

ている。病院内設置型の陽子線施設は1990年のロマリ
ンダ大学医療センターに始まる。

陽子線治療の実施には大規模な施設と高額な装置を必
要とし既存施設内への設置は不可能であるが、国内でも
各種事業主体による新規施設の計画が進められている。
陽子線治療はおよそ半世紀を経て実用化の段階に入った
といえる²⁾。他方で「陽子線治療は巨大な初期投資を要
しながら患者負担に見合った臨床結果、とりわけ無作為
化臨床試験に基づくエビデンスが乏しい」として、近年
の急速な展開に対する懸念の声も上がっている^{3,4)}。陽
子線治療と公的保険制度（米国の陽子線治療には一部公
的保険が適用される）、事業としての陽子線治療の位置
付けなど、医療経済的視点からも議論を深める時期と
なっている。

II. 静岡がんセンターの陽子線治療施設

2002年9月に新規開院した静岡がんセンターでは、そ
の全体構想のなかで陽子線治療を重点研究課題の一つに
据えて、旧科学技術庁からの補助金と県費を合わせた総
額約60億円規模の建屋施設と装置を導入した。装置の
安全性と有用性を評価する臨床試験を経た2003年10月
から国内で4番目の病院付設型陽子線治療施設として一
般診療を開始した⁵⁾。

1. 陽子線利用の臨床的利点

陽子線はX線やガンマ線とほぼ同じ線エネルギー付
与（linear energy transfer: LET）をもつ「低LET放射
線」である。このため従来から蓄積された様々な線量分
割法に対する生物学的効果、すなわち抗腫瘍効果および
正常組織反応の両方についての経験を踏まえた効果予測
が可能である。また、陽子線は飛程（range）と呼ばれる
「入射エネルギーに応じた到達深度」の調節が可能であ
り、透過力のあるX線とは異なり標的体積（target vol-
ume）を狙ったビームが腫瘍の位置よりもさらに奥にあ
る正常な組織や器官に対して余分な影響を及ぼさない。

さらに陽子線には飛程終端間際（末端）の速度が急低下したと
ころで、より密度高くエネルギーを失うブラッグピーク
（Bragg peak）を形成するので、1門照射の場合であって
も標的体積内に均一な線量分布が形成できる。少数の照
射ポートの選択により臨床的標的体積の形状によく限局
した100%線量域を形成できる。その結果、線量付与の
影響を受けない周囲正常組織を拡大できて、放射線高感
受性の組織・器官への有害反応を避けることができる。
このことはさらに、様々な臓器・部位・照射方法に対応
して従来から知られている臨床的に投与可能な線量を上
げる効果をもたらして、治療可能比を向上できる（図1）。

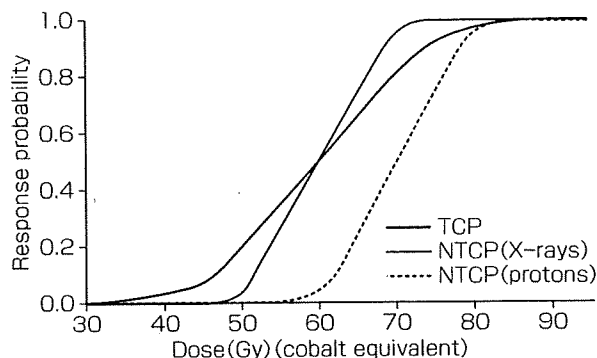


図1 線量効果曲線
TCPとX線・陽子線に対するNTCPの概念図¹⁾。
縦軸: 反応確率, 横軸: 線量 (Gy)。

2. 陽子線治療の装置

1) 加速器

加速器 (accelerator) とは、荷電粒子に運動エネルギー
を与えて高速の粒子ビームを得るための装置であって
様々な加速方式のものがあり、陽子線治療ではシンクロ
トロンやサイクロトロンなどが利用されている。当セン
ターの陽子シンクロトロンは周長約20mの大きさで、
加速器室内の高周波発生装置や多数の電磁石に給電する
ための電源室、空調設備などは上層階に配置されている。
加速器から取りだされて235 MeVの運動エネルギー（光
速の約2/3の速さ）をもつ陽子線は、真空に引かれた数
cm径のパイプのなかを通り、加速器室とは厚い遮蔽コ
ンクリートに隔てられた回転ガントリー照射室に輸送さ
れる（図2）。

2) 回転ガントリー照射装置

回転ガントリー照射装置は、加速器室からでた高速の
陽子ビームの進路を変える非常に高磁場の偏向電磁石三
つを支えながら極めて高精度に全体が回転する機構をも
つ。元の水平ビームラインと直交する向きに陽子ビーム
を曲げて治療ベッド上のアイソセンターに対して360°
任意の方向から陽子線を照射できる。照射装置の射出部
内には、始めは数cm径の陽子ビームを標的体積の大き
きに見合う幅にビーム方向と直交する方向に拡げる散乱
体と電磁石対、異なる飛程をもつ陽子ビームを重ね合わ
せた拡大ブラッグピーク（spread-out bragg peak: SOBP）を形成するリッジフィルター、最大飛程を微調
整する多層吸収体、さらにビーム断面形状を形成するた
めのマルチリーフコリメータなど複数の機器が装備され
ている。最下流すなわち患者体表面の直前には、照射門
ごとに異なる患者コリメータと補償フィルター（ポーラ
ス）がスノート部のアダプターに装着されて、最終段の
照射野断面形状の形成と標的深部三次元形状に線量分布
を合致させるために機能する（図3）。



図 2
a: 静岡がんセンターの陽子シンクロトロン
b: 回転ガントリー照射装置

