

Figure 4 Computed tomography (CT) in patient 3. (a) A tumor thrombus is present in the right branch of the portal vein (arrow) in the portal phase CT. (b) Before treatment. The isodose curves for 20%, 40%, 60%, and 80% of the maximum dose are indicated. (c) Portal phase CT 120 weeks after treatment. The portal vein is patent (arrow).

DISCUSSION

ABLATION PROCEDURES, INCLUDING PEIT¹⁰⁻¹⁵ and RFA,^{16,17} produce favorable results in the treatment of HCC and are associated with 0.5% or lower mortality rates.³⁸⁻⁴¹ Common complications of PEIT and RFA include abdominal bleeding, infection, abscess, bile duct or vascular injury, hepatic failure, pulmonary or cardiac complications, skin burning, and seeding of malignant cells via the site of puncture.^{42,43} When HCC is located in and near the hepatic portal vein, ablative therapy is contraindicated by a high risk of bile duct injury.⁴⁰ Just below the diaphragmatic dome, percutaneous ablation is technically not easy because of difficulty visualizing the lesion by ultrasound. Although less invasive than open surgery, these procedures are associated with pain from the needle punctures.

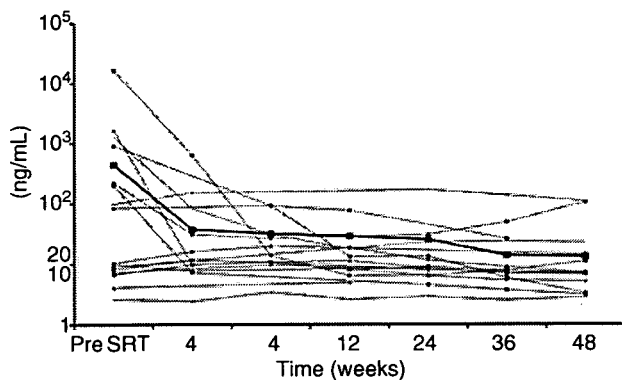


Figure 5 Changes in alpha fetoprotein concentrations from baseline (pre-stereotactic radiotherapy) to 48 weeks after treatment for all patients. The thick line indicates median values. The dark area represents normal range of serum alpha fetoprotein (<20 ng/mL).

In contrast, stereotactic radiotherapy can be applied to ambulatory patients because it is a non-invasive, painless treatment associated with minimal acute adverse effects for small tumors. Patients are placed on a vacuum pillow for 1 h during CT scanning for the planning session and for 30 min during five daily therapy sessions. There are few technical difficulties even for tumors larger than 3 cm or located near large vessels, at the portal site, or just below the diaphragm.

In terms of effects on the tumor, residual liver and surrounding organs at risk, stereotactic radiotherapy might have more widespread effects on the liver than other ablation procedures. Although converging external beams deliver a higher dose at the planning target volume, the peripheral area of the dose concentration is not as clearly demarcated as in other forms of ablation therapy. The delivery of considerable doses in the adjacent area to the target volume may cause cytotoxic effects, both in microscopic tumor cells and in the normal liver surrounding the tumor. This dose delivery may decrease the recurrence rate in the margins, the dysfunction of normal liver, or both. Radiation-induced liver disease (RILD) may occur a few months later if the volume irradiated is large, and this fact is a major limiting factor in the dose of radiation delivered.^{44,45} Li *et al.* reported results of local 3-D conformal radiotherapy with TACE for stage III unresectable HCC, where the mean diameter of the lesion was 8.5 cm.⁴⁶ A total dose of 50.4 Gy at 1.8 Gy per fraction was delivered to the target tumors. Among 27 treated patients, nine developed RILD and three had treatment-related gastrointestinal bleeding. However, Schefter *et al.* conducted a phase I study of stereotactic radiotherapy for metastatic tumors, where the median aggregate gross tumor volume was 18 cm³, and found that a dose of 60 Gy in

