

6) 有害事象

I期非小細胞肺癌における放射線治療の対象には、高齢者および肺や心疾患などの合併症による手術不能例が多いが、ほとんどの報告で重篤な有害事象の頻度は0~2%と低い。領域リンパ節を含めた照射野を用いている場合でも、有害事象の頻度は同様に低い。肺癌に対する放射線治療の際に最も問題となる有害事象は放射線肺炎であるが、これは照射容積と線量に大きく影響をうける。つまり、I期非小細胞肺癌に対しては領域リンパ節を照射野に含めたとしても、60 Gy 前後の線量であれば、重篤な有害事象の発現は極めて少ないと考えられる。また線量計算の際に、肺の密度補正の有無によって実際の線量に10~20%程度の差違が生じると考えられるが、従来の報告の多くは密度補正をしていないため実際の線量より少ないと予想される。したがって、原発腫瘍のみに限局した小さな照射野であれば、安全に線量を70 Gy以上に増加することができると考えられる。

3 新しい照射方法

1) 分割方法の工夫

放射線治療の効果は1回線量、分割回数、総線量、照射期間などの因子によって規定される。多くの報告では、1回線量1.8~2.0 Gy、30~35分割、60~70 Gy/6~7週の照射方法で治療されている。これらの因子を変更することによって、照射効果の改善を目的とした研究が報告されている。

Slotmanらは、48 Gy/12回(2.5週)の小分割照射法を用いて、I期非小細胞肺癌31症例に治療を行い、生存期間中央値33カ月、

3年全生存率は42%、原病生存率は76%であった²⁴⁾。領域リンパ節への予防照射は施行していない。Cheungらも同様の小分割照射法を用いて33症例に治療を行った²⁵⁾。領域リンパ節への転移を認めた4症例が含まれている。経過観察期間は短い、生存期間中央値22.6カ月、2年全生存率は46%、原病生存率は54%であり、従来の照射方法より優れていたと報告している。同じ照射方法ではあるが、両者の治療成績には差違を認める。これは前者が5 cmを越える腫瘍径の症例が6%だけであったのに対して後者は26%であったこと、そしてリンパ節転移症例を対象に含んでいたことなどが大きな理由と考えられる。また、いずれの報告でも重篤な有害事象は認めていない。

1回1.5 Gyを1日3回、12日間連続で合計54 Gyを照射する加速多分割照射法であるcontinuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART)と、1日1回2 Gy、総線量60 Gy/6週間の通常分割照射法との比較試験が行われた²⁶⁾²⁷⁾。多くは局所進行癌を対象としているが、I-IIA期における2年全生存率は通常分割照射法が24%であったのに対し、CHARTでは37%と優れていた。

2) 定位放射線照射技術の導入

脳内病変に対する定位放射線照射が普及しているが、この技術を肺腫瘍に応用した照射方法が日本を中心に開発されつつある。呼吸性移動を伴う肺の腫瘍に対して、精度の高い治療を行うために施設毎にさまざまな工夫がなされている。Uematsuらは、fusion of CT and linear accelerator (FOCAL) unit

と呼ばれる，CT とリニアックを共有寝台とともに同室設置した治療装置を用いて，I 期非小細胞肺癌に対して 50～60 Gy/5～10 回の定位放射線治療を行った²⁸⁾。3 年の全生存率は 66%，原病生存率は 88%であり，局所再発は 1 例も認めなかった。Nagata らは，stereotactic body frame と呼ばれる専用固定具を用いて，T1N0 の 16 症例に 48 Gy/4 回の定位放射線治療を行った²⁹⁾。全例に局所制御が得られ，2 年無病生存率が 73%，2 年全生存率は 79%であった。いずれの報告も重篤な有害事象を認めなかった。五味らも同様の固定具を用いて 3 cm 以下の転移性腫瘍を含む肺腫瘍 62 病変に対して定位放射線治療を行い，2 年局所制御率が 72%であったと報告している³⁰⁾。しかし，この照射方法は 1 回線量が多く照射野も比較的小さいため，治療システムのより高い精度管理が要求され，安易に導入するべきではない。

4 おわりに

I 期非小細胞肺癌の症例で放射線治療の対象となるのは，高齢や全身状態不良といった手術不能例が含まれることが多い。文献的には放射線治療の成績は，他病死の頻度が高いとはいえ必ずしも満足すべきものではない。しかし，比較的サイズの小さい腫瘍であれば (3～4 cm 以下) 5 年全生存率が 25～30%は期待できる。

Sibley は I 期非小細胞肺癌に対する放射線治療についてその優れたレビューのなかで次のようにまとめている¹⁵⁾。

1) 一般的な 60～70 Gy の外部照射におけるおおよその治療成績は，5 年全生存率が

15%，他病死が 25%である。30%は遠隔転移で死亡するが，30%は局所単独再発後に死亡する。

2) 治療後の再発のうち 50%は局所再発単独であり，領域リンパ節のみへの再発率は 5%以下である。また，グレード 3 以上の毒性の出現率は 5%以下である。

3) 局所制御率および生存率改善のために投与線量の増加が必要である。

新たな試みとして加速多分割照射法や小分割照射法による治療成績の改善が報告されている。また，日本を中心に定位放射線照射技術を応用した治療法が開発され，その初期治療成績は良好である。しかし，この照射方法は照射技術や分割方法などが施設毎に異なり，報告されている症例数も少ないことから，有用性を確認するためにはさらに多施設参加による臨床試験を進めていく必要がある。

文 献

- 1) Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
- 2) Cheung PC, Mackillop WJ, Dixon P, et al. Involved-field radiotherapy alone for early-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 703-10.
- 3) Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, et al. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 3-9.
- 4) Graham PH, Gebiski VJ, Langlands AO. Radical radiotherapy for early nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:

- 261-6.
- 5) Haffty BG, Goldberg NB, Gerstley J, et al. Results of radical radiation therapy in clinical stage I, technically operable non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 ; 15 : 69-73.
 - 6) Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y, et al. Limited field irradiation for medically inoperable patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999 ; 26 : 137-42.
 - 7) Kaskowitz L, Graham MV, Emami B, et al. Radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 27 : 517-23.
 - 8) Krol AD, Aussems P, Noordijk EM, et al. Local irradiation alone for peripheral stage I lung cancer : could we omit the elective regional nodal irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 34 : 297-302.
 - 9) Morita K, Fuwa N, Suzuki Y, et al. Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I : a retrospective analysis of 149 patients. *Radiother Oncol* 1997 ; 42 : 31-6.
 - 10) Noordijk EM, Poest CE, Hermans J, et al. Radiotherapy as an alternative to surgery in elderly patients with resectable lung cancer. *Radiother Oncol* 1988 ; 13 : 83-9.
 - 11) Sandler HM, Curran W Jr., Turrisi AD. The influence of tumor size and pre-treatment staging on outcome following radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 ; 19 : 9-13.
 - 12) Sibley GS, Jamieson T, Marks L, et al. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I lung cancer : the Duke University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 40 : 149-54.
 - 13) Talton BM, Constable WC, Kersh CR. Curative radiotherapy in non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 ; 19 : 15-21.
 - 14) Zhang HX, Yin WB, Zhang LJ, et al. Curative radiotherapy of early operable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1989 ; 14 : 89-94.
 - 15) Sibley GS. Radiotherapy for Patients with Medically Inoperable Stage I Nonsmall Cell Lung Carcinoma. Smaller Volumes and Higher Doses-A Review. *Cancer* 1998 ; 82 : 433-8.
 - 16) Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, et al. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988 ; 96 : 440-7.
 - 17) Martini N, Beattie E Jr. Results of surgical treatment in stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977 ; 74 : 499-505.
 - 18) Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer : Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995 ; 60 : 615-22.
 - 19) Harpole D Jr., Herndon JN, Young W Jr., et al. Stage I nonsmall cell lung cancer : a multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* 1995 ; 76 : 787-96.
 - 20) Oda M, Watanabe Y, Shimizu J, et al. Extent of mediastinal node metastasis in clinical stage I non-small-cell lung cancer : the role of systematic nodal dissection. *Lung Cancer* 1998 ; 22 : 23-30.
 - 21) Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, et al. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001 ; 42 : 1S-93S.
 - 22) Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer : mediastinal staging in the 1990s- meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999 ; 213 : 530-6.
 - 23) MacManus MP, Hicks RJ, Ball DL, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung carcinoma : powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer* 2001 ; 92 : 886-95.

