療法（CDDP+ETOP）と陽子線（69.2 Gy）などを組み合わせて治療し，5年局所制御率88%，5年生存率74%と報告し，この腫瘍に対して化学療法と陽子線治療の組合せは手術や従来の放射線治療に比べるとはるかに有害事象の少ない優れた治療法であると考察している²⁾。ロマリング大学メディカルセンター（LLUMC）では上咽頭癌X線照射後の局所再発に対して陽

子線による再照射が行われ，2年生存率50%を報告し，救済治療としての有効性を示した³⁾。

3.2 頭蓋底腫瘍

脳や脊髄に隣接する部位に生じた骨軟部腫瘍は，根治的手術が困難な上に従来の放射線治療では中枢神経系への重篤な晩期障害を恐れて十分な線量が投与できず，多くが治癒困難な腫瘍と考えられてきた。線量集中性に優れた陽子線をこれら腫瘍の治療に用いる試みは早くから行われている。

マサチューセッツ総合病院/ハーバードサイクロトロン研究所では1975～1998年までの間に頭蓋底・頸椎の脊索腫また軟骨肉腫患者621例に陽子線治療が行われた。66～83 Gy（中央値約69 Gy）が照射され，10年局所無病生存率は，頭蓋底腫瘍の軟骨肉腫で94%，脊索腫54%であった。これらの陽子線治療症例では，高線量が投与されたにも関わらず障害発生頻度は比較的 low，頭蓋底腫瘍治療例の重篤な脳障害は約6%，視力障害は約4%にとどまった。また本治療法の成績は，従来の放射線治療成績のいずれの報告と比較しても著明な向上を示すものである⁴⁾。

3.3 肺癌

肺癌の病期I-III期患者の標準的治療は外科手術であるが，年齢の高齢化に伴い手術不適

応の患者が増大している。それら手術不適応患者に対しては放射線治療が行われてきたが、TNM分類でT1-2に対する従来の放射線治療成績は5年生存率で10~42%である。

筑波大学で2000年までに51例の非小細胞肺癌が陽子線で治療され、5年生存率はI~II期41%で⁵⁾、特にIA期では62.5%であり、この治療成績は外科治療成績と遜色のないものである。LLUMCでも51~60 Gy/10回/2週のプロトコルで68例が治療され、3年局所制御率は74%、3年粗生存率ならびに原病生存率はそれぞれ44%、72%であった⁶⁾。国立がんセンター東病院ではT1-2NOMO（原発巣の大きさ5 cm以下で領域リンパ節や遠隔臓器転移のないもの）のI期非小細胞肺癌に対する線量増量試験を実施し、さらにプラクティスとして80~88 Gyの高線量照射を行い2003年10月までに治療された43例を解析した。男/女比は33/10、年齢中央値75歳（52~87歳）で、IA/IB期は21/22であった。観察期間中央値14か月（3~48か月）において、局所再発は2例のみで、2年局所制御率は90%、2年生存率は83%であった⁷⁾。

3.4 肝細胞癌

筑波大学で多数例の治療が行われており、1995年までに治療された117症例139病変のうち6か月以上観察可能であった114病変の分析が報告されている。陽子線単独治療あるいは肝動脈塞栓術併用動注療法との併用治療が行われ、陽子線の平均総線量は72 Gyであった。3年局所制御率は96.6%と良好な成績が得られ、しかも照射中及び照射後のQOLは極めて良好であった。生存率は48.1%（3年）、37.1%（5年）で外科治療と同等である。これまでの治療経験を踏まえて、びまん型や多発例及び著しく肝機能の悪い症例を除く多くの症例は陽子線治療の対象となると考えられる⁸⁾。

国立がんセンター東病院では早期第II相試験を実施し、30例が登録された。76 Gy/20回の陽子線照射を行い、治療終了4週後の時点で

CR（完全奏効）1例、PR（部分奏効）1例、NC（不変）28例であった。PR、NCの29例中28例でその後徐々に腫瘍は縮小し、2年局所制御率は96%であった。生存中の20例の追跡期間は7~47か月（中央値24か月）で2年生存率は63%であり、筑波大学の成績が追認できたと考えられた⁹⁾。

3.5 前立腺癌

前立腺癌に対する陽子線治療は米国で積極的に行われている。MGH/HCLでは1981~1992年の間、III/IV期症例を対象にX線による標準的治療群（67.2 Gy；arm 2（99例））と陽子線照射を追加することで総線量を12.5%増加させた高線量治療群（75.6 Gy；arm 1（103例））を比較した第III相試験が行われた¹⁰⁾。解析の時点では両治療群の間で、粗生存率、局所制御率などに有意差は認められなかった。ただし、前層別された低分化型腺癌57例に限ると、8年局所制御率はそれぞれ、84%（arm 1）と19%（arm 2）で、陽子線追加による高線量治療群の成績が有意に良好であった。

LLUMCからは1991~1995年の間に治療された643名の解析が報告されている¹¹⁾。臨床的に骨盤内リンパ節転移のリスクが高いと思われるものにはX線による骨盤照射45 Gy/25回を行い、前立腺局所への陽子線照射30 Gy/15回が追加され（前立腺総線量75 Gy）、リンパ節転移リスクの低いものには陽子線単独74 Gy/27回の照射が行われた。5年生存率は89%で、5年の遠隔転移出現率は8%、局所再発率は5%であった。24か月以上追跡された555人における生化学的無病生存率は5年で79%であり、この成績は手術（前立腺全摘術）と同等以上である。有害事象については、直腸障害グレード2は3年で21%に認められたがグレード3以上は生じなかった。膀胱障害に関しては、グレード2が3年で5.4%、グレード3は2例で出現したが尿道狭窄例は生じなかった。全体のグレード3発生率は3年0.3%と極めて低値であった。

4 将来展望

国立がんセンター東病院の陽子線治療は2001年7月に高度先進医療の認可を受けた。治療費は288万3千円である。1998年末の治療開始から2004年末までに306名の治療を行った。部位別では、頭頸部腫瘍96、頭蓋底腫瘍18、肺癌67、食道癌2、肝臓癌42、前立腺癌76、その他5という内訳である。

費用が高額であることが難点であるが、切らずに治すという点では極めて優れた治療法である。今後は多施設共同臨床試験によるエビデンスの確立、局所進行がん（特に肺癌・食道癌）などに対する治療戦略を構築する必要がある。

保険診療への移行のためには治療施設がもう少し増え、施設の適正配置を図る必要があると考えられる。

参考文献

- 1) 荻野尚:陽子線治療,血液・腫瘍科,36,453-459 (1998)
- 2) Fitzek, M.M., et al.: Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy, *Cancer*, 94, 2623-2634 (2002)
- 3) Lin, R., et al.: Nasopharyngeal carcinoma: repeat treatment with conformal proton therapy-dose-volume histogram analysis, *Radiology*, 213, 489-494 (1999)
- 4) Munzenrider, J.E. and Liebsch, N.J.: Proton therapy for tumors of skull base, *Strahlenther Onkol.*, 175 (Suppl. 2), 57-63 (1999)
- 5) Shioyama, Y., et al.: Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small cell lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 56, 7-13 (2003)
- 6) Bush, D.A., et al.: Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer, *Chest*, 126, 1198-1203 (2004)
- 7) 二瓶圭二ほか:非小細胞肺癌に対する陽子線治療の臨床第I相試験,日本放射線腫瘍学会誌,14(S1),90 (2001)
- 8) 松崎靖司ほか:高度進行肝癌に対する放射線治療—肝細胞癌における陽子線照射療法への適応と展望—,外科治療,77,171-178 (1997)
- 9) Kawashima, M., et al.: Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma, *J. Clin. Oncol.*, 23, 1839-1846 (2005)
- 10) Shipley, W.U., et al.: Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 32, 3-12 (1995)
- 11) Slater, J.D., et al.: Conformal proton therapy for prostate carcinoma, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 42, 299-304 (1998)