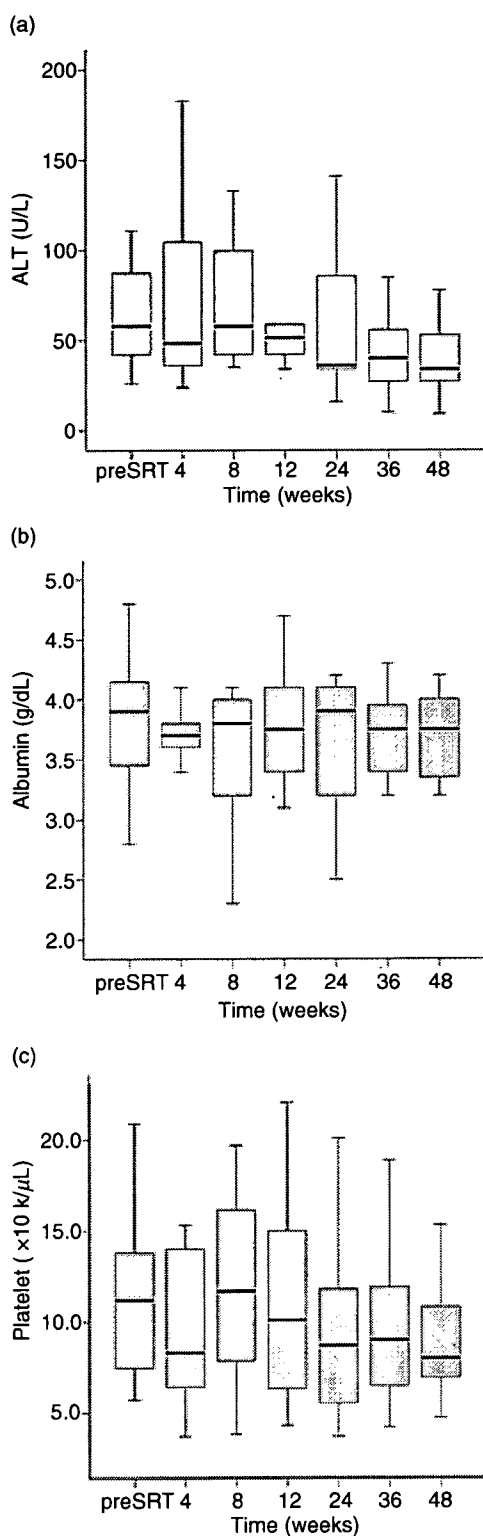


Figure 6 Serial changes in (a) alanine aminotransferase (ALT), (b) albumin, and (c) platelet count are shown with box plots where the dark line is the median, the upper region of the box represents the third quartile, and the lower portion is the first quartile. The top and the bottom horizontal lines indicate 10% and 90%.

3 fractions for small target volume can be administered safely to patients.⁴⁷ Although HCC is often associated with liver cirrhosis or lower liver functions, we may reasonably expect that higher tolerances to the irradiation were available for livers with small irradiation volumes than with large tumors.

In our study, patients who underwent stereotactic radiotherapy were limited to those in whom ablation therapy was contraindicated because of the location of the tumor underneath the diaphragmatic dome or in or near the main portal vein. We did not encounter acute or late radiation toxicities to the surrounding organs at risk, such as the kidneys and gastrointestinal tract. Although only a small part of the organs receives a high dose when proper beam arrangement is designed, radiosensitivity of the kidney or gastrointestinal tract should be taken into account when performing stereotactic radiotherapy in patients with HCC adjacent to these organs.

Herfarth *et al.* reported multiphasic CT findings of focal liver reaction after single-dose stereotactic radiotherapy for liver tumors including one HCC, three cholangiocellular carcinoma and 32 metastases.⁴⁸ Schefter *et al.* reported changes in liver functions for liver metastases.⁴⁷ However, we know of only a few reports that quantitatively evaluated the degree of liver injury after hypofractionated stereotactic radiotherapy for HCC, where very frequently hepatitis and therefore hepatic dysfunction occur. Our observations indicate that hepatic function remained unchanged, or was mildly and transiently impaired after irradiation, in most patients. No hepatic encephalopathy was observed. In future studies, individual factors such as pretreatment liver function and extent and doses of irradiation should be examined to enable further improvement in the safety and effectiveness of stereotactic radiotherapy.

Because the dose gradient around the target volume is steep when stereotactic radiotherapy is carried out for relatively small target volumes, the damage to the uninvolved liver tissue or adjacent organs depends on the target size and position or the uninvolved liver volume. Therefore, we did not deliver a fixed dose and fraction

Table 2 Changes in Child–Pugh score after treatment with stereotactic radiotherapy

| Patient no. | Baseline | 4 weeks | 8 weeks | 12 weeks | 24 weeks | 36 weeks | 48 weeks |
|-------------|----------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|
| 1 | 5 | 5 | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 2 | 7 | 7 | 8 | 8 | 9 | 8 | 8 |
| 3 | 6 | 5 | 5 | 7 | 6 | 6 | 6 |
| 4 | 5 | 7 | 9 | 8 | 8 | 7 | 5 |
| 5 | 8 | 9 | 9 | 9 | 9 | 7 | 7 |
| 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 7 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 8 | 5 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 | 5 |
| 9 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 6 |
| 10 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 11 | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 12 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 13 | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 14 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 15 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 16 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5/ |
| Average | 5.50 | 5.50 | 5.75 | 5.75 | 5.81 | 5.56 | 5.44 |

for every patient. We modified the total dose and the fraction size depending on the liver function and the irradiated volume of each patient. The principal rule for the dose and the fraction size is, for patients with liver cirrhosis of Child–Pugh score A and the liver volume that receives more than 20 Gy (V20) dose not exceeding 20% of the liver volume, 40 Gy in 5 fractions (80% isodose) should be administered. For other patients, 35 Gy in 5 fractions (80% isodose) should be administered.