- 24) Slotman BJ, Antonisse IE, Njo KH. Limited field irradiation in early stage (T1-2N0) non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1996 ; 41 : 41-4.
 - 25) Cheung PC, Yeung LT, Basrur V, et al. Accelerated hypofractionation for early-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 54 : 1014-23.
 - 26) Saunders M, Dische S, Barrett A, et al. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer : mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiother Oncol* 1999 ; 52 : 137-48.
 - 27) Rowell NP. Updated data for chart in NSCLC : a missed opportunity. *Radiother Oncol* 2000 ; 55 : 85-7.
 - 28) Uematsu M, Shioda A, Suda A, et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer : a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 51 : 666-70.
 - 29) Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, et al. Clinical outcomes of 3D conformal hypofractionated single high-dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 52 : 1041-6.
 - 30) 五味光太郎, 福留 潤, 相澤豊昭, ほか. 肺腫瘍に対する定位放射線照射の治療経験. *日放腫会誌* 2002 ; 14 (Suppl 1) : 89.
-

X線透視装置搭載ライナック連動呼吸抑制装置を用いた超高精度自動照射法の研究

高井良尋* / 三津谷正俊* / 小川芳弘* / 根本建二* / 山田章吾*

目的・意義

本研究の目的は、①ライナックにX線透視装置を搭載することにより、照射中の腫瘍位置をリアルタイムで確認する装置を開発すること、②任意の呼吸位相で、10～20秒程度、呼吸を強制的に保持できる能動的呼吸抑制装置を開発すること、③上記2つの装置を統合することにより、原発性ないし転移性肺癌、肝臓癌など呼吸性移動のある腫瘍に対し、きわめて精度の高い定位照射や、IMRTができる装置を開発することである。

方法・成果

1. X線透視装置搭載ライナックによる追跡照射装置の開発

東北大学放射治療科では、バリアン社製直線加速器ClinacEX23のガントリーに2台のX線透視装置とアモルファスシリコン平板検出器を搭載することに成功した(図1)。この装置は、照射中にリアルタイムで、腫瘍ないし腫瘍内に刺入した金マーカの位置を確認することができる装置である。この装置を用いることにより、皮膚マークでセットアップした患者を、腫瘍内部の金マーカ位置で再セットアップすることができ、きわめて精度の高い照射が可能となる。また、金マーカの位置座標がリアルタイムで計算され、その位置を追跡するソフトを開発した。図2は肺癌内の金マーカがトラッキングされている様子を示す。

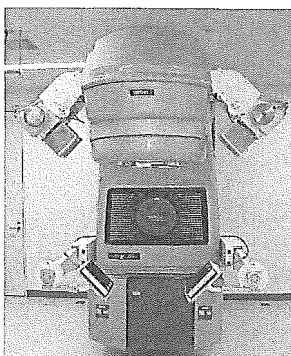


図1 2台のX線透視装置とアモルファスシリコン性の平板X線センサーを搭載したライナック

金マーカが小さな正方形によって囲まれおり、その正方形の中心が金マーカの中心座標を示し、その移動を追跡するようにプログラムされている。

2. 能動的呼吸抑制 (Active Breathing Control : ABC) 装置の開発

この装置は、腹壁の動きを腹壁上のアームに設置した距離計でモニタリングすることによって呼吸位相を測定し、一定の呼吸位相に来たときに麻酔用マスクを通して行っている呼吸を強制的に止め照射する装置であり、われわれはエンジニアリングシステム社の協力で1号機 (TEMY-I型) を作製した(図3)。この装置を用いることにより、呼吸性移動を有する肺癌に対して±2mmの精度で照射することが可能となっている。現在までに15例の原発性、転移性肺癌症例に対し、この装置を用いた定位照射を行って成功している。

3. X線透視装置搭載ライナック連動呼吸抑制装置の開発

前項の1, 2の装置を連動させることにより以下の治療装置が開発できる。すなわち、透視装置によって、金マーカが前もって設定された位置に入ったことが確認されると、自動的に呼吸抑制装置が作動し呼吸を制御する。と同時に、ライナックのビームがオンとなるような治療のできる装置である。なおかつ、腫瘍内金マーカ位置が許容誤差範囲にあることをリアルタイムで確認しながら照射できるため、きわめて高精度で安全な放射線治療が可能となる。さらに、この装置を用いた治療では、呼吸を完全に止めて照射するため、ITVマージンは

必要なく、また、従来の単なる呼吸ゲート法のように、マージンをできるだけ少なくするために終末呼気相のみをぎりぎり狙って照射すると、治療時間が著しく長くなるようなことはない。さらに、従来の呼吸ゲート法と異なり、比較的長い時間(15～20秒間)の呼吸停止ができるため、呼吸性移動を有する臓器内腫瘍に対する強度変調照射法(IMRT)が可能となると思われる。

まとめ (展望)

本研究では、①ライナックに搭載した2台のX線透視装置を用いることにより、腫瘍内に埋め込んだ金マーカをリアルタイムに追跡することに成功した。②能動的呼吸抑制装置を用いて、肺癌の定位照射を行い、成功した。今後は、③リアルタイム追跡装置からの信号で、能動的呼吸抑制装置をコントロールするシステムを開発し、自動的に超高精度の放射線治療が可能となるシステムを開発していきたい。

●参考文献

- 1) 高井良尋, 三津谷正俊, 根本建二・他: 体幹部小病巣に対するボディフレームレス簡易定位照射法. 日本医学放射線学会雑誌, 61, 403～407, 2001.
- 2) Takai, Y., Mitsuya, M., Nemoto, K., et al.: Development of real-time tumor tracking system with dmhc with dual X-ray fluoroscopy and amorphous silicon flat panel on the gantry of linear accelerator. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 54, 193～194, 2002.
- 3) 高井良尋: 定位放射線治療の基礎と肺癌治療における実際. 現代治療, 34, 103～109, 2002.
- 4) 高井良尋, 山田章吾: 新しい放射線治療 1. 先端医療シリーズ20「肺癌の最新医療」第11章, 定位放射線療法, 302～308, 2003.

吸気位 呼気位

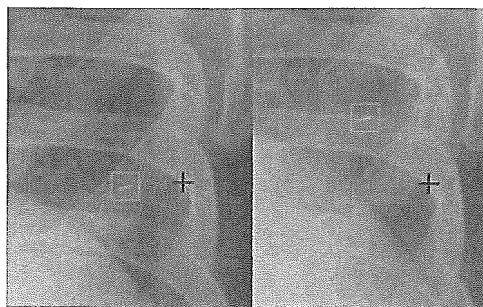


図2 腫瘍内の金マーカが自動追跡されている。

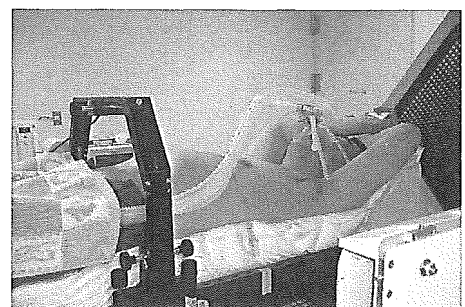


図3 能動的呼吸抑制装置を用いた肺癌の定位照射法



解説

肺癌に対する定位的放射線治療*

唐澤克之** 新部 譲**

Key Words : lung cancer, stage I lung cancer, radiotherapy, stereotactic radiotherapy, high precision radiotherapy

はじめに

肺癌罹患率は年々上昇傾向にあり、現在では日本人の癌死亡原因のトップに立っている¹⁾。患者の大半はⅢ期、Ⅳ期の進行癌で医療機関を受診するが、主に検診発見によるⅠ期の早期肺癌の実数も増加している。Ⅰ期の早期肺癌に対するこれまでの第一選択の治療は手術²⁾³⁾、そして手術不能例には放射線治療であった^{4)~7)}。しかし、従来の放射線治療では制御率および生存率とも良好とはいえなかった。そこへ近年、定位的放射線治療と呼ばれる線量分布を改善した照射方法が開発され⁸⁾、それをⅠ期の早期肺癌に対し応用した治療成績は非常に有望と考えられつつある⁹⁾。今回はその治療法の紹介を兼ねて、治療方法、治療成績、今後の展望などについて概説する。

歴史の変遷

肺癌罹患率の上昇する中、Ⅰ期で発見される症例も増加している。しかし、肺癌はⅠ期でも5年生存率は約50~80%¹⁰⁾と100%からは大きくかけ離れており、その予後は決して油断できるものではない。Ⅰ期の肺癌(T1-2N0M0)は末梢性で、臨床的にリンパ節転移がないものであるが、標準治療は肺葉切除+縦隔リンパ節郭清である。そしてその成績も歴史的に向上しつつある。ところが、肺癌症例のうちの少なからずの症例は、年齢、呼吸状態、併存する合併症のために手術不能であることがあり、そのような症例に対する根治的治療手段としては唯一、放射線

治療が存在する。しかし、従来の方法での放射線治療では、Ⅰ期で腫瘍の体積が小さいにもかかわらず、その局所制御率および生存率は満足のいくものではなく、大半の症例は治癒しなかった。何か新しい治療法の登場が待たれていた。

一方、近年放射線治療の進歩により、3次元的に線量集中性を改善して、周囲の正常組織の線量を抑え、腫瘍局所線量を高める技術が開発され、この技術を小型腫瘍に応用することによって、有害事象を減らして局所制御率および生存率を向上することが可能になってきた。

この技術がまず最初に応用されたのが頭蓋内の小病変に対して¹¹⁾であり、その背景には病変と正常組織を正確に鑑別する診断技術の進歩、身体を固定する技術の進歩、そして3次元的な放射線の線量分布計算能力の進歩がある。病変の位置を高精度に定めて病変に局限した放射線治療を行うことから、この技術を定位的放射線治療と呼び、頭蓋内の小病変に対しての治療成績が非常に卓越したものであったことから、1990年代半ば頃から体幹部の腫瘍に対しても用いられるようになった。そして、体幹部の腫瘍のうち肺癌がもっとも周囲の臓器とX線学的に識別が可能であるため、まず肺癌で臨床応用が開始されたのである。

定義、生物学的基礎および target volume の設定

1. 定位的放射線治療の定義

肺癌の定位的放射線治療の定義は、なんらか

* Stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer.

