

and LDR-ICBT in either local control or late toxicity.^{7,8} HDR-ICBT is performed through a remote afterloading system. Table 1 lists the advantages of using HDR over LDR in ICBT for cervical cancer.⁹ Patterns of Care Studies (PCSs) have repeatedly shown that the use of HDR-ICBT is less popular in the United States than in Japan.¹⁰⁻¹²

CCRT became a standard treatment for patients with locoregionally advanced uterine cervical cancer after the publication of several RCTs in the United States in 1999.^{2-4,13} In these trials, only LDR-ICBT was utilized and not HDR-ICBT.²⁻⁴ Although data from retrospective and small phase I and phase II studies are available (Table 2), there has been no scientific consensus on the efficacy and toxicity of CCRT using HDR-ICBT.¹⁴⁻¹⁹ Recent CCRT studies involving large clinical study groups in the United States and Europe, including the Gynecologic Oncology Group (GOG), Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), and European Organization for Research and

Treatment of Cancer (EORTC), now allow the use of HDR-ICBT as well as LDR-ICBT; however, clinical results from these major study groups are currently limited.^{20,21} At present, a multi-institutional prospective study on CCRT using HDR-ICBT is ongoing in Japan [Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG)1066]. This study will primarily assess the feasibility of delivering CCRT with the global standard chemotherapeutic regimen of the weekly administration of cisplatin at 40 mg/m² × five courses, and will also determine the efficacy and toxicity when using HDR-ICBT in CCRT (Table 3).

Dose calculation and treatment planning

Because ICBT has an extremely high dose gradient around the sources, it is difficult to describe doses and compare treatments. Prior to the use of computer technology, several systems were used to express the ICBT dose that allowed for comparisons. In addition, treatment planning concepts that can be adapted more accurately for individualized treatment have been rapidly developing recently.

Classical methods

Several classical treatment planning concepts are used to achieve standardized treatment in patients,²² including the Manchester method, Fletcher method, Stockholm method, and Paris method. Of these, the Manchester system²³ has

Table 1. Advantages of HDR over LDR for uterine cervical cancer

1. Elimination of radiation exposure to medical staff
2. Shorter treatment time
 - (1) Less patient discomfort
 - (2) Lower risk of applicator movement during treatment
 - (3) Allows for greater displacement of the rectum and bladder
 - (4) Ability to treat a large number of patients
3. Use of smaller sources
 - (1) Easy insertion of applicators into the cervix and uterus
 - (2) Ability to optimize dose distribution

HDR, high-dose-rate; LDR, low-dose-rate

Table 2. Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and HDR-ICBT

Author	Year	No. of patients	Chemotherapy regimen	BED at point A (EBRT + ICBT)	Pelvic control	Survival	Late complication (≥Grade 3)
Souhami ¹⁴	1993	50	Cisplatin 30 mg/m ² , weekly, 5 courses	115 Gy ₁₀	74% (3 Years)	65% (3 Years)	26%
Strauss ¹⁵	2002	13	Cisplatin 40 mg/m ² , weekly, 6 courses	83 Gy ₁₀	—	—	—
Chung ¹⁶	2005	63	Cisplatin 50–80 mg/m ² , triweekly, 2 courses	86 Gy ₁₀	86% (3 Years)	81% (3 Years)	6%
Toita ¹⁷	2005	40	Cisplatin 20 mg/m ² × 5 days, triweekly, 2–3 courses	77 Gy ₁₀	91% (3 Years)	79% (3 Years)	2%
Chen ³⁰	2006	70	Cisplatin 40 mg/m ² , weekly, 5–6 courses	92 Gy ₁₀	87% (4 Years)	74% (4 Years)	14%
Potter ¹⁸	2006	48	Cisplatin 40 mg/m ² , weekly, 5 courses	101 Gy ₁₀	85% (3 Years)	61% (3 Years)	4%
Novetsky ¹⁹	2007	77	Cisplatin 20 mg/m ² × 5 days, triweekly, 2–3 courses	87 Gy ₁₀	88% (5 Years)	75% (5 Years)	6%

HDR-ICBT, high-dose-rate intracavitary brachytherapy; BED, biologically effective dose; EBRT, external beam radiation therapy

Table 3. Summary of JGOG1066

- Eligibility: FIGO stage III/IVA cervical cancer (squamous cell carcinoma, adenosquamous carcinoma, adenocarcinoma)
 PS 0–1, 20–70 years
- Primary endpoint: 2-year progression-free survival
 - Secondary endpoints: treatment completion and compliance, 2-year local regional control, 2-year distant control, 2-year disease-free survival, 2-year overall survival, late complications
 - Planned sample size: 70
 - Accrual duration: 2 years (April 2008–)
 - Treatment: Concurrent chemoradiotherapy with HDR-ICBT
 - Radiotherapy
 - Whole pelvic radiotherapy 50–50.4 Gy/25–28 fs
 - (Central shielding after 30–41.4 Gy)
 - HDR-ICBT 6 Gy × 3–4 fs.
 - = total BED at point A: 74–78 Gy₁₀
 - Chemotherapy
 - Cisplatin 40 mg/m², weekly, 5 courses

HDR-ICBT, high-dose-rate intracavitary brachytherapy; BED, biologically effective dose

been the most broadly used, with some modifications from the original.²⁴ The system provides a dose calculation concept using reference points. The dose delivery is prescribed at one reference point, "point A". A set of strict rules is imposed regarding the intrauterine/vaginal activity ratio and size of the vaginal ovoids. A large amount of clinical experience has been accumulated using this system. Although a dose calculation using a single point as reference would seem to be outdated, the concept is still considered practical and is widely used worldwide. In the Group European de Curietherapies and European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) recommendation, reporting the prescribed dose at point A is stated as a minimum requirement (level 1).²² However, some degree of variation can occur in the definition of point A among institutions.²⁵ In the classical Manchester system, the origin is at the level of the cranial surface of the ovoid (vaginal vault).²³ Tod and Meredith²⁴ made a slight modification and chose the lower end of the intrauterine radium tubes as the origin of point A. Currently, in clinical practice, a flange on the tandem tube (external os) is primarily used as the origin. The current Japanese treatment system, which is presented in the *General rules for clinical and pathological study of uterine cervical cancer in Japan*, clearly states this method as the standard.²⁶ Because the method is easily applied using two projection radiographs, most centers can utilize this method. However, as Potish and Gerbi²⁵ pointed out, this modified method could lead to some degree of variation regarding the prescribed versus the intended dose of ICBT. The GEC-ESTRO recommends the modified Manchester method, with point A originating from the the tandem flange.²² The American Brachytherapy Society (ABS) recommends another reference point, "point H", which is similar to the original Manchester system.⁹ For an appropriate comparison between institutions, it is necessary to standardize the point A definition. In the Japanese Radiation Oncology Group (JAROG)0401/Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG)04-2 study, a multi-institutional phase II study to determine efficacy and the late toxicity profile for patients with early-stage cervical cancer treated by EBRT and HDR-ICBT using the Japanese standard treatment schedule, point A was defined as originating from the flange of the tandem; however, when the cranial surface of the ovoid deeply filled the vaginal vault, i.e., the flange of the tandem was located at the caudal level to the ovoid surface, point A was defined based on the level of the vaginal vault (Fig. 1). We believe that this is an appropriate arrangement that allows universal comparisons among institutions.

International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 38

In 1985, the ICRU published a recommendation on the method of reporting ICBT for cervical cancer.²⁶ This recommendation was made to facilitate communication between institutions by presenting a common language and terminology in order to provide a reliable comparison of methods and clinical results. The ICRU 38 recommendation addressed the following items: description of the technique used; total reference air kerma (TRAK); description

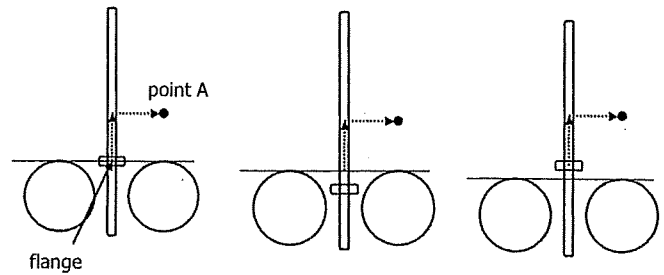


Fig. 1. Various "point A" definitions according to the conditions of applicator placement

of the reference volume; absorbed dose at reference points; and time dose patterns. The most important concept in this recommendation is the definition of the reference volume (e.g., 60 Gy) and its three dimensions. For the purpose of reporting and comparison, a dose description at one reference point is inadequate because of the significantly steep dose gradient around the sources of ICBT. The reference volume concept is considered reasonable and potentially leads to updated concepts such as image-guided ICBT.

Another important recommendation is the absorbed dose determination at several reference points. For organs at risk, such as the rectum and bladder, specific reference points have been defined. In addition to these critical organs, ICRU 38 also provides two sets of reference points related to bony structures and the lymphatic trapezoid.

ICRU 38 has provided several important concepts for ICBT in cervical cancer. However, the methods recommended have not proven popular in current clinical practice.²⁷ The TRAK and 60-Gy reference volume have rarely been described and reported in clinical practice. Although several reports have indicated that the cumulative dose at the rectal reference point correlated well to the incidence of proctitis,²⁸⁻³⁰ the clinical application of this concept is limited.^{27,31}

Image-guided brachytherapy (IGBT)

Recently, image-guided brachytherapy (IGBT), which incorporates three-dimensional (3D) sectional imaging such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) into ICBT planning, has been enthusiastically investigated.³² Cross-sectional imaging studies can provide more information on the shape of tumors and adjacent critical organs. MRI can accurately visualize the gross tumor extent and volume in the cervix. Detailed delineation of the gross tumor volume, clinical target volume, and planning target volume, as well as detailed delineation of the critical organs is performed in the process. After this process, the dwell patterns of the sources can be calculated according to the individual topography of the tumor and critical organs.³²

The formulation and description of terminology for IGBT has been independently discussed by groups in Europe (GEC-ESTRO) and the United States (Image Guided Brachytherapy Working Group). These two groups have independently published guidelines on IGBT.³³⁻³⁵ Recently, some Japanese investigators have begun a trial of

IGBT which, mainly using CT,³⁶ and with preliminary data, has suggested that the risk of late complication can be better predicted with this method than with previous methods such as ICRU 38 reference points.³⁷ However, there are some concerns regarding the application of IGBT in clinical practice, including the cost-benefit-ratio if the need for frequent CT or MRI examinations occurs, as well as interobserver variability in the delineation of the target volume and risk organs.

