

文 献

- 1) Pinto LH, Canary PC, Araújo CM, *et al*: Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stages III and IV oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21(3): 557-562, 1991.
- 2) Horiot JC, Le Fur, N'Guyen T, *et al*: Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 25: 231-241, 1992.
- 3) Fu KK, Pajak TF, Trotti A, *et al*: A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: First report of RTOG9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 7-16, 2000.
- 4) Bourhis J, Overgaard J, Audry H, *et al*: Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 368: 843-854, 2006.
- 5) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, *et al*: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 355: 949-955, 2000.
- 6) Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, *et al*: Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 338: 1798-1804, 1998.
- 7) Brizel DM: The role of combined radiotherapy and chemotherapy in the management of locally advanced squamous carcinoma of the head and neck. Principles and practice of radiation oncology. In Halperin EC, Perez CA, Brady LW eds, 5th ed. Lippincott, Philadelphia, 2008, pp807-819.
- 8) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head-and-neck.pdf
- 9) <http://cancermet.ncin.nih.gov/cancertopics/types/throat/>
- 10) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, *et al*: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354(6): 567-578, 2006.

肛門癌

東京都立駒込病院 放射線科

唐澤克之／久賀元兆／羽生菜穂子／前澤奈緒子／張 大鎮／神沼拓也

はじめに

肛門の扁平上皮癌は放射線感受性が高く、また初診時には病変が骨盤内に留まっている確率が高い。そのため根治的な放射線療法の適応になりやすく、また化学療法に対しても感受性が高いことから、化学放射線療法を行うとかなりの確率で肛門を温存でき、病変を治癒させることができることが知られてきた。一部の例外を除いて、肛門癌の根治手術は腹会陰式直腸切除術（APR）であるため、人工肛門造設が不可避である。患者は術後その管理を行わなければならない。QOLの点では非常に問題があった。欧米では、肛門癌は早期から局所進行期まで根治的化学放射線療法が適応となり、手術は化学放射線療法の後、再燃したとき、もしくは化学放射線療法の後、病変が消失しなかったときに、救済的に用いられるようになっている。その意味では、人工肛門を避けるために治癒させなければならない癌といっても過言ではないであろう。

一方わが国では、本疾患がまれな疾患であることと放射線治療のスタッフが相対的に欠如していたことから、手術が先行して行われることが多かったが、放射線腫瘍学、腫瘍内科学の部門の発展により、次第に化学放射線療法が行われ始めている。本稿では肛門癌の化学放射線療法の歴史とその方法、および実際の症例について検討する。

肛門癌の放射線治療の歴史

歴史的にはWayne State大学のNigroらが、Mitomycin Cと5-FUの化学療法に放射線治療を同時併用させて効率が完全消失を得たという報告に始まる¹⁾。彼らが用いた線量はわずかに30Gyで、結果的には28例中24例が腫瘍の完全消失を得ている。当初、化学療法は術前の治療として考えられていたが、あまりにも高率な完全緩解率から、化学放射線療法単独で治療が行われるようになった。

Nigroらの報告のあとさまざまな報告がなされ、MMCと5-FUを併用した化学放射線療法により制御率および生存率ともに5年で約6割から7割と、手術成績に優るとも劣らない成績が次々と挙げられた。以来、少なくとも米国では、手術に代わる治療として化学放射線療法が標準治療とされて久しい。

併用化学療法の種類については、扁平上皮癌に有効とされるMMCが歴史的に用いられてきたが、MMCの有害事象の強さから、かわりのレジメンも試みられてきた。まずRTOG8704では、MMC+5-FUのレジメンはMMCのない5-FU単独レジメンと比較された。5-FU単独レジメンは、4年時点での人工肛門造設率が9%対22%（ $p=0.002$ ）、無病生存率が73%対51%（ $p=0.0003$ ）など、有害事象は減らせるものの有意に治癒率で劣った成績であったため、MMCの併用が薦められた²⁾。

次の試験（RTOG9811）においてはCDDP+5-FUとMMCと5-FUの比較が行われたが、中間解析において、肛門温存率、無再発生存率で少なくともCDDP+5-FU群の優位性は示すことができず、現在においては標準治療はMMCと5-FUを同時併用する化学放射線療法であるとされている³⁾。

わが国においては、前述のように肛門温存療法に対する理解が十分得られていなかったため、まとまった治療成績を出している報告はほとんどなかった⁴⁾。そこで現状を調査する目的で、2006年に文部科学省山田班を中心に全国主要施設での肛門癌に対する（化学）放射線療法症例の後方視的調査を行った。その結果によれば、根治的に治療が行われた61例の5年生存率は77%で、5年肛門温存生存率は69%であった。有害事象はGrade 3が43%に、Grade 4が3%にそれぞれ認められた⁵⁾。この成績はあくまでも後方視的であるが、わが国においても、欧米と同様（化学）放射線療法により優れた生存率および肛門温存率が得られることが示唆され、現在前向き試験が計画されている。

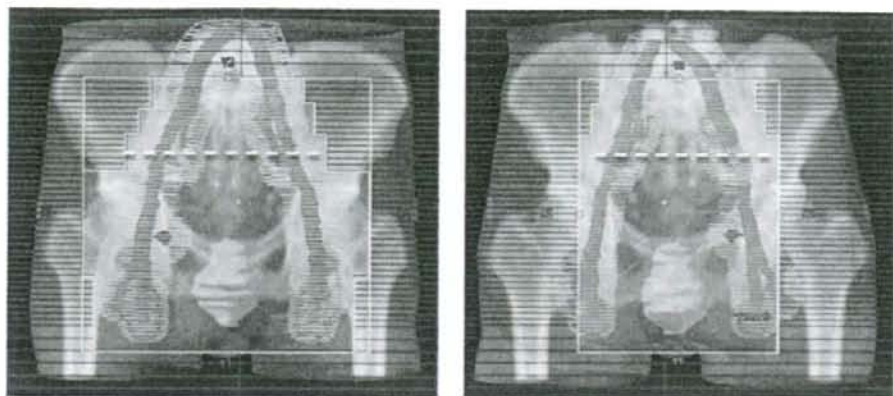


図1 肛門癌の照射野

a: 前後方向の照射野

b: 後方方向の照射野

上線は恥骨を含み、下線は肛門縁を十分に含む。外側線はそ径リンパ節を十分含むように設定する。ただし上線については、照射野が大きくなることを考慮し、腫大したリンパ節がなければ、30Gy程度で仙腸関節下縁(点線)まで縮小することが推奨される。

IMAGE PREVIEW 参照

標準的治療方法

肛門癌の標準治療は、いまだわが国では確立されていない。欧米では化学放射線療法が標準治療とされている。現在最も標準と考えられている治療方法は、Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) の肛門癌の第3相試験である RTOG98-11⁶ の標準治療アームである MMC + 5-FU + 放射線治療 45Gy/25fr という方法である。

放射線治療は6MV以上のエネルギーのX線を用いて行う。治療体位は背臥位にて行い、前後対向二門もしくは前後左右四門照射にて行う。1回線量は化学療法との併用のため1.8Gyが望ましい。最初の30.6Gy/17frまでは、原発巣および骨盤内リンパ節、そしてそ径リンパ節を標的体積とし、照射体積は上線がL5-S₁、下線が肛門から2.5cm下方、そして側線は前後方向からの照射では外そ径リンパ節を含む範囲であるのに対し、後方方向からの照射では外そ径リンパ節を含まずに坐骨結節から2cm外側に設定する。

側方からの照射野の照射範囲は骨盤とそ径リンパ節を含む範囲に設定する。そして30.6Gy以降は照射野上線は仙腸関節の下線にまで下げて、14.4Gy/8fr追加する(図1)。後方からの照射野にそ径リンパ節が含まれないため、線量が不足する分は電子線で追加する。総線量45Gyを5週間に投与した後、T2例で残存が認められる例、N+例、T3~4例に関しては、最初の腫瘍の位置から2~2.5cmのマージンを設定して、10~14Gy/5~7fr追加する。照射法および治療体位については、背臥位にてX線照射を行うか、砕石位にて肛門部を直接電子線で照射するかはケースバイケースとする。

化学療法は放射線治療開始の週と第5週に2コース同時併用する。MMCは第1日と第29日に10mg/m²をボラス投与する。5-FUは第1日から第4日と第29日から第32日に1日あたり1,000mg/m²を持続投与する。なお、5-FUの投与量に関しては、あくまでもアメリカ人での量であるので、日本では800mg/m²程度の量で投与の方が安全である。



図2 内視鏡所見

- a: 治療前。肛門管から下部直腸にかけて長径3cm程度の2型の腫瘍を認める。
 b: 治療後1ヵ月。腫瘍は消失し、クレーターの部分は癌痕化している。同部の粘膜は易出血性であった。
 c: 治療後6ヵ月。腫瘍部は正常な粘膜に置き換わっていて、わずかに癌痕を認めるのみである。

