

疫学 発見 診断 治療

— 非小細胞肺癌

肺野末梢型孤立性肺腫瘍に対する 定位放射線治療の現況と展望 (臨床試験)

はじめに

近年、肺門や縦隔リンパ節転移および遠隔転移を伴わない肺野末梢型孤立性肺腫瘍（T1N0M0, T2N0M0 原発性肺癌および転移性肺腫瘍）に対する定位放射線照射が実用化され、良好な初期成績が報告されてきている。ここでは、定位放射線治療の現況について紹介するとともに、今後の展望について概説する。

まず、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1~2 mm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ってきた^{1,2)}。しかし脳腫瘍と異なって体幹部腫瘍に定位放射線照射を行う上で大きな課題となるのは、体動や呼吸性移動による腫瘍の動きの制限である。これがなぜ重要かという、肺がんに対する放射線治療で最も懸念される放射線肺臓炎が、その照射体積と強く相関するからである。つまり照射体積が通常は両側肺体積の1/4以下なら重症の放射線肺臓炎の発生確率は1~4%以下である。そして定位放射線照射の対象となる腫瘍は通常5 cm直径以内である。仮に直径3 cmの腫瘍に対してマージンが0 mmなら照射対象となる体積であるPlanning target volume（以下PTV）は14 ccであり、両側肺の体積の1%以下である。しかし5 mmのマージンを全方向につけると4 cm径となりPTVが33 ccになり、もし1 cmマージンをとれば5 cm径なら65 cc, 2 cmマージンで6 cm径なら113 ccと、実に5 mmのマージンごとにPTVが倍増してゆくからである。またもう一方で、定位放射線照射は通常3~5回の小分割回数で行われるために1回の照射における位置のずれが、局所再発に直結する可能性があるからである。

そのために、体幹部腫瘍に対する定位放射線照射においては、正確な患者固定法および呼吸調整法と毎回の治療前の照射野照合法の確立が非常に重要となる。

①…定位放射線照射の実際

以下に、定位放射線照射における実際について、その固定法、呼吸調整法、ターゲット決定法、治療計画法、治療前照合法とに分けて概説する。

1 || 体幹の固定法について

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砲スチロールの固定具と定位放射線照射用マーカーとを使用したものである。フレーム内に体軸方向の座標を示すマーカーが埋没され、フレームの上部には、体軸に垂直な方向の座標をもったアーチを装備している。

われわれが用いた固定具は、スウェーデンのカロリンスカ研究所で開発されたELEKTA社製の

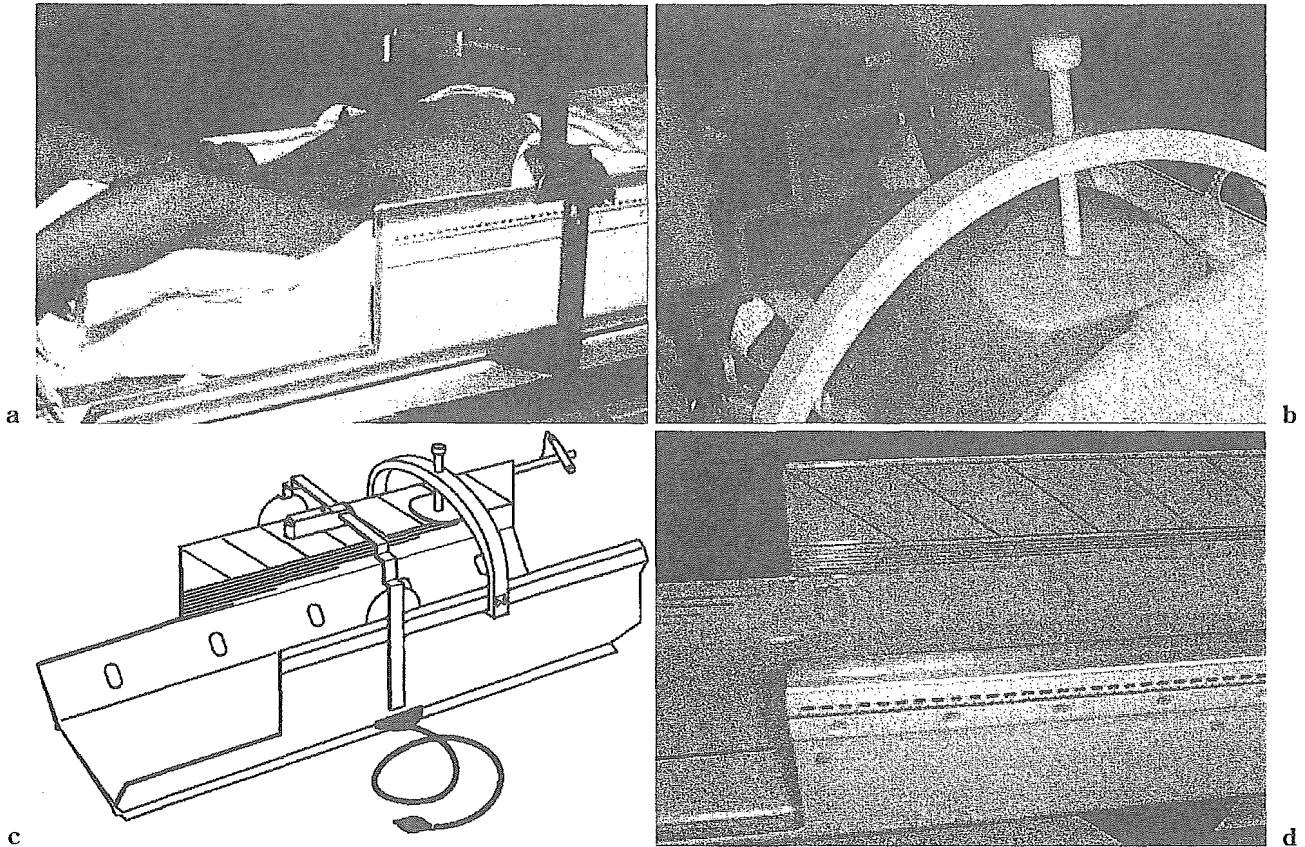


図1 体幹部固定器具の1例

体幹部定位放射線照射用固定具内に患者を固定し、患者の上腹部を呼吸抑制圧迫板で圧迫し、腫瘍の呼吸性移動を抑制している。a：両腕を上げて患者の体位の固定を行う。b：横隔膜（上腹部）を圧迫し、腫瘍の呼吸性移動を減らす。c：フレームの構造図。d：フレームに三次元座標が見られる。

Stereotactic Body Frame である（図1）³⁾。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泡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、そして定位放射線照射を行う部位近傍に固定する金属製のアーチで、体軸設定のためと照射時のアイソセンター設定目的に兼用する定位放射線照射用アーチからなる。

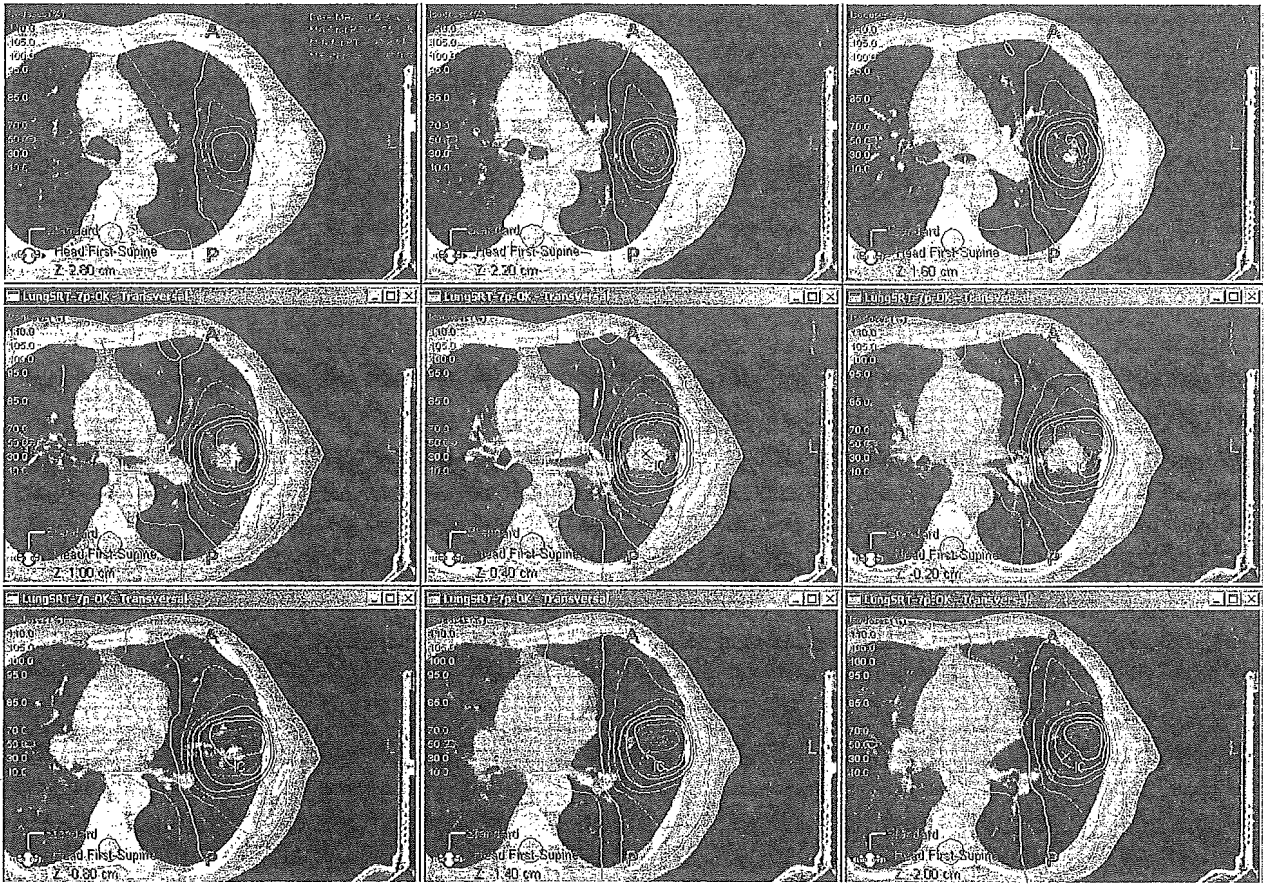
われわれは毎回の治療前に照射の再現性確認目的で、正面と側面のリニアックグラフィーを撮像して、治療計画時のシミュレーションフィルムとの体位の再現性を再確認した。その結果、現在までの経験では90%以上の症例で直線距離で5mm以内の体位変動に抑制可能であった。