** Katsuyuki KARASAWA, M.D. & Yuzuru NIIBE, M.D.: 東京都立駒込病院放射線科(〒113-8677 東京都文京区本駒込3-18-22); Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo 113-8677, JAPAN

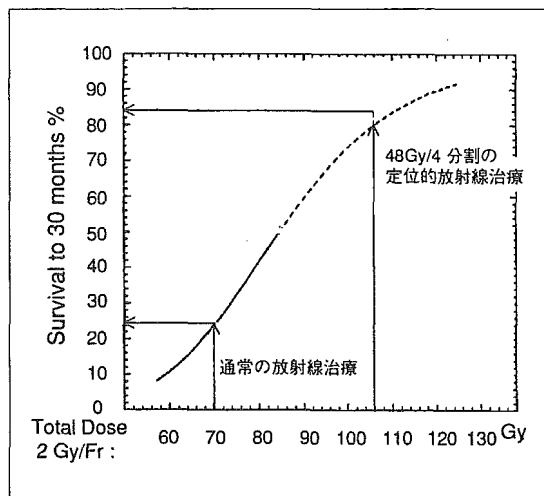


図1 肺癌の放射線治療の線量効果(生存率)曲線

の手段を用いて位置(照射中心)の精度(再現性)を5 mm以内に保って照射を行うことをさす。固定に手間がかかることと、照射範囲を可及的に小さくできることから、1回の照射線量を上げて、分割回数を減らし治療を行うことが通常である。わが国では経験的に1回線量が10~12Gy程度、分割回数が4~5回程度、総線量が50Gy程度、総治療期間が1週間程度の治療を行っている施設が多い。

2. 生物学的基礎

上記のように、定放射線治療は1回の線量を増加して行うことが多いが、1回線量の増加により、線量あたりの抗腫瘍効果が増すと考えられている。紙面の関係上、詳細は成書¹²⁾¹³⁾を参照して頂きたいが、たとえば、1回線量を2 Gyから12Gyに増加させると、抗腫瘍効果は2 Gyの時よりも約2倍に増加するとされ、さらに48Gy/4分割、約1週間の線量分割法で治療を行うとすると、治療期間も短縮されるために、2 Gyの分割法の時に問題となる治療中の腫瘍細胞の増殖も考慮に入れなくて済み、48Gy/4分割、約1週間の線量分割法は2 Gyの分割法では、100Gy以上に相当すると考えられている。

Mehtaらの報告¹⁴⁾によれば、肺癌の生存率は放射線の線量に依存し、本治療法のように、1回線量が大きかったような場合は1回線量を2 Gyに換算して、図1に示すような線量効果(生存率)

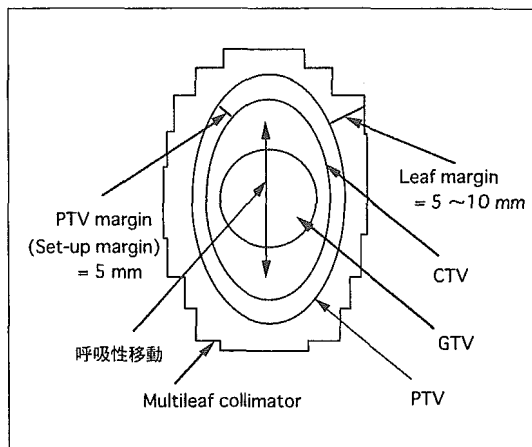


図2 標的体積(target volume)の設定法
GTV : gross tumor volume, CTV : clinical target volume, PTV : planning target volume

の曲線を導き出している。それによれば、48Gy/4分割の照射技法は2 Gy換算で約100~110Gy分位に換算されるため、30か月生存率が約8~9割と推測されている。

経験的に放射線治療単独治療では、通常の照射技法では周囲の正常肺の耐容線量から70Gy(もしくは80Gy)が投与できる総線量の限界と考えられている。一方、理論上1 cm³の腫瘍を治療させるのにおよそ60Gyは必要とされ、いかに小型腫瘍とはいえ、70Gy以上は総線量が必要であると考えられている。それがこれまでの報告における局所制御率の低さを物語り、定放射線治療を用いての線量増加の必要性の理論的根拠となっているのである。

3. ターゲット体積の設定

放射線治療を計画する際照準を定めるために、標的体積の設定を行う(図2)。肺野条件のCTで描出される腫瘍の体積を肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume ; GTV)とする。また、spicula(辺縁の胸膜ひきつれ)を伴う場合もGTVに含める。肺は呼吸性移動があるためGTVにそれを考慮したものを臨床的標的体積(clinical target volume ; CTV)と定義し、この周囲に5 mmのマージンをつけたものを計画標的体積(planning target volume ; PTV)と定義する。PTVが95%線量域で囲まれるように治療計画を行う。一般に、照射の辺縁まではPTVの辺縁から5~10mmのマージ

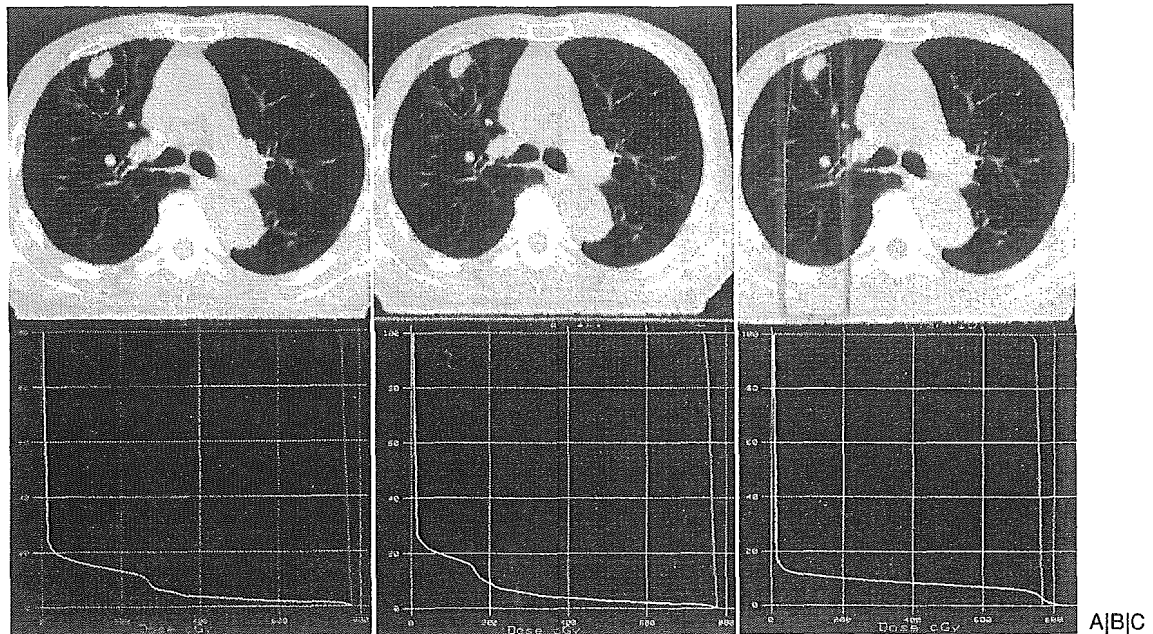


図3 典型的な線量分布, DVHとV₂₀の値の比較

A) 6門コプラナ(同一平面)照射(V₂₀=13%), B) 10門ノンコプラナ(非同一平面)照射(V₂₀=9%), C) 前後対向2門照射(V₂₀=10%). red: CTV, green: lung

ンをつける。

4. 線量分布

正常肺の放射線に対する感受性は、線量よりも体積に依存することが知られており、一部分に大きな線量が投与されることには比較的耐えられるが、反対に低い線量、たとえば20Gy程度の線量が大きな体積に照射されると有害事象が発生しやすい。20Gyが重要な指標とされており、それを超える体積をV₂₀という形で表して、肺に関する有害事象の発生にかかわる指標としている。今、図3のように通常定位照射で用いている6門のコプラナ(同一平面)多門照射と10門のノンコプラナ(非同一平面)照射、そして従来の前後対向2門照射の3つを比較した。DVH解析から、10門のノンコプラナ照射がV₂₀でも少なく抑えられる上に、正常肺の高線量体積ももっとも少なくでき、有害事象の観点からもっとも望ましい照射技法と考えられた。定位的放射線治療では通常の線量(1日1回2Gy程度)に比べ、1回線量を大きくするため、有害事象もより少ない線量で発生することから、V₂₀はより小さく設定されるべきである(通常の放射線治療ではV₂₀は

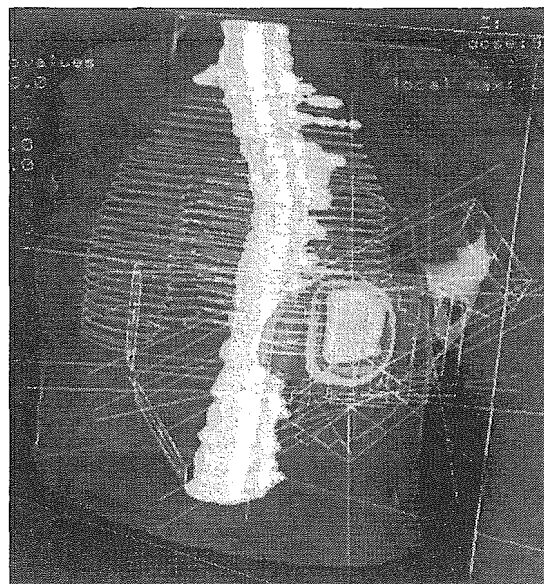


図4 典型的な3次元線量分布
最外側の50%線量域の良好な3次元的集中性が認められる。

20%以下がほぼ安全と考えられるが²⁵⁾、定位的放射線治療ではV₂₀は10%以下が望ましい)。図4に典型的な線量分布図を示す。3次元的に良好な線

量分布の集中性が認められる。

5. 適 応

定位的放射線治療の適応は、T1すなわち直径が3 cmまでの肺癌であれば、ほとんどV₂₀を10%以下に抑えることができ、この治療の適応となる。T2でも直径が4 cm以下のものであれば、V₂₀を10%以下に抑えることができ、この治療の適応となると考えられる。ただし、後述する有害事象の発生が危惧される臓器に近接する場合は、適応の選択にはより慎重でなければならない。また、リンパ節転移を伴うものはリンパ節部分まで定位的照射でカバーできないため、適応にならない。したがって、適応病期はT1-2N0M0すなわちI期の肺癌となる。また、大きさが3~4 cm以下であれば、転移性肺癌でも本治療の適応となる。その投与線量はその腫瘍の放射線感受性による。