In our retrospective study, the most typical schedule of radiotherapy was 35 Gy in 5 fractions. However, we modified the irradiated dose and the fraction number according to the patient characteristics such as the liver function or the adjacent organs at risk. For example, we limited the radiation doses to 20 Gy in 5 fractions for a patient (patient 2) who had moderate ascites. The patient with a portal thrombus (patient 3) was treated with a dose of 32 Gy in 8 fractions over 13 days. The response of HCC to stereotactic radiotherapy increases with increasing radiation dose.^{49–51} A theoretical model using a linear-quadratic formula predicted the biologically effective dose of our treatment schedule (35 Gy/5 fractions) as 59.5 Gy and the normalized total dose (in 2 Gy fraction equivalents) as 49.6 Gy (when the alpha/beta ratio was set as 10). Park *et al.* reported a 77.1% response rate in patients treated with more than 50 Gy in conventional daily 1.8-Gy fractions.⁵¹ A similar high control rate of hepatic malignancy, particularly

metastatic, was reached with hypofractionated stereotactic radiotherapy.^{30,52,53}

In this study, a relapse-free survival rate of more than 90% was achieved, probably from a synergistic effect of hypofractionated stereotactic radiotherapy and TACE. A recent meta-analysis of treatments of HCC with TACE reported local control rates of 50–60%.⁵⁴ Prolonged remissions of HCC are attainable by selecting appropriate treatments in appropriate patients.⁵⁵ The combination of TACE and radiation therapy yields particularly favorable results.⁵⁶ Another possible explanation for our remarkably high local control rate is the short treatment duration of 5–9 days, considerably shorter than that required for 52 Gy in 26 daily fractions over 36 days with conventional radiotherapy. We did not include treatment duration in the linear-quadratic formula, which might explain these high control rates.

In conclusion, hypofractionated, stereotactic radiotherapy was well tolerated and may be the treatment of choice for patients presenting with small HCC.

REFERENCES

- 1 Kiyosawa K, Umemura T, Ichijo T *et al.* Hepatocellular carcinoma: recent trends in Japan. *Gastroenterology* 2004; 127 (Suppl 1): S17–26.
- 2 El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745–50.

- 3 Dyer Z, Peltekian K, van Zanten SV. Review article: the changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Canada. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 17–22.
- 4 Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, Hargreaves S, Thomas HC. Increase in primary liver cancer in the UK, 1979–94. *Lancet* 1997; 350: 1142–3.
- 5 Yuen MF, Cheng CC, Laufer JJ, Lam SK, Ooi CG, Lai CL. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2000; 31: 330–5.
- 6 Bruix J, Sherman M, Llovet JM *et al.* Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421–30.
- 7 Ryder SD, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003; 52 (Suppl 3): iii1–8.
- 8 Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907–17.
- 9 Balsells J, Charco R, Lazaro JL *et al.* Resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 1996; 83: 758–61.
- 10 Livraghi T, Giorgio A, Marin G *et al.* Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101–8.
- 11 Shiina S, Yasuda H, Muto H *et al.* Percutaneous ethanol injection in the treatment of liver neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 949–52.
- 12 Castells A, Bruix J, Bru C *et al.* Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology* 1993; 18: 1121–6.
- 13 Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L *et al.* No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol* 1995; 22: 522–6.
- 14 Lencioni R, Pinto F, Armillotta N *et al.* Long-term results of percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a European experience. *Eur Radiol* 1997; 7: 514–19.
- 15 Orlando A, D'Antoni A, Camma C *et al.* Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection: a validated prognostic model. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2921–7.
- 16 Shiina S, Teratani T, Obi S *et al.* A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122–30.
- 17 Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127: 1714–23.
- 18 Zhou ZH, Liu LM, Chen WW *et al.* Combined therapy of transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Br J Radiol* 2006; (E-pub ahead of print).
- 19 Mornex F, Girard N, Beziat C *et al.* Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma non-eligible for curative therapies: mature results of the French Phase II RTF-1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1152–8.
- 20 Kim TH, Kim DY, Park JW *et al.* Three-dimensional conformal radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma patients for whom transcatheter arterial chemoembolization was ineffective or unsuitable. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 568–75.
- 21 Hashimoto T, Tokuyue K, Fukumitsu N *et al.* Repeated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 196–202.
- 22 Hata M, Tokuyue K, Sugahara S *et al.* Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Cancer* 2005; 104: 794–801.
- 23 Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y *et al.* Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3799–805.
- 24 Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, Bagshaw MA. Radiation hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; 93: 200–8.
- 25 Lewin K, Millis RR. Human radiation hepatitis. A morphologic study with emphasis on the late changes. *Arch Pathol* 1973; 96: 21–6.
- 26 Fuss M, Salter BJ, Herman TS, Thomas CR Jr. External beam radiation therapy for hepatocellular carcinoma: potential of intensity-modulated and image-guided radiation therapy. *Gastroenterology* 2004; 127 (Suppl 1): S206–17.
- 27 Cheng SH, Lin YM, Chuang VP *et al.* A pilot study of three-dimensional conformal radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 1025–33.
- 28 Lawrence TS, Ten Haken RK, Kessler ML *et al.* The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 781–8.
- 29 Cheng JC, Wu JK, Huang CM *et al.* Radiation-induced liver disease after three-dimensional conformal radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: dosimetric analysis and implication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 156–62.
- 30 Blomgren H, Lax I, Naslund I, Svanstrom R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995; 34: 861–70.
- 31 Wulf J, Hadinger U, Oppitz U, Olshausen B, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of extracranial targets: CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame. *Radiother Oncol* 2000; 57: 225–36.
- 32 Herfarth KK, Debus J, Lohr F *et al.* Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 164–70.