2 || 呼吸調整法

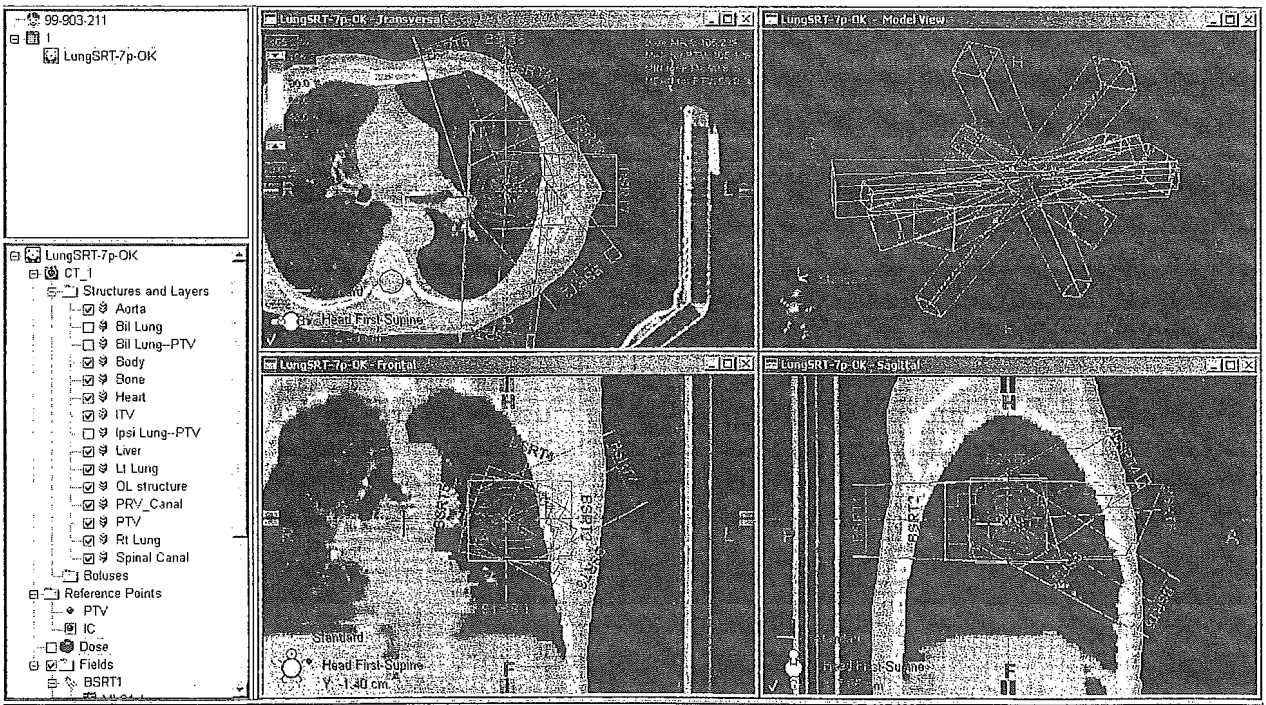
肺腫瘍においては、腫瘍の呼吸性移動を無視するわけにはゆかない。

患者の呼吸移動に対応した照射法として、大きく分けて、息止め法、呼吸制限法（圧迫ないし、酸素吸入）、患者呼吸同期法がある。これらのいずれかの方法によって腫瘍の呼吸性移動（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。

息止め法とは、患者に音声による合図で呼吸を一時的に停止させて、その間に照射することを繰り返す音声同期間歇照射法であり、患者息止め法に属す。Active Breathing Control (ABC) は、John Wong らによって、強制的に患者呼吸を停止させてその間のみ間欠的に照射するもので、一種の固定具であるとも考えら



a



b

Group	Field ID	Technique	Machine/Energy	Weight	Scale	Gantry Rin [deg]	Coll Rin [deg]	Couch Rin [deg]	Wedge	Field X [cm]	X1 [cm]	X2 [cm]	Field Y [cm]	Y1 [cm]	Y2 [cm]	X [cm]	Y [cm]	Z [cm]	SSD [cm]	MU	Ref. D [cGy]
<input checked="" type="checkbox"/>	BSRT1	STATIC-I	2300CD - 6X	1.000	VAR_IEC	185.0	0.0	0.0	None	6.5	+3.5	+2.9	6.2	+3.2	+3.0	7.9	-1.4	0.4	90.1	209	236.2
<input checked="" type="checkbox"/>	BSRT2	STATIC-I	2300CD - 6X	1.000	VAR_IEC	140.0	0.0	0.0	None	7.2	+3.9	+3.2	6.2	+3.3	+3.0	7.9	-1.4	0.4	92.5	213	229.1
<input checked="" type="checkbox"/>	BSRT3	STATIC-I	2300CD - 6X	1.000	VAR_IEC	60.0	0.0	330.0	None	5.8	+2.9	+3.0	5.9	+2.9	+3.0	7.9	-1.4	0.4	93.1	206	217.5
<input checked="" type="checkbox"/>	BSRT4	STATIC-I	2300CD - 6X	1.000	VAR_IEC	30.0	0.0	70.0	None	6.5	+3.5	+3.0	6.7	+4.0	+2.7	7.9	-1.4	0.4	91.1	206	227.6
<input checked="" type="checkbox"/>	BSRT5	STATIC-I	2300CD - 6X	1.000	VAR_IEC	340.0	0.0	350.0	None	7.1	+3.0	+4.1	6.2	+3.2	+3.0	7.9	-1.4	0.4	88.5	204	239.6
<input checked="" type="checkbox"/>	BSRT6	STATIC-I	2300CD - 6X	1.000	VAR_IEC	330.0	0.0	90.0	None	5.8	+2.9	+2.9	6.6	+3.7	+2.9	7.9	-1.4	0.4	88.2	209	244.9
<input checked="" type="checkbox"/>	BSRT7	STATIC-I	2300CD - 6X	1.000	VAR_IEC	60.0	0.0	75.0	None	6.9	+3.0	+2.9	6.8	+3.9	+3.0	7.9	-1.4	0.4	91.6	207	248.9

図2 肺がんに対する定位放射線照射の治療計画の1例
腫瘍に集中するような6門のNon-coplanarビームでの多門照射を立案している。

a: axial view. b: 3D view

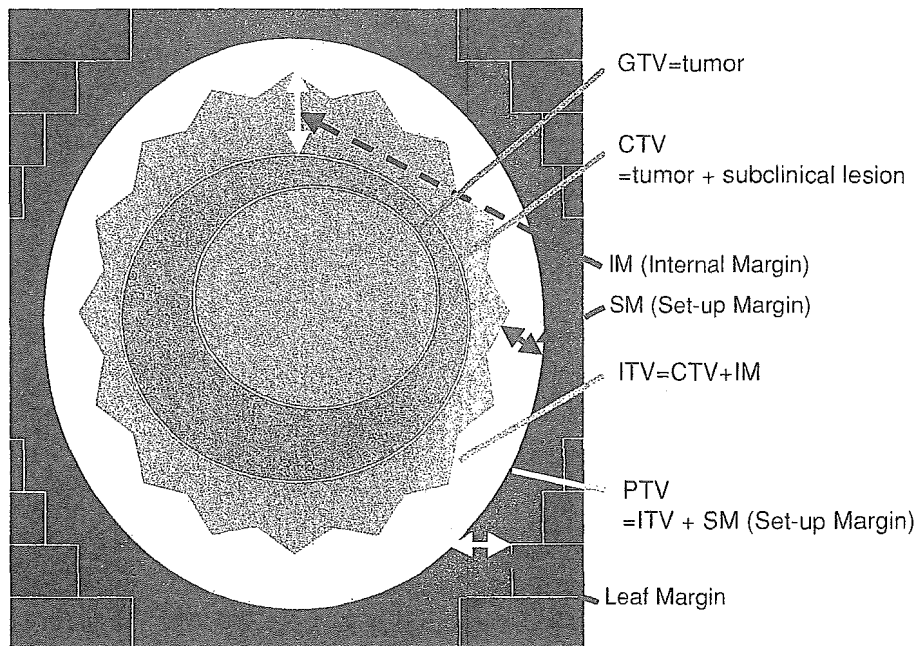


図3 放射線治療におけるターゲットの設定 (ICRU62 参照)

GTV: Gross tumor volume ; 肉眼的腫瘍体積, **CTV:** Clinical target volume ; 臨床標的体積, **ITV:** Internal target volume ; 内的標的体積, **PTV:** Planning target volume ; 計画標的体積, **IM:** Internal margin ; 体内臓器移動マージン, **SM:** Setup margin ; セットアップマージン, **Leaf margin :** マルチリーフコリメータを設定するためのマージン.

