

APPENDIX B

Surgically involved mediastinal nodes	LN stations to be included in the CTV
1-2R	1-2R, 4R, 7, 10R Maximal upper limit: 1 cm above sternal notch but homolateral subclavicular node station may be treated if needed Maximal lower limit: 4 cm below the carina*
1-2L	1-2L, 4L, 7, 10L Maximal upper limit: 1 cm above the sternal notch but homolateral subclavicular node station may be treated if needed Maximal lower limit: 4 cm below the carina*
3 (Right-sided tumor)	3, 4R, 7, 10R Maximal upper limit: 1 cm above the sternal notch Maximal lower limit: 4 cm below the carina*
3 (Left-sided tumor)	3, 4L, 7, 10L Maximal upper limit: 1 cm above the sternal notch Maximal lower limit: 4 cm below the carina*
4R	2R, 4R, 7, 10R Maximal upper limit: sternal notch Maximal lower limit: 4 cm below the carina*
4L	2L, 4L, 7, 10L Maximal upper limit: sternal notch Maximal lower limit: 4 cm below the carina*
5	2L, 4L, 5, 6, 7 Maximal upper limit: top of aortic arch Maximal lower limit: 4 cm below the carina*
6	2L, 4L, 5, 6, 7 Maximal upper limit: sternal notch Maximal lower limit: 4 cm below the carina*
7 (Right-sided tumor)	4R, Maximal upper limit: top of aortic arch Maximal lower limit: 5 cm below the carina*
7 (Left-sided tumor)	4L, 5, 6, 7 Maximal upper limit: top of aortic arch Maximal lower limit: 5 cm below the carina*
8 (Right-sided tumor)	4R, 7, 8 Maximal upper limit: top of aortic arch The lower limit should be the gastroesophageal junction
8 (Left-sided tumor)	4L, 5, 6, 7, 8 Maximal upper limit: top of aortic arch The lower limit should be the gastroesophageal junction

Abbreviations: LN = lymph node; CTV = clinical target volume.

* Unless other nodes are involved.

Quality Assurance in the Prospective Multi-institutional Trial on Definitive Radiotherapy Using High-dose-rate Intracavitary Brachytherapy for Uterine Cervical Cancer: The Individual Case Review

Takafumi Toita¹, Masahiko Oguchi², Tatsuya Ohno³, Shingo Kato⁴, Yuzuru Niibe⁵, Takeshi Kodaira⁶, Tomoko Kazumoto⁷, Masaaki Kataoka⁸, Naoto Shikama⁹, Masahiro Kenjo¹⁰, Teruki Teshima¹¹ and Yoshikazu Kagami¹²

¹Department of Radiology, Graduate School of Medical Science, University of the Ryukyus, Okinawa, ²Department of Radiation Oncology, Cancer Institute Hospital, Tokyo, ³Gunma University Heavy Ion Medical Center, Maebashi, ⁴Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, ⁵Department of Radiology, School of Medicine, Kitasato University, Kanagawa, ⁶Department of Radiation Oncology, Aichi Cancer Center, Nagoya, ⁷Department of Radiology, Saitama Cancer Center, Saitama, ⁸Department of Radiology, National Shikoku Cancer Center, Ehime, ⁹Department of Radiation Oncology, St Luke's International Hospital, Tokyo, ¹⁰Department of Radiation Oncology, Graduate School of Medical Science, Hiroshima University, Hiroshima, ¹¹Department of Medical Physics and Engineering, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka and ¹²Radiation Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Received July 14, 2009; accepted July 28, 2009; published online October 7, 2009

Objective: To assess compliance with the radiotherapy protocol of a multi-institutional prospective study (JAROG0401/JROSG04-2), which investigated the efficacy and toxicity of definitive radiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy (HDR-ICBT) for early-stage uterine cervical cancer patients.

Methods: Individual case reviews (ICRs) were performed on all 60 study participants. Radiotherapy data were submitted to the quality assurance (QA) committee, which performed ICRs on 16 QA items according to previously selected criteria. The items focused on quality of external beam radiotherapy (EBRT), HDR-ICBT and both. Each item was determined to be either acceptable or a deviation. The QA committee performed ICR three times as planned, two during the patient accrual and the final one just after the final patient accrued. The QA results of the first and second reviews were reported back to the investigators after each ICR.

Results: In 40 cases (67%), all 16 QA items were classified as acceptable. One deviation was found in 16 cases, two deviations were identified in 3 cases and three deviations were noted in 1 case. The most frequently observed deviation was missing the rules for determining point A (10 cases). The items described by quantitative values, such as prescribed doses, certain time intervals and overall treatment time, were well followed. The proportion of deviations gradually decreased during the ICR process.

Conclusions: The present ICR demonstrated the favorable radiotherapy compliance with the JAROG0401/JROSG04-2 protocol. The QA process using ICRs can potentially be used to improve the quality of radiotherapy, including HDR-ICBT in the multi-institutional prospective studies for cervical cancer.

Key words: cervical cancer – radiotherapy – quality assurance – clinical trial

For reprints and all correspondence: Takafumi Toita, Department of Radiology, Graduate School of Medical Science, University of the Ryukyus, 207 Uehara, Nishihara-cho, Okinawa 903-0215, Japan. E-mail: b983255@med.u-ryukyu.ac.jp

INTRODUCTION

Standard definitive radiotherapy for uterine cervical cancer consists of whole pelvic external beam radiotherapy (EBRT) and intracavitary brachytherapy (ICBT). Several randomized controlled trials (RCTs) have demonstrated that high-dose-rate ICBT (HDR-ICBT) has equivalent safety and efficacy to low-dose-rate ICBT (LDR-ICBT) (1,2). HDR-ICBT has been popular in most Asian and European countries for several decades, and its use has gradually increased in the USA in recent years (3,4).

Despite the widespread use of HDR-ICBT, the optimal schedule (e.g. total dose and fractions in combination with EBRT) has not been standardized globally. A substantial difference in total dose has been observed between Japan and the USA (3–5): total radiation doses used in Japan are approximately one-third lower than those given in the USA, both in clinical practice (3–5) and as published in national guidelines (5,6). Several Japanese investigators have demonstrated comparable clinical outcomes (7) to those of series performed in the USA, which consisted of patients treated with LDR-ICBT (8). This suggests that Japanese schedules that include lower radiation doses can be used to achieve local control rates equivalent to those produced using US schedules. However, the majority of these data are from retrospective analysis; thus, we considered it imperative to conduct multi-institutional prospective trials to assess the efficacy and toxicity of the Japanese radiotherapy schedules in patients with uterine cervical cancer. We initiated our first trial (JAROG0401/JROSG04-2) for early-stage cervical cancer patients in 2004.

Large clinical study groups in Europe and the USA, such as the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Gynecologic Oncology Group (GOG) and Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), have established well-organized radiotherapy quality assurance (QA) program (9,10). Recently, radiotherapy QA processes have also been investigated by Japanese clinical study groups (11–13). To maintain consistency in radiotherapy quality, radiotherapy parameters were carefully considered throughout the protocol development process of our trial. Additionally, individual case reviews (ICRs) were planned primarily to evaluate protocol compliance with respect to several important radiotherapy parameters, particularly for HDR-ICBT. This manuscript describes our initial experience using ICR in our prospective multi-institutional trial (JAROG0401/JROSG04-2) for cervical cancer to assess compliance with the radiotherapy protocol.

PATIENTS AND METHODS

SUMMARY OF JAROG0401/JROSG04-2

This multi-institutional prospective study was designed to evaluate toxicity and efficacy of definitive radiotherapy using the Japanese standard schedule/dose for patients with Stage I

or II cervical cancer (Table 1). From September 2004 to July 2007, the planned numbers of 60 patients were successfully accrued into this study from 13 institutions. The present QA study includes data from these 60 patients.