図2a | 図2b | 図2c

IMAGE PREVIEW 参照

治療奏効例

以下に化学放射線療法でCRが得られた症例を提示する。

症例: 82歳、女性

主訴: 肛門部の痛み、出血

病理: 扁平上皮癌

病期: cT2N0M0、II期

治療方針: 化学放射線療法 (RT + 5FU + MMC)

現病歴: 半年前より、排便時の出血、痛みを自覚して、近医で痔と診断され、外用薬を処方されていた。しかし改善しないため、1ヵ月前に前医を受診し、CF施行された。この際肛門管9時方向に3cm大の2型の腫瘍を指摘され、生検では扁平上皮癌と診断された。放射線治療などの適応と判断され、当院消化器内科に紹介された。

既往歴: 32年前子宮頸癌、14年前S状結腸癌 (いずれも放射線治療歴なし)。

検査所見:

CT: 肛門部の壁肥厚があり、周囲脂肪組織の濃度上昇を認める。明らかなリンパ節転移を認めない。

CF: 肛門管からR右壁中心に2型の腫瘍を認める送

気して進展性が悪く、mp程度の病変が疑われる (図2a)。

治療: 病理、年齢その他の点を考慮し、化学放射線療法を選択され、放射線科紹介受診となった。RTOG-9811のプロトコルにのっとり治療を施行した。

1) 放射線治療

背臥位、前後対向2門、10MV、1.8Gy/fr — TD36.0Gy/20fr (day1~29)

照射野縮小、前後対向2門、10MV、1.8Gy/fr — TD9.0Gy/2fr (day30~36)

合計: TD45Gy/25fr/36days

2) 化学療法

5FU、450mg/body — day1~5、29~33 (96hCI)

MMC、80mg/body — day1, one shot

82歳の高齢および体格 (145cm/35kg) より、5FUの投与量は450mg/bodyとした。

3) 治療効果

効果判定: CR (触診 + CT + CF上) (図2b)

有害事象: 血液 = 白血球G-3

下痢G-3、放射線皮膚炎G-3

いずれも保存的に観察可能であった。治療終了1ヵ月後のCFでは、腫瘍は消失し、クレーターの部分は

癒化している。同部の粘膜は易出血性であった。6ヵ月後のCFでは有害事象の影響もなくなり、正常な粘膜に置き換わっている(図2c)。腫瘍の再発は認められない。治療後経過2年7ヵ月後、無病生存中である。

治療による有害事象および経過観察上の注意点

総線量は60Gy程度で極端に多くはないものの、化学療法の時併用からさまざまな有害事象が生じる。急性期に頻発するものとしては、皮膚粘膜炎、血球減少症、下痢、悪心嘔吐等の消化管症状などである。遅発性の有害事象としては、皮膚粘膜の萎縮、消化管の瘻孔形成、そしてリンパ節への照射による下肢の浮腫、肛門部への過線量による肛門の壊死などである。

そ径リンパ節への再発は好発するため、同部の触診および超音波検査は重要である。局所制御を観察するために直腸診は必須である。また定期的が大腸内視鏡および腹骨盤部CTを行う。

肛門癌の場合反応が緩徐であるため、CRとならない症例でも数ヵ月してCRとなることがある。米国では、6週間ごとに経過を観察し、腫瘍が大きくなってこなければ経過観察を続ける方針をとっている施設

もある。

また、本治療法は局所を制御すると同時にQOLを保持することが重要であるため、原発果がCRになるまで時間がかかることから、規定の治療の終了時にCRとなっていないために、総線量を60Gyを超えて投与していく際には有害事象に対する注意が必要である。

まとめ

肛門癌、特に扁平上皮癌は、早期癌および局所進行癌ともに、化学放射線療法による良好な治療成績が報告され、欧米では化学放射線療法が標準治療とみなされて久しい。またわが国の調査においても、その高い生存率並びに肛門温存率が確かめられた。患者にとって、人工肛門を造設することはQOLを非常に大きく低下させるため、少なくとも肛門扁平上皮癌に関しては、早期でも骨盤内に限局した局所進行期でも、まず化学放射線療法で治療が施行されることが望まれる。

肛門癌が比較的にまれな疾患であるため、今後わが国での化学放射線療法のエビデンスの確立のためには、多施設共同した臨床試験が行われなければならない。またその際には外科医の協力が必須である。

参考文献

- 1) Nigro ND et al: Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 17(3): 354-356, 1974
- 2) Flam M et al: Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 14(9): 2527-2539, 1996
- 3) Ajani JA et al: Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 299(16): 1914-1921, 2008
- 4) 鮫島伸一ほか: 本邦における肛門扁平上皮癌、痔瘻癌の現況. 第59回大腸癌研究会アンケート調査報告. *日本大腸肛門病会誌* 58: 415-421, 2005
- 5) 唐澤克之ほか: 肛門癌. 山田章吾(編). 早期のがん治療法の選択. 放射線治療 148-155. 金原出版. 東京. 2006
- 6) <http://www.rtog.org/members/protocols/98-11/9811.pdf>
- 7) Minsky BD: Cancer of the anal canal. In Leibel SA, Phillips TL eds. *Textbook of Radiation Oncology* 2nd ed 913-922. Saunders Philadelphia, 2001

特集

知っておきたいがん放射線治療の知識

放射線治療の実際
直腸・肛門癌

Chemoradiotherapy for rectal & anal cancer

唐澤 克之
KARASAWA Katayuki

直腸癌と肛門癌は従来大腸外科疾患あるいは肛門科疾患として外科的には同類の疾患として治療されてきた経緯があった。ところが両疾患は放射線腫瘍学的にはまったく異なる性質を持っており、その理解が必要である。

I. 直腸癌

1. 直腸癌の標準治療の変遷

直腸癌は腺癌であり、放射線感受性が低く、放射線治療単独で腫瘍を完全消失させることはきわめて困難と考えられている。ゆえに直腸癌に対する第一選択の治療は手術とされる。欧米では一般にTNM病期がT3以上(Dukes B)もしくはN+(Dukes C)以上で、手術単独療法では再発のリスクが高まり、補助療法が適応とされている。補助療法には放射線療法、化学放射線療法、および化学療法があり、また術前に用いる場合と術後に用いる場合がある。術前照射のメリットは手術時の播種の予防、腫瘍への血流が保たれているため腫瘍細胞に放射線感受性細胞の割合が多いこと、小腸が骨盤腔内に固定されていないこと、腫瘍縮小による切除率の向上、縮小手術(肛門括約筋温存術)の割合の増加が期待できることなどである。一方術後照射のメリットは、手術所見から再発の

リスクの高い症例を選ぶことが可能な点、診断時から手術までの時間が短縮できる点などである。

臨床上的エビデンスとしては、まず放射線治療を補助療法として用いることに関する22個のランダム化比較試験(RCT)(術後照射8試験2,157例、術前照射14試験6,350例)を解析したメタアナリシスの結果¹⁾が報告されているが、放射線治療により、局所再発率は改善するものの(術後照射37%の減少、術前照射46%の減少)、生存率は改善していなかった。一部の報告では生存率の有意な改善が見られるものもあるものの²⁾、一般的には手術術式にTotal mesorectal excision(TME)という術式が取り上げられて以来、手術自体による生存率の改善が認められ、補助療法としての(化学)放射線療法の生存率向上に関わる優位性は得られにくくなっている³⁾。(わが国では、旧来より欧米よりも側方廓清を積極的に行ってきたため、さらに成績が良好であったことから、補助療法としての放射線治療は一般に治療切除不能な局所進行例のみに行われてきた。)

東京都立駒込病院放射線診療科 部長

Key words: 直腸癌 / 肛門癌 / 化学放射線療法 / 肛門括約筋温存療法 / クオリティオブライフ

0433-2644/08/¥50 頁/JCLS

補助療法を放射線療法単独で行うか、化学療法を併用するかについては、生存率には影響を与えないものの、化学療法の併用により局所制御率が改善するという RCT の報告があり、現在では 5-FU を用いた化学放射線療法が標準治療となっている⁶⁾。

また術前治療と術後治療の優劣については、以前より諸説が存在したが、最近出された RCT の結果からは、生存率および無病生存率で両群間に差は認められなかったものの、重篤な急性期および晩期の有害事象の発現率が術前治療群で有意に低く、また組織学的 CR 率、局所非再発率、括約筋温存率についてはすべてにおいて術前治療群が優っていた⁷⁾。

また、術前照射の線量分割に関しては、レジメン同士を直接比較したものではないが、25 Gy/5 fr/1 w のスケジュールと、45~50 Gy/25~28 fr/5~6 w のスケジュールでは前者の晩期有害事象が強いいため、後者が用いられることが一般的である。

以上より、現時点では直腸癌の補助療法として用いられる放射線療法は 5-FU をベースとした化学療法と併用して、手術前に、45~50 Gy/25~28 fr/5~6 w 程度の長い照射期間をとって施行されるのが、標準となっている。