Future perspectives

Optimum treatment schedule (dose)

There is one serious problem with regard to HDR-ICBT for cervical cancer, and that is the discrepancy in the standard treatment schedule for combination HDR-ICBT and EBRT between the United States and Japan. Table 4 shows a comparison of the standard treatment schedules and doses of definitive radiotherapy for HDR-ICBT and EBRT between Japan and the United States.^{5,9,31} The Japanese standard schedule has lower total radiation doses compared with those in the United States. Several PCSs have revealed this observation in clinical practice.^{10,11,31} The Japanese schedule was determined based on extensive clinical experience from the National Institute of Radiological Sciences in Chiba, Japan.⁶ In other words, this standard schedule is empirical and has not yet been determined through prospective trials. However, there has been much clinical data to indicate favorable local control with acceptable incidences of late complications.^{7,8,38} On the other hand, the United States schedule was determined by radiobiological calculations based on data from the clinical experience of LDR-ICBT.^{9,39} As with the Japanese schedule, the reliability of the United States schedule has never been tested through prospective clinical studies. In addition, clinical data are extremely limited.⁴⁰ Lanciano et al.⁴¹ demonstrated a dose-response relationship for pelvic control in patients with stage III cervical cancer through PCS data. They showed that the highest pelvic control was achieved in patients who received a total dose to point A of more than

85 Gy with the use of LDR-ICBT.⁴¹ Perez et al.⁴² retrospectively analyzed data with LDR-ICBT from a single institution and demonstrated that stage IIB/III patients who received 60–90 Gy of radiotherapy had a significantly lower pelvic failure rate than those with less than 60 Gy. However, no significant dose response was demonstrated within the range of 60–90 Gy for all stages.⁴² Taking these observations into account, we assume that there is no firm conclusive data regarding the optimum radiotherapy dose even in patients treated with LDR-ICBT. HDR-ICBT requires an extremely short treatment time (i.e., 10 to 30 min), and sufficient adaptation of the brachytherapy sources to the tumor would be expected compared with patients treated with LDR-ICBT, which requires a longer treatment time (i.e., 2 to 3 days). This could be one of the reasons that lower doses are adequate for treatment with HDR-ICBT.

To determine the optimum schedule, a well-designed prospective study would be necessary. We conducted a multi-institutional prospective study to assess whether the Japanese standard schedule could achieve favorable pelvic disease control with acceptable toxicity for patients with early-stage cervical cancer (JAROG0401/JROSG04-2). Table 5 shows a summary of this study. Patient accrual went smoothly, with 13 institutions participating, and the study was closed in August 2007. In this study, we also performed quality assurance (QA) on the radiotherapy including HDR-ICBT, so as not to jeopardize the internal validity of the study.⁴³ Final outcome data are expected in late 2009. At present, another multi-institutional phase II study (JGOG1066) is being performed to evaluate the clinical validity of the Japanese radiotherapy schedule for locoregionally advanced (stage III, IVa) uterine cervical cancer (Table 3). As mentioned above, this study also intends to clarify the feasibility of CCRT using HDR-ICBT. We believe that these studies will clarify the optimum clinical properties for the Japanese schedule.

Can high-quality EBRT be an alternative to IGBT?

Recently, 3D conformal EBRT has been rapidly increasing in use in clinical practice for various cancers. Some enthu-

Table 4. Standard treatment schedules (EBRT + HDR-ICBT) for cervical cancer

	Point A dose Gy)		Point A BED (Gy ₁₀) (EBRT + HDR-ICBT)
	EBRT	HDR-ICBT	
Early stage (FIGO I/II and < 4 cm)			
Japan	0–20	23/4–29/5	46–60
ABS	20	45/6–48/8	99–103
	45	30/5–31.8/6	101–102
Advanced disease (FIGO III/IVA, I/II > 4 cm)			
Japan	20–50	15/3–23/4	60–83
ABS	45	32.5/5–34.8/6	107–108
	50.4	28/4–31.8/6	107–108
GOG	45	30/5	101

EBRT, external beam radiation therapy; HDR-ICBT, high-dose-rate intracavitary brachytherapy; BED, biologically effective dose; ABS, American Brachytherapy Society; GOG, Gynecologic Oncology Group

Table 5. Summary of JAROG0401/JROSG04-2

Eligibility: FIGO stage IB, II cervical cancer (squamous cell carcinoma)
<4 cm and no pelvic lymphadenopathy (assessed by MRI)
PS 0–2, 20–85 years
– Primary endpoint: 2-year pelvic progression-free
– Secondary endpoints: treatment completion, acute and late toxicity, 2-year cause-specific survival, 2-year disease free survival, 2-year overall survival, site of failure
– Planned sample size: 60
– Accrual duration: 3 years (September 2004–September 2007)
– Treatment
• Radiotherapy
Whole pelvic radiotherapy 50 Gy/25 fs
(Central shielding after 20 Gy)
HDR-ICBT 6 Gy × 4 fs
= total BED at point A: 62 Gy ₁₀

HDR-ICBT, high dose rate intracavitary brachytherapy; BED, biologically effective dose

siastic investigators have reported encouraging preliminary clinical outcomes for cervical cancer patients treated with 3D conformal EBRT.⁴⁴ However, some problems remain that should be resolved prior to applying this strategy as an alternative for ICBT in clinical practice. Further investigation is necessary regarding target volume delineation, minimum dose required to control tumors, and patterns of internal organ motion (inter/intra-fractions).

Domestic problems to be solved in Japan

The Japanese Patterns of Care Study Group (JPCS) has reported some problems in the clinical practice of ICBT in Japan.³¹ Table 6 shows treatment parameters that could be quality indicators for ICBT. Regrettably, the quality of some procedures was noted as unsatisfactory. For example, almost all patients received ICBT without definitive sedation. Lack of sedation could allow patients to feel major discomfort and lead to improper application, resulting in an unfavorable treatment outcome. Most Japanese textbooks include limited descriptions of these technical issues in ICBT for cervical cancer. Official organizations such as the Japanese Group of Brachytherapy/Japanese Society for Therapeutic Radiology and Oncology (JGB/JASTRO) should provide an educational program, not only on the technical aspects but also on some basic rules concerning ICBT as mentioned above.

Another critical problem is that many Japanese institutions cannot replace older HDR-ICBT systems. The low profit margins for HDR-ICBT could be one reason for this problem. In Japan, the treatment fee for HDR-ICBT is unsuitably low in view of its large contribution. In such a situation, modern HDR-ICBT techniques such as IGBT may not spread into Japanese clinical practice. Needless to say, increasing staff is a big priority for most institutions, but the challenge of increasing treatment fees for ICBT is also a big issue to be resolved in order to facilitate proper ICBT penetration throughout Japan.

Conflict of interest

No author has any conflict of interest.

Table 6. ICBT parameters: data from JPCS (1999–2001)³¹

Parameters	%
Dose rate	
HDR	89
LDR	11
Source	
Co-60	46
Ir-192	42
Cs-137	9
Others	3
Applicator	
Rigid	63
Nonrigid	25
Unknown	12
ICRU 38: bladder ^a	
Yes	18
ICRU 38: rectum ^a	
Yes	25
Continuous sedation	
Yes	3
Each fraction planned	
Yes	74

ICBT, intracavitary brachytherapy; JPCS, Japanese Patterns of Care Study; HDR, high-dose-rate; LDR, low-dose-rate

^aAdherence to ICRU 38 recommendation

References

1. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. (1997) Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 350:535–540
2. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. (1999) Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1137–1143
3. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. (1999) Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1144–1153
4. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. (1999) Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17:1339–1348
5. Japan Society of Gynecologic Oncology (ed) (2007) Treatment guidelines for uterine cervical cancer; 2007 edition. Kanehara Shuppan, Tokyo
6. Inoue T (2003) The trial of the development of high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 33:327–330

