

2.6. Response and toxicity criteria

Tumour response to therapy was evaluated according to RECIST, and was classified into four categories: complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD) and progressive disease (PD). All target lesions were re-evaluated with the same imaging studies as used in the pretreatment evaluation. A minimum of 6-week-interval from the start of therapy was required for establishing SD. All of the evaluation was confirmed or corrected by external reviews of the CT scans. Toxicity during the entire course of the therapy was evaluated, and the worst event was scored according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0.

2.7. Statistical and ethical considerations

The primary endpoint of the study was to assess the overall response rate (ORR), and the secondary ones were to evaluate toxicity and survival data consisting of median survival time (MST), median progression free survival (PFS) and 1-year survival rate. Calculated minimum sample size was 43 based on Simon's two-stage optimal design with target and threshold response rate of 25 and 10%, respectively, with α and β errors of 0.05 and 0.20, respectively, and a final sample size of 48 was determined. The first stage required at least 2 or more patients of 18 to have confirmed CR or PR before proceeding to the second stage. In the second stage, if a total of 7 or more among 43 assessable patients achieved CR or PR, then the primary endpoint would have been met. Survival time was measured from enrollment into the study, and was analysed by Kaplan–Meier method. After completing the study, some unplanned sub-set analyses on response rate and survival were performed. The study was approved by our institutional review board. It was registered to the clinical trial registration system of UMIN-CTR with the identification number of C000000084 on 29 August 2005.

3. Results

3.1. Patient characteristics

From February 2002 to November 2005, 48 patients were enrolled, and their characteristics are listed in Table 1. The majority of the patients (81%) were male, and 60% had adenocarcinoma. Prior chemotherapies were platinum-based in 41 patients (86%) and non-platinum in 7 patients. Thirteen patients (27%) were treated with thoracic irradiation of curative or palliative intent. Twenty-four patients (50%) achieved tumour response including one CR and 23 PR, and the other 24 patients showed no response to the front-line treatment. As one patient died due to tumour progression after enrollment and before starting chemotherapy, 47 patients were eligible for evaluation of response rate and toxicity, whereas all 48 were analysed for survival.

3.2. Treatment delivery and dose reduction

Chemotherapy was administered for a median of six cycles (ranging from 0 to 15), and median duration of chemother-

Table 1 Patients characteristics

Characteristics	No. of patient (n = 48)	Year	%
Sex			
Male	39		81
Female	9		19
Age			
Median		62	
Range		36–73	
PS			
0	29		60
1	18		38
2	1		2
Histology			
Adeno	29		60
Squamous	14		29
Large	3		6
NSCLC ^a	2		4
Prior chemotherapy			
Cisplatin-containing	20		42
Carboplatin-containing	21		44
Non-platinum	7		15
Prior radiotherapy			
Thoracic, curative intent	12		25
Thoracic, palliative	1		2
Other than thoracic	7		15

^a NSCLC not further specified.

apy was 49 days (ranging from 0 to 168 days). Median dose intensity was 49 (ranging from 24 to 65) mg/(m² week) for irinotecan, and 20 (ranging from 10 to 25) mg/(m² week) for cisplatin.

Dose reduction of irinotecan was done in three patients because of grade 3 diarrhoea in 1 patient at the third cycle (three cycles were administered and discontinued because of recurrence of grade 3 diarrhoea in this patient), grade 3 diarrhoea plus grade 4 neutropenia in one patient at the third cycle (four cycles were administered and discontinued because of recurrent grade 3 diarrhoea in this patient), and grade 4 thrombocytopenia in one patient at the fourth cycle (six cycles were administered and discontinued because of recurrent grade 3 thrombocytopenia in this patient). Cisplatin was not reduced in dose in any of the cases. No patient required delivery omission due to unresolved toxicity.

3.3. Antitumour activity

ORR was 26% (12/47) with a 95% confidence interval (CI) of 13–38%, with no CR, 12 PR, 30 SD and 5 PD. Unplanned subset analyses demonstrated that response rates of the second-line treatment were comparable between responders and non-responders to the front-line therapy (29% or 7/24 versus 22% or 5/23, $p=0.74$ by χ^2 test), whereas PD by the second-line therapy was seen significantly more often in the non-responders (22% or 5/23) than the responders (0/24), with a p value of 0.02. Similarly, patients with a longer interval (3 or more than 3 months) from the last

administration of the first-line chemotherapy to the study enrollment and ones with a shorter interval (less than 3 months) had comparable ORRs (28% or 9/32 versus 27% or 4/15, $p=0.92$ by χ^2 test). Patients treated with non-platinum-based front-line therapy showed a trend of better response rate (57% or 4/7) than patients with platinum-based front-line therapy (20% or 8/40) without statistical significance ($p=0.06$ by χ^2 test).

3.4. Toxicity

Toxicities affecting patients with grade 3 or 4 are listed in Table 2, together with the grading of elevated serum creatinine. The most frequent grade 3 or 4 toxicities were neutropenia, anaemia, and nausea. Grade 3 or 4 diarrhoea was seen in 11% of the 47 assessable patients. Elevated serum creatinine was observed in 15 patients, 11 of them with grade 1 and 4 with grade 2. Out of 42 patients with a pre-treatment serum creatinine level of grade 0, elevated creatinine was seen in 10 of them, 8 (19%) with grade 1 and 2 (4%) with grade 2. In contrast, 2 out of 5 patients with a pre-treatment creatinine level of grade 1 upgraded to 2 (Table 2). There was no treatment-related death.

3.5. Third-line therapy and survival

Thirty-six out of the 47 patients underwent third-line therapy. Fifteen of them were again treated with a platinum-containing regimen, and 20 were treated with a non-platinum regimen alone; gefitinib was administered at

Table 2 Toxicity and its frequency ($n=47$)

Toxicity	Grade ^a				% (3 and 4)
	1	2	3	4	
Haematological					
Leucocytopenia	4	14	5	3	17
Neutropenia	7	11	9	5	30
Neutropenic fever	—	—	6	0	13
Hypohaemoglobinemia	1	13	11	3	30
Thrombocytopenia	0	0	2	1	6
Non-haematological^b					
Nausea	13	7	10	0	21
Vomiting	4	4	4	0	9
Fatigue	6	8	0	1	2
Diarrhoea	13	8	5	0	11
Colitis	0	0	2	0	4
Infection w/o colitis	0	0	1	0	2
Increased serum creatinine					
Total	11	4	0	0	0
Pretreatment Cr level					
Grade 0 ($n=42$)	8	2	0	0	0
Grade 1 ($n=5$)	3	2	0	0	0

^a The worst grade during entire chemotherapeutic courses in each patient.

^b Only non-haematological toxicities including grade 3 and/or 4 are listed.

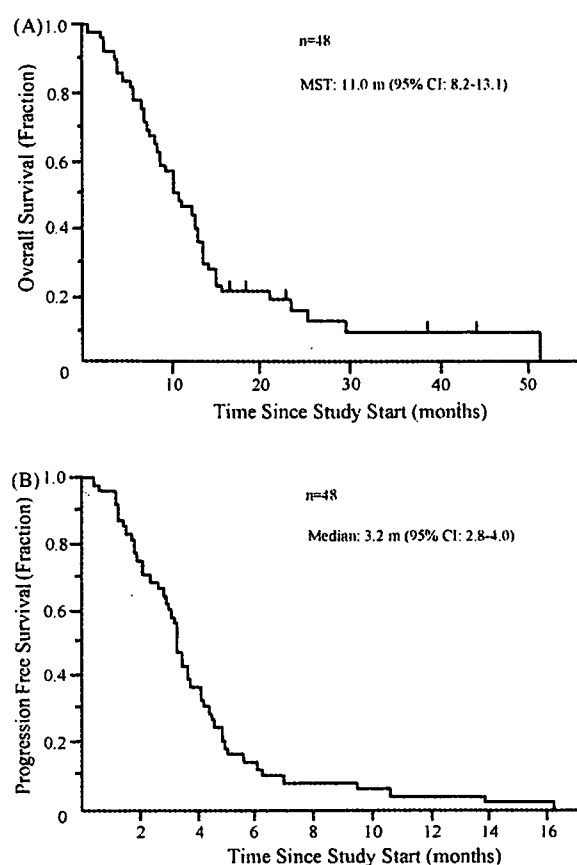


Fig. 1 Kaplan–Meier survival curves of the 48 patients treated with second-line chemotherapy consisting of weekly irinotecan and cisplatin for OS (A) and PFS (B) times starting from study enrollment.

least once for 20 patients, and one patient was treated by thoracic radiotherapy alone. At a median follow-up interval of 11 months, five cases were still alive and censored (survival times of these five patients exceeded MST); median PFS and MST were 3 (95% CI: 3–4) and 11 (95% CI: 8–13) months, respectively, and 1- and 2-year survival rates were 46% and 15%, respectively. Fig. 1 shows the Kaplan–Meier curves of overall survival (OS) and PFS. Unplanned analyses demonstrated that responders and non-responders to the front-line chemotherapy had comparable MST (11 months in both groups, $p=0.50$ by Log-rank test) and comparable median PFS (4 months versus 2 months, respectively, $p=0.12$) by the present second-line chemotherapy. Similarly, patients with a longer interval (3 or more than 3 months) from the last administration of the first-line chemotherapy to the study enrollment and ones with a shorter interval (less than 3 months) had comparable MST (11 months in both groups, $p=0.70$) and comparable median PFS (4 months versus 2 months, respectively, $p=0.09$) by the present second-line chemotherapy.

