

図1 国立がんセンターにおけるがん研修

国立がんセンターがん対策情報センターが主催するがん研修は、主にがん診療連携拠点病院に勤務する医療従事者を対象とし、その受講生は地域におけるがん研修および診療支援の充実を通じて指導的役割を担い、地域のがん医療水準の向上のために努めることが求められている。

門的ながん診療を行う医師や看護師、薬剤師、診療放射線技師等の医療従事者の卒後研修をさらに充実させるとともに、これらの医療従事者が協力して診療に当たる体制を整備していく。

- ・とくに、放射線療法については、近年の放射線療法の高度化等に対応するため、放射線治療計画を立てたり、物理的な精度管理を支援したりする人材の確保が望ましい。

(2) 個別目標

- ・すべての拠点病院において、放射線療法および外来化学療法を実施できる体制を整備する(5年以内)。

- ・拠点病院のうち、少なくとも都道府県拠点病院および特定機能病院において、放射線療法部門および化学療法部門を設置する(5年以内)。

2. 緩和ケア

(1) 取り組むべき施策

- ・緩和ケアについては、治療の初期段階から

充実させ、診断、治療、在宅医療など、さまざまな場面において切れ目なく実施される必要があり、拠点病院を中心として、緩和ケアチームやホスピス・緩和ケア病棟、在宅療養支援診療所等による地域連携を推進していく。

- ・身体的な苦痛に対する緩和ケアだけではなく、精神心理的な苦痛に対する心のケア等を含めた全人的な緩和ケアを、患者の療養場所を問わず提供できる体制を整えていく。

- ・緩和ケアに関する専門的な知識や技能を有する医師、精神腫瘍医、緩和ケアチームを育成していくための研修を行うとともに、地域における緩和ケアの教育や普及啓発を行っていくことができる体制を整備していく。

(2) 個別目標

- ・すべてのがん診療に携わる医師が研修等により、緩和ケアについての基本的な知識を習得する(10年以内)。

・全国すべての二次医療圏において、緩和ケアの知識および技能を修得している、がん診療に携わる医師数を増加させる(5年以内)。

### 3. 在宅医療

・がん患者の在宅での療養生活の質の維持向上を図るためには、十分なケアを提供しながら放射線療法や外来化学療法を実施する必要がある。

・在宅における緩和ケアの関係者(医師、看護師、薬剤師、介護関係者等)に対して、それぞれの業務内容に応じた専門的な研修を実施する。

### がん研修の推進における問題点

がん研修の推進に関して、国立がんセンター等で行われるがん研修への参加にあたり、派遣元となる医療機関での医師らのマンパワー不足が問題となる。重点課題とされている化学療法、放射線療法および緩和ケアを専門とする医師らは、わが国においてはとくにマンパワーが不足している。だからこそ人材の育成が求められているわけであるが、医療機関としては長期間の研修に派遣することが困難であることが少なくない。さらに、緩和ケア医・精神腫瘍医においては、必ずしも拠点病院に指導者となれる知識および技能を有する人材がいるとは限らないのが現状である。また、拠点病院であっても、自施設の体制整備等に追われ、地域における研修支援活動が十分に行えていない施設もある。

そのほかには研修生の身分保障の問題もある。具体的には、国立がんセンターで実地の臨床研修を行う場合、診療に関連して事故が発生した際の責任の所在などを明確にし、適切に対応するためには研修生が国立がんセンターの職員(非常勤)でなければならず、研修期間中に限って身分変更が求められるなどの煩雑さ(とくに地方公務員として公立病院に勤務する医師ら)があげられる。また、これらの研修生に有意義な実地のがん研修を行うためには、自ずと研修生の数を制限せざるを得ない。がんセンターの医師らが積極的に地域へ出向いて研修支援を行うことも、がんセンター側の「マンパワー」の問題で継続的な支援は難しい。

がん対策情報センターにおいては、これらの

現状を考慮しつつ、可能な限り効率的ながん研修が行えるように努めている。

### 国立がんセンターにおけるがん研修

医師およびその他の医療従事者に対するがん研修は、国立がんセンターの設置目的の一つでもあり、これまでもレジデント制度(昭和44年より)やがん専門修練医制度(平成2年より)等により、がん専門医の育成に努め、わが国におけるがん診療、研究および教育の発展に貢献してきた。

がん対策基本法およびがん対策推進基本計画においては、がん医療に携わる医療従事者の専門的な研修を、国立がんセンター等において効果的に行うこととされており、また、国立がんセンター等においてがん専門医育成のための研修コースを拡充することが求められている。これらの、わが国におけるがん医療政策の中核的機関として、国立がんセンター内にがん対策情報センターが2006年10月1日に開設された。

1. がん対策情報センターのがん研修に関する機能 (<http://www.ncc.go.jp/jp/cis/mission.html#05>)

既述のがん対策基本法およびがん対策推進基本計画に基づいた、国立がんセンターにおけるがん研修の企画および調整は、以下の使命および活動目標に従って、主にがん対策情報センターがん対策企画課研修推進室がその任に当たっている。

#### (1) 使命

厚生労働省との緊密な連携の下、わが国のがん医療の均てん化を推進するため、がん対策にかかる各種研修の企画・調整を実施する。

#### (2) 活動目標

- 1) わが国のがん医療の均てん化推進のために必要な人材の育成を行う。
- 2) 効果的・効率的な研修が実施できるよう厚生労働省と密接に連携する。
- 3) 研修内容等については、わが国の現状等を踏まえ随時精査する。

研修の企画にあたっては、関連する部署(放射線治療部、通院治療センター、緩和ケア科および精神腫瘍科など)や、センター外におけるそれ

ぞれの分野におけるエキスパートなどと連携・調整を行っている。

## 2. がん対策情報センター主催によるがん研修 ([http://ganjoho.ncc.go.jp/hospital/training\\_seminar/index.html](http://ganjoho.ncc.go.jp/hospital/training_seminar/index.html)) (図1)

がん対策情報センターが開設して約1年半、がん対策基本法が施行されて約1年が経とうとしている。これまでにがん対策情報センターでは、主に医師を対象としたがん研修として、以下のようながん研修を企画・実施した。

### (1)放射線治療計画に係る研修

平成18年度は医師および診療放射線技師を、平成19年度は診療放射線技師のみを対象。高度化した放射線治療・放射線腫瘍学を最新の放射線治療計画装置の活用と豊富な臨床例を通じて、放射線治療計画作成に係る知識・技術を習得することを目的とする。講義および実地研修。

### (2)がん化学療法医療チーム養成に係る研修

医師、看護師および薬剤師を1チームとして参加。医師・看護師・薬剤師からなる医療チーム養成を目的として、必要な事項を講義およびグループ討議を通じて習得すること。主に外来化学療法チーム養成を目的とする。講義およびグループワーク研修。

### (3)緩和ケア・精神腫瘍学の基本教育のための 都道府県指導者研修

各都道府県が推薦する医師を対象(拠点病院に限定しない)。がん対策基本法に基づき策定された、がん対策推進基本計画における緩和ケア・精神腫瘍学に関する個別目標を達成するため、各都道府県における緩和ケア教育の中心となる指導者育成のための研修。講義研修。

### (4)がん診療連携拠点病院緩和ケアチーム研修 会

身体症状担当医師、精神症状担当医師または医療心理の担当者、看護師、薬剤師を1チームとして参加。緩和ケアの提供体制の整備および緩和ケアチームの各職種が果たすべき役割と専門的な知識を習得することを目的とする。講義研修。

### (5)がん診療連携拠点病院緩和ケアチームワー クショップ

### (4)のがん診療連携拠点病院緩和ケアチーム研

修会を修了したチームを対象。緩和ケアの提供体制の整備と、緩和ケアチームの各職種の連携と協働および院内緩和ケア教育について習得することを目的とする。ワークショップ形式。

### (6)短期がん専門研修

医師を対象。長期間の研修が困難な医師を対象として、6か月間の専門的ながん研修を行う。化学療法、放射線治療あるいは緩和ケアを希望する者が優先される。実地研修。

これらの研修は、がん対策基本法およびがん対策推進基本計画において重点課題に位置づけられている内容に基づくことや、がん診療連携拠点病院に勤務する者を優先的に対象としている点、これまで国立がんセンターが行ってきたレジデント制度等とは異なる。また図1にあるように、拠点病院はこれらの研修に積極的に参加し、それぞれの地域においては拠点病院が中心となって、がん研修を行っていくことが求められる。すなわち、国立がんセンターで行うがん研修は、「初級者向け」ではなく、「指導者育成」のための研修を前提としている。がん対策情報センター開設以来、これらの研修の受講生は2007年度中に延べ700人を超える見込みである。

## おわりに

人材育成においては、国立がんセンター等を中心として、拠点病院に勤務する医療従事者へのがん研修を行い、その受講生が地域における指導者となって、地域のがん研修を企画・遂行するというモデルが望まれる。また別の視点からは、大学における卒前および卒後間もない時期からの、がん医療に関する教育を行うことにより、医学生および臨床研修医ががん診療に対する正しい認識と関心をもてるような体制を整備することが必要である。

わが国におけるがん医療の均てん化に向けた体制づくりは始まったばかりであり、国立がんセンターも、がん診療連携拠点病院も手探りの状態である。国立がんセンターにおいては、拠点病院や関連学会などとの連携をとりつつ、それぞれの研修内容の拡充あるいは刷新を行い、今後もひき続きがん医療の均てん化に寄与する