(国立がんセンター東病院陽子線治療部)

Words & Terms

用語の説明

■がんのTNM分類■がんの進行度を表す国際共通分類であり、UICC (International Union Against Cancer) によるものが広く使われている。TはTumor(腫瘍)の略で、原発病巣の拡がり。NはNode(リンパ節)の略で、領域リンパ節転移の拡がり。MはMetastasis(遠隔転移)の略で、遠隔臓器転移の有無を表し、これらを総合してがんの進行度が決められる。

TNM分類は、T1N0M0のように組み合わせて表記され、例えば肺癌でT1N0M0の場合、原発巣の大きさ30mm以下・領域リンパ節転移無し・遠隔転移無しを表す。

なお、分類基準と病期の判定は、がんの生じた部位・種類ごとに若干異なる。

■有害事象とそのグレード分類■治療に伴う副作用(毒性)を有害事象と呼ぶ。化学療法(抗がん剤)に特有なもの、放射線治療に特有なものなどがあるが、各臓器組織別に有害の程度が分類されている。急性期のものとしてはNCI(米国がん研究所)のCTC(Common Toxicity Criteria; 共通毒性基準)が広く使われており、全く有害事象がない場合はグレード0で、グレードの数値(1-4)が多くなるにしたがって毒性が強まり、一部の有害事象ではグレード5(死亡)という項目がある。

また、放射線治療特有の晩期有害事象についてはRTOG/EORTC(RTOG:米国の放射線腫瘍学研究グループ, EORTC:欧州がん研究治療機構)による分類が用いられている。

1

総論

(2) 粒子線治療

荻野 尚*

Key words : 粒子線治療, 陽子線, 炭素線, 放射線治療, 悪性腫瘍

要旨

粒子線はブラッグピークによる優れた線量集中性をもつ放射線である。そのうち陽子線は従来のガンマ線や X 線と生物学的に等価であるため使いやすく、炭素線は生物学的効果が高いため、いわゆる放射線抵抗性癌への効果が期待できる。粒子線はすでに約半世紀の歴史をもつ治療であり、40,000 例以上の治療実績がある。また、1990 年のロマリング大学メディカルセンター以降、とくに近年、病院設置型の治療施設が次々と建設され、粒子線治療は実用化の時代に突入した。眼の悪性黒色腫、頭蓋底腫瘍、頭頸部癌、肺癌、食道癌、肝細胞癌、前立腺癌などで優れた治療成績が出されており、臨床面・技術面ともに今後の発展が期待される治療である。

組織への線量も必然的に少なくなり、放射線による有害事象は減少して、QOL の高い治療が可能となる。荷電重粒子線(以下、粒子線と略す)の物理的特性は体表面近くではあまり線量を出さずに、到達飛程終端で一挙に線量を放出することである。これを Bragg peak(ブラッグピーク)と呼ぶが、この優れた線量集中性を利用すれば上記の目的を達成することが可能である(図 1)。

1946 年に Wilson は陽子線の治療への応用を提唱し、1954 年にローレンスバークレー研究所(米国)で臨床使用が開始された。したがって、約半世紀の歴史をもつ治療となり、すでに約 40,000 例以上の治療症例数を有する。しかし、医療という観点からみた場合、1990 年にロマリング大学メディカルセンター(LLUMC, 米国)が世界初の医療専用陽子線治療装置を導入したのを端緒に、1998 年には国立がんセンター東病院の陽子線治療施設が国内初の医療専用施設として治療を開始した¹⁾。さらに、兵庫県立粒子線医療センター(2001 年)、筑波大学・陽子線医学利用研究センター(2001 年)、マサチューセッツ総合病院(米国・2001 年)、静岡がんセンター(2003 年)など、とくに本邦で次々と医療専用陽子線治療施設が開設され、本邦の

I. 粒子線治療とは

この項のポイント

- 粒子線はブラッグピークと呼ばれる特徴的な深部線量分布を有しており、きわめて線量集中性の優れた放射線である。

がんの放射線治療において、治療成績を向上させるための効果的な方法の一つは、線量を病巣のみに集中させることである。これにより局所制御が向上するのみならず、病巣周囲の正常

*国立がんセンター東病院陽子線治療部
(〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1)

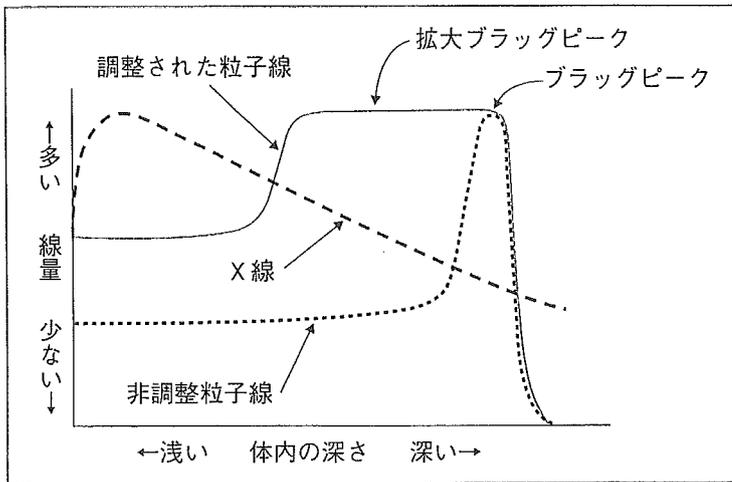


図1 粒子線とX線の深部線量分布の比較

粒子線ではブラッグピークを腫瘍の大きさに合わせて広げる(拡大ブラッグピーク)。拡大ブラッグピークの深さや広さは任意に選択できるので、腫瘍の位置や大きさに合わせ込むことが可能である。

陽子線治療症例は2,000例を超えた。

一方、放射線医学総合研究所(放医研)のHIMACにおける炭素線治療は1994年に開始され、約10年で2,000名近い症例数が治療された。したがって、粒子線治療はこの10年で大きな転換期を迎え、21世紀にはまさしく新時代へ突入したといえる。陽子線の放射線としての生物学的効果はX線やコバルト⁶⁰線と同等であるのに対して、炭素線などのいわゆる重イオン線は生物効果が高い点が異なる。

