

困難である。このため、外部コントロールを用いた比較を実施している。

5. パッケージとしての評価は、同一の疾患に対して複数の試験が実施されており、今後試験を展開する上で背景情報などを同一にすることによって評価が可能である。このような評価方法は、骨髄移植の分野においてすでに実施されている。

D. 考察

プラセボ対照試験を含むランダム化試験を行うことは統計学上非常に確かなエビデンスを確立する方法である。しかし、本治療法のように実際にランダム化が難しい疾患があるのも事実である。たとえば急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の疾患では、疾患の重篤性よりランダム化を行うことが不可能であるため、Ventilator free days ; VFD (ひと月の間の人工呼吸器からの離脱日数)を評価項目として用いることが可能である。この場合、標準的なVFDが確立されている必要がある。標準的なというのは、確立された組み入れ基準でのVFDがどのくらいかということであり、組み入れられた疾患背景が異なればVFDが異なるのは言うまでもなく、背景をそろえずに試験の評価を行うこと場合、Cox回帰などでベースラインの背景因子で調整した解析を行うように、予後・転帰に影響をあたえる変数で比較可能性を担保する必要がある。重粒子線治療にお

ける真のエンドポイントは生存期間であり、現在までの試験では生存時間をエンドポイントとして評価項目にすることは難しくはない。しかし、予後・転帰に影響を与える変数が特定され、これらが全て測定されていることは実質的に困難であり、これらの影響を受けないランダム化比較試験の代わりにはならない。従って、一試験のみでの評価については限界がある。

一方、すでに線量の評価のための用量反応性試験が実施されており、パッケージとしての評価については十分可能である。現在まで実施されている疾患およびそれぞれのステージは限定的であるが、これらの範囲においてはいくつかの試験を組み合わせることによって評価が可能となる。特に治療方法の改善を目的とした試験の場合、現在までの成績を外部コントロールとしておくことについては好ましいと考えられる。従って、このような標準的な外部コントロールとなる成績の確立が必要となる。

疾患の性格上、生命予後を主要評価項目とすることについては標準的であり、副次的評価項目として重粒子線治療に特異的な評価項目として特別な項目は設定されていない。局所制御については、放射線治療の評価項目として汎用されており、検討対象の試験でも用いられており、重粒子線の評価の一部として有用であると言える。局所制御と生命予後が関連する疾患ステージにおいては有用なサロゲートマーカと考えられる。

E. 結論

試験デザインについての検討を行った。対象疾患の重篤性より比較試験を実施することは困難であるが、複数の試験による評価や確立された対象疾患およびステージにおける外部コントロールを用いることで、生存期間をエンドポイン

トとした評価が可能であると考えられる。今回の検討では生存期間以外に標準となるエンドポイントについては明らかとならなかった。今後の前向き観察研究において副次的評価項目において探索的な検索をして行く必要がある。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書
保険収載に係る粒子線治療施設基準及び実施ガイドラインの策定

分担研究者 福村明史 （独）放射線医学総合研究所
研究協力者 金井達明 群馬大学

研究要旨： 保険収載に際し必要とされる施設基準等の策定に資するため、本研究班に参加している各粒子線治療施設の現状等を調査するとともに、既定の施設基準等を踏まえた検討を行った。その結果、使用する治療室一室あたり、一定の粒子線治療の経験を有する常勤の医師、診療放射線技師、医学物理士がそれぞれ1、2および1名以上配置すること等を骨子とする粒子線治療のための施設基準の成案を得た。

A. 研究目的

保険収載に際し必要とされる施設基準および実施ガイドラインの策定に資するため、本研究班に参加している各粒子線治療施設の現状および既定の施設基準等を調査し、粒子線治療施設に求められる施設基準の成案を得ることを目的とする。

B. 研究方法

電子メール等により各施設における人的資源やインフラストラクチャ等を調査し、また今年度これまでに開催された三回の会合を通し、粒子線治療施設に求められる施設基準案等を策定する。なおその際、既定の先進医療の施設基準ならびに前回保険収載された放射線療法施設の施設基準および実施ガイドラインを参考にするとともに、日本放射線腫瘍学会が作成した医療技術評価提案書との整合性も考慮する。

C. 研究成果

当研究班としては、次に示す粒子線治療施設に係る基準案が適当であるとの結

論を得た。

施設基準案（粒子線治療）

(1) 放射線科を標榜している保険医療機関であること。

(2) 使用する治療室1室あたり粒子線治療を担当する常勤の医師が1名以上配置されており、このうち施設において1名は放射線治療の経験を5年以上及び施設で使用する粒子線（陽子線または炭素線）を用いた治療の経験を2年以上有する放射線腫瘍医*もしくは「粒子線がん治療に係る人材育成プログラム」**を修了しかつ施設で使用する粒子線（陽子線または炭素線）を用いた治療の経験を1年以上有する者であること。

(3) 使用する治療室1室あたり粒子線治療を担当する常勤の診療放射線技師が2名以上配置されており、このうち施設において1名は放射線治療の経験を5年以上及び施設で使用する粒子線（陽子線または炭素線）を用いた治療の経験を2年以上有する者もしくは「粒子線がん治療に係る人材育成プログラム」**を修了しか

つ施設で使用する粒子線（陽子線または炭素線）を用いた治療の経験を1年以上有する者であること。

(4) 使用する治療室1室あたり粒子線治療における機器の精度管理、照射計画の検証、照射計画補助作業等を専ら担当する医学物理士***等が1名以上配置されており、このうち施設において1名は放射線治療の経験を5年以上及び施設で使用する粒子線（陽子線または炭素線）を用いたの経験を2年以上有する者もしくは粒子線がん治療に係る人材育成プログラムを修了し施設で使用する粒子線（陽子線または炭素線）を用いた治療の経験を1年以上有する者であること。

(5) 粒子線治療を年間10例以上実施していること。

(6) 当該治療を行うために必要な次に掲げる機器、施設を備えていること。

ア 粒子線加速器

イ 治療計画用CT装置

ウ 三次元放射線治療計画システム

エ 患者ごとの治療計画にそった自動設定機構を有する照射野形成装置

オ 標準状態および患者ごとの吸収線量及び線量分布を測定するための装置

(7) 当該保険医療機関において、粒子線治療に関する機器の精度管理に関する指針が策定されており、実際の線量測定等の精度管理が当該指針に沿って行われているとともに、公開可能な精度管理に係る記録が保存されていること。

* 日本医学放射線学会専門医もしくは日本放射線腫瘍学会認定医

** 文部科学省委託事業

*** 医学物理士認定機構が認定する医学物理士

D. 考察

今回作成した施設基準案は、既存の粒子線治療施設間でコンセンサスが得られた、粒子線治療を安全かつ有効に実施するための最低条件であり、各施設においてはこれを上回る体制を整備することが望ましい。