定位的放射線治療の方法

高精度で位置を再現する方法、すなわち定位の方法としては固定具を使用する方法、治療室内にCTやsimulation装置を設置し、治療時の体位で臓器の位置を毎回確認する方法、腫瘍内に金属球を配置し、その位置を治療室内に設置した透視装置で確認しながらビームを出す方法などがある。いずれの方法もPTVを小さくすることに貢献している。

1. 固定具を使用する方法

この方法がもっとも簡便と考えられる方法である。後述するが、治療の体位で患者を固定し、固定具と人体の相対的位置精度を5 mm以内に抑える方法で、さらに呼吸性移動を5 mm以下に抑えて治療を行うことができる。

2. CTとsimulation装置を治療装置と同軸に設置して治療を施行する方法

放射線照射装置のある部屋の中に、CTとsimulation装置を放射線照射装置と中心軸を一致させて配置させることにより、セットアップを行った体位でCTを撮り、中心位置のずれを確認および補正した上で照射を行う方法である⁹⁾。

3. 動体追跡照射法〔realtime tumor tracking radiotherapy (RTRT) 法〕

腫瘍の中もしくはその近傍に直径2 mm程度の大きさの金球を配置し、その金球の動きを、異



図5 固定具の作製

精度を確保するため、フレーム内にある小型の発泡スチロール球の充填された袋(矢印)の中の空気を抜くことにより固化させる。

なった方向からの2台の透視装置で確認して、腫瘍が照射野に近づいた時点でビームを出すシグナルを出し、腫瘍がちょうど照射野に入った時にだけビームが出るようにして治療を行う方法である¹⁶⁾。

4. 呼吸同期システムを使用する方法

呼吸同期システムを使用する方法は、照射野をある範囲に限定しておき、呼吸の位相を体表にあるマーカの位置をセンサーで確認しながら、ある位相に入った時にだけ、連動してビームを出すシステムである。

定位的放射線治療の実際

上述のように、定位的放射線治療にはいろいろな方法があるが、ここでは専用の固定具を使用する方法について記載する。

1. 固定具の作製

まず、再現性を良好にするためには、固定を堅固にしなければならない。人体を固定する方法として、熱可塑性プラスチックを用いる方法、石膏などから型をとる方法などがあるが、ここでは、当院で用いている定位的放射線治療専用の固定具(ボディフレーム)内に敷かれた小型の発泡スチロール球の充填された袋を真空にして固定させる方法について説明する。

患者にボディフレームの中に寝てもらおう(図5)。ボディフレームの中には患者を定位置に固定するための小型の発泡スチロール球の充填された

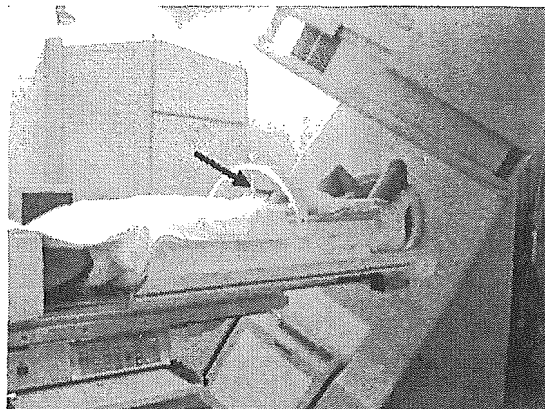


図6 治療中の患者

呼吸性移動を最小にするために、上腹部を圧迫する(矢印)こともある。放射線治療計画で求められた、最適な方向から放射線照射を行う。

袋が入っていて、患者に定位置に寝てもらった後、袋の内部の空気を抜くことにより、発泡スチロール球が密着し、固定具全体が固形化する。肺は呼吸により動くので、必要に応じて腫瘍の呼吸性移動を5 mm以下にするよう上腹部を圧迫板で圧迫し固定する(その状態が再現できるよう身体の部分にマークをつけておく)。

2. 治療計画用CTの撮影

固定された状態でCTを撮影する。CTは呼吸時と吸気時に撮像しておく。CTのスライス厚は5 mm以下であることが必要である。また、肺への線量評価と3次元放射線治療計画のため、肺野全体をスキャンしておく。

3. 治療計画

CTのデータをもとに、3次元放射線治療計画装置で治療計画を行う。腫瘍内の照射の中心部分(アイソセンタという)の座標を求め、それをフレーム上の座標に換算しておく。治療計画で算出された腫瘍(もしくはPTV)の線量分布、および肺、脊髄などの正常組織の線量分布を評価し、

条件を満たせば、実際の治療に取りかかる。

4. 治療

治療の度ごとに、患者にフレームの中に寝てもらおう。固定具作製時と同じ位置に再現できるように、身体に描いたマーカーで位置をあわせるとともに、すべての治療の際にアイソセンタの位置が正しく再現されているか、少なくとも2方向から(通常正面と側面)確認写真を撮る。この際、治療室内にCTが設置されている場合は、治療の体位のままCTで確認することが望ましい。誤差が2 mm以内であることを確認し、実際に治療を開始する(図6)。精度を要求される治療であることと、1回線量が大いことから、治療ビームのパラメータ入力および出力の際は必ずダブルチェックで行う。治療後は抗腫瘍効果と有害事象について観察する。

主な治療成績

1. 局所制御率と生存率

これまでに報告された治療成績を表1にまとめた^{17)~21)}。おおむね局所再発率は10%以下で、従来法による局所再発率(36~70%)に比較して有意に局所制御率が良好である。生存率でも3年で6割以上と、まだ長期成績は出ていないが、有用性が示唆される。これら症例の中の数多くは手術不能例であることから、これらの成績が手術による成績と比較しても遜色ないことは、この治療の有望性を示唆している。

2. 有害事象

肺に関する有害事象はいずれの報告でも軽微である。分割回数が少ないが、1回線量が大いので、正常組織の晩期有害事象には注意が必要である。1回線量が12Gyであると、通常の放射線治療の効果は正常組織に対しては同線量あたり3~4倍の効果であるといわれている。とくに、

表1 治療成績

著者	総線量(Gy)	1回線量(Gy)	治療期間(日)	生物学的等価線量(Gy)	局所制御率	生存割合
Uematsu	62.5	12.5	5	140	96%(22/23)	66%
Arimoto	60	7.5	11	105	92%(22/24)	NA
Nagata	48	12	12	106	94%(31/33)	79%(2y)
Onimaru	60	7.5	11	105	100%(18/18)	NA
Niibe*	65	3~4	31	85	83%	83%(2y)

*T2症例を含む。NA: not available

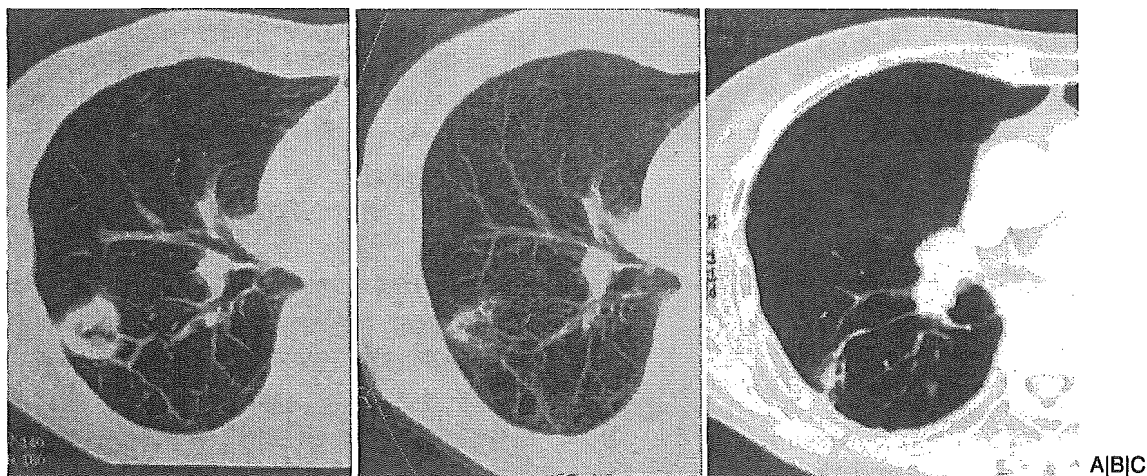


図7 T1N0M0症例①

A)治療前, B)治療2か月後, C)治療3年後. 61Gy/19分割の治療により腫瘍は消失. 3年後も制御されている.