れる。これらの患者息止め法は、理論上は ITV を最小限に減らして、照射容積も最小限に設定可能となる。現在、東北大学や山梨大学⁴⁾で行われている方法である。

現在のわれわれのシステムでは、板状の固定具で季肋部を圧迫することによって、患者の大きな横隔膜の動きを抑制する呼吸制限法を用いていることになる(図1)。われわれも、X線透視下で腫瘍の動きを確認し、8 mm 以上の動きがあれば抑制することになっている。その結果、呼吸抑制前に 8~20 mm (平均 12.3 mm) の腫瘍の動きが見られたが、抑制後は 2~11 mm (平均 7 mm) となり有意に ($p=0.0002$) 抑制可能であった⁵⁾。

他方では患者に自由に呼吸をさせて、それに照射装置を同期させる呼吸同期法が開発されている。具体的には、患者の胸壁にセンサーを付着させたり、腫瘍内に金マーカーを刺入⁶⁾したりして患者呼吸を感知しながら照射する方法も開発されている。

現在までに国内では世界に先駆けて複数の呼吸同期関連装置が開発され、また同期装置を製作するメーカーも存在するが、残念ながら放射線治療目的では薬事未承認である。

3 || ターゲット決定法

高精度治療計画においては、通常 3~5 mm 間隔で撮像された CT 画像を用いて、放射線治療医が GTV, CTV ないし ITV およびリスク臓器の輪郭を入力する(図3)。この CT 撮像条件については上記の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 秒以上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 scan time CT 撮像法が用いられる。これらの CT 撮影法によってターゲット定義が異なることに注意が必要である。もちろん ITV の周囲に一定の setup margin を含めて PTV を設定することと、その周囲に一定の MLC マージンが必要なことは周知の事実である。

表1 主な施設の照射線量と治療成績

発表者	文献	発表年	症例数	総線量/分割回数	平均観察期間	局所制御率
Arimoto	10	1998	24	60 Gy/8回	24月	92%
Uematsu	8	2001	50	50~60 Gy/5回	36月	94%
Nagata	7	2002	33	48 Gy/4回	19月	96%
Onimaru	9	2003	57	48~60 Gy/8回	18月	88%

4 || 治療計画法

ターゲット決定後に、Beam's eye view や Room's eye view などの再構成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。Non-coplanar 三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。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以上照射肺容積(V20)の縮小(<15%)である。われわれは通常のaxial方向からの照射に加えて、数門の20~40度ベッド角度を回転させた照射を含めて、合計6~8門の三次元照射を行うことによって、この条件を実現している。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は必須である。ただ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。

5 || 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。われわれ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した。その結果毎回の治療前照合によって、通常2~3 mm 以内の誤差範囲で照射を行うことが可能であった。JCOG0403 多施設共同臨床試験ではこれらの setup error を5 mm とすることを必須条件としている。また、これらの治療前位置照合を目的として CT を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。

②…定位放射線照射の臨床成績と合併症

1 || 治療成績

現在までに、われわれは1回線量12 Gyを4回照射することによって、I期(T1~2N0M0)症例を中心に、96%の局所非再発制御率を報告している。

これらの非常に高い局所制御率については、われわれの採用している1回線量12 Gy×4回(京都大)⁷⁾の他に、1回線量10~12 Gy×5~6回(防衛医大)⁸⁾、1回線量7.5 Gy×8回(北見日赤, 北大)^{9,10)}、1回線量15 Gy×3回(東北大)などの異なった分割照射法によっても、局所制御率は88~96%と大きな差はないようである(表1)。これらの異なった照射分割法については、LQ (Linear quadratic) model を用いた計算法が外挿されることが多く、腫瘍の α/β 比を仮に10とすると12 Gy×4回の照射線量が2 Gy分割の88 Gy相当となる。

大西らは国内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、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¹¹⁾。

欧米よりは、ドイツの Wulf やアメリカの Timmermann らの報告が見られるが、海外からの報告症例数はいまだ少ない。

2 || 正常組織の合併症

またわれわれの治療計画に基づく 20 Gy 以上の照射容積 (V20) は 0.3~11.6% である。そ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% であった。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。従来より放射線肺臓炎については、背景となる呼吸器疾患によっても大きな影響を受けるが、Graham らの提唱した 20 Gy 以上の肺照射体積 (V20) が 25% 以内なら放射線肺臓炎のリスクは 4% 以下と、十分に低いものとされていた。定位放射線照射においては、1 回線量が大きいためこれらの基準が当てはまるのかどうかは懸念されているが、現在までの臨床結果では概ね 3~4 cm 以内の腫瘍を対象とする限り、照射される正常肺の容積も許容範囲内のものである。もちろんこれより大きい腫瘍を治療したり、呼吸機能の不良な症例を治療する場合は、注意が必要であろう。

また肺以外の合併症として、縦隔近傍の腫瘍には特に注意が必要である。つまり現在までに、外国よりは致死的な肺動脈出血の報告や、国内でも致死的な食道潰瘍の報告があるので、縦隔臓器 (心臓・大血管、気管、食道、等) の領域に照射が不可避な肺門部肺癌の場合への適応は慎重にならざるをえない。

3 || Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0403 臨床試験

2004 年 7 月より、JCOG0403「T1N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療第 II 相臨床試験」として、国内 16 施設 (北海道大学、札幌医科大学、東北大学、東京大学、日本大学、慶應義塾大学、東京女子医大、癌研究会附属病院、都立駒込病院、北里大学、山梨大学、神戸先端医療センター、天理よろづ相談所、広島大学、九州大学) において多施設共同臨床試験が開始された。この試験の目的は、T1N0M0 非小細胞肺癌に対する標準手術可能 (拒否) 例、標準手術不能例それぞれに対する体幹部定位放射線照射の有効性と安全性を評価するものである。つまり標準手術不能例に対しては従来の 1 日 2 Gy で合計 60~70 Gy の通常放射線治療に置き換わる標準的治療となるか?、また手術可能 (手術拒否例) では、手術と比肩するような臨床成績が得られるかどうかの探索的目的で行うものである。プライマリーエンドポイントは 3 年生存率で、セカンダリーエンドポイントとして全生存率、無増悪生存期間、再発形式、有害事象、等を検討する。治療方法は、1 日 1 回 12 Gy で週 3~4 回の計 4 回で総線量 48 Gy とし、総治療期間が 4~8 日以内とするようにした。3 年間で 165 例の症例集積予定である。またこの試験の特徴は、参加施設における放射線治療精度管理を徹底していることである。参加施設における固定精度、照射線量精度についての品質保証を JCOG 放射線治療品質保証センターが管理している。この臨床試験による定位放射線照射の有効性と安全性との証明が期待されている。

おわりに

現在までの体幹部腫瘍に対する定位放射線照射の初期報告を通じて、体幹部腫瘍に対する定位放射線照射について概説した。最適な体幹部の固定法、呼吸移動に対する対処法、最適な定位放射線照射分割法などについては解決すべき問題点があるが、高い局所制御率を持つ安全な放射線治療法と考えられている。平成 16 年 4 月よりは体幹部定位放射線照射は健保収載された。その対象疾患は 5 cm 以内のリンパ、遠隔転移のない原発性肺癌、3 箇所以内の他臓器転移のない転移性肺癌、その他原発性肝癌、転移性肝癌、脊髄動静脈奇形である。今後もより最適な体幹部定位放射線照射の実現に向けて種々の検討が望まれる。

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) Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T, Tanaka S, Sano N, Aikawa Y, Tateda Y, 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. *IJROBP* **56**: 14-20, 2003
- 5) 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
- 6) Shirato H, Shimizu T, Shimizu S: Real-time tumor tracking radiotherapy. *Lancet* **353**: 1331-1332, 1999
- 7) Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, Mizowaki T, Takayama K, Kokubo M, et al: Clinical outcomes of 3-D conformal hypofractionated single high dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **52**: 1041-1046, 2002
- 8) Uematsu M, Shioda A, Suda A, Fukui T, Ozeki Y, Hama Y, Wong JR, Kusano S: 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
- 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. CAR'98 Computer assisted radiology and surgery, edited by HU, Lemke Elsevier, Tokyo, 1998
- 11) Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, Yamashita T, Niibe Y, Karasawa K, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T, Hirokawa Y, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Hara R, Itami J, Yamada K: Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for Stage I nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* **101**: 1623-1631, 2004

(永田 靖・高山賢二・松尾幸憲・則久佳毅・溝脇尚志・
坂本隆吏・坂本匡人・矢野慎輔・平岡真寛)

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
白土博樹 永田 靖 小久保雅樹
高山賢二 館岡邦彦 矢野慎輔

後援 先進的高精度三次元放射線治療による
予後改善に関する研究班
(班長 平岡真寛)