人材育成のために努力していきたい。

〔参考リンク〕

- 1) がん対策基本法. (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan03/pdf/1-2.pdf>)
- 2) がん対策推進基本計画. (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0615-1a.pdf>)
- 3) 国立がんセンターがん対策情報センター. (<http://ganjoho.ncc.go.jp/>)
- 4) 参議院附帯決議. (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan03/pdf/1-3.pdf>)
- 5) がん診療連携拠点病院の整備について. (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/02/tp0201-2.html>)
- 6) がん対策情報センターのがん研修に関する機能. (<http://www.ncc.go.jp/jp/cis/mission.html#05>)
- 7) がん対策情報センター主催によるがん研修. ([http://ganjoho.ncc.go.jp/hospital/training\\_seminar/index.html](http://ganjoho.ncc.go.jp/hospital/training_seminar/index.html))

\* \* \*

# がん専門薬剤師研修施設における受け入れ体制

国立がんセンター中央病院薬剤部

村越 功治, 加藤 裕久  
山本 弘史

## ●はじめに

がんは、昭和56年以降死因の第1位を占め、平成17年患者調査において、継続的に医療を受けている患者数は約142万人であり、厚生労働省研究班では、1年間に新たにがんになる人は約53万人、また、男性の2人に1人、女性の3人に1人が生涯のうちにがんになる可能性があると推定している。これに対し、我が国の政策としては、「対がん10か年総合戦略」（昭和59年度～平成5年度）、「がん克服新10か年戦略」（平成6年度～15年度）に引き続き、平成16年度から「第3次対がん10か年総合戦略」が、がん研究の推進、がん予防の推進及びがん医療の向上を目標に実施され、特にがん医療水準の均てん化などの社会環境の整備が重点的に進められている。

医療水準の均てん化に関して、厚生労働省の「がん医療水準均てん化の推進に関する検討会」が平成17年にとりまとめた報告書では、がん医療水準の均てん化推進のためには、がん専門医の育成とともに、がんを専門とする医療職種の育成や拠点病院の整備が重要であるとされ、その中で、高度な知識や技術を有したがん専門薬剤師の必要性を指摘している。また、抗がん剤に関連した医療事故発生が頻発したことに対する報道として、薬剤師によるチェック機能がなかったことが一因と指摘されるなど、安全で有効な化学療法を支援し医療事故を未然に防ぐ薬剤師の役割が社会的にも注目されてきた。

このように、医療の高度化・専門化の進展に伴って、がん薬物療法等の専門分野における高度な知識・技能を有する薬剤師の医療への関与が求められていることから、がん専門薬剤師の養成が国の政策として実施されることとなり、厚生労働省の

補助を受けて日本病院薬剤師会（以下、日病薬）によるがん専門薬剤師研修事業が、平成18年度より開始された。

国立がんセンター中央病院（以下、当施設）では、現在まで平成18年度1期4名、2期4名、平成19年度1期4名、2期4名の計16名のがん専門薬剤師研修者を受け入れ研修を実施しており、その受け入れ体制について紹介する。

## ●研修カリキュラムの概要

日病薬のがん専門薬剤師研修事業実施要綱（以下、実施要綱）には、がん薬物療法に必要な高度の知識、技能、臨床経験を修得させ、将来、各地域においてがん専門薬剤師を育成・指導する役割を担う指導的立場のがん専門薬剤師を養成することにより、がん医療水準の均てん化を推進することを目的とするものであり、研修カリキュラムの内容は、講義研修および各研修施設における実技研修ならびに課題報告により実施されるとある。講義研修は、日病薬が主催する2日間の集中教育講座を必修とし、各研修施設においては独自の講義研修を実施することが望ましいとされている。

当施設の研修は実施要綱に沿って行われており、初日に半日のオリエンテーションの後、外来業務、抗がん剤注射混合調製、栄養管理対策チーム（NST）活動、感染管理対策チーム（ICT）活動、臨床試験、薬物血中濃度モニタリング（TDM）、医薬品情報管理、薬剤管理指導と続くスケジュールを設定している。核医学研修、手術室研修、他施設研修は、研修先部門・施設との調整を行いながら、後から研修スケジュールに組み込んでいる。講義研修は、病院内会議室において週3～4日程度のペースで行っている。

●講義研修

講義研修は、実施要綱(表1)をふまえて、がんの基礎から臨床にわたる幅広い分野のテーマを設定している。各種がんにおける講義では、疫学、診断、病期分類、予後因子、治療という流れで構成し、より理解しやすいようにある程度の統一性をもたせている。講師は、講義テーマに精通した医師を部長または各診療グループ医長からの推薦によって決めており、診療の最前線に立つ若手・中堅の医師から教科書的説明にとどまらない実際の診療に即した講義が行われている。また、臨床試験、がんの疫学や発生メカニズムの講義は、当施設に併設する研究所等の研究者が行い、がん看護についての講義は、がん看護専門看護師が行うなど、専門的に充実した講義研修となっている。

講義日程は、基礎的分野を前半に設定してから各論的な講義を組むことを原則としているが、医師の日程調整が難しく、このとおりにならない場合もある。外科の講義においては講義後手術見学とした方がより手術見学が有意義になることから、講義を受けた後に手術見学ができるよう日程を調整し、この講義では、医師が実際に手術に使用する器具サンプルを持参し、スライドに示された術中の様子を話しながら、この器具はここでこのように使うなどの説明も行われている。

講義は、日常業務終了後の18時から60分の予定で行っているが、講師も研修者も熱心で予定時間を超えてしまうこともしばしば起こっている。この講義には、研修者(4名)だけでなく、薬剤部員も受講している(写真1)。現在、31コマの講義

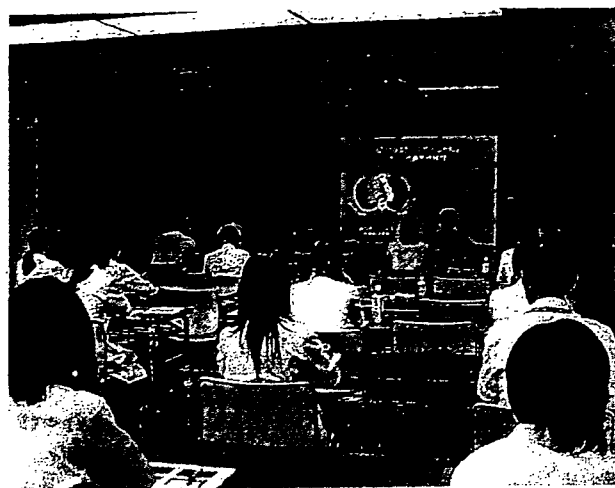


写真1 講義研修風景

表1 講義研修実施要綱

講義研修には、以下の内容が含まれていなければならない。

- ①がんの病理、疫学、発生メカニズムなど基礎分野
- ②各種がんの病態・治療法
- ③化学療法などの臨床腫瘍学
- ④抗がん剤の臨床薬理、PK/PD、支持療法、疼痛緩和薬剤の臨床薬理、オピオイドローテーションなどがん薬物療法全般
- ⑤その他  
がん領域の臨床試験、治験管理、がん看護に至る様々な領域についても網羅していることが望ましい

表2 講義研修スケジュール

	講義名		講義名
1	がんの発生メカニズム・病態生理	17	造血器腫瘍
2	がんの疫学	18	胚細胞腫瘍
3	臨床試験	19	泌尿器がん
4	EBM (Evidence Based Medicine)	20	皮膚がん
5	がん薬物療法総論	21	小児がん
6	抗がん剤の臨床薬理 (PK/PD)	22	原発不明がん
7	肺がん	23	骨・軟部肉腫(悪性軟部腫瘍)(悪性骨腫瘍)
8	乳がん	24	精神腫瘍
9	胃がん	25	支持療法(骨髄抑制, 消化器症状)
10	大腸がん	26	がん疼痛治療
11	婦人科がん	27	感染症対策
12	食道がん	28	放射線治療
13	肝・胆・膵がん	29	がん治療における外科の役割
14	頭頸部がん	30	がん患者の栄養管理
15	造血幹細胞移植, GVHDと免疫抑制剤	31	がん看護
16	Oncologic Emergency		

(表2)を実施しているが、研修受け入れごとに講師推薦依頼と講師依頼をすること、日程調整をすることが大きな作業となっており、平成19年度は年間を通して3回の研修実施を前提に講師依頼を行なっている。年3回反復して行われる講義は、講師に対して少なからず負担になっているが、多忙な中でも積極的な協力を得られている。

## ●実技研修カリキュラム

実技研修では、実施要綱(表3)にあげられている項目を網羅したカリキュラムを作成している。カリキュラム(表4)に示すように薬剤業務の概要と付帯項目も研修できるように組んでおり、日々の研修項目がわかるように日程表を作成して研修者に提示している。また、研修項目ごとに、

表3 実技研修実施要綱

実技研修には、以下の内容が含まれていなければならない。  
 ①抗がん剤等注射剤調製, レジメン管理  
 ②内服抗がん剤管理, 医薬品情報管理, 外来化学療法指導  
 ③TDM(抗生剤, 抗がん剤, 免疫抑制剤)  
 ④薬剤管理指導(乳腺, 呼吸器, 消化器内科, 血液・幹細胞移植, 緩和ケア等)  
 ⑤医薬品(麻薬, 向精神薬)管理

表4 がん専門薬剤師研修カリキュラム実務研修

[平成19年5月10日(木)～8月7日(火)]