2. 放射線治療学的特徴

直腸癌は腺癌がほとんどであり、放射線低感受性であるので、放射線治療単独での根治は不可能に近い。現在の強力な抗癌剤と併用しても、過半数は組織学的 CR に持ち込めないため、少なくとも将来まったく新たな増感手法が開発されるまでは補助的な役割として、局所制御の向上、生存率の向上が主たる目的となる。一般に予後の長い疾患であるので、局所の制御の意義は大きい。肛門癌と同様化学療法を併用するので、消化管の有害事象に最も注意を払う必要がある。

3. 治療の実際⁸⁾

1) ターゲットボリウムの設定

GTV: 根治術後の照射の場合存在しないが、それ以外の場合は残存腫瘍(術後照射の場合)もしくは原発巣+腫大したリンパ節である。隣接臓器への浸潤が疑われる場合にはその部分も GTV に含める。

CTV: GTV 周囲に 0.5~1 cm 程度のマージンを取り、原発巣 GTV に対しては頭尾側に 2~3 cm 程度マージンをとる。

所属リンパ節領域として、T3 までは直腸間膜(直腸傍リンパ節含む)、内腸骨リンパ節領域(閉鎖リンパ節含む)、仙骨前リンパ節領域とし、腹側の臓器(膀胱、前立腺、子宮、膣)に浸潤する T4 ではさらに外腸骨リンパ節領域を含める。

PTV: 臓器移動やセットアップエラーを考慮して CTV に 1 cm 程度のマージンを加えた範囲とする。

2) 照射野および照射法

実際の照射野の上縁は L5/S1 レベル(内外腸骨動脈分岐部含む)、下縁は原発巣下縁から 3~4 cm 下方(腹会陰式直腸切断術後の際には会陰部術創を含む)、側縁は小骨盤壁から 1~2 cm 外側まで、後縁は仙骨前面から 1~2 cm 後方まで(仙骨への浸潤が疑われる場合は仙骨全体を含める)、前縁は T3 までは恥骨結合後縁付近、T4 では恥骨結合前縁から 1 cm 前方付近になる。図 1 に代表的な照射野を示す。

放射線治療による有害事象の最も懸念されるものは腸管(小腸)への有害事象であることから、放射線治療は深部線量率の良好な 10 MV 以上の X 線を用いて多門照射(前後および左右の 4 門、もしくは左右と後方からの 3 門(後者の方が前方の小腸への線量は低減できる)で行い、体位は腹臥位で Belly board を用いて膀胱は尿で充満した状態で行う(図 2, 3)。3 次元的なターゲットおよび正常臓器の位置関係を正確に行うことから、Simulation は CT Simulation で行う。

3) 線量

化学療法を併用するため、1 回線量は 1.8 Gy

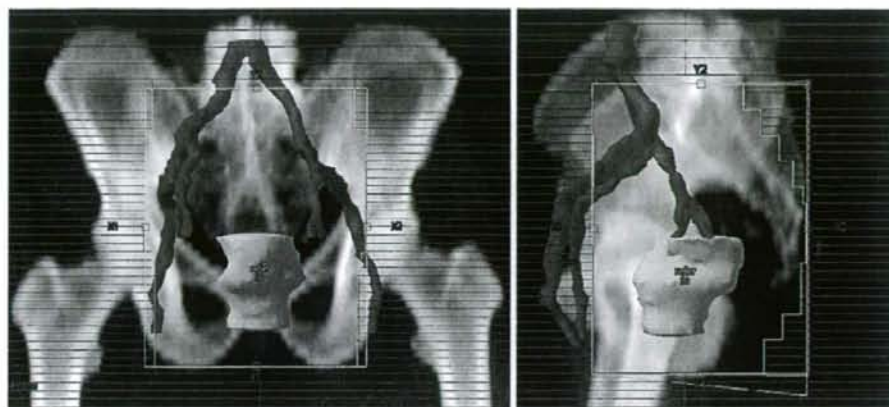


図1 直腸癌の照射野

照射野の上縁はL5/S1レベル(内外腸骨動脈分岐部含む)、下縁は原発巣下縁から3~4cm下方(腹会陰直腸切術後の際には会陰部術野を含む)、側縁は小骨盤壁から1~2cm外側まで、後縁は仙骨前面から1~2cm後方まで(仙骨への浸潤が疑われる場合は仙骨全体を含める)、前縁はT3までは恥骨結合後縁付近、T4では恥骨結合前縁から1cm前方付近になる。



図2 Bellyboard

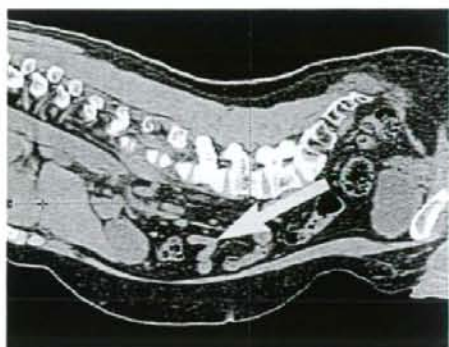


図3 Belly Board使用による腸管のSparing効果

背臥位の時には骨盤内にある小腸が上方へ移動するため、照射される体積を減らし、有害事象を減らすことができる。

を用いると良い、45 Gy/25 frにて、照射野を縮小する。術前照射の場合は、45 Gy以降GTVに絞って50.4 Gyまで投与し、手術ができない場合はさらに腸管を照射野からはずして60 Gy程度まで追加する。追加の照射も多方向からの照射が行われるよう推奨される。

4) 化学療法の併用

最近では新規抗がん剤の併用により、術前化学放射線療法による手術時に組織学的完全消失になる割合が30%程度になるレジメンも登場してきてい

る。最近の主なレジメンとその治療成績を表1にあげる^{9)7)~11)}。イリノテカン、カベシタビン、オキサリプラチン等の薬剤が有望と考えられている。さらに血管増生阻害薬のベバシツマブや上皮細胞増生阻害薬のセタキシマブ等の分子標的薬も臨床試験が行われている。

5) 避けるべき有害事象

急性期有害事象として、消化器症状(悪心、下

表1 種々の抗癌剤併用による組織学的CR率

報告者	抗癌剤	組織学的CR率(%)	G3以上の有害事象(%)
Sauer(German Trial) ²⁷	CI 5-FU	8	27
Mehta ⁷⁾	FOLFIRI	37	21~28
Mohiuddin (RTOG 0012) ⁸⁾		28	55
Korkolis ⁹⁾	Capecitabine	23	10
Rödel ¹⁰⁾	Capecitabine + Oxaliplatin	19	8
Aschele ¹¹⁾	FOLFOX	28	13

痢), 膀胱炎, 肛門痛, 皮膚炎などがある。腸管への急性障害として下痢が最も頻発する。とくに5-FU等の化学療法との併用時に重症化することがある。また術後の合併症として, 腸閉塞, 吻合部離脱等がある。晩期有害事象として, 瘻孔形成, 腸閉塞, 潰瘍形成等がある。小腸の放射線感受性が高いため, 上記の有望な抗癌剤と併用する場合など, 小腸への線量は45 Gy程度に抑えることと, 治療時体位を腹臥位にして, さらにベリーボードを使用することにより, できるだけ照射体積から小腸の体積を減らすことを考慮する必要がある。

4. 治療上のポイント

直腸癌に関しては, 欧米でもTMEの登場以来治療成績, とくに生存率の向上が達成されている。わが国でも従前より, TMEの範囲を超えた側方リンパ節廓清を行ってきていて, 以前から欧米に比べて手術単独療法でも良好な治療成績があげられてきた。そのような背景から切除可能な症例に関しては化学放射線療法の併用の意義は大きくないかもしれないが, 縮小手術を可能にする点等QOLに関する利点もあり, また切除不能例に関しても最新の化学放射線療法の併用により, ダウンステージングや, 組織学的CRが達成されることもよくあり, 局所制御の向上をめざし, 積極的に併用していくことが推奨される。

また小腸をはじめとする消化管障害が懸念されるため, 治療には腹臥位でBellyboardを使用し,

多門照射を行い小腸への照射体積を可及的に減じることが肝要である。術前治療後の手術時に切除断端陽性であった場合に, 可能な施設では術中照射を併用することも薦められる¹²⁾。また単発の術後再発病変には, 局所だけに絞って3次元原体照射や粒子線治療¹³⁾を施行したりすることもある。集学的治療が治療成績の向上を促進する部位であるので, 次の肛門癌とも併せて, 外科, 放射線科との密な協力体制が必要である。

II. 肛門癌

1. 肛門癌の標準治療の変遷

肛門癌は直腸癌と違い, 扁平上皮癌が多数を占め, したがって放射線感受性も良好である。そして大部分の肛門癌は発見時に骨盤内に留まっており, 局所療法の適応となる。また抗癌剤も効果があるとされ, 古くから放射線と抗癌剤は併用して用いられてきた。一方肛門管にかかる癌の手術には, 肛門の切除を行わなければならないため, 根治手術のためには人工肛門造設が不可避となる。よって手術を避けて肛門が温存できる治療法は患者のQOLに与えるインパクトは大きい。

歴史的にはWayne State大学のNigroらが, Mitomycin Cと5-FUの化学療法に放射線治療を同時併用させて効率に完全消失を得たという報告に始まる¹⁴⁾。彼らが用いた線量は僅かに30 Gyで, 結果的には28例中24例が腫瘍の完全消失を