- 33 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.
- 34 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.
- 35 Onishi H, Araki T, Shirato H *et al.* Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 2004; 101: 1623–31.
- 36 Takeda A, Kunieda E, Shigematsu N *et al.* Small lung tumors: long-scan-time CT for planning of hypofractionated stereotactic radiation therapy – initial findings. *Radiology* 2005; 237: 295–300.
- 37 Miften M, Wiesmeyer M, Monthofer S, Krippner K. Implementation of FFT convolution and multigrid superposition models in the FOCUS RTP system. *Phys Med Biol* 2000; 45: 817–33.
- 38 Mulier S, Mulier P, Ni Y *et al.* Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg* 2002; 89: 1206–22.
- 39 Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003; 226: 441–51.
- 40 de Baere T, Risse O, Kuoeh V *et al.* Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 695–700.
- 41 Curley SA, Marra P, Beaty K *et al.* Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann Surg* 2004; 239: 450–8.
- 42 Nicoli N, Casaril A, Hilal MA *et al.* A case of rapid intrahepatic dissemination of hepatocellular carcinoma after radiofrequency thermal ablation. *Am J Surg* 2004; 188: 165–7.
- 43 Bonatti H, Bodner G, Obrist P, Bechter O, Wetscher G, Oefner D. Skin implant metastasis after percutaneous radio-frequency therapy of liver metastasis of a colorectal carcinoma. *Am Surg* 2003; 69: 763–5.
- 44 Liang SX, Zhu XD, Xu ZY *et al.* Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: the risk factors and hepatic radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 426–34.
- 45 Cheng JC, Wu JK, Lee PC *et al.* Biologic susceptibility of hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy to radiation-induced liver disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1502–9.
- 46 Li B, Yu J, Wang L *et al.* Study of local three-dimensional conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for patients with stage III hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: e92–9.
- 47 Schefter TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, Cardenas HR, Baron A, Gaspar LE. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1371–8.
- 48 Herfarth KK, Hof H, Bahner ML *et al.* Assessment of focal liver reaction by multiphasic CT after stereotactic single-dose radiotherapy of liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 444–51.
- 49 Cheng S, Huang A. Liver and hepatobiliary tract. In: Perez C, Brady L, Halperin E, Schmidt-Ullrich R, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 1589–606.
- 50 Wu DH, Liu L, Chen LH. Therapeutic effects and prognostic factors in three-dimensional conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2184–9.
- 51 Park HC, Seong J, Han KH, Chon CY, Moon YM, Suh CO. Dose–response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 150–5.
- 52 Wulf J, Hadinger U, Oppitz U, Thiele W, Ness-Dourdoumas R, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 645–55.
- 53 Fuss M, Thomas CR Jr. Stereotactic body radiation therapy: an ablative treatment option for primary and secondary liver tumors. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 130–8.
- 54 Carr B, Flickinger J, Lotze M. Hepatobiliary cancers. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1997; 1087–128.
- 55 Camma C, Schepis F, Orlando A *et al.* Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002; 224: 47–54.
- 56 Cheng JC, Chuang VP, Cheng SH *et al.* Local radiotherapy with or without transcatheter arterial chemoembolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 435–42.

Body frame を用いた体幹部定位 放射線治療時の呼吸性移動と位置精度

唐澤克之¹ 岡野智行¹ 成田淳一¹ 佐藤元信¹ 森岡美英¹ 榎井公一¹
森 一五¹ 細井 智¹ 羽生菜穂子¹ 張 大鎮¹ 久賀元兆¹ 神沼拓也¹

■ はじめに

肺癌の体幹部定位照射 (stereotactic body radiotherapy: SBRT) は近年その良好な局所抗腫瘍効果 (局所制御率) とそれにとりまなう良好な生存率を挙げ、しかも手術に比べてもより少ない合併症の発生率から、少なくとも手術不能な早期肺癌に対しては、標準的な治療法と見なされつつある。肺癌の SBRT の場合、問題となるのは、Target の呼吸性移動で、今まで以下の様々な手法により target volume の大きさを大きくしないことが目指されている。それらは大きく分けて、target volume を追尾する方法¹⁾、呼吸同期を用いてある呼吸の位相の時にのみ照射を行う方法²⁾、そして物理的に呼吸を抑制して target volume の大きさを制限する方法、の3つに分けられる³⁾。target volume を追尾する方法は特殊な透視装置や、追尾を可能にさせる多分割コリメータなどの特殊な装置が必要で、治療装置のハードにその機能が備わった物でなければならぬ。呼吸同期を用いる方法は治療装置のドームが呼吸周期のある位相のみしか使用できず、時間がかかるという欠点を持つ。最後の物理的に呼吸を抑制する方法は持続して照射も行え、また特殊な治療装置もいらないというメリットを有し、最も多くの施設で行われている方法である。その方法には、ある位相で呼吸を静止させ、そ