中外医学社

執筆者（執筆順）

平岡真寛	京都大学医学部放射線科
白土博樹	北海道大学医学部放射線科
大西洋	山梨大学医学部放射線科
五味光太郎	癌研有明病院放射線治療科
小久保雅樹	先端医療センター映像医療研究部
永田靖	京都大学医学部放射線科
高山賢二	京都大学医学部放射線科
鈴木実	原子炉実験所附属粒子線腫瘍学研究センター
羽生裕二	東京女子医科大学放射線腫瘍部
高井良尋	東北大学医学部保健学科
唐澤克之	東京都立駒込病院放射線科
石倉聡	国立がんセンター東病院放射線部
木村智樹	香川大学医学部放射線科
青山裕一	名古屋大学附属病院放射線部
佐々木潤一	大阪成人病センター放射線治療科
池田剛	国立がんセンター東病院放射線部
遠山尚紀	千葉県立がんセンター放射線治療部
遠藤裕二	日本大学附属板橋病院中央放射線部
矢野慎輔	京都大学附属病院放射線部
橋本竹雄	癌研有明病院放射線治療科
河野良介	国立がんセンター東病院放射線部
森慎一郎	放射線医学総合研究所重粒子医科学センター医学物理学部
橘昌幸	九州大学附属病院放射線部
山下幹子	先端医療センター映像医療研究部
舘岡邦彦	札幌医科大学附属病院放射線部
佐野尚樹	山梨大学附属病院放射線部
大山正哉	国立がんセンター東病院放射線部
藤田勝久	北海道大学附属病院放射線部
成田雄一郎	京都大学医学部医学物理部
川守田龍	天理よろず相談所病院放射線部
西尾禎治	国立がんセンター東病院放射線部
黒岡将彦	名古屋大学附属病院放射線部
荒木不次男	熊本大学医療技術短期大学部診療放射線技術学科
水野秀之	放射線医学総合研究所重粒子医科学センター医学物理学部
高橋豊	癌研有明病院放射線治療科
南部秀和	近畿大学附属奈良病院放射線部
吉浦隆雄	産業医科大学病院放射線部
後藤紳一	株式会社 HiArt
渡辺良晴	北海道大学附属病院放射線部
上前峰子	北海道大学附属病院放射線部
小宮山貴史	甲府市立病院放射線科
青木真一	山梨大学医学部放射線科
栗山健吾	山梨県立中央病院放射線科

目次

1. 概説

- Q1 体幹部定位放射線治療はどのように定義されますか？2
- Q2 体幹部定位照射の背景・治療成績を教えてください5
- Q3 体幹部定位放射線照射の対象疾患，禁忌を教えてください10
- Q4 体幹部定位放射線治療の保険適応について教えてください13
- Q5 体幹部定位放射線照射において target は
どのように設定したらよいのでしょうか？15
- Q6 set-up margin と internal margin の理解の仕方について教えてください18
- Q7 体幹部定位照射に用いる照射線量・分割法はどうすればいいのでしょうか？21
- Q8 体幹部定位放射線治療におけるリスク臓器と線量制限について教えてください23
- Q9 治療計画と照射時の主な基本的注意点にはどのようなものがありますか？26
- Q10 治療後の画像変化の特徴について教えてください30
- Q11 肺定位放射線治療後の経過観察の仕方について教えてください31
- Q12 品質管理 (QC) ・品質保証 (QA) とは何ですか？33

2. 方法

- Q13 どのような方法で照射すれば体幹部定位放射線照射といえるのですか？36
- Q14 体幹部定位放射線治療で定義される「照射中心の固定精度」とは何ですか？38
- Q15 体幹部定位放射線照射の保険適応を満たすために必要な機器を教えてください41
- Q16 照射中心に対する患者の動きや臓器の体内移動を制限する装置には
どのようなものがありますか？42
- Q17 固定具を使用する際の注意点は何ですか？43
- Q18 固定精度測定の際のランドマークは何がよいですか？45
- Q19 体幹部定位放射線治療で用いられている固定具を教えてください46
- Q20 stereotactic body frame について教えてください49
- Q21 定位照射を行う際の呼吸状態の設定方法にはどのようなものがありますか？50
- Q22 治療計画における CT 撮像法と呼吸性移動のマージン (internal margin) の
取り方はどのようにしたらよいですか？51
- Q23 internal margin をできるだけ小さくすることはありますか？53
- Q24 呼吸停止や呼吸同期のタイミング検出方法としてどのような方法が
ありますか？55

Q25	市販されている呼吸量モニタリング装置を教えてください	57
Q26	internal margin において、呼吸性移動以外の臓器の位置移動については どのように対処すればよろしいですか？	58
Q27	照射中の体動（骨格の移動）についてはどうすればよろしいですか？	59
Q28	治療計画時・治療の呼吸位相の関係について注意点は？	60
Q29	自由呼吸下での呼吸性移動の制限方法はありますか？	61
Q30	呼吸同期のための、呼吸位相カーブを用いた呼吸性移動の解析と 利用法について教えてください	62
Q31	動体追跡照射と同期照射はどのように違うのでしょうか？	64
Q32	治療計画用 CT 撮影はコンベンショナルスキャンと スパイラルスキャンのどちらがよいか教えてください	65
Q33	治療計画用 CT 撮影時はシングルディテクタ CT と マルチディテクタ CT のどちらがよいか教えてください	66
Q34	治療計画用 CT 撮影時のスキャン時間・息止め方法について教えてください	67
Q35	治療計画用 CT 撮影時のスライス厚について教えてください	68
Q36	治療計画用 CT 撮影時の画像間隔について教えてください	69
Q37	治療計画用 CT 撮影時のスパイラルスキャンピッチについて教えてください	70
Q38	治療計画用 CT 撮影時の mA について教えてください	71
Q39	slow scan (long scan time) CT 撮影法について教えてください	72
Q40	定位照射に適切な照射エネルギーについて教えてください	73
Q41	体幹部定位照射をするための基本的なビーム設定について教えてください	74
Q42	アーク照射と固定多門照射の線量分布の違いや注意点はありますか？	78
Q43	D95, V20, HI, CI などの線量分布の評価指標の定義を教えてください	80
Q44	処方線量はどこで規定すべきでしょうか？	82
Q45	体幹部定位照射に適切な線量計算アルゴリズムについて教えてください	83
Q46	肺体幹部定位照射において線量計算アルゴリズムによって線量分布に どのくらいの違いが生じるのですか？	85
Q47	線量計算を行う際の最適な計算グリッドサイズを教えてください	87
Q48	線量計算を行う際に不均質補正を考慮すべきでしょうか？	88
Q49	小照射野の線質 (energy spectrum, PDD, TMR, output factor など) は, 一般的な照射野に比べてどのような違いがありますか？	90
Q50	ボディフレームなどの固定具を用いた場合に、その材質による 線量計算への影響をどのように加味すればよいですか？	92
Q51	体幹部定位放射線治療における品質管理者について教えてください	93
Q52	アイソセンタの固定精度の確認の方法について教えてください	94

Q53	照射位置照合用 CT 装置 (CT-リニアックシステム以外の) から 治療装置への移動寝台について教えてください	97
Q54	照射前位置確認での誤差許容値について教えてください	98
Q55	照射前アイソセンタ確認は患者皮膚マークだけでは駄目なのでしょうか?	99
Q56	照射直前のアイソセンタ位置確認の記録は残す必要がありますか?	100
Q57	照射中の患者やアイソセンタ位置の監視とそこでの状況判断は どのようにしたらよいですか?	101
Q58	照射中の患者やアイソセンタの位置移動の監視方法には どんな方法がありますか?	102
Q59	EPID (電子ポータル画像装置) を用いた位置照合について教えてください	103
Q60	金属マーカによる位置照合の利点を教えてください	104

3. QA/QC

Q61	体幹部定位照射に求められる治療装置の精度管理の特徴は何ですか?	106
Q62	体幹部定位照射治療の QA/QC の基本について教えてください	107
Q63	体幹部定位照射の精度管理に必要な機器を教えてください	108
Q64	呼吸同期照射等の低 MU 積算照射時に, モニタ線量計の検証等についての 注意点はありますか?	109
Q65	線量計算アルゴリズムの種類と特長について教えてください	111
Q66	肺体幹部定位照射における不均質補正の有無によるリファレンス線量の 計算結果について教えてください	113
Q67	肺体幹部定位照射における不均質補正の有無による線量分布の 計算結果について教えてください	114
Q68	不整形照射野の計算アルゴリズムについて教えてください	115
Q69	不均質補正における線量分布の検証はどのように行えばよいのでしょうか?	116
Q70	不均質補正における MU の検証はどのように行えばよいのでしょうか?	118
Q71	体幹部定位放射線照射 (体幹部 STI) の線量検証には, どのような検出器を使用すればよいのでしょうか?	119
Q72	RTPS に登録されたビームデータで, 体幹部 SRT 小照射野の線量計算を 行った場合の計算精度はどのくらいですか? (どの程度の大きさの 照射野までなら精度よく計算できますか?)	121
Q73	MLC による非対称不整形照射野の MU 値をどのように 検証すべきでしょうか?	122
Q74	固定照射の場合の MU 値をチェックする場合にどんな計算式を 利用すればよいのでしょうか?	124