得ている。当初、化学放射線療法は術前の治療として考えられていたが、あまりにも高率な完全緩解率から、化学放射線療法単独で、治療が行われるようになった。

Nigroらの報告の後、さまざまな報告がなされ、MMCと5-FUを併用した化学放射線療法により制御率および生存率ともに手術成績に優るとも劣らない成績が次々と上げられた。以来、少なくとも米国では手術に変わる治療として化学放射線療法が標準治療とされて久くなる。併用化学療法の種類については、扁平上皮癌に有効とされるMMCが歴史的に用いられてきたが、MMCの有害事象の強さから、代わりのレジメンも試みられてきた。

まずRTOG8704ではMMC+5-FUのレジメンはMMCのない5-FU単独レジメンと比較されたが、4年時点での人工肛門造設率が9%対22% ($p=0.002$)、無病生存率が73%対51% ($p=0.0003$)など、5-FU単独レジメンは、有害事象は減らせるものの、有意に治療率が劣った成績であったためMMCの併用が薦められた¹⁶⁾。次の試験(RTOG9811)においてはCDDP+5-FUとMMCと5-FUの比較が行われたが、中間解析において、肛門温存率、無再発生存率で少なくともCDDP+5-FU群の優位性は示すことができず、現在においては、標準治療はMMCと5-FUを同時併用する化学放射線療法であるとされている¹⁶⁾¹⁷⁾。

2. 放射線治療学的特徴

肛門癌は扁平上皮癌で放射線感受性が高く、放射線治療の適応となる。また進展範囲が比較的骨盤内に留まっているケースが多く、通常の放射線治療でカバーできるケースが多い。直腸癌と異なるところは、より鼠径リンパ節への転移の頻度が高いことで、照射範囲を鼠径リンパ節もカバーするところまで拡大する。化学療法を併用すれば、線量的には60 Gyを最大線量として、大部分の症例が制御可能であるが、照射範囲が広く、また照射範囲に小腸が多く含まれることから、いかに途

中で照射範囲を縮小できるかが、治療上のポイントとなる。

3. 治療の実際¹⁸⁾

1) ターゲットボリュームの設定

GTV: 表在性で肛門管の遠位部にあり、長径2 cm以下で高分化な腫瘍は原発巣のみをGTVとする。それ以外では原発巣および腫大したリンパ節をGTVとする。

CTV: GTV周囲に1 cm程度のマージンをつけCTVを設定する。原発巣の頭尾側方向に関しては肛門管のすべての範囲をCTVに含むようにする。また手術標本の観察結果より約3~6割の症例が骨盤リンパ節転移を、約15~20%の症例が鼠径リンパ節転移をそれぞれ有しているため、骨盤リンパ節(内腸骨リンパ節、外腸骨リンパ節、直腸周囲リンパ節および仙骨前リンパ節)と鼠径リンパ節をCTVに含むことが推奨される。

PTV: CTVにセットアップエラーと呼吸性移動を加味して1 cm程度のマージンをつけてPTVを設定する。

2) 照射野

照射は通常前後対向二門照射で行う。二次元的な治療計画では、解剖学的には上縁は岬角を含み、下縁は肛門縁を十分に含む。外側縁は鼠径リンパ節を十分含むように設定する。ただし上縁については、照射野が大きくなることを考慮し、腫大したリンパ節がなければ、30 Gy程度で仙腸関節下端まで縮小することが推奨される。MD Anderson Cancer Centerからの報告によれば、岬角から仙腸関節下端までの範囲(仙骨上部の高さ)の予防照射を行わなかった症例で骨盤内再発が多く見られたとされている¹⁹⁾。また照射範囲の広さのため、外腸骨リンパ節領域は鼠径リンパ節に転移がある場合のみ照射範囲に含めるという考え方もある。

典型的な照射野を図4に示す。大腿骨頭の線量を減らす目的で、後方からの照射野は大腿骨頭の部分を遮蔽し、その部分の不足分は、前方より電子線で補う。

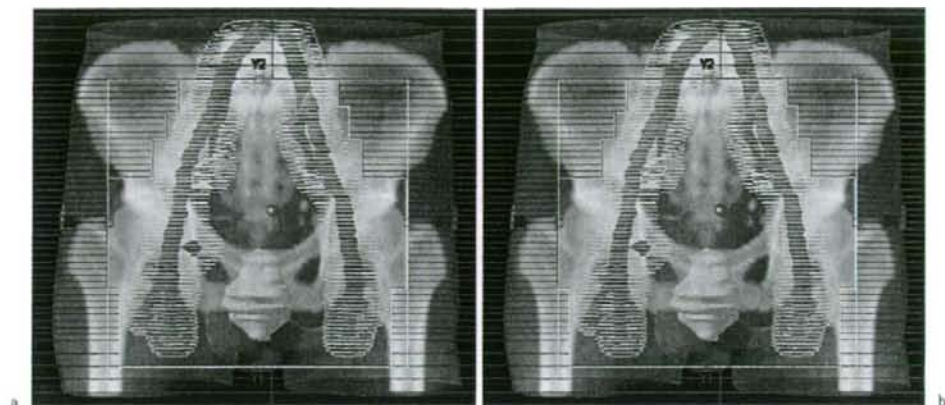


図4 肛門癌の照射野

a: 前後方向の照射野 b: 後前方向の照射野

上縁は恥角を含み、下縁は肛門縁を十分に含む。外側縁は鼠径リンパ節を十分含むように設定する。ただし上縁については、照射野が大きくなることを考慮し、腫大したリンパ節がなければ、30 Gy 程度で仙腸関節下端まで縮小することが推奨される。

3) 線 量

肛門癌の原発巣の制御および生存率は放射線治療の総線量に依存して増加することが知られている。具体的には55 Gy 未満とそれ以上で有意差が認められている²⁰⁾。

また一方で骨盤内の正常臓器の耐容線量を考慮に入れて、なおかつ化学療法を併用することから、60 Gy は超えないようにすること必要である。予防照射領域を含んだ最初の照射範囲で30~40 Gy を、そして GTV に絞込んだ照射範囲で55~60 Gy まで治療する。1 回線量は1.8 Gy にすることが、推奨される。

4) 化学療法の併用

MMC の静注と 5-FU の持続静注の同時併用が薦められている。MMC については10 mg/m² を第1日と第29日に、また 5-FU は800 mg/m² 程度の量を第1日と第29日からそれぞれ96時間持続静注する。

5) 避けるべき有害事象

急性期の有害事象としては、消化管障害(下痢

等)、皮膚炎、また化学療法と併用するため、血液毒性や、悪心、嘔吐等が認められる。晩期有害事象としては、消化管障害(イレウス、吸収障害、下血等)、大腿骨頭壊死、下肢の浮腫などがあげられる。正常組織への照射体積、総線量、1 回線量を必要最小限に抑えることが肝要である。

4. 治療上のポイント

肛門扁平上皮癌についてはすでに欧米で化学放射線療法が標準治療となっており、優れた肛門温存率が出されている。QOL に寄与するため、是非初回の治療として化学放射線療法が試みられたい。治療のポイントはあまり治療の強度を上げずに、治療終了後の肛門機能を温存させることである。また小腸や大腿骨頭、および皮膚の高線量域を最小化させるために、強度変調放射線治療(IMRT)という照射技法も最近行われ始めている²¹⁾。その普及が待たれる。

文 献

1) Colorectal Cancer Collaborative Group: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507

patients from 22 randomised trials. Lancet 358(9290): 1291-1304, 2001.