実務研修項目		担当部署	期間
オリエンテーション	・カリキュラム説明 ・施設概況 ・研修理念		0.5日
外来業務	・抗がん剤の処方監査 ・外来患者への薬剤指導 ・麻薬・向精神薬管理	調剤室	1.5日
注射剤混合調製	・抗がん剤の混合調製 ・レジメン管理	注射室	10日
NST活動	・栄養管理対策チーム(NST)	薬剤部	0.5日
ICT活動	・感染管理対策チーム(ICT)	薬剤部	0.5日
臨床試験	・治験 ・医師主導治験への係わり方	治験管理室	1日
TDM・DI	・抗がん剤(CBDCA) ・抗生物質(VCM, アミノグリコシド系) ・免疫抑制剤(シクロスポリン, タクロリムス) ・抗がん剤(MTX) ・医薬品情報管理	医薬品情報管理室	2日
薬剤管理指導業務	・臨床における問題解決志向型薬剤管理指導(乳腺内科)(肺内科)(消化器内科) ・血液・幹細胞移植チームにおける役割	病棟	43日
	・外来化学療法チームにおける役割 ・外来がん化学療法施行患者の薬剤指導(治療計画, 薬剤の作用機序, 副作用とその対策)	通院治療センター	
緩和医療	・緩和医療チームにおける役割 ・疼痛緩和のための外来薬剤管理指導 ・オピオイドローテーション ・疼痛補助薬剤の使い分けの実際 ・鎮痛麻薬管理	病棟	
	・緩和ケア病棟研修	国立がんセンター東病院	1日
核医学薬剤業務	・核医学薬剤業務及び検診業務研修	予防検診センター	0.5日
手術	・手術見学	手術室	1日
他施設研修	・他施設見学	癌研有明病院 聖路加国際病院	1日 (0.5×2)

研修目標・研修内容等を示したテキスト(表5)を作成し、研修者に提供している。

実技研修は、抗がん剤注射混合調製と薬剤管理指導に重点を置き、特に薬剤管理指導に多くの時間を割り当てている。

当施設が平成18年度第1回目のがん専門薬剤師研修における認定研修施設(26施設)を対象に実施した研修内容に関するアンケート調査(平成19年2月実施)の結果では、実技研修各項目における所要日数(表6)は、上位から、薬剤管理指導に最大42日で平均28.7日、抗がん剤調製に最大30

日で平均14.6日、レジメン管理に最大13日で平均5.4日となっていた。薬剤管理指導に多くの日数を割り当てている施設が多く、各研修施設においてこの研修の中で重要な位置を占めているといえる。

### ●薬剤管理指導

薬剤管理指導の研修は、肺内科、消化器内科、造血幹細胞移植・血液内科、乳腺・腫瘍内科および緩和医療の5つの診療グループを対象に病棟または通院治療センターにおいて行っている。研修

表5 研修テキスト

注射剤混合調製		
目 標	1. 抗がん剤調製についての正しい知識と手技の習得 2. 抗がん剤レジメン管理の手法と応用の習得	
期 間	平成19年5月14日～5月25日	
担当者/内容	指導者名	抗がん剤の混合調製(詳細別記)
	指導者名	1. レジメン管理 2. 当院に於ける「レジメン管理について」実際のMiracleを使用して講義研修 3. 当院に於ける「レジメン管理ツール」を使用して講義研修 4. 当院に於ける「レジメンの統一化」について現状の説明(詳細別記)
研修用資料	1. 抗がん剤業務ハンドブック 2. がん化学療法の管理と調剤 3. 大腸がん標準化学療法の実際 4. 院内薬剤部内マニュアル 5. 混注CD 6. H17年度報告書レジメン	

表6 実技研修の所要日数調査

実技研修項目	最大日数	最小日数	平均日数
薬剤管理指導	42	10	28.7
抗がん剤混合調製	30	5	14.6
レジメン管理	13	0.5	5.4
TDM	9	0.5	1.9
手術室	6	0.5	1.6
医薬品情報管理	5	0.5	2.2
治験管理	5	0.5	1.6
内服抗がん剤管理	4	0.5	1.4
麻薬管理	4	0.5	1
核医学	1	0.5	0.8
放射線治療	1	0.5	0.7

\*平成18年度がん専門薬剤師研修事業における第1期認定研修施設26施設に対し平成19年2月に実施したアンケート結果による。

の方法は、初回の研修受け入れでは、薬剤管理指導研修期間を均等に5つのグループに振り分けたが、1つの科をもう少し長く経験したかったとの研修者の意見を踏まえ、現在は、はじめに5日間ずつ各領域をローテーションした後、研修者の希望を取り入れた調整をして、ひとりずつ各グループに配置する体制をとっている。この体制で2回の薬剤管理指導研修を実施したが、研修者からはよい評価を得られた。

薬剤管理指導では、研修者による薬剤管理指導業務関与の方法やその程度、個人情報保護の問題など制約のなかで、単に投薬に関する指導を行うだけでなく指導する患者の診療上の問題点を明らかにして、それを解決していく問題志向型の薬剤管理指導業務の研修が指導薬剤師の指導のもとに行われており、患者へのインフォームドコンセン



トに立ち会うこともある。患者に実際に接する病棟活動では、指導薬剤師と研修者が意見交換し刺激し合い、お互いの意識向上につながる面もある。

がん化学療法は、在院日数短縮や患者 QOL の問題、治療法の改善、補助療法の進歩などにより外来治療へと移行が進んでいるが、遅延性の副作用が起こることもあり、その対処を知ることは患者や家族にとって重要なこととなる。外来化学療法の患者に対しては、通院治療センターでの抗がん剤点滴の待ち時間に、使用される抗がん剤およびその副作用と副作用発現時の対処法、支持療法に使われる薬剤などについて薬剤師が行っている薬剤管理指導について研修が行われている。

### ●注射剤混合調製

抗がん剤注射混合調製は、抗がん剤適正使用の観点から登録されたレジメンに基づき処方監査を行い、抗がん剤曝露防止にも配慮した無菌混合調製(写真2)を行っている。レジメンとは抗がん剤、輸液、併用薬などの投与に関する時系列的な治療計画であり、抗がん剤は投与量だけでなくその投与スケジュールまで詳細に定めている。がん化学療法では、処方監査と調剤確認が最大限慎重に行なわれるべきであり、がんの種類や患者の全身状態により抗がん剤の組み合わせや投与量・投与間隔が異なる治療法が多数あることから、抗がん剤の処方ミスや調剤過誤を防ぐため、処方する医師、調剤する薬剤師、投薬に関わる看護師といった医療従事者がレジメンにより情報を共有することが

重要となっている。レジメンの登録・管理においては薬剤部が関わることにより、医療安全の確保、がん薬物療法の標準化、各種業務の効率化につながることを示している。

### ●調剤業務及び薬剤師の関わるチーム医療

調剤業務では、特に注意を要する経口抗がん剤の調剤についてのフローチャートに従った処方チェック(表7)体制や、外来で行っている服薬状況・症状コントロール・副作用についてのモニターやパンフレット(写真3)を用いて行うオピオイド指導などについての説明が行われている。

チーム医療に関しては、薬剤師が関わるチーム医療として、薬学的見地からの介入によりオピオイドを用いた疼痛治療に対して患者が理解することと治療へ積極的に関与をすることを促して治療効果の向上に貢献している緩和医療支援チーム、消毒薬や抗菌剤の適正使用サポートなど院内における感染対策のハードとソフト両面の整備を専門的立場で行っている院内感染対策チーム、適正な栄養管理を行うことを目的として輸液や経腸栄養剤の選択などの薬学的見地から栄養アセスメント・栄養ケアプラン作成に関わっている栄養支援チームの3領域への参画について研修を行っている。

### ●他施設との研修協力

国立がんセンターの病院は、中央区築地にある当施設(中央病院)と千葉県柏市にある東病院の

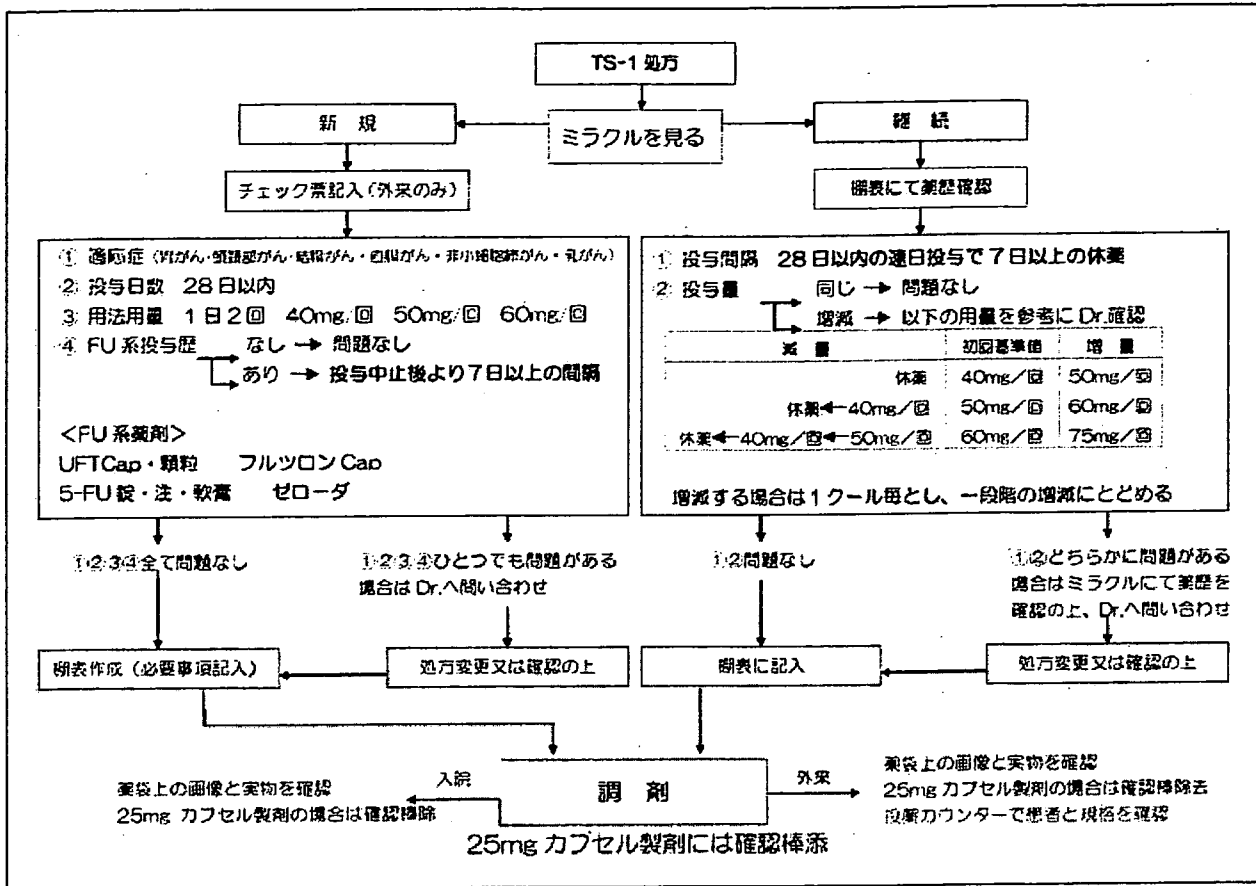


写真2 抗がん剤調製時の装備



写真3 患者指導用パンフレット

表7 経口抗がん剤調剤時のフローチャート



二施設から構成されており、互いに機能を分担し協力して総合がんセンター病院としての役割を果たしている。このがん専門薬剤師研修事業においては、東病院においても、当施設と同様に研修者を受け入れている。当施設での研修において、東病院を協力施設として、TDM研修は中央病院において東病院の研修者を受け入れ、緩和病棟研修は東病院へ出かけて行きお互いに補いながら実技研修を行っている。また、当施設の近隣に位置するがん専門薬剤師研修施設である癌研究会有明病院、聖路加国際病院との交流を図り、各施設での施設紹介のあと薬剤部調剤室・注射室、外来通院治療センターなどについての施設見学会を実施している。半日程度の限られた時間であるが、研修者からはがん医療に積極的に取り組んでいる他の研修施設を見学できる機会ができることを評価されている。

●研修課題のとりまとめ

研修課題については、個人情報に関わる取り扱いが厳しく、研修者が課題をまとめる上で必要となるデータ等の収集・利用には制限がある。その

ため、文献検索・調査が主となる研修課題となる。研修期間の3ヵ月で完結させて終了させるという考え方ではなく、自施設に戻ってから継続・進展ができるような内容を研修者と課題として選択したり、または、すでに研修者が自施設で進めている研究を継続してもらうなどにより、研修中には処方調査や文献資料等による調査を課題報告としてまとめたうえで、自施設でのデータ収集等により研修課題が仕上がるよう配慮している。

●研修の意義

この研修は、単にがん専門薬剤師を育成する知識や技能を習得する3ヵ月という期間だけではなく、がん専門を志す薬剤師にとって情報交換ができる人とのネットワークを作る場ともなっている。研修者の感想でも研修者が複数参加していることで、同じ立場で相談できる相手が存在し、お互いの様々な情報交換ができ、強い連帯感が形成されるということであった。また、他施設との交流見学を行っていることをきっかけとして、他施設の研修者とも連絡を取り合っ様々な情報の交換も行われていた。

研修受入施設としても、研修内容はもちろんのことであるが、可能な範囲で複数の研修者を受け入れ、人のネットワークの形成に関わっていくことがより良い研修につながっていくことになる。

## ●おわりに

がん治療においては、診断・治療法が高度化・専門化してきているため、その業務内容が多岐にわたりチーム医療の提供がさらに大切となっており、専門性を持った複数の職種が診断・治療計画に加わり協力してチームとしての医療を進めることが重要となる。各施設での研修修了者は、自施

設においてがん専門薬剤師として自らがその知識・技術を持ってがん薬物療法へ参画し、チーム医療の中での薬剤師の必要性を浸透させるとともに、各地域における連携にも関与し、指導的立場としてがん医療水準の均てん化へ向けた活躍をしていることが期待されている。

今後は、がん専門薬剤師養成を目的とした研修だけで終わることなく、がん専門薬剤師のさらなる資質向上や人的ネットワークをより大きなものにするためにも研修修了者を対象にしたフォローアップなどが行われる必要があると考える。

## 書 評

### がん診療レジデントマニュアル第4版

国立がんセンター内科レジデント編

B6変型判 420頁 定価 3,990円 (本体 3,800円+税)

医学書院 2007年3月

1997年5月に初版が発行された「がん診療レジデントマニュアル」の改定第4版が発行された。10年という短期間での4回の改訂は、がん診療の急速な進歩を示すとともに本書が臨床で広く受け入れられていることを示すものである。また臨床現場の第一線で働く研修医やレジデントのためによりマニュアルを作りたいとの目的から編集されたものであるという。何よりも現場で役立つものとの趣旨から初版より継続されている「レジデントによる執筆」の方針が貫かれ、内容の吟味にあたってはEBMの領域で著名な著者達によって標準的な内容を記載することに細心の注意が払われている。このことが本書の評価を高めている大きな要因であるといえる。

各種疾患の診療については、疫学、診断、病期分類、予後因子、治療方法について系統立てて、かつ具体的に記述されている。治療法に関する信頼度は☆☆☆ (RCTの結果に基づいて、世界的にも標準治療としてコンセンサスが得られている)、☆☆、☆の3段階に分類されている。同様に付録①抗がん剤の種類も、☆☆☆ (第Ⅲ相試験、

もしくはそれに匹敵する研究データにより標準的薬剤として確立しているもの)、☆☆、☆の3段階に分類した評価である (何れも☆の数が多いほど高評価)。新しい抗がん剤・治療方法を評価する際に参考となるだけでなく、それぞれの領域におけるエビデンスを知る上でも大変有用な記載といえる。

今回の第4版では、さらに疫学データや標準治療などが最新の内容にアップデートされている。分子標的治療薬などの薬物療法だけでなく、放射線治療など多様化し、選択肢が広がっているがん診療を理解する上で、がん専門医療者をめざすコメディカル入門書としても大変有用であろう。

がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師制度が発足し、その取得に向けて努力されている薬剤師はもちろん、がん患者に対して薬剤管理指導に従事している薬剤師にとっても、ポケットサイズであり、本書は常に携帯して参考にすべき標準書として推奨したい。

(東京都立八王子小児病院薬剤検査科長

阿部 和史)

## Initial Experience with the Quality Assurance Program of Radiation Therapy on behalf of Japan Radiation Oncology Group (JAROG)

Koichi Isobe<sup>1</sup>, Yoshikazu Kagami<sup>2</sup>, Keiko Higuchi<sup>3</sup>, Takeshi Kodaira<sup>4</sup>, Masatoshi Hasegawa<sup>5</sup>, Naoto Shikama<sup>6</sup>, Masanori Nakazawa<sup>7</sup>, Ichiro Fukuda<sup>8</sup>, Keiji Nihei<sup>9</sup>, Kana Ito<sup>10</sup>, Teruki Teshima<sup>11</sup> and Masahiko Oguchi<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, Chiba University Hospital, Chiba, <sup>2</sup>Radiation Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, <sup>3</sup>Department of Radiology, Gunma Prefecture Cancer Center, Ohta, Gunma, <sup>4</sup>Department of Radiation Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, <sup>5</sup>Department of Radiation Oncology, Nara Medical University, Kashihara, Nara, <sup>6</sup>Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Nagano, <sup>7</sup>Department of Radiology, Jichi Medical University, Shimotsuke, Tochigi, <sup>8</sup>Department of Radiology, Jikei University School of Medicine, Tokyo, <sup>9</sup>Radiation Oncology Division, National Cancer Center Hospital East, Chiba, <sup>10</sup>Department of Radiology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, <sup>11</sup>Department of Medical Physics and Engineering, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka and <sup>12</sup>Department of Radiation Oncology, Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan

Received September 18, 2006; accepted October 4, 2006; published online January 25, 2007

**Background:** We evaluated the efficacy of our quality assurance (QA) program of radiation therapy (RT) in a prospective phase II study. This is the first description of the experience of the Japan Radiation Oncology Group (JAROG) with this program.

**Methods:** Clinical records, all diagnostic radiological films or color photos that depicted the extent of disease of 37 patients with stage IEA extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) were collected for review. Radiation therapy charts, simulation films or digitally reconstructed radiographs, portal films and isodose distributions at the central axis plan were also reviewed. All documents were digitally processed, mounted on Microsoft PowerPoint, and for security returned from researchers by mail in CD-ROM format. The QA committee members reviewed all documents centrally, utilizing the slide show functionality.

**Results:** All patients were prescribed their specified dose to the dose specification point in accordance with the protocol. Three patients were regarded as deviations, because of a smaller margin than that specified in the protocol ( $n = 2$ ) or a prolonged overall treatment time ( $n = 1$ ). No violations were observed in this study.

**Conclusions:** This is the first report with regard to the QA program in MALT lymphoma. We demonstrated that our QA program was simple and inexpensive. We also confirmed that the radiation oncologists in Japan adhered closely to the protocol guidelines.

*Key words:* MALT lymphoma – quality assurance – QA program – radiation therapy

### INTRODUCTION

It has been estimated that about 170 thousand cancer patients will be treated with radiation therapy (RT) either as part of their primary treatment or in connection with recurrences or palliation in 2005 in Japan (1). It is anticipated that RT will play an increasingly important role because of the

improvements of early detection of and screening for cancer. Furthermore, other factors will also prompt the use of RT: the trend toward less drastic organ-conserving surgery combined with adjuvant RT; the improvement in identification of patients with high risk of developing loco-regional recurrences following surgery; and the aging population of Japan. It is undeniable that the deleterious consequences of poor quality treatment contribute not only to the rise of complications but also to deterioration of outcomes. They also lead to both an increase in health care costs and a decrease in the

For reprints and all correspondence: Koichi Isobe, Department of Radiology, Chiba University Hospital, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8677, Japan. E-mail: isobeko@ho.chiba-u.ac.jp

quality of life. Thus, it has long been recognized that quality assurance (QA) in RT is vital to guarantee provision of safe and effective treatments (2–12).

The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) are the two largest working organizations presenting the models for the application of valid QA procedures in radiation oncology trials. Both organizations have funding for centralized data collection, inter-institutional dosimetry programs and regular site visits, utilizing medical, dosimetric and physics staff. For the data to be useful with regard to RT, a rigorous review process must be implemented to document the radiation used, volume irradiated, fraction size and dose delivered to comply with the designated therapeutic protocol. This is the most accurate way to confirm the uniformity of the treatment and usefulness of the outcome data.

The Japan Radiation Oncology Group (JAROG) conducted a QA program to guarantee the treatment quality of RT in a phase II study. This study evaluated the efficacy and toxicity of moderate dose RT for patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). In pursuing the project, the JAROG were faced with a difficult situation in order to ensure that the clinical and technical compliance to the specified protocol was satisfactory, without having the financial, structural or personnel resources to conduct a comprehensive clinical QA program. Thus, we developed a simple and less expensive computer based method to easily execute our QA program.

Our QA program was based on a central radiation oncological review of all patients' diagnostic imaging, color photographs and clinical findings. Additionally, an individual RT prescription for every patient was provided. All of these documents were digitally processed, and were mailed to researchers in CD-ROM format. The purpose of the present study was to assess the feasibility of such a procedure in multicenter trials and its impact on the definition of the extent of disease and patients' treatment among Japanese radiation oncologists. This is the first report describing the QA program in MALT lymphoma.

## METHODS

### STUDY DESIGN

From April 2002 to November 2004, 37 eligible patients with stage IEA MALT lymphoma received RT. The protocol specified three different total doses of RT, which were dependent on the tumor location and its maximum diameter. Patients with orbital disease or those who had minimal residual disease after surgical removal received 30.6 Gy. Patients with tumors that were less than 6 cm received RT with 36 Gy, and those with  $\geq 6$  cm of disease were treated with 39.6 Gy. A fraction size was 1.8 Gy in every setting. The clinical target volume (CTV) was defined as an entire involved organ (orbit, thyroid, salivary gland, breast) or

gross tumor volume (GTV) with a margin of at least 20 mm. We did not intend to treat the adjacent first echelon lymph node region. A lens shield was placed to prevent this except where the block compromised tumor coverage. Radiation doses were specified according to the report of ICRU 50. In electron beam therapy, doses were specified at the peak dose on the beam axis reached.

### PROCEDURE OF QUALITY ASSURANCE PROGRAM

Clinical records, all diagnostic radiological films or color photos that depicted the extent of disease of all patients were collected for review. Radiation therapy charts, simulation films or digitally reconstructed radiographs, and portal films were reviewed. In cases of patients who received electron beam RT, color photos demonstrating the treatment position in the treatment room were assessed. The isodose distributions at the central axis were also submitted for review. In addition to the evaluation of adherence of the protocol, an evaluation of the response assessment was examined by reviewing the clinical records, diagnostic radiological films and color photos. All documents were digitally processed, and mounted using Microsoft PowerPoint. Each researcher de-identified all materials before submission. Afterwards, each researcher returned the data via a CD-ROM, and the QA committee member reviewed it using the slide show functionality. The patient data was not delivered via the internet for reasons of security. Figure 1 shows an example of the PowerPoint template.

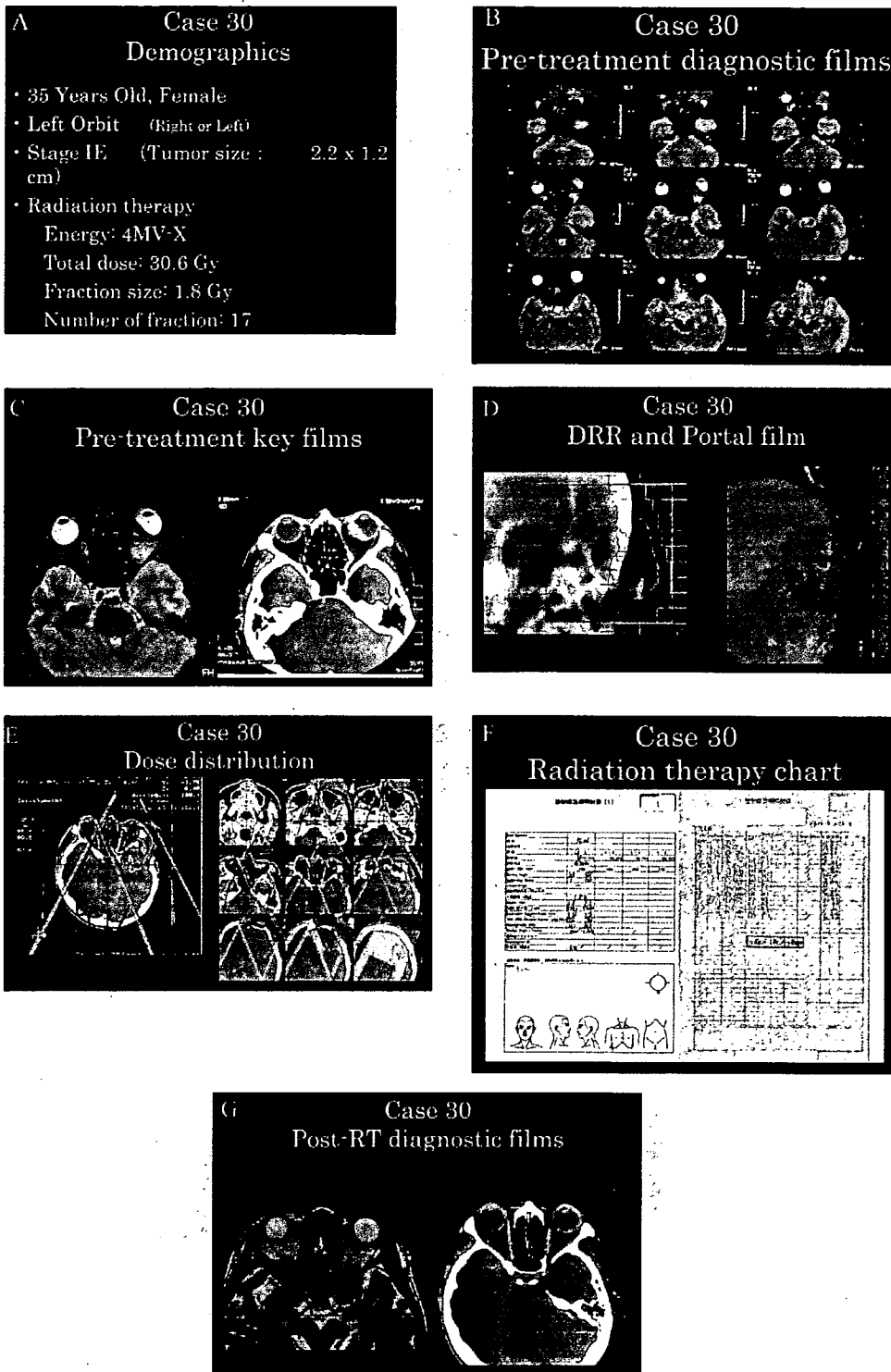
Our QA programs included evaluation of the fraction size, the elapsed days, the prescribed dose to the reference point, the relationship between GTV, CTV and radiation field, and the difference between simulation film and portal film. The isodose distributions were also examined as reference data.

### DEFINITION OF PROTOCOL VIOLATIONS AND PROTOCOL DEVIATIONS

Protocol violations were defined as a fractional dose less than 1.5 Gy, a total dose to the reference point either  $<90\%$  or  $>110\%$  of the dose prescribed in the protocol, the incomplete coverage of GTV, and more than 1 cm of difference between simulation film and portal film. In addition, protocol deviations were defined as an overall treatment time either  $<three$  weeks or  $\geq six$  weeks, the difference between simulation film and portal film  $>5$  mm, the field border  $<20$  mm away from CTV, and a dose to the reference point either  $<95\%$  or  $>105\%$  of the dose prescribed in the protocol.

## RESULTS

We held the QA committee meeting on 19 March 2005. There were no missing data for any patients, and all documents were of adequate quality for review. Table 1 shows the relationship between the RT technique and primary site.



**Figure 1.** Examples are shown of the types of data that were used in this template. (A) a patient demographics, (B) pretreatment diagnostic films, (C) pretreatment key films, (D) digitally reconstructed radiograph (DRR) and portal film, (E) dose object, (F) radiation therapy chart, and (G) post treatment diagnostic films. The original documentation was written in Japanese. (Please note that a colour version of this figure is available as supplementary data at <http://www.jjco.oxfordjournals.org>)

The most common field arrangement was a single anterior-posterior field (41% of patients), and two oblique fields follow (30%). Two anterior-posterior or lateral opposing field techniques were employed in nine patients (24%). No patient received RT with a 3D conformal technique or intensity modulated radiation therapy (IMRT). All patients were prescribed their specified dose to the dose specification point in accordance with the protocol. No patients received RT with a fraction size other than 1.8 Gy. Only one patient required an overall treatment time more than 6 weeks, which was defined as deviation. The cause of this prolonged treatment time was merely personal. Adequate tumor coverage was achieved in 95% of the patients. Although CTV was covered enough in the treatment volume, the field border was placed with smaller margin (<20 mm) than that specified in the protocol in the remaining two patients. These two cases were defined as deviations. The isodose distributions at the central axis plan were acceptable in all patients. Overall, deviations were observed in three patients and the QA committee concluded that 92% of patients received RT as specified by the protocol. No protocol violations were observed in this study.

Because all documents were digitally processed in this study, the cost per patient, including CD-ROM and postage, was about ¥150 (i.e. about US\$1.30). It took about an hour to prepare each patient data for review.

## DISCUSSION

This report described our initial experience with a QA program in a multi-institutional prospective study. Our program is very simple and inexpensive. Ishikura et al. (13) investigated the quality of RT in a Japanese clinical trial and found that 60% of patients received less satisfactory RT in 2001. They extended their research to 2005 and demonstrated that protocol violation decreased dramatically to less

than 5%. The early RTOG study also showed that the frequency of major and minor deviation was as high as between 60 and 70%. They reported that the appropriateness rate rose over time, because the participating radiation oncologists became familiar with the protocol (2). The Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) also demonstrated an improvement in QA over time (14). Our observation that 92% of patients received RT per protocol specification was very promising for the initial QA experience. In addition to the decrease of protocol violation over time, Halperin et al. (15) reported that institutional experiences affected the incidence of major deviations. RTOG also found that the QA performance was significantly better at principal centers compared with satellites. We were not able to assess institutional difference, because only three patients were judged as being a violation of protocol guidelines.

It has long been realized that the quality of treatment seriously affects the outcome of clinical trials. Several groups have evaluated the relationship between violation and staging, treatment strategies, and outcome. The German Hodgkin's Study Group (GHSG) evaluated the quality of RT for early stage HL (Hodgkin's lymphoma) and found that freedom from treatment failure (FFTF) was significantly influenced by the quality of RT. Those who received RT as per protocol obtained 82% of FFTF, and those with violation demonstrated only 70% of FFTF after five years (16). Furthermore, they observed that the disease extent recorded on the case report forms was significantly different from that shown on diagnostic CT, which resulted in a change of disease stage, treatment group allocations, and treatment volume (17,18). As these misinterpretations lead to protocol violations, they recommended an early central prospective review. Dieckmann and colleagues (19) also concluded that an up-front centralized review of patient data and consecutive set-up and delivery of individualized treatment proposals for every patient are feasible within a large multicenter trial involving pediatric HL.

However, two groups have concluded that violation did not lead to a detrimental treatment outcome. The EORTC 20884 trial evaluating the efficacy of involved field RT in patients with advanced HL demonstrated that 47% of patients received RT with major violation (20). However, their conclusion was that the outcome was not influenced by violation of the radiotherapy protocol. In another multicenter trial involving pediatric medulloblastoma, 57% of the fully evaluable patients had one or more major deviations in their treatment schedule (21). Major deviations regarding the treatment site were also found in more than 40% of patients. Despite these high major deviation rates, underdosage or geographical misses were not associated with a worse outcome. Although these two groups did not demonstrate a relationship between violation and treatment outcome, it is assumed that these high violation rates make it difficult to correctly understand the true message of clinical trials. With respect to violation rates, our present trial was satisfactory and the outcome data are robust.

Table 1. Primary site and RT technique

Primary site	RT technique			
	AP	Oblique	Opposing field	Others
Orbit	15	6	3	0
Thyroid	0	3	1	0
Salivary gland	0	2	2	0
Waldeyer's ring	0	0	2	0
Prostate	0	0	0	1
Lung	0	0	0	1
Cecum	0	0	1	0
Total	15	11	9	2

RT, radiation therapy; AP, single anterior-posterior field; Opposing field, two anterior-posterior or lateral opposing field techniques.

Advances in imaging and other technology have enhanced our ability to create complete anatomic and functional 3D data for each patient that facilitates the use of advanced technology RT delivery tools, including 3D conformal RT, intensity modulated RT, stereotactic RT and radiosurgery, and image-guided RT. Implementing these advanced technologies safely in clinical practice will require innovative and efficient methodologies for clinical QA. For example, Palta et al. (22) introduced the new web-based QA program to allow the rapid peer review of radiotherapy data through a simple personal computer-based web browser. RTOG has already developed a web-based QA program, and EORTC will also adopt a similar system to facilitate their QA program.

This is the first report that evaluates the QA program in MALT lymphoma. The technical deviation rate, technical data quality and completeness of this phase II trial were acceptable, and in addition our QA procedures were inexpensive and not time consuming. Furthermore, in multi-institutional studies, this analysis continues to lend credence to efforts related to QA for RT.

### Acknowledgments

This study was supported by a Grant-in-Aid for Cancer Research (12-13, 16-12) from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. This study was performed in collaboration with the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). The authors are grateful to Y. Asazawa for her helpful support.

### Conflict of interest statement

None declared.

### References

1. Teshima T, Japanese PCS Working Group. Patterns of care study in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:497-506.
2. Wallner PE, Lustig RA, Pajak TF, Robinson G, Davis LW, Perez CA, et al. Impact of initial quality control review on study outcome in lung and head/neck cancer studies: review of the Radiation Therapy Oncology Group experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:893-900.
3. Bolla M, Bartelink H, Garavaglia G, Gonzalez D, Horiot JC, Johansson KA, et al. EORTC guidelines for writing protocols for clinical trials of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1995;36:1-8.
4. Martin LA, Krall JM, Curran WJ, Leibel SA, Cox JD. Influence of a sampling review process for radiation oncology quality assurance in cooperative group clinical trials: results of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) analysis. *Radiother Oncol* 1995;36:9-14.
5. Thwaites D, Scalliet P, Leer JW, Overgaard J. Quality assurance in radiotherapy. *Radiother Oncol* 1995;35:61-73.
6. Hamilton C, Poulsen M, Walker Q, Kraqitz H, Hindley A, Spry N, et al. Quality assurance audit in an Australasian phase III trial of accelerated radiotherapy for head and neck cancer (TROG 91.01). *Australas Radiol* 1999;43:227-32.
7. Bentzen SM, Bernier J, Davis JB, Horiot JC, Garabaglia G, Chavaudra J, et al. Clinical impact of dosimetry quality assurance programmes assessed by radiobiological modelling of data from the thermoluminescent dosimetry study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Radiother Oncol* 2000;36:615-20.
8. Ottevanger PB, Therasse P, vande Velde C, Bernier J, van Krieken H, Grol R, et al. Quality assurance in clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;47:213-5.
9. Kouloulias VE. Quality assurance in radiotherapy. *Eur J Cancer* 2003;39:415-22.
10. Kouloulias VE, Poortmans PM, Bernier J, Horiot JC, Johansson KA, Davis B, et al. The quality assurance programme of the radiotherapy group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC): a critical appraisal of 20 years of continuous efforts. *Eur J Cancer* 2003;39:430-7.
11. Roos DE, Davis SR, Turner SL, O'Brien PC, Spry NA, Burmeister BH, et al. Quality assurance experience with the randomized neuropathic bone pain trial (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, 96.05). *Radiother Oncol* 2003;67:207-12.
12. Poortmans PM, Davis JB, Ataman F, Bernier J, Horiot JC, and for the EORTC Radiotherapy Group. The quality assurance programme of the radiotherapy group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer: past, present and future. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:667-74.
13. Ishikura S, Furutani T, Inuma M, Teshima T, Hayakawa K, Hiraoka M, et al. The status of quality control and quality assurance of radiation therapy in clinical trials. *Proc JASTRO* 2005;17:S77 (in Japanese).
14. Steigler A, Mameghan H, Lamb D, Joseph D, Matthews J, Franklin I, et al. A quality assurance audit: phase III trial of maximal androgen deprivation in prostate cancer (TROG 96.01). *Australas Radiol* 2000;44:65-71.
15. Halperin EC, Laurie F, Fitzgerald TJ. An evaluation of the relationship between the quality of prophylactic cranial radiotherapy in childhood acute leukemia and institutional experience: a quality assurance review center Pediatric Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1001-4.
16. Duhmke E, Diehl V, Loeffler M, Mueller RP, Ruehl U, Willich N, et al. Randomized trial with early-stage Hodgkin's disease testing 30 Gy vs. 40 Gy extended field radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:305-10.
17. Eich KT, Staar S, Gossmann A, Hansemann K, Skripnitchenko R, Kocher M, et al. Centralized radiation oncology review of cross sectional imaging of Hodgkin's disease leads to significant changes in required involved field—results of a quality assurance program of the German Hodgkin Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1121-7.
18. Eich KT, Staar S, Gossmann A, Engert A, Franklin J, Sieber M, et al. The HD12 panel of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Am J Clin Oncol* 2004;27:279-84.
19. Dieckmann K, Potter R, Wagner W, Prott FJ, Hornig-Franz I, Rath B, et al. Up-front centralized data review and individualized treatment proposals in a multicenter pediatric Hodgkin's disease trial with 71 participating hospitals: the experience of German-Austrian pediatric multicenter trial DAL-HD-90. *Radiother Oncol* 2002;62:191-200.
20. Aleman BM, Girinsky T, van der Maazen RW, Strijk S, Meijnders P, Bortolus R, et al.; European Organization for Research; Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group. Quality control of involved field radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma (EORTC 20884). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1184-90.
21. Miralbell R, Fitzgerald TJ, Laurie F, Kessel S, Glicksman A, Friedman HS, et al. Radiotherapy in pediatric medulloblastoma: quality assessment of Pediatric Oncology Group trial 9031. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1325-30.
22. Palta JR, Frouhar VA, Dempsey JF. Web-based submission, archive, and review of radiotherapy data for clinical quality assurance: a new paradigm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1427-36.



## Quality Assurance of Radiotherapy in a Clinical Trial for Lymphoma: Individual Case Review

NAOTO SHIKAMA<sup>1</sup>, MASAHIKO OGUCHI<sup>2</sup>, KOICHI ISOBE<sup>3</sup>,  
KATSUMASA NAKAMURA<sup>4</sup>, YOSHIO TAMAKI<sup>5</sup>, MASATOSHI HASEGAWA<sup>6</sup>,  
TAKESHI KODAIRA<sup>7</sup>, SHIGERU SASAKI<sup>1</sup> and YOSHIKAZU KAGAMI<sup>8</sup>;  
On behalf of the Japan Radiation Oncology Group (JAROG)

<sup>1</sup>Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto;

<sup>2</sup>Department of Radiation Oncology, Cancer Institute Hospital, Tokyo;

<sup>3</sup>Department of Radiology, Chiba University Hospital, Chiba;

<sup>4</sup>Department of Radiology, Kyushu University Graduate School of Medicine, Fukuoka;

<sup>5</sup>Department of Radiology, Gunma Prefectural Cancer Center, Gunma;

<sup>6</sup>Department of Radiation Oncology, Nara Medical University, Nara;

<sup>7</sup>Department of Radiation Oncology, Aichi Cancer Center, Nagoya;

<sup>8</sup>Department of Radiation Oncology, National Cancer Center, Tokyo, Japan

**Abstract.** *Background:* A multi-institutional clinical trial was conducted for localized lymphoma. This study evaluated whether a quality assurance (QA) program could clarify the source of variation in radiotherapy treatment between the institutions. *Materials and Methods:* Two- or three-dimensional treatment planning is required to cover the target volumes adequately and to minimize doses to organs at risk. An original QA tool was used to compare pretreatment images with portal images and dose distribution, concurrently. *Results:* In two of the first 12 cases, there was a deviation in the delineation of planning target volume (PTV). The QA committee clarified that there were ambiguities in the definition of PTV. The study office distributed a memorandum outlining the definition of PTV in order to reduce deviations. Thereafter, a minor deviation was identified in one of the latter 11 cases. *Conclusion:* This QA program clarified the source of variation, and adapted the policy to reduce these problems.

Short-course CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone) followed by involved-field radiotherapy has been considered the standard care for cases of localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) (1).

*Correspondence to:* Naoto Shikama, MD, Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto, 390-8621 Japan. Tel: +81 263 37 2650, Fax: +81 263 37 3087, e-mail: shikama@hsp.md.shinshu-u.ac.jp

**Key Words:** Aggressive lymphoma, elderly patients, quality assurance, radiotherapy.

However, there is still a need to establish standard care for elderly patients. Increased age at diagnosis is not only a poor prognostic factor in aggressive NHL, but is also associated with greater treatment-related toxicity such as severe infection and organ dysfunction (2, 3). It has been reported that an actual dose-intensity of doxorubicin of more than 75% is the single most important predictor of survival (4). Dose-reduction of chemotherapy for the elderly has led to poor treatment outcomes. In order to establish an appropriate treatment schedule for such cases, the Japan Radiation Oncology Group (JAROG) conducted a multi-institutional prospective study to evaluate the safety and efficacy of a three-course 80%-dose CHOP regimen followed by involved-field radiotherapy in patients over 70-years-old with localized disease (5).

To ensure that the trial results were not compromised by the use of inappropriate techniques, or large variation in the quality of the treatment techniques, the protocol prescribed the rules and regulations of chemotherapy and radiotherapy. Quality assurance (QA) procedures are important to guarantee a uniform quality of treatment among participating institutions. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and other collaborative groups have developed effective systems for the application of valid QA procedures in radiation oncology trials (6-9). The JAROG QA committee employed an original QA tool and performed central individual case reviews to guarantee the quality of radiotherapy.

This study evaluated whether a QA program could clarify the source of variation in radiotherapy treatments between the participating institutions and could adapt the policy to reduce them.

**Materials and Methods**

The eligibility criteria, treatment schedule, and stopping rules have previously been reported in detail (5). The treatment consisted of an 80%-dose CHOP regimen for three cycles followed by involved-field radiotherapy of 30-50 Gy. The involved-field was defined as the area including the primary lesion and involved nodes determined by pretreatment evaluations and the adjacent uninvolved nodal area or region. The radiation dose was 30-30.6 Gy given in 15-20 fractions over 3-4 weeks for patients who achieved complete remission (CR), and 40-50 Gy in 20-28 fractions over 4-6 weeks for those who did not achieve CR. Response was assessed using the standard criteria (10). Two-dimensional or computed tomography (CT)-based three-dimensional treatment planning was required to adequately cover the target volumes and to minimize the doses to organs at risk such as the eyes, brain stem, spinal cord and visceral organs.

The gross tumor volume (GTV) was the gross palpable or visible extent and location of disease. The clinical target volume (CTV) was the volume that included demonstrable GTV and/or subclinical microscopic disease (at least 2 cm from GTV in any direction and the regional node area). The planning target volume (PTV) was a geometric concept and was defined to select the appropriate beam energy and beam arrangements, taking into consideration all possible geometric variations in order to ensure that the prescribed dose was actually administered.

The JAROG QA committee employed an original QA tool that was made using Microsoft PowerPoint, to compare pre-chemotherapy CT images and/or magnetic resonance images (MRI) with portal images and dose distribution, concurrently (Figures 1 and 2). Data from individual cases were sent to the review center using CD-ROMs. The following parameters of treatment records and charts were evaluated by the QA review board: pre- and post-chemotherapy CT and/or MRI; simulation images; portal images; dose distribution; prescribed dose; dose fractionation and overall treatment time and dose to the risk organs. Compliance was defined as treatment in accordance with the protocol guidelines, while deviation was defined as treatment that differed from the protocol guidelines, but was not considered to compromise the clinical outcome, and violation was defined as treatment that was considered to have compromised the clinical outcome or induced severe adverse effects. Protocol violations included the incomplete coverage of the GTV, a dose to the reference point either less than 90% or more than 110% of the dose prescribed in the protocol or a fractional dose less than 1.5 Gy. Furthermore, more than 1 cm of difference between the simulation film and the portal film was also defined as a violation. The first QA review committee was held after enrollment of half of the planned number of cases was completed, and the second was held after termination of this study.

**Results**

Twenty-four cases were enrolled from eight Japanese institutions between December 2000 and February 2004. The primary sites and patient characteristics are shown in Table I. The study protocol was not completed in three patients, who each received only two cycles of chemotherapy. These three patients received radiotherapy

Table I. Patient characteristics.

Characteristics	No. of patients	(%)
Age, years		
Median	75	
Range	70-84	
Location		
Waldeyer's ring	11	(46)
Neck node	6	(25)
Maxillary sinus	3	(13)
Thyroid	2	(8)
Parotid gland	1	(4)
Paravertebral area	1	(4)
Stage		
I	16	(67)
II	8	(33)
Tumor size		
<6 cm	19	(79)
6 cm ≤, <10 cm	4	(17)
≥10 cm	1	(4)

after going off-protocol, and then all 24 enrolled cases received radiotherapy. Data from 23 cases were available for QA review, while the QA committee could not collect the data from one case.

There were no protocol violations in the 23 cases. Deviations in delineation of the PTV were identified in three cases (13%). All cases complied with the prescribed dose, dose fractionation, overall treatment time, homogeneity of dose distribution at the iso-center plain (90-110% iso-dose line) and dose to the organs at risk including the eyes, brain stem and spinal cord (<40 Gy).

In two of the first 12 cases, there was a deviation in delineation of PTV. One case had stage II disease, which was located in the maxillary sinus with neck lymph node involvement, and another had a stage I paravertebral lesion. The QA committee investigated the sources of the deviations in delineation of the PTV and identified that there were ambiguities in the definition of the PTV in the protocol guidelines for cases demonstrating contiguous stage II disease or involvement in an unusual primary site. The QA committee concluded that these ambiguities of PTV definition in the protocol guideline might have led to these deviations. The study office proposed a memorandum regarding the definition of PTV to reduce the deviations. This memorandum demonstrated the definition of the PTV using graphic schemes. After the distribution of the memorandum, deviation of delineation of the PTV was identified in one case of the latter 11 cases. This case demonstrated stage II disease that included a primary lesion in Waldeyer's ring and neck lymph node involvement. The protocol guideline recommended that the PTV should include the whole

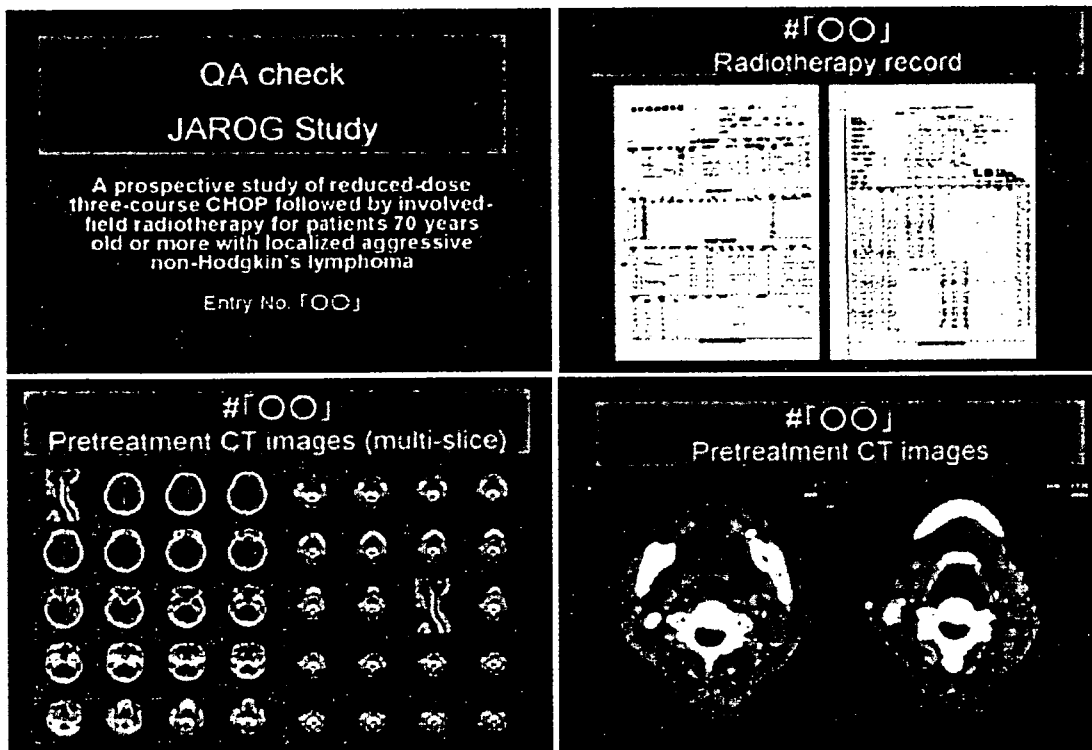


Figure 1. JAROG original QA tool (pretreatment evaluation).

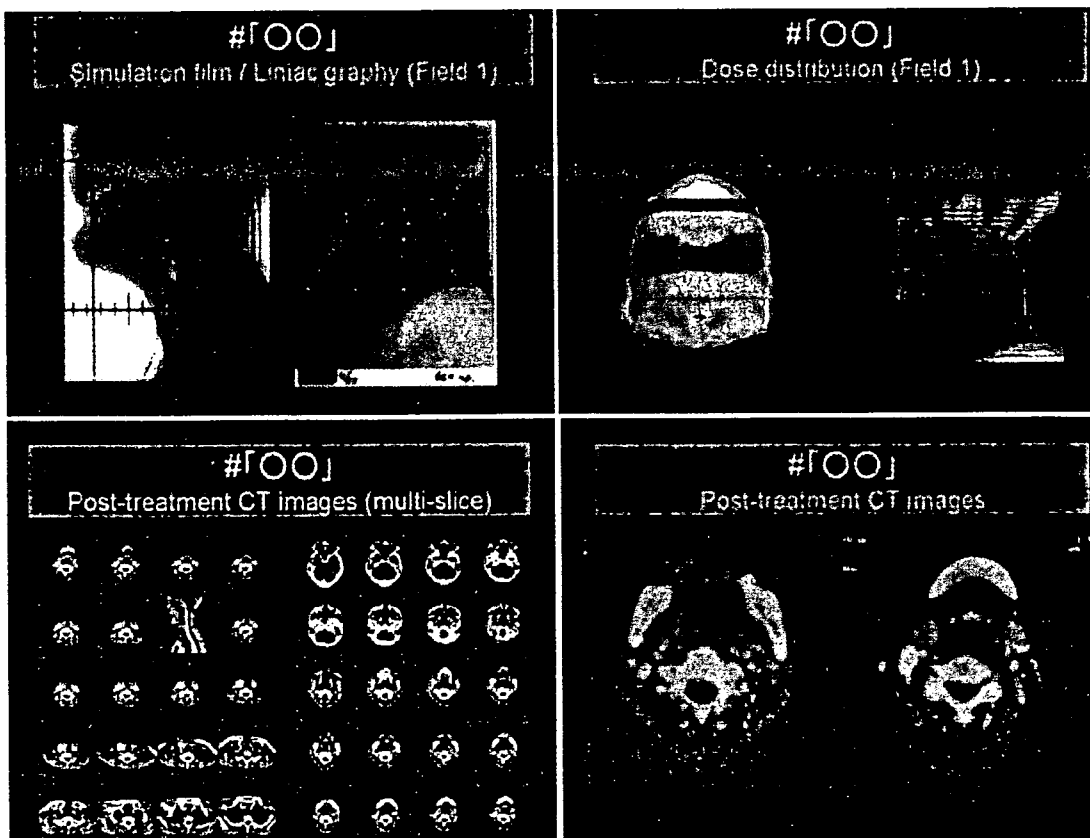


Figure 2. JAROG original QA tool (portal images and post-treatment evaluation).

pharyngeal space, but the upper border of the PTV extension in this case was smaller by approximately 5 mm than the protocol guideline.

## Discussion

Clinical trials that include large inter-institutional variations in treatment technique might not correctly demonstrate the true clinical outcome. A QA committee should adopt a policy to reduce variation between participating institutions, as there will inevitably be a certain degree of difference arising in a multi-institutional setting. Central individual case review is an essential procedure for detecting deviations from the protocol guidelines. A QA program in multi-institutional trials must not only evaluate the individual quality of treatment delivered, but must also reduce inter-institutional variation by supplying immediate feedback to the participating institutions. The German Hodgkin Study Group conducted a prospective randomized trial to evaluate whether a total dose of 30 Gy was sufficient for treatment of Hodgkin's disease compared to a 40 Gy total dose (11). The 5-year failure-free survival was significantly influenced by the quality of the radiotherapeutic procedures and resulted in 70% with protocol violations vs. 82% without violations. The QA program should guarantee the quality of radiotherapy to avoid compromising the clinical outcome by poor radiotherapy technique.

The Trans-Tasman Radiation Oncology Group conducted a prospective randomized control trial comparing a single 8 Gy dose with 20 Gy in five fractions as radiotherapy to treat neuropathic pain due to bone metastases, and the QA committee conducted independent audits to assess compliance with the eligibility criteria and the appropriateness of treatment of the index site for the first 234 cases (12). This study group concluded that QA auditing was an essential but time-consuming process in radiotherapy trials, and that the QA program using central individual case reviews should commence soon after study initiation. The present JAROG study conducted the first QA review after half of the planned enrollment was completed. In the future, quick identification of deviations and immediate feedback to the participating institutions should be realized.

In this study, a deviation from the definition of PTV was identified in three cases and two of these involved head and neck lesions. The head and neck region is the most irregularly shaped anatomical site in the human body. The presence of a highly sensitive structure such as the eye ball, optic nerve or spinal cord adjacent to the primary tumor and/or involved nodes, necessitates a high degree of irradiation conformity. Our study did not require high-dose radiotherapy or complex techniques and simple radiation

techniques using two-opposed lateral fields or the three-field technique (two-opposed lateral fields plus an antero-posterior field) and moderate-dose radiotherapy were applied in most cases. There was no deviation or violation in the homogeneity of dose distribution and no violation of doses to organs at risk. However, clinical trials that include definitive radiotherapy, chemoradiotherapy and postoperative radiotherapy for locally advanced head and neck cancers require high-dose radiotherapy and complex techniques (13). Therefore, in clinical trials involving head and neck lesions, inter-institutional variations cannot be ignored and careful monitoring is required to ensure the quality of radiotherapy.

Ideally, a dummy run should be organized to test the compliance of participating institutions with the QA program's protocol guidelines. A dummy run could highlight possible weaknesses in the study protocol guidelines (14). The EORTC QA team performed a dummy run before the commencement of a clinical trial that evaluated postoperative chemoradiotherapy for cases of locally advanced head and neck cancers and demonstrated a large inter-institutional variation in PTV extension and field arrangements (13). The importance of the QA program including the dummy run procedure to reduce inter-institutional variations was emphasized. The new radiation treatment techniques, which included three-dimensional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy and image-guided radiotherapy, have been established and new clinical trials might apply these new techniques. The complexity of the problem of defining an optimal plan indicates the need for a 'second opinion' from experts in the specific field using a tele-consultation system (14).

The JAROG QA program identified the deviations in PTV definition as resulting from ambiguities in the protocol guideline and enabled adaptation of the policy to reduce deviations among the participating institutions. However, variations among the participating institutions could not be completely eliminated. The monitoring system using the QA program should be continued to reduce variations in on-going trials. Especially for head and neck lesions, a dummy run before commencement of the study should be considered to improve the consistency of radiotherapy.

## Acknowledgements

A part of this study was presented at the 47th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Denver, CO, in October 2005.

This study was supported by Grants-in-Aid for Cancer Research (16-12, 17-18) from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan.

The authors appreciate the technical assistance provided by Mrs. Y. Asazawa, Mrs. I. Koiwai and Mrs. Y. Ogawa.