ICR SUMMARY

The QA committee included radiation oncologists from participating and non-participating institutions. Participating institutions were requested to submit treatment data for all treated patients. Table 2 describes the submitted materials and items. Radiotherapy records describing treatment parameters were submitted as hard copies, whereas other radiological data and figures (e.g. dose distributions) were collected as digital data formatted on CD-ROMs. The QA committee performed ICRs on 16 QA items according to previously selected criteria (Table 3). The items focused on quality of EBRT, HDR-ICBT or both. Each item was determined to be acceptable or a deviation. QA committee meetings were conducted for three times to complete the ICR. The first meeting was held in February 2006 to evaluate the first 15 cases, the second occurred in December 2006 for the next 20 cases and the third was held in October 2007 for

Table 1. Summary of JAROG0401/JROSG04-2

Purpose: To assess the efficacy and toxicity of definitive radiotherapy with HDR-ICBT using the Japanese standard schedule for patients with early-stage uterine cervical cancer

Eligible patients

1. Histologically conformed invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix
2. FIGO Stage Ib1, IIa, IIb
3. Tumor diameter <40 mm assessed by MRI (T2WI)
4. Without enlarged pelvic or para-aortic lymph nodes (<10 mm shortest diameter)
5. Age 20–80 years
6. PS (Zubrod) 0–2

Treatment

External beam radiotherapy (EBRT)

Whole pelvis: 20 Gy/10 fr

Whole pelvis with midline block: 30 Gy/15 fr (should be treated through AP–PA portals)

HDR-ICBT

24 Gy/4 fr at point A

⇒ Total BED = 62 Gy₁₀ (at point A)

Endpoints

Primary: 2-year pelvic disease progression-free survival

Secondary: adverse events (acute/late), 2-year overall survival, 2-year cause-specific survival, 2-year disease-free survival, site of failure

Planned sample size: 60

HDR-ICBT, high-dose-rate intracavitary brachytherapy; MRI, magnetic resonance imaging; PS, performance status; AP, anterior-posterior; PA, posterior-anterior; BED, biologically effective dose.

the remaining 25 cases. The QA results for the first and second reviews were reported to the participating investigators immediately after each meeting. Prior to the meetings, the principal investigator of this trial (T.T.) performed a preliminary evaluation of each of them. The preliminary evaluation was checked and approved by other committee

members at the meeting. All graphical data (i.e. simulation X-ray, linacgraphy and dose distributions) were viewed and reviewed by the committee members at the meeting. For cases in which the ICR could not be conducted due to absence or inadequacy of the materials, the committee requested that the participating institutions submit the missing materials, and subsequently evaluated these cases at the next meeting.

Table 2. Data required for ICR submission

Pre-treatment pelvic MRI (T2WI)
External beam radiotherapy
Treatment chart (beam energy, SAD, field projection, field size, MU and daily treatment records)
Simulation films or digitally reconstructed radiographs
Verification portal films or EPIDs
Isodose distributions (central axis)
HDR-ICBT
Treatment chart for all insertions (activity, dwell times, dwell positions and point doses)
AP and lateral orthogonal films for all insertions
AP and lateral isodose distributions for all insertions

ICR, individual case review; SAD, source-axis distance; MU, monitor unit; EPID, electronic portal imaging device.

Table 3. Radiotherapy ICR items and criteria

Items	Evaluation	
	Deviation	Acceptable
1) Time interval from patient entry to start of treatment	≥8 days	≤7 days
2) EBRT beam energy	<6 MV	≥6 MV
3) Prescribed EBRT daily fraction dose	Other	2 Gy
4) Prescribed EBRT total dose	Other	50 Gy
5) Planned EBRT target volume	No	Yes
6) EBRT dose homogeneity in PTV ^a	<95% or >107%	95–107%
7) Timing of MB set-up	Other	20 Gy
8) MB set-up position and shape	Other	Prescribed shape and position ^b
9) All ports were treated each day	No ^c	Yes
10) Divergence between simulation films and verification films	>5 mm	≤5 mm
11) Interval between EBRT 20 Gy administration and HDR-ICBT start	≥10 days	<9 days
12) Single point A dose of HDR-ICBT (prescribed)	Other	6 Gy
13) Total point A dose of HDR-ICBT (prescribed)	Other	24 Gy
14) Point A determination protocol compliance ^d	No	Yes
15) Dose calculation of organs at risk (ICRU 38)	No	Yes
16) Overall treatment time	>8 weeks	<8 weeks

PTV, planning target volume; MB, midline block.

^aCentral axis plane.

^b3–4 cm width and whole length from cranial to caudal borders of the field.

^cCounted as a violation.

^dTwo rules were developed for point A definition.

RESULTS

(1) Review summary

ICR results are shown in Table 4. In 40 cases (67%), all 16 QA items were evaluated as acceptable. A total of one deviation was found in 16 cases, two were identified in 3 cases and three were noted in 1 case. The ratio of patients with deviations gradually decreased with each consecutive QA committee meeting; 6/15 (40%) in the first meeting, 7/20 (35%) in the second meeting and 6/25 (14%) in the third meeting.

(2) Evaluation details for each item

(a) Time interval from patient entry to start of treatment

One case was determined to be a deviation because treatment was initiated ≥14 days after study entry. Median interval was 4 days with a range of 0–7 days.

Table 4. Radiotherapy ICR summary

Items	Evaluation	
	Deviation	Acceptable
1) Time interval from patient entry to start of treatment	1	59
2) EBRT beam energy	0	60
3) Prescribed EBRT daily fraction dose	0	60
4) Prescribed EBRT total dose	0	60
5) Planned EBRT target volume	1	59
6) EBRT dose homogeneity in PTV ^a	1	59
7) Timing of MB set-up	0	60
8) MB set-up position and shape	1	59
9) All ports were treated each day	0	60
10) Divergence between simulation films and verification films	6	54
11) Interval between EBRT 20 Gy administration and HDR-ICBT start	1	59
12) Single point A dose of HDR-ICBT (prescribed)	1	59
13) Total point A dose of HDR-ICBT (prescribed)	1	59
14) Point A determination protocol compliance	10	50
15) Dose calculation of organs at risk (ICRU 38)	3	57
16) Overall treatment time	0	60

^aCentral axis plane.

(b) EBRT beam energy

No deviations were observed. A total of 41 cases received 10 MV X-rays, 2 received 15 MV, 16 received 18 MV and 1 received 20 MV.

(c) EBRT dose (daily fraction and total dose)

All cases were treated according to protocol and were thus determined to be acceptable.

(d) Planned EBRT target volume

One case was determined to be a deviation, as lateral field shaping was evaluated inappropriately because the external iliac node region was partially missed.

(e) EBRT dose homogeneity (central plane)

Two-dimensional (2D) dose homogeneity evaluation was performed on the axis of the field isocentre. One deviation occurred because 108% of the dose area was observed within the external iliac node region.

(f) Midline block (MB) (set-up position, shape and timing)

One case was classified as a deviation, because MB set-up did not follow the protocol (the MB was not properly positioned from the cranial to caudal border of the field). The width of the MB was confirmed to be 3 cm in 31 cases and 4 cm in 29 cases; these met protocol criteria. A custom block was used in 15 cases, and multi-leaf collimators were utilized in the remaining 45 cases. Timing of MB insertion was appropriate in all cases.

(g) EBRT treatment ports

Thirty-six cases were treated through antero-posterior portals, and a four-box field technique was used in the remaining 24 cases. All cases were treated all ports a day and were determined to be acceptable.

(h) Geographic divergence between simulation and verification films (linacography or EPID)

Divergence ≥ 5 mm was observed in six cases, which were therefore judged to be deviations.

(i) Timing of the first HDR-ICBT

In one case, the first HDR-ICBT session was performed 11 days after delivery of EBRT 20 Gy; this case was therefore classified as a deviation. All other cases fulfilled the protocol criteria (median interval, 7 days).

(j) HDR-ICBT dose (fraction dose and total dose at point A)

One case received a reduced prescribed point A dose (5.85 Gy) during the first HDR-ICBT session, because the calculated rectal dose exceeded the dose constraint of the rectum (within 110% of the point A dose). Consequently, the resulting total HDR-ICBT dose at point A was 23.8 Gy. Although this case was counted as a deviation, it was considered to be a 'clinically reasonable deviation'.

(k) Point A determination for HDR-ICBT

Physicians were required to use one of the following rules for determining point A according to the geography between ovoid applicators and the external os (Fig. 1).

(i) Within two existing point A's (i.e. on the left and right sides), a point that indicates a lower dose is to be selected as the 'prescribed point A'.

(ii) Basically, a point at the external os (usually equivalent to the position of the tandem flange) would be selected as the geographic origin of point A. In cases in which the external os is located caudally to the cranial ovoid applicator

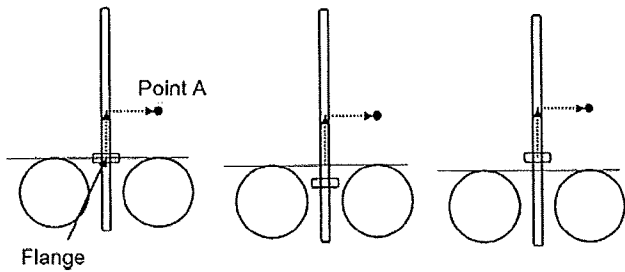


Figure 1. Point A definitions according to the geography between ovoid applicators and the external os.

surface, the vaginal vault level should be selected as the origin to the point A.