Q75	原体（回転）照射の場合の線量検証（MU 値）はどのように行いますか？	125
Q76	架台や照射野限定システムの回転に伴う動作確認はどのようなことを 行えばよいのでしょうか？	126
Q77	治療装置のアイソセンタ位置の誤差量を定量的に計測する方法を 教えて下さい	128
Q78	装置アイソセンタ位置を確認する際の有用な QA ツールを教えてください	131
Q79	レーザポインタの管理項目と点検頻度について教えてください	135
Q80	X 線シミュレータ装置の主な管理項目の実施方法について教えてください	137
Q81	治療計画用 CT 装置の QA, QC について教えてください	139
Q82	CT 寝台のたわみについて教えてください	141
Q83	電子ポータル画像装置（electronic portal imaging device: EPID）とは どのようなものですか？	142
Q84	電子ポータル画像装置（EPID）の管理項目と点検頻度について 教えてください	143
Q85	線量率の精度管理について教えてください	145
Q86	照射野位置・サイズの精度管理について教えてください	146
Q87	照射野内での線量分布の精度管理について教えてください	147
Q88	絶対線量校正用電離箱線量計の精度管理について教えてください	148
Q89	線量分布測定装置の精度管理について教えてください	149
Q90	リファレンス線量計・フィールド線量計とは何ですか？	150
Q91	線量測定に使用するファントムについて教えてください	151

4. 資料

Q92	CT-リニアックシステムの原理と特徴を教えてください	154
Q93	CT-リニアックシステムによるアイソセンタ確認方法を教えてください	155
Q94	CT-リニアックシステムの品質管理について教えてください	157
Q95	動体追跡照射法の原理と種類を教えてください	159
Q96	動体追跡照射法の利点・欠点を教えてください	159
Q97	動体追跡装置の QA/QC について教えてください	160
Q98	動体追跡（迎撃）照射法の具体的手順を教えてください	165
Q99	体幹部定位放射線治療で用いられる機器と連絡先について教えてください	166
索引		174

3D-CRT

TOLERANCE OF ORGANS AT RISK IN SMALL-VOLUME,
HYPOFRACTIONATED, IMAGE-GUIDED RADIOTHERAPY FOR PRIMARY
AND METASTATIC LUNG CANCERS

RIKIYA ONIMARU, M.D.,* HIROKI SHIRATO, M.D.,* SHINICHI SHIMIZU, M.D.,* KEI KITAMURA, M.D.,*
BO XU, M.D.,* SHIN-ICHI FUKUMOTO, M.D.,† TA-CHEN CHANG, M.D.,* KATSUHISA FUJITA, R.T.,*
MASATAKA OITA, R.T.,* KAZUO MIYASAKA, M.D.,* MASAHARU NISHIMURA, M.D.,† AND
HIROTOSHI DOSAKA-AKITA, M.D.‡

Departments of *Radiology, †1st Internal Medicine, and ‡Medical Oncology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan

Purpose: To determine the organ at risk and the maximum tolerated dose (MTD) of radiation that could be delivered to lung cancer using small-volume, image-guided radiotherapy (IGRT) using hypofractionated, coplanar, and noncoplanar multiple fields.

Methods and Materials: Patients with measurable lung cancer (except small-cell lung cancer) 6 cm or less in diameter for whom surgery was not indicated were eligible for this study. Internal target volume was determined using averaged CT under normal breathing, and for patients with large respiratory motion, using two additional CT scans with breath-holding at the expiratory and inspiratory phases in the same table position. Patients were localized at the isocenter after three-dimensional treatment planning. Their setup was corrected by comparing two linacographies that were orthogonal at the isocenter with corresponding digitally reconstructed images. Megavoltage X-rays using noncoplanar multiple static ports or arcs were used to cover the parenchymal tumor mass. Prophylactic nodal irradiation was not performed. The radiation dose was started at 60 Gy in 8 fractions over 2 weeks (60 Gy/8 Fr/2 weeks) for peripheral lesions 3.0 cm or less, and at 48 Gy/8 Fr/2 weeks at the isocenter for central lesions or tumors more than 3.0 cm at their greatest dimension.

Results: Fifty-seven lesions in 45 patients were treated. Tumor size ranged from 0.6 to 6.0 cm, with a median of 2.6 cm. Using the starting dose, 1 patient with a central lesion died of a radiation-induced ulcer in the esophagus after receiving 48 Gy/8 Fr at isocenter. Although the contour of esophagus received 80% or less of the prescribed dose in the planning, recontouring of esophagus in retrospective review revealed that 1 cc of esophagus might have received 42.5 Gy, with the maximum dose of 50.5 Gy. One patient with a peripheral lesion experienced Grade 2 pain at the internal chest wall or visceral pleura after receiving 54 Gy/8 Fr. No adverse respiratory reaction was noted in the symptoms or respiratory function tests. The 3-year local control rate was 80.4% ± 7.1% (a standard error) with a median follow-up period of 17 months for survivors. Because of the Grade 5 toxicity, we have halted this Phase I/II study and are planning to rearrange the protocol setting accordingly. The 3-year local control rate was 69.6 ± 10.6% for patients who received 48 Gy and 100% for patients who received 60 Gy ($p = 0.0442$).

Conclusion: Small-volume IGRT using 60 Gy in eight fractions is highly effective for the local control of lung tumors, but MTD has not been determined in this study. The organs at risk are extrapleural organs such as the esophagus and internal chest wall/visceral pleura rather than the pulmonary parenchyma in the present protocol setting. Consideration of the uncertainty in the contouring of normal structures is critically important, as is uncertainty in setup of patients and internal organ in the high-dose hypofractionated IGRT. © 2003 Elsevier Inc.

Hypofractionation, Image-guided radiotherapy (IGRT), Adverse reaction, Lung cancer.

INTRODUCTION

Small-volume radiotherapy, which uses a small planning target volume (PTV) margin either with a single dose or

hypofractionation, is widely used for metastatic brain tumors. Stereotactic radiosurgery or hypofractionated radiotherapy shows an 80–90% local control rate, even for so-called radioresistant tumors such as renal cell carcinoma

Reprint requests to: Rikiya Onimaru, Department of Radiation Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan. Tel: +81-11-716-1161, ext. 5977; Fax: +81-11-706-7876; E-mail: oni@radi.med.hokudai.ac.jp

Presented at the 3rd S. Takahashi Memorial International Work-

shop on 3-Dimensional Conformal Radiotherapy, December 8–10, 2001, Nagoya, Japan.

Received Feb 28, 2002, and in revised form Aug 9, 2002. Accepted for publication Aug 12, 2002.

and melanoma (1, 2). Because of its success, small-volume radiotherapy has been applied to extracranial lesions, such as lung and liver tumors, using various techniques (3–5).

Although for patients with Stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC), surgery is the primary treatment of choice, radiotherapy is often indicated if the patients have a medically inoperable condition such as poor pulmonary or cardiac function. The results of conventional radiotherapy for Stage I lung cancer, however, are not satisfactory. Five-year actuarial survival of conventional radiotherapy ranged from 6% to 27% (6–9), which was unsatisfactory compared with surgery, which has a 5-year survival rate of 60% to 80%, even considering that poor-risk patients receive the radiotherapy series (10). Because some studies reported that patients with lung cancers who received high-dose radiation (10–12) and those who received a high dose in a short period (10) survived for a longer period, dose escalation in a short treatment time may improve the survival rate for NSCLC patients (13–15).

Metastatic lung cancer is common in cancer patients, and its prognosis is usually poor. But some patients with slow-growing tumors survive for longer periods (16). These patients are sometimes managed with surgical resection of the metastatic lesions to reduce the possibility of symptomatic complications and to prolong their symptom-free status.

We developed a small-volume image-guided radiotherapy (IGRT) using hypofractionated, coplanar, and noncoplanar multiple fields for lung tumors 5 years ago. The concept behind the treatment method is analogous to that of hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain tumors, which involves noncoplanar irradiation using small fields with high fractional doses and hypofractionation. Between 1991 and 1993, a feasibility study for lung tumors was conducted at one of our affiliated hospitals, Kitami Red Cross Hospital, by Arimoto *et al.* (17, 18). They found that image-guided, small-volume multiple noncoplanar arc radiotherapy using 60 Gy in 8 fractions in 11 days with a nominal volume of less than $5 \times 5 \times 5$ cm was safe for 40 patients with peripheral NSCLC with a follow-up period of 12–60 months in 1998 (17). A localization error greater than 5 mm occurred in only 4 in 320 sessions of daily verification using two orthogonal linacographies with the image guidance of digital radiographies reconstructed from computed tomography (CT). Characteristic local dense pneumonitis was observed in most of the cases in the irradiated volume that received 90% of the prescribed dose. No dose-limiting toxicity was noted, and a 2-year local control was achieved in 22 of 24 patients who were followed for more than 2 years. Uematsu *et al.* have also started CT-guided, small-volume hypofractionated radiotherapy, giving 50–60 Gy in 5–10 fractions with excellent results similar to those just described (5). They have reported that the 3-year overall survival rate was 66% in all 50 patients with Stage I NSCLC and 86% in the 29 medically operable patients. These results suggest the effectiveness of image-guided, small-volume radiotherapy for lung tumors.

Following the plans of these institutions, we have tried to

find the organs at risk and the maximum tolerance dose (MTD) of small-volume IGRT for lung tumors based on the prospective dose escalation setup in 1996. An interim report about treatment results for patients with Stage I NSCLC has been published elsewhere (19). This article describes the outcome in respect of toxicity as the primary endpoint for all patients with primary and metastatic lung cancers treated in this study.

PATIENTS AND METHODS

Eligibility

Patients with measurable primary lung cancer 6 cm or less in diameter for whom surgery was not indicated were eligible for this study. Histologic or cytologic confirmation was required for primary lesions, and small-cell lung cancers were not eligible. Patients with hilar or mediastinum lymph nodes on CT scan were not eligible. The criterion of the mediastinal lymph node metastasis was that the short diameter of lymph node be >1 cm. Patients with measurable metastatic lung tumors with life expectancies much longer than 6 months and not on chemotherapy or hormonal therapy were also eligible for this trial.