しかしながら、それに必要なコストについては、日本放射線腫瘍学会が提出した医療技術評価提案書に若干触れられているものの、保険点数の設定に係る議論は本分担研究の範囲を超えるものであり、中医協等で本案を踏まえた建設的な議論が待たれるところである。

E. 結論

各粒子線治療施設の現状および既定の施設基準等を調査し、粒子線治療施設に求められる施設基準案を検討した。

その結果、使用する治療室一室あたり、一定の粒子線治療の経験を有する常勤の医師、診療放射線技師、医学物理士がそれぞれ1、2および1名以上配置すること等を骨子とする粒子線治療のための施設基準の成案を得た。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

放射線療法と粒子線治療の比較

分担研究者 井垣 浩（帝京大学医学部 放射線科学講座 准教授）

研究要旨：

放射線療法の有用性を粒子線治療と明確に比較するために、強度変調放射線治療導入にかかる負担を明らかにした。また、従来は適応や意義が不明確であった肝細胞癌の放射線療法についてガイドラインを作成した。

A. 研究目的

放射線療法と粒子線治療とを比較する基盤作成のために、1) 放射線療法を実施している施設において強度変調放射線治療を開始するために必要な経済的・人的負担を算出し、2) 放射線療法の適応や意義が明確にされていない領域の癌を対象にして放射線療法の適応を明確にする。

B. 研究方法

本研究においては、以下の検討を行った。1)の目的を実現するために、帝京大学病院において物理学的品質保証に必要な準備を行った。

2) 肝細胞癌に対する放射線療法のエビデンスについてシステマティックレビューを行い、放射線療法の適応についてのガイドラインを作成した。

C. 研究成果

1) 強度変調放射線治療実施を目指して放射線治療施設の整備を行うには、治療機器の幾何学的精度の補正、ビームデータ取得、検証作業手順の確立までの一連の過程には、技師 1 名および医学物理専門職者 1 名をその業務にほぼ専任として約半年の準備期間が必要であった。

2) 作成したガイドラインは肝癌診療ガイドライン改訂委員会にて検討・承認され、2009 年 11 月に金原出版株式会社より出版された「科学的根拠に基づく肝癌

診療ガイドライン 2009 年版」（日本肝臓学会・編）に掲載された。

D. 考察

前立腺癌においては、X 線を用いた放射線療法が粒子線治療に匹敵する成績を出しうる方法は強度変調放射線治療に限られる。また、その他の臓器の癌でも強度変調放射線治療により有害事象リスクを減らすことができるとの報告が多い。以上のことから、放射線療法と粒子線治療とを比較する上で、すべての放射線療法施設で強度変調放射線治療が実施できることになること大前提となる。従って、強度変調放射線治療の初期導入に要するコストをプロスペクティブに算出することは、放射線療法と粒子線治療とを比較する極めて重要な基礎データとなる。また、粒子線治療に要するコストが高額であるとの指摘がしばしばなされるが、前立腺癌で放射線療法を行う症例を想定して保険診療による医療費（平成 20 年 4 月改訂）を計算したところ、3 次元原体照射法では約 65,000 点、強度変調放射線治療では約 127,000 点であり、従来行われてきた 3 次元原体照射法が強度変調放射線治療に取って代わることによる国民医療費の膨張も非常に大きいことは間違いない。この点もふまえた多角的な医療経済的視点で、更に詳細に放射線療法と粒子線治療を今後も比較してゆかねばならな

い。

肝細胞癌に対する放射線療法はその意義も方法も確立しておらず、実際には一部の放射線治療施設でしか行われていないのが現状である。ガイドライン作成により、肝細胞癌放射線療法が普及すると同時に、成績や有害事象頻度を粒子線治療と比較するための基盤となるデータ蓄積の基礎となると期待できる。

E. 結論

強度変調放射線治療の初期導入に要する負担は小さくなく、強度変調放射線治療を推進することに依る国民医療費の増大も無視できないことが明らかとなった。放射線療法の方法論・適応範囲も未確定の部分がまだ大きく、今後新たに導入される技術も勘案しながら更に詳細に放射線療法と粒子線治療の有用性を比較してゆかねばならない。

F. 研究発表

論文発表

1. Igaki H, Maruyama K, Koga T, Murakami N, Tago M, Terahara, Shin M, Nakagawa K, Ohtomo K. Gamma knife surgery for skull base meningioma. *Neurol Med Chirur* 49(10):456-461,2009.
2. Maruyama K, Koga T, Kamada K, Ota T, Itoh D, Ino K, Igaki H, Aoki S, Masutani Y,

Shin M, Saito N. Arcuate fasciculus tractography integrated into Gamma Knife surgery. *J Neurosurg.* 111(3):520-526, 2009.

3. Igaki H, Nakagawa K, Yamashita H, Terahara A, Haga A, Shiraishi K, Sasano N, Yamamoto K, Onoe T, Yoda K, Ohtomo K. Contrast media-assisted visualization of brain metastases by kilovoltage cone-beam CT. *Acta Oncol.* 48(2):314-7, 2009.

学会発表

1. 井垣浩、加藤大基、白井辰夫、中川恵一、古井滋. 肝癌診療ガイドライン改訂作業報告. *日放腫会誌* 21(Suppl1):118,2009. (日本放射線腫瘍学会第22回学術大会 京都 2009.9.17-19)
2. 井垣浩、中川恵一、芳賀昭弘、加藤大基、古徳純一、治山高弘、依田潔、古井滋. 造影剤投与下コーンビームCTによる定位放射線治療用非侵襲的セットアップ法の開発. 第18回日本定位放射線治療学会プログラム・抄録集 pp.68, 2009. (第18回日本定位放射線治療学会 仙台 2009.7.17)
3. 井垣浩. 肝細胞癌に対する放射線治療. *肝臓* 50(Suppl1):A120,2009. (第45回日本肝臓学会総会 神戸 2009.6.4-5)

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

放射線療法と粒子線治療の比較

分担研究者 中川 恵一（東京大学医学部 放射線医学講座 准教授）

研究要旨：

強度変調原体照射法が、どこまで品質保証や治療手順の簡便化が可能か臨床的実証研究を行い、安全かつ簡便な強度変調放射線治療方法であることが示された。強度変調原体照射法は、粒子線治療の有用性を比較する重要な対象であり、粒子線治療も今後も更に簡便化を図る必要があることが明らかとなった。

A. 研究目的

品質保証や治療手順の簡便化により、臨床的に幅広く普及可能な強度変調放射線治療の実現をはかる。

B. 研究方法

普及型の強度変調放射線治療として期待される強度変調原体照射法（Volumetric Modulated Arc Therapy; 以下 VMAT）について、品質保証や治療手順の点での簡便化を追及する臨床的実証研究を行った。

C. 研究成果

前立腺癌患者を主な対象として行い、放射線治療の品質保証の簡便化を実現した。ライナックの占有時間も患者一人当たり 10-15 分と、従来の 3 次元原体照射法の場合とほとんど変わらず、一般的な強度変調放射線治療よりもはるかに短時間で治療が可能となった。また、原体照射治療中にコーンビーム CT を同時撮影する方法を開発し、実用化させた。