強度変調放射線治療(IMRT)に代表される近年のX線治療装置による照射技術の進歩は目覚ましいものがあるが、物理学的に粒子線の線量集中性には及ばない。

II. 治療装置

この項のポイント

- 粒子線はきわめて質量の重い粒子を加速して得られるために、治療装置が大型となることが欠点である。

X線は電子を加速して金属に衝突させると発生するが、粒子線は陽子線の場合には電子の

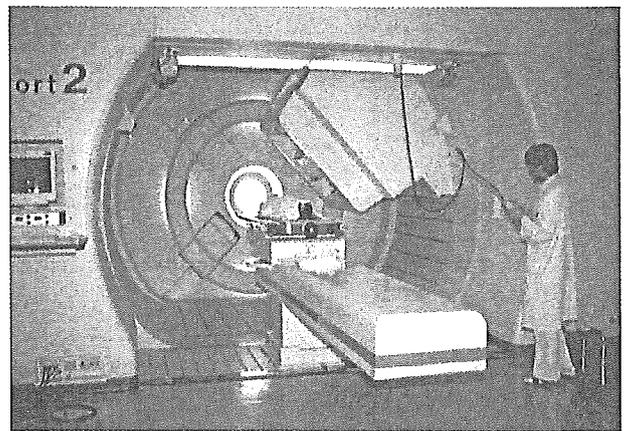


図2 国立がんセンター東病院の陽子線回転ガントリー照射室

約1,800倍の質量をもつ水素原子核を、炭素線の場合には陽子のさらに12倍の質量をもつ炭素原子核を高速に加速して得られる。したがって、装置の規模が大きいのが欠点である。医療専用施設では効率よく装置を利用するため、一つの加速器に対して複数の照射室を設置すること、深部臓器がんの治療が可能な高エネルギー加速器であること、治療体位(通常のリニアック同様寝台に寝かせる)を変えずに任意方向からの照射を行うためのガントリーと呼ばれる照射部回転機構を備えること、が一般化しつつある(図2)。回転ガントリーの採用により、どの部位の照射も容易となる。

III. 治療計画

この項のポイント

- 粒子線治療の治療計画はきわめてやさしい。

強度変調放射線治療に代表される高精度X線治療との大きな相違点は治療計画である。粒子線治療計画ではその基本部分が研究者間で公開されているので、治療計画装置にいわゆるブラックボックスが存在しない。また、固定の2~4門照射で十分満足できる線量分布を形成することが可能であるので、治療計画そのもの

はきわめてやさしい。さらに、治療計画の検証も水ファントムなどで容易に実施可能である。

IV. 治療の方法

この項のポイント

- 治療はきわめて高精度に行われるが、所要時間は短い。

基本的にはリニアックなどのX線治療と変わりはない。CT画像をもとに治療計画を立て、それに基づいて治療を実施するが、X線治療との違いは患者固有のコリメータ、ボラスといった器具を作製することである。これは粒子線を病巣の形や大きさに一致させて照射するための器具で、この製作に1~2日要する。

また、毎回の治療の直前に照射位置の確認のためにX線撮影を行い、位置ズレがある場合は補正を行う。これは粒子線治療がピンポイント照射であるために必須であり、従来よりシェルと呼ばれる固定具が使用されてきた頭頸部領域でも、2~3mmのズレを生じることが明らかとなっている。また、肺や肝臓のように病巣の呼吸性移動がある部位への照射の際には呼吸同期装置を用いて、一定呼吸相のときのみビームが出射されるように工夫が施されている。1回の治療に要する時間は20~30分であり、そのうち正味の照射時間はたかだか数分程度である。

V. 臨床成績

この項のポイント

- 眼の悪性黒色腫、頭蓋底腫瘍、頭頸部癌、肺癌、食道癌、肝細胞癌、前立腺癌などで優れた治療成績が出ている。

消化器では肝細胞癌の実績が豊富であるが^{2),3)}、それ以外の代表的ないくつかの疾患について治療成績をレビューする。

1. 眼の悪性黒色腫(メラノーマ)

マサチューセッツ総合病院・ハーバード大学サイクロトン研究所(MGH/HCL)、カリフォルニア大学サンフランシスコ校・ローレンスバークレー研究所(UCSF/LBL)、ポールシェーラー研究所(PSI)の3施設に加え Institute of Theoretical and Experimental Physics (ITEP, ロシア)において多数例の陽子線治療が行われているが、前3施設の治療成績(総患者数3,509名)は局所制御率96~97%で、5年生存率も80~88%である。眼球保存率も高く、約90%である⁴⁾。このように眼のメラノーマに対して陽子線治療はきわめて優れた治療成績をあげており、欧米では標準的治療の一つとして捉えられている。

2. 頭頸部腫瘍

国立がんセンター東病院で陽子線治療を行った鼻腔・副鼻腔悪性腫瘍33例を対象として解析を行った。陽子線の線量は65 Gy/26回である。観察期間中央値25カ月で2年生存率は72%、2年局所制御率は74%であった。視力低下や脳壊死、皮膚潰瘍などの重篤な有害事象は認められなかった。図3に示すように眼球に近接した腫瘍でも視力を温存して治癒を得ることが可能であった⁵⁾。

MGHでは嗅神経芽細胞腫・神経内分泌系腫瘍19例に対して化学療法(CDDP+ETOP)と陽子線(69.2 Gy)などを組み合わせて治療し、5年局所制御率88%、5年生存率74%と報告し、この腫瘍に対して化学療法と陽子線治療の組み合わせは手術や従来の放射線治療に比べるとはるかに有害事象の少ない優れた治療法であると考察している⁶⁾。

放医研での炭素線治療は主として腺癌系や悪性黒色腫などのいわゆる放射線抵抗性腫瘍を主体に治療が行われ、全体の5年局所制御率



3a|3b|3c

図3 篩骨洞癌の陽子線治療例

- a : 治療前 CT 像。篩骨洞から右眼窩に進展する腫瘍。
- b : 陽子線の線量分布図。眼球、脳へはほとんど照射されない。
- c : 治療後 CT 像。腫瘍は消失した。両眼ともに視力は保たれている。

75%と報告している⁷⁾。

3. 頭蓋底腫瘍

MGH/HCL では 1975~1998 年までの間に頭蓋底・頸椎の脊索腫また軟骨肉腫患者 621 例に陽子線治療が施行された。66~83 Gy(中央値約 69 Gy)が照射され、10 年局所無病生存率は、頭蓋底の軟骨肉腫で 94%、脊索腫 54%であった。これらの陽子線治療症例では、高線量が投与されたにもかかわらず障害発生頻度は比較的 low、頭蓋底腫瘍例の重篤な脳障害は約 6%、視力障害は約 4%にとどまった。また本治療法の成績は、従来の放射線治療成績のいずれの報告と比較しても著明な向上を示すものである⁸⁾。

4. 肺 癌

I~III A 期患者の標準的治療は外科手術であるが、年齢の高齢化に伴い手術不適應の患者が増大している。それら手術不適應患者に対しては放射線治療が行われてきたが、T1~2 に対する従来の放射線治療成績は 5 年生存率で 10~42%である。

筑波大学で 2000 年までに 51 例の非小細胞肺癌が陽子線で治療され、5 年生存率は I~II 期 41%で、とくに I A 期では 62.5%であり、この治療成績は外科治療成績と遜色のないものである⁹⁾。LLUMC でも I 期非小細胞肺癌 68 例が 51 または 60 Gy/10 回で治療され、3 年原病生存率 72%と報告している¹⁰⁾。国立がんセンター東病院では 2003 年までに I 期非小細胞肺癌 37 例が治療され、局所再発は 2 例のみで、2 年生存率は 84%であった¹¹⁾。放医研の炭素線治療は分割回数を減らす方向で治療しており、現在では 1 回の治療が試みられている。I 期非小細胞肺癌に対して炭素線による 18 回/6 週ならびに 9 回/3 週による線量増量試験の結果が報告されている¹²⁾。18 回では 59.4~95.4 Gy が、9 回では 68.4~79.2 Gy の間で線量増量ははかられ、合計 81 例の 5 年局所制御率 72%、5 年原病生存率は 60%であった。