- 2) Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer: Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 336(14): 980-987, 1997.
- 3) Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten IJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ: Dutch Colorectal Cancer Group: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345(9): 638-646, 2001.
- 4) Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC: EORTC Radiotherapy Group Trial 22921: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355(11): 1114-1123, 2006.
- 5) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karsstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R: German Rectal Cancer Study Group: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351(17): 1731-1740, 2004.
- 6) 日本放射線腫瘍学会他編: 伊藤芳紀, 唐澤克之, II 大腸癌, pp164-168, 放射線治療計画ガイドライン2008, 日本放射線科専門医会, 2008.
- 7) Mehta VK, Cho C, Ford JM, Jambalos C, Poen J, Koong A, Lin A, Bastidas JA, Young H, Dunphy EP, Fisher G: Phase II trial of preoperative 3D conformal radiotherapy, protracted venous infusion 5-fluorouracil, and weekly CPT-11, followed by surgery for ultrasound-staged T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55(1): 132-137, 2003.
- 8) Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols C, Shane R, Hayostek C, Willett C: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012: Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 24(4): 650-655, 2006.
- 9) Korkolis DP, Boskos CS, Plataniotis GD, Gontikakis E, Karaitianos IJ, Avgerinos K, Katopodi A, Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Beroukas K, Vassilopoulos PP: Preoperative chemoradiotherapy with oral capecitabine in locally advanced, resectable rectal cancer. *Anticancer Res* 27(1B): 541-545, 2007.
- 10) Rödel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, Hohenberger W, Schmoll HJ, Sauer R: Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 21(16): 3098-3104, 2003.
- 11) Aschele C, Friso ML, Pucciarelli S, Lonardi S, Sartor L, Fabris G, Urso ED, Del Bianco P, Sotti G, Lise M, Monfardini S: A phase I-II study of weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil continuous infusion and preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 16(7): 1140-1146, 2005.
- 12) Gunderson LL, Martin JK, Beart RW, Nagorney DM, Fieck JM, Wieand HS, Martinez A, O'Connell MJ, Martenson JA, McIlrath DC: Intraoperative and external beam irradiation for locally advanced colorectal cancer. *Ann Surg* 207(1): 52-60, 1988.
- 13) Tokuyasu K, Kato H, Yamada S, Kamada T, Akine Y, Tsujii H: Gastrointestinal Malignancies. In DeLaney TF, Kooy HM Eds. Proton and Charged Particle Radiotherapy. pp229-241, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008.
- 14) Nigro ND, Vaitkevicius VK, Buroker T, Bradley GT, Considine B: Combined therapy for cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 24(2): 73-75, 1981.
- 15) Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, Quivey J, Rotman M, Kerman H, Coia L, Murray K: Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 14(9): 2527-2539, 1996.
- 16) Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al: Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 299(16): 1914-1921, 2008.
- 17) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anal.pdf
- 18) 日本放射線腫瘍学会他編: 唐澤克之, 伊藤芳紀, III 肛門癌, pp169-173, 放射線治療計画ガイドライン, 日本放射線科専門医会, 2008.
- 19) Rich TA, Ajani JA, Morrison WH, Ota D, Levin B: Chemoradiation therapy for anal cancer: radiation plus continuous infusion of 5-fluorouracil with or without cisplatin. *Radiation Oncol* 27(3): 209-215, 1993.
- 20) Das P, Bhatia S, Eng C, Ajani JA, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, Bhosale P, Delclos ME, Krishnan S, Janjan NA, Crane CH: Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68(3): 794-800, 2007.
- 21) <http://www.rtog.org/members/protocols/0529/0529.pdf>

Postal dosimetry

Feasibility study of glass dosimeter postal dosimetry audit of high-energy radiotherapy photon beams

Hideyuki Mizuno^{a,*}, Tatsuaki Kanai^a, Yohsuke Kusano^b, Susumu Ko^a, Mari Ono^c,
Akifumi Fukumura^a, Kyoko Abe^d, Kanae Nishizawa^a, Munefumi Shimbo^e,
Suoh Sakata^f, Satoshi Ishikura^g, Hiroshi Ikeda^h

^aResearch Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan, ^bAccelerator Engineering Corporation, Chiba, Japan, ^cKelo University Hospital, Tokyo, Japan, ^dToho University Graduate School, Funabashi, Japan, ^eSaitama Medical Center, Kawagoe, Japan, ^fAssociation for Nuclear Technology in Medicine, Tokyo, Japan, ^gNational Cancer Center, Tokyo, Japan

Author

Introduction: The characteristics of a glass dosimeter were investigated for its potential use as a tool for postal dose audits. Reproducibility, energy dependence, field size and depth dependence were compared to those of a thermoluminescence dosimeter (TLD), which has been the major tool for postal dose audits worldwide.

Materials and methods: A glass dosimeter, GD-302M (Asahi Techno Glass Co.) and a TLD, TLD-100 chip (Harshaw Co.) were irradiated with γ -rays from a ⁶⁰Co unit and X-rays from a medical linear accelerator (4, 6, 10 and 20 MV).

Results: The dosimetric characteristics of the glass dosimeter were almost equivalent to those of the TLD, in terms of utility for dosimetry under the reference condition, which is a 10 × 10 cm² field and 10 cm depth. Because of its reduced fading, compared to the TLD, and easy quality control with the ID number, the glass dosimeter proved to be a suitable tool for postal dose audits. Then, we conducted postal dose surveys of over 100 facilities and got good agreement, with a standard deviation of about 1.3%.

Conclusions: Based on this study, postal dose audits throughout Japan will be carried out using a glass dosimeter.

© 2007 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology 86 (2008) 258–263.

Keywords: Postal dose audit; Glass dosimeter; Reference condition

Thermoluminescence dosimeters (TLD) have been used as the standard tool for dose audits for the past few decades [1, 5, 9, 10]. They have good reproducibility and small energy dependence [12, 13]. However, TLD powder requires careful handling and fading correction. On the other hand, glass dosimeters are almost free from the fading effect and can be read repeatedly [15]. They have been used for personal radiation monitoring for a long time. However, the problems of its high pre-dose and energy dependence prevented this tool from becoming an alternative to TLD [15]. Recently, a new type of glass rod dosimeter has become commercially available, which achieves great improvement in the reading method to avoid pre-dose effect [4]. Tsuda [17] reported its reproducibility as 0.82% in the coefficient of variance, which is comparable that of TLD. Furthermore, good linearity, up to 10 Gy, and less fading, 1.90% after 129 days, were also achieved. Araki et al. [2] used a glass dosimeter to measure the Gamma-Knife helmet output factors and gave an indication of its superiority over TLD. They [3] also applied the glass dosimeter to linac beams of several energies and achieved slight energy dependencies

within 2%. The glass dosimeter's energy dependence is not a serious impediment to dosimetry under reference conditions.

Regarding the audit system, IAEA/WHO, the Radiological Physics Center (RPC) and the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) have performed postal dose audits worldwide or nationwide [1, 5, 6, 9–11]. However, Japan has not yet been included in any audit group. In Japan, only a few pilot studies have been done [7]. Shimbo et al. [16] developed the postal dose audit system using a glass dosimeter. We are now on a project to establish a permanent dose audit system based on their system. Glass dosimeters have the potential to become the next generation of detectors for the audit system because of their handling advantage, reduced fading (relative to TLD) and repeatable readout. In this article, we report the comparison between a glass dosimeter and TLD as the tool for postal audits, focusing on its application to reference condition dosimetry. In addition, the results of the pilot postal audit study are shown, which was conducted at over 100 radiotherapy facilities.

Materials

Glass dosimeter

The glass dosimeter (DOSE ACE, Asahi Techno Glass Corporation; ATG) is silver-activated phosphate glass. Its weight composition is as follows: 11.0% Na, 31.55% P, 51.16% O, 6.12% Al and 0.17% Ag [17]. Though it is not the tissue-equivalent material, it does not affect our application such as relative dosimetry between our standard dose and the dose of certain hospital. Its dimensions are 1.5 mm in diameter and 12 mm in length. ID number is engraved for each element. It is based on radiophotoluminescence (RPL). Radiations produce RPL centers, which emit orange luminescence by UV-ray excitation. After emitting the luminescence, they will return to the stable RPL centers. Therefore, the numbers of RPL centers stay constant, allowing infinite numbers of readings for the same irradiation. In this study, outputs of glass dosimeters were average of five times sequential reading. The RPL centers are cleared by annealing (400 °C with 30 min), so that we can use the element sequentially. An FDG-1000 (ATG) was used as a reader.

The major dosimetric features taken into account were reproducibility and energy dependence. The reproducibility of the RPL signal depends on the element's cutting precision and UV-ray output stability. As for energy dependence, the mass energy absorption coefficient of the glass dosimeter, silver-activated metaphosphate, is several times higher than that of TLD, LiF, for low energy photons around 25 keV (see Fig. 1). This can affect the energy dependence factor.

Thermoluminescent dosimeter

The thermoluminescent dosimeter (TLD-100, Harshaw) is lithium fluoride doped with magnesium and titanium. Several forms are provided such as powders, chips, rods and cubes. Absorbed energy is stored in the crystal lattice, which results in visible light emission by heating. Because of its good physical aspects, including size, tissue-equivalent composition and fine reproducibility, the TLD-100 has been widely used as a postal dose audit tool. We used a chip type with a size of 3.2 mm × 3.2 mm × 0.9 mm. The reader was a Harshaw 5500. The reading temperature is from 50 to 400 °C in order to accumulate the main peak (~210 °C)

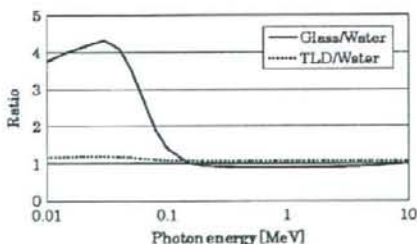


Fig. 1. The ratio of mass energy absorption coefficient between glass dosimeter (silver-activated metaphosphate)/TLD (LiF) and water (acquired from NIST database [14]).

of glow curve. Annealing was done by the combination of 400 °C for 1 h and 100 °C for 2 h.

Tough water phantom

A water equivalent solid phantom, called the tough water phantom (Kyoto Kagaku Co.), was used. It consists mainly of C, O and H. Its density, mean atomic number and electron density are 1.01 g/cm³, 7.42 and 3.25 × 10²³/cm³, respectively. Those of water are 1.00 g/cm³, 7.42 and 3.34 × 10²³/cm³, respectively. Its size was 30 cm × 30 cm, it was a slab type and its central region was gouged to contain the glass dosimeters and TLDs.