D. 考察

VMAT は、検証が簡便で装置の占有時間

が短く、わが国の医療体制に見合った強度変調放射線治療法と言える。X 線による放射線治療も粒子線治療と同様に高精度性を保ったままの簡便化が実現しつつある。粒子線治療と放射線療法とを比較する本研究においては、将来、各治療法がどの程度簡便化・低コスト化されるかを予見しながら比較してゆかなければ、成果が出た時には「古い技術」を比較したことにしかならない。その点で、今後普及が見込まれる VMAT がどこまで簡便化しながら治療成績を上げることができるかを追求することは、粒子線治療の有用性を議論するうえでの重要な比較対象となる。

E. 結論

VMAT は、安全かつ簡便な強度変調放射線治療として実施が可能である。VMAT が普及し、治療成績がその他の強度変調放射線治療と遜色ないことが実証されるようになれば、医療経済的にも粒子線治療の強いライバルになることが見込まれる。

F. 研究発表

論文発表

1. Hashimoto M, Tomita T, Sawada K,

- Fujibuchi T, Teiji Nishio and Nakagawa K : Dose profile measurement using an imaging plate: Evaluation of filters using Monte Carlo simulation of 4 MV x-rays REVIEW OF SCIENTIFIC INSTRUMENTS 80, 045101 20092.
2. Yamashita H, Okuma K, Nakagawa K. Iatrogenic vulvar skin metastases after interstitial radiotherapy for recurrent cervical cancer. J Dermatol. 2009 Dec ; 36(12) : 663-5. PubMed PMID : 19958454.
 3. Mori-Uchino M, Takeuchi T, Murakami I, Yano T, Yasugi T, Taketani Y, Nakagawa K, Kanda T. Enhanced transgene expression in the mouse skeletal muscle infected by the adeno-associated viral vector with the human elongation factor 1alpha promoter and a human chromatin insulator. J Gene Med. 2009 Jul;11(7) : 598-604. PubMed PMID: 19399759.
 4. Nakagawa K, Shiraishi K, Kida S, Haga A, Yamamoto K, Saegusa S, Terahara A, Itoh S, Ohtomo K, Yoda K. First report on prostate displacements immediately before and after treatment relative to the position during VMAT delivery. Acta Oncol. 2009 ; 48(8) : 1206-8. PMID : 19634051.
 5. Haga A, Nakagawa K, Shiraishi K, Itoh S, Terahara A, Yamashita H, Ohtomo K, Saegusa S, Imae T, Yoda K, Pellegrini R. Quality assurance of volumetric modulated arc therapy using Elekta Synergy. Acta Oncol. 2009;48(8):1193-7. PubMed PMID: 19863228.
 6. Igaki H, Maruyama K, Koga T, Murakami N, Tago M, Terahara A, Shin M, Nakagawa K, Ohtomo K. Stereotactic radiosurgery for skull base meningioma. Neurol Med Chir . 2009 Oct ; 49(10) : 456-61. PubMed PMID: 19855141.
 7. Yamashita H, Okuma K, Seto Y, Mori K, Kobayashi S, Wakui R, Ohtomo K, Nakagawa K. A retrospective comparison of clinical outcomes and quality of life measures between definitive chemoradiation alone and radical surgery for clinical stage II-III esophageal carcinoma. J Surg Oncol. 2009 Nov 1;100(6):435-41. PubMed PMID: 19653240.