4. Discussion

Most patients with advanced NSCLC treated with chemotherapy suffer from recurrence, and survival benefit of the

Table 3 Summary of reported phase II studies with irinotecan as a second-line therapy for NSCLC

First author	Year	Pretreatment		Irinotecan		Combined agent, its dose and schedule	Interval (week)	Pts No.	ORR (%)	95% CI	PFS/TTP (month)	MST (month)	One-year survival (%)
		% Platinum	Non-platinum	Dose (mg/m ²)	Schedule								
Nakanishi [19]	1999	100%	—	60	Days 1, 8 and 15	CDDP (30 mg/m ² , days 1, 8 and 15)	4	16 ^a	31	6–57	ND	ND	ND
Kakolyris [20]	2001	23%	DTX based	100, 110	Days 1 and 8	CDDP (80 mg/m ² , day 8)	3	44	22	9–35	8	8	30
Georgoulas et al. [21]	2005	0%	Taxane + Gem	100, 110	Days 1 and 8	CDDP (80 mg/m ² , day 8)	3	74	23	13–32	ND	8	34 ^b
Negoro [22]	1991	ND	ND	100	Day 1	No	1	26	0	—	ND	ND	ND
Nakai [23]	1991	ND	ND	200	Day 1	No	3–4	22	14	0–29	ND	ND	ND
Pectasides [24]	2002	100%	—	150	Day 1	VNR (25 mg/m ² , days 1 and 8)	4	41	15	6–29	5	8	37
Gonzalez Cao [25]	2002	100%	—	300	Day 1	VNR (30 mg/m ² , days 1 and 14)	4	33	9	2–24	10	25	23
Font [26]	2003	96%	Misc	70	Days 1, 8 and 15	DTX (25 mg/m ² , days 1, 8 and 15)	4	51	6	0–13	3	8	30
Pectasides [27]	2003	100%	—	150	Days 1 and 15	Gem (1800 mg/m ² , days 1 and 8)	4	50	16	7–29	6	8	36
Han [28]	2003	ND	Misc	100 → 90	Days 1 and 8	Cape (2000 mg/m ² , bid, days 1–14)	3	37	11	0–21	ND	7	12
Georgoulas [29]	2004	100%	—	300	Day 8	Gem (1000 mg/m ² , days 1 and 8)	3	76	18	10–27	8	9	25 ^c
Wachters [30]	2005	75%	Misc	200	Day 1	No	3	71	4	0–9	5	7	29
Pectasides [31]	2005	100%	—	60	Days 1 and 8	DTX (60 mg/m ² , day 1)	3	52	10	2–18	4	7	30 ^d
						DTX (30 mg/m ² , days 1 and 8)	3	65	20	10–29	6	7	37 ^e

Abbreviations—ND: not described; misc: miscellaneous; CDDP: cisplatin; VNR: vinorelbine; DTX: docetaxel; Gem: gemcitabine; Cape: capecitabine; ORR: objective response rate; CI: confidence interval; PFS: progression free survival; TTP: time to progression; MST: median survival time.

^a Date extracted from a patient population including small-cell lung cancer.

^b No survival benefit over CDDP alone (randomized phase II).

^c No survival benefit over irinotecan alone (randomized phase II).

^d No response and survival benefit over DTX alone (randomized phase II).

^e No survival benefit over DTX alone (randomized phase II).

standard second-line chemotherapy is limited. Therefore, more active regimens for second-line chemotherapy are eagerly awaited.

The present study was designed to address the clinical relevance of a new regimen as a second-line chemotherapy for patients with NSCLC. The combination of weekly irinotecan and cisplatin yielded a high response rate of 26% (12/47) with a 95% confidence interval of 13–38%. It should be emphasized that the response rates of the present second-line treatment were comparable between responders (29% or 7/24) and non-responders (22% or 5/23) to the initial chemotherapy, whereas PD was seen exclusively in non-responders to the initial treatment. Survival data was also promising, with median PFS of 3 months, MST of 11 months, and 1-year survival rate of 46%, when calculated from enrollment to the second-line study. Again, there were no statistically significant differences in MST and PFS between responders and non-responders to the first-line chemotherapy. In addition, ORR, MST and PFS by the present second-line chemotherapy were comparable between patients with a longer (≥ 3 months) interval from the last administration of the front-line chemotherapy to the study enrollment and patients with a shorter (<3 months) interval, suggesting that the present second-line treatment might be effective independent of the outcome of the first-line chemotherapy.

Although toxicities were not insignificant, consisting of neutropenia, neutropenic fever, anaemia, nausea and diarrhoea, they were manageable without hospitalization in most cases, and median cycles administered were 6 in a median treatment period of 49 days with relatively high dose-intensity. This treatment delivery may be equivalent to a dose intensity of two cycles of standard combination consisting of irinotecan (60 mg/m², days 1, 8 and 15) and cisplatin (80 mg/m², day 1). In addition, it is noteworthy that there was not even a single case of grade 3 or 4 serum creatinine. That is to say, weekly cisplatin administration at a dose of 25 mg/m² required only 1000 ml hydration each week, ensuring a convenience for outpatient treatment.

Thirteen phase II studies [19–31] regarding irinotecan-containing second-line chemotherapy for patients with NSCLC were found, and they are summarized in Table 3. Among them, three studies employed regimens consisting of irinotecan and cisplatin (the top three lines of Table 3), and reported promising response rates and survival data similarly to ours. In addition, they disclosed better response rates than other studies employing non-platinum regimens in Table 3. It should be pointed out that patients in the studies by Nakanishi et al. [19] and Kakolyris et al. [20] included patients who had been pretreated with cisplatin. Although a direct comparison of different phase II studies cannot be justified in terms of drawing any definitive conclusions, this observation may suggest a relevance of including platinum in second-line treatment even when the patients had been pretreated with platinum. Definitive conclusions need to be reached on the basis of carefully designed phase III studies. The most important finding in the series of phase II studies listed in Table 3 is that chemotherapeutic regimens including irinotecan yielded a reproducibly high response rate and promising survival data in the clinical setting of second-line chemotherapy for NSCLC. The present regimen consisting of convenient weekly irinotecan plus cisplatin showed a good

response rate, MST and 1-year survival rate, and they were equally observed regardless of tumour response to pretreatment.

In conclusion, the present phase II trial with weekly irinotecan and cisplatin as a second-line chemotherapy for patients with pretreated NSCLC provided encouraging response rate, survival data, and tolerable safety profile, in concordance with the reproducible excellent tumour response and survival data in the previous studies. Unplanned subset analyses demonstrated possible non-cross resistance to the front-line chemotherapy. Given this promising information regarding the regimen, further studies in previously treated patients with NSCLC, especially for patients refractory to previous therapy, are warranted.

Acknowledgements

We are grateful for collaboration by Drs. Akira Fujita (Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital), Akira Mizoo (Tokyo Kosei Nenkin Hospital), Yoichi Tojima (Tokyo Rosai Hospital) and Kazutoshi Sugito (Chiba Kaihin Municipal Hospital). Secretarial assistance by Mses. Chieko Miyagi-Handa and Reiko Kunii are also appreciated. This work was financially supported by the Ministry of Education, Culture, Sports and Technology of Japan. None of the authors has any conflict of interest regarding this study and its publication.

References

- [1] Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilienbaum R. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:226S–43S.
- [2] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2005;353:123–32.
- [3] Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, Carbone DP, Henderson T, Kim ES, et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2544–55.
- [4] Georgoulas VA. Second-line chemotherapy in relapsing or refractory patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2002;38(Suppl 3):S61–6.
- [5] Huisman C, Smit EF, Giaccone G, Postmus PE. Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol* 2000;18:3722–30.
- [6] Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095–103.
- [7] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589–97.
- [8] Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A, Motomiya M, Hasegawa K, Nishiwaki Y, et al. A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:16–20.
- [9] Fukuoka M, Masuda N. Clinical studies of irinotecan alone and in combination with cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;34:S105–11.
- [10] Rothenberg ML. CPT-11: an original spectrum of clinical activity. *Semin Oncol* 1996;23:21–6.
- [11] Devore III R, Johnson D, Crawford J, Dimery I, Eckardt J, Eckhardt SG. Irinotecan plus cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Oncology* 1998;12:79–83.
- [12] Masuda N, Fukuoka M, Fujita A, Kurita Y, Tsuchiya S, Nagao K, et al. A phase II trial of combination of CPT-11 and cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *CPT-11 Lung Cancer Study Group. Br J Cancer* 1998;78:251–6.
- [13] Adjei AA, Argiris A, Murren JR. Docetaxel and irinotecan alone and in combination, in the treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1999;26:32–40.
- [14] DeVore RF, Johnson DH, Crawford J, Garst J, Dimery IW, Eckardt J, et al. Phase II study of irinotecan plus cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2710–20.
- [15] Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ* 1995;311:899–909.
- [16] Ferrigno D, Buccheri G. Weekly chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in inoperable non-small cell lung cancer: an extended phase II study. *Anticancer Res* 2005;25:4685–92.
- [17] Berardi R, Porfiri E, Scartozzi M, Lippe P, Silva RR, Nacciarriti D, et al. Elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A phase II study with weekly cisplatin and gemcitabine. *Oncology* 2003;65:198–203.
- [18] Kim S-W, Suh C, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Kim WD, et al. Weekly low dose paclitaxel and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2003;41:221–6.
- [19] Nakanishi Y, Takayama K, Takano K, Inoue K, Osaki S, Wataya H, et al. Second-line chemotherapy with weekly cisplatin and irinotecan in patients with refractory lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1999;22:399–402.
- [20] Kakolyris S, Kouroussis C, Sougtrakos J, Agelaki S, Kalbakis K, Vardakis N, et al. Cisplatin and irinotecan (CPT-11) as second-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2001;34(Suppl 4):S71–6.
- [21] Georgoulas V, Agelidou A, Syrigos K, Rapti A, Agelidou M, Nikolakopoulos J, et al. Second-line treatment with irinotecan plus cisplatin vs cisplatin of patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with taxanes and gemcitabine: a multicenter randomised phase II study. *Br J Cancer* 2005;93:763–9.
- [22] Negoro S, Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A, Nakabayashi T, Kimura M, et al. A phase II study of CPT-11, a camptothecin derivative, in patients with primary lung cancer. *CPT-11 Cooperative Study Group (in Japanese, with English abstract). Gan To Kagaku Ryoho* 1991;18:1013–9.
- [23] Nakai H, Fukuoka M, Furuse K, Nakao I, Yoshimori K, Ogura T, et al. An early phase II study of CPT-11 in primary lung cancer (in Japanese, with English abstract). *Gan To Kagaku Ryoho* 1991;18:607–12.
- [24] Pectasides D, Fountzilias G, Rigopoulos A, Bountouroglou NG, Koutras A, Glotsos J, et al. Irinotecan and vinorelbine in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. A phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Anticancer Res* 2002;22:3501–6.
- [25] Gonzalez Cao M, Aramendia JM, Salgado E, Aristu J, Martinez Monje R, Algarra SM, et al. Second-line chemotherapy with irinotecan and vinorelbine in stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 2002;25:480–4.
- [26] Font A, Sanchez JM, Taron M, Martinez-Balibrea E, Sanchez JJ, Manzano JL, et al. Weekly regimen of irinotecan/docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer patients and

- correlation with uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) polymorphism. *Invest New Drugs* 2003;21:435–43.
- [27] Pectasides D, Mylonakis N, Farmakis D, Nikolaou M, Koumpou M, Katselis I, et al. Irinotecan and gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer, previously treated with cisplatin-based chemotherapy. A phase II study. *Anticancer Res* 2003;23:4205–11.
- [28] Han J-Y, Lee DH, Kim HY, Kim E-A, Lee JJ, Ju SY, et al. A Phase II study of weekly irinotecan and capecitabine in patients with previously treated non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:5909–14.
- [29] Georgoulas V, Kouroussis C, Agelidou A, Boukovinas I, Palamidis P, Stavriniadis E, et al. Irinotecan plus gemcitabine vs irinotecan for the second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with docetaxel and cisplatin: a multicentre, randomised, phase II study. *Br J Cancer* 2004;91:482–8.
- [30] Wouters FM, Groen HJM, Biesma B, Schramel FMNH, Postmus PE, Stigt JA, et al. A randomised phase II trial of docetaxel vs docetaxel and irinotecan in patients with stage IIIB-IV non-small-cell lung cancer who failed first-line treatment. *Br J Cancer* 2005;92:15–20.
- [31] Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, Kostopoulou V, Nikolaou M, Gaglia A, et al. Comparison of docetaxel and docetaxel-irinotecan combination as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2005;16:294–9.