7. Teshima T, Inoue T, Ikeda H, et al. (1993) High-dose rate and low-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. Final results of Osaka University Hospital. *Cancer* 72: 2409–2414
8. Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, et al. (2002) High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial. *Cancer* 94:117–124
9. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, et al. (2000) The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:201–211
10. Eifel PJ, Moughan J, Owen J, et al. (1999) Patterns of radiotherapy practice for patients with squamous carcinoma of the uterine cervix: Patterns of Care Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:351–358
11. Eifel PJ, Moughan J, Erickson B, et al. (2004) Patterns of radiotherapy practice for patients with carcinoma of the uterine cervix: a Patterns of Care Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 1144–1153
12. Nag S, Orton C, Young D, et al. (1999) The American Brachytherapy Society survey of brachytherapy practice for carcinoma of the cervix in the United States. *Gynecol Oncol* 73:111–118
13. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf. Accessed 20 Nov 2008
14. Souhami L, Seymour R, Roman TN, et al. (1993) Weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy in patients with locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:871–878
15. Strauss HG, Kuhnt T, Laban C, et al. (2002) Chemoradiation in cervical cancer with cisplatin and high-dose rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy. Results of a phase-II study. *Strahlenther Onkol* 178:378–385
16. Chung YL, Jian JJ, Cheng SH, et al. (2005) Extended-field radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy with concurrent and adjuvant cisplatin-based chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a phase I/II study. *Gynecol Oncol* 97:126–135
17. Toita T, Moromizato H, Ogawa K, et al. (2005) Concurrent chemoradiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 96:665–670
18. Pötter R, Dimopoulos J, Bachtary B, et al. (2006) 3D conformal HDR-brachy- and external beam therapy plus simultaneous cisplatin for high-risk cervical cancer: clinical experience with 3 year follow-up. *Radiother Oncol* 79:80–86
19. Novetsky AP, Einstein MH, Goldberg GL, et al. (2007) Efficacy and toxicity of concomitant cisplatin with external beam pelvic radiotherapy and two high-dose-rate brachytherapy insertions for the treatment of locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 105:635–640
20. Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, et al. (2005) Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 23:8289–8295
21. Gaffney DK, Winter K, Dicker AP, et al. (2007) Efficacy and patterns of failure for locally advanced cancer of the cervix treated with Celebrex (celecoxib) and chemoradiotherapy in RTOG 0128. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:111–117
22. Gerbaulet A, Potter R, Haie-Meder C. Cervical carcinoma. In: Gerbaulet A, Potter R, Mazon J-J, Meertens H, Limbergen EV (eds) (2002) *The GEC ESTRO handbook of brachytherapy*. ESTRO, Brussels, pp 301–363
23. Tod M, Meredith W (1938) A dosage system for use in the treatment of cancer of the uterine cervix. *Br J Radiol* 11:809–824
24. Tod M, Meredith WJ (1953) Treatment of cancer of the cervix uteri, a revised Manchester method. *Br J Radiol* 26:252–257
25. Potish RA, Gerbi BJ (1986) Role of point A in the era of computerized dosimetry. *Radiology* 158:827–831
26. Japan Society of Obstetrics and Gynecology, The Japanese Society of Pathology, Japan Radiological Society (eds) (1997) Part II Treatment. The general rules for clinical and pathological management of uterine cervical cancer, 1st English Edition. Kanehara Shuppan, Tokyo, pp 14–17.
27. ICRU, International Commission on Radiation Units and Measurement (1985) Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU report 38. ICRU, Bethesda, MD
28. Pötter R, Van Limbergen E, Gerstner N, et al. (2001) Survey of the use of the ICRU 38 in recording and reporting cervical cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 58:11–18
29. Clark BG, Souhami L, Roman TN, et al. (1997) The prediction of late rectal complications in patients treated with high dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:989–993
30. Ogino I, Kitamura T, Okamoto N, et al. (1995) Late rectal complication following high dose rate intracavitary brachytherapy in cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:725–734
31. Chen SW, Liang JA, Hung YC, et al. (2006) Concurrent weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for advanced cervical cancer: a control cohort comparison with radiation alone on treatment outcome and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:1370–1377
32. Toita T, Kodaira T, Shinoda A, et al. (2008) Patterns of radiotherapy practice for patients with cervical cancer (1999–2001): Patterns of Care Study in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:788–794
33. Potter R, Kirisits C, Fidarova EF, et al. (2008) Present status and future of high-precision image guided adaptive brachytherapy for cervix carcinoma. *Acta Oncol* 47:1325–1336
34. Nag S, Cardenes H, Chang S, et al. (2004) Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from Image-Guided Brachytherapy Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:1160–1172
35. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, et al. (2005) Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 74:235–245
36. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. (2006) Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC ESTRO Working Group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy – 3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 78:67–77
37. Sakurai H, Shioya M, Okamoto M, et al. (2008) High-dose-rate 3D image-based brachytherapy for uterine cervical cancer – evaluation of Japanese cervical cancer protocol based on Gynaecological GEC-ESTRO recommendations. *Brachytherapy* 7:124
38. Pelloski CE, Palmer M, Chronowski GM, et al. (2005) Comparison between CT-based volumetric calculations and ICRU reference-point estimates of radiation doses delivered to bladder and rectum during intracavitary radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:131–137
39. Nakano T, Kato S, Ohno T, et al. (2005) Long-term results of high-dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 103:92–101
40. Nag S, Gupta N (2000) A simple method of obtaining equivalent doses for use in HDR brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:507–513
41. Petereit DG, Sarkaria JN, Potter DM, et al. (1999) High-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: analysis of tumor recurrence – the University of Wisconsin experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:1267–1274
42. Lanciano RM, Martz K, Coia LR, et al. (1991) Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20:95–100
43. Perez CA, Fox S, Lockett MA, et al. (1991) Impact of dose in outcome of irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix: analysis of two different methods. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:885–898
44. Toita T, Oguchi M, Ohno T, et al. (2008) Quality assurance for a prospective multi-institutional trial of definitive radiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: the individual case review. *Radiother Oncol* 88 (Suppl 2): S245–246
45. Matsuura K, Tanimoto H, Fujita K, et al. (2007) Early clinical outcomes of 3D-conformal radiotherapy using accelerated hyperfractionation without intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 104:11–14

Clinical Trial Notes

Phase II Trial of Concurrent Chemoradiotherapy with S-1 Plus Cisplatin in Patients with Unresectable Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0706)

Kenichi Nakamura¹, Makoto Tahara², Naomi Kiyota³, Ryuichi Hayashi⁴, Tetsuo Akimoto⁵, Haruhiko Fukuda¹, Masato Fujii⁶ and Narikazu Boku⁷

¹Clinical Trials and Practice Support Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo, ²Department of Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, ³Department of Medical Oncology, Kobe University Hospital, Kobe, ⁴Department of Head and Neck Surgery, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, ⁵Department of Radiology, Tokyo Women's Medical University Hospital, Tokyo, ⁶Department of Otolaryngology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center and ⁷Division of Gastrointestinal Oncology, Shizuoka Cancer Center, Shizuoka, Japan

Received March 19, 2009; accepted April 1, 2009; published online May 8, 2009

A Phase II study was started in Japan to evaluate the efficacy and safety of concurrent chemoradiotherapy with S-1 plus cisplatin in patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. This study began in July 2008, and a total of 45 patients will be accrued from 13 institutions within 2 years. The primary endpoint is the clinical complete remission rate. The secondary endpoints are local progression-free survival, overall survival, progression-free survival, time to treatment failure, proportion of patients who achieve nutritional support-free survival and adverse events.

Key words: head and neck neoplasms – chemoradiotherapy – clinical trials – Phase II

INTRODUCTION

More than 60% of squamous cell carcinomas of the head and neck (SCCHN) are revealed to be Stage III or IV at diagnosis, because they are not symptomatic and it is difficult to detect them in their early stages (1). The prognosis of unresectable locally advanced SCCHN is still poor.

The standard therapy for locally advanced SCCHN is chemoradiotherapy (CRT) with cisplatin alone or 5-fluorouracil (5-FU) plus cisplatin (2–5). S-1 is a new oral fluoropyrimidine, consisting of tegafur, 5-chloro-2,4-dihydropyrimidine and potassium oxonate, which as monotherapy led to a response rate of 34.1% in patients

with progressive or recurrent SCCHN (6). S-1 monotherapy also demonstrated a response rate of 30.4% in patients with pre-treated SCCHN, which was much better than the response rate of 15% seen with 5-FU continuous infusion (6). Thus, higher efficacy may be expected if 5-FU is replaced with S-1 in CRT as well as in chemotherapy alone. A Phase I study of concurrent CRT with S-1 plus CDDP in patients with unresectable locally advanced SCCHN showed quite a high complete response rate (86%) (7). Therefore, we have undertaken a Phase II study to evaluate the efficacy and safety of concurrent CRT with S-1 plus CDDP for patients with unresectable locally advanced SCCHN. The Protocol Review Committee of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) approved the protocol in June 2008 and the study was activated in July 2008. This trial was registered at the UMIN Clinical Trials Registry as UMIN000001272 (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>).

For reprints and all correspondence: Makoto Tahara, Department of Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan.
E-mail: matahara@east.ncc.go.jp

PROTOCOL DIGEST OF THE JCOG0706

PURPOSE

The aim of this study is to evaluate the efficacy and safety of concurrent CRT with S-1 plus cisplatin in patients with unresectable locally advanced SCCHN.

STUDY SETTING

The study is a multi-institutional Phase II study.

RESOURCES

The study is supported by Grants-in-Aid for Cancer Research (18-19, 20S-3, 20S-6) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

ENDPOINTS

The primary endpoint is the clinical complete remission rate, which is the proportion of complete response (CR) and good partial response (good PR) in all eligible patients. Good PR is defined as a remaining secondary change with tumor shrinkage such that the remaining tissue is not regarded as residual tumor but rather as scar material. Our evaluative guidelines suggested identifying good PR lesions as ~ 10 mm or less in size and not enhanced on contrasted computed tomography scan. The secondary endpoints are local progression-free survival, progression-free survival, overall survival, time to treatment failure, proportion of patients achieving nutritional support-free survival and adverse events.

Local progression-free survival is the time from enrollment to local disease progression or death from any cause. Progression-free survival is defined as the time from enrollment to any disease progression or death from any cause. Overall survival is defined as days from enrollment to death from any cause. Time to treatment failure is defined as the time from enrollment to any disease progression, off-protocol treatment or death from any cause. Proportion of nutritional support-free survival denotes the percentage of surviving patients not requiring any nutritional support at the time of treatment start and then 2, 6, 12 and 24 months after registration.

ELIGIBILITY CRITERIA

INCLUSION CRITERIA

For inclusion in the study, the patient must fulfill all of the following criteria: (i) histologically proven squamous cell carcinoma; (ii) primary lesion located at oropharynx, hypopharynx or larynx; (iii) unresectable locally advanced head and neck cancer which fulfills at least one of the following conditions: (a) primary lesion or cervical lymph node metastasis to carotid artery, cranial base or cervical vertebrae; (b) cervical lymph node metastasis of N2c or N3 (UICC/TNM, 6th edition); and (c) T4 primary lesion located at

oropharynx; (iv) no fistula due to primary lesion or cervical lymph node metastasis; (v) no distant metastasis; (vi) age between 20 and 75 years old; (vii) ECOG performance status of 0 or 1; (viii) no prior radical surgery for head and neck cancer; (ix) no prior treatment for any other malignancies with chemotherapy, radiation therapy or endocrine therapy; (x) sufficient organ function; (xi) normal electrocardiogram; and (xii) 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 except carcinoma *in situ* or intramucosal tumor; (iii) women during pregnancy or breastfeeding; (iv) active gastrointestinal bleeding; (v) pleural effusion, pericardial effusion or massive ascites; (vi) history of severe heart disease, heart failure, myocardial infarction within 6 months or angina pectoris attack within 6 months; (vii) cerebrovascular disease within 6 months; (viii) diabetes mellitus treated with insulin or poorly controlled; (ix) poorly controlled hypertension; (x) chronic pancreatitis; (xi) positive HBs antigen; (xii) impossibility to refrain from smoking and drinking during treatment; and (xiii) requiring systemic steroids medication.

TREATMENT METHODS

The protocol treatment consists of concurrent CRT, adjuvant chemotherapy and salvage surgery if necessary (Fig. 1).

First, patients receive concurrent CRT with S-1 plus cisplatin. S-1 (60 mg/m²/day) is orally administered for two weeks and cisplatin is infused on days 8 through 11, repeated every five weeks for two courses.