Treatment of 50 patients followed these rules for all four HDR-ICBT sessions. In eight cases (26 sessions), the first rule was violated: for six cases (21 sessions), the mean dose of the two point A's was applied as the 'prescribed point A' dose instead of the lower dose and for the other two cases (5 sessions), a point that indicated a higher dose was selected as the 'prescribed point A'. Treatment of three patients (7 sessions) violated the second rule described above.

(l) Dose calculation for organs at risk (ICRU 38)

Rectal and bladder doses were calculated appropriately according to the ICRU 38 method in all sessions in all cases. However, in three cases (7 sessions), the vaginal surface dose was not calculated.

(m) Overall treatment time

Overall treatment time ranged from 38 to 55 days (median, 43 days); no deviations were observed.

(3) HDR-ICBT parameters other than 16 QA items evaluated

Other important parameters on HDR-ICBT are shown in Table 5.

DISCUSSION

We performed an ICR of radiotherapy compliance in our first prospective clinical trial of definitive radiotherapy using HDR-ICBT for early-stage uterine cervical cancer (JAROG0401/JROSG04-2). The ICR discussed herein revealed the favorable radiotherapy protocol compliance.

Dose is one of the most important parameters for successful radiotherapy. In the present ICR, we evaluated doses as prescribed values at the reference points that were recorded on treatment charts. As a result, no deviations were observed with respect to EBRT, and deviation occurred in one case on HDR-ICBT. This suggests that protocol compliance was excellent with respect to prescribed doses. In their report, on radiotherapy compliance in the RCT GOG165, which compared the outcome of protracted venous infusion of fluorouracil with standard weekly cisplatin and concurrent radiotherapy for locally advanced uterine cervical cancer, Lanciano et al. (14) demonstrated that major variation (if the dose was $\pm 11-20\%$ than the prescribed protocol dose) was

Table 5. Additional important HDR-ICBT parameters

Parameters	No. of patients
Machines	
MicroSelectron-HDR	45
Buchlar Fact	12
VariSource	3
Applicators	
Selectron standard	45
Henschke	14
Other ^a	1
Vaginal cylinder	0
Dwell pattern	
Manchester	53
Other	7

^aGann-ken type (domestic non-rigid applicator).

observed in 5% of the cases treated with HDR-ICBT. In the GOG165 study, credentialing of both institutions and treating physicians in HDR-ICBT was encouraged prior to trial participation. In reporting the frequency of protocol deviations in certified versus non-certified institutions, Lowenstein et al. (15) demonstrated that deviation occurred less frequently in institutions with credentialing compared with those that did not. Their credentialing procedure required administration of QA method descriptions on source strength and positioning verification. Ibbott et al. (16) reported QA results for a Phase I/II study in which breast cancer patients received adjuvant HDR interstitial brachytherapy. Prior to study participation, appropriate questionnaire responses and data administration of benchmark cases were required. They concluded that this QA procedure led to the achievement of high-quality brachytherapy (16). The number of deviations consecutively decreased during our QA process. We consider that this may have been a positive consequence of feedback to study participants. Poortmans et al. (17) reported a similar observation in a multi-institutional randomized EORTC breast cancer. We are planning implementation of additional QA procedures, such as credentialing and benchmark case administration, to further enhance the quality of HDR-ICBT in future trials.

Use of HDR-ICBT for cervical cancer is associated with potential dose variation to central tumor due to the methods used for point A determination. In patients with deep vaginal vaults, the external os may be located caudally to the cranial surface of the ovoid applicators. In this situation, a central cervical tumor would receive a lower dose than intended when the external os is adopted as an origin of point A determination. Previous and current RTOG and GOG studies have adopted a single method for determining point A, for which the origin is the external os. In our study (JAROG0401/JROSG04-2), two

methods were used for point A determination based on the relative positions of the ovoid applicators and the external os (which is usually in the same position as the flange of the tandem applicator). This concept is based on a combination of the original Manchester system and the arrangement proposed by Tod and Meredith (18,19). We believe that this method enables sufficient dose delivery for every case, including cases with deep vaginal vaults. The present ICR indicated that treatment of 17% of the cases involved protocol deviation with respect to point A determination. However, we believe that most cases received constant dose delivery from HDR-ICBT, allowing dose–response analysis to be performed properly in our prospective study.

A methodological limitation of our present ICR on HDR-ICBT doses was the lack of recalculation performed independently by the QA committee. The GOG165 QA process included not only a review of patient records and films but also an independent recalculation of dose for all HDR-ICBT sessions performed at the Radiological Physics Center (RPC) (15).

In our ICR, the planning target volume of EBRT was evaluated just visually based on the 2D position relative to bony structures, since the description for field arrangement in the protocol was based on the bony structures. One case in whom the clinical target volume (CTV) was determined by the 3D CT-based contouring was determined to be a deviation. In light of the current status of EBRT planning, the QA process applied in the present ICR appears to be outdated. Recently, the use of 3D treatment planning based on target delineation on multiple cross-sectional images has increased in clinical practice. In the QA process prescribed here, dose distribution evaluation was performed only on a single slice of the target volume at the level of isocentre. 3D dose volume analysis should also be encouraged. We are now preparing a consensus-based CTV delineation guideline for both future clinical trials and routine clinical practice in cervical cancer (20).

In conclusion, our first ICR demonstrated favorable compliance to the radiotherapy protocol in a multi-institutional prospective study (JAROG0401/JROSG04-2). On the basis of these results, we expect that the clinical results of this study can be evaluated scientifically. In future trials, we must implement additional QA processes, such as credentialing that includes benchmark case evaluation and independent dose recalculation for HDR-ICBT. Furthermore, an updated protocol description about certain radiotherapy parameters that could be used to meet 3D treatment era standards is highly encouraged.

Acknowledgements

The authors appreciated the helpful assistance provided by Ms Y. Asazawa.

Funding

This study was supported by the following grants: Ministry of Health, Labor and Welfare (Grant-in-Aid for Cancer Research nos. 16-12, 17-18 and 20-5), and the Japan Society for the Promotion of Sciences (nos. 16591214, 18591387 and 21591614).

Conflict of interest statement

None declared.

References

1. Teshima T, Inoue To, Ikeda H, Miyata Y, Nishiyama K, Inoue Ta, et al. High-dose rate and low-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. Final results of Osaka University Hospital. *Cancer* 1993;72:2409–14.
2. Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, Nagakura H, Shido M, Someya M, et al. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. A randomized trial. *Cancer* 2002;94:117–24.
3. Eifel PJ, Moughan J, Erickson B, Iarocci T, Grant D, Owen J. Patterns of radiotherapy practice for patients with carcinoma of the uterine cervix: a patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1144–53.
4. Erickson B, Eifel P, Moughan J, Rownd J, Iarocci T, Owen J. Patterns of brachytherapy practice for patients with carcinoma of the cervix (1996–1999): a patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1083–92.
5. Toita T, Kodaira T, Shinoda A, Uno T, Akino Y, Mitsumori M, et al. Patterns of radiotherapy practice for patients with cervical cancer (1999–2001): patterns of care study in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:788–94.
6. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:201–11.
7. Nakano T, Kato S, Ohno T, Tsujii H, Sato S, Fukuhisa K, et al. Long-term results of high-dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 2005;103:92–101.
8. Perez CA, Kavanagh BD. Uterine cervix. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008;1532–609.
9. Kouloulas 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.
10. 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. *Radiation Oncol* 1995;36:9–14.
11. Hiraoka M, Ishikura S. A Japan clinical oncology group trial for stereotactic body radiation therapy of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(7 Suppl 3):S115–7.
12. Isobe K, Kagami Y, Higuchi K, Kodaira T, Hasegawa M, Shikama N, et al. Initial experience with the quality assurance program of radiation therapy on behalf of Japan Radiation Oncology Group (JAROG). *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:135–9.
13. Shikama N, Oguchi M, Isobe K, Nakamura K, Tamaki Y, Hasegawa M, et al. Quality assurance of radiotherapy in a clinical trial for lymphoma: individual case review. *Anticancer Res* 2007;27:2621–5.
14. Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, Parham G, Lucci JA, 3rd, Moore DH, et al. Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2003;21:2829–35.