Assessment of the homogeneous efficacy of carbon ions in the spread-out Bragg peak for human lung cancer cell lines

Yasuo Takiguchi · Tadaaki Miyamoto · Keiichi Nagao
Takayuki Kuriyama

Received: September 12, 2006 / Accepted: February 28, 2007
© Japan Radiological Society 2007

Abstract

Purpose. The aim of this study was to assess the radiosensitivities and homogeneous efficacy in the spread-out Bragg peak (SOBP) for lung cancer cell lines exposed to carbon ions.

Materials and methods. The dose-dependent survival rates of seven cell lines exposed to carbon ions, fast neutrons, and photons were obtained using colony-forming assays in vitro. The relative biological effectiveness (RBE) of carbon ions and fast neutrons to photons was determined by comparing the doses at the 10% and 1% survival levels.

Results. The RBEs at 13, 40, 50, and 80 keV/μm were 1.20–1.29, 1.55–1.80, 1.57–2.00, and 1.69–2.58, respectively, at the 10% survival level. The RBE of 290 MeV carbon ions increased with increasing linear energy transfer. The biological dose (relative physical dose × RBE) distributions in the SOBP did not statistically differ at the proximal, mid, or distal points at the 10% ($p = 0.945$) and 1% ($p = 0.211$) survival levels, respectively; however, deviation of the biological dose at 10% and 1% survival were 3%–16% and 6%–24%, respectively. Furthermore, 290 MeV carbon ions at 80 keV/μm

in the SOBP were nearly equivalent to 30 MeV fast neutrons.

Conclusion. Our results demonstrate nearly homogeneous effectiveness in the SOBP, although we are aware of the deviation in some cell lines.

Key words Lung cancer · Radiosensitivity · Fast neutron · Heavy particle ion · Carbon ion

Introduction

Lung cancer is one of the most common malignant diseases in Japan. Most of the lung cancers are either disseminated or too locally advanced for resection. Many patients with locally advanced lung cancer are treated with photon radiotherapy with or without anticancer drugs. However, the prognosis remains disappointing despite combination therapy,¹ and one of the reasons for this appears to be poor local control rates. High linear energy transfer (LET) radiation offers several biological advantages over photons, such as increased relative biological effectiveness (RBE) and a decreased oxygen enhancement ratio, among others. In recent years, high LET radiotherapy, such as fast neutrons, has also been used for lung cancer treatment to achieve better local control. However, although fast neutron radiotherapy is an innovative modality theoretically, the treatment-related complications were as severe as those with photon therapy, and the clinical results were disappointing owing to poor depth-dose distribution.^{2–4}

Heavy particle ions have properties of biological effectiveness similar to those of fast neutrons and show good depth-dose distribution, avoiding normal tissue damage. They therefore seem to be the best modality.⁵

Y. Takiguchi (✉) · T. Miyamoto
Research Center Hospital for Charged Particle Therapy,
National Institute of Radiological Sciences Anagawa 4-9-1,
Inage-ku, Chiba 263-8555, Japan
Tel. +81-43-251-2111; Fax +81-43-206-3247
e-mail: takiguchiyasuo@yahoo.co.jp

Y. Takiguchi · T. Kuriyama
Department of Respiriology, Graduate School of Medicine,
Chiba University, Chiba, Japan

K. Nagao
Safety and Health Organization, Chiba University, Chiba, Japan

The development of heavy ion radiotherapy first started at the University of California Lawrence Berkeley Laboratory in 1975; however, a neon ion phase I/II clinical trial for lung cancer appeared to show no superior benefit, and the technique was entirely discontinued in 1992.⁶ In Japan, a clinical trial of lung cancer irradiation using a heavy ion medical accelerator in Chiba (HIMAC) at the National Institute of Radiological Sciences (NIRS) started in 1994, and good local control rates have been reported.^{7,8} However, there is little biological information for lung cancer cell lines. The purposes of the present study were to (1) investigate the radiosensitivity of lung cancer cell lines in vitro and ascertain the homogeneous biological characteristics in the spread out Bragg peak (SOBP) and (2) compare the RBEs with that of fast neutrons.

Materials and methods

Cell lines and cultures

Seven human lung cancer cell lines were used in the present study. Four cell lines were established at our institution: IA-5, large cell carcinoma; MOR, adenocarcinoma; KUB, small cell carcinoma; and KH, small cell carcinoma. Three human lung cancer cell lines were kind gifts from the Riken Cell Bank (Tsukuba, Japan): HLC-1, adenocarcinoma; LC-2/ad, adenocarcinoma; and RERF-LC-A1, squamous cell carcinoma.⁹ All the cell lines were grown as adherent monolayers or suspension cultures in Ham's F10 medium supplemented with 10% heat-inactivated fetal calf serum and antibiotics (penicillin G 100 units/ml and streptomycin sulfate 100 mg/ml). The cells were trypsinized with 0.1% trypsin or 0.25% trypsin plus 0.1% ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). The population doubling time was determined by counting the cells at daily intervals.

Irradiation

Cells were irradiated at various doses. Photons were delivered under conditions of 200 kV and 20 mA (Shinaigo 250, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan). Carbon-12 ions were accelerated up to 290 MeV/u using the HIMAC synchrotron. A ridge filter for carbon ion radiotherapy, designed to produce the flat biological effect of a 6-cm SOBP,¹⁰ was used. The relations between physical dose, biological dose, and LET of the ridge filter are shown in Fig. 1. The irradiation points were at the positions of the plateau point, proximal peak, mid peak, and distal peak with LETs of 13, 40, 50, and 80 keV/ μ m, respectively. The dose rate was approximate 3 Gy/min.

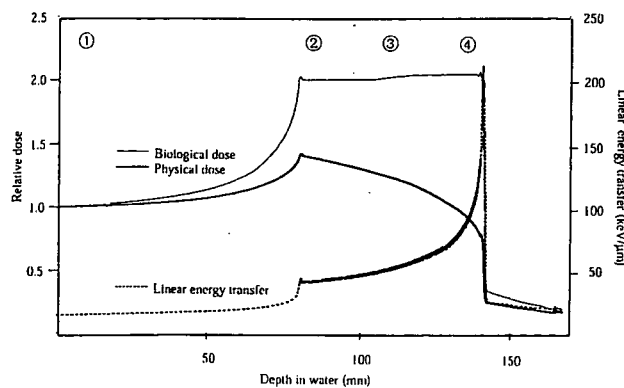


Fig. 1. Depth-physical dose, biological dose, and linear energy transfer curves for 290-MeV carbon ion irradiation. Carbon ions were delivered at the positions of the plateau peak (1), proximal peak (2), mid peak (3) and distal peak (4) at 13, 40, 50, and 80 keV/ μ m, respectively

Details of the irradiation system appear in the report by Kanai et al.¹⁰

Fast neutrons were delivered at d-Be 30 MeV at the NIRS cyclotron facility. The dose rates were 0.8 Gy/min for photons and 0.5 Gy/min for fast neutrons. All irradiation was performed at the NIRS. The same experimental setup was used for all irradiation sessions, and the irradiation was performed at room temperature in each case.

Cell survival assays

The radiosensitivities of the cell lines were established from radiation survival curves consisting of at least five dose points. Each dose point was assayed by at least three separate experiments, with each assay consisting of three replicate plates. Clonogenic cell survival following irradiation was determined by adherent colony assays or soft agarose clonogenic assays for nonadherent cells. Following trypsinization, the cell densities were adjusted to obtain 50–100 colonies/flask at all doses. Adherent cells (HLC-1, LC-2/ad, RERF-LC-A1, IA-5) were plated in 3 ml of medium in 60-mm petri dishes (Falcon 3002) or 25 cm² flasks (Nunc) for 4–6 h prior to irradiation to allow cell attachment. Nonadherent cells (MOR, KUB, KH) were irradiated in suspension in Ham's F10 medium supplemented with 10% heat-inactivated fetal calf serum and then plated in 0.33% Noble agarose (Difco) containing a base layer of 0.5% agarose in medium in 60-mm petri dishes. Immediately after irradiation, the cells were cultured for 1–4 weeks depending on the cell line in a humidified 5% CO₂ atmosphere at 37°C, with no renewal of the medium. Colonies were fixed in 10% formalin and stained with 1% methylene blue. Colonies of more

than 50 cells were counted as survivors. The colonies in the agar dishes were examined under a dissecting microscope.

Data analysis

Surviving fractions were calculated and expressed as the fractional reduction in the yield of colonies compared with untreated cells. The RBEs of carbon ions and fast neutrons compared to photons were determined by comparing the doses at the 10% and 1% survival levels. Cell survival curves were analyzed by fitting the data to the linear-quadratic model, $S = \exp(-aD - bD^2)$. Spearman's test was applied to correlate the radiosensitivities of each cell line. Friedman's χ^2 test was applied to evaluate differences in the RBEs in the SOBP. $P < 0.05$ was considered to indicate statistical significance. The biological dose is defined by a physical dose multiplied by the RBE, and the coefficients of 13, 40, 50, and 80 keV/ μm were 1.0, 1.4, 1.25, and 1.0, respectively.