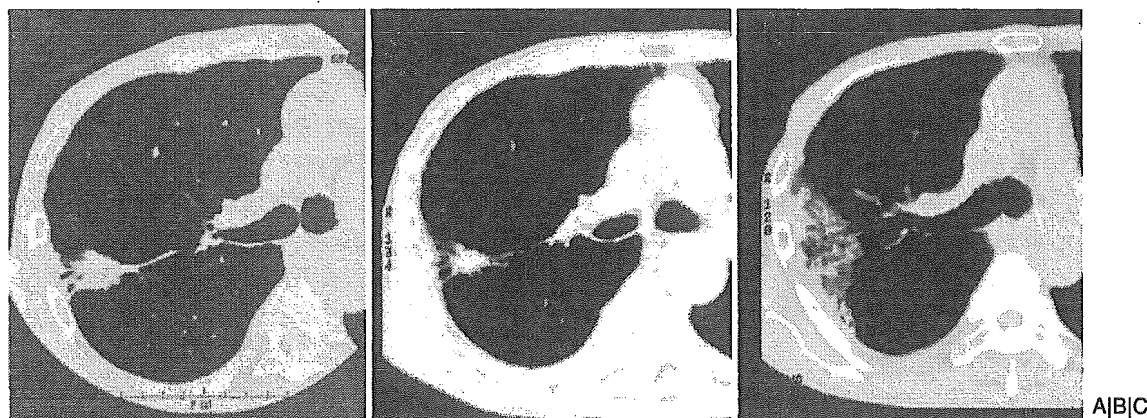


図8 T1N0M0症例②

A)治療前, B)治療2か月後, C)治療1年後. 75Gy/25分割の治療により腫瘍は消失したが, 放射線肺臓炎が高線量照射体積にほぼ一致する形で拡がっている.

その一部分でも傷害されると機能しない, 神経組織や管腔臓器などについては注意が必要である. 胸部では食道, 胃, 心臓, 大血管, 気管, 中枢にある気管支, 脊髄, 末梢神経(とくに腕神経叢)がそれに相当する. とくにそれらに腫瘍が近接する場合, その適応から外した方が無難である. しかし, もし施行するとすれば, 1回線量を3 Gy程度まで低下させて行うことが薦められる²¹⁾.

3. 典型的な症例

図7は本治療を行った症例①であるが, 経時的に撮像したCTにて, 病変は消失し, その後の肺への有害事象も現れていない. この症例は治

療当時86歳であったが, 4年後の現在90歳でなお健在である.

図8は本治療を行った症例②であるが, この症例のように経過を追っていくうちに腫瘍は消失していくが, 反対に局所の放射線肺臓炎像が拡大して, 再発と紛らわしい場合がある. 確定診断は生検によるしかないが, 鑑別診断のポイントとしては, 肺炎は一般に急激な増悪を示すが, 再発は数か月にわたり緩徐な増大を呈する点が鑑別点となることがある.

今後の展望

この治療の患者にとってのメリットは, 手術

を受けないですむ、短期入院かもしくは外来通院も可能なほど副作用が少ない、高率に局所制御される、治療期間が短い、というようなことがあげられ、今まで治療を諦められていた症例でも治療に成功し、長期生存しているケースが少なくない。少なくとも手術不能例に対しては、標準治療となる可能性が高い。一方デメリットとなる点としては、重篤な有害事象であるが、これまで述べてきた点によく注意すれば、そのほとんどは避けられると考えられる。

この肺癌の定位的放射線治療は、2003年現在全国の約30施設で行われている。そしてその中の多くの施設で再現性をもって希望のもてる治療成績が出ていることから、現在T1N0M0非小細胞肺癌につき、多施設共同前向き臨床試験が計画されている。ただし、上述したような治療時の放射線治療の品質管理が担保されていることが前提となる。

また、臨床的にI期肺癌とされる症例の中には、もともとリンパ節転移を有する症例もわずかながら存在する²⁹⁾。本定放射線治療では縦隔への予防照射は通常行っていないが、縦隔再発をきたすような症例の除外のためにPETを用いた進展範囲の把握²³⁾を治療前に行っておくことは有意義かもしれない。

おわりに

最近脚光を浴びつつある、早期肺癌に対する定位的放射線治療について概説した。まだ治療症例数は少ないものの、本治療法の治療成績は手術不能症例の標準治療となることが想像でき、手術可能例で手術成績と比較しても、それほど劣っているものではないと推測される。今後この治療法が世の中に普及していくためには、放射線治療のマンパワーの一層の拡充が必要である。

文 献

- 1) 厚生統計協会. 国民衛生の動向・厚生指標 2000 ; 47(9): 52.
- 2) Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Discussion 622. Ann Thorac Surg 1995 ; 60(3): 615.
- 3) 中山治彦. 肺癌外科治療の現状. 診断と治療 1995 ; 83 : 2111.
- 4) Martini N, Bains MS, Burt ME. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1995 ; 109(1): 120.
- 5) Gauden S, Ramsay J, Tripcony L. The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non-small cell carcinoma of the lung. Chest 1995 ; 108(5): 1278.
- 6) Askowitz L, Graham MV, Emami B. Radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993 ; 27(3): 517.
- 7) Morita K, Fuwa N, Suzuki Y. Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I : a retrospective analysis of 149 patients. Radiother Oncol 1997 ; 42(1): 31.
- 8) Leksell L. Cerebral radiosurgery. I. Gamma-thalotomy in two cases of intractable pain. Acta Chir Scand 1968 ; 134(8): 585.
- 9) Uematsu M, Shioda A, Tahara K. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients : a preliminary experience. Cancer 1998 ; 82(6): 1062.
- 10) Jones DR, Detterbeck FC. Surgery for stage I non-small cell lung cancer. In : Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al., editors. Diagnosis and treatment of lung cancer an evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphia : WB Saunders ; 2001. p. 177.
- 11) Lindqvist M, Steiner L, Blomgren H. Stereotactic radiation therapy of intracranial arteriovenous malformations. Acta Radiol 1986 ; 369 Suppl : 610.
- 12) 阿部由直, 青木昌彦. 正常組織反応. In : 大川智彦, 田中良明, 佐々木武仁・編. 癌・放射線療法. 東京 : 篠原出版新社 ; 2002. p. 135.
- 13) Yaes RJ, Patel P, Maruyama Y. On using the linear-quadratic model in daily clinical practice. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991 ; 20(6): 1353.
- 14) Mehta M, Scrimger R, Mackie R, et al. A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ; 49(1): 23.
- 15) Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical

- dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 45 (2) : 323.
- 16) Harada T, Shirato H, Ogura S, et al. Real-time tumor-tracking radiation therapy for lung carcinoma by the aid of insertion of a gold marker using bronchofiberscopy. *Cancer* 2002 ; 95 (8) : 1720.
- 17) Arimoto T, Usubuchi H, Matsuzawa T, et al. Small volume multiple non-coplanar arc radiotherapy for tumors of the lung , head & neck and the abdominopelvic region. In : HU Lemke, editor. *CAR'98 Computer Assisted Radiology and Surgery*. Tokyo : Elsevier ; 1998.
- 18) 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* 2003 ; 56 (1) : 126.
- 19) Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, et al. Clinical outcomes of 3D conformal hypofractionated single high-dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 52 (4) : 1041.
- 20) Uematsu M, Shioda A, Suda A, et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer : a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 51 (3) : 666.
- 21) Niibe Y, Karasawa K, Shibuya M, et al. Prospective study of three-dimensional radiation therapy (3D-CRT) using a middle fraction size for small-sized lung tumor in elderly patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 ; 22 : 672.
- 22) Cheung PC, Mackillop WJ, Dixon P, et al. Involved-field radiotherapy alone for early-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 48 (3) : 703.
- 23) Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, et al. The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000 ; 55 (3) : 317.

* * *

FROM THE ASCO-JSCO JOINT SYMPOSIUM

Masahiro Hiraoka · Yasushi Nagata

Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer: the Japanese experience

Received: July 15, 2004

Abstract Stereotactic body radiation therapy is a new treatment modality for early-stage non-small-cell lung cancer, and is being intensively investigated in the United States, the European Union, and Japan. We started a feasibility study of this therapy in July 1998, using a stereotactic body frame. The eligibility criteria for primary lung cancer were: (1) solitary tumor less than 4 cm; (2) inoperable, or the patient refused operation; (3) histologically confirmed malignancy; (4) no necessity for oxygen support; (5) performance status equal to or less than 2, and (6) the tumor was not close to the spinal cord. A total dose of 48 Gy was delivered in four fractions in 2 weeks in most patients. Lung toxicity was minimal. No grade II toxicities for spinal cord, bronchus, pulmonary artery, or esophagus were observed. Overall survival for 29 patients with stage IA, and 14 patients with stage IB disease was 87 % and 80 %, respectively. No local recurrence was observed in a follow-up of 3–50 months. Regional lymph node recurrence developed in 1 patient, and distant metastases developed in 4 patients. We retrospectively analyzed 241 patients from 13 Japanese institutions. The local recurrence rate was 20% when the biological equivalent dose (BED) was less than 100 Gy, and 6.5% when the BED was over 100 Gy. Overall survival at 3 years was 42% when the BED was less than 100 Gy, and 46% when it was over 100 Gy. In tumors which received a BED of more than 100 Gy, overall survival at 3 years was 91% for operable patients, and 50% for inoperable patients. Long-term results, in terms of local control, regional recurrence, survival, and complications, are not yet evaluated. However, this treatment modality is highly expected to be a standard treatment for inoperable patients, and it may be an alternative to lobectomy for operative patients. A pro-

spective trial, which is now ongoing, will, answer these questions.

Key words Non-small-cell lung cancer · Stereotactic radiation therapy

Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC) is a new treatment modality, and Japan is one of the leading countries in using three-dimensional radiation therapy. The background of this treatment is the great success of stereotactic irradiation for intracranial tumors, in terms of the technologies used, quality assurance (QA) and quality control (QC), and clinical outcomes. That is, a high local control rate has been shown with minimal toxicities. The success has caused much interest in the application of this treatment for extracranial regions. Why use stereotactic radiation irradiation (SRI) for lung cancer? The number of patients detected at an early stage has been increased by screening examinations. Accordingly, the number of older patients with early-stage lung cancer who are not amenable to operation has increased, and the clinical results of conventional radiation therapy are not satisfactory. In regard to technical aspects, the application of this new technique is easier for lung cancer, because it is visible on fluoroscopy and because normal tissue toxicities to radiation are relatively well described compared with other normal tissues.