15. Lowenstein JR, Roll J, Hanson WF, Davis DS, Lanciano R, Calkins AR, et al. Radiotherapy quality assurance of gynecologic oncology group (GOG) protocol 165, a cooperative group study of carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(S1):283.
16. Ibbott GS, Hanson WF, O'Meara E, Kuske RR, Arthur D, Rabinovitch R, et al. Dose specification and quality assurance of radiation therapy oncology group protocol 95-17; a cooperative group study of iridium-192 breast implants as sole therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1572-8.
17. Poortmans PM, Ataman F, Davis JB, Bartelink H, Horiot JC, Pierart M, et al. Quality assurance in the EORTC phase III randomised 'boost vs. no boost' trial for breast conserving therapy: comparison of the results of two individual case reviews performed early and late during the accrual period. *Radiother Oncol* 2005;76:278-84.
18. Tod M, Meredith W. A dosage system for use in the treatment of cancer of the uterine cervix. *Br J Radiol* 1938;11:809-24.
19. Tod M, Meredith W. Treatment of cancer of the cervix uteri- a revised 'Manchester method'. *Br J Radiol* 1953;26:252-7.
20. Small W, Jr, Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, et al. Consensus guideline for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:428-34.

◆ 連載 ◆ 最先端放射線治療のキーワード < 第 3 回 >

IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy)

幡野 和男¹⁾

1) 千葉県がんセンター放射線治療部

Key words : IMRT, Inverse Plan, QOL

I. IMRT の定義

日本放射線腫瘍学会 (JASTRO) では, IMRT を次のように定義している。すなわち IMRT とは, 3次元原体照射 (3DCRT) の進化形であり, 逆方向治療計画 (インバースプラン) に基づき, 空間的, 時間的に不均一な放射線強度を持つビームを多方向から照射することにより, 病巣部に最適な線量分布を得る放射線治療法である。

II. IMRT の原理

原理を理解しやすいように単純に前立腺癌症例において3次元原体照射との違いを説明する。まず, 3次元原体照射であるが, 原体照射の原体とは形を合わせこむという意味がある。すなわち, 不整形である腫瘍を3次元的に狙っていくと, それぞれの Beam' eye view (BEV: 照射方向から見た照射野の形状) では違う形, 大きさになる。これに沿った照射野形状で照射するのが原体照射である。しかし, 原体照射では照射野内の線量強度は均一であるため, 複雑な腫瘍形状に一致した線量分布を得ることは困難である (図 1a)。これに対し, IMRT では基本は原体照射であるため照射野形状を合わせこむことは同様であるが, それだけでなく, 照射野内の線量強度を変化させながら照射していくことになる。図 1b に示すように, 正面からの照射においては照射ビームの中央に膀胱, 直腸という, あまり多くの線量を照射したくない臓器 (危険臓器: OAR) があるため, この方向からの照射では中央部分の線量を減少させるように強度変調をかけ, その

他の斜め方向からの照射では左右に危険臓器が外れてくるため, 逆に中央部分の線量を増加させて照射する。これにより前立腺, 精嚢に多くの線量を照射し, 膀胱, 直腸への線量を極力減少させることが可能となる。線量強度を変化させる道具としてマルチリーフコリメータ (MLC) が主として用いられる。これは幅 5 mm~10 mm のタングステンでできた板状の遮蔽物であり, カメラで言えば絞りと同様な働きをしている。これが高速で左右に出入りを繰り返すことにより, 遮蔽された部位の線量は減少し, 遮蔽される時間が短い部位へは多くの線量が照射されるという原理である。

この MLC をどのように移動させることにより適切な線量強度を作成できるのかを計算する際に用いられる計算法が Inverse Plan である。照射したい条件 (腫瘍の最大, 最低線量, 正常組織の許容線量およびその容積など) をもとにその条件を満たすように最適な照射線量およびそれを作り出す線量強度を計算していくものである。この Inverse Plan がなければ, MLC を用いた IMRT は成り立たない。Inverse Plan においてはコンピュータに十分に照射が必要な範囲と避けるべき範囲を明確に指示することが重要となる。

III. IMRT の手法

従来型 MLC を用いた方法, バイナリーMLC を用いた方法 (トモセラピー), 物理的補償フィルターを用いた方法の大きく3種類に分類され, 従来型 MLC を用いた方法が最も多く行われている。

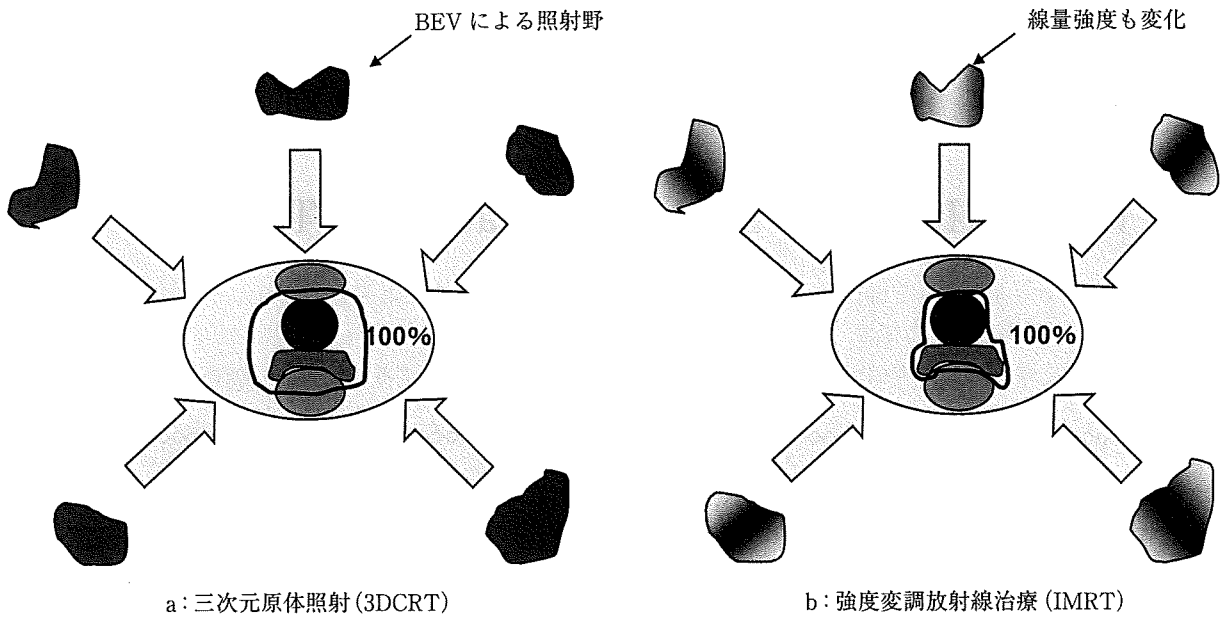


図 1

原体照射では照射野形状を合わせこむことは可能であるが、線量強度は均一なため腫瘍形状に十分に合わせこむことは困難であるが、IMRTでは、照射野形状のみでなく、照射方向によって照射したくない領域への線量強度を変化させることが可能であり、これにより腫瘍形状に沿った線量分布の作成が可能となり、腫瘍への線量確保と同時に危険臓器への線量軽減が可能となる。