Results

The survival curves of HLC-1, LC-2/ad, RERF-LC-A1, and IA-5 cells are shown in Fig. 2, and those of IA-5, MOR, KUB, and KH cells are shown in Fig. 3.

The population doubling times, colony-forming efficiencies, doses, and RBEs at 10% survival following exposure to photons, carbon ions, and fast neutrons are shown in Table 1. The RBEs of carbon ions for four cell lines at the plateau (13 keV/ μm) were 1.20–1.29. Furthermore, the RBEs in the SOBP elevated with increasing LET, and the RBEs of carbon ions for all seven cell lines at 80 keV/ μm were 1.69–2.58. The RBEs of fast neutrons for four cell lines were 1.63–1.93.

The RBEs at 1% survival following exposure to photons, carbon ions, and fast neutrons are shown in

Table 2. The RBEs of carbon ions for four cell lines at the plateau (13 keV/ μm) were 1.07–1.24. Furthermore, the RBEs in the SOBP elevated with increasing LET, and the RBEs of carbon ions for all seven cell lines at

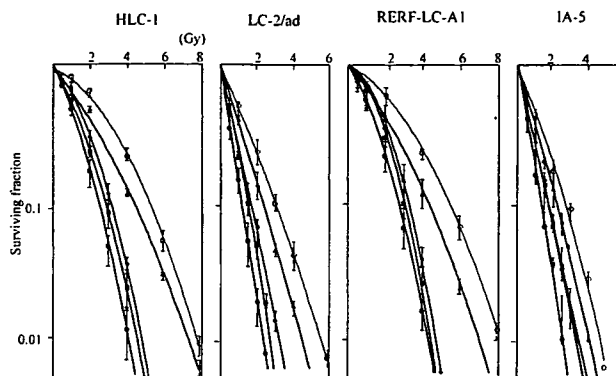


Fig. 2. Dose-response curves for cell survival following irradiation by photons (open circles) and carbon ions at 13 keV/ μm (triangles), 40 keV/ μm (diamonds), 50 keV/ μm (squares), and 80 keV/ μm (filled circles)

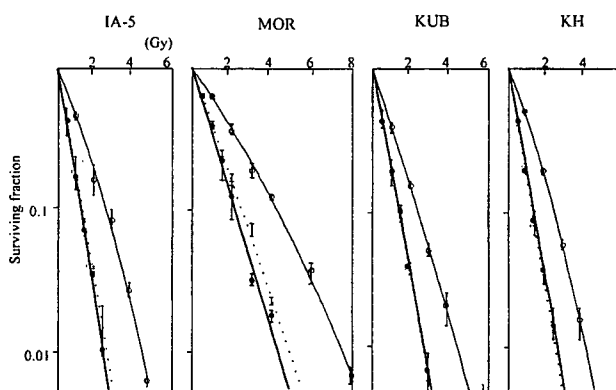


Fig. 3. Dose-response curves for cell survival following irradiation by photons (open circles), carbon ions at 80 keV/ μm (filled circles), and fast neutrons (squares)

Table 1. Dose and relative biological effectiveness at 10% survival of carbon ions and fast neutrons

Cell line	DT (hs.)	PE (%)	Photon	Dose at 10% survival (Gy)				Neutron
				Carbon				
				13 keV/ μm	40 keV/ μm	50 keV/ μm	80 keV/ μm	
HLC-1	44	35.1 ± 12.2	5.25	4.39 [1.20] ^a	3.16 [1.66]	2.87 [1.88]	2.48 [2.12]	
LC-2/ad	72	9.0 ± 2.3	2.92	2.26 [1.29]	1.62 [1.80]	1.47 [2.00]	1.13 [2.58]	
RERF-LC-A1	20	43.0 ± 22.2	5.38	4.26 [1.26]	3.23 [1.67]	3.04 [1.77]	2.71 [2.00]	
IA-5	32	19.0 ± 5.0	2.70	2.20 [1.23]	1.74 [1.55]	1.72 [1.57]	1.32 [2.05]	1.40 [1.93]
MOR	66	18.2 ± 7.6	4.00				2.14 [1.87]	2.45 [1.63]
KUB	98	9.9 ± 3.7	2.38				1.41 [1.69]	1.41 [1.69]
KH	75	21.4 ± 4.2	2.52				1.42 [1.77]	1.34 [1.88]

DT, doubling time; PE, plating efficiency

^aRelative biological effectiveness at 10% survival

Table 2. Dose and relative biological effectiveness at 1% survival of carbon ions and fast neutrons

Cell line	DT (hs.)	PE (%)	Photon	Dose at 1% survival (Gy)				Neutron
				Carbon				
				13 keV/μm	40 keV/μm	50 keV/μm	80 keV/μm	
HLC-1	44	35.1 ± 12.2	7.83	7.35 [1.07] ^a	4.83 [1.62]	4.57 [1.71]	4.07 [1.92]	
LC-2/ad	72	9.0 ± 2.3	5.36	4.31 [1.24]	3.11 [1.72]	2.65 [2.02]	2.27 [2.36]	
RERF-LC-A1	20	43.0 ± 22.2	8.08	6.93 [1.17]	4.70 [1.72]	4.43 [1.82]	4.28 [1.89]	
IA-5	32	19.0 ± 5.0	4.70	4.05 [1.16]	3.46 [1.36]	3.30 [1.42]	2.53 [1.86]	2.74 [1.72]
MOR	66	18.2 ± 7.6	7.48				4.26 [1.76]	4.83 [1.55]
KUB	98	9.9 ± 3.7	4.57				2.80 [1.63]	2.57 [1.78]
KH	75	21.4 ± 4.2	4.35				2.77 [1.57]	2.65 [1.64]

DT, doubling time; PE, plating efficiency
^aRelative biological effectiveness at 1% survival

80 keV/μm were 1.57–2.36. The RBEs of fast neutrons for four cell lines were 1.55–1.78.

The correlations with survival after exposure to photons and carbon ions at 13 and 80 keV/μm at the 10% and 1% survival levels are shown in Fig. 4A and B, respectively. There were positive correlations at each LET; that is, the cells radioresistant to photons were also radioresistant to carbon ions.

The biological dose (relative physical dose × RBE) distributions for the cell lines at the 10% and 1% survival levels in the SOBP are shown in Fig. 5A and B, respectively. The relative biological dose did not differ statistically at the proximal, mid, or distal point at the 10% ($p = 0.954$) and 1% ($p = 0.211$) survival levels, respectively. However, deviation of the biological dose at 10% and 1% survivals were 3%–16% and 6%–24%, respectively.

The RBEs at 80 keV/μm were nearly equivalent to those of fast neutrons (Fig. 3).

Discussion

Heavy particle ions have the property of good depth-dose distribution, and their high biological effectiveness is similar to that of fast neutrons.^{5,6} The biological depth-dose distributions of heavy particle ions are superior to those of protons. Such dose distributions indicate that it may be possible to impart more energy to the tissues of a deep-seated tumor than to the tissues through which the treatment ions may pass. Each type of heavy particle ion has various characteristics. The depth-dose distributions of carbon and neon ions are superior to those of other heavy particle ions. In particular, carbon ions give a good depth-dose distribution but have the disadvantage of high LET radiation compared to other heavy particle ions biologically.

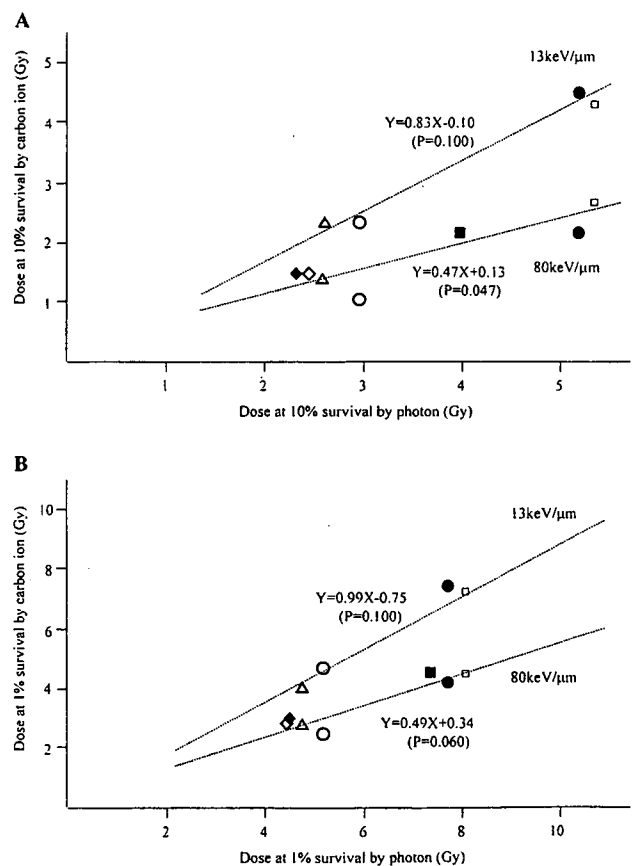


Fig. 4. A Relations between the doses of photons and carbon ions (13 and 80 keV/μm, respectively) at 10% survival. There is a positive correlation between the sensitivities to photons and carbon ions at 13 and 80 keV/μm. The results for HLC-1 (filled circles), LC-2/ad (open circles), RERF-LC-A1 (open squares), IA-5 (triangles), MOR (filled squares), KUB (filled diamonds), and KH (open diamonds) cells are shown. B Relations between the doses of photons and carbon ions (13 and 80 keV/μm, respectively) at 1% survival. There is a positive correlation between the sensitivities to photons and carbon ions at 13 and 80 keV/μm. The results for HLC-1, LC-2/ad, RERF-LC-A1, IA-5, MOR, KUB, and KH cells are shown (same symbols as in A)