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Serizawa I, Kagei K, <u>Kamada T</u> , Imai R, Sugahara S, Okada T, Tsuji H, Ito H, Tsujii H	Carbon ion radiotherapy for unresectable retroperitoneal sarcomas,	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics	75	1105-10	2009
Imai R, <u>Kamada T</u> , Tsuji H, Sugahara S, Serizawa I, Tsujii H, Tatezaki S	Effect of Carbon Ion Radiotherapy for Sacral Chordoma: Results of Phase I-II and Phase II Clinical Trials	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2009, doi:10.1016/j-ijrobp.			2009
Serizawa I, Imai R, <u>Kamada T</u> , Tsuji H, Kishimoto R, Kandatsu S, Tsujii H, Tatezaki S	Changes in tumor volume of sacral chordoma after carbon ion radiotherapy	Journal of Computer Assisted Tomography	33	795-8	2009
Mori S, Hara R, Yanagi T, Sharp Gregory*, Kumagai M, Asakura H, Kishimoto R, Yamada S, Kandatsu S, <u>Kamada T</u>	Four-dimensional Measurement of Intrafractional Respiratory Motion of Pancreatic Tumors Using a 256-Multislice CT Scanner	Radiotherapy and Oncology	92	231-7	2009
Mori S, Yanagi T, Hara R, Sharp Gregory*, Asakura H, Kumagai M, Kishimoto R, Yamada S, Katou H, Kandatsu S, <u>Kamada T</u>	Comparison of Respiratory-gated and -ungated Planning in Scattered Carbon Ion Beam Treatment of the Pancreas Using Four-dimensional CT	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics	76	303-312	2009
Yanagi T, <u>Kamada T</u> , Hiroshi T, Imai R, Serizawa I, Tsujii H	Dose-volume histogram and dose-surface histogram analysis for skin reactions to carbon ion radiotherapy for bone and soft tissue sarcoma	Radiotherapy and Oncology		in press	2009
Yoshidome H, Kimura F, Shimizu H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Furukawa K, Mitsuhashi N, Takeuchi D, Iida A, <u>Miyazaki M.</u>	Interval Period Tumor Progression: Does Delayed Hepatectomy Detect Occult Metastases in Synchronous Colorectal Liver Metastases?	J Gastrointest Surg	12	1391-98	2008
Suda K, Ohtsuka M, Ambiru S, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, <u>Miyazaki M.</u>	Risk Factors of liver dysfunction after extended hepatic resection in biliary track malignancies.	J Am Coll Surg	197	752-58	2009
吉留博之、木村文夫、清水宏明、大塚将之、宮崎 勝	多様化する大腸癌転移例に対する外科治療	日本消化器病学会雑誌	106	26-34	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Ikeda N</u> , Nagase S, Ohira T	Individualized Adjuvant Chemotherapy for Surgically Resected Lung Cancer and the Roles of Biomarkers.	Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery.	15	144-149	2009
Shimada Y, Tsuboi M, Saji H, Miyajima K, Usuda J, Uchida O, Kajiara N, Ohira T, Hirano T, Kato H, <u>Ikeda N</u>	The Prognostic Impact of Main Bronchial Lymph Node Involvement in Non-Small Cell Lung Carcinoma: Suggestions for a Modification of the Staging System.	Ann thorac Surg.	88	1583-88	2009
Shimada Y, Ishii G, Nagai K, Atsumi N, Fujii S, Yamada A, Yamane Y, Hishida T, Nishimura M, Yoshida J, <u>Ikeda N</u> , Ochiai A	Expression of podoplanin, CD44, and p63 in squamous cell carcinoma of the lung.	Cancer Science	100	2054-59	2009
Shiono S, Kawamura M, Sato t, Okumura S, Nakaima J, Yoshino I, <u>Ikeda N</u> , Horio H, Akiyama H, Kobayashi K, for the Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan	Pulmonary Metastectomy for Pulmonary Metastases of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas.	Annals of Thoracic Surgery	88	856-60	2009
Kajiwara N, Akata S, Uchida O, Usuda J, Ohira T, Kawate N, <u>Ikeda N</u>	Cine MRI enables better therapeutic planning than CT and MRI in cases of possible lung cancer chest wall invasion.	Lung Cancer		in press	2009
Numasaki H, <u>Teshima T</u> , Shibuya H., Nishio M., Ikeda H, Ito H, Sekiguchi K, Kamikonya N, Koizumi M, Tago M, Nagata Y, Masaki H, Nishimura T, Yamada S, and Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology Database Committee.	National structure of radiation oncology in Japan with special reference to designated cancer care hospitals.	Int. J. Clin. Oncol.	14	237-44	2009
手島昭樹、沼崎穂高、渋谷均、西尾正道、池田恢、関口謙次、上紺屋憲彦、小泉雅彦、多湖正夫、安藤裕、塚本信宏、寺原敦朗、中村和正、光森通英、西村哲夫、晴山雅人、JASTRO データベース委員会	全国放射線治療施設の2007年定期構造調査報告(第1報)	日放腫会誌	21	113-125	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Ikeda N</u> , Nagase S, Ohira T	Individualized Adjuvant Chemotherapy for Surgically Resected Lung Cancer and the Roles of Biomarkers.	Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery.	15	144-149	2009
Shimada Y, Tsuboi M, Saji H, Miyajima K, Usuda J, Uchida O, Kajiara N, Ohira T, Hirano T, Kato H, <u>Ikeda N</u>	The Prognostic Impact of Main Bronchial Lymph Node Involvement in Non-Small Cell Lung Carcinoma: Suggestions for a Modification of the Staging System.	Ann thorac Surg.	88	1583-88	2009
Shimada Y, Ishii G, Nagai K, Atsumi N, Fujii S, Yamada A, Yamane Y, Hishida T, Nishimura M, Yoshida J, <u>Ikeda N</u> , Ochiai A	Expression of podoplanin, CD44, and p63 in squamous cell carcinoma of the lung.	Cancer Science	100	2054-59	2009
Shiono S, Kawamura M, Sato t, Okumura S, Nakaima J, Yoshino I, <u>Ikeda N</u> , Horio H, Akiyama H, Kobayashi K, for the Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan	Pulmonary Metastasectomy for Pulmonary Metastases of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas.	Annals of Thoracic Surgery	88	856-60	2009
Kajiwara N, Akata S, Uchida O, Usuda J, Ohira T, Kawate N, <u>Ikeda N</u>	Cine MRI enables better therapeutic planning than CT and MRI in cases of possible lung cancer chest wall invasion.	Lung Cancer		in press	2009
Numasaki H, Teshima T, Shibuya H., Nishio M., Ikeda H, Ito H, Sekiguchi K, Kamikonya N, Koizumi M, Tago M, Nagata Y, Masaki H, Nishimura T, Yamada S, and Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology Database Committee.	National structure of radiation oncology in Japan with special reference to designated cancer care hospitals.	Int. J. Clin. Oncol.	14	237-44	2009
手島昭樹、沼崎穂高、渋谷均、西尾正道、池田恢、関口謙次、上紺屋憲彦、小泉雅彦、多湖正夫、安藤裕、塚本信宏、寺原敦朗、中村和正、光森通英、西村哲夫、晴山雅人、JASTROデータベース委員会	全国放射線治療施設の2007年定期構造調査報告(第1報)	日放腫会誌	21	113-125	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fuji H, Asada Y, Numano M, Yamashita H, Nishimura T, Hashimoto T, Harada H, Asakura H, <u>Murayama S</u>	Int J Radiat Oncol Biol PhResidual motion and duty time in respiratory gating radiotherapy using individualized or population-based windowsys	Int J Radiat Oncol Biol Phys	75	564-70	2009
村山 重行、藤 浩	陽子線治療の現状と限界 静岡がんセンターの陽子線治療	癌と化学療法	36	1806-12	2009
荻野 尚	粒子線治療と保険収載	INNERVISION	24	81-82	2009
荻野 尚	嗅神経芽細胞腫に対する治療法の選択は？—粒子線治療の立場から—	JOHNS	25	1483-85	2009
荻野 尚	肺癌放射線治療—最近の進歩—	呼吸	28	953-7	2009
Mizumoto M, Nakayama H, Tokita M, Sugahara S, Hashii H, Sakae T, Tsuboi K, <u>Sakurai H</u> , Tokuuye K	Technical considerations for noncoplanar proton-beam therapy of patients with tumors proximal to the optic nerve.	Strahlenther Onkol	186	36-9	2009
Mizumoto M, Tsuboi K, Igaki H, Yamamoto T, Takano S, Oshiro Y, Hayashi Y, Hashii H, Kanemoto A, Nakayama H, Sugahara S, <u>Sakurai H</u> , Matsumura A, Tokuuye K.	Phase I/II Trial of Hyperfractionated Concomitant Boost Proton Radiotherapy for Supratentorial Glioblastoma Multiforme.	Int J Radiat Oncol Biol Phys		in press	2009
Koga T, Maruyama K, <u>Igaki H</u> , Tago M, Saito N.	Contrast media-assisted visualization of brain metastases by kilovoltage cone-beam CT.	Acta Oncol	48	314-7	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Igaki H, Maruyama K, Koga T, Murakami N, Tago M, Terahara A, Shin M, Nakagawa K, Ohtomo K.	Stereotactic radiosurgery for skull base meningioma.	Neurol Med Chir (Tokyo)	49	456-61	2009
Hashimoto V, Tomita T, Sawada K, Fujibuchi T, Nishio T, and <u>Nakagawa K</u>	Dose profile measurement using an imaging plate: Evaluation of filters using Monte Carlo simulation of 4 MV x-rays	REVIEW OF SCIENTIFIC INSTRUMENTS	80	45101	2009
Yamashita H, Okuma K, <u>Nakagawa K</u>	latrogenic vulvar skin metastases after interstitial radiotherapy for recurrent cervical cancer.	J Dermatol.	36	663-5	2009
Mori-Uchino M, Takeuchi T, Murakami I, Yano T, Yasugi T, Taketani Y, <u>Nakagawa K</u> , Kanda T.	Enhanced transgene expression in the mouse skeletal muscle infected by the adeno-associated viral vector with the human elongation factor 1alpha promoter and a human chromatin insulator.	J Gene Med.	11	598-604	2009
<u>Nakagawa K</u> , Shiraishi K, Kida S, Haga A, Yamamoto K, Saegusa S, Terahara A, Itoh S, Ohtomo K, Yoda K.	First report on prostate displacements immediately before and after treatment relative to the position during VMAT delivery.	Acta Oncol	48	1206-8	2009
Haga A, <u>Nakagawa K</u> , Shiraishi K, Itoh S, Terahara A, Yamashita H, Ohtomo K, Saegusa S, Imae T, Yoda K, Pellegrini R.	Quality assurance of volumetric modulated arc therapy using Elekta Synergy.	Acta Oncol	48	1193-7	2009
Yamashita H, Okuma K, Seto Y, Mori K, Kobayashi S, Wakui R, Ohtomo K, <u>Nakagawa K</u> .	A retrospective comparison of clinical outcomes and quality of life measures between definitive chemoradiation alone and radical surgery for clinical stage II-III esophageal carcinoma.	J Surg Oncol	100	435-41	2009