For the management of stage I NSCLC, surgical resection alone is the standard treatment, and lobectomy is generally accepted as the optimal surgical procedure. Survival outcomes of surgical treatment have recently been reported by the Japanese Association for Chest Surgery. According to these data, the overall survival of patients in clinical stage IA is 81.3% at 3 years, and 71.5% at 5 years, and that of patients in clinical stage IB is 62.9% at 3 years, and 50.1% at 5 years.

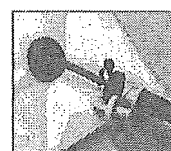
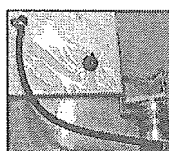
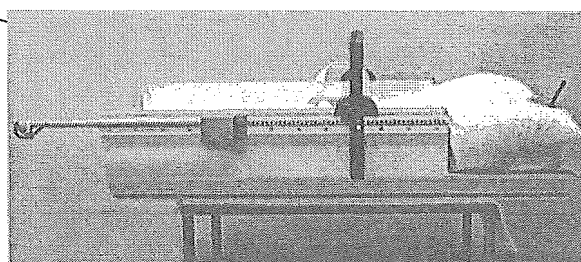
What about radiation therapy alone for stage I NSCLC? As is known, radiation therapy has been used primarily for those patients who are not considered to be surgical

M. Hiraoka (✉) · Y. Nagata
Department of Therapeutic Radiology and Oncology, Kyoto
University Graduate School of Medicine, Kyoto 606-8507, Japan
Tel. +81-75-751-3417; Fax +81-75-771-9749
e-mail: hiraok@kuhp.kyoto-u.ac.jp

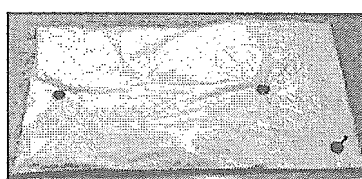
Presentation made at the ASCO-JSCO Joint Symposium in Sapporo, Japan, on October 22, 2003.

Fig. 1. Stereotactic body frame

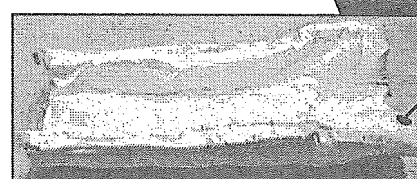
Stereotactic Body Frame



Draw
with hand
to fix sha



Free state



Shaped state

candidates; that is, those who refuse surgical intervention, and those who are medically inoperable. The reported 5-year survival rate is around 8%–27%, and is not satisfactory. Several prognostic factors, such as T stage and total dose, have been reported, and doses higher than 65 Gy did show higher survival rates, which can be a rationale for dose escalation.

However, there remain several problems with stereotactic radiation therapy for lung cancer compared to its use in intracranial tumors. (1) How should the body be fixed with high accuracy? (2) How do we cope with the movement of the tumor caused by respiration? (3) What are the optimal treatment regimens? (4) Toxicities to normal tissue caused by large-fraction size irradiation have not been examined. (5) Fractionated stereotactic radiation therapy is considered to be appropriate for lung cancer, but the optimal fractionation scheme has not yet been decided.

We started a feasibility study of this stereotactic body radiation therapy for small lung tumors in July 1998. The stereotactic body frame shown in Fig. 1 was used. The patient was placed in this body frame, and immobilized. We used both X-ray and computed tomography (CT) simulators, with the same table, to improve the accuracy of the set-up. The movement of the tumor caused by respiration was estimated using fluoroscopy, and if that movement in the craniocaudal (CC) direction was greater than 8mm, a diaphragm control was employed to suppress the movement of the chest wall. Then the three-dimensional treatment planning was carried out. We verified the tumor location in each treatment. As regards the movement of the tumor caused by respiration, the largest movement was in the CC direction. It was 0–22mm, and movement of less than

15mm occurred in 90% of all tumors. When that movement was over 20mm, we used the diaphragm control, and, with the use of this device, the movement of the respiration decreased significantly. The set-up error with patients was greater than 3mm in at least one direction. Patient repositioning had to be undertaken in 21.6% of all treatments.

The eligibility criteria for primary lung cancer were as follows: solitary tumor less than 4cm; inoperable, or the patient refused operation; histologically confirmed malignancy; no necessity for oxygen support; performance status equal to or less than 2; and the tumor was not close to spinal cord.

The eligibility criteria for metastatic lung cancer were as follows: one to two tumors less than 4cm each, primary tumor controlled, no other metastasis, no necessity for oxygen support, performance status less than 2, and tumors not close to the spinal cord. Between July 1998 and September 2002, a total of 70 patients received this treatment modality. Their ages ranged from 70 to 87 years, with a mean of 71 years. Fifty patients had primary tumors, and 20 patients had secondary tumors. Seven of the 20 secondary tumors were solitary. In 57 tumors, a total dose of 48Gy was delivered, in four fractions in 2 weeks. Ten tumors were treated with a total dose of up to 60 Gy. In the initial three tumors, a total dose of 40 Gy was administered.

We examined the toxicity by National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2. Lung toxicity was grade II in 4%, grade I in 92%, and grade 0 in 4%. No grade II toxicities for spinal cord, bronchus, pulmonary artery, or esophagus were observed. The clinical course of 1 patient who responded well to this treatment is shown in Fig. 2.

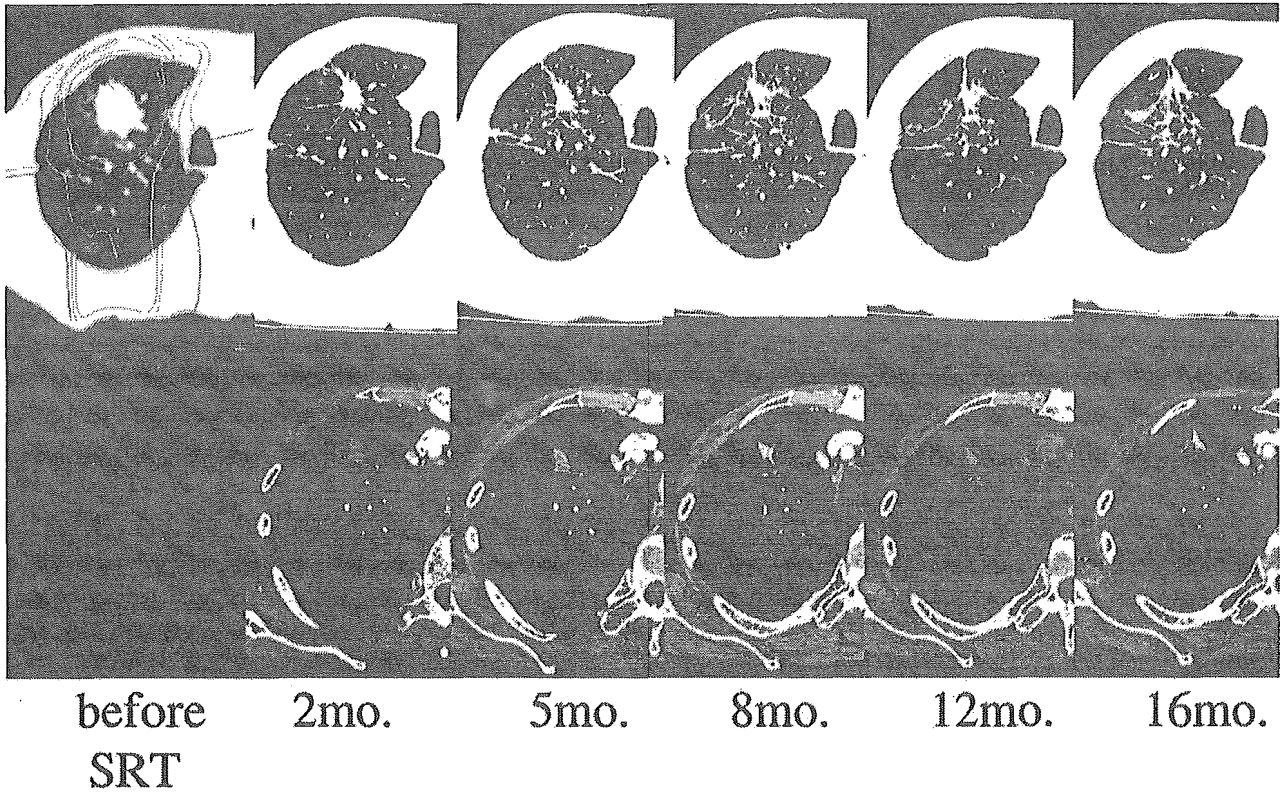


Fig. 2. Clinical course of a patient treated with stereotactic radiation therapy (SRT). The patient, a 71-year-old man, had primary lung cancer (squamous cell carcinoma; T2N0M0). *mo.*, months

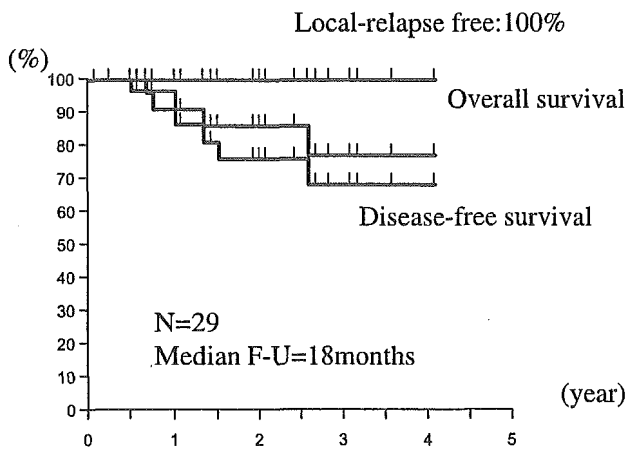


Fig. 3. Survival curves of patients with stage IA: T1N0M0 non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with SRT. *F-U*, follow-up

Survival curves for 29 patients with stage IA, T1N0M0 NSCLC are shown in Fig. 3. No local recurrence was observed in a follow-up of 6–50 months (median, 18 months). Regional lymph node recurrence developed in 1 patient, and bone metastases developed in 2 patients.