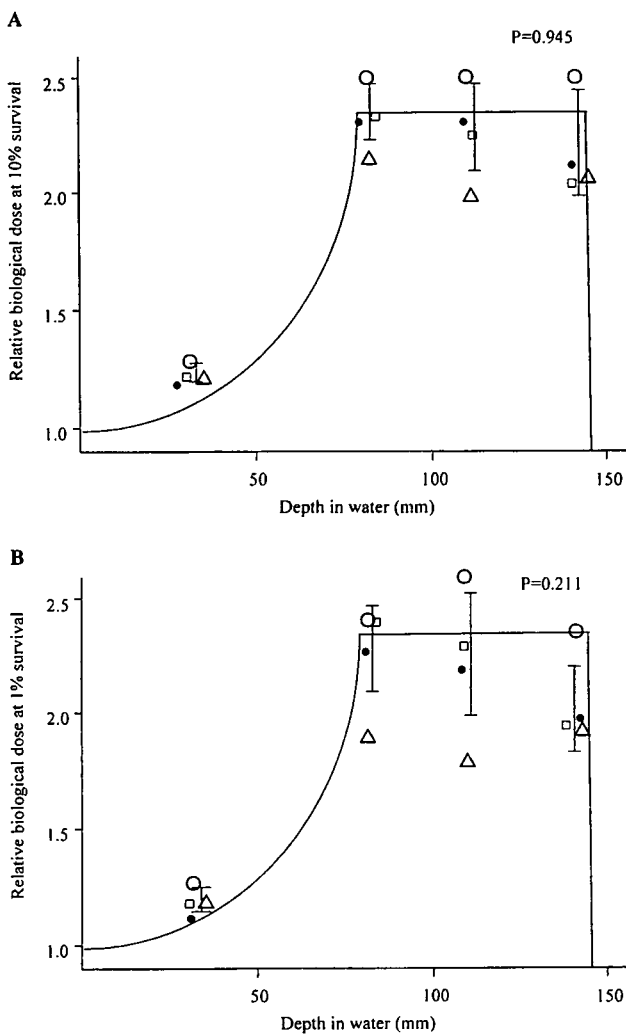


Fig. 5. **A** Biological dose (relative physical dose \times RBE at 10% survival) distributions in the spread-out Bragg peak (SOBP) in our institution are nearly homogeneous (same symbols as in Fig. 4). The results for HLC-1, LC-2/ad, RERF-LC-A1, and IA-5 cells are shown. **B** The biological dose (relative physical dose \times RBE at 1% survival) distributions in the SOBP in our institution are nearly homogeneous. The results for HLC-1, LC-2/ad, RERF-LC-A1, and IA-5 cells are shown

RBEs of carbon ions have been reported by some authors.^{10–15} Kagawa et al.¹⁵ also reported that the RBEs for the HSG cell line were 1.23 at the plateau and 1.68–2.56 in a 6-cm SOBP. Suzuki et al.¹⁶ reported that the RBEs of 13.3 keV/ μ m and 77 keV/ μ m for 16 human cell lines were 1.06–1.33 and 2.00–3.01, respectively. However, there is little information regarding the biological effectiveness of 290 MeV/u carbon ions for lung cancer cell lines, and we have now clarified that the RBEs at 80 keV/ μ m were 1.69–2.58 for cancer cell lines.

It is well known that the RBEs of heavy particle ions elevate with increasing LET up to about 100 keV/ μ m.^{12,17,18} A ridge filter is used for clinical treatment to create a homogeneous biological effect. The ridge filter used at the NIRS is designed to spread out the Bragg peak and to be flat at the 10% survival level of HSG cells.^{10,19} Homogeneous effectiveness for HSG cells^{14,15} and some cell lines has been reported. However, to the best of our knowledge, there has been little available information for lung cancer cell lines. Thus, we have now revealed that nearly homogeneous biological effectiveness is obtained in the SOBP in the case of lung cancer cell lines.

As shown in Fig. 4A,B, the relation between photons and carbon ions at 80 keV/ μ m revealed that the radioresistant cells to photons were also radioresistant to carbon ions. Therefore, no selective benefits were observed among different histological cells for carbon ions over photons in the present study, consistent with a previous report.¹⁶

Some reports have been published concerning the biological effectiveness of carbon ions, and their relationship with fast neutrons. Kanai et al.¹⁰ reported that the RBE of carbon ions at 80 keV/ μ m for the HSG cell line was equal to that of fast neutrons. Kubota et al.,²⁰ using plateau-phase cultures and a spheroid method, reported that the RBE at 75–80 keV/ μ m for carbon ions (135 MeV/u) was comparable to 13 MeV fast neutrons for human osteosarcoma cells. Our data are similar to these results and indicate approximately compatible biological effects between carbon ions in the SOBP and 30 MeV fast neutrons for lung cancer cell lines. As a result, the biological and clinical data for fast neutrons for lung cancer could be applied to those for carbon ion therapy for lung cancer patients.

The present experiments were performed using a single study design under oxyc conditions. Further studies under hypoxic conditions and in vivo studies are therefore required. However, we were able to show a good depth-dose distribution and that the biological effectiveness of carbon ions was equivalent to that of fast neutrons, indicating that carbon ion radiotherapy may be useful for lung cancer therapy. Argon ions have the best advantages for hypoxic cells, but their dose distribution is poorer than those for carbon or neon ions.^{17,21,22} Curtis et al.¹¹ speculated that carbon ions may be the most advantageous charged-particle species for the treatment of deep-seated hypoxic tumors, and that argon ions may be superior for the treatment of poorly oxygenated tumors close to the body surface. Further studies investigating the use of other heavy particles for lung cancer cell lines are needed.

Conclusion

Nearly homogeneous effectiveness was observed in the SOBP for human lung cancer cell lines. However, we are aware of the deviation of the biological effectiveness within the SOBP in some lung cancer cell lines.

References

1. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710–7.
2. Budach V. The role of fast neutrons in radiooncology: a clinical appraisal. *Strahlenther Onkol* 1991;167:677–92.
3. Stewart G, Griffin TW, Griffin BR, Laramore G, Russell KJ, Parker RG, et al. Neutron radiation therapy for unresectable non-small-cell carcinoma of the lung. *Am J Clin Oncol* 1989;12:290–4.
4. Lindsley KL, Cho P, Stelzer KJ, Koh WJ, Austin-Seymour M, Russell KJ, et al. Clinical trials of neutron radiotherapy in the United States. *Bull Cancer Radiother* 1996;83(suppl):78S–86S.
5. Blakely EA, Ngo FQH, Curtis SB, Tobias CA. Heavy-ion radiobiology: cellular studies. *Adv Radiat Biol New York* 1984;11:295–389.
6. Linstadt DE, Castro JR, Phillips TL. Neon ion radiotherapy: results of the phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:761–9.
7. Miyamoto T, Yamamoto N, Nishimura H, Koto M, Tsujii H, Mizoe JE, et al. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2003;66:127–40.
8. Koto M, Miyamoto T, Yamamoto N, Nishimura H, Yamada S, Tsujii H. Local control and recurrence of stage I non-small cell lung cancer after carbon ion radiotherapy. *Radiother Oncol* 2004;71:147–56.
9. Riken Cell Bank. Cell line catalogue.
10. Kanai T, Endo M, Minohara S, Miyahara N, Koyama H, Tomura H, et al. Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion irradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:201–10.
11. Curtis SB, Schilling WA, Tenforde TS, Crabtree KE, Tenforde SD, Howard J, et al. Survival of oxygenated and hypoxic tumor cells in the extended-peak regions of heavy charged-particle beams. *Radiat Res* 1982;90:292–309.
12. Chapman JD, Blakely EA, Smith KC, Urtasun RC, Lyman JT, Tobias CA. Radiation biophysical studies with mammalian cells and a modulated carbon ion beam. *Radiat Res* 1978;74:101–11.
13. Tsuchida Y, Tsuboi K, Ohyama H, Ohno T, Nose T, Ando K. Cell death induced by high-linear-energy transfer carbon beams in human glioblastoma cell lines. *Brain Tumor Pathol* 1998;15:71–6.
14. Furusawa Y, Fukutsu K, Itsukaichi H, Eguchi-Kanai K, Ohara H, Yatagai F, et al. Difference in the LET-RBE and -OER response to heavy-ions revealed by accelerated ions and cell strains. In: Proceedings of 3rd workshop on physical and biophysical research with heavy ions. HIMAC report. Chiba: NIRS Publication NIRS-M-99: HIMAC-006; 1993.
15. Kagawa K, Murakami M, Hishikawa Y, Abe M, Akagi T, Yanou T, et al. Preclinical biological assessment of proton and carbon ion beams at Hyogo Ion Beam Medical Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:928–38.
16. Suzuki M, Kase Y, Yamaguchi H, Kanai T, Ando K. Relative biological effectiveness for cell-killing effect on various human cell lines irradiated with heavy-ion medical accelerator in Chiba (HIMAC) carbon-ion beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:241–50.
17. Goldstein LS, Phillips TL, Fu KK, Ross GY, Kane LJ. Biological effects of accelerated heavy ions. *Radiat Res* 1981;86:529–41.
18. Blakely EA. Cell inactivation by heavy charged particles. *Radiat Environ Biophys* 1992;31:181–96.
19. Tsujii H, Morita S, Miyamoto T, Mizoe J, Mukai M, Nakano T, et al. Preliminary results of phase I/II carbon-ion therapy at the National Institute of Radiological Sciences. *J Brachyther int* 1997;13:1–8.
20. Kubota N, Suzuki M, Furusawa Y, et al. A comparison of biological effect of modulated carbon-ions and fast neutrons in human osteosarcomacells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:135–41.
21. Chapman JD, Blakely EA, Smith KC, Urtasun RC. Radiobiological characterization of the inactivating events produced in mammalian cells by helium and heavy ions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;3:97–102.
22. Hall EJ. The particles compared. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:2137–40.