5. 前立腺癌

前立腺癌に対する陽子線治療は米国で積極的に行われている。MGH/HCL では 1981~1992 年の間、III/IV 期症例を対象に X 線による標準

的治療群〔67.2 Gy；arm 2(99例)〕と陽子線照射を追加することで総線量を12.5%増加させた高線量群〔75.6 Gy；arm 1(103例)〕を比較した第Ⅲ相試験が行われた¹³⁾。解析の時点では両治療群の間で、粗生存率、局所制御率などに有意差は認められなかった。ただし、前層別された低分化型腺癌57例に限ると、8年局所制御率は84%(arm 1)と19%(arm 2)で、陽子線追加による高線量治療群の成績が有意に良好であった。

LLUMCからは1991～1997年の間に治療された1,255名の解析が報告されている¹⁴⁾。前立腺総線量75 Gyで、ホルモン療法は全例で使用されていない。観察期間中央値62カ月において、生化学的8年無病生存率は73%で、治療前PSA(prostate specific antigen)値4 ng/ml以下、4.1～10 ng/ml、10.1～20 ng/ml、20.1～50 ng/mlでの生化学的8年無病生存率はそれぞれ90%、81%、62%、43%であった。晩期有害事象については直腸(消化管)、尿路系ともにGrade 3以上は1%未満の出現率であった。

VI. 将来展望

放射線治療では多くの癌腫において線量効果関係があるといわれているが、光子線では正常組織への被曝線量が大きいため、この関係は完全には追究しきれていない。粒子線治療はこれを明らかにするには最適である。

X線IMRTは急速に普及しつつあるが、理論的に粒子線の線量分布を凌駕することは不可能である。X線IMRTで線量増量が行われているのは前立腺癌のみであり、頭頸部癌は正常組織防護(耳下腺の線量低減)の方向である。この方向性が正しいか否かはよく議論する必要があると思われるが、X線IMRTで問題となる

のは二次発癌である。上皮性癌は低線量域からも発生することより¹⁵⁾、低線量の照射体積が大きいX線IMRTでは予後のよい若年者の治療で将来問題となる可能性がある。しかしながら粒子線治療でも上記の臨床成果をみるかぎり、いまだにエビデンスとして確立されている疾患はきわめて少ない。今後は線量増量試験などによる治療成績の向上とエビデンスの確立を目指し、多施設共同研究の実施は必須である。

国内においては、国立がんセンター東病院の陽子線治療が2001年7月に、国から高度先進医療(費用は2,883,000円)の認定を受け、実地医療として施行することが可能となった。ただし、高額であるため、できるだけ早期に保険適用あるいは高額療養費制度の規制緩和や高度先進医療の規制緩和が行われることを期待したい。また、薬事法上、新GCPへの対応が医療機器にも求められており、医療機器の審査に多大な時間を要していることも問題である。

現在、米国ではインディアナ大学の高エネルギー陽子線治療施設が治療を開始し、MDアンダーソンがんセンター、フロリダ大学でも建設中である。アジアにおいても中国で稼働が開始され、韓国の国立がんセンターで準備中であり、急速に医療専用装置が拡がりつつある。

国内でも自治体や大学で関心を寄せているところは多いが、国内での普及を考えると、患者費用負担以外にもいくつかクリアすべき課題がある。第一として高額な初期投資がネックとなっているので、装置の低コスト化が必要である。第二には医学物理士、診療放射線技師、そして放射線腫瘍医などの人材育成が急務である。幸い、現在の粒子線治療施設にはすべて医学物理士が正職員として採用されているが、これからの施設では人材の確保が難しくなることが予想される。第三に、国内の適正配置を考えるべきである。現在は各自治体や大学の思惑だ

けが先行しているのので、学会や国が指針を出す必要がある。第四には情報である。放射線腫瘍医以外の臨床医は、たとえばがん専門医であっても粒子線治療についてあまりに無知である。五番目としてすでに記した臨床研究の推進。六番目に、いまだ開発的要素の存在する治療法なので、予算面も含めて研究開発の基盤を整備する必要がある。

最終的には他のさまざまな治療法〔リニアックによるIMRTや定位放射線治療、ガンマナイフ、IVR(interventional radiology)、低侵襲手術など〕と費用-効果関係も含めて論じられねばならないが、この点に関しては粒子線治療施設がある程度普及した後に行われるべきであろう。

文 献

- 1) 荻野 尚：陽子線治療。血液・腫瘍科 36；453, 1998
- 2) 松崎靖司, 千葉俊也, 田中直見, 他：高度進行肝癌に対する放射線治療—肝細胞癌における陽子線照射療法の適応と展望。外科治療 77；171-178, 1997
- 3) Kawashima, M., Furuse, J., Nishio, T., et al. : Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. J. Clin. Oncol. 23；1839-1846, 2005
- 4) Suit, H. and Urie, M. : Proton beams in radiation therapy. J. Nat. Cancer Inst. 84；155-164, 1992
- 5) 西村英輝, 荻野 尚, 石倉 聡, 他：鼻腔・副鼻腔悪性腫瘍に対する陽子線治療の初期経験。日医放会誌 64(2)；S 225, 2004
- 6) Fitzek, M. M., Thornton, A. F., Varvares, M., et al. : Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy. Cancer 94；2623-2634, 2002
- 7) Mizoe, J. E., Tsujii, H., Kamada, T., et al. : Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck can-

cer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 60；358-364, 2004

- 8) Munzenrider, J. E. and Liebsch, N. J. : Proton therapy for tumors of skull base. Strahlenther Onkol. 175(Suppl. 2)；57-63, 1999
- 9) Shioyama, Y., Tokuyue, K., Okumura, T., et al. : Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small cell lung cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 56；7-13, 2003
- 10) Bush, D. A., Slater, J. D., Shin, B. B., et al. : Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. Chest 126；1198-1203, 2004
- 11) Nihei, K., Ogino, T., Ishikura, S., et al. : High dose proton beam therapy(PBT) for stage I non-small cell lung cancer(NSCLC). Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006(in press)
- 12) Miyamoto, T., Yamamoto, N., Nishimura, H., et al. : Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. Radiother. Oncol. 66；127-140, 2003
- 13) Shipley, W. U., Verhey, L. J., Munzenrider, J. E., et al. : Advanced prostate cancer : the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 32；3-12, 1995
- 14) Slater, J. D., Rossi, C. J., Yonemoto, L. T., et al. : Proton therapy for prostate cancer : The initial Loma Linda University experience. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 59；348-352, 2004
- 15) Brenner, D. J., Curtis, R. E., Hall, E. J., et al. : Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. Cancer 88；398-406, 2000

Summary

Particle Beam Therapy

Takashi Ogino*

Particle beam therapy(PBT) makes it possible to deliver a higher concentration of radiation to tumors by utilizing Bragg peak. Proton beams are easy to utilize

due to their identical biological characteristics with X-rays. Carbon-ion beams are expected to be effective for radio resistant tumors, due to their highly effective biological characteristics. PBT has a half century history, and more than 40,000 patients have been reported as having received treatments with particle beams worldwide. A historic change in this therapy occurred in the 1990s, when the Loma Linda University Medical Center began utilizing clinical procedures to become the first hospital in the world to utilize a medically dedicated proton therapy facility. Since then, similar hospital based medically dedicated facilities have been constructed. Results from around the world have shown the

therapeutic superiority of PBT over alternative treatment options for ocular melanoma, skull base sarcoma, head and neck cancer, lung cancer, esophageal cancer, hepatocellular carcinoma, and prostate cancer. PBT is expected to be further advanced both clinically and technologically.