Survival curves for 14 patients with stage IB, T2N0M0 NSCLC are shown in Fig. 4. No local recurrence was observed at a follow-up of 3–45 months (median, 20 months). Liver and bone metastases developed in 1 patient each.

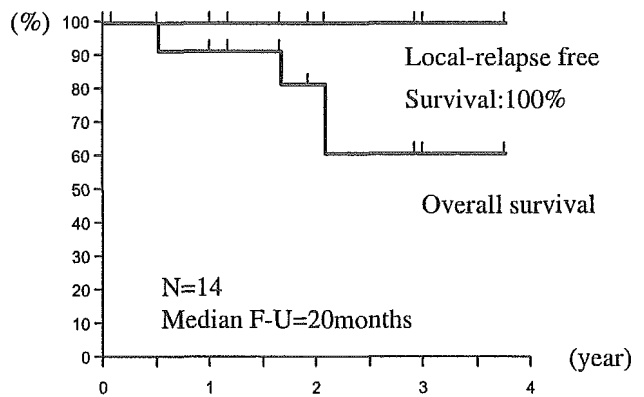


Fig. 4. Survival curves of patients with stage IB: T2N0M0 NSCLC treated with SRT

We retrospectively analyzed data from 241 patients from 13 Japanese institutes. Their ages ranged from 35 to 92 years, with a median of 76 years. Histology was squamous cell carcinoma in 106 patients, adenocarcinoma in 102 patients, and “others” in 33 patients. As regards clinical stage, 153 patients were stage IA, and 88 patients were stage IB. Tumor diameter ranged from 7 to 58mm, with a median of 28mm. One hundred and sixty-one patients were inoperable, and 80 patients were operable. The biological equivalent dose (BED) was 57–180 Gy, with a median of 108 Gy.

Lung toxicities were minimal, with grade II in only 2.2 % and no grade III. Local response to the treatment was complete response (CR) in 23%, and partial response (PR) in 62%. The local recurrence rate was 20% when BED was less than 100 Gy, and 6.5% when BED was over 100 Gy, at follow-up periods of 4–72 months (median, 18 months). Overall survival at 3 years was 42% when BED was less than 100 Gy, and 46% when BED was over 100 Gy. For tumors which received a BED of more than 100 Gy, overall survival at 3 years was 91 % for operable patients, and 50% for inoperable patients.

We are going to start a prospective multiinstitutional phase II study with a grant from the Health and Welfare Ministry of Japan. The target is stage IA NSCLC. A total dose of 48 Gy in four fractions will be delivered in 4 to 8 days. Entry of 150 patients from 15 institutes in 3 years is

expected. The primary endpoint is survival. This is the first trial of the Radiation Therapy Study Group (RTSG), which is the newest group in the Japanese Clinical Oncology Group (JCOG). We hope that this trial will provide more conclusive data on stereotactic body irradiation for early-stage NSCLC.

In summary, regarding stereotactic body radiation therapy for early-stage NSCLC, (1) long-term results, in terms of local control, regional recurrence, survival, and complications are not yet evaluated. (2) Technologies to cope with tumor movement, gauging tracking, need to be improved. (3) This treatment modality is highly expected to be a standard treatment for inoperable patients, and may be an alternative to lobectomy for operative patients. A prospective trial ongoing is expected to resolve these matters.



PHYSICS CONTRIBUTION

THREE-DIMENSIONAL CONFORMAL SETUP (3D-CSU) OF PATIENTS USING THE COORDINATE SYSTEM PROVIDED BY THREE INTERNAL FIDUCIAL MARKERS AND TWO ORTHOGONAL DIAGNOSTIC X-RAY SYSTEMS IN THE TREATMENT ROOM

HIROKI SHIRATO, M.D., MASATAKA OITA, M.S., KATSUHISA FUJITA, R.T., SHINICHI SHIMIZU, M.D., RIKIYA ONIMARU, M.D., SHINJI UEGAKI, M.D., YOSHIHARU WATANABE, R.T., NORIO KATO, M.D., AND KAZUO MIYASAKA, M.D.

Department of Radiology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan

Purpose: To test the accuracy of a system for correcting for the rotational error of the clinical target volume (CTV) without having to reposition the patient using three fiducial markers and two orthogonal fluoroscopic images. We call this system “three-dimensional conformal setup” (3D-CSU).

Methods and Materials: Three 2.0-mm gold markers are inserted into or adjacent to the CTV. On the treatment couch, the actual positions of the three markers are calculated based on two orthogonal fluoroscopies crossing at the isocenter of the linear accelerator. Discrepancy of the actual coordinates of gravity center of three markers from its planned coordinates is calculated. Translational setup error is corrected by adjustment of the treatment couch. The rotation angles (α , β , γ) of the coordinates of the actual CTV relative to the planned CTV are calculated around the lateral (x), craniocaudal (y), and anteroposterior (z) axes of the planned CTV. The angles of the gantry head, collimator, and treatment couch of the linear accelerator are adjusted according to the rotation of the actual coordinates of the tumor in relation to the planned coordinates. We have measured the accuracy of 3D-CSU using a static cubic phantom.

Results: The gravity center of the phantom was corrected within 0.9 ± 0.3 mm (mean \pm SD), 0.4 ± 0.2 mm, and 0.6 ± 0.2 mm for the rotation of the phantom from 0–30 degrees around the x , y , and z axes, respectively, every 5 degrees. Dose distribution was shown to be consistent with the planned dose distribution every 10 degrees of the rotation from 0–30 degrees. The mean rotational error after 3D-CSU was -0.4 ± 0.4 (mean \pm SD), -0.2 ± 0.4 , and 0.0 ± 0.5 degrees around the x , y , and z axis, respectively, for the rotation from 0–90 degrees.

Conclusions: Phantom studies showed that 3D-CSU is useful for performing rotational correction of the target volume without correcting the position of the patient on the treatment couch. The 3D-CSU will be clinically useful for tumors in structures such as paraspinal diseases and prostate cancers not subject to large internal organ motion. © 2004 Elsevier Inc.

Three-dimensional conformal setup, Real-time tumor-tracking radiation therapy, Fiducial marker, Setup error, Rotation correction, Rotational setup error, Real-time tumor-tracking system, Linear accelerator.

INTRODUCTION

Rotational error due to internal organ motion and setup is an important issue that has not been well understood. Van Herk *et al.* have shown that internal rotation of prostate gland was observed and that the rotation was largest around the left-right axis with the standard deviation of 4.0 degrees in the sequential measurement using computed tomography (CT) (1). Rotational setup error has been detected in the treatment of spinal schwannoma with the systematic/random error of rotation at

7.1/5.9, 6.6/4.6, and 3.0/3.1 degrees around left-right, craniocaudal, and anteroposterior, respectively (2).

A radiopaque internal fiducial marker implanted into or near the tumor has been shown to be useful for correcting translational setup error using two sets of orthogonal fluoroscopy in the treatment room (3–7). However, translational setup using only that marker would be misleading if there were rotational setup errors of the clinical target volume (CTV). When there is a large rotational error of CTV, one cannot notice it when using only one implanted marker.

Reprint requests to: Hiroki Shirato, M.D., Department of Radiology, Hokkaido University School of Medicine, North 15 West 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan. Tel: (+81) 11-706-5975; Fax: (+81) 11-706-7876; E-mail: hshirato@radi.med.hokudai.ac.jp

This work was supported in part by a Grant-in-Aid from the

Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology.

Received Feb 6, 2004, and in revised form May 12, 2004. Accepted for publication May 17, 2004.