1. 現行の肺癌検診の成績と問題点

長尾啓一（千葉大学総合安全衛生管理機構）

●Key Words

肺癌検診，胸部X線検査，低線量らせんCT，喀痰細胞診

はじめに

日本では1951年に制定された結核予防法による胸部検診が広く普及しており，2005年3月までは18歳以上のすべての国民が年1回の胸部X線検査を受診するようになっていた。1980年代になるとこの胸部X線写真を利用した肺癌検出読影と重喫煙者に絞った喀痰細胞診をセットにした肺癌検診が試行されるようになり，1987年には40歳以上の一般住民を対象としたこの肺癌検診が老人保健法に組み込まれた。この肺癌検診は主として集団検診の形態で行われ，肺癌検診費用が国より交付されるようになった。すなわち対策型検診として始められたが，1999年にその費用は一般財源化され，実施の判断は各自治体に委ねられた。さらに2005年4月，結核予防法の改正により胸部X線検査対象者が65歳以上となった。65歳未満の住民に対して肺癌検診を行うのであれば別途胸部X線写真を撮影しなければならないことを意味する。18歳以上65歳未満の労働者は，現時点では労働安全衛生法により年1回の胸部X線検査が義務づけられているが，早晚結核予防法と何らかの整合をとる可能性がある。

対策型肺癌検診の実施が危うくなってきた背景には，海外の報告を基にこれまでの肺癌検診の効果に疑問が投げられてきたことがある¹⁾。確かに，現場ではその効果を確信しつつも科学的な有効性を示すデータがなかった。そこで当時の厚生省は研究班を立ち上げ肺癌検診の成績を検証する作業が1990年代半ばから始まった。同時に一方で胸部X線検査による早期肺癌発見の限界を認め，CTによる肺癌検診の試みも始められた。CTによる検診はスリッピング方式による低線量らせんCT（ヘリカルCT）の登場で一気に

現実化した。

1998年に「がん検診の有効性評価に関する研究班（班長：久道茂）」より，“従来の肺癌検診の効果はないかあっても小さいものである”との報告が出されたが，一方でらせんCTによる肺癌検診を試行する妥当性は否定されなかった²⁾。

本稿では胸部X線と喀痰細胞診による肺癌検診（従来型肺癌検診），およびらせんCTによる肺癌検診の成績を呈示し，その問題点についても言及したい。

I. 肺癌検診の概要³⁾

1. 対象者

従来型検診では40歳以上の成人男女。低線量らせんCTによる肺癌検診では50歳以上。

2. 検診間隔

従来型肺癌検診では最低年1回の経年受診を勧奨。らせんCTによる肺癌検診では，喫煙者に対しては毎年，非喫煙者に対しては初めの2年は毎年で，以降は間隔を開けることが提案されている。

3. 方法

a. 問診

生年月日，喫煙歴，職業歴，自覚症状，過年度受診歴。この問診により肺癌高危険群を抽出する。

b. 胸部X線検査（従来型検診）

(1) 撮影について

すべての受診者に単純X線検査を実施する。背腹方向に撮影し，適度な濃度，鮮鋭度が要求される。また，中心陰影に重なった気管，主気管支の透亮像ならびに心陰影および横隔膜に重なった肺血管が観察できる必要がある。撮影法には間接撮影と直接撮影があり，集団検診では前者が一般的である。

① 間接撮影：100mmミラーカメラと定格150kV

以上の撮影装置を用い、120kV以上の管電圧により撮影する。

② 直接撮影：被験者—管球間距離を1.5m以上とし、定格150kV以上の撮影装置を、120kV以上の管電圧および希土類システムによる撮影がよいとされる。

③ CR (computed radiography)：120kV以上の管電圧および散乱線除去用格子比12：1以上を使用し、適切な階調処理、周波数処理を施して画像出力されることが必要である。

(2) 読影について

撮影された写真は二重読影、比較読影がなされなければならない。二重読影は見落としを防止するためであり、比較読影は診断の確率を上げさらに過剰な精密検査を抑制するためである。

c. 低線量らせんCT

肺尖部から横隔膜背側肺野までを1回の呼吸停止下に撮影する。シングルスライスでは管電圧120～140kV、管電流20～50mA、コリメーション10mm、再構成間隔10mm、マルチスライスでは管電圧120kV、管電流10～30mA、コリメーション2～5mm、ヘリカルピッチ3、5.5、再構成間隔2～8mm、という条件下での検査が望まれる。読影は高精細モニター上でなされるのが好ましい。微小な陰影が発見されるので、日本CT検診学会の判定基準と経過観察ガイドラインに則って判定・観察をする⁴⁾。

d. 喀痰細胞診

(1) 高危険群

50歳以上で喫煙指数が600以上の者または40歳以上で過去6ヵ月以内に血痰があった者。その他、発癌性のある物質を扱う職業の者。

(2) 喀痰採取法

採痰容器に3日間蓄痰するか3日間連続して採痰する方法による。

(3) 検鏡

パパニコロー染色により検鏡される。

e. 集団検診と個別検診

肺癌集団検診とは、多数の対象者がある時期にある場所に集めて救命可能な肺癌を発見しようとするものである。一般住民や企業等の従業員を対象にした方式である。一方、個別検診とは、受診希望者が一定期間内に診療所、検診機関に向いて肺癌発見の検査を受

けるものである。前者では間接写真が、後者では直接写真・CRが利用される。低線量らせんCTが集団検診として行われることは少ない。

f. 対策型検診と任意型検診

肺癌検診には対策型検診と任意型検診がある。対策型検診とは地域住民が対策を求めるのに応じて政策経費で実施するものであり、任意型検診とは受診者が望んで自分の費用で受ける検診である。前者は一般住民を対象としたものであり、後者は会員制の肺癌検診や人間ドックのオプションでの肺癌検診である。

g. 精密検査の標準化

胸部X線検査にて肺癌を疑う所見が指摘されたら、全肺CT・高分解能薄層CTを含む精密検査を行い、喀痰細胞診で異常が指摘されれば気管支鏡を含む精密検査が必須である。低線量らせんCT検診で異常が指摘されれば高分解能薄層CTを実施する。

h. 精度管理

検診実施主体が自主的に行う自己点検作業である。検診対象者数とその内訳、受診者数とその内訳、要精検者数、精検受診者数、精検確定結果、発見肺癌患者数とその内訳を集計して記録し、自己評価を行う。

II. 肺癌検診の成績 (表1)

肺癌検診の成績は、対象者の背景、検査の方法、検診システム、さらには初回か経年かにより大きく左右される。検診の対象集団に、男性が多いほど、高齢者が多いほど、重喫煙者が多いほどそして初めての介入であるほど発見肺癌は多い。

1. 対策型集団検診

日本で最も広く実施されている肺癌検診は一般住民を対象とした対策型検診である。先鋭的に従来型検診を実施してきた宮城県の平成13年の成績は以下のようであった⁵⁾。

40歳以上の受診者数319,510名、喀痰細胞診実施者20,266名(6.3%)、間接写真での読影で比較読影が必要とされた者23,378名(7.3%)、その結果で要精検となった者6,232名(2.0%)であった。最終的に発見された肺癌は、間接写真で140例、喀痰で14例、両方で9例、計163例(10万対51)であったという。この成績は対象の多くが経年的に受診している集団のものである。同地域での検査方法別経年発見率を見ると、間接写真だけによる発見率(10万対比)

【表1】肺癌検診の成績

報告者	検診手段	集団/個別	対象	受診者数	発見肺癌数	発見率(10万対人数)
佐川・斎藤 ^{5,6)}	間接X線写真+喀痰細胞診	集団	一般住民	319,510	163	51
長谷川 ⁷⁾	直接X線写真+喀痰細胞診	個別	一般住民	55,190	36	65
Sone ⁸⁾	車載型らせんCT	集団	一般住民希望者	3,967	19	479
吉村 ⁹⁾	設置型らせんCT	個別	一般住民希望者	1,880	8	425
Kaneko ¹⁰⁾	設置型ヘリカルCT	個別	会員	3,457	15	434
Henschke ¹¹⁾	設置型らせんCT	個別	高危険群ボランティア	1,000	27	2,700
Nawa ¹²⁾	設置型らせんCT	集団	某企業社員希望者	7,956	35	440

は25～51、喀痰細胞診だけによる発見率は115～303、全体での発見率は42～58であった⁶⁾。間接写真の受診者は男性より女性が多く、喀痰細胞診実施者は男性が女性の3倍を占めていた。

2. 対策型個別検診

地域一般住民を対象とした個別肺癌検診もやはり受診者は女性の方が多い。神奈川県藤沢市の平成9年の成績では、受診者は男性17,727名、女性37,463名で、喀痰細胞診が4,014名に実施されている。要精検率は2.7%、精検受診率は91.6%と良好である。発見肺癌は36名で肺癌発見率は10万対65であり、標準化発見率は0.62であった⁷⁾。

3. 車載型らせんCTによる検診

1996年、松本市で一般住民を対象とした車載型らせんCTによる肺癌検診が実施された。そこでは5,483名が受診した対策型肺癌検診(集団検診)の際、受診者のうち3,967名がらせんCTの検診をも受けた。CTにより19名の肺癌が発見され、発見率は10万対479であった。間接写真で明らかに肺癌疑いと読影できた例は1名であり、肺癌以外であるが異常ありとした例は3名であった。これらが間接写真の比較読影で肺癌疑いとなれば計4名であり、間接写真での肺癌発見率は多くて10万対73であった⁸⁾。

4. 設置型らせんCTによる検診

同じように1996年、CRによる対策型肺癌検診が行われていた東京都荒川区でらせんCTによる肺癌検診が実験的に実施された。受診した住民1,880名(男性934名、女性946名)の中からCRにて2名の肺癌が発見された。発見率は10万対106となる。同時に実施されたらせんCT検診により肺癌はCR発見の2名を含む計8名に発見された。らせんCTによる発見率は10万対425であった⁹⁾。

5. 会員制組織での検診

会員制肺癌検診や人間ドックでの肺癌検診の受診者

は、男性、重喫煙者が多い。「東京から肺癌をなくす会」では、男女比10:1の会員に対して年1回以上のX線直接撮影を行い、その結果を報告している。それによると、CTを併用しない1993年までの成績では、26,338名の受診者から42名の肺癌が発見された(10万対159)。一方、CTを併用した1993年以降の試験期間では3,457名が検診を受診し、15名の肺癌が発見された(10万対434)¹⁰⁾。CT導入前は、IA期の占める割合は51%で5年生存率は48%であったが、導入後はIA期は81%、5年生存率は82%となり、検診発見肺癌の予後は大きく改善した¹¹⁾。

6. 米国でのらせんCTによる肺癌検診

米国でも低線量らせんCTによる肺癌検診が試みられている。60歳以上の重喫煙者ボランティア1,000名(男/女:54/46)を対象にしてらせんCTと直接胸部X線を施行したものであり、初年度の検診(baseline screening)結果は以下の通りであった。肺癌はCTで27名(10万対2,700)、X線で7名(10万対700)発見され、それぞれの中でのI期の占める割合は85%、57%であった¹²⁾。さらにCT検診を年ごとに繰り返していくと発見数は減少し、より早期の癌が見つかるようになった。