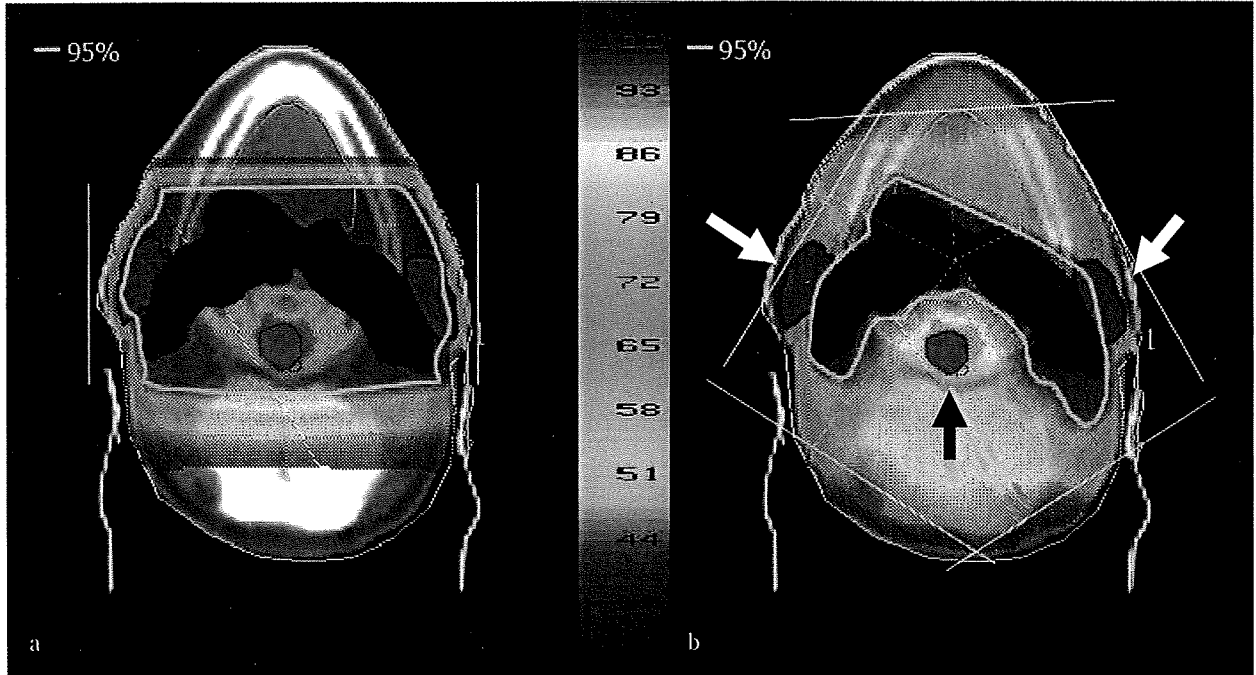


図 2

中咽頭癌における従来法 (a) と IMRT (b) による線量分布の違い。従来法では腫瘍だけでなく、両側耳下腺、脊髄が95%線量域に含まれてしまうがIMRTでは耳下腺 (白矢印)、脊髄 (黒矢印) はほぼ50~60%線量域まで低下する。

IV. IMRT の利点と問題点

IMRT の利点は一言で言えば腫瘍組織への高線量照射と周囲正常組織への低線量照射という、相反する条件を同時に満たすことが可能なことである。これまでの放射線治療では腫瘍制御を得るために、正常組織の障害については目をつぶらざるを得ないことが多かった。脳腫瘍、頭頸部腫瘍では視力障害、唾液分泌障害、聴力障害など、前立腺癌においては膀胱、直腸からの出血など治療後の患者の QOL を低下させる可能性があっても局所制御優先であった。しかし、IMRT により完全とはいえないまでもこうした危険臓器への照射線量の軽減が可能となり（図 2）、治療後の QOL 向上が得られるようになった。しかし、これまでの照射法に比し、手間隙かかること、QA/QC に時間を要する

こと、治療時間が長くなるための被ばく線量増加など問題点もある。臨床応用されてから 10 年以上経過し、新たな治療装置、照射法などが開発されて、これらの諸問題も改善されつつある。

V. 適 応

どの部位へも適応可能であるが、呼吸性移動の大きな肺癌、肝臓癌などへの応用は慎重である必要がある。2008 年 4 月より中枢神経系腫瘍、頭頸部腫瘍、前立腺癌に対しては保険適応となった。また、2009 年 1 月からこれら 3 領域の腫瘍以外でも先進医療として認可された。適応判断としては、通常の照射法による治療成績、有害事象などと比較し、IMRT による優位性が考えられる状況において行うべきであり、放射線腫瘍医と相談して決めていくことが重要である。

* * *

● 総論

強度変調放射線治療 (IMRT)

幡野 和男** 酒井 光弘*
 荒木 仁* 今葦倍 敏行*

要 旨

強度変調放射線治療は、正常組織へ過度の線量増加を伴わない腫瘍への線量増加が可能な照射法である。有害事象の減少などの報告が多く、さまざまな領域の腫瘍に対して臨床応用されており、中枢神経系腫瘍、頭頸部腫瘍、前立腺がんに対し保険適応となっているが、施行可能な施設はまだ限られている。今後は PET/CT などの機能画像を用いてより限局した高線量照射が可能となり、局所制御率向上および有害事象のさらなる減少が期待される。

はじめに

強度変調放射線治療 (IMRT) は、通常の高エネルギー X 線を用い、腫瘍への線量集中度を高める手法として開発された。これにより、周囲正常組織への線量増加を伴わない腫瘍への線量増加が可能となった。我が国においては 2000 年頃より 7 施設において臨床応用されるようになり、徐々に実施施設が増加し、2008 年 4 月より中枢神経系腫瘍、頭頸部腫瘍、前立腺がんに対して保険適応となった。さらに 2009 年 1 月より、これら 3 領域の腫瘍以外への臨床応用が先進医療として認可された。しかしまだまだ実施施設の分布には偏りがあり、どの施設においても実施可能

とは言えない状況である。ここでは、IMRT について総論を述べる。

IMRT の定義

日本放射線腫瘍学会 (JASTRO) では、IMRT を次のように定義している。すなわち IMRT とは、三次元原体照射 (3D-CRT) の進化形であり、逆方向治療計画 (inversed planning)¹⁾ に基づき、空間的・時間的に不均一な放射線強度を持つビームを多方向から照射することにより、病巣部に最適な線量分布を得る放射線治療法である。

IMRT の歴史

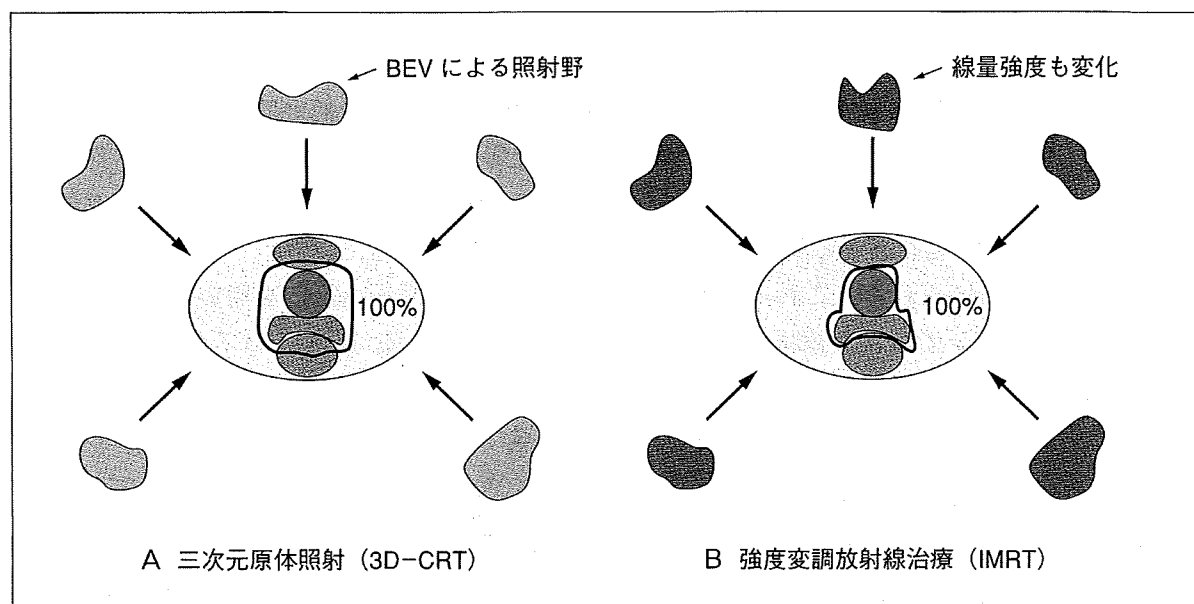
IMRT の基本的考え方として、すでに 1960 年以前に、ブロック、ウェッジ、補償フィルターなどを使用して線量分布に変化を生じさせる方法はあった。しかし、これらの方法では腫瘍形状に一致した複雑な不均一線量分布の形成は不可能であった。そして IMRT の

* 千葉県がんセンター 放射線治療部

** 同 部長

キーワード：強度変調放射線治療, Inversed planning, 分節的多段絞り強度変調放射線治療, 動的な多段絞り強度変調放射線治療, トモセラピー

図1 3D-CRT と IMRT の比較



原体照射では、照射野形状を合わせ込むことは可能であり、線量強度は均一なため腫瘍形状に十分に合わせ込むことは困難であるが、IMRTでは照射野形状のみでなく、照射方向によって照射したくない領域への線量強度を変化させることが可能であり、これにより腫瘍形状に沿った線量分布の作成が可能となり、腫瘍への線量確保と同時に危険臓器への線量軽減が可能となる。