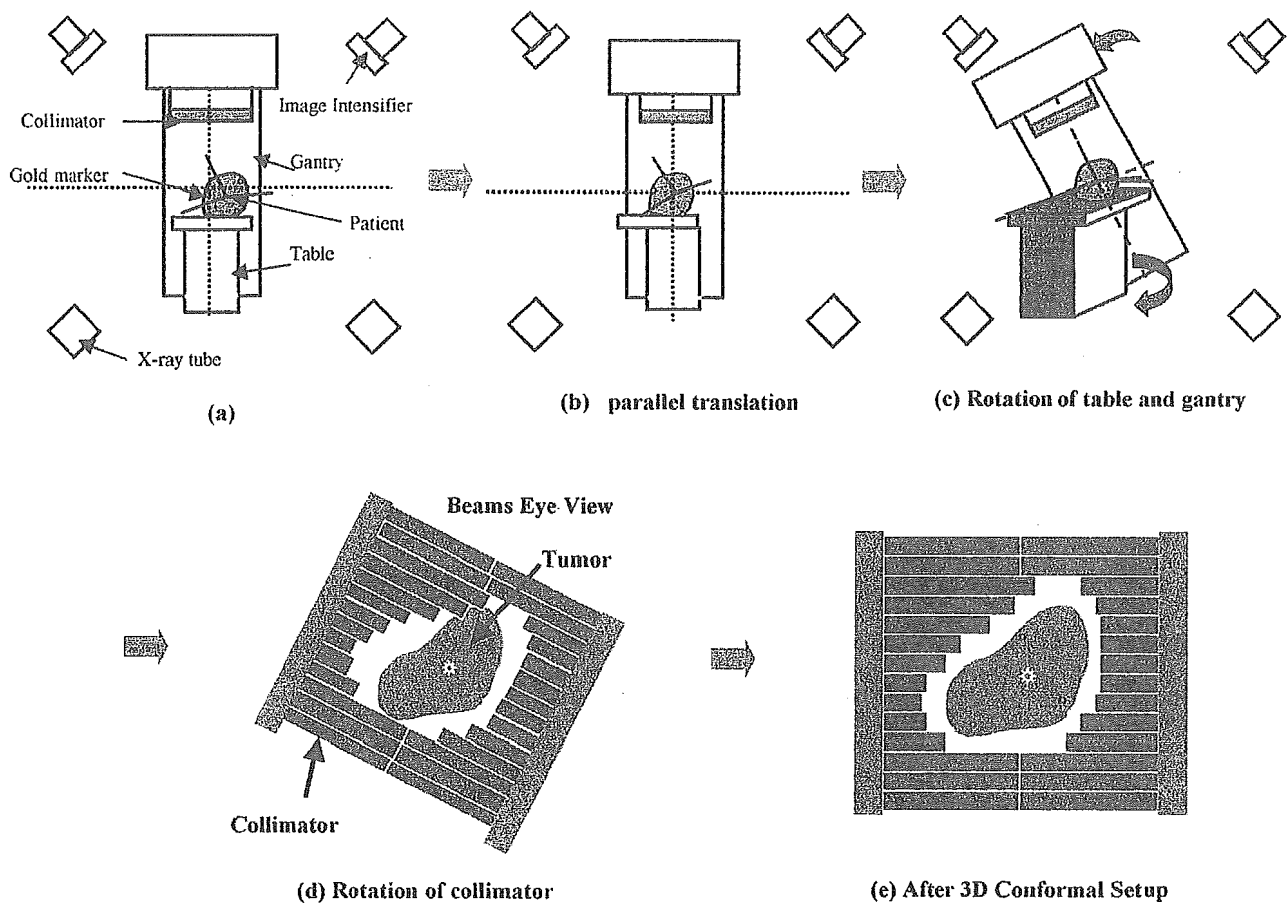


Fig. 1. Illustration of three-dimensional (3D) conformal setup. (a) The patient is manually positioned on the couch. (b) The center of gravity of three markers is translated to the planned position (three-markers translational setup). (c) Correction for the rotational error by rotating the gantry and couch around the isocenter. (d) Correction for the rotational error by rotating the collimator. (e) After performing steps (a) to (d), the relationship between the clinical target volume and beam is three-dimensionally consistent with the planned relationship.

The implantation of three markers around the CTV may be useful for the calculation and reduction of the rotational setup error. We have developed a system for reducing the rotational setup error by using three implanted markers and two sets of orthogonal fluoroscopy in the treatment room. As this procedure makes it possible to correct the three-dimensional conformality of the actual treatment, we call it "three-dimensional conformal setup" (3D-CSU) in this article.

In the present study, we tested the accuracy of 3D-CSU using a phantom and film measurement.

MATERIALS AND METHODS

The concept of the 3D-CSU is as follows (Fig. 1).

1. Three 2.0-mm gold markers are inserted into or adjacent to the CTV. The technique and its feasibility have already been published (6). Three markers should be placed in the tissue surrounding the CTV.

2. The CTV is then determined using CT images with 1–3 mm slice thickness. The planning target volume (PTV) is determined by adding a setup margin. The coordinates of

the three markers relative to the target center are transferred to the setup system. The setup system calculates the coordinates of the gravity center of the triangle made by the three markers as well as the coordinates of the CTV relative to the isocenter.

3. On the treatment couch, the actual positions of the three markers are calculated based on two orthogonal fluoroscopies crossing at the isocenter of the linear accelerator. The actual position of the gravity center of the triangle made by the three markers is corrected by parallel translation of the treatment couch to be consistent with its planned position (Fig. 1). As a result, the gravity center of the CTV should be consistent with its planned position as long as migration of the marker and deformation of the CTV are negligible. The three-marker translational setup is to be more accurate than one-marker translational setup as it minimizes the adverse effect of the rotation of the CTV relative to the isocenter. Because the gravity center of the CTV matches its planned position in the three-marker translational setup, large setup error, which can occur with one-marker setup, can be avoided.

4. Rotational setup error is calculated assuming a coordinate system specific for each CTV. The actual CTV co-

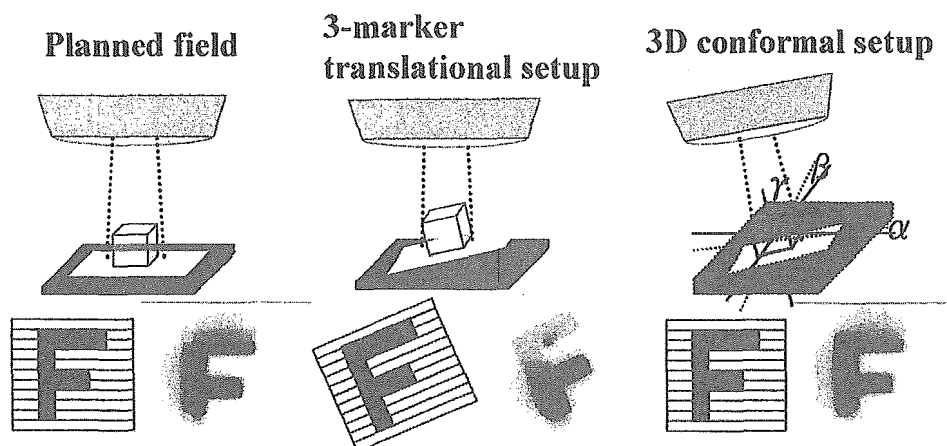


Fig. 2. Illustration of the dose distribution in the arbitrarily rotated cubic phantom with or without correction for rotation. Dose distribution measured by film on the cubic phantom with (left) no rotation, (middle) arbitrary rotation and correction by the three-marker translational setup, and (right) arbitrary rotation, calculation of the rotational angle (α , β , γ), and correction by three-dimensional (3D) conformal setup.

ordinate system is determined by the three markers in the fluoroscopic images, and the planned CTV coordinate system is determined by those in the CT images. Details of the calculation method of the rotational setup error have already been published (2). In brief, the actual CTV coordinates Σ' are expressed as $\Sigma' = M\Sigma$ where M is the direction cosine matrix and Σ represents the planned CTV coordinates. The matrix M is calculated using the inverse of matrix Σ as follows: $M = \Sigma' \Sigma^{-1}$. The rotation angles (α , β , γ) of the coordinates of the actual CTV relative to the planned CTV are calculated around the lateral (x), craniocaudal (y), and anteroposterior (z) axes of the planned CTV. The coordinate system of the linac is calibrated to the tumor's coordinates derived from the position of the three markers.

5. The angles of the gantry head, collimator, and treatment couch of the linear accelerator are adjusted according to the rotation of the actual coordinates of the tumor in relation to the planned coordinates. We call this procedure the 3D-CSU in this article. These procedures should match the actual beam's-eye view consistent with the projection of the actual CTV to the beam's direction. The 3D-CSU procedure can improve three-dimensional conformality in comparison with three-marker translational setup.

In this study, the accuracy of the three-marker translational setup and 3D-CSU were measured using the cubic phantom and film measurement. The phantom was fixed to a rotating device with a protractor, which could be intentionally rotated and stopped at a certain angle with an accuracy of 0.5 degrees. The phantom was rotated every 5 degrees around the x , y , and z axes in the experiment. The difference between the actual coordinates of the phantom's center of gravity and its calculated coordinates was measured by using three-marker translational setup from 0–30 degrees. The difference in the treatment field between the setup methods was measured by putting the film at the bottom of the phantom. The results were compared among no correction, three-marker translational setup, and 3D-

CSU for the phantom rotated every 10 degrees from 0–30 degrees around the x , y , and z axes.

The actual angle of the phantom's rotation and that calculated using 3D-CSU was compared from 0–90 degrees. The values are based on three measurements for each angle from 0–90 degrees around the x , y , and z axes every 5 degrees.

RESULTS

Figure 2 illustrates the effect of 3D-CSU using an arbitrary irradiation field, "F", made by multileaf collimators. A $6.0 \times 6.0 \times 6.0 \text{ cm}^3$ cubic phantom with a 2-mm fiducial marker on each corner was scanned with CT using a 1-mm slice thickness. Treatment planning was performed using a beam perpendicular to one of the phantom's surfaces. An X-ray film (XVII, Kodak, Rochester, NY) was attached to the phantom's bottom surface. First, the phantom was irradiated with a 4-MV X-ray at the position consistent with the planned position (Fig. 2, left). Second, the phantom was rotated in three dimensions to unplanned angles. After three-marker translational setup, the phantom was irradiated without correction for the rotation (Fig. 2, middle). Dose distribution to which the phantom was exposed was apparently rotated away from the planned dose distribution. Third, 3D-CSU was used, and the gantry, collimator, and couch were rotated according to the calculation. After 3D-CSU, the dose distribution was shown to be consistent with the planned dose distribution for the nonrotated phantom (Fig. 2, right).

The relationship between the phantom's rotation angle and the discrepancy of the coordinates of the gravity center of the phantom from the planned position was improved by using three-marker translational setup in comparison with the one-marker translational setup (Fig. 3). The coordinates were different from the planned coordinates considerably when only one marker was used for setup. The discrepancy