7. 企業での検診

日立製作所での特定集団(社員)を対象としたらせんCTによる肺癌検診では、7,956名を対象とした初期の肺癌発見率は10万対440であったが、5,568名に毎年CT検診を繰り返し、定常状態になった後の肺癌発見率は10万対70であったという。なお、この集団はほとんどが50～59歳の男性で62%が喫煙者であった¹³⁾。

Ⅲ. 問題点

1. 読影医師の養成

一般住民を対象とした対策型集団検診(集団検診)

に関しては、12ヵ月以内に肺癌検診を受診していれば肺癌による死亡が44%減少すると報告されている¹⁴⁾。このエビデンスは現行の集団検診を継続するとりあえずの根拠になる。しかし、間接写真を読影する現場では読影医師のリクルートに難渋しており、若い医師が興味を抱くような教育プログラムが要請されている。一方、診療所主体の個別検診に関しても12ヵ月以内に肺癌検診を受けていれば肺癌による死亡が46%減少するとの報告がある¹⁵⁾。個別検診では往々にしてX線写真の質の担保がむずかしい。さらに医師会の肺癌検診リーダーは後輩の養成を常に心がけなければならない。

2. 結核予防法改正の影響

また、結核予防法の改正で胸部X線検診対象者が65歳以上となったことにより、将来、肺癌検診対象者の対象年齢も引き上げられる可能性がある。労働衛生の現場でもこの問題は避けて通れない。肺癌発見効率はよくなるであろうが、どこまで引き上げるかは慎重に考える必要がある。

3. 検診機関の質の確保

最近の市場原理は医療の世界にも及び、自治体・企業などが検診を発注する際にも医療機関相手に入札制度が適用されるようになった。しかし、入札の際、医療機関が提供する医療の質をどのように理解してもらえるかについては大いに疑問が残る。わが国の医療はこれまで性善説に基づいてなされてきたが、最近はその状況が崩れ始めてきたと言わざるをえない。検査自体の質、精度管理の情報、ホスピタリティーなどについては第三者の検診機関評価が必要になるかもしれない。

4. 検診費用およびCT機種種の進歩

低線量らせんCTによる肺癌検診では、費用、X線被曝、CT機種種の進歩が問題となる。多くは任意型検診であり、受診者の意思で受診するので費用については了解が得られている。しかし、肺癌死亡を減じることを目的に対策型で行おうとした場合には受診者にも一部負担を要請しなければならない。低線量らせんCTのシングルスライスでの被曝量は、胸部間接X線でのその15～20倍である。そして、異常所見があればさらに高分解能薄層CTが実施される。また、

胸部CT検診研究会（現日本CT検診学会）でシングルスライスCTでの撮影マニュアルが完成した時点ではマルチスライスCTが普及し始めるなど、機器の進歩に追いつくのも容易でない。さらに、何よりも大切なことはこれらの画像診断で肺癌が疑われた場合の確定診断・治療への手当である。

このような状況を勘案するとCT検診については何らかの認定制度が必要であろう。

おわりに

肺癌検診の現況について概説した。検診はより早期の癌を発見し、根治治療へ誘導しようとするものである。しかし、肺癌は高齢者の疾患でありきわめて早期の肺癌を発見した場合には過剰診断と捉えられることもある。また、現場で肺癌検診に携わっていると、早期発見に介入するよりもその前の段階での教育的介入が重要であろうと考えるようになる。肺癌になるのではないかと心配しながら禁煙できないでいる者への強い指導は検診医が担う仕事でもある。当分の間、二次予防である肺癌検診の精度を向上させる努力をすべきであるが、同時に検診を通して一次予防、すなわち禁煙など健康教育にも力を入れる必要がある。

【文献】

- 1) Fontana, RS et al: Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 67: 1155-1164, 1991
- 2) 久道 茂雄: がん検診の有効性等に関する情報提供のための手引(がん検診の有効性評価に関する研究班報告書)。東京。(財)日本公衆衛生協会, 1998
- 3) 肺癌集団検診の手引き: 臨床・病理 肺癌取り扱い規約(改訂第6版)。日本肺癌学会編。金原出版, 172-206, 2003
- 4) 肺癌診断基準部会: 判定基準と経過観察ガイドライン。肺癌CT検診ガイドライン。日本CT検診学会ホームページ (<http://www.thoracic-ct-screening.org/jpn/index.html>)
- 5) 佐川元保ほか: 肺癌検診の意義と限界。がんと化学療法 29: 1894-1899, 2002
- 6) 斎藤泰紀ほか: 肺癌検診における喀痰細胞診の意義。日胸 58: S25-S31, 1999
- 7) 長谷川英之ほか: 肺癌個別検診システム C。藤沢市の実績。日胸 58: S71-S78, 1999
- 8) Sone, S et al: Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 351: 1242-1245, 1998
- 9) 吉村明修ほか: 低線量らせんCTによる肺癌1次検診のパイロット・スタディー。肺癌 40: 99-105, 2000
- 10) Kaneko, M et al: Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 201: 798-802, 1996
- 11) 西山祥行ほか: CT導入前と導入後の検診発見肺癌の相違—「東京から肺癌をなくす会」発見肺癌例を中心に。日胸 58: S95-S100, 1999
- 12) Henschke, CI et al: Early lung cancer action project: initial findings on repeat screening. *Cancer* 92: 153-159, 2001
- 13) Nawa, T et al: Lung cancer screening using low-dose spiral CT. *Chest* 122: 15-20, 2002
- 14) Sagawa, M et al: The efficacy of lung cancer screening conducted in 1990s: four case control studies in Japan. *Lung Cancer* 41: 29-36, 2003
- 15) Okamoto, N et al: Evaluation of clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan. *Lung Cancer* 25: 77-85, 1999

胸部CT検診で発見された 肺癌以外の疾患について — 第一報 副腎偶発腫瘍 —

伊藤智子*¹ 永野優子*¹ 帆苅隆*¹ 岩城美和子*¹
金子玲子*¹ 風間有里*¹ 小笠原美代子*¹
牧田真理子*¹ 新妻伸二*¹ 古泉直也*²

*¹新潟県労働衛生医学協会

プラーカ健康増進センター

〒950-0917 新潟市中央区天神1-1

プラーカ3 5階

e-mail : sjn2714@yahoo.co.jp

*²県立がんセンター新潟病院

原著

胸部 CT 検診で発見された肺癌以外の疾患について

— 第一報 副腎偶発腫瘍 —

伊藤智子*¹ 永野優子*¹ 帆苅隆*¹ 岩城美和子*¹
 金子玲子*¹ 風間有里*¹ 小笠原美代子*¹
 牧田真理子*¹ 新妻伸二*¹ 古泉直也*²

目的:当施設における胸部CT検診は人間ドックの肺癌CT検診のほか、塵肺検診やアスベスト検診なども含んでおり、その全例で肺野条件と縦隔条件の診断をしている。従って肺癌以外の疾患も多数発見されているが、今回は副腎偶発腫瘍について報告する。

方法:1995年6月から2005年5月までは10mmシングルスライスを使用し、ハードコピーを読影していた。2005年6月より16列MDCTにて1mm収集2mm再構成での診断となり、その発見率の差をみた。

結果:1)シングルスライスとMDCTの発見率の差は4倍となった。2)2006年3月までに発見された副腎腫瘍は69例であり、そのうち18%が手術や治療を受けていた。このことは米国国立衛生研究所や厚生労働省の研究班の副腎偶発腫瘍の対処法、「1cm以上の副腎腫瘍は内分泌専門医に紹介すべきとする意見」の正当性を証明するものと思われる。

結論:MDCTになり発見率が向上し、内分泌専門医とより緊密な連携が必要となった。

キーワード:副腎偶発腫瘍、非機能性腺腫、胸部CT検診

1. はじめに

当施設における胸部CT検査は、人間ドックの希望者を対象とした肺癌CT検診と、住民や職場の胸部X線検査で発生した異常影に対しCTによる精密検査をおこなう2つの方法があり、その比率は9対1である。全症例について肺野条件と縦隔条件での画像が診断されている[1]。そのため肺癌以外の疾患も多数発見され

ており、今回はその第一報として副腎偶発腫瘍に絞り報告する。副腎偶発腫瘍(adrenal incidentaloma)とは、臨床的に無症状で、副腎と関係なく受けた画像診断で偶然発見された腫瘍とである[2,3,4]。この腫瘍を胸部CT検診において積極的に指摘する意味があるかどうかを、文献とわれわれの症例から検討した。

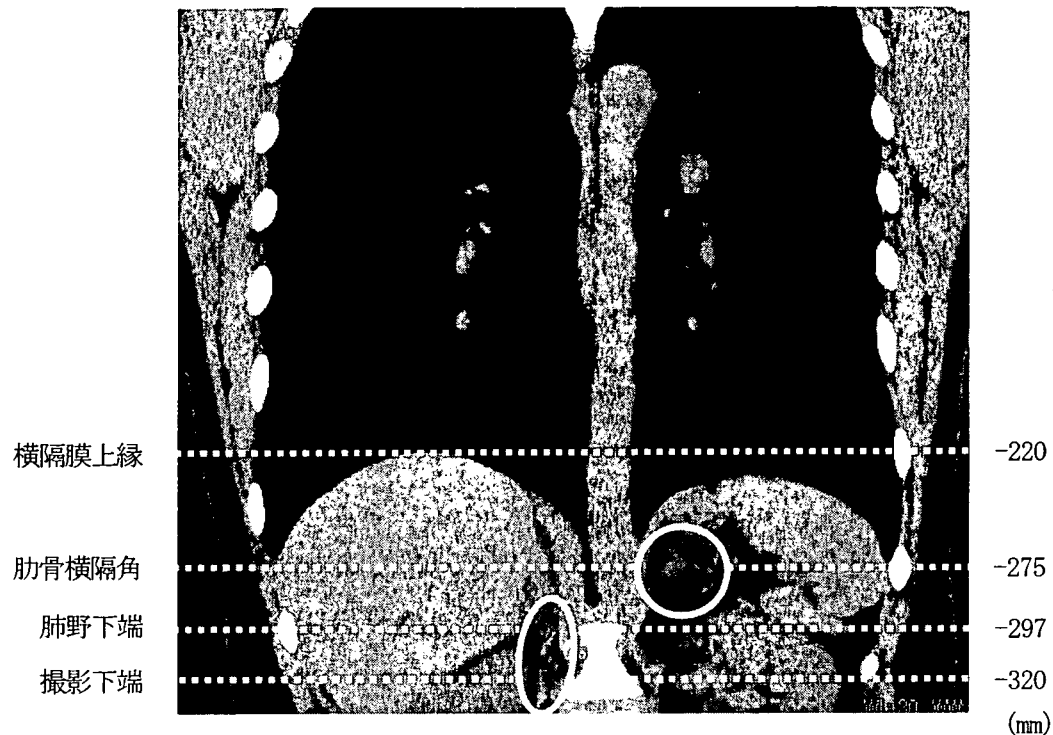
2. 対象と調査方法

1995年6月から2006年3月までの11年10ヶ月間に胸部CT検診を受診した総件数25,748件、実人数13,633名。年齢は17才男性から94才女性までを含み、平均年齢51.7才(±4.3才)であった。胸部CT検診開始からの10年間は東芝社製シングルスライスCT Xvisionを使用し、撮影条件は管電圧130kVp,