Key words : particle beam therapy, protons, carbon ions, radiotherapy, neoplasms

**Division of Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan*

ご 案 内

第 15 回 日本癌病態治療研究会

当番世話人：生越喬二（東海大学消化器外科 教授）

会 期：平成 18 年 6 月 1 日（木）～6 月 2 日（金）

開催場所：京王プラザホテル（〒160-8330 東京都新宿区西新宿 2-2-1）

テーマ：『基礎から臨床への提言，臨床から基礎への提言』

問合せ先：第 15 回研究会事務局

〒259-1193 神奈川県伊勢原市望星台

東海大学消化器外科

第 15 回日本癌病態治療研究会 当番世話人 生越喬二

Tel : 0463-96-6163 FAX : 0463-96-4120

e-mail : ogoshi@q-life.org/jsct@q-life.org

Phase II Feasibility Study of High-Dose Radiotherapy for Prostate Cancer Using Proton Boost Therapy: First Clinical Trial of Proton Beam Therapy for Prostate Cancer in Japan

Keiji Nihei, Takashi Ogino, Satoshi Ishikura, Mitsuhiko Kawashima, Hideki Nishimura, Satoko Arahira and Masakatsu Onozawa

Radiation Oncology Division, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan

Received June 20, 2005; accepted October 10, 2005; published online November 28, 2005

Objective: To assess the feasibility of high-dose radiotherapy for prostate cancer using proton boost therapy following photon radiotherapy.

Methods: The primary endpoint was acute grade 3 or greater genitourinary (GU) and gastrointestinal (GI) toxicities. The study included patients with clinical stage T1-3N0M0 prostate cancer. Radiotherapy consisted of 50 Gy/25 fx photon irradiation to the prostate and the bilateral seminal vesicles followed by proton boost of 26 Gy_E/13 fx to the prostate alone. Hormonal therapy was allowed before and during the radiation therapy.

Results: Between January 2001 and January 2003, 30 patients were enrolled in this study. Acute grade 1/2 GU and GI toxicities were observed in 20/4 and 17/0 patients, respectively. With the median follow-up period of 30 months (range 20-45), late grade 1/2 GU and GI toxicities occurred in 2/3 and 8/3 patients, respectively. No grade 3 or greater acute or late toxicities were observed. All patients were alive, but six patients relapsed biochemically after 7-24 months.

Conclusions: Proton boost therapy following photon radiotherapy for prostate cancer is feasible. To evaluate the efficacy and safety of proton beam therapy, a multi-institutional phase II trial is in progress in Japan.

Key words: proton beam therapy – prostate cancer – clinical trial

INTRODUCTION

The age-adjusted prostate cancer incidence rate per 100 000 Japanese men has doubled during the last two decades from 9.8 to 19.9, and the incidence increases exponentially as age rises above 50 years. This is caused by more Westernized dietary habits, the advancing aging of society and the more widespread use of screening tests for prostate-specific antigen (PSA). It is also expected that the situation will continue to approach that of Western countries in the near future. The issue of how to manage this disease has thus become an important topic in Japan as well as in Western countries.

Previous reports have shown that there is a dose-response relationship in irradiating prostate cancer, and a higher dose >70 Gy is potentially beneficial for prostate cancer (1,2). However, other reports have revealed that, with conventional radiotherapy techniques, rectal complications increase drastically at >70 Gy (3,4). Several techniques to deliver higher doses

to the prostate have been developed and have become widespread, such as three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT), intensity-modulated radiotherapy (IMRT), charged particle therapy (heavy ion and proton) and brachytherapy. These techniques can allow good target dose coverage with a minimal dose to the surrounding normal tissue to improve tumor control with acceptable toxicity. To evaluate the efficacy and safety of high-dose irradiation for prostate cancer, dose escalation studies using 3D-CRT or IMRT were conducted by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and many institutions (5-11). Large series of brachytherapy or implantation of radioactive sources into the prostate are also reported, and there are ongoing RTOG trials using brachytherapy with or without external beam radiotherapy (12-16).

Charged particles have a physical depth-dose characteristic called the 'Bragg peak'. A single proton beam has a low entrance dose, a maximal dose at a user-defined depth and no exit dose. The 'Bragg peak' can be spread out and shaped to conform to the depth and volume of an irregular target. Proton beam therapy (PBT) can thus create an inherently three-dimensional conformal dose distribution without extra dose to the surrounding normal tissue compared with conformal photon radiotherapy (17).

For reprints and all correspondence: Keiji Nihei, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1, Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan.
E-mail: knihei@east.ncc.go.jp

In National Cancer Center Hospital East (NCCHE), proton facilities were introduced and applied to clinical use in 1998, and we started to conduct a feasibility study of proton boost therapy following photon therapy for prostate cancer in 2001. The purpose of this study was to assess the feasibility of high-dose radiotherapy for prostate cancer employing proton boost therapy following photon radiotherapy. The institutional review board reviewed and approved the trial protocol.

There were three reasons why we adopted the photon/proton combined treatment. First, we followed the experiences of Loma Linda University Medical Center (LLUMC) and Massachusetts General Hospital (MGH) who also used combination therapy at the beginning (18,19). Second, it was our first experience of using the proton beam for prostate cancer and the safety was not confirmed. Third, the proton machine was unfortunately unstable at the beginning and a longer schedule of proton treatment was considered to be impractical.

PATIENTS AND METHODS

ENDPOINTS

The primary endpoint was acute grade 3 or greater genitourinary (GU) and gastrointestinal (GI) toxicities. The secondary endpoints were to evaluate the other toxicities, the PSA-failure free survival and the overall survival.

Late toxicities are often regarded as an important issue after high-dose radiotherapy. Although the relationship between acute and late toxicities is not clear, we decided to use acute toxicities as the primary endpoint of the current study, so that safety of the treatment could be ensured as soon as possible. Late toxicity was also monitored afterwards and if severe late toxicity was observed, the study would be suspended for evaluation of the safety by the study committee.

Acute toxicities were evaluated by National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) ver2.0 within 90 days from the beginning of radiotherapy. Thereafter, late toxicities were evaluated by the RTOG/EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) late radiation morbidity scoring schema. PSA failure was defined using the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) consensus definition based on three consecutive PSA rises, and the date of the failure was backdated to the midpoint between the nadir and the first rise (20). The Kaplan-Meier method was used to evaluate the PSA-failure free survival and the overall survival. The base date for reckoning a period of time was the day on which the radiotherapy started.

PATIENT ELIGIBILITY CRITERIA

The eligibility criteria of this study were (i) pathologically proven adenocarcinoma; (ii) clinical stage T1-3N0M0 (1997UICC); (iii) performance status 0-2; (iv) no serious complications; (v) appropriate organ functions; (vi) no previous

history of pelvic radiotherapy; (vii) no previous surgery; and (viii) written informed consent. Hormonal therapy was allowed before and during the radiation therapy, but was stopped after the radiation therapy.

PRETREATMENT EVALUATION

To estimate the local disease extension and distant metastasis, all patients received physical examinations, bone scans, and pelvic CT and/or MRI. All biopsy slides were reviewed by institutional pathologists to confirm Gleason scores (GS) as a pathological grade. Pretreatment serum PSA values were obtained before both radiotherapy and hormonal therapy.

Initial PSA value and GS were not included in the eligibility criteria, because the primary endpoint was to assess the feasibility.