基礎となったのは、当時、名古屋大学の高橋らによって報告された multi-leaf collimator (MLC) による原体照射と言われる手法であった²⁾。その後、三次元画像表示と線量計算の手法が始まるようになった。そして、beam's eye view (BEV: 照射方向から見た三次元画像) による臨床応用可能な三次元治療計画装置が開発されるようになり、1980年代にこれらの治療計画装置の臨床応用が広がっていった。1988年、Brahmeらにより inversed planning という概念が報告された。IMRTは、コンピューター技術の進歩・発展と、計算アルゴリズムの発達により臨床応用可能となった治療法と言える。しかし1988年以降約10年間は、線量制約 (dose constraint) による重み付けを加味した線量計算を可能とするソフトウェアは存在していなかった。1990年代中期以降、幾つかの施設において臨床応用が開始された。

IMRT の原理

原理を理解しやすいように、単純に前立腺がん症例において3D-CRTとの違いを説明する。まず3D-CRTであるが、原体照射の原体とは形を合わせ込むという意味がある。すなわち、不整形である腫瘍を三次元的にねらっていくと、それぞれのBEVでは違う形、大きさになる。これに沿った照射野形状で照射するのが原体照射である。しかし、原体照射では照射野内の線量強度は均一であるため、複雑な腫瘍形状に一致した線量分布を得ることは困難である(図1A)。これに対しIMRTでは、基本は原体照射であるため照射野形状を合わせ込むことは同様であるが、それだけでなく、照射野内の線量強度を変化させながら照射していくことになる。図1Bに示すように、正面からの照射においては照射ビームの中央に膀胱、直腸というあまり多くの線量を照射したくない臓器(危険臓器: OAR)があるため、この方向からの照射で

は中央部分の線量を減少させるように強度変調をかけ、その他の斜め方向からの照射では左右に危険臓器が外れてくるため、逆に中央部分の線量を増加させて照射する。これにより、前立腺、精嚢に多くの線量を照射し、膀胱、直腸への線量を極力減少させることが可能となる。線量強度を変化させる道具として、MLC が主として用いられる。これは幅5～10mmのタングステンでできた板状の遮蔽物であり、カメラで言えば絞りと同様な働きをしている。これが高速で左右に出入りを繰り返すことにより、遮蔽された部位の線量は減少し、遮蔽される時間が短い部位へは多くの線量が照射されるという原理である。

このMLCをどのように移動させることにより適切な線量強度を作成できるのかを計算する際に用いられる計算法がinversed planningである。照射したい条件（腫瘍の最大・最低線量、正常組織の許容線量およびその容積など）をもとに、その条件を満たすように最適な照射線量およびそれを作り出す線量強度を計算していくものである。このinversed planningがなければ、MLCを用いたIMRTは成り立たない。inversed planningにおいては、十分に照射が必要な範囲と避けるべき範囲をコンピューターに明確に指示することが重要となる。

IMRTの手法

IMRTを行うにはさまざまな手法がある。

(1) 従来型MLCを用いた方法、(2) バイナリーMLCを用いた方法、(3) 物理的補償フィルターを用いた方法と、大きく3種類に分けられる。

(1) 従来型MLCを用いた方法：MLCを搭載した高エネルギーX線治療装置によるIMRTのほとんどは、この方法で行われている。これにはSMLC-IMRT³⁴⁾とDMLC-IMRT⁵⁶⁾の2種類がある。前者は分節的多段

絞りの強度変調放射線治療、後者は動的多段絞りの強度変調放射線治療と言われる。主たる相違は、前者においてはMLCが新たな照射野を形成する間、放射線は照射されないのに対し、後者においてはMLCが移動中も照射は継続されていることである。これにより照射時間が短縮される。

(2) バイナリーMLCを用いた方法：トモセラピー⁷⁾によるIMRTはこの方法である。トモセラピーはIMRT専用機であり、CT撮影とIMRTを1つの装置で可能としたものである。32対64枚のバイナリーMLCを用いて、治療寝台を頭尾方向に水平移動させながら回転照射を行う方法である。従来型MLCによる方法と比べ、最大160cmと広い範囲へのIMRTが可能なのが利点と言える。

(3) 物理的補償フィルターを用いた方法：MLCを高速で移動させるのではなく、必要な線量強度をあらかじめ計算しておき、これを可能とする補償フィルターを作成して照射装置のガントリー部分に装着し、IMRTを行う方法である⁸⁾。従来型MLCによるIMRTに比べ、線量検証が単純で簡易である点が特徴である。現状では補償フィルターを海外から輸入する必要がある、時間的・経済的な問題を改善する必要がある。

適 応

原則的にはどの部位の腫瘍でも適応とはなるが、呼吸性移動のある臓器に発生した腫瘍（肺がん、肝がんなど）はその治療の複雑性から困難な点がある。現状では脳腫瘍、頭頸部腫瘍、前立腺がんなどに対して多く行われている。脳腫瘍は転移性脳腫瘍ではなく、主として悪性神経膠芽腫のように、かなり悪性度が高く、通常の照射では制御困難な原発性脳腫瘍に対して行われることが多い⁹⁾。

頭頸部腫瘍はその解剖学的な位置関係によ

り、視神経、視交叉部、耳下腺、脳幹部、脊髄などの危険臓器に囲まれているため、これらの危険臓器を避けつつ腫瘍に線量を集中させることが可能であり、上咽頭腫瘍、中咽頭腫瘍、副鼻腔腫瘍、頭蓋底腫瘍などは IMRT の良い適応となる。

前立腺がんでは膀胱、直腸への高線量照射を軽減できることから、頭頸部腫瘍とともに多く行われている¹⁰⁾。低リスク群では前立腺のみへの照射でも十分に効果が得られ、この場合 3D-CRT でも安全に照射可能であるが、中リスク群、高リスク群など前立腺のみでなく精嚢腺あるいは骨盤リンパ節領域まで含めた照射が必要と判断される症例では、IMRT によるメリットが大きい。

子宮がんでは骨盤リンパ節領域を含めた全骨盤照射が行われるが、これを IMRT で行うことによって小腸、骨盤骨の被曝線量を軽減させることにより、抗がん剤併用照射においても骨髄抑制を軽減させることが可能であるとの報告がある。

IMRT の利点

(1) 腫瘍組織への安全な線量増加が可能となることから、局所制御率の向上が得られる可能性が高い。これは前立腺がん、脳腫瘍での治療成績が報告されつつある。

(2) 正常組織への線量軽減により、治療後の晩期有害事象の軽減が得られる。頭頸部腫瘍で、耳下腺への線量軽減により照射後の唾液分泌機能改善が得られ、治療後の QOL 向上が報告されている¹¹⁾。

(3) 傍脊椎腫瘍では、脊髄に多くの線量が照射されると脊髄神経麻痺の発生が問題となるため、根治線量の照射が不可能であった。IMRT により、脊髄神経への線量を軽減しながら腫瘍への根治線量照射が可能となった。

(4) 通常、放射線治療は周囲正常組織障害の重篤性を考慮し、同一部位への再照射は行

われない。これに対し IMRT では線量集中度が高まるため、一度照射された範囲への再照射が可能と言われている。しかしこれは、その部位、腫瘍の性状などによって一概に良いとは言い切れない。脊椎転移で 30Gy 照射後に腫瘍が再増大し、これによる脊髄圧迫で麻痺を起こした症例などで、IMRT による再照射が可能な場合がある。あくまでも患者の状態、予後などを総合的に判断したうえで行うべきである。

(5) 頸部食道では体厚が急速に変化するため、通常の前後対向 2 門照射では線量分布が不均一となり、十分な線量を腫瘍に照射することが困難な場合があるが、このような症例に対しては IMRT による治療が良いことがある (図 2)。