Radiation therapy is administered with high-energy photons of 4–10 MV X-rays to a total dose of 70 Gy in a fraction of 2 Gy five times weekly. The gross tumor volume (GTV) includes the volumes of both the primary tumor and metastatic cervical lymph nodes with a short axis of 1 cm or larger. The clinical target volume 1 (CTV1) includes GTV and bilateral regional cervical lymph node area with a 1–2 cm margin, and CTV2 includes GTV with a 0.5–2 cm margin. The planning target volumes (PTVs) for CTV1 and CTV2 (PTV1 and PTV2) are defined as 0.5–1 cm margins around CTV to compensate for set-up variations and internal organ motion. A total of 40 Gy is delivered toward PTV1, and then an additional 30 Gy is boosted to PTV2.

For patients with an objective response (CR, good PR or PR) at the first evaluation after CRT, adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin is administered for two more courses. In adjuvant chemotherapy, S-1 (60 mg/m²/day) is orally administered for 2 weeks and cisplatin (20 mg/m²/day) is infused on days 8 through 11, repeated every 4 weeks. At the second evaluation after adjuvant chemotherapy, patients diagnosed with CR or good PR are regarded as having completed the protocol treatment. Patients not diagnosed with CR or

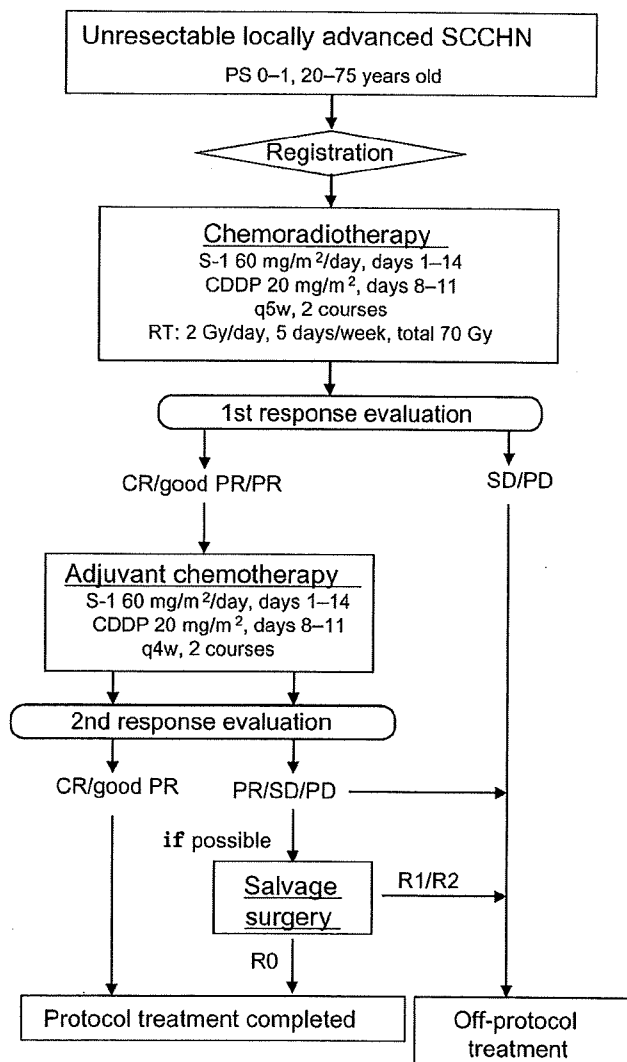


Figure 1. Schema of the study. SCCHN, squamous cell carcinoma of head and neck; PS, performance status; CDDP, cisplatin; RT, radiation; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

good PR are discontinued from treatment, and salvage surgery is planned if it is judged to be clinically feasible.

FOLLOW-UP

All enrolled patients are followed up for at least 3 years. Efficacy and safety are to be evaluated at least every 3 months during the first year, at least every 4 months during the second year and then every 6 months during the third year. Data on the use and methodology of nutritional support are reported at 2, 6, 12 and 24 months after registration.

STUDY DESIGN AND STATISTICAL ANALYSIS

This trial is designed to evaluate the efficacy and safety of CRT with S-1 plus cisplatin and to determine the viability of

proceeding to a Phase III trial. In this Phase II trial, the planned sample size is 45 patients, which was calculated by SWOG's (Southwest Oncology Group) two-stage attained design (8) based on an expected clinical complete remission rate of 60% and a threshold of 45%, with a one-sided α error of 0.1 and a β error of 0.1. If at least 10 clinical complete remissions occur after the first 25 patients enroll, another 20 patients will be accrued.

If the clinical complete remission rate is as high as expected, the subsequent Phase III trial will be designed to confirm the superiority of CRT with S-1 plus cisplatin to CRT with cisplatin alone.

INTERIM ANALYSIS AND MONITORING

In this Phase II trial, an interim analysis is planned once, which corresponds to the first-stage analysis in the two-stage design. The Data and Safety Monitoring Committee (DSMC) of the JCOG will independently review the interim analysis reports and recommend that the trial either be continued or terminated early. Central monitoring will be performed every 6 months by the Data Center to evaluate and improve study progress and quality.

PARTICIPATING INSTITUTIONS (FROM NORTH TO SOUTH)

Hokkaido University Hospital, Miyagi Cancer Center, Yamagata Prefectural Central Hospital, Jichi Medical University Hospital, National Cancer Center Hospital East, Tokyo Women's Medical University Hospital, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Kanagawa Cancer Center, Shizuoka Cancer Center, Aichi Cancer Center, Kobe University Hospital, Hyogo Cancer Center and Shikoku Cancer Center.

Funding

This work is supported by Grant-in-Aid for Cancer Research (18-19, 20S-3, 20S-6) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

Conflict of interest statement

None declared.

References

- Forastiere AA, Ang KK, Brizel D, Brockstein BE, Burtness BA, Cmelak AJ, et al. Head and neck cancers. *National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology*. v.2.2008.
- Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Jr, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92-8.
- Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent

- chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338:1798–804.
4. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: a systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck* 2001;23:579–89.
 5. Merlano M, Corvo R, Margarino G, Benasso M, Rosso R, Sertoli MR, et al. Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. The final report of a randomized trial. *Cancer* 1991;67:915–21.
 6. Inuyama Y, Kida A, Tsukuda M, Kohno N, Satake B. Late phase II study of S-1 in patients with advanced head and neck cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001;28:1381–90.
 7. Tahara M, Minami H, Mukai H, Kawada K, Kawashima M, Ogino T, et al. Phase I trial of concurrent chemoradiotherapy with S-1 and CDDP in patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting*; 2005. p. 518s.
 8. Green SJ, Dahlberg S. Planned versus attained design in phase II clinical trials. *Stat Med* 1992;11:853–62.

特集

がん対策基本法の実施から一年を経て

がん医療の均てん化の推進*

加藤抱一**

Key Words : cancer control, quality medical service, medical training, medical cooperation, national demands

均てん化とは

「均霑(てん)」という言葉は、著者自信も現在のような仕事に関与するようになって初めて接した言葉である。広辞苑によれば「(生物がひとしく雨露の恵みにうるおうように)各人が平等に利益を得ること」と書かれているが、著者の古い三省堂の国語辞典には載っていない言葉なので、一般には使われていない言葉であろう。「利益を得る」という意味が入っていて、平均や均等とは違ったニュアンスの言葉と解釈される。英語ではProviding quality medical services for all patientsとでも訳すのであろうか?

がん対策基本法の中の
「がん医療の均てん化」

がん対策基本法は全四章からなっている。その中から「均てん化」に関連する部分を拾ってみる。

まず、第一章 総則の第二条に基本理念として行わなければならないことが3つ掲げられており、その一つに、「がん患者がその居住する地域にかかわらず、科学的知見に基づく適切ながん

医療を受けることができるようにすること」が掲げられている。すなわち、均てん化である。この基本理念に則って、第三、四、五、六、七条に、国、地方公共団体、医療保険者、国民、医師等の責務が定められており、第二章の「がん対策推進基本計画等」では、厚生労働大臣は「がん対策推進基本計画」の案を作成し、閣議の決定を求めなければならないとされ、第十一条(都道府県がん対策推進計画)では、都道府県は都道府県がん対策推進計画を策定しなければならないとされている。

第三章、基本的施策の第二節が「がん医療の均てん化の促進等」であり、均てん化の推進に関して具体的に述べられている部分である。第十四条の「専門的な知識および技能を有する医師その他の医療従事者の育成」には、「国および地方公共団体は、がん患者がその居住する地域にかかわらず等しくそのがんの状態に応じた適切ながん医療を受けることができるよう、専門的ながん医療の提供等を行う医療機関の整備を諮るために必要な施策を講ずるものとする。」と述べられ、その2では、「医療機関等の連携協力体制の整備を図るために必要な施策を講ずるものとする」とされている。

このように、「がん医療の均てん化」は、がん対策基本法において基本理念の一つとして大きな部分を占めている。

* Promotion of providing quality medical services for all cancer patients.