IV. 研究成果の刊行物・別刷

CARBON ION RADIOTHERAPY FOR UNRESECTABLE RETROPERITONEAL SARCOMAS

ITSUKO SERIZAWA, M.D.,* KENJI KAGEI, M.D., PH.D.,* TADASHI KAMADA, M.D., PH.D.,*
REIKO IMAI, M.D., PH.D.,* SHINJI SUGAHARA, M.D., PH.D.,* TOHRU OKADA, M.D.,* HIROSHI TSUJI, M.D.,
PH.D.,* HISAO ITO, M.D., PH.D.,[†] AND HIROHIKO TSUJII, M.D., PH.D.*

*Research Center Hospital for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan; and [†]Department of Radiology, Chiba University, Chiba, Japan

Purpose: To evaluate the applicability of carbon ion radiotherapy (CIRT) for unresectable retroperitoneal sarcomas with regard to normal tissue morbidity and local tumor control.

Methods and Materials: From May 1997 to February 2006, 24 patients (17 male and 7 female) with unresectable retroperitoneal sarcoma received CIRT. Age ranged from 16 to 77 years (median, 48.6 years). Of the patients, 16 had primary disease and 8 recurrent disease. Histologic diagnoses were as follows: malignant fibrous histiocytoma in 6, liposarcoma in 3, malignant peripheral nerve sheath tumor in 3, Ewing/primitive neuroectodermal tumor (PNET) in 2, and miscellaneous in 10 patients. The histologic grades were as follows: Grade 3 in 15, Grade 2-3 in 2, Grade 2 in 3, and unknown in 4. Clinical target volumes ranged between 57 cm³ and 1,194 cm³ (median 525 cm³). The delivered carbon ion dose ranged from 52.8 to 73.6 GyE in 16 fixed fractions over 4 weeks.

Results: The median follow-up was 36 months (range, 6–143 months). The overall survival rates at 2 and 5 years were 75% and 50%, respectively. The local control rates at 2 and 5 years were 77% and 69%. No complications of the gastrointestinal tract were encountered. No other toxicity greater than Grade 2 was observed.

Conclusions: Use of CIRT is suggested to be effective and safe for retroperitoneal sarcomas. The results obtained with CIRT were a good overall survival rate and local control, notwithstanding the fact that most patients were not eligible for surgical resection and had high-grade sarcomas. © 2009 Elsevier Inc.

Retroperitoneal, Sarcoma, Carbon ion radiotherapy, Particle radiotherapy, Bone and soft tissue sarcomas.

INTRODUCTION

Surgery is the mainstay of treatment for retroperitoneal soft tissue sarcomas (RPSs). However, complete resection rates are in the range of 40% to 60%. Because of their anatomic location and propensity for spreading extensively, most tumors are advanced at the time of diagnosis, resulting in difficult resection and an inability to achieve negative margins. Many cases of positive margins or recurrence are detected after resection (1–3).

One-third of retroperitoneal tumors are soft tissue sarcomas known to be resistant to radiotherapy (RT), meaning that high-dose photon beams are necessary to achieve local control (LC) (4). In contrast to soft tissue sarcomas (STs) of the extremity, LC rates greater than 90% are achieved with a combination of wide local excision and RT (5–7).

However, because of the limited radiation tolerance of the retroperitoneal, abdominal, and pelvic organs, adequate

radiation doses are difficult to deliver, and toxicity can be significant. Various institutions have advocated preoperative or postoperative external beam RT, intensity-modulated radiation therapy (IMRT), intraoperative electron therapy (IORT), and brachytherapy (BT) for the adjunctive treatment of RPSs, with the goal of improving LC, reducing the likelihood of distant metastasis, and improving overall survival (OS). However, the role of systemic therapy also remains controversial (8, 9).

Between 1997 and 1999, a Phase I/II dose escalation study of CIRT trial for bone and soft tissue sarcomas (BSTs) was conducted at the National Institute of Radiological Sciences (NIRS) (10, 11). It was concluded that CIRT is an effective local treatment for patients with BSTs for whom surgical resection is not a viable option, and that CIRT seems to represent a promising alternative to surgery. There was no case of fatal toxicity, and no patient need a colostomy. The morbidity rate of CIRT has so far been quite acceptable. However, in

Reprint requests: Itsuko Serizawa, M.D., Research Center Hospital for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, Anagawa 4-9-1, Inage-ku, Chiba 263-8555, Japan. Tel: +81-43-251-2111; Fax: +81-43-206-6506; E-mail: s_itsuko@nirs.go.jp

Conflict of interest: none.

Received Oct 3, 2008, and in revised form Dec 11, 2008.
Accepted for publication Dec 11, 2008.

Table 1. Histologic subtypes and grades of 24 patients with retroperitoneal soft tissue sarcomas

Histologic subtype	n
MFH	6
Liposarcoma	3
MPNST	3
Ewing/PNET	2
Other	10
Histological grade	
G3 (high grade)	15
G2-3 (high grade)	2
G2 (intermediate grade)	3
G1 (low grade)	0
Unknown	4
Total	24

Abbreviations: MFH = malignant fibrous histiocytoma; MPNST = malignant peripheral nerve sheath tumor.

Study was based on the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group.

A three-tiered grading system was used.

our experience 8 of 64 patients (12.5%) had Grade 3 acute skin reaction and 6 of 60 (10%) had Grade 3 late skin reaction; the critical organs were skin/soft tissues for CIRT. The maximum tolerated dose (MTD) for those with subcutaneous tumor involvement was thought to be 70.4 GyE or less, and the MTD of 73.6 GyE was indicated for patients with no subcutaneous tumor. To confirm these findings, a Phase II clinical trial was conducted using two fixed carbon ion doses

(70.4 or 73.6 GyE). There was no difference in LC between the outcomes of the two groups. Therefore, the recommended dose for BSTSs was decided at 70.4 GyE (10).