Unresectability was based on the respiratory function, history of cardiac operations, and other laboratory tests. The pretreatment evaluation included a complete history and physical examination, a baseline assessment of organ function including respiratory and cardiac function, chest X-ray, and thin-sliced CT scan of the chest. Further eligibility criteria included tumors with a maximum diameter equal to or less than 6 cm on a CT image using a window level of -700 with a width of 1000. Patients with a history of prior chest radiotherapy were ineligible. Patients with a history of surgery or chemotherapy within 1 month of the IGRT were ineligible. Informed consent was obtained from all patients before the treatment was initiated.

Treatment

Clinical target volume (CTV) was first defined as the visible tumor on CT under normal breathing using a CT number window level of -700 with a width of 1000. To determine the internal target volume (ITV), two additional CT scans were performed with breath-holding at the expiratory and inspiratory phases in the same table position for patients with large respiratory motion (Fig. 1). The two additional CT scans were arbitrarily added during this study period based on the assumption that tumors at a lower lobe without attachment to the chest wall may move more than upper lobe tumors. It was also speculated that tumors near the anterior chest wall would show a great deal of movement, and so received additional CTs. The three CTVs on CT at three phases were superimposed on a workstation to represent ITV (Fig. 2). Planning target volume (PTV) was determined to include the ITV. PTV margins for ITV were 5 mm in the lateral and anteroposterior direction and 10 mm in the craniocaudal direction with the three-phase CT, and an additional 5 mm for patients for whom a three-phase CT

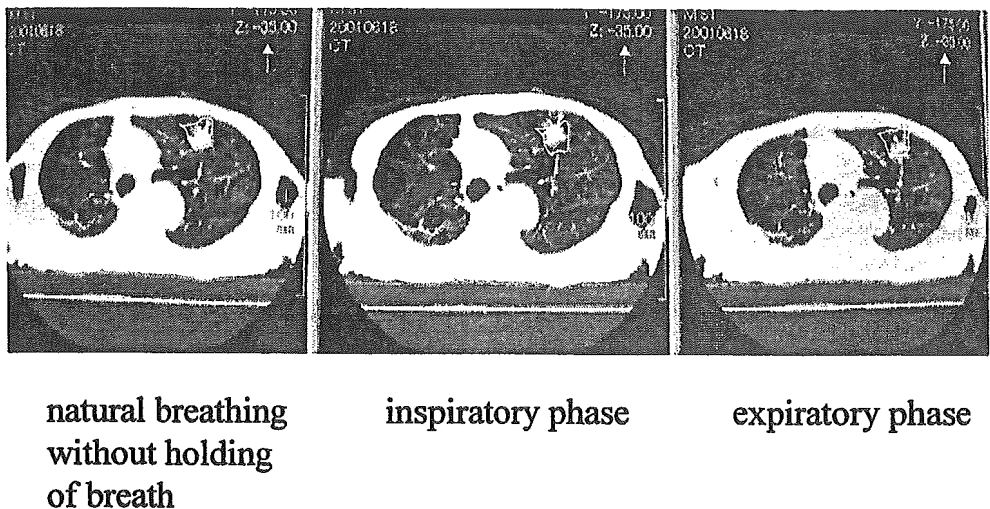


Fig. 1. The computed tomography (CT) image on the left was taken under natural breathing without breath-holding. The center image was taken at the inspiratory phase, and the right image was taken at the expiratory phase. The visible tumor under natural breathing was contoured and is superimposed onto the CT image at other respiratory phases. Note that each CT image was taken with the bed at the same position (z-value is the same as -35.00). In the center and left CT images, the tumor moves anteroposteriorly because of natural breathing.

was not planned. Prophylactic nodal irradiation was not performed. A three-dimensional radiation treatment planning (3D-RTP) system (Focus, Computerized Medical Systems, St. Louis, MO) was used for treatment planning with considerations made for inhomogeneity in pulmonary density. The dose was prescribed at the isocenter, with the 80% line encompassing the PTV.

Megavoltage X-rays with noncoplanar static ports or arcs and 3D-RTP were used in all cases. Dose-volume histo-

grams (DVH) were not routinely examined in each case, but those for many sizes and locations of tumors were carefully examined before the start of this treatment (20, 21). The results showed that DVH and V_{20} (the lung volume that receives 20 Gy) improved more with noncoplanar techniques than with the conventional parallel opposed fields or three-field techniques. The gain in DVH was obtained for PTVs with a diameter 3–5 cm but was not apparent for larger volumes in general. The use of six noncoplanar 120°

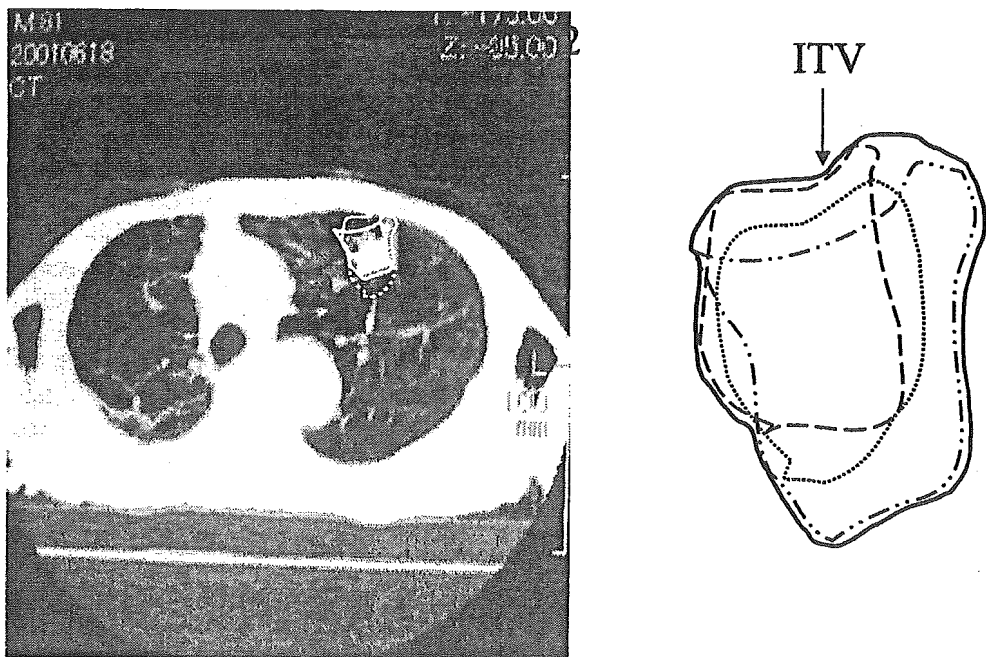


Fig. 2. The definition of internal target volume (ITV) using the fusion of three clinical target volumes on three computed tomography images in normal breathing, at the exhalation phase, and at the inhalation phase with the same table position.

arcs with a 30° separation between arcs was shown to be the optimal technique for PTV with a 4-cm diameter at the center of the right lung, but the difference between three and six arcs was small. Irradiation with 8 to 10 static ports was shown to be compatible with the three-arc technique in many situations. According to these findings, beam delivery was compromised in practice, and patients were treated with 4–12 noncoplanar static ports or three–four arcs.

No immobilization cradles were used because we have not seen these devices bring about any improvement in immobilization in our experience. Alternatively, to verify the setup accuracy, two orthogonal linacographies were taken at the isocenter and compared with the corresponding digitally reconstructed images made from planning CT images. If geometric deviation was detected by the comparison between the linacographies and digitally reconstructed radiographies, the couch position was corrected and the linacographies were taken again. We have evaluated this verification technique using lung phantom in a previous study in which seven observers judge the dislocation of the field at five anatomic locations (22). The position of the isocenter was intentionally altered to 0, 3, 5, 7, and 10 mm from the true isocenter toward the cranial, dorsal, right, or left directions a random. Each observer read 50 sets of digitally reconstructed radiography and portal images to judge the likelihood that the positioning was correct and to specify the length of shift after they judged it was displaced. Results showed that the accuracy of the treatment verification was 88.8%; this method can detect true shift correctly with <5-mm deviation in 84.8% and <10 mm in 100%.

From the second day, the height of the isocenter from the top of the couch was used to gauge the anteroposterior direction and the skin marker was used to gauge the cranio-caudal and lateral directions without taking a linacography for localization. Thus the localization accuracy from the second day was not stereotactic, but rather conventional verification.

No radiotherapy, chemotherapy, or surgery was adopted unless there was evidence of relapse or new metastasis after the IGRT was administered.

Radiation dose

Based on the feasibility studies at the affiliated hospital, we have started a Phase I/II study at the starting dose of 60 Gy in eight fractions in 2 weeks (60 Gy/8 Fr/2 weeks). This dose fractionation schedule was used for tumors located in the peripheral region, which were defined as tumors at the segmental bronchus or peripheral to it. For tumors located in the central region, which were defined as tumors at the lobar bronchus or more central bronchus or tumors that originated in peripheral lung tissue but were situated near the mediastinum, we thought that the dose-limiting toxicity may differ, and the maximum tolerance dose may be lower. This hypothesis was based on our experience in high-dose intraoperative radiotherapy for thoracic diseases in which fatal tracheal ulcers were observed (23). Thus we reduced the starting dose to 48 Gy in eight fractions in 2 weeks for

tumors in the central region. Large tumors that required a radiation field larger than $6 \times 5 \times 5$ cm (typically 3 cm in the diameter of CTV) were treated with a starting dose of 48 Gy/8 Fr/2 weeks. In patients who were treated with a multileaf collimator for beam-shaping, the equivalent field size calculated by the aid of 3D-RTP was referenced for the stratification of the dose between 48 Gy/8 Fr and 60 Gy/8 Fr.