** Hoichi KATO, M.D., Ph.D.: 国立がんセンターがん対策情報センター(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Center for Cancer Control and Information Services, Tokyo 104-0045, JAPAN

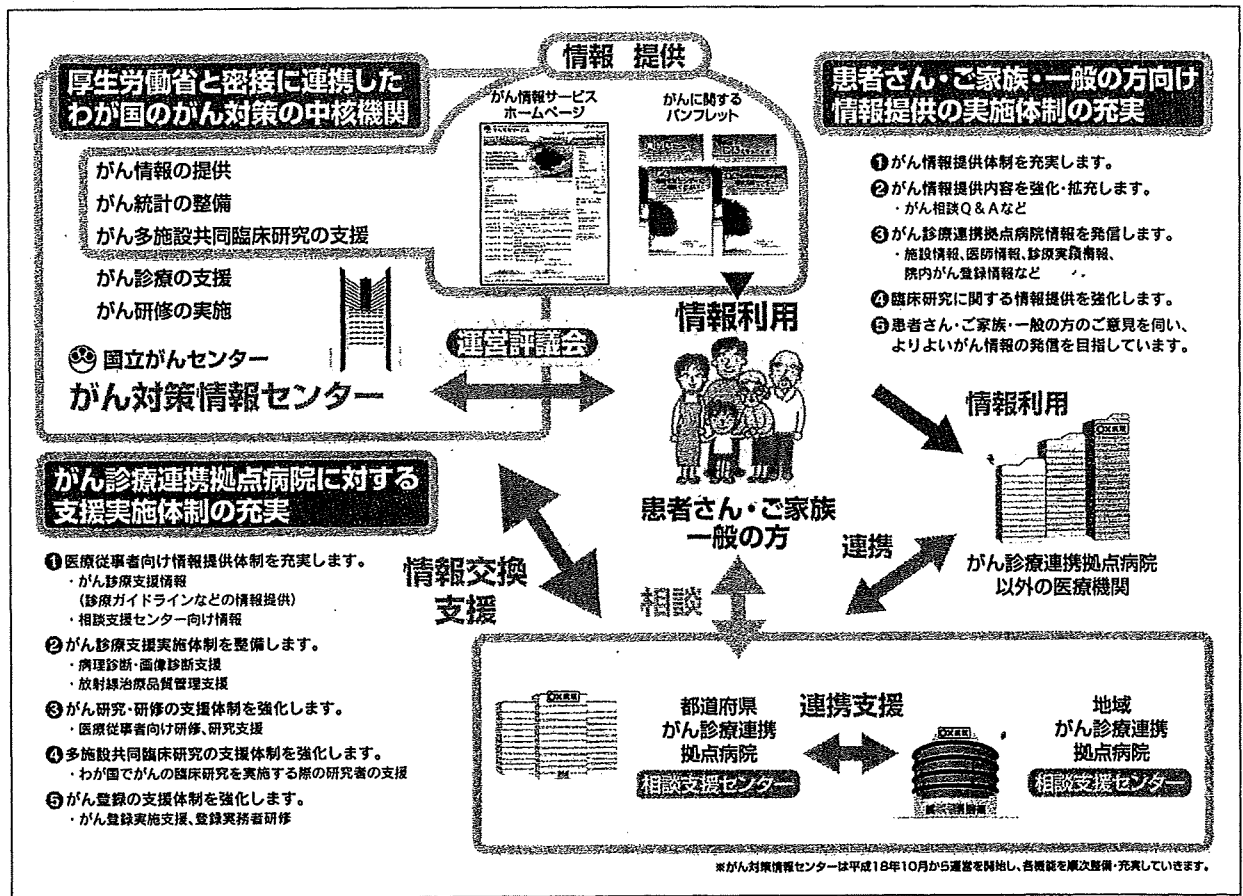


図1 がん対策情報センターの役割

「がん対策基本法」から
 「がん対策推進基本計画」

「がん対策推進基本計画」について詳しく述べることは、本特集のテーマから若干はずれることになるので、この項では紹介程度に留めるが、前項で述べたように、がん対策基本法では、政府に「がん対策推進基本計画」の策定を求めている。これに基づいて「がん対策推進基本計画」が策定され2007年6月に閣議で決定された。したがって、この「がん対策推進基本計画」の中には、均てん化の具体策がたくさん盛り込まれている。がん医療の均てん化に関するものとしては、重点的に取り組むべき課題の3つのうち、1つが「放射線療法および化学療法の推進ならびにこれらを専門的に行う医師等の育成」であり、もう1つが、「治療の初期段階からの緩和ケアの実施」である。緩和ケアについては、「緩和ケアチームの設置」が拠点病院の指定要件とされているが、基本計画では、地域連携の推進や緩和ケアの研

修の推進が謳われており、その目標として10年以内にすべてのがん診療に携わる医師に緩和ケアの基本知識の習得を掲げている。

均てん化の具体的手段と
 がん対策情報センター

前項で述べた「がん対策推進基本計画」には、昨年10月にがんセンターに設立された「がん対策情報センター」の名前が随所に使われており、その担う役割が数多く盛り込まれている。したがって、がん医療の均てん化についても、がん対策情報センターは果たすべき役割は多大である。

がん情報センターの構想は古く、すでに1960年の国立がんセンター設立準備委員会の意見書に現れ、2004年には、外部有識者による国立がんセンター今後のあり方検討会の報告書に情報センターの必要性が述べられているが、近年になって、信頼できる情報の提供と地域格差のないがん医療、すなわち「均てん化」に対するがん患者や家族を含む国民の強い要望に後押しされ

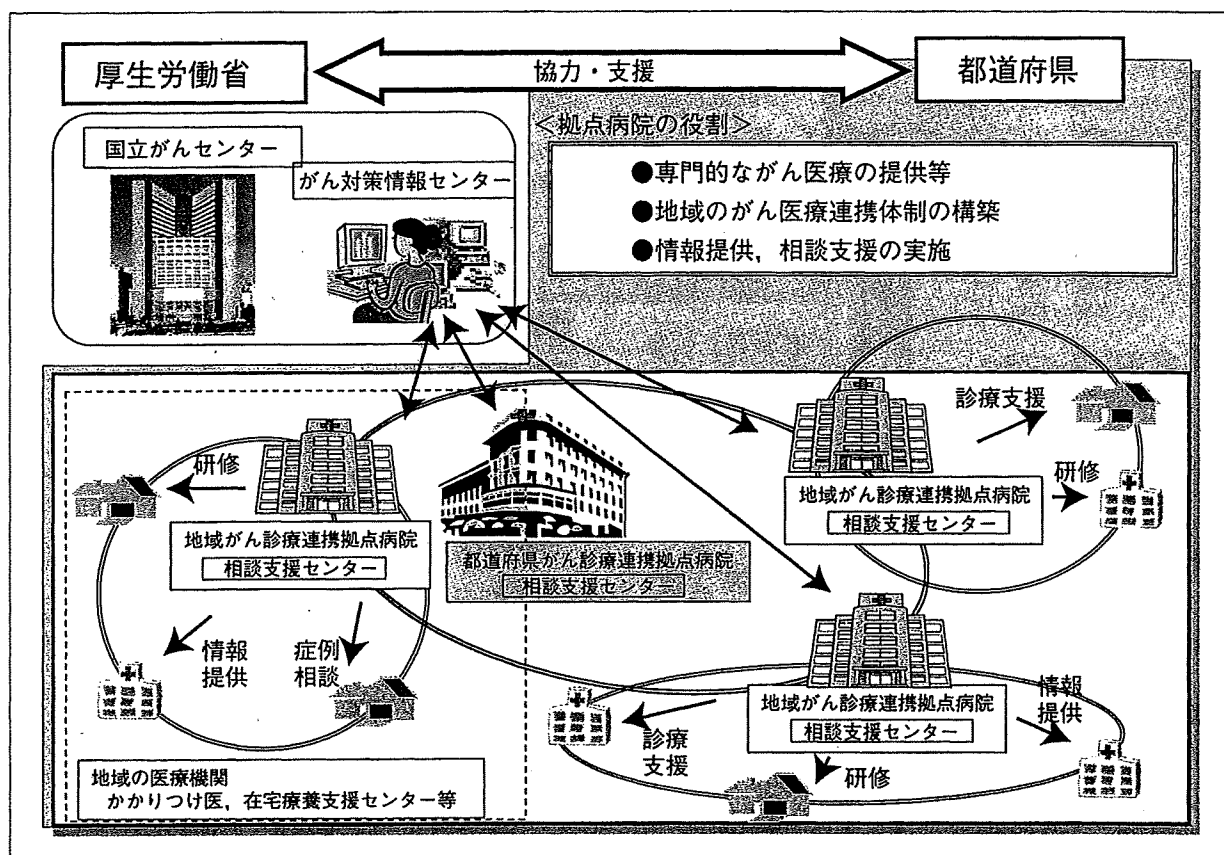


図2 がん診療連携拠点病院制度[47都道府県(286か所)](2007年1月末現在)

て、がん対策情報センターとして設立された経緯がある。したがって、その機能の中に当然「均てん化」に関連した「患者さん・家族、一般市民に対する情報の提供」、 「がん診療連携拠点病院を対象とした情報交換や診療支援」および「医療関係者を対象としたがん研修の実施」が盛り込まれている。今回のテーマである「がん対策基本法」も同様の流れの中で作成され成立したものであり、その目指すところは、がん対策情報センターのそれと大きく重なっている。

したがって、がん対策情報センターの果たすべき責務は、

①がん診療連携拠点病院を核としたがん医療体制の整備を推進すること、②医療従事者の研修を企画、推進すること、③信頼できるがん情報を、医療従事者を含めた国民に広く行きわたらせること、④新しい治療開発のための多施設共同研究を支援し、日本全体の医療水準の向上に貢献することであり、具体的には、以下に示すがん対策情報センター内の機能グループのアクティビティが、均てん化に関してがん対策情

報センターの果たしている役割である(図1)。

(1)がん医療情報提供機能グループ

がん情報を収集し、ホームページの「がん情報サービス」などを通じて、患者およびその家族向けに、医学情報のみならず、看護・支援療法、生活支援、がんの統計、予防・検診、がんの講演会、臨床試験などの情報とともに、全国のがん診療連携拠点病院や緩和ケア病棟のある病院などの情報も提供している。医療関係者向けには、可及的に高いエビデンスレベルのデータに基づいた医学情報、予防・検診情報、がんの統計、がん研究の研究費交付募集情報などを提供している。また、がん診療連携拠点病院向けには、がん診療支援情報として、放射線画像診断と病理診断のコンサルテーション、放射線治療の品質管理情報を提供している。その他、他の部課のアクティビティである研修の企画の情報なども提供している。のみならず、全国のがん診療連携拠点病院の相談支援センターに対してイントラネットを通じた相談支援情報の提供に着手している。