 *¹新潟県労働衛生医学協会
 プラカ健康増進センター
 〒950-0917 新潟市中央区天神1-1
 プラカ3 5階
 e-mail : sjn2714@yahoo.co.jp

*²県立がんセンター新潟病院

図1 Aquilion16列MDCTによる副腎の位置と撮影範囲



*無作為に選んだ 211 例の過去画像において、副腎の位置と横隔膜上縁、肋骨横隔角、肺野下端、撮影下端の平均値を図に示した。この症例は右副腎の下部が撮影されなかった例。
**95%の副腎が撮影範囲内に入っており、MDCT でわれわれの施設での撮影方法ならば、肺 CT 検診で副腎も十分観察できるとおもわれる。

管電流 50mAs, スキャン速度 1 秒、スライス厚 10mm, ヘリカルピッチ 1.5 であった。2005 年 6 月からは同社製マルチスライス CT Aquilion16 列、を使用している。撮影条件は管電圧 120KVp、管電流 30mAs、ピッチファクター 0.9375、スライス厚 1mm 収集、2mm 再構成画像としている。造影検査は施行していない。

調査方法としては

- 1) シングルスライス CT とマルチスライス CT の 2 つの使用機種による副腎偶発腫瘍の発見率に差があるか、あるとするとその理由について調査した。
- 2) シングルスライス CT 時代よりマルチスライスになってから副腎腫瘍発見率が向上している実感があり、現在使用中の Aquilion16

列 MDCT で副腎がどの程度撮影されているか、現状の撮影法で十分であるかどうかを調査してみた。方法は無作為に選んだ過去画像 211 例において、左右副腎の形態の差、位置と横隔膜上縁、肋骨横隔角、肺野最下端、撮影最下端を調べ、現在の装置での副腎の描出法が適当かどうかを調査した。(図1)

3) 対象期間における副腎偶発腫瘍の発見数と種類、また手術や治療をおこなったか否かを調べ、その臨床的意義を検討した。

4) われわれの副腎症例は少ないので、報告例が多数で、その分析も詳細な次の 2 報告参照とした。すなわち、米国国立衛生研究所 (NIH: National Institute of Health) における State of The Science Conference での副腎偶発腫瘍の治療会議による対処法

[5,6,7,8]と、もう一つ厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「副腎ホルモン産生異常に関する研究班」における平成11-13年度までの3年間、全国200床以上の医療施設1,000あまりを対象におこなわれた全国調査(2,864例集計)の結果をもとにフローチャート(図2)を作成し検討し[9,10]、それをわれわれの症例に当てはめてみた。

3. 結果

1) CT 撮影装置による発見率の変化

胸部CT検診開始から10年間(2005.6月から2006.6月)はシングルスライスCTを使用し発見率は0.41%であった。2005年6月から2006年3月までは東芝社製Aquilion16列MDCTを使用したが発見率は1.74%と4倍以上に向上した。

2) 16列MDCTでの副腎撮影

肺野の下端から撮影最下端までは2cmほど余裕があり95%の副腎はこの中に入っていた。副腎の下極の一部が撮影範囲からはずれられた例が多かったが、中には右や左の副腎が全く認められなかった例も3例あった。この調査で右副腎は「2葉」、左副腎は「矢頭」あるいは「三角形」を示す例が多く、超音波での診断の可能性を示唆されたことが一番の収穫であった。

3) 発見腫瘍

発見された副腎偶発腫瘍は69例であった(表1)。そのうち手術や治療を受けたのは13例で全体の18.8%を占めた。褐色細胞腫1例、皮質腺腫4例、プレクリニカルクッシング症候群2例であった。径5cm+石灰化病変ありと診断された1例は悪性の疑いがあり嚴重に経過観察されている。詳細調査中は3例だがその内手術適応となったものが2例であった。臨床的に問題なしと診断された例は45例65.2%であった。そのうち非機能性腺腫は40例、嚢胞性腫瘍3例、過形成1例、後腹膜嚢胞の誤診例1例であった。その他11例16.0%の内訳として、2cm以下で超音波で明らかな嚢胞性腫瘍で紹介をおこなわず当方で経過観察となった例が6例あった。超音波検査では嚢胞と脊髄脂肪腫の

表1 われわれの施設で発見された副腎腫瘍69例 発見率0.51%

1. 要医療	13例 (18.8%)
a. 手術された例	
褐色細胞腫	1例
皮質腺腫	4例
プレクリニカルクッシング症候群	2例
カルテ調査中	2例
b. 経過観察例	
肺癌転移	2例
悪性疑い	1例
(径5cm+石灰化病変)	
カルテ調査中	1例
2. 臨床的に問題なし	45例 (65.2%)
非機能性腺腫	40例
嚢胞性腫瘍	3例
過形成	1例
後腹膜嚢胞	1例
3. その他	11例 (16.0%)
紹介せず経過観察	6例
本人精査拒否	2例
カルテ調査中	3例

診断に有効である。

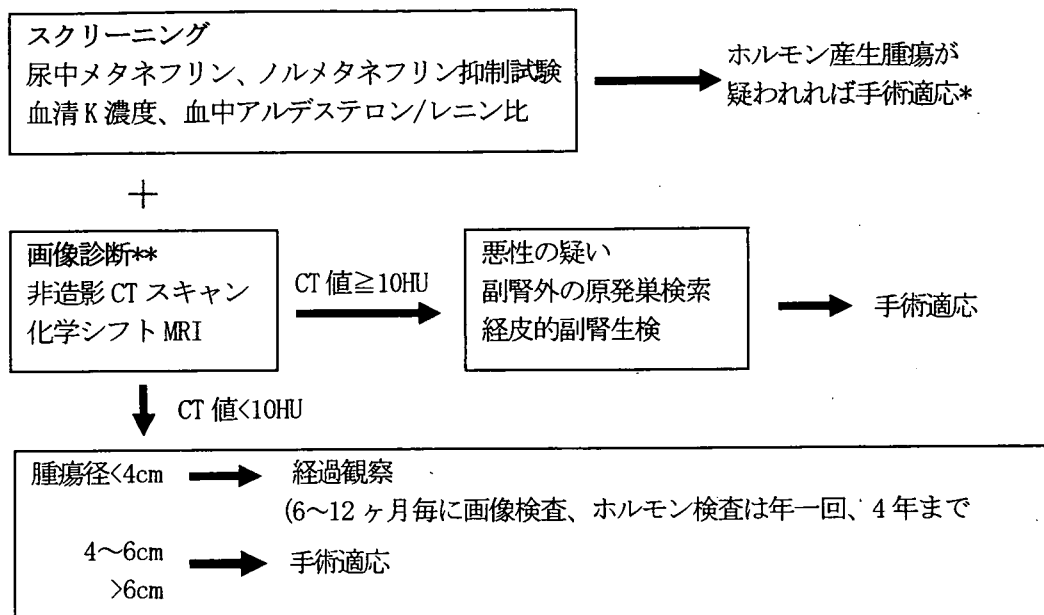
なお、肺癌転移の2例は当施設で発見され紹介した肺癌で、しかも化学療法中も人間ドック受診していた例であった。副腎転移を主治医に報告後、積極的治療中止となり、死亡した例である。

4) 腫瘍径と臨床的意義

発見された69例の副腎偶発腫瘍の腫瘍径と臨床診断との関係を表に示した(表2)。

1) 腫瘍径が大きかった副腎偶発腫瘍の中には褐色細胞腫(径10cm)、肺癌転移(径7cm)などがあったが、径5cmの腫瘍径でも嚢胞性腫瘍もあり、大きさからは何も言え

図2 NIHと厚生労働省研究班報告から作成した副腎偶発腫瘍の診断フローチャート



*スクリーニング検査で褐色細胞腫、クッシングおよびプレクリニカルクッシング症候群、原発性アルドステロン症が確定すれば手術の適応とする。

**画像診断では非造影CTスキャンにおけるCT attenuation value および腫瘍径などから悪性が疑われれば手術の適応となる。ただし副腎原発悪性腫瘍はきわめてまれであることを前提として、骨髄脂肪腫、嚢胞などは除外する。

ないと判明した。

5) NIHと班研究からのフローチャート
この2つのレポートとそれらを解説した文献より副腎偶発腫瘍診断のフローチャートを作成してみた。

4. 考察

1) われわれの2機種による発見率の差
胸部のCT撮影は肺野の最下端より多少の余裕を見て撮影している。これはシングルスライスでもマルチスライスでも差はないはずである。しかし現実には0.41%と1.74%の大きな差が出てしまった。この理由で考えられるのは10mmシングルスライスの装置では、ハードコピーとして診断していたためと推察される。撮影を担当した技師がハードコピーを作成するに際して、肺野が終了するとそれ以下の画像作成を中止していた

ためである。副腎は撮影されていたが、映像として残されていないためである。16列MDCTでは1mm収集で、2mm再構成画像をビューアーで診断しており、すべての画像が送られており発見率の向上となったと思われる。さらにスライス幅が小さいため発見率も改善されていると考えられるが、何%の向上につながるかはっきりしていない。

またわれわれは通常は管電流30mAsによる低線量肺癌検診を実施しているが、副腎腫瘍が発見された場合には、一般病院と同様の管電流150mAsの通常線量で1mm収集、2mm再構成画像を副腎領域に限り1回だけ追加撮影し専門病院に紹介している。これは低線量では胸部では問題がないが、腹部では画像のS/Nが悪くなる傾向があることを知ったためである。