The dose constraint for the spinal cord was determined to be 30 Gy/8 Fr, which is equivalent to 43 Gy using a daily fraction of 2 Gy (43 Gy/2 Gy), assuming $\alpha/\beta = 2$ for spinal cord injury. The dose constraint for the esophagus was determined to be 40 Gy/8 Fr, which is equivalent to 70 Gy/2 Gy, assuming $\alpha/\beta = 2$. The 70 Gy/2 Gy dose was used as the tolerance dose in accordance with previous results regarding external radiotherapy without chemotherapy for esophageal cancer in Japan (24). The dose constraint for the brachial plexus was 37 Gy/8 Fr, which is equivalent to 61 Gy/2 Gy (25).

Acute toxicity was scored using the National Cancer Institute common toxicity criteria. Dose-limiting toxicity was defined as Grade 3 or higher nonhematologic toxicity. Late effects normal tissues' scoring system was used for judging late radiation morbidity. Because, for thoracic lesions, lengthy observation is required for late radiation toxicity to be discovered, the observation period was defined as 18 months before any dose escalation of irradiation was attempted. Patients entered into the trial were treated at the same dose level until 5 patients at each dose level were followed for at least 18 months. If patients died of cancer before 18 months, another patient who survived more than 18 months was required to obtain 5 patients with an observation period of 18 months. The MTD was considered to have been exceeded and escalation was discontinued if a Grade 3–5 adverse reaction was observed in 1 of the 5 patients in each arm of the trial. If an unexpected serious adverse reaction was observed, the appropriateness of continuing this trial was reconsidered. Accrual was allowed to continue at a given dose level until the fifth patient successfully completed treatment and was observed for 18 months.

Patients were seen and examined by one of the investigating physicians once per week during the course of radiation therapy.

Response assessment and patient follow-up

Patients were seen and examined by one or two of the investigating physicians a minimum of once per month in the first 6 months of the follow-up period and every 3 months thereafter. This evaluation included a physical examination, laboratory evaluation, and chest CT scan. A respiratory function test was obtained in patients who agreed to do it regularly during the follow-up. Data on patterns of failure and overall survival were obtained by continuous evaluation of the patients at Hokkaido University Hospital or by contacting the physicians caring for those patients who elected to continue their follow-up closer to home.

Statistical considerations

Data were collected and stored in the data management unit of the Department of Radiology at Hokkaido University Hospital. Survival was calculated from the date of treatment initiation to the date of death or last follow-up. The local control rate was defined as the rate of the appearance of no progressive disease in the PTV. Because the pulmonary fibrosis induced by small-volume IGRT makes it difficult to distinguish the tumor from fibrosis, a biopsy through bronchoscopy was indicated when a tumor-like, convex shadow appeared in the treated volume. The regional recurrence rate was defined as the rate of recurrence in the hilar/mediastinal lymph node, which was examined in patients with Stage I primary lung cancer. To calculate the cause-specific survival rate, the event was defined as death resulting from cancer.

To preliminarily assess whether the small-volume IGRT might be beneficial, we also examined its impact on local control for all patients and cause-specific survival and survival for those who had completed the intended treatment. Local control rate, cause-specific survival, and survival were calculated using the Kaplan-Meier method from the date of initiation of protocol therapy to the date of death or local failure. The statistical significance of differences between survival curves was established by the log-rank test. The Wilcoxon test was used to compare respiratory function before and after small-volume IGRT.

RESULTS

Patient characteristics

Between January 1996 and January 2000, 58 lesions in 46 patients with primary or metastatic lung cancer were enrolled onto this study (Table 1). There were 34 males and 12 females. The median age was 68 years old and ranged from 33 to 82 years old. Twenty-six patients had primary lung cancer and 20 patients had metastatic lung cancer. There were 18 peripheral tumors with diameters of 3.0 cm or less that were treated with 60 Gy and 39 tumors that were centrally located or greater than 3.0 cm in greatest dimension that were treated with 48 Gy. One patient with a centrally located tumor was treated with 60 Gy in eight fractions instead of 48 Gy (protocol violation). In all tumors combined, the maximum tumor diameter ranged from 0.6 to 6.0 cm with a median at 2.6 cm, whereas in NSCLC, the tumor diameters ranged from 1.4 to 6.0 cm with a median at 2.8 cm, and in metastatic tumors, the diameter ranged from 0.6 to 6.0 cm with a median at 2.5 cm. The TNM stages (UICC 1997) of primary lung cancer were as follows: Stage I, 19; II, 1; III, 1; and IV, 4. The histopathology of the lung cancer is shown in Table 1.

Nine patients agreed to perform respiratory function tests before and after the small-volume IGRT. All 9 patients were examined for vital capacity (VC); all but 1 patient were examined for forced expiratory volume at 1.0 sec ($FEV_{1.0}$) and diffusion capacity of carbon monoxide (DL_{CO}). The follow-up periods ranged from 2 to 44 months with a median of 18 months for all patients, and ranged from 15 to 44 months with a median of 18 months for surviving patients.

Toxicity

Grade 1 radiation-induced esophagitis was observed 1 week after the start of IGRT in 1 patient with metastatic lung cancer who received 48 Gy/8 Fr to the 3.5-cm tumor located posterior to the right main bronchus. The pain resulting from acute radiation esophagitis was relieved at 1 month after IGRT ended. However, this patient suffered from swallowing pain again 3 months after IGRT ended and died as a result of bleeding from an esophageal ulcer 5 months after IGRT ended. An endoscopic examination 4 weeks before his death revealed an esophageal ulcer with radiation-induced esophagitis around it. On the three-dimensional dose distribution in 3D-RTP, dose in the PTV was distributed from 40.1 to 52.9 Gy with the mean of 48.8 Gy. The contour of the esophagus was included in 80% isodose area of 48 Gy/8 Fr (i.e., 38.4 Gy/8 Fr) but outside of the 90% isodose area for the length of esophagus about 4.0 cm. However, in the retrospective review, we contoured the esophagus again on the same CT and found that the esophagus was possibly exposed to a hot spot. The mean dose of esophagus at risk (34 cc) was 10.6 Gy with the maximum dose of 50.5 Gy. The high dose given to 10 cc, 5 cc, and 1 cc of the esophagus was 14.8 Gy, 29.9 Gy, and 42.5 Gy, respectively.

A Grade 2 late adverse reaction, namely long-standing mild chest pain, started at 1 month after IGRT in another patient with a tumor adjacent to the chest wall. The pain lasted for 8 months. The chest wall was estimated to have received 90% (i.e., 54 Gy) of the prescribed dose of 60 Gy in eight fractions. No other patients experienced symptomatic complications.

Nine patients were subjected to a vital capacity test and 8 patients to $FEV_{1.0}$ and DL_{CO} before and after the IGRT. There were no statistically significant changes in the respiratory function tests given before IGRT and those given 3–32 months after IGRT. The median changes in VC, $FEV_{1.0}$, and DL_{CO} were 200 mL (range -650–650 mL), 0 mL (range -210–460 mL), and -0.47 mL/min/mm Hg (range -2.24–4.95 mL/min/mm Hg), respectively. The minus and plus values represent decreases and increases in comparison with the pretreatment values, respectively. The median VC was 2760 mL (range 1530–3190 mL) before IGRT and 2420 mL (1430–2960 mL) after IGRT ($p = 0.376$) (Fig. 3). The median $FEV_{1.0}$ was 1340 mL (660–2200 mL) before IGRT and 1350 mL (640–2080 mL) after IGRT ($p = 0.469$). The median DL_{CO} was 10.56 mL/min/mm Hg (5.15–17.21 mL/min/mm Hg) before IGRT and 10.62 mL/min/mm Hg (7.18–12.26 mL/min/mm Hg) after IGRT ($p = 0.473$) (Fig. 4).

Response

The 3-year local control rate was $80.4\% \pm 7.0\%$ (a standard error) for all tumors combined (Fig. 5). The 3-year local control rate for NSCLC was $55.1\% \pm 18.5\%$. The 3-year local control rate was $87.6 \pm 5.8\%$ for tumors ≤ 3 cm ($n = 45$) and $57.3 \pm 20.2\%$ for tumors > 3 cm ($n = 13$) ($p = 0.1558$). The 3-year local control rate was $69.6 \pm 10.6\%$ for tumors that received 48 Gy ($n = 39$) and 100% for tumors that received 60 Gy ($n = 19$); the difference between them was significant ($p = 0.0435$).