¹ K. Karasawa, T. Okano, J. Narita, M. Sato, Y. Morioka, K. Sakurai, I. Mori, S. Hosoi, N. Hanyu, D. Cho, M. Kuga, T. Kaminuma 東京都立駒込病院放射線科
〔索引用語: stereotactic body radiotherapy, lung cancer, organ motion, setup margin〕

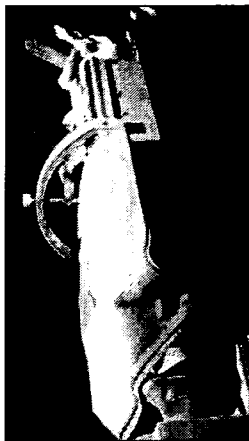


図1 stereo body frame

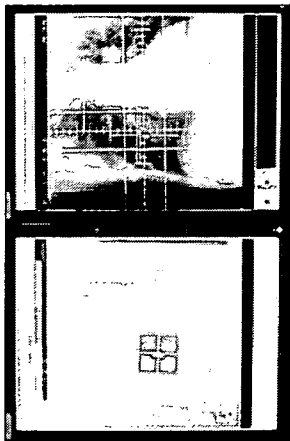


図3 setup error の verification 方法

下腹、上腕等にレーザーポインタを利用して、皮膚上にマークをして、治療毎に同じポジションに体幹部が再現されやすいように補助をする。

2) 当院における SBRT の治療計画

SBF で固定具を整形するともに CT を撮り、治療計画画装置上で治療計画を行う。CT は free breathing の 1 秒 scan で撮像し、その後、自然呼吸で吸気時と呼気時の CT を撮像する。治療計画装置上で、吸気時と呼気時の CT を重ね合わせ、各々描いた clinical target volume (CTV) の和集合をとり、その和集合に約 5mm 程度のマージンをとって internal target volume (ITV) を設定する。ITV に全方向に 5mm のマージンをとって planning target volume (PTV) を設定する。さらに PTV に全方向 5mm のリーフマージンをとって線量計算を行う。

線量計算法は Clarkson 法を用いて行い、アインゼンターの線量が 1 回 12Gy で 4 分割、総線量が 48Gy になるように設定する。健常肺への 20Gy 以上照射

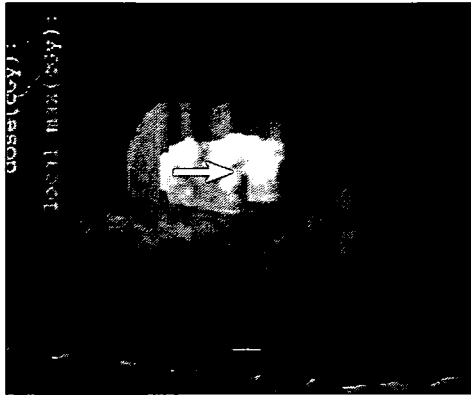


図2 呼吸性移動の計算方法

される部分の割合が肺の合併症がない場合に 20% 以下で、ある場合には 15% 以下に収まるように計画をする。

3) 呼吸性移動の算出

治療計画を作成した CT の上に、呼気時の CT と吸気時の CT を fusion し、改めて CTV を描き、その中心を求めて、三次元的に呼気時と吸気時の位置を測定した (図 2)。対照群として当科で施行している 3DNCCRT の症例の同時期に治療を行った症例について、同様の検附を行い、固定による変位の変化について比較検討した。

治療計画の比較には、以下の CT および治療計画装置、治療装置を用いた。CT は東芝社製 X-Vision、治療装置は 3mm 幅 3mm 厚もしくは 5mm 幅 5mm 厚で施行した。axial 方向の pixel size は 1mm であった。治療計画装置は CMS 社製 Xio ver4.2.0 を用いた。計算マトリックスサイズは 2mmx2mmx2mm で、線量計算法は Clarkson 法 (3DNCCRT では superposition 法) を用いた。

表1 症例数

| | SBRT | 3DNCRT | 全体 |
|-----------|------|--------|----|
| 全例 | 26 | 63 | 89 |
| 上肺野 | 13 | 32 | 45 |
| 中肺野 | 8 | 23 | 31 |
| 下肺野 | 5 | 8 | 13 |
| 胸壁とのコンタクト | (有) | 31 | 42 |
| | (無) | 32 | 47 |

治療計画に用いた放射線ビームのデータは三菱社製リアアック EXL-15DP の 6MVX 線のものを用いた。target volume の設定方法は上述の通りで、呼吸性移動の距離は吸気時の CT と呼気時の CT における CTV の中心位置の移動距離を用いた。

4) verification および setup error の算出

治療の照合は毎回の照射時の照射前に正側方向のリニアックグラフィを撮像して行う。横河社製の放射線治療情報システムの image viewer 上に図3のように、グリッドの入ったシミュレーショングラフィとリアアックグラフィを対峙させ、構造物（主に骨）の位置の両者の間での誤差を複数箇所求めて、前後方向、左右方向、頭尾方向の誤差を測定する。実際には誤差が各方向 3mm 以上の場合はその値を補正して照射を行っているが、今回は補正前の値を使用し誤差の検討を行った。さらに、van Herkらの方法を⁶⁾を用いて setup error を systematic error と random error に分け、それらの標準偏差 σ とを求めて、我々が用いている setup margin (PTV margin = 5mm) の大きさの妥当性を検討した。