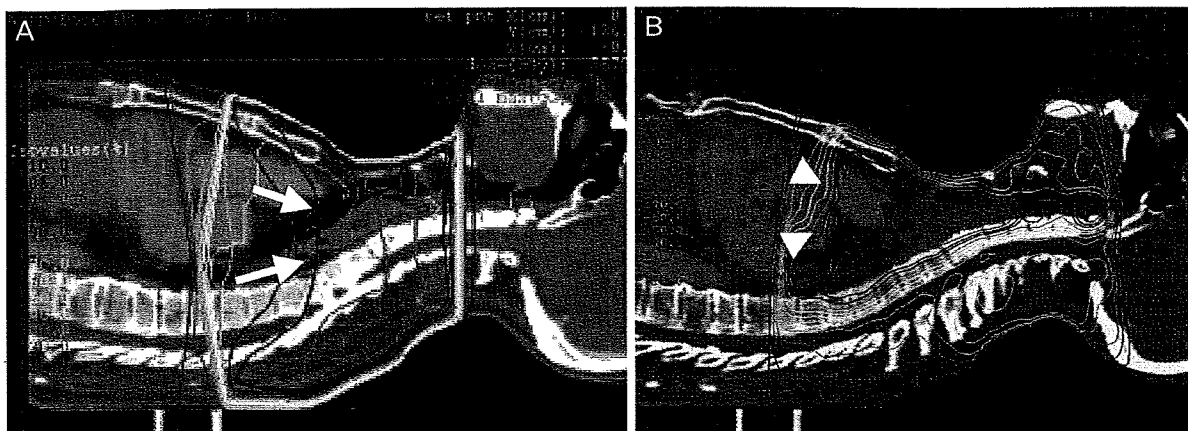
IMRT の問題点および展望

理想的な線量分布を得られる IMRT であるが、それを行うには幾つかの問題点がある。これらの点を理解したうえで行うべきである。

(1) 治療前 QA が必要：これまでの通常照射との大きな違いは治療前に行われる QA という作業である。QA とは quality assurance の略であり、治療計画装置によって計算された結果が実際の治療において正確に照射されているかどうかをあらかじめ検証しておくことである。通常照射では MLC の動きはないが、IMRT では照射中に MLC が高速で移動しながら線量強度に変化をつけている。inversed planning においては MLC が 1 mm の誤差もなく移動していることを前提として計算されているが、MLC の動きは誤差を生じることがあり、治療前に治療計画どおり線量投与されているかという検証試験は必須となる。こうした QA の作業は日常業務終了後、治療装置が空いた時間でしか行うことができず、スタッフの負担が大きくなる。

(2) 治療時間が長い：IMRT では小さな

図2 頸部食道がんにおける対向2門照射 (A) と IMRT (B) の線量分布の比較



頸部と胸部で体厚が大きく異なるため、通常の前後対向2門照射では青い線で示す95%線量域が胸部において不十分となるが(矢印)、IMRTでは必要な領域への95%線量がしっかりと確保できている(矢頭)。

照射野で多方向から照射するため、2 Gy を照射するだけでも10~20分必要となることが多い。通常の対向2門で行う放射線治療は1分程度で終了するのに対し、時間がかかる。最近、数分でIMRTが可能な装置が開発され、臨床応用され始めている。

(3) 全身被曝線量の増加：IMRTでは治療時間が長くなるため、この間、全身が被曝する線量は増加する。これにより二次発がんの発生頻度が1%以下ではあるが増加すると言われており¹⁰⁾、特に小児において注意が必要となる。しかし最近では、短時間で照射可能な装置も市販されるようになってきたため、今後全身被曝線量の減少が期待される。

(4) 機能画像との融合：MRスペクトロスコピー、PET/CTなどにより機能画像収集が可能となり、今後は腫瘍活性のより高い部位や低酸素細胞領域への限局した線量増加が可能となり、局所制御率向上が期待される。

文 献

- 1) Brahme A: Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiother Oncol* 12: 129-140, 1988.
- 2) Takahashi S: Conformation radiotherapy-rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer. *Acta Radiol* 242 (Suppl): 1-142, 1965.
- 3) Bortfield TR, et al: Experimental verification of multileaf modulated conformal radiotherapy. *XIth International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy*, p180-181, 1994.
- 4) Boyer AL: Use of MLC for intensity modulation. *Med Phys* 21: 1007, 1994.
- 5) Convery D, et al: The generation of intensity-modulated fields for conformal radiotherapy by dynamic collimation. *Phys Med Biol* 40: 979-999, 1995.
- 6) Spirou SV, et al: Generation of arbitrary fluence profiles by dynamic jaws or multileaf collimators. *Med Phys* 21: 1031-1041, 1994.
- 7) Mackie TR, et al: Tomotherapy: a new concept for the delivery of conformal radiotherapy using dynamic compensation. *Med Phys* 20: 1709-1719, 1993.
- 8) Salz H, et al: IMRT with compensators for head and neck cancers treatment technique, dosimetric accuracy, and practical experiences. *Strahlenther Onkol* 181: 665-672, 2005.
- 9) Iuchi T, et al: Hypofractionated high-dose irradiation for the treatment of malignant astrocytomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 1317-1324, 2006.
- 10) Zelefsky MJ, et al: High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer:

- early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 1111-1116, 2002.
- 11) Chao KS, et al: Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiother Oncol* 61: 275-280, 2001.
- 12) Kry SF, et al: The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 (4): 1195-1203, 2005.
-

Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)

Kazuo Hatano, Mitsuhiro Sakai, Hitoshi Araki,
Toshiyuki Imagunbai
Division of Radiation Oncology, Chiba Cancer Center

IMRT(強度変調放射線治療)

Intensity-modulated radiation therapy

幡野 和男

Key Words : IMRT, 治療成績, 有害事象

■ Abstract ■

IMRTは、照射野内の線量強度に変化を持たせることにより腫瘍周囲正常組織への過度の線量増加を伴わない高線量照射を可能とした。視神経、視交叉部、唾液腺、脊髄、脳幹など危険臓器を多く含む中枢神経系腫瘍、頭頸部腫瘍において有用であり、治療による視力低下、唾液分泌低下を軽減することが可能である。また、直腸出血により線量が規定されていた前立腺癌においても直腸出血頻度の減少が認められ安全な線量増加が可能となり、治療成績向上が得られている。臨床的には有用であるが、実施にあたっては特に日本では医学物理士の確保など解決すべき問題があり、今後、さらなる治療環境の改善が求められている。

■はじめに

この10数年における高エネルギーX線を用いた放射線治療での進歩はIMRT(Intensity Modulated Radiation Therapy)の臨床応用に尽きるといっても過言ではない。これまでの放射線治療では不可能であった腫瘍への線量集中性を保持しながら、かつ周囲正常組織への線量軽減を可能とする画期的な照射法といえる。1994年から欧米を中心に臨床応用が開始され、わが国においては2000年から一部の施設において臨床応用が開始された。これまで主として中枢神経系腫瘍¹⁾、頭頸部腫瘍²⁾、前立腺癌³⁾に対して治療が行われてきており、2007年からこの3部位の腫瘍に対して保険適応となっている。ここでは、IMRTの基本原則とこれまでの臨床成績を述べる。

■IMRTとは？

これまでの放射線治療の原則は照射野(放射線を
Kazuo Hatano
千葉県がんセンター 放射線治療部
Dept. of Radiation Oncology, Chiba Cancer Center

照射する範囲)内の線量強度は均一にすべきであった。これに対し、IMRTでは意図的に線量強度を不均一にすることにより腫瘍へは高線量を、周囲正常組織には低線量を照射可能とするものである。これまでの原体照射(3DCRT)との違いを図に示す。強度変調を行う方法にいくつかのものがあるが、厚さ3~10mmのタンゲステン製のマルチリーフコリメータ(MLC)を高速で移動させることにより強度変調を行う方法が主体である。

この際、腫瘍、正常組織への照射線量をあらかじめコンピュータに指示しておき、その結果を導き出す計算法がInverse Plan(逆方向治療計画)であり、これがIMRT治療計画装置に必須のものである。

■臨床成績

1) 脳腫瘍(特に悪性神経膠芽腫:GM)

GMは生存期間中央値が10ヶ月程度、3年生存率6%と非常に予後不良の脳腫瘍である。我々は自施設のこれまでの治療による再発様式を検討し、ほとんどの再発がMRIで造影される範囲からおよそ5~6mm以内であり、それより外側の再発はほとんどないことを確認した。そこで、この再発領域への線量増加のみを行い、それ以外の予防照射領域へはさらに少ない線量での照射の可能性を検討し治療を行ってきた。

GMに対する照射の難しさは、腫瘍への線量増加と、腫瘍周囲の正常脳組織への線量減少と相反することを同時に行わなければならないことである。IMRTではこれが可能となる。これにより生存期間中央値はIMRTのみで19ヶ月、抗がん剤髄注との併用で30ヶ月、3年生存率20%と改善が見られている。