Table 1. Patient characteristics

	48 Gy/8 Fr		60 Gy/8 Fr	
	No. of patients	No. of lesions	No. of patients	No. of lesions
Age				
Median (range)	67 y.o. (33–82 y.o.)		73 y.o. (50–79 y.o.)	
Sex				
Male : Female	22 : 10		11 : 2	
Tumor diameter (cm)				
Median (range)	3.0 cm (0.6–6.0 cm)		2.0 cm (0.6–4.4 cm)	
Location				
Central		9		0
Peripheral		30		18
Primary lung cancer	17	17	8	8
SCC	9	9	5	5
Adeno	7	7	1	1
Unspecified	1	1	2	2
Metastatic lung cancer	15	22	5	10
Bladder	0	0	1	2
Breast	2	2	0	0
Liver	1	1	0	0
Rectum	0	0	1	1
Renal pelvis	1	2	0	0
Malignant melanoma	1	1	0	0
Thyroid cancer	0	0	1	1
Thyroid	1	1	0	0
Head and neck	1	2	0	0
Lung	8	5	1	2
SCC	1	1	0	0
Adeno	2	4	0	1*
Large cell ca.	0	0	1	1
Kidney	5	8	1	4
Total	32	39	13	18

Abbreviations: SCC = squamous cell carcinoma; Adeno = adenocarcinoma.

*One patient had two lesions that were treated with 60 Gy/8 Fr and 48 Gy/8 Fr, respectively. This patient was counted as treated with 48 Gy/8 Fr.

(Fig. 6). Table 2 shows the patients with local failure in the study period. All failure lesions were treated with 48 Gy/8 Fr. The 1-year and 2-year regional control rates in

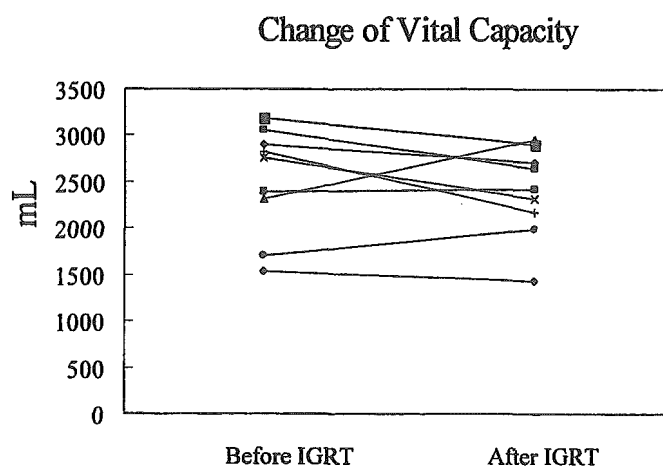


Fig. 3. Change of vital capacity in 9 patients who agreed to receive the examination. There was no statistical difference between vital capacity taken before image-guided radiotherapy (IGRT) and vital capacity taken at the last follow-up ($p = 0.551$).

patients with Stage I primary NSCLC were $93.8\% \pm 6.1\%$ and $85.2\% \pm 9.8\%$, respectively.

The 2-year overall survival and the cause-specific survival were 47.1% and 60.2%, respectively, for primary lung cancer, and 48.8% and 48.8%, respectively, for metastatic lung cancer. The 2-year overall survival and cause-specific survival for Stage I primary lung cancer ($n = 19$) were 41.5% & 53.5%, respectively. Among 15 patients with Stage I primary lung cancer, the cause of death was lung cancer in 5 patients, acute myocardial infarction in 1 patient (who died 9 months after IGRT), preexisting pure red cell anemia in 1 patient (who died 2 months after IGRT), and bacterial pneumonia in 2 patients (who died 3 and 16 months after IGRT, respectively).

DISCUSSION

The primary objective of this trial was to determine the organs at risk and the MTD of IGRT that could be delivered within our eligibility criteria and stratification policy. We have seen one Grade 5 toxicity in the lower dose group and one Grade 2 toxicity in the higher dose group in the study period. Eighty percent of 48 Gy (38.4 Gy) in eight fractions is equiv-

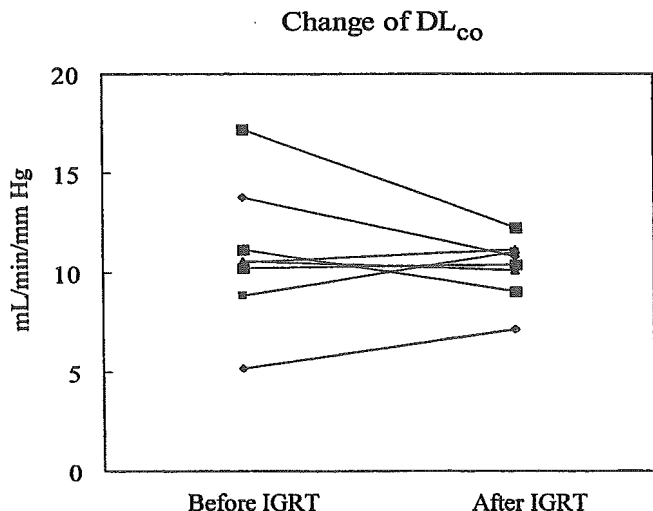


Fig. 4. Change of diffusion capacity of carbon monoxide (DL_{CO}) in 7 patients who agreed to receive the examination. There was no statistical difference in DL_{CO} recorded before and DL_{CO} recorded at the last follow-up ($p = 0.773$).

alent to 65.3 Gy/2 Gy, assuming $\alpha/\beta = 2$ for late complications in the linear quadratic model without consideration of repair half-time. Emami *et al.* reported that the tolerance dose (5% complication rate in 5 years, TD 5/5) of the esophagus is 60 Gy using a 2 Gy daily dose (equivalent to 36.5 Gy/8 Fr assuming $\alpha/\beta = 2$) when one-third of the length is irradiated (24). A Japanese study of small esophageal cancers showed that 70 Gy/2 Gy (equivalent to 40 Gy/8 Fr) was tolerable (24). Thus our schedule was thought to be reasonable in terms of

esophageal toxicity. However, the retrospective recontouring of the esophagus on the same CT suggested that the esophagus might have been nearer than we had expected to the PTV and received higher dose. Dowsett *et al.* have reported that there was a large interobserver variation in contouring of esophageal carcinoma in contrast to a small variation in contouring of spinal cord (26). The surface of normal esophagus is also often ill-defined on CT images. Because of the uncertainty in the esophageal contouring, we could not determine the essential MTD of esophagus in four fractions. We have seen one Grade 2 toxicity in the higher dose group. The tolerance dose of the internal chest wall or the visceral pleura has not been documented well. Fifty-four Gy (90% of 60 Gy) in eight fractions is consistent with 118 Gy/2 Gy, assuming $\alpha/\beta = 2$. This dose is beyond the tolerance dose of the rib cage (50 Gy), skin (55–70 Gy), and brachial plexus (60–62 Gy) as reported by Emami *et al.* (24). The dose administered to the internal chest wall/visceral pleura probably exceeded the tolerance dose, and ulcerative lesions might have resulted. The internal chest wall may be more accurately regarded as a surface such as skin or mucosa, for which an overdose of irradiation results in painful lesions. However, Uematsu *et al.* reported that no definite adverse effects related to stereotactic radiotherapy were noted in 50 patients treated with 50–60 Gy in 5–10 fractions for 1–2 weeks (5), except for 2 patients with a minor bone fracture and 6 patients with temporary pleural pain. The area exposed to the high dose is most likely small enough in patients with T1–2 NSCLC in their series. The present study also treated small tumors with 60 Gy/8 Fr and only saw 1 patient with Grade 2 pain.

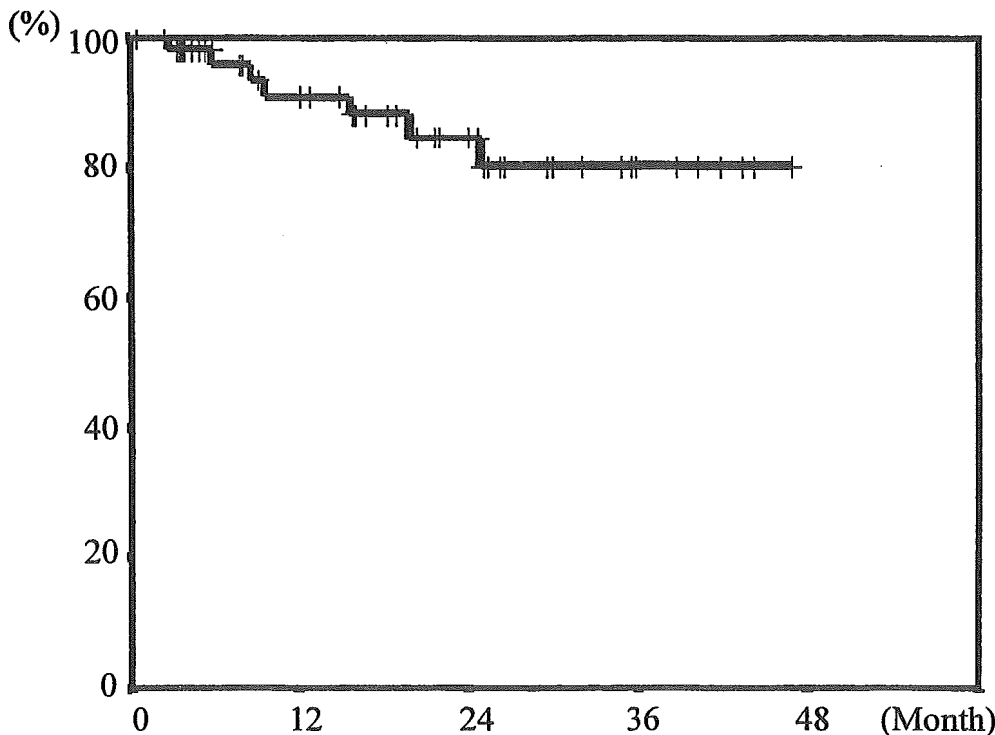


Fig. 5. Actuarial local control rates for all lesions.