The purpose of this study was to evaluate the applicability of CIRT for unresectable retroperitoneal sarcomas with regard to normal tissue morbidity and local tumor control.

METHODS AND MATERIALS

From May 1997 to February 2006, 24 patients (17 male and 7 female) with unresectable retroperitoneal sarcomas were treated with CIRT. The median follow-up time of all patients was 36 months (range, 6–143 months) and was retrospectively analyzed. Patients with primary tumors and recurrent tumors were included, but patients with distant metastasis were excluded. Sixteen patients had primary tumors and 8 had recurrent tumors. Twelve of the patients had undergone chemotherapy, all more than 4 weeks prior to the radiotherapy. None of the patients had previously undergone RT. Age ranged from 16 to 77 years (median, 48.4 years). Histologic subtypes were as follows: malignant fibrous histiocytoma (MFH) in 6, liposarcoma in 3, malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) in 3, Ewing/PNET in 2, and other in 10 patients. The histologic grades were as follows: Grade 3 in 15, Grade 2 to 3 in 2, Grade 2 in 3, and unknown in 4. Most tumors were high-grade sarcomas (\geq Grade 2) (Table 1). Of the patients, 21 were diagnosed as inoperable and the other 3 refused operation. Clinical target volumes ranged from 57 cm³ to 1,194 cm³ (median, 525 cm³).

All patients underwent magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT), and positron emission tomography (PET). The macroscopic tumor of these images was defined as gross target

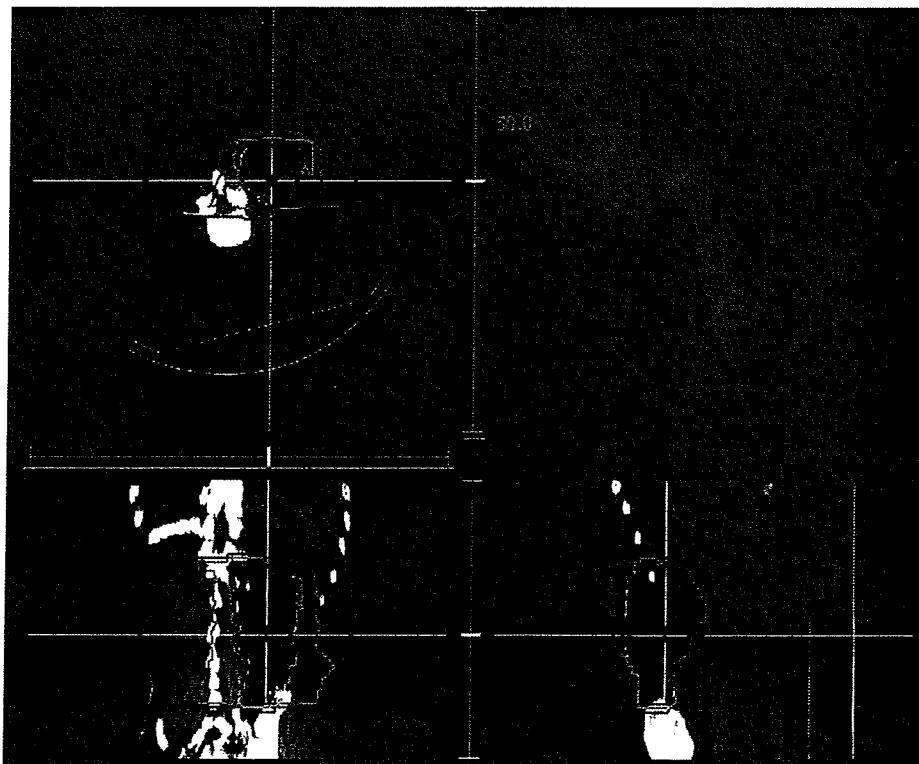


Fig. 1. Dose distribution of carbon ion beam in retroperitoneal sarcoma of malignant fibrous histiocytoma (MFH) (myxoid variant malignant fibrous histiocytoma, myxofibrosarcoma Grade 3) (red line, 90% isodose of the prescribed dose 70.4 GyE/16 fractions/4 weeks with 3 ports). The target volume was 516 cm³.

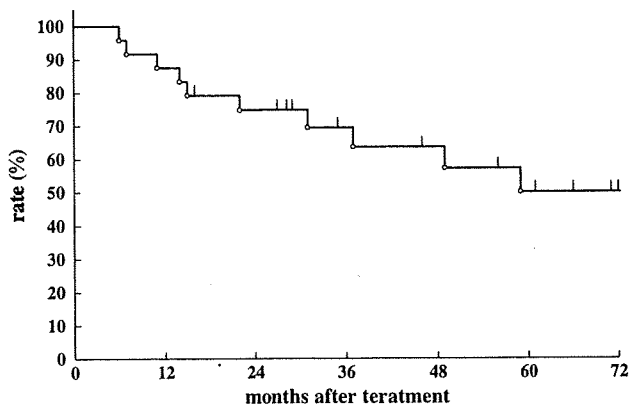


Fig. 2. Overall survival curve for all 24 patients. The 5-year overall survival rate was 50%.

volume. In cases in which the tumor was located close to critical organs such as the bowel, the margin was reduced accordingly. The clinical target volume was covered with at least 90% of the prescribed dose. The planning target volume included the clinical target volume plus a 5-mm safety margin for positioning errors (Fig. 1).

The CIRT was given once daily, 4 days a week (Tuesday through Friday), for a fixed 16 fractions in 4 weeks. Patients were treated with two or three irregularly shaped ports. The doses delivered were 52.8 GyE (3.3 GyE/fraction) in 2 patients, 64.0 GyE (4.0 GyE/fraction) in 1 patient, 70.4 GyE (4.4 GyE/fraction) in 19 patients, and 73.6 GyE (4.6 GyE/fraction) in 2 patients (mean dose, 68.9 GyE; median dose, 70.4 GyE).

The Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba generates carbon ion beams, with accelerations of energy of carbon ion beams of 290, 350, and 400 MeV/n. The range of these energy beams has an in-water depth of 15 to 25 cm. The patients were positioned in customized cradles and immobilized with a low-temperature thermoplastic sheet. The cell mortality rate from a carbon ion beam is higher than that from a photon beam when the same physical dose is irradiated. This cell-killing effect ratio is expressed by the relative biologic effectiveness (RBE). The RBE of a carbon ion beam has been reported to be 2 to 3, meaning that the cell-killing effect of a carbon beam is two to three times stronger than that of a photon beam (12).

The patients were closely followed with physical examinations, CT, and MRI. Initial follow-up examinations were performed 1 to 2 months after the completion of CIRT, then every 3 to 6 months. The follow-up period was calculated from the initial date of carbon ion irradiation. Recurrence was defined as tumor regrowth and increase in tumor volume observed in two consecutive MRI or CT scans.

Actuarial OS and LC were calculated using the Kaplan-Meier method. Toxicity attributable to RT was scored using the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events, version 3.0, for acute toxicity and the Radiation Therapy Oncology Group and the European Organization for Research Treatment of Cancer scale for late toxicity (13). Significant toxicity was defined as any event scored as Grade 3 or greater.