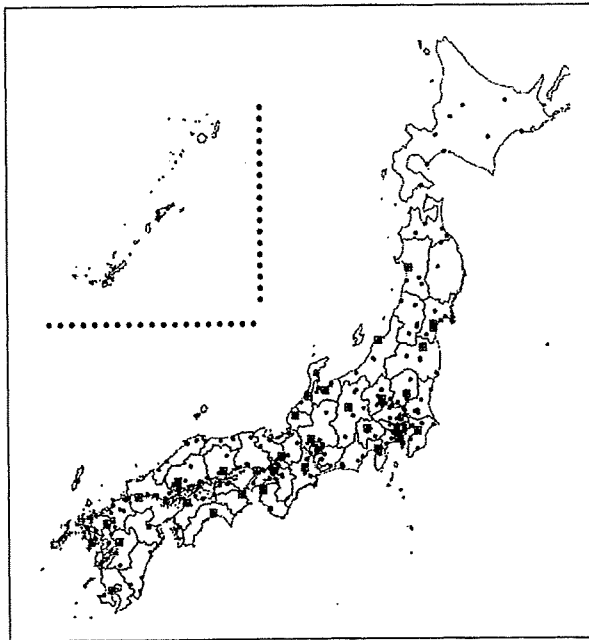


図3 がん診療連携拠点病院
都道府県がん診療連携拠点病院(□):32施設, 地域がん診療連携拠点病院(●):254施設, 計286施設

(2)がんサーベイランス機能グループ

がん登録の標準様式の提供や,登録実務者に対する研修会などによって全国のがん診療連携拠点病院における院内がん登録を推進するとともに,情報提供部門を通じて広くがんの統計情報の提供も行っている。

(3)多施設共同臨床試験支援機能グループ

JCOGの活動をベースにして,科学的倫理的な臨床試験の実施を支援し,将来,国内の共同研究全体の科学性と倫理性を監視する体制を目指している。

(4)がん研究企画支援機能グループ

がん医療均てん化のための人材育成として,基本法に掲げられた医師およびその他の医療従事者の研修を企画運営している。

(5)情報システム管理機能グループ

全国のがん診療連携拠点病院18か所を結んだテレビ会議システムを管理維持しており,このシステムを利用して,がん対策情報センターが主催する市民向け情報講演会などが行われている。今後,このネットワークはがん診療連携拠点病院間でさらに拡張されることになっている。

これらを見てわかるように,がん対策情報セ

ンターの主目標は,がん医療の均てん化であると言えよう。

均てん化の到達目標

現在大都市で行われている医療が必ずしも日本の最高のがん医療とは言えないが,現時点で全国民にあまねくもたらすべき利益の目標は,少なくとも,現在大都市で行われているがん医療と同等の医療を,日本中で平等に提供できるような医療体制が目標となろう。そのため,各都道府県には2次医療圏に1つ程度の地域がん診療連携拠点病院を設置して,その地域の一般病院や医院などと連携して地域に良質のがん医療を提供することを目指している(図2)。

各都道府県は,都道府県がん診療連携拠点病院を推薦し,都道府県の地域がん診療連携拠点病院の中核病院として各都道府県のがん医療を統括し,地域がん診療連携拠点病院と連携して各都道府県の診療レベルの向上に努める。

国立がんセンターは,がん対策推進の中核機関としてすべてのがん診療連携拠点病院との情報交換や診療支援およびその医療関係者を対象とした研修などを通じて,全国のがん診療連携拠点病院のがん診療レベル向上を図る。

ちなみに,2007年10月現在で,全国で286病院が都道府県あるいは地域がん診療連携拠点病院の指定を受けており,本年度末までにはさらにその数が増える見込みである(図3)。

これらのがん診療連携拠点病院の指定要件には,相談支援センターの設置や良質ながん医療提供のために必要な人材や器材の保有が求められている。しかし現実には,指定要件自体が比較的緩い条件であるにもかかわらず,多くのがん診療連携拠点病院において十分というにはほど遠い状況である。目指す目標であるその充実には,今後さらになんがん診療連携拠点病院自体の努力のみに頼るのではなく,政策として,がん診療連携拠点病院であること,あるいはその診療内容に対する診療点数の加算や高額機器の購入費の一部公的負担,研修参加に対する公的な資金援助,あるいは増員を含めた人的援助などの裏づけも必要であろう。

3. バーチャルスライドの応用—厚労省が 目指すもの

北海道大学病院教授 病理部/国立がんセンターがん対策情報センター客員研究員
松野吉宏

はじめに

バーチャルスライド（以下、VS）技術の実用化と高速回線の配備による病理画像情報の共有は、これまでガラスの病理標本そのものを郵送するなどしかなかった、遠隔地の専門家へのコンサルテーションを一新する可能性のある技術として注目されている。わが国の医療行政において、がん医療水準の地域間・施設間差解消が求められる折から、これを実現するためのツールとしても期待されているところである。

がん診療の均てん化推進

がんは日本人にとって第一位の死亡原因、国民の健康にとって重大な脅威であるが、国民・患者が享受できる医療サービスには現状の改善や不安の解消が強く求められてきた。こうしたなかでの国家的ながん対策事業方針の骨子は、平成17年8月に厚生労働省がん対策推進本部により策定された「がん対策推進アクションプラン2005」に遡る。このなかで「がん対策推進戦略アプローチ」として、表1に示す4つの戦略的アプローチが示された。

このうち「がん医療水準均てん化の促進」では、がん医療専門スタッフの育成や、がん診療に関する情報の収集・提供体制の整備とならんで、二次医療圏に1カ所程度の地域がん診療拠点病院（仮称、現在はがん診療連携拠点病院）を整備し、その機能強化と地域の医療機関との診療連携を推進していくことが明示的に掲げられている。「がん医療水準均てん化」とは、“生物がひとしく雨露の恵

表1 がん対策推進戦略アプローチ

具体的な内容

- [I] がん予防・早期発見の推進
- [II] がん医療水準均てん化の促進
- [III] がんの在宅療養・終末期医療の充実
- [IV] がん医療技術の開発振興

（平成17年8月25日 がん対策推進本部）

みに潤うように”，全国どこでもがんの標準的な専門医療を受けられるよう、医療技術などの格差の是正を図ることを意味する。その後、平成19年4月にはがん対策基本法が施行され、前記方策が法的背景をもつこととなった。現在までに、全国に都道府県がん診療連携拠点病院47施設および地域がん診療連携拠点病院304施設が指定されているが、このような一連の施策に依拠してのものである。

わが国の病理診断の現状と均てん化

さて、分子標的治療の開発に代表されるように、各臓器がんの治療体系は目覚ましい勢いで多様化し、治療選択の根拠となる病理診断に求められる内容も、これにつれて高度化・専門化している。全国のがん患者それぞれが最適で質の高いがん医療を享受するためには、こうした病理診断に要求される精度と専門性に対し、病理医は質・量・スピードいずれの面でも十分応えていかねばならない。しかるに、現実にはわが国における病理医数（約1,900名）は、総医師数に対して約0.7%で欧米の半分以下と非常に少なく、住民人口当たりとしてもアメリカのおよそ4分の1に留まっている。しかも大都市圏と地方、また県内の医科大学数に

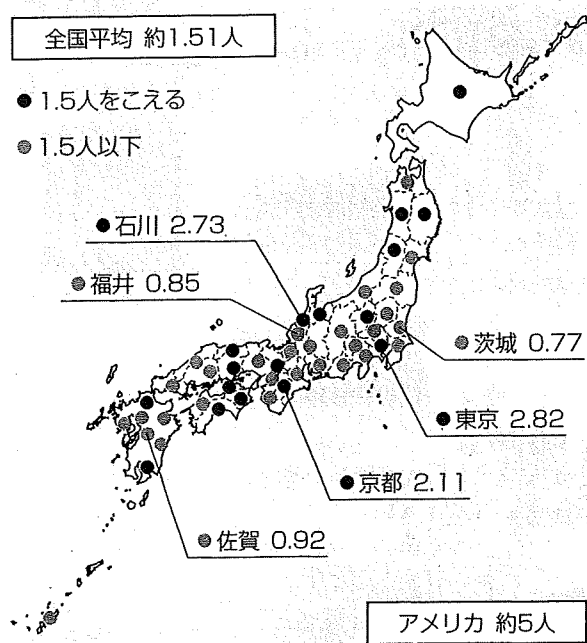


図 1 人口 10 万人対病理専門医数
都道府県別分布，平成 18 年。

より分布に偏りがあり，医療の地域間格差の一面を現している（図 1）。

常勤病理医のいる医療施設を病床数ごとにもみて，400～500 床規模の病院であっても，大半が常勤一人の病理医に診断が委ねられていることがわかる（表 2）。全国のがん患者それぞれに最適な治療を提供する，すなわち「がん医療の均てん化」のためには，各診療施設の病理医を効率よく迅速に支援することにより，高い水準の病理診断が施設間差少なく行われることを保証する必要がある。



VS を用いた病理診断支援への期待

「がん医療の均てん化」のために，高い水準の病理診断が施設間差少なく行われることを保証する一わが国の病理医数の不足状況に鑑みれば，将来に向けて病理医の確保・育成を進めることが何より重要であろう。時間がかかる人材育成の一方で，即効性のある方策は，病理医の現有資源を効率よく活用するために，専門家や他の病理医が容易に

表 2 日本の病理専門医の状況

病床数/病理専門医数	1 名	2 名	3 名	4 名	5 名以上
100 床台 (1)	1				
200 床台 (8)	7	1			
300 床台 (51)	42	7	1	1	
400 床台 (68)	55	9	2	2	
500 床台 (71)	48	19	3	0	1
600 床台 (48)	31	13	3	0	1
700 床台 (31)	11	17	2	1	
800 床台以上 (34)	13	17	2	1	1

(平成 14 年度)

診断支援できる体制を構築することである。厚労省は，すでに実用化されていた VS を全国スケールのがん病理診断支援を具現化するツールとして注目し，平成 18，19 年度 2 回にわたって全国のがん診療連携拠点病院（以下，拠点病院）への配備を補助する事業を行った。これまでに指定を受けた全国の拠点病院 381 施設のうち，100 施設以上に VS がすでに導入されたか導入が決定された。では，実際これらがどのように役立てられていくのか。

厚労省と，その意を受けておもに診断支援場面で VS 活用のあり方を検討している研究班（厚労科研費補助金・がん臨床研究事業「遠隔診断の技術を用いたがんの病理診断支援のあり方に関する研究」班）が構想するがん病理診断支援ネットワークは，図 2 のようなものである。自治体や日本病理学会地方支部などの「地域内連携」を基本とし，VS を保有するその地域の拠点病院がいわば地域内コンサルテーションセンターとなって，VS をもたない地域内の医療施設からの相談に応じたり，届いた病理標本の VS 化や他施設の専門家への配信を行う。VS をもつ拠点病院においても要相談例は生じるので，これは，自施設 VS を用いて他の拠点病院や国立がんセンターを含めた全国の専門家へのコンサルテーションを行う（「国内連携」）。ただし，時間的制約の厳しい術中迅速診断や，厚みのある細胞診標本の VS による支援には