表2 呼吸性移動の結果

| | SBRT | | | 3DNCRT | | | |
|---------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|
| | R-L | C-C | A-P | 3D | x | y | z |
| 全例 | 1.7 ± 1.6 | 4.3 ± 5.5 | 3.7 ± 3.0 | 6.9 ± 5.3 | 1.5 ± 1.3 | 3.7 ± 3.6 | 3.4 ± 3.3 |
| 上肺野 | 2.0 ± 1.9 | 2.2 ± 2.1 | 3.8 ± 2.2 | 5.3 ± 2.7 | 1.4 ± 1.2 | 2.8 ± 2.4 | 3.1 ± 3.3 |
| 中肺野 | 1.1 ± 1.1 | 4.1 ± 4.4 | 2.0 ± 1.0 | 5.3 ± 3.8 | 1.7 ± 1.6 | 4.5 ± 4.3 | 3.6 ± 3.3 |
| 下肺野 | 2.1 ± 1.3 | 10.2 ± 9.1 | 6.3 ± 5.0 | 13.7 ± 7.8 | 1.6 ± 1.0 | 5.3 ± 4.5 | 3.8 ± 3.5 |
| CWC (+) | 2.3 ± 1.9 | 1.9 ± 2.2 | 3.4 ± 2.1 | 5.2 ± 2.6 | 1.5 ± 1.5 | 2.2 ± 2.4 | 2.7 ± 3.1 |
| CWC (-) | 1.3 ± 1.2 | 6.1 ± 6.5 | 3.9 ± 3.5 | 8.2 ± 6.5 | 1.5 ± 0.9 | 5.2 ± 3.4 | 4.0 ± 2.6 |

5) 対象

2005年8月～2007年5月までの期間、当科でSBRTを施行した孤立性肺腫瘍患者26例を対象とした。呼吸性移動の比較のための対照群として用いたのは同時期に当科で3DNCRTを受けた63例の患者であった。表1に両群を合わせた背景因子を示した。両群間に特に有意な差は認められなかった。

6) 統計学的手法

平均値の差の検定には t 検定を用いた。

④ 結果

1) 呼吸性移動

図4AにSBRTの、図4Bに3DNCRTの全例の病巣の移動（正面像）を示す。矢印の矢が認められる脚が吸気時で矢が認められない脚が呼気時の位置である。変位の大きさが10mmを超えるものを赤、5～10mmのものを茶色、2～5mmのものをオレンジ色、2mm以下のものを黄色で示す。傾向として下肺野の方がいずれの治療法においても変位の大きさが大きく、また吸気により下方へ移動していた。

表2に全症例および上、中、下肺野別、および胸

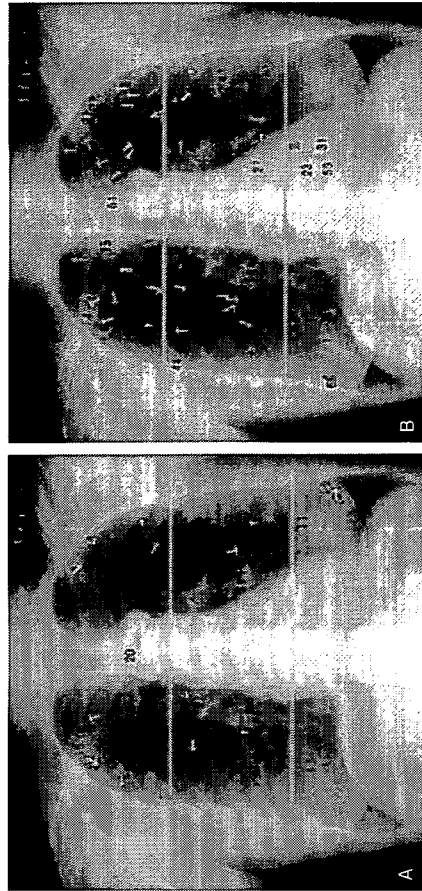


図4 全症例の呼吸性移動
A SBRT B 3DNCRT

表3 各方向への Setup error

| | L-R | C-C | A-P | 3-D | 3D (cumulative) |
|-----|-----|-----|-----|------------|-----------------|
| 0mm | 26 | 21 | 25 | 3 (2.9%) | 2.9 |
| 1mm | 38 | 44 | 40 | 7 (6.7%) | 9.6 |
| 2mm | 25 | 21 | 21 | 24 (23.1%) | 32.7 |
| 3mm | 7 | 13 | 13 | 25 (24.0%) | 56.7 |
| 4mm | 7 | 3 | 2 | 27 (26.0%) | 83.7 |
| 5mm | 0 | 1 | 2 | 10 (9.6%) | 92.3 |
| 6mm | 1 | 1 | 1 | 5 (4.8%) | 97.1 |
| 7mm | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 99.0 |
| 8mm | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0%) | 100 |

壁とのコンタクトの有無別の両照射技法による呼吸性移動の大きさを示す。全症例の呼吸性移動の大きさはSBRTが6.9 ± 5.3mm、3DNCRTが6.0 ± 4.1mmであった。照射技法による有意差は認められなかった。