Investigation of dosimetric characteristics Experiments

Reproducibility

Reproducibility was examined for both dosimeters, glass dosimeter and TLD, using ⁶⁰Co γ-rays (Yoshizawa-LA, TYC-3001) and linac X-rays (Varian, Clinac21EX; 6 MV, 10 MV). Dosimeters were set at a reference depth of 10 cm in the tough water phantom (Fig. 2). Field size was 16 cm φ for ⁶⁰Co γ-rays and 10 × 10 cm² for X-rays. For each beam, 15 elements were irradiated uniformly. Each element's output was corrected with its own sensitivity. Corrected outputs were divided by the average of 15 elements' output. The measurement cycle, from irradiation to annealing, was done three times to decrease the statistical error.

Energy dependence of glass dosimeter

Energy dependence was examined for the glass dosimeter using ⁶⁰Co γ-rays and linac X-rays (Mitsubishi, EXL-15DP; 4 MV, Varian, Clinac21EX; 6 MV, 10 MV and Clinac23EX; 20 MV). The experimental setup was the same as in Fig. 2, and the measurements using the ionization chamber were taken under the same conditions. The stability of the output of ⁶⁰Co γ-rays or linac X-rays was much less than 1%. Measurements were done several times to decrease the statistical error. For each measurement, at least 10 elements were used for one energy.

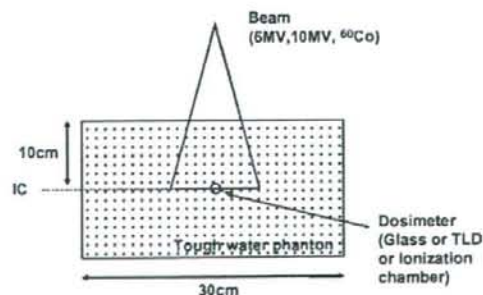


Fig. 2. Setup of reproducibility and energy dependence experiments; dosimeters were placed at 10 cm depth in the isocenter (IC).

The protocol used to determine the absolute dose was the Japanese code, Standard Dosimetry of Absorbed Dose in External Beam Radiotherapy (Standard Dosimetry 01), which is based mainly on IAEA Technical Reports Series No. 398.

Field size and depth dependence

To examine the glass dosimeter's response to low energy photons, field size and depth were changed, because the mean beam energy fell with increasing field size and decreasing depth. Both dosimeters, glass dosimeter and TLD, were irradiated using linac X-rays (Varian, Clinac21EX; 6 MV, 10 MV). Measurements were done at 5×5 , 10×10 and 20×20 cm² field sizes and at the D_{max} (1.5 cm for 6 MV and 2.5 cm for 10 MV), 5, 10 and 20 cm depth in the tough water phantom. For each condition, 5 elements of glass dosimeter and 3 elements of TLD were used. Once again, the measurements using the ionization chamber were also done under the same condition, that is, measured in tough water phantom.

Results and discussion

Reproducibility

The deviations obtained from both the TLD and the glass dosimeter are shown in Fig. 3. The standard deviation was 0.8% for the glass dosimeter. This value is comparable to the TLD value, 0.7%.

Energy dependence of glass dosimeter

The obtained energy correction factor is shown in Table 1. They were represented as

$$E_q = \frac{\text{Glass}(\text{Co})/D_{\text{med}}(\text{Co})}{\text{Glass}(q)/D_{\text{med}}(q)}$$

where $\text{Glass}(\text{Co})/D_{\text{med}}(\text{Co})$ is the light output per unit dose in a medium for ⁶⁰Co γ -rays. $\text{Glass}(q)/D_{\text{med}}(q)$ is the light output per unit dose in the same medium for the beam quality q of interest. Beam quality q is represented as $\text{TPR}_{20,10}$. The glass dosimeter had a slightly positive correlation with beam energy. However, for the mega-voltage region, the

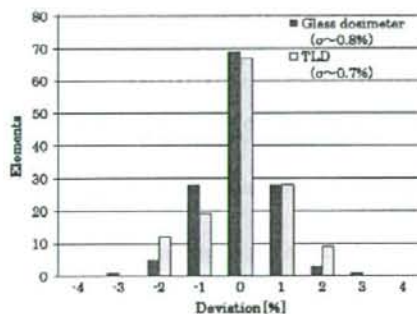


Fig. 3. Reproducibility of glass dosimeter and TLD; 45 elements were repeatedly irradiated by ⁶⁰Co, 6 and 10 MV X-rays.

Table 1

Quality dependence of glass dosimeter in photon beams by experiment

Energy (MV)	$\text{TPR}_{20,10}$	Glass dosimeter factor (E_q)	TLD factor (IPSM 1990, [7,10])
⁶⁰ Co γ -rays	0.58	1.000	1.000
4	0.624	1.007 ± 0.005	
6	0.669	1.014 ± 0.009	1.011
10	0.740	1.026 ± 0.007	1.023
20	0.791	1.029 ± 0.004	

levels of dependence were equivalent to those of the TLD achieved by IPSM [8,13] within the experimental errors. Their TLD factor was obtained by exchanging the glass dosimeter output to the TLD output of above equation.

Field size and depth dependence

The obtained ratios of readings from the glass dosimeter/TLD to ionization chamber outputs are shown in Fig. 4. The values were normalized at reference conditions, 10×10 cm² field and 10 cm depth. The ratios for the glass dosimeter were from 0.975 to 1.011 (mean 0.995) for 6 MV, and from 0.973 to 1.031 (mean 0.999) for 10 MV. Those for TLD were from 0.971 to 1.018 (mean 0.996) for 6 MV and from 0.985 to 1.038 (mean 1.014) for 10 MV.

The outputs of the glass dosimeter became slightly smaller, from 1.7 to 2.7%, for a 5×5 cm² field compared to 10×10 cm² and 20×20 cm² fields. This might have been caused by the change in energy spectrum. The mean energy of X-rays becomes higher in the smaller field because of the decrease in scattered photons within the field. However, overall, it seems that the ratios of the glass dosimeter were almost at the same level, or were rather stable, compared to the TLD, for changes in both field size and depth.

Discussion for the dosimetric properties

Even for non-reference dosimetry, glass dosimeter proved to be a potential alternative to TLD. Moreover, the glass dosimeter has the advantage of less fading. In the postal dose audit process, control elements are used to calibrate the reader. Known doses are irradiated onto the control elements by the audit director. Some audit groups irradiate the control elements at only the same timing as the intended facility's irradiation, to minimize the fading effect. By using glass dosimeter, this kind of limitation regarding fading becomes more flexible.

Postal dose audit trial

We conducted a pilot postal audit at over 100 radiation therapy facilities to verify the overall feasibility of establishing a postal dose audit system using glass dosimeters.

Postal tools

We sent 20 glass elements and one set of solid phantoms to participating facilities. The glass dosimeters were contained in tough water phantom (Fig. 5).

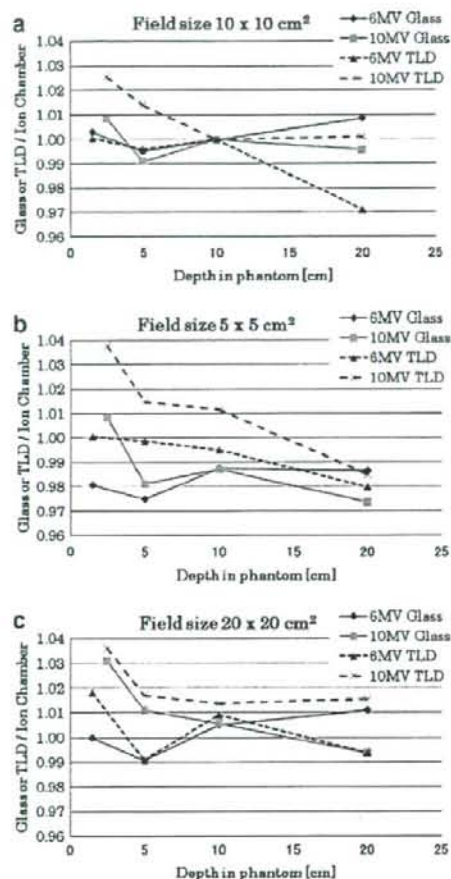


Fig. 4. Ratios between glass dosimeter/TLT and ionization chamber outputs for different field sizes and depths. The field sizes were (a) $10 \times 10 \text{ cm}^2$, (b) $5 \times 5 \text{ cm}^2$, (c) $20 \times 20 \text{ cm}^2$, respectively. The values were normalized at reference conditions, $10 \times 10 \text{ cm}^2$ field and 10 cm depth. The uncertainties of each measured value were 1.5% in standard deviation for glass dosimeter and 1.6% for TLD.