RADIATION THERAPY

Radiotherapy consisted of 50 Gy/25 fx photon irradiation to the prostate and the bilateral seminal vesicles followed by proton boost therapy of 26 Gy_E/13 fx to the prostate alone. The unit of 'Gy_E' means the photon equivalent dose calculated from the physical dose and the relative biological effectiveness (RBE). The RBE in our institution was defined as 1.1 from previous biological experiments (21).

In the photon treatment, the clinical target volume (CTV) was defined as the prostate and the bilateral seminal vesicles, and the planning target volume (PTV) was defined as the CTV plus 10 mm margins for interfraction prostate motion and set-up error in all directions and 5 mm was added to the PTV for penumbra margin. The photon beam was delivered by 240° arc dynamic conformal technique (Fig. 1a). The patient position was aligned with laser markers in the usual manner, and verification of patient positioning was performed at the beginning of the treatment and whenever necessary thereafter.

In the proton boost therapy, the CTV was defined as the prostate alone and the treated volume was defined as the CTV plus 5 mm margin for PTV margin in all directions, and 5 mm was added to the PTV for penumbra margin. Daily verification of patient positioning was performed by the image subtraction method using digital radiography (22). The daily actual images were compared orthogonally with the reference images and the subtracted images were adjusted so that the pelvic bone structure disappeared (Fig. 2). Since daily verification of patient positioning was performed, the PTV margin in the proton boost therapy took only the interfraction prostate motion into account. The proton beam was delivered by lateral opposed portals (Fig. 1b).

Although the eligibility criteria included patients from low-risk to high-risk, the same target volume definition was applied to all cases to assess the feasibility of the treatment. The dose-volume histograms (DVHs) of the rectum and the urinary bladder were all checked while planning each of the photon and the proton treatments, but no DVH constraints were used in the current study.

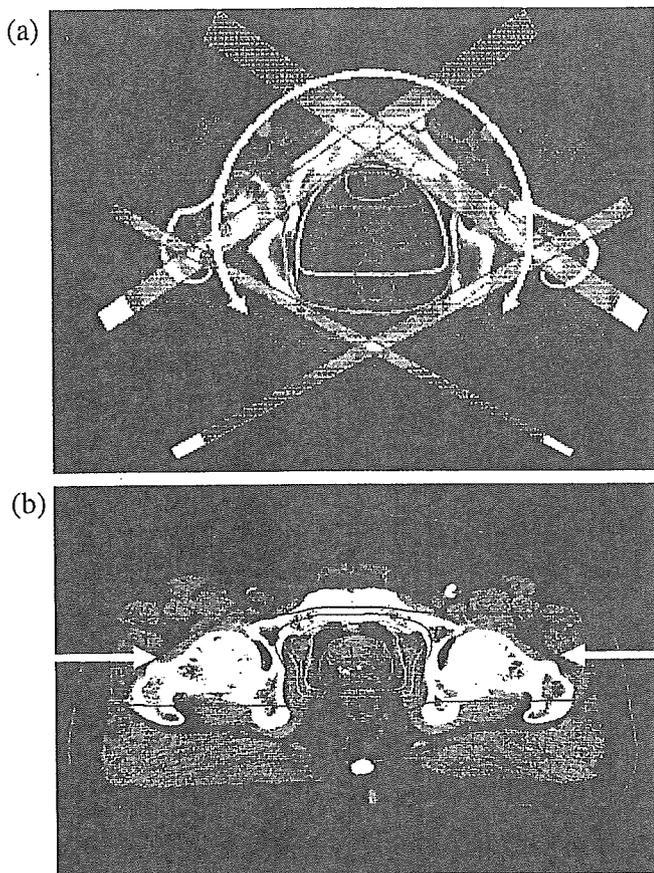


Figure 1. (a) Dose distribution of dynamic conformal photon therapy. (b) Dose distribution of proton boost therapy. Lateral opposed portals using proton beam can provide good dose coverage to the prostate and reduce the unnecessary irradiated volume of both the ventral and dorsal portion of the body. Isodose lines: orange, 105%; magenta, 100%; yellow, 95%; light green, 90%; light blue, 80%; light purple, 50%; purple, 20%. Red line shows the planning target volume.

To control rectum and bladder filling, all patients were instructed to urinate and drink half a liter of water 30 min before each treatment and were encouraged to have a regular bowel movement to empty their rectums. Both legs were fixed by a vacuum cushion in the supine position for patient immobilization. Using our way of patient positioning and rectal/bladder filling, we previously analysed the interfraction prostate motion and set-up error quantitatively (23) and confirmed that the PTV margin in the current study described above was necessary and sufficient.

FOLLOW-UP STUDY

All patients were seen by radiation oncologists once or twice a week during the radiation therapy to assess subjective symptoms including urinary frequency, urgency, retention, painful urination, rectal discomfort, diarrhea, anal pain, rectal bleeding and so on. After the completion of radiation therapy, subjective symptoms and biochemical data were followed up every 3 months during the first 2 years and every 6 months thereafter. Radiographic examinations and biopsy were not performed unless clinical disease progression was suspected.

SAMPLE SIZE

We determined <15% grade 3 GU/GI toxicities as acceptance of feasibility. Initially, 15 evaluable patients were to be accrued to assess the feasibility of this study. If no acute grade 3 or greater GU/GI toxicities were observed, the feasibility of this study would be approved and further 15 evaluable patients would be accrued to assess the efficacy. This would provide at least 90% confidence (0/15) that the true toxicity rate was <15%. However, if one grade 3 or greater GU/GI toxicity was observed, then an additional evaluable 10 patients would be accrued. If no further grade 3 or greater GU/GI toxicities were observed, the feasibility of this study would be approved and five evaluable patients would be accrued to assess the efficacy. This would provide at least 90% confidence (1/25) that the true toxicity rate was <15%. If two or more grade 3 or greater toxicities were observed in the first 15 patients, then accrual would be suspended and the events will be reviewed by the Assessment Committee of the study. This study design has a detection power of 73% when the true acute grade 3 or greater GU/GI toxicities are <10%. In total, 30 patients were to be accrued.

RESULTS

When the first 15 patients were followed up for 90 days from the beginning of the radiotherapy, no acute grade 3 or greater GU/GI toxicities occurred. Therefore, the feasibility of this study was approved and further 15 patients were accrued.

In total, 30 patients were enrolled in this study between January 2001 and January 2003. The patient and tumor characteristics (Table 1) were as follows: median age, 73 (range 54–87); T1c/T2a/T2b/T3a, 4/8/11/7; median initial PSA value, 19.2 (range 4.7–66.9); Gleason score 4–5/6/7/8–10, 4/15/8/3; and previous hormonal therapy Yes/No, 21/9. The median duration of hormonal therapy was 7 months, ranging from 1 to 23 months. Three prognostic risk groups were defined as follows: low-risk group, iPSA \leq 10, GS \leq 6 and T1-2; high-risk group, iPSA >20, GS \geq 8 or T3; and intermediate-risk group, all others except for the above. There were 5/11/14 patients in the low/intermediate/high-risk groups, respectively.

Acute grades 1 and 2 GU toxicities were observed in 20 and 4 patients, respectively. The four grade 2 cases were all urinary frequency and urgency. There were 17 grade 1 GI toxicities. No patient experienced grade 3 or greater acute toxicity (Table 2).