RESULTS

All patients were able to complete the planned CIRT without interruption. Median survival time of all patients was 41 months (range, 6–88 months). At 2 and 5 years, actuarial overall survival rates were 75% and 50% (Fig. 2). Six patients experienced local failure, with time from carbon ion therapy to local failure ranging from 3 to 36 months. One of the 6 patients who had local failure showed marginal recurrence close to the irradiated area. The remaining 18 patients had no evidence of local failure at the last follow-up date (Figs. 3, 4). Distant failure was observed in 12 patients, regional failure in 7 patients, distant metastasis in 2 patients, and both in 3 patients. At 2 and 5 years, actuarial LC rates were 77% and 69% (Fig. 5). There was no case of fatal toxicity during the follow-up period after RT. Grade 1 skin acute reactions were observed in 20 patients (83%) and Grade 2 skin late reactions in 4 patients (17%). Grade 1 skin late reactions were observed in 22 patients (92%) and Grade 2 skin late reactions in 1 patient (4%). Skin reaction higher than Grade 2 was not observed, and skin toxicity decreased in a few months. One patient (4%) developed Grade 1 pulmonary acute reaction. There were no other acute reactions.

Five patients (21%) developed Grade 2 late neurologic toxicity. Three of them had primary tumors and the other 2

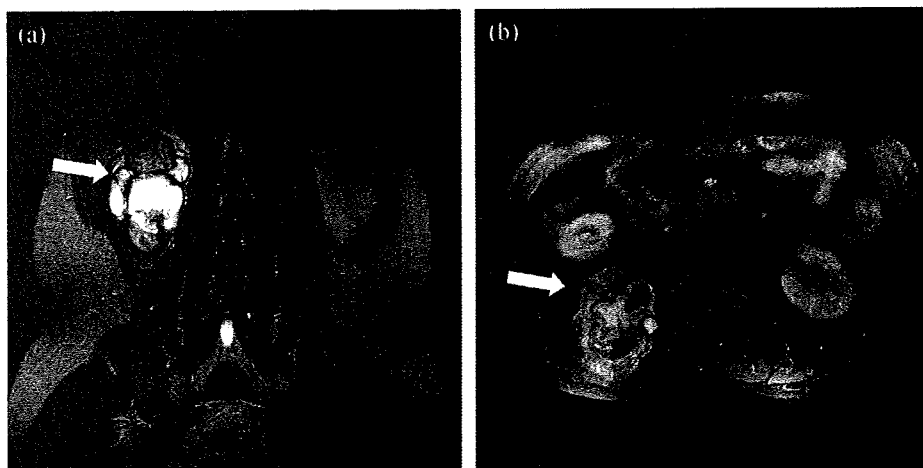


Fig. 3. The tumor revealed intermediate to high intensity on T2-weighted image (a) and enhancement on contrast-enhanced T1-weighted image before carbon ion radiotherapy (b).

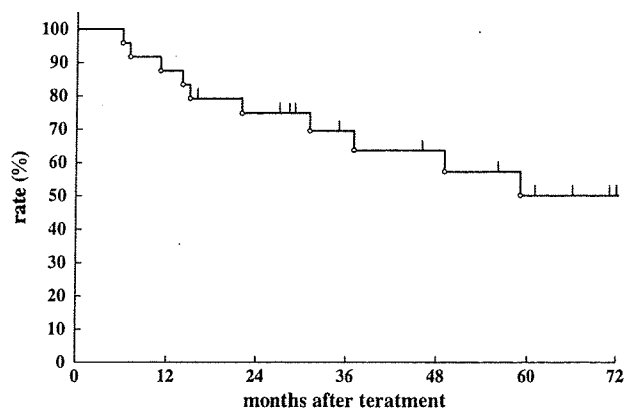


Fig. 2. Overall survival curve for all 24 patients. The 5-year overall survival rate was 50%.

volume. In cases in which the tumor was located close to critical organs such as the bowel, the margin was reduced accordingly. The clinical target volume was covered with at least 90% of the prescribed dose. The planning target volume included the clinical target volume plus a 5-mm safety margin for positioning errors (Fig. 1).

The CIRT was given once daily, 4 days a week (Tuesday through Friday), for a fixed 16 fractions in 4 weeks. Patients were treated with two or three irregularly shaped ports. The doses delivered were 52.8 GyE (3.3 GyE/fraction) in 2 patients, 64.0 GyE (4.0 GyE/fraction) in 1 patient, 70.4 GyE (4.4 GyE/fraction) in 19 patients, and 73.6 GyE (4.6 GyE/fraction) in 2 patients (mean dose, 68.9 GyE; median dose, 70.4 GyE).

The Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba generates carbon ion beams, with accelerations of energy of carbon ion beams of 290, 350, and 400 MeV/n. The range of these energy beams has an in-water depth of 15 to 25 cm. The patients were positioned in customized cradles and immobilized with a low-temperature thermoplastic sheet. The cell mortality rate from a carbon ion beam is higher than that from a photon beam when the same physical dose is irradiated. This cell-killing effect ratio is expressed by the relative biologic effectiveness (RBE). The RBE of a carbon ion beam has been reported to be 2 to 3, meaning that the cell-killing effect of a carbon beam is two to three times stronger than that of a photon beam (12).

The patients were closely followed with physical examinations, CT, and MRI. Initial follow-up examinations were performed 1 to 2 months after the completion of CIRT, then every 3 to 6 months. The follow-up period was calculated from the initial date of carbon ion irradiation. Recurrence was defined as tumor regrowth and increase in tumor volume observed in two consecutive MRI or CT scans.

Actuarial OS and LC were calculated using the Kaplan-Meier method. Toxicity attributable to RT was scored using the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events, version 3.0, for acute toxicity and the Radiation Therapy Oncology Group and the European Organization for Research Treatment of Cancer scale for late toxicity (13). Significant toxicity was defined as any event scored as Grade 3 or greater.

RESULTS

All patients were able to complete the planned CIRT without interruption. Median survival time of all patients was 41 months (range, 6–88 months). At 2 and 5 years, actuarial overall survival rates were 75% and 50% (Fig. 2). Six patients experienced local failure, with time from carbon ion therapy to local failure ranging from 3 to 36 months. One of the 6 patients who had local failure showed marginal recurrence close to the irradiated area. The remaining 18 patients had no evidence of local failure at the last follow-up date (Figs. 3, 4). Distant failure was observed in 12 patients, regional failure in 7 patients, distant metastasis in 2 patients, and both in 3 patients. At 2 and 5 years, actuarial LC rates were 77% and 69% (Fig. 5). There was no case of fatal toxicity during the follow-up period after RT. Grade 1 skin acute reactions were observed in 20 patients (83%) and Grade 2 skin late reactions in 4 patients (17%). Grade 1 skin late reactions were observed in 22 patients (92%) and Grade 2 skin late reactions in 1 patient (4%). Skin reaction higher than Grade 2 was not observed, and skin toxicity decreased in a few months. One patient (4%) developed Grade 1 pulmonary acute reaction. There were no other acute reactions.