The assignments for the 20 glass elements are shown in Table 2. Twelve elements were "audit elements" that were irradiated with X-rays by a participant (six elements for each of two X-ray energies), six elements were "control elements" that were irradiated with a ^{60}Co beam at NIRS, and two elements were "background elements" that were not irradiated during the audit process. "Control elements" were used to calibrate the reader's sensitivity. These assignments were adopted to minimize the statistical error in final reading outputs under the limitation of the number of sequential readings, 20 elements for one reading run.

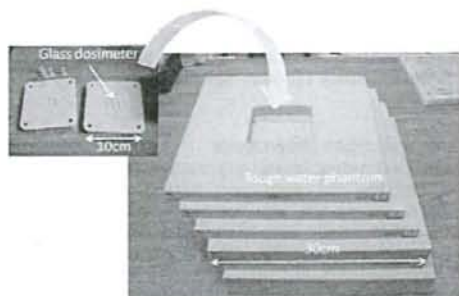


Fig. 5. Glass dosimeter and tough water phantom; tough water phantom is gouged to contain the glass dosimeters.

Table 2
Assignment of one set of glass dosimeters (20 elements)

Name	Element ID	Irradiation condition
Audit elements	Nos. 1–6	1 Gy is irradiated by applied facility by energy 1
	Nos. 7–12	1 Gy is irradiated by applied facility by energy 2
Control elements	Nos. 13–18	1 Gy is irradiated by NIRS by ^{60}Co
Background elements	Nos. 19 & 20	No irradiation

Determination of absorbed dose

The method this audit used to derive the output of irradiation dose to the glass dosimeters is shown below.

- Twenty elements were read (one run).
- We repeated the run five times. The rotation or position shifts of the element set in the reader were checked before each run.
- Outputs of five runs were averaged for each element.
- We multiplied by the following correction factors (definitions are shown later)
 - Elements' sensitivity correction factor
 - Energy correction factor
 - Phantom correction factor.
- We averaged the six elements irradiated at the same energy.
- We determined the calibration ratio between the output of the glass dosimeter and the ionization chamber from the ^{60}Co irradiated data.
- We multiplied the calibration ratio by the audited elements' output.

The applied facility's final output was defined as in the following equation.

$$D = \sum_{i=1}^6 (X_i \times I_i) \times E_q \times P_q \times \frac{\text{Dose}_{60\text{Co}}}{\sum_{i=13}^{18} (X_i \times I_i)}$$

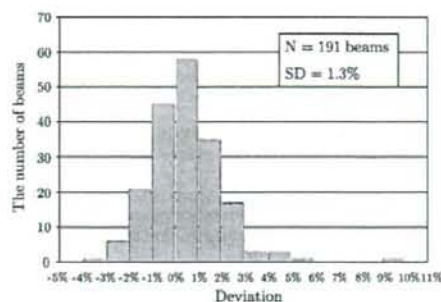


Fig. 6. The result of the postal dose audit for the 191 beams from 4 to 20 MV.

Table 3
Results of first and second postal dose audits

Facility	Beam quality (MV)	Deviation of audit		Probable causes
		First (%)	Second (%)	
A	4	4.1	1.9	Miscalculation of monitor unit (excluded daily MU calibration factor)
	10	9.2	0.9	
B	4	5.7	2.8	Mistake in measurement setup Mistake in calibration factor Substantial change in barometric pressure Uncalibrated thermobarometer
	10	4.7	3.4	
C	4	4.6	2.0	Unclear (Energy switching operation error?)
	6	2.6	2.1	

X_i is the raw output value of the glass element whose ID number is i , I_i is sensitivity correction factor of the glass element whose ID number is i (derived by uniform irradiation using ^{60}Co γ -rays).

$$I_i = \frac{D_{60\text{Co}}}{X_i}$$

E_q is the energy correction factor of beam quality "q" (glass elements were irradiated by ^{60}Co γ -rays and 4, 6 and 10 MV X-rays. Correction factor was derived by using the output of the ionization chamber (IC), $D(^{60}\text{Co})$ and $D(q)$, which were measured at the same setup as the glass dosimeter).

$$E_q = \left[\frac{\sum X_i(^{60}\text{Co}) \times I_i}{\sum X_i(q) \times I_i} \right]^{\text{Glass}} \times \left[\frac{D(q)}{D(^{60}\text{Co})} \right]^{\text{IC}}$$

P_q is the phantom correction factor of beam quality "q."

$$P_q = \frac{D_w}{D_T}$$

D_w is the output of the ionization chamber irradiated by X-rays of beam quality "q" in 10 cm deep water, D_T is the output of the ionization chamber irradiated by X-rays of beam quality "q" 10 cm deep in the tough water phantom, $D_{60\text{Co}}$ is the output of the ionization chamber irradiated by ^{60}Co γ -rays just before the irradiation of control elements (ID Nos. 13–18) with same setup.

I_i was assigned to each element to increase the outputs' precision. Of course, I_i , E_q and P_q were determined before the audit trial started. Accumulated uncertainty of each parameter was estimated to be 1.6% in one standard deviation.

Results of postal dose audit trial

We conducted the postal dose audit at 106 facilities using 191 beams. Seventy-seven beams were 4 MV, 31 beams were 6 MV, 81 beams were 10 MV, 1 beam was 14 MV and 1 beam was 20 MV. Fig. 6 shows the overall results of the outputs. The central value was 0.3% and standard deviation was 1.3%; 182 beams (95%) were within $\pm 3\%$.

One facility showed a big deviation of over 9%. A second postal audit was conducted there, followed by an immediate hearing by phone. Finally, the apparent discrepancy was proved to arise from a participant's miscalculation of a monitor unit (excluding the correction factor of daily monitor chamber response). The result of the second postal audit at that facility was within 2%. Two other facilities, which showed deviations of more than 4%, also underwent a second postal audit. Those results are illustrated in Table 3. Clearly, the results were improved by the second audit, which showed the importance of external audits.

According to the ESTRO/EQUAL postal audit system [5], the optimum level is within $\pm 3\%$, tolerance level is within $\pm 5\%$ and emergency level is over $\pm 10\%$ deviation. We followed these criteria to report the results to each facility. From this point of view, the reference dose is properly managed by these participants. In addition, glass dosimeters proved to be a suitable tool for postal dose audits.

Conclusion

The dosimetric features of glass dosimeters were examined and compared to those of TLD as tools for postal dose audits. Reproducibility and energy dependence were the same as in the TLD. Additionally, field size and depth dependence were at the same level, and were rather stable. Regarding handling advantages, repeatable readings and low fading, the glass dosimeter is likely to be a suitable tool for postal dose audits. Based on these results, and to check the overall system, we conducted a pilot postal audit at radiotherapy facilities. We got excellent results, in that the central value of the deviation was 0.3% and the standard deviation was 1.3%. A permanent postal dose audit system using glass dosimeters is therefore about to begin in Japan.

Acknowledgments

The postal audit was partially supported by a grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. The authors express

their thanks to the staff of the NIRS and AEC for their support of glass dosimeter irradiation and reading.

* Corresponding author. Hideyuki Mizuno, Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, 4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba 263-8555, Japan. E-mail address: h_mizuno@nirs.go.jp

Received 16 August 2007; received in revised form 16 October 2007; accepted 17 October 2007; Available online 26 November 2007

References

- [1] Aguirre JF, Tallor R, Ibbott G, Stovall M, Hanson W. Thermoluminescence dosimetry as a tool for the remote verification of output for radiotherapy beams: 25 years of experience. In: Proceedings of the international symposium on standards and codes of practice in medical radiation dosimetry IAEA-CN-96/82. Vienna: IAEA; 2002. p. 191–99.
- [2] Araki F, Ikegami T, Ishidoya T, Kubo HD. Measurements of Gamma-Knife helmet output factors using a radiophotoluminescent glass rod dosimeter and a diode detector. *Med Phys* 2003;30:1976–81.
- [3] Araki F, Moribe N, Shimonobou T, Yamashita Y. Dosimetric properties of radiophotoluminescent glass rod detector in high-energy photon beams from linear accelerator and Cyber-Knife. *Med Phys* 2004;31:1980–6.
- [4] Asahi Techno Glass Corporation. Explanation material of RPL glass dosimeter: small element System, Tokyo, Japan; 2000.
- [5] Ferreira IH, Dutreix A, Bridier A, Chavaudra J, Svensson H. The ESTRO-QUALITY assurance network (EQUAL). *Radiother Oncol* 2000;55:273–84.
- [6] Kroutlíková D, Novotný J, Judas L. Thermoluminescent dosimeters (TLD) quality assurance network in the Czech Republic. *Radiother Oncol* 2003;66:235–44.
- [7] Hayami A, Inoue T, Kawagoe Y, Fuchihata H. Milled TLD dose intercomparison at a reference point of high energy photon beams among 11 institutions in Japan. *Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 1997;9:139–45.
- [8] Institute of Physical Science in Medicine (IPSM). Code of practice for high-energy photon therapy dosimetry based on the NPL absorbed dose calibration service. *Phys Med Biol* 1990;35:1355–60.
- [9] Izewska J, Andreo P. The IAEA/WHO TLD postal programme for radiotherapy hospitals. *Radiother Oncol* 2000;54:65–72.
- [10] Izewska J, Andreo P, Vatnitsky S, Shortt KR. The IAEA/WHO TLD postal dose quality audits for radiotherapy: a perspective of dosimetry practices at hospitals in developing countries. *Radiother Oncol* 2003;69:91–7.
- [11] Izewska J, Georg D, Bera P, Thwaites D, Arif M, Saravi M, et al. A methodology for TLD postal dosimetry audit of high-energy radiotherapy photon beams in non-reference conditions. *Radiother Oncol* 2007;84:67–74.
- [12] Kirby TH, Hanson WF, Johnston DA. Uncertainty analysis of absorbed dose calculations from thermoluminescence dosimeters. *Med Phys* 1992;19:1427–33.
- [13] Mobit PN, Mayles P, Nahum AE. The quality dependence of LiF TLD in megavoltage photon beams: Monte Carlo simulation and experiments. *Phys Med Biol* 1996;41:387–98.
- [14] National Institute of Standards and Technology (NIST). Tables of X-ray mass attenuation coefficients and mass energy-absorption coefficients from 1 keV to 20 MeV for elements Z = 1 to 92 and 48 additional substances of dosimetric interest. NISTIR 5632 (Version 1.4); 2004.
- [15] Piesch E, Burghardt B, Vilgis M. Photoluminescence dosimetry: progress and present state of art. *Radiat Prot Dosim* 1990;33:215–26.
- [16] Shimbo M, Nishio T, Ooyama M, et al. Report of the off-site dosimetry. *Jpn J Med Phys* 2003;23:25–6.
- [17] Tsuda M. A few remarks on photoluminescence dosimetry with high energy X-rays. *Jpn J Med* 2000;20:131–9.