With a median follow-up period of 30 months (range 20–45), late grades 1 and 2 GU and GI toxicities occurred in 2 and 3, and 8 and 3 patients, respectively. The three grade 2 GU toxicities were two urinary frequency and one gross hematuria, and the three grade 2 GI toxicities were all rectal bleeding (Table 3). No patient experienced grade 3 or greater late toxicity. In 10 patients who experienced grade 1 or 2 rectal bleeding, the events occurred at 8–17 months with a median of 14 months after the radiation therapy.

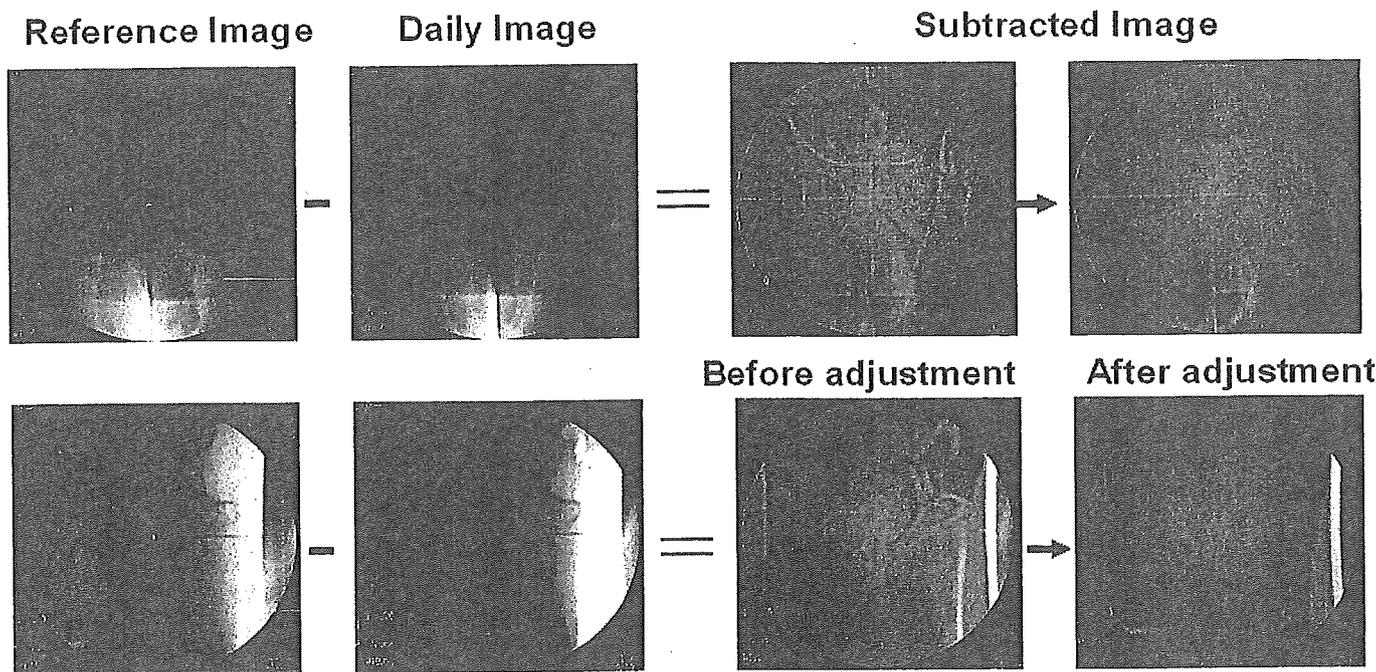


Figure 2. Image subtraction method for verification of patient positioning.

Table 1. Patient and tumor characteristics (n = 30)

Median age (range) (years)	73 (54-87)
Clinical T category (UICC 1997)	
T1c	4
T2a	8
T2b	11
T3a	7
Initial PSA	
Median (range) (ng/ml)	19.2 (4.7-66.9)
≤10	10
>10, ≤20	9
>20	11
Gleason score	
4-5	4
6	15
7	8
8-10	3
Previous hormonal therapy	
Yes/no	21/9
Duration (range) (months)	7 (1-23)
Prognostic risk group	
Low-risk	5
Intermediate-risk	11
High-risk	14

Between those who received hormonal therapy and those who did not, there was no difference in the acute toxicities, but the latter group experienced more late toxicities (5/9, 55%) than the former (9/21, 43%). One patient who

Table 2. Acute genitourinary and gastrointestinal toxicities

	Grade		
	0	1	2
Genitourinary	6	20	4
Frequency/urgency	8	18	4
Urinary retention	23	7	0
Painful urination	25	5	0
Hematuria	27	3	0
Gastrointestinal	13	17	0
Proctitis	23	7	0
Rectal bleeding	28	2	0
Proctalgia	20	10	0

had previously received transurethral resection of the prostate did not suffer any late toxicity at 20 months after the radiotherapy.

All patients were alive, but six patients relapsed biochemically after 7-24 months. The PSA-failure free survivals for all patients are shown in Fig. 3. The PSA-failure free survivals at 1 year and 2 years were 93% (95% confidence interval (CI) = 84-100%) and 77% (95% CI = 63-94%), respectively, by ASTRO definition.

DISCUSSIONS

HIGH-DOSE RADIOTHERAPY FOR PROSTATE CANCER

The dose-response relationship in irradiating prostate cancer was demonstrated by Patterns of Care Study and other institutional studies in the 1980s (1,2). A higher local

Table 3. Late genitourinary and gastrointestinal toxicities

	Grade		
	0	1	2
Genitourinary	25	2	3
Frequency/urgency	28	0	2
Urinary retention	30	0	0
Painful urination	29	1	0
Hematuria	28	1	1
Gastrointestinal	19	8	3
Proctitis	27	3	0
Rectal bleeding	20	7	3
Proctalgia	30	0	0

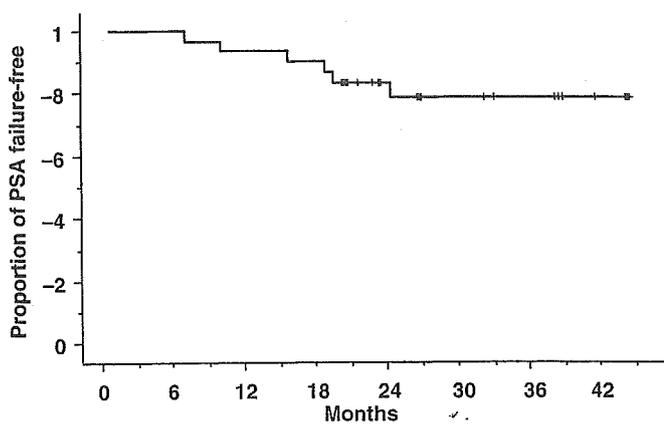


Figure 3. PSA-failure free survival for all patients.

control rate was obtained as the radiation dose to the prostate increased to >70 Gy. Regarding toxicity it was also reported that serious complications drastically increased when using doses >70 Gy, if the conventional radiation technique was used (3,4). As computed radiography and radiotherapy devices developed, more precise radiotherapy techniques were put into clinical use, such as 3D-CRT, IMRT, particle therapy and brachytherapy. These techniques can allow good target dose coverage with a minimal dose to the surrounding normal tissue when performing high-dose radiotherapy for prostate cancer.