Five patients (21%) developed Grade 2 late neurologic toxicity. Three of them had primary tumors and the other 2

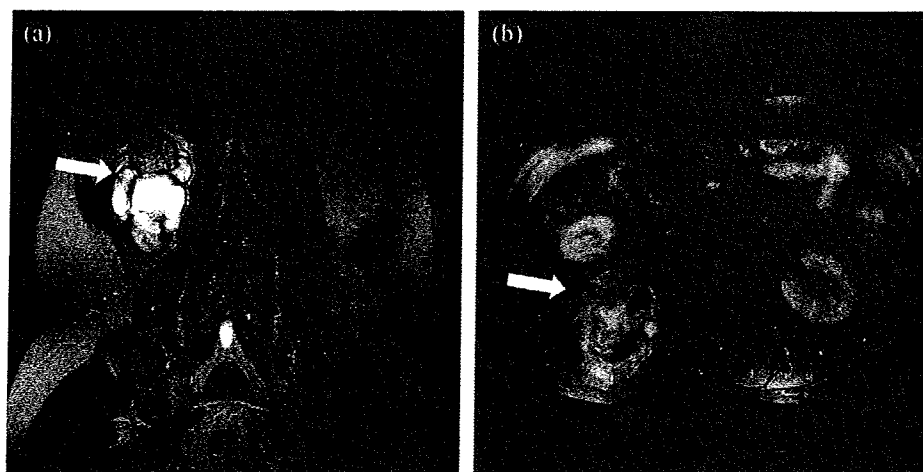


Fig. 3. The tumor revealed intermediate to high intensity on T2-weighted image (a) and enhancement on contrast-enhanced T1-weighted image before carbon ion radiotherapy (b).

Table 3. Overall survival (OS) and local control (LC) in various studies

First author, year	Treatment	n	Resection (%)	Complete resection (%)	Microscopically positive margin (%)	5-y OS (%)	5-y LC (%)
Catton, 1994 (2)	Op+EBRT	104	43			36	28
Stoeckle, 2001 (14)	Op+EBRT	145	65			49	41
Van Dalen, 2001 (15)	Op	142		54	ND	ND	32
Lewis, 1998 (4)	Op+EBRT	278	67	49	18	54	59
Gronch, 2004 (16)	Op+EBRT+IORT	167	88			53	54
Gilbeau, 2002 (17)	Op+EBRT	45		38	58	60	40
Krempien, 2006 (18)	Op+IORT ± EBRT	67		31	51	64	40
Youssef, 2002 (19)	Op+EBRT ± BT	60		45	30	56	71
Current study (2009)	CIRT	24	–			50	69

Abbreviations: BT = brachytherapy; CIRT = carbon ion radiotherapy; EBRT = external beam radiation therapy; IORT = intraoperative radiation therapy; ND = no description; Op = operation.

years) survivors, Heslin *et al.* reported that radiation therapy was the only significant factor associated with improved local control, concluding that postoperative high dose (>50–55 Gy) XRT was effective in local control (1).

To give a high dose to the target is very important in radiation therapy of RPSs, but such doses are associated with higher rates of toxicity. Methods for dose-escalating radiation include BT and IORT; but some series have reported significant complications, including neuropathy as well as gastrointestinal and genitourinary complications (Table 4) (21, 22). Jones *et al.* reported six patients with life-threatening complications, including duodenitis, and 1 patient died of liver failure. Petersen *et al.* reported severe (Grades 3–5) toxicities such as elevating creatinine levels, ureteral injury required stenting, and neuropathy. When external radiation therapy with effective doses is performed, small bowel toxicity is generally emphasized; but other organs such as kidneys, liver, and spinal cord are also dose-limiting organs. Tzeng *et al.* reported preoperative IMRT with selective dose escalation of radiation therapy for RPS (23). Their study enrolled 16 patients who could undergo operation, and their follow-up time was shorter (median, 28 months). Six patients showed acute and late gastrointestinal tract complications (>G1).

In the present study, no gastrointestinal tract complications occurred, indicating that CIRT can deliver better dose distribution than photon beams. Compared with other reports, our results showed higher incidence of late neurologic toxicity (5 patients developed Grade 2 late neurologic toxicity) (Table 4). However, most patients in our study were inoperable and

their tumors invaded nerves before treatment, so the nerve could not be spared from the high-dose area of CIRT. In fact, 3 of the 5 patients had neurologic disabilities before CIRT. It was also reported that, in the treatment of sacral chordoma, tumor location and pretreatment neurologic status are important predictors of treatment outcome (11). Therefore our data on neurologic toxicity are considered to be acceptable.

Lewis *et al.* reported that a pathologic high grade was a risk factor of metastasis, and their analysis showed distinctly longer survival among patients with low-grade tumors than among those with high-grade tumors (low-grade: mean, 149 months; high-grade: mean, 33 months) (4). Stoeckle *et al.* reported that histologic subtypes had an influence on outcome, as patients with nonliposarcoma tumors had a higher risk of metastasis and poorer LC and OS than patients with liposarcoma (14). Feng *et al.*, from their survival analysis, indicated that grade is a strong predictor, with a 5-year OS rate of 66% and 25%, respectively, for patients with low-grade vs. intermediate/high-grade tumors. They observed that high-grade plus unresectability was also associated with poor survival (24). Guadagnolo *et al.* reported good outcomes in patients with liposarcoma, indicating a clear relationship between pathologic features and outcomes of treatment (25).

In our study, most of the tumors were high-grade sarcomas (\geq Grade 2), including 3 patients with liposarcoma. In light of this situation, CIRT is suggested to be an effective and safe treatment for retroperitoneal sarcomas.

Table 4. Complications in studies reported

First author, year	Treatment protocol	n	2-y LC (%)	Acute \geq G2(%)		Late I \geq G2(%)		Death(%)
				GI	NT	GI	NT	
Gilbeau, 2002 (17)	Op+EBRT ± IORT	45	70	77	0	9	19	0
Fein, 1995 (20)	Op+EBRT	19	72	5	0	0	0	0
Jones, 2002 (21)	Op+EBRT ± BT	41	80	15	0	10	2	7
Peterson, 2002 (22)	Op+EBRT + IORT	87	84	14	10	–	–	0
Tzeng, 2006 (23)	Op+IMRT	14	80	6	0	6	0	0
Current study (2009)	CIRT	24	77	0	0	0	21	0

Abbreviations: BT = brachytherapy; EBRT = external beam radiation therapy; GI = gastrointestinal (toxicity); IORT = intraoperative radiation therapy; IMRT = intensity modulated radiotherapy; LC = local control; NT = neurotoxicity; Op = operation.