部位別ではSBRTでは下肺野の腫瘍が、上肺野の腫瘍よりも呼吸性移動が大きく (p = 0.0006)、また3DNCRTでは中下肺野の腫瘍が上肺野の腫瘍よりも頭尾脚方向への移動距離が大きかった (p=0.0309)。

胸壁とのコンタクトの有無別では、3DNCRTにお

いてコンタクトが無いほうが頭尾脚方向への移動距離が大きかった (p = 0.0006)。SBRTでは大きい傾向が認められるのみ (p = 0.0515) であった。

2) setup error

SBRTを施行した26例の毎回（各4回）の照射写真のsimulationgraphyとの誤差を三次元的に計測した結果を表3に記載する。方向別の setup error は各方向とも1mmの部分に最大値を持つポアソン分布様の分布を示し、80%以上が2mm以内、90%以上が3mm以内、そして最大値が6mmであった。

表 4 Systematic error と Random error 及び PTV margin (mm)

| | L-R | C-C | A-P |
|---|------|------|-------|
| Mean of systematic error | 0.38 | 0.13 | -0.65 |
| SD of systematic error (Σ) | 1.37 | 1.27 | 1.26 |
| SD of random error (σ) | 1.28 | 1.57 | 1.49 |
| $2.0\Sigma + 0.7\sigma$ (Stroom JC, 1999) | 3.64 | 3.65 | 3.37 |
| $2.5\Sigma + 0.7\sigma$ (van Herk M, 2000) | 4.33 | 4.26 | 3.95 |

また表 3 に三次元的誤差の大きさの分布を示す。3mm を超えて 4mm 以下の部分が最も多く、続いて 2mm を超えて 3mm 以下、1mm を超えて 2mm 以下の順であった。最小が 0mm、また最大は 8mm であった。2mm 以内の大きさであった割合は 33%、3mm 以内は 57%、5mm 以内は 92%、8mm 以内に 100% であった。

表 4 に各方向の誤差の成分を systematic error と random error に分類した値を示す。systematic error の平均値は左右方向が +0.38mm、頭尾方向が +0.13mm、前後方向が -0.65mm であった。そして systematic error と random error の標準誤差の値はいずれも 1mm から 2mm の間に入る比較的小さなものであった。さらに Stroom の式、および van Herk の式に当てはめた安全な setup margin の大きさを示す。いずれの方向も 2 つの方法で 5mm を超えることはなかった。これから我々の設定している PTV margin の値である、各方向 5mm という値は妥当なものであると考えられた。

考 察

SBRT の I 期肺癌に対する治療の役割に関しては、多くの報告^{7,9)}があり、少なくとも手術不能例に関しては標準治療の一つと考えられるようになってきている。それに伴い、孤立性肺癌の放射線治療に関しては不可避である呼吸性移動の問題が重要となり、様々な角度から考察されつつある。

SBF を用いた肺癌の SBRT の方法の呼吸性移動と setup error に関しては Negoro が詳細に報告している¹⁰⁾。彼等によれば、20 例の症例で Free breathing の場合、頭尾方向の呼吸性移動

性がある。また第二点目として、呼吸の大きさに関しては simulation の際に特に 3DNCRT については、通常の大きさで呼吸を行う事を指導し、十分に時間をかけて再現性が担保されるまで練習してもらうように取りはからっているため、最大呼吸時と最大吸気時程の変位はなく、特に上肺野、中肺野では有意な差が出なかった可能性がある。また第三点目として CT が若干古い装置であるため、スライス厚が 3mm、時に 5mm と頭尾側方向への評価をするのに耐えられないだけのものではなかった可能性があり、以上よりこの検討からは、少なくとも固定を行う事で、有意に変位が小さくなるという結果は導き出せなかった。

setup error の値は 20 例 80 回の verification は 5mm 未満、98% が 8mm 以下であったとして、うち 28% が 2mm 未満、58% が 3mm 未満、73% が 5mm 未満、98% が 8mm 以下であったとしている。我々の 26 例 104 回のデータでは、それぞれ 33%、58%、93%、100% とほぼ同等の成績であった。systematic error の平均値は左右方向が 0.38mm、頭尾方向が 0.13mm、そして前後方向が -0.65mm であり、やや前後方向が大きかった。この原因の一つとして、ガントリ-の位置に与える重力の影響が考えられる。

Stroom らによると¹³⁾ setup margin の大きさは $2\Sigma + 0.7\sigma$ 、van Herk らによれば¹⁴⁾ $2.5\Sigma + 0.7\sigma$ となり、それぞれ前者は実際の計画で CTV の平均 99% の部分が 95% の線量を受ける事の出来る margin の大きさ、後者は 90% の症例で CTV の最小線量が 95% となる margin の大きさと定義されている。我々の方法では左右方向、前後方向、頭尾方向とも、両者の方法にても 5mm 以下という値が出された。よって我々が用いている setup margin が各方向 5mm という値はこれらを満たしている、妥当な大きさと考えられる。そして我々は、各方向への誤差が 3mm 以上の場合にはそれらを補正して照射を行っており、今回の計算ではそれらを補正しなかったため、実際にはもっと小さい setup margin の値でも許容されていくかもしれない。