Many institutions have tried to conduct high-dose external beam radiotherapy with >70 Gy for prostate cancer using 3D-CRT or IMRT (5–8). They reported satisfactory clinical outcomes of high-dose radiotherapy for prostate cancer, including both efficacies and morbidities, but these single institutional data cannot confirm the usefulness of high-dose radiotherapy as a standard treatment for prostate cancer. To evaluate the safety and to determine the recommendable dose of high-dose radiotherapy, RTOG started to conduct a dose escalation study (RTOG 9406) using 3D-CRT (9–11). The patient accrual has finished and the safety of high-dose 3D-CRT will be confirmed. There are several large series treating patients with localized prostate cancer by using permanent implant brachytherapy with or without external beam

radiotherapy for >10 years (14–16). To confirm these retrospective data, RTOG also started to conduct prospective studies of permanent implant brachytherapy with or without external beam radiotherapy.

Until now, there have been two phase III studies with final results, comparing high-dose with standard-dose radiotherapy for prostate cancer. One was conducted by MGH using proton boost therapy (24), and the other was conducted by MD Anderson Cancer Center using 3D-CRT (25). In the MGH trial, patients with T3-T4NX/N0-2 prostate cancer received 67.2 Gy by photon radiotherapy or 75.6 Gy by photon/proton combined therapy. There was no significant difference between the two groups in any survival outcome. In the MD Anderson trial, 305 patients with T1–T3 prostate cancer were randomized to receive a standard-dose of 70 Gy or a high-dose of 78 Gy. The freedom from failure rate at 6 years in the high-dose group (74%) was significantly better than that in the standard-dose group (64%). To assess the efficacy of high-dose radiotherapy in a multi-institutional setting, RTOG is now conducting a phase III study comparing a high-dose of 82.28 Gy with a standard-dose of 72.93 Gy for prostate cancer.

Thus although there are many promising outcomes and wide experiences of high-dose radiotherapy for prostate cancer, the topic remains under investigation and the optimal dose for each risk group has not been established.

PBT FOR PROSTATE CANCER

PBT for prostate cancer started at MGH in the 1970s (18). In the phase III trial previously described, there was no significant difference in survival outcomes between high-dose and standard-dose groups (24). At LLUMC, >1200 patients with prostate cancer were treated by PBT. They used photon radiotherapy to the pelvis at 45 Gy followed by proton boost to the prostate at 30 Gy for high-risk patients, and PBT alone with a total dose of 74 Gy for low-risk patients. The overall 5 year and 8 year actuarial biochemical disease-free survival rates were 75 and 73%, respectively (26,27). MGH and LLUMC cooperatively completed the phase III trial using proton boost therapy following photon radiotherapy, which randomized patients with early prostate cancer to receive a dose of 70.2 or 79.2 Gy. They are now conducting another dose escalation phase I/II study using >80 Gy of PBT alone.

In Japan, PBT was first used at Tsukuba University in 1985. They experienced PBT with 14 prostate cancer patients, but the evaluation was performed retrospectively and this cannot be considered as an establishment of policy for PBT for prostate cancer in Japan. In NCCHE, PBT was applied to clinical use in 1998, and the present study for prostate cancer started in 2001. Owing to the small number of patients and short duration of follow-up, the effectiveness of PBT for prostate cancer should not be assessed from the current study. However, because no patient experienced any grade 3 or greater toxicities, the feasibility of the proton boost therapy following photon radiotherapy was confirmed.

DOSE DISTRIBUTION AND TOXICITIES

We analysed the rectal DVHs using the current study cohort. The rectal DVHs in the photon/proton combined therapy (the current study) were compared with those produced by planning in PBT alone. Figure 4 shows the apparent advantage of the rectal DVHs using PBT alone compared with those using photon/proton combined treatment (28). In that study, the rectal DVH using PBT alone was much superior to the DVH constraints of 3D-CRT and just comparable to those of IMRT introduced by other institutions and clinical trials.

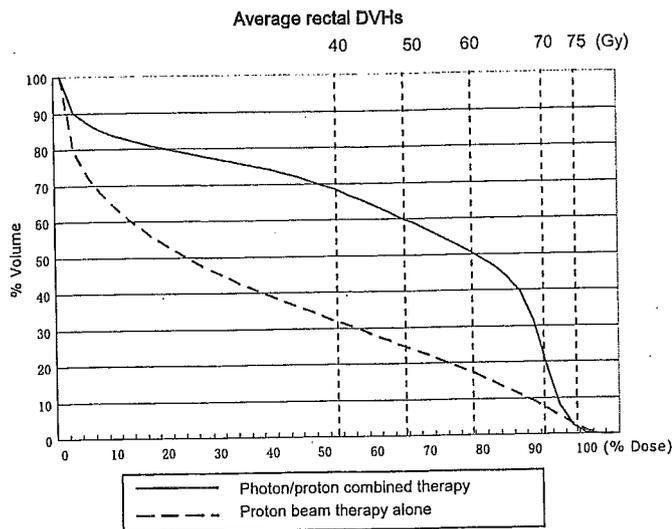


Figure 4. Comparison of average rectal DVHs between photon/proton combined therapy and proton therapy alone.

Comparison of late GI toxicities between other series of external radiation therapy is shown in Table 4. The frequency of late grades 2 and 3 GI toxicities in RTOG 9406 (11) was less than that of other reports, but this was probably owing to the lower total doses with a smaller fraction size of 1.8 Gy rather than 2.0 Gy. LLUMC reported 21% late grade 2 GI toxicities in patients who received photon/proton combined therapy or PBT alone (27). Because they considered isolated rectal bleeding (grade 1) and transfusion (grade 3) as grade 2, the true frequency of late grade 2 GI toxicities was supposed to be <21%. Table 4 shows that the frequency of grades 1 and 2 late rectal toxicities in the current study was comparable to that of other reports using high-dose external beam radiotherapy.

As the RTOG 9406 study reported, severe late toxicities (grade 3) significantly decreased using 3D-CRT compared with those observed in historical studies using conventional radiotherapy. However, moderate late toxicities (grade 1/2) were unexpectedly increased by high-dose radiotherapy using 3D-CRT (11). Grades 1 and 2 toxicities are not severe but have a significant impact on a patients' quality of life, so it becomes a matter of great importance how we can reduce both severe and moderate late toxicities. As shown in Table 4, Memorial Sloan Kettering Cancer Center reported reduced actuarial incidences of moderate toxicities (grade 2) by using IMRT, even with a higher dose level (6). As described above, because PBT alone can produce rectal DVH just as well as IMRT, it is expected that not only grade 3 but grade 1/2 toxicities can be reduced by using PBT alone, at least to the same extent as when using IMRT. And the discussion thus far about rectal toxicities can also be applied to GU and other toxicities.

Table 4. Comparison of late gastrointestinal toxicities between other reports

Institution/study (reference no.)	Dose (Gy)	Radiation technique	Grade			Years
			1	2	3	
MSKCC phase I/II (5,6)	64.8-81	3D-CRT	16%	10%	1%	5
	75.6-81	3D-CRT	-	14%	-	5
	81	3D-CRT	-	12%	2%	3
	81	IMRT	-	2%	0.5%	3
MDACC phase III (8)	78	3D-CRT	28%	19%	7%	6
				23% (grade 2/3)		2
	70	3D-CRT	36%	11%	1%	6
RTOG 94-06 (9,10)	68.4	3D-CRT	-	9% (grade 2/3)		3.1
	73.8	3D-CRT	-	9% (grade 2/3)		2.2
	79.2	3D-CRT	24%	8% (grade 2/3)		3.1-3.6
LLUMC (27)	74-75	Photon/proton and proton alone	-	21%	-	3
The current study	76	Photon/proton	27%	10%	0%	2.5

MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MDACC, MD Anderson Cancer Center; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; LLUMC, Loma Linda University Medical Center.