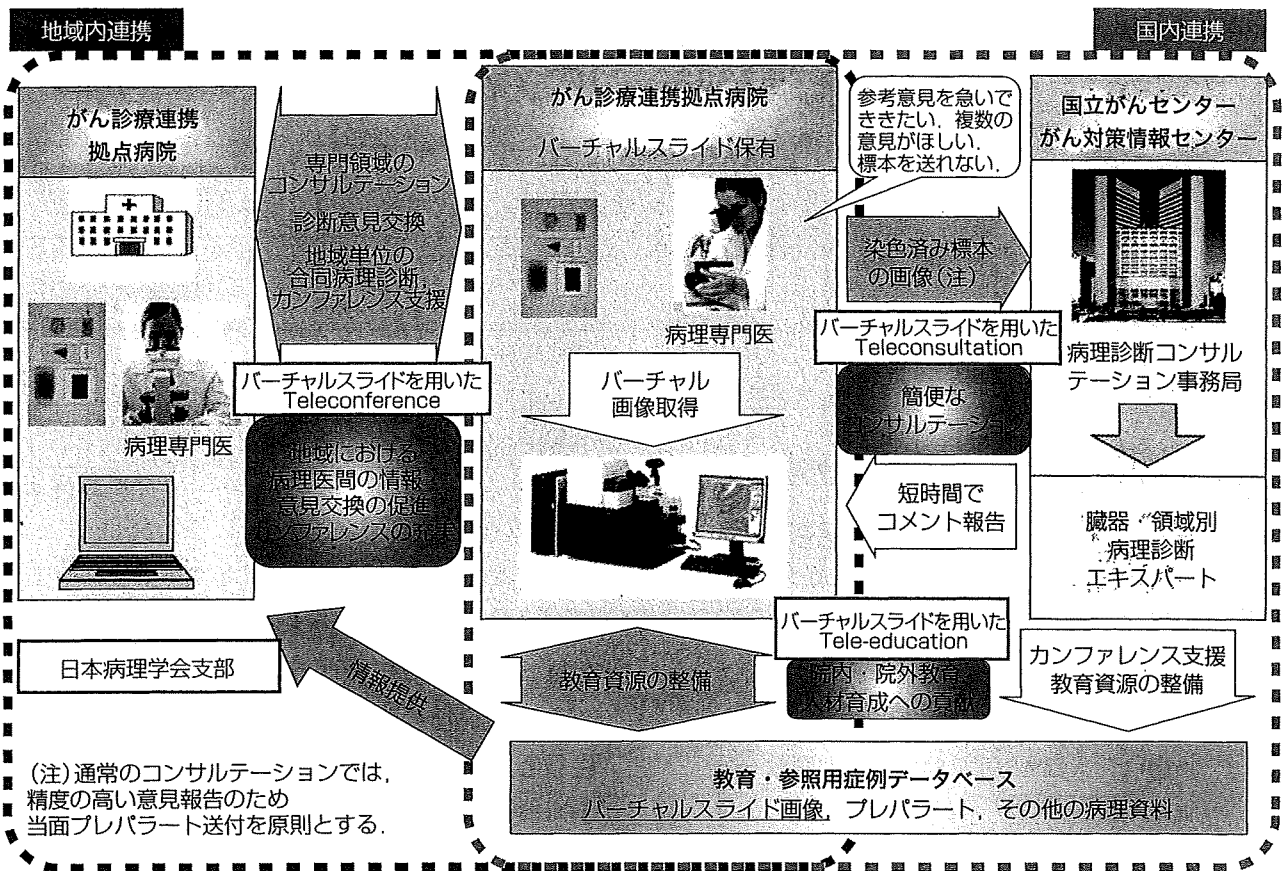


図 2 がん病理診断支援ネットワークにおけるがん診療連携拠点病院のバーチャルスライド運用 (例)

技術的に課題もまだ多いようである。

これらの地域内連携・国内連携の共存による病理診断支援ネットワーク構築という考え方は、遠隔診断コンサルテーションに限らず、双方の複数医師が参加しての遠隔カンファレンス、教育的症例を集積したVS画像データベースを共有して遠隔エデュケーションにも拡張利用が可能であろう。

ここで留意したいことは、VSを用いた病理診断支援ネットワーク構築は、病理医間の日常的な情報交換や支援関係、またそれを支える地域や支部の風土背景があってこそ円滑に運用されるものであることであろう。VS導入がその風土を育む契機となることは期待できるが、逆にそうした背景なしでは目的を見失うことになりかねない。相互コ

ンサルテーションなどを通じて、地域内での病理診断支援の素地をもつことが急ぎ必要である。今後、そのような発想から運用されていくネットワーク・モデル地域が現れることが期待される。

● おわりに

拠点病院へのVS導入を推進することによるがん病理診断の均てん化は、病理診断支援ネットワークを通じての効果ばかりではない。詳細は他稿に譲るが、拠点病院が核となってVSを種々の場面で有効活用し、がんの病理診断の質の向上に寄与していくことこそが社会的要請というべきであり、厚労省の目指すところと推測するものである。

放射線治療からみたがん診療連携拠点病院 - JASTROデータベースによる分析 -

池田 恢^{*1,7}, 西尾 正道^{*2}, 片岡 正明^{*3}, 松本 康男^{*4},
幡野 和男^{*5}, 荻野 尚^{*6}, 加賀美 芳和^{*1}

STRUCTURE ANALYSIS OF DESIGNATED HOSPITALS FOR CANCER CONTROL IN JAPAN FROM JASTRO CENSUS SURVEY DATABASE 2005

Hiroshi IKEDA^{*1,7}, Masamichi NISHIO^{*2}, Masaaki KATAOKA^{*3}, Yasuo MATSUMOTO^{*4},
Kazuo HATANO^{*5}, Takashi OGINO^{*6}, Yoshikazu KAGAMI^{*1}

(Received 21 May 2007, accepted 28 November 2007)

Abstract: The structures of 288 hospitals designated for cancer control and approved by Ministry of Health, Labour and Welfare in February 2006 were analyzed from radiotherapy aspects according to the JASTRO 2005 census survey data. The data were compiled from 266 hospitals. Overall 78,086 new patients were treated at these designated hospitals, which accounts for just a half the total number of patients in Japan. The structure of radiotherapy (RT) must be essential for cancer management, and our study showed the designated hospitals are insufficient in the RT requirement. No RT equipment is installed in 14 hospitals. Of 266, 109 hospitals treated less than 200 new patients, and 25 hospitals less than 100 in 2005.

The data analysis revealed that academic hospitals, JACC* hospitals and others are reasonable in terms of structures and capacity of radiotherapy. Moreover, both academic and JACC hospitals play similar roles to designated prefectural hospitals in cancer management by radiotherapy.

*: JACC: Japanese Association of Clinical Cancer Centers

Key words: Designated hospitals for cancer control, JASTRO database

はじめに

がん対策基本法は平成18(2006)年6月に制定され、19年4月から施行となった。これと前後して、全国どこでも質の高いがん医療を受けられることを目的に、がん医療の地域格差を是正するため「均てん化」が必要との認識で、全国2次医療圏当たり1つのがん拠点病院があるとする「地域がん診療連携拠点病院」構想が平成13年に生まれた。そして、これは平成18年2月に地域の連携をより重視する形で、「がん診療連携拠点病院」として、新たに指針が出され、これに基づき承認を行っている。

厚生労働省健康局より通達された「がん診療連携拠点病院の整備に関する指針」¹⁾では、地域がん診療連携拠点病院にあっては、2次医療圏に1カ所程度、また、都道府県がん診療連携拠点病院にあっては、都道府県におおむね1カ所整備することとし、都道府県での推薦を経て、厚生労働省が指定する。その指定要件としては、がん(殊に5大がん)について、標準的治療並びに応用治療を行うこと、緩

和ケアチームによる緩和ケアのがん治療早期からの介入、専門従事者の育成、がん登録などが謳われている。ここで、放射線治療については「(2)(1)ウ.放射線診断・治療に関する専門的知識を有する医師が1人以上配置されているか、又は他の医療機関から協力を得られる体制が確保されていること。(3)(1)エ.放射線治療を専門とする分野に掲げる場合は、放射線治療装置が設置されていること。また、その操作・保守に精通した者が配置されているか、又は他の医療機関から協力を得られる体制を整えていることが望ましい」と記載されている。

この「がん診療連携拠点病院」につき、放射線治療の面からの実態を調査した。

対象と方法

「がん診療連携拠点病院」(以下、拠点病院、または、拠点)での放射線治療の実態を、日本放射線腫瘍学会(JASTRO)総務理事・会長、医療安全委員会、データベー

¹⁾ 国立がんセンター中央病院放射線治療部(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1) (Division of Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital), (5-1-1, Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, JAPAN). ²⁾ 国立病院機構北海道がんセンター副院長 (Vice-Director, National Hospital Organization Hokkaido Cancer Center), ³⁾ 国立病院機構四国がんセンター放射線治療科 (Division of Radiation Oncology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center), ⁴⁾ 新潟県立がんセンター新潟病院放射線科 (Division of Radiation Oncology, Niigata Cancer Center Hospital), ⁵⁾ 千葉県がんセンター放射線治療部 (Division of Radiation Oncology, Chiba Cancer Center), ⁶⁾ 国立がんセンター東病院粒子線医療開発部 (Division of Particle Therapy and Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital East), ⁷⁾ 現所属 市立堺病院(〒590-0064 大阪府堺市堺区南安井町) (Vice-Director, Sakai Municipal Hospital)

Table 1 Classification of designated hospitals

	大学病院	全がん協病院	その他	計
都道府県拠点病院	16	15	2	33
地域がん拠点病院	29	15	189	233
拠点病院でない	(67)	2		
計	112*	32		

*JASTRO調査応募施設数

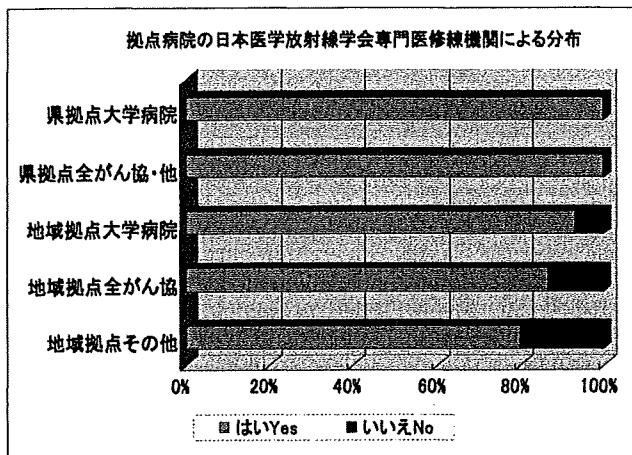


Fig. 1 Distribution of designated hospitals by JRS certification.