残された問題は ITV margin の設定法である。我々は自然呼吸の練習を患者さんにお願ひし、照射中は自然呼吸をお願いしている。しかし、照射中より深い呼吸をしてしまう場合も想定して呼吸性移動の距

離より各方向に 5mm のマージンを設定しているため、total としての target volume の大きさが大きくなってしまいうらいがある。現段階でのハードウェアでは限界があるので、将来は 4DCT を用いた治療計画¹⁵⁾、cone beam CT によるモニター¹⁶⁾、Abches のような装置を用いての呼吸停止下の照射¹⁷⁾ 等により、さらなる精度向上を図って行く予定である。

最後に Shirato さんも、新しい呼吸性移動に対処する方法を利用するからといって、安易にマージンを減らすことは薦められたいとして¹⁸⁾、むしろ十分な臨床評価を経て初めて、マージンを減らして行くべきだとしている。また PTV margin についても当然では 5mm という値を満たすことが確認されたが、各施設において、独自の値をしっかりと確立しておくことが、重要と考えられた。

ま と め

当院における肺癌に対する SBRT 施行時の呼吸性移動と setup error について検討した。

呼吸性移動では、SBRT 例の全体での移動距離は 6.9 ± 5.3 mm であった。下肺野にある腫瘍の移動距離が、上肺野、中肺野のものに比べて大きかった。胸壁とコンタクトのある腫瘍の移動距離が小さくなる傾向がみられた。また固定を行わない 3DNCRT 法との比較では、呼吸性移動の大きさが有意に小さくなることは示す事ができなかった。

setup error については、全体の 33% が 2mm 以下、93% が 5mm 以下と比較的小さな誤差であった。精度を確保するために必要な Stroom の式、van Herk の式にあてはめてはめても各方向 5mm 以内と、我々の設定している各方向 5mm の PTV は妥当であると考えられた。

文 献

- 1) Herada T et al: Real-time tumor-tracking radiation therapy for lung carcinoma by the aid of insertion of a gold marker using bronchofiberscopy. Cancer 95: 1720-1727, 2002
- 2) Berson AM et al: Clinical experience using respiratory gated radiation therapy: comparison of free-breathing and breath-hold techniques. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60: 419-426, 2004

- 3) Hanley J et al: Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors; the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 603-611, 1999
- 4) Hansen AT et al: Internal movement, set-up accuracy and margins for stereotactic body radiotherapy using a stereotactic body frame. *Acta Oncol* 45: 948-952, 2006
- 5) Lax I et al: Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol* 33: 677-683, 1994
- 6) van Herk M: Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 14: 52-64, 2004
- 7) Uematsu M 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* 51: 666-670, 2001
- 8) Nagata Y 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* 52: 1041-1046, 2002
- 9) Onishi H et al: Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma; clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 101: 1623-1631, 2004
- 10) Negoro Y et al: The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor; reduction of respiratory tumor movement and evaluation of the daily setup accuracy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 889-898, 2001
- 11) van Sörnsenn de Koste JR et al: Tumor location cannot predict the mobility of lung tumors; a 3D analysis of data generated from multiple CT scans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 348-354, 2003
- 12) Onimaru R et al: The effect of tumor location and respiratory function on tumor movement estimated by real-time tracking radiotherapy (RTRT) system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 164-169, 2005
- 13) Stroom JC et al: Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 905-919, 1999
- 14) van Herk M et al: The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 1121-1135, 2000
- 15) Rietzel E et al: Four-dimensional image-based treatment planning; target volume segmentation and dose calculation in the presence of respiratory motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 1535-1550, 2005
- 16) Wang Z et al: Cone-beam CT localization of internal target volumes for stereotactic body radiotherapy of lung lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: 1618-1624, 2007
- 17) Onishi H et al: Clinical outcomes of stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a novel irradiation technique; patient self-controlled breath-hold and beam switching using a combination of linear accelerator and CT scanner. *Lung Cancer* 45: 45-55, 2004
- 18) Shirato H et al: Intrafractional tumor motion; lung and liver. *Semin Radiat Oncol* 14: 10-18, 2004

Summary

Organ motion and the setup errors in the stereotactic body radiotherapy for lung tumors using stereotactic body frame

Organ motion and the setup errors were evaluated when we perform stereotactic body radiotherapy (SBRT) for solitary lung tumors using stereotactic body frame. With the use of body frame, overall respiratory movements of the tumor were 1.7 ± 1.6 mm in left-right, 4.3 ± 5.5 mm in craniocaudal, and 3.7 ± 3.0 mm in anterior-posterior direction. Lower lobe tumors moved more than the other lobe tumors. Concerning setup errors, the amount of the 3-dimensional displacement was between 0 to 8 mm with an average of 3 mm. From the standard formula of Stroom and van Herk, the setup margins for each direction were between 3 mm and 5 mm. Therefore, our policy of taking PTV margin upto 5 mm in each direction was justified.

Katsuyuki Karasawa et al
Division of Radiation Oncology
Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious diseases
Center Komagome Hospital