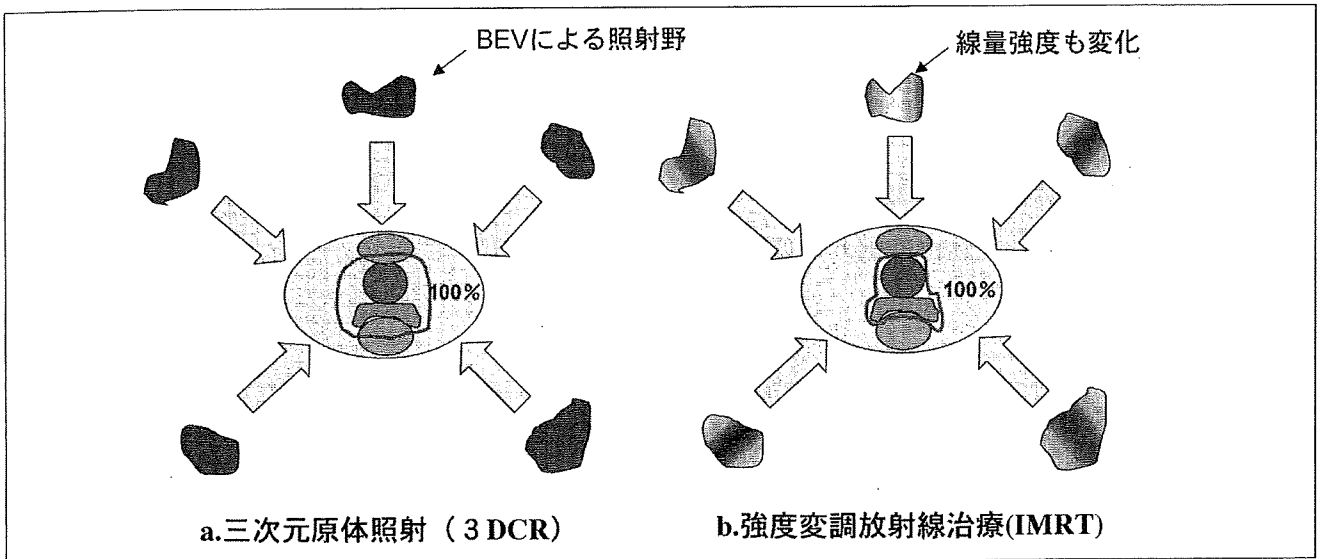


図 原体照射では照射野形状を合わせこむことは可能であるが、線量強度は均一なため腫瘍形状に十分に合わせこむことは困難であるが、IMRTでは、照射野形状のみでなく、照射方向によって照射したくない領域への線量強度を変化させることが可能であり、これにより腫瘍形状に沿った線量分布の作成が可能となり、腫瘍への線量確保と同時に危険臓器への線量軽減が可能となる。*BEV: Beams Eye View照射野方向からみた腫瘍形状

2) 頭頸部腫瘍

上、中咽頭癌において、局所制御率の向上が得られているが、遠隔転移への対応など今後の課題は多い。また、利点として治療後の唾液分泌障害の軽減が認められ、治療後の患者のQOL向上が得られている。副鼻腔腫瘍では通常照射では視神経、視交叉部などへの高線量照射による視力低下が問題となるが、IMRTではこれら危険臓器への線量軽減が可能であり、視力温存が可能となるなどの利点がある。

■前立腺癌

長期の治療成績の報告はまだ少ないが、主として欧米からの報告では、これまでの3次元原体照射(3DCRT)による前立腺癌照射においては、70Gy以上の照射線量において何らかの処置を要する直腸出血が15~20%に認められたものが、IMRTでの治療により81Gy程度まで線量を増加しても、直腸出血の頻度は4%ほどに抑えられている。自施設においてもこれまで7年間で300例ほどに76Gyの照射を行ってきたが、同様の直腸出血の頻度は3%ほどである。PSA無再発生存率はfavorable, intermediate, unfavorable群で、それぞれ95%, 95%, 93%である。これまでの3DCRTの治療成績に比し、PSA無

再発生存率向上および有害事象(特に直腸出血)の頻度が減少している。

また、最近、通常照射で70Gy照射群とIMRTで76Gy照射した群において、治療後のQOLを評価した報告がなされている。これによると1ヵ月後、6ヵ月後においてIMRT治療群における排尿障害、性功能障害などQOLの改善が認められている⁴⁾。

■まとめ

IMRTは放射線腫瘍医にとって夢のような照射法であるが、医学物理士を含めたマンパワーの確保、照射時間が長いなどの技術的問題など今後さらなる検討が必要である。

文 献

- 1) Toshihiko Iuchi, Kazuo Hatano, *et al.* Hypofractionated high-dose irradiation for the treatment of malignant astrocytomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, 64:1317-1324.
- 2) Lee N, Xia P, Quivey JM, *et al.* Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, 53:12-22.
- 3) Kazuo Hatano, Hitoshi Araki, Mitsuhiro Sakai, *et al.* Current status of Intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Int J Clin Oncol* 2007, 12: 408-415.
- 4) Lips I, Dehnad H, Kruger AB, *et al.* Health-related quality of life with locally advanced prostate cancer after 76Gy intensity-modulated radiotherapy vs. 70Gy conformal radiotherapy in a prospective and longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007,69:656-661.

講 演

平成 20 年日本大学医学会秋季学術大会 同窓会学術奨励賞受賞講演

Image-guided Radiation Therapy (IGRT) の有用性

—IMRT および子宮頸癌腔内照射の進歩—

幡 野 和 男

千葉県がんセンター放射線治療部

はじめに

1990 年代初めからの放射線治療における進歩発展には目覚ましいものがある。ラディオサージェリーといわれる定位的外科的照射が特に転移性脳腫瘍に対して施行されるようになり、外科手術に匹敵する治療法として確立された。また、Intensity-modulated Radiation Therapy (IMRT) は日本語では強度変調放射線治療と呼ばれているが、腫瘍への線量集中性を高めた照射法として、臨床応用されるようになり、わが国においても 2000 年頃から臨床応用が開始された。CT, MRI の出現により、腫瘍局在診断が行われるようになったが、照射技術が追いつかない点が問題であった。それが、この 10 数年において、コンピュータ技術の進歩発展にともない、治療計画装置の進歩、治療装置の高精度化が可能となり、画像診断と放射線治療が融合するようになってきた。これが、最近言われている、Image-guided Radiation Therapy (IGRT) である。我々はこれまで 8 年間にわたり脳腫瘍、頭頸部腫瘍、前立腺がんを中心として IMRT の臨床応用を行ってきた。また、子宮頸癌放射線治療、特に腔内照射においても、MRI を用いた治療計画により、有害事象の少ない手法を開発してきた。ここでは、これらの治療成績について述べることにする。

I. IGRT とは？

画像誘導放射線治療といわれるものであり、CT, MRI, PET/CT などの異なるモダリティーの画像を融合し、正確なターゲットを決定し、より腫瘍に限局した照射を行う手法である。現時点では放射線治療計画においてターゲットの設定に用いたり、高精度放射線治療において治療時の位置照合精度向上において応用されている。前者においては脳腫瘍、特に悪性神経膠芽腫の IMRT において MRI を用いた腫瘍輪郭入力、頭頸部腫瘍 IMRT における PET/CT を用いた低酸素細胞領域への輪郭入力、前立腺がん IMRT における MRS 情報をもとにおこなう局

所的な線量増加など、これまでの照射では不可能であった腫瘍活性の高い、より限局した部位への照射が可能となる。

II. IMRT とは？

IMRT とは「3 次元原体照射の進化した照射法であり、同じ照射野内で inverse plan (逆方向治療計画) により強度変調された照射ビームを多方向から照射することにより、病巣部に最適な線量分布を得る方法」とされている。わかりやすく説明すると、Fig. 1 を参照していただきたい。単純に前立腺がん症例で説明する。まず、三次元原体照射であるが、原体照射の原体とは形を合わせこむという意味がある。すなわち、不整形である腫瘍を 3 次元的に狙っていくと、それぞれの Beam' eye view (BEV: 照射方向から見た照射野の形状) では違う形、大きさになる。これに沿った照射野形状で照射するのが原体照射である。しかし、原体照射では照射野内の線量強度は均一であるため、複雑な腫瘍形状に一致した線量分布を得ることは困難である (Fig. 1a)。これに対し、IMRT では基本は原体照射であるため照射野形状を合わせこむことは同様であるが、それだけでなく、照射野内の線量強度を変化させながら照射していくことになる。Fig. 1b に示すように、正面からの照射においては照射ビームの中央に膀胱、直腸という、あまり多くの線量を照射したくない臓器 (危険臓器: OAR) があるため、この方向からの照射では中央部分の線量を減少させるように強度変調をかけ、その他の斜め方向からの照射では左右に危険臓器が外れてくるため、逆に中央部分の線量を増加させて照射する。これにより前立腺、精嚢に多くの線量を照射し、膀胱、直腸への線量を極力減少させることが可能となる。線量強度を変化させる道具としてマルチリーフコリメータ (MLC) が主として用いられる。これは幅 5 mm-10 mm のタングステンでできた板状の遮蔽物であり、カメラで言えば絞りと同様な働きをしている。これが高速で左右に出入りを繰り返すことにより、