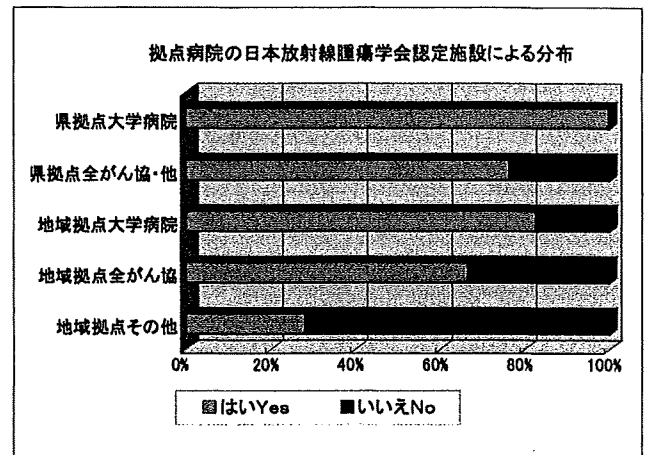


Fig. 2 Distribution of designated hospitals by JASTRO certification.

ス(DB)委員会の許可を得て、2005年構造調査のデータを集計し、分析検討した²⁾。2006年末までに厚生労働省で承認された拠点病院は286施設で、内訳は都道府県がん診療連携拠点病院(以下、県拠点)が31、地域がん診療連携拠点病院(以下、地域拠点)が255施設である。これに「みなし拠点病院」である国立がんセンター中央および東病院の2施設が加わる。今回の報告は、この288施設を対象とした。ところで、昭和40年から大学病院以外のがん治療中核施設の組織として厚生省の肝いりで、全国がん(成人病)センター協議会[以下、全がん協(JACC)]が構成施設の緊密な協力により、わが国のがん予防、診断および治療等の向上に資することを目的として結成されており、現在の加盟条件は新入院患者数におけるがん患者の占める比率が30%以上、がんの専門的医療機能・体制を有する地域がん診療拠点病院の指定を受けたもの、都道府県の医療計画において、がん医療の中心的医療施設として、明確に位置づけられているものなどで、全国32施設が加盟している。今回も、そのうち30施設までが拠点病院の承認を受けている。従って、拠点病院は県拠点と地域拠点との2層別のほかに、大学病院、全がん協病院、その他に分類され、計6通りの区分が可能となる。ここで県拠点であるが、大学病院でも、全がん協病院でもない2施設は、便宜上「県拠点・全がん協」に組み入れた。従って、「県拠点・大学病院」「県拠点・全がん協・他」「地域拠点・大学病院」「地域拠点・全がん協」および「地域拠点・その他」の5階層に分類できるので、この

形で分析を行った(Table 1, Fig. 1)。

集計はDB委員会から提供されたデータによった。データそのものは施設からの集計の段階で、例えば、職員の関与の度合い(殊に、非常勤医師、ローテーションの技師、看護師など)を端数として登録し、実情に合わせて申告されたものと見られるものがあつたが、集計に際しては単純に積算し、著者段階では修正を加えていない。

結 果

日本放射線腫瘍学会データベース委員会のデータベースでは、対象施設288のうち、データ返送なし:6、放射線治療を行っていない:14、調査時点以降に放射線治療を開始:2施設が除外され、266施設が対象となった。内訳は、県拠点・大学病院:16、県拠点・全がん協・他:17(みなし2を含む)、地域拠点・大学病院:29、地域拠点・全がん協:15、地域拠点・その他:189施設である。

拠点病院の放射線診療面からの施設基準である、日本医学放射線学会(JRS)専門医修練機関、およびJASTRO認定施設であるかどうかをみた。JRS修練機関でない施設が計42施設、JASTRO認定施設でない施設が計150施設存在し、多くは地域拠点・その他に分類される施設である(Figs. 1, 2, Appendices 1-10)。

拠点病院全266施設では、治療常勤医師473名、うちJASTRO認定医234名が³⁾、総計78,086名の新患者に対し、高

App. 1 Detailed data of 16 designated prefectural hospitals-academic hospitals

	総数(最小-最大値)	備考
日本医学放射線学会修練機関	16	
日本放射線腫瘍学会認定施設	16	
外照射装置(リニアック+マイクロトロン)	32	他にコバルト2台
シミュレータ(X線, 専用CT)	30	X: 14, CT: 16
放射線治療計画装置	45	
遠隔操作小線源治療装置	14	Ir: 13, Co: 1, なし: 1, 記載なし: 1
放射線治療医常勤数	68(2-13名)	
日本医学放射線学会専門医数	55(2-7名)	
日本放射線腫瘍学会認定医数	40	1名: 3施設
治療専属診療放射線技師数	47(1-10名)	1名: 4, 記載なし: 1
日本放射線腫瘍学会治療認定技師数	19	0名: 4, 記載なし: 21
看護師数	21	0名: 2
医学物理士数	5	0名施設: 11, 記載なし: 1
品質管理士数	8	0名施設: 8, 記載なし: 1

App. 2 Detailed treatment data of 16 designated prefectural hospitals-academic hospitals

	総数(最小-最大値)	備考
新患者数	8,158(289-1,009)	
治療計画請求件数計	7,670	単純: 3,418, 複雑: 1,904, 特殊: 2,348
腔内照射実人数	312(0-42)	20名未満: 8

App. 3 Detailed data of 17 designated prefectural hospitals other than academic

	総数(最小-最大値)	備考
日本医学放射線学会修練機関	17	
日本放射線腫瘍学会認定施設	13	いいえ: 3, 記載なし: 1
外照射装置(リニアック+マイクロトロン)	33	他にコバルト3台, ガンマナイフ2台
シミュレータ(X線, 専用CT)	38	X: 19, CT: 19
放射線治療計画装置	55	
遠隔操作小線源治療装置	13	Ir: 9, Co: 4, 記載なし: 1
放射線治療医常勤数	46(1-7名)	1名: 5施設
日本医学放射線学会専門医数	40(0-5名)	1名: 6
日本放射線腫瘍学会認定医数	35	0名: 2, 1名: 1施設
治療専属診療放射線技師数	88(0-13名)	1名: 2
日本放射線腫瘍学会治療認定技師数	19(0-4名)	0名: 4
看護師数	24.7	
医学物理士数	9	0名施設: 5
品質管理士数	19	0名施設: 3, 1名施設: 7

App. 4 Detailed treatment data of 17 designated prefectural hospitals other than academic

	総数(最小-最大値)	備考
新患者数	11,558(122-1,275)	200名未満: 2
治療計画請求件数計	10,635	単純: 5,813, 複雑: 2,666, 特殊: 2,156
腔内照射実人数	430(0-68)	20名未満: 13

App. 5 Detailed data of 29 designated regional hospitals-academic hospitals

	総数(最小-最大値)	備考
日本医学放射線学会修練機関	27	いいえ：2
日本放射線腫瘍学会認定施設	24	いいえ：3, 記載なし：2
外照射装置(リニアック+マイクロトロン)	50	1台：10施設
シミュレータ(X線, 専用CT)	52	X: 24, CT: 28
放射線治療計画装置	63	
遠隔操作小線源治療装置	24	Ir: 17, Co: 7, 0台: 4, 記載なし: 2
放射線治療医常勤数	100(0-8名)	0名: 1, 1名: 5
日本医学放射線学会専門医数	69	0名: 2, 1名: 6
日本放射線腫瘍学会認定医数	52	0名: 4, 1名: 10施設
治療専属診療放射線技師数	91(1-9名)	1名: 4, 記載なし: 3
日本放射線腫瘍学会治療認定技師数	24(0-3名)	0名: 4, 記載なし: 8
看護師数	37.3	
医学物理士数	12	0名施設: 17, 記載なし: 1
品質管理士数	23	0名施設: 12, 記載なし: 1

App. 6 Detailed treatment data of 29 designated regional hospitals-academic hospitals

	総数(最小-最大値)	備考
新患者数	12,729(23-837)	200名未満: 4
治療計画請求件数計	13,056	単純: 6,195, 複雑: 4,575, 特殊: 2,286
腔内照射実人数	457(0-67)	1-20名: 13施設, 0名: 4施設, 記載なし: 2

App. 7 Detailed data of 15 designated regional hospitals-JACC hospitals

	総数(最小-最大値)	備考
日本医学放射線学会修練機関	13	いいえ: 1, 記載なし: 1
日本放射線腫瘍学会認定施設	10	いいえ: 2, 記載なし: 3
外照射装置(リニアック+マイクロトロン)	26	1台のみ: 8施設
シミュレータ(X線, 専用CT)	23	X: 14, CT: 9
放射線治療計画装置	36(1-7台)	
遠隔操作小線源治療装置	14	Ir: 12, Co: 2, なし: 1, 記載なし: 1
放射線治療医常勤数	39(1-9名)	1名: 6施設
日本医学放射線学会専門医数	29	0名: 1, 1名: 6施設
日本放射線腫瘍学会認定医数	23	0名: 3, 1名: 5施設
治療専属診療放射線技師数	55(0-13名)	0名: 4施設
日本放射線腫瘍学会治療認定技師数	16(0-4名)	0名: 5, 記載なし: 2
看護師数	19.8(0-3名)	1名以下: 3施設
医学物理士数	4	0名施設: 13
品質管理士数	19(0-6名)	0名施設: 8

App. 8 Detailed treatment data of 15 designated regional hospitals-JACC hospitals

	総数(最小-最大値)	備考
新患者数	7,789(190-1,275名)	199名以下: 1
治療計画請求件数計	6,217	単純: 3,156, 複雑: 2,046, 特殊: 1,015, 記載なし: 5
腔内照射実人数	249(0-37名)	0名: 1, 1-9名: 4