Clinical Trial Note

Accelerated Fractionation versus Conventional Fractionation Radiation Therapy for Glottic Cancer of T1-2N0M0 Phase III Study: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 0701)

Kenichi Nakamura¹, Takeshi Kodaira², Naoto Shikama³, Yoshikazu Kagami⁴, Satoshi Ishikura¹, Taro Shibata¹ and Masahiro Hiraoka⁵

¹Clinical Trials and Practice Support Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo, ²Department of Radiation Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, ³Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine, Nagano, ⁴Radiation Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo and ⁵Department of Radiation Oncology and Image-applied Therapy, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

Received December 11, 2007; accepted March 1, 2008; published online April 3, 2008

A randomized Phase III study was started in Japan to demonstrate the non-inferiority of survival of accelerated fractionation radiation therapy (2.4 Gy/fr) with conventional fractionation radiation therapy (2 Gy/fr) in patients with T1-2N0M0 glottic cancer. This study began in September 2007, and a total of 360 patients will be accrued from 22 institutions within 4 years. The primary endpoint is 3-year progression-free survival (PFS). The secondary endpoints are overall survival, local progression-free survival, disease-free survival, survival with preserved voice function, complete response rate, proportion of treatment completion and adverse events.

Key words: laryngeal neoplasms – radiotherapy – dose fractionation – clinical trials – phase III

INTRODUCTION

Accelerated fractionation radiation therapy has considerable benefits in terms of treatment duration and cost compared with conventional fractionation methods. In addition, some reports suggest that increased single radiation dose and shortened treatment time may improve local control (1–7). However, no multi-institutional randomized study has been conducted to show that accelerated fractionation is equivalent to conventional fractionation in terms of efficacy and safety for early glottic cancer. Various types of fractionation methods are performed in clinical practice, and according to the guidelines of the Head and Neck Cancer Disease Site Group in Canada, an optimal fractionation protocol has not yet been established (8). We therefore designed a study, which investigates whether accelerated fractionation radiotherapy is suitable for T1-2N0M0 glottic cancer in terms of survival, feasibility, voice function and safety.

The Protocol Review Committee of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) approved the protocol in August

2007 and the study was activated in September 2007. This trial was registered at the UMIN Clinical Trials Registry as UMIN000000819 [<http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>].

PROTOCOL DIGEST OF THE JCOG 0701

PURPOSE

The aim of this study is to demonstrate the non-inferiority of the efficacy of accelerated fractionation radiation therapy (2.4 Gy/fr) with conventional fractionation radiation therapy (2 Gy/fr) in patients with T1-2N0M0 (UICC/TNM, 6th edition) glottic squamous cell carcinoma.

STUDY SETTING

A multi-institutional randomized Phase III study.

RESOURCES

Grants-in-Aid for Cancer Research (17-17, 16-12, 17S-5) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

For reprints and all correspondence: Takeshi Kodaira, Department of Radiation Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya, 464-8681, Japan. E-mail: 109103@aichr-cs.jp

ENDPOINTS

The primary endpoint is the 3-year progression-free survival (PFS) proportion in all eligible patients. PFS is defined as days from randomization to first evidence of local progression, distant metastasis or death from any cause. In patients alive without events, PFS will be censored at the last visit. The secondary endpoints are overall survival, local progression-free survival, disease-free survival, survival with preserved voice function, complete response rate, proportion of treatment completion and adverse events.

Overall survival is defined as days from randomization to death from any cause. Local progression-free survival consists of time free from local disease progression or death from any cause, while disease-free survival is defined as duration free of local progression, distant metastasis, secondary cancer or death from any cause. Survival with preserved voice function is defined as days from randomization to first evidence of death from any cause or appearance of voice changes of Grade 3 or more as diagnosed by the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE v3.0). The proportion of treatment completion denotes the percentage of patients whose treatment is completed within the recommended length of time: 51 days for T1 and 53 days for T2 in the conventional radiation arm, and 39 days for T1 and 43 days for T2 in the accelerated radiation arm.

ELIGIBILITY CRITERIA

INCLUSION CRITERIA

For inclusion in the study, the patient must fulfill each of the following criteria: (i) primary tumor site lies within the vocal cords; (ii) the tumor consists of histologically proven squamous cell carcinoma; (iii) the extent of the primary tumor is evaluated as T1 or T2 without impaired cord mobility; (iv) the tumor is clinically staged as N0/M0; (v) radiation therapy can be completed within the recommended duration without interruption due to national holidays; (vi) age between 20 and 80 years; (vii) ECOG performance status of 0 or 1; (viii) no prior surgery or radiation therapy of the larynx; (ix) no prior chemotherapy for any malignancies within 5 years; (x) sufficient organ function; (xi) completed written informed consent.

EXCLUSION CRITERIA

Patients are excluded if they meet any of the following criteria: (i) active bacterial or fungous infection; (ii) simultaneous or metachronous (within 5 years) double cancers; (iii) women during pregnancy or breast-feeding; (iv) psychosis; (v) treatment with systemic steroids; (vi) history of collagen disease except for rheumatism; (vii) insulin-dependent or poorly controlled diabetes mellitus; (viii) poorly controlled hypertension; (ix) history of severe heart disease,

heart failure; (x) myocardial infarction or angina pectoris within the past 6 months.

RANDOMIZATION

After the confirmation of the inclusion and exclusion criteria by telephone or fax to the JCOG Data Center, the patients are randomized to either conventional radiation arm or accelerated radiation arm, by the minimization method of balancing the arms according to T factor (T1/T2 by UICC/TNM, 6th edition) and institution.

TREATMENT METHOD

In conventional radiation arm, conventional fractionation radiotherapy with 2 Gy/fr (1 fr/day and 5 fr/week) is performed 33 times for a total dose of 66 Gy in patients with T1 disease, and 35 times for a total dose of 70 Gy in patients with T2 disease. Irradiation twice daily is permitted, but the maximum number of irradiation sessions per week is limited to five. It is recommended that treatment using the conventional fractionation method is completed within 51 days for T1 disease and 53 days for T2 disease.

In accelerated radiation arm, accelerated fractionation radiotherapy with 2.4 Gy (1 fr/day and 5 fr/week) is delivered 25 times for a total dose of 60 Gy in patients with T1 disease, and 27 times for a total dose of 64.8 Gy in patients with T2 disease. Twice-daily irradiation is prohibited, as is irradiation six or more times per week. Recommended duration of accelerated fractionation radiotherapy is 39 days for T1 disease and 43 days for T2 disease.

In both study arms, the gross tumor volume (GTV) is defined as the GTV of the primary tumor. The clinical target volume (CTV) in T1 disease is the entirety of the vocal cords, while the CTV in T2 disease includes a 1-cm margin surrounding the tumor in addition to the vocal cords. The planning target volume (PTV) is defined as the CTV plus a margin of 0.5-1 cm in the craniocaudal direction and 0.5 cm in the posterioanterior direction.

FOLLOW-UP

All enrolled patients are followed-up at least every 6 weeks for the first 6 months and then every 3 months for a duration of 3 years. Laryngeal fiberoptic and cervical lymph node exploration by manipulation are carried out at each visit.

STUDY DESIGN AND STATISTICAL METHOD

This trial is designed to demonstrate that accelerated fractionation radiation therapy is not inferior to the conventional fractionation method in terms of 3-year PFS. If the non-inferiority of accelerated radiation arm is verified, the accelerated fractionation method will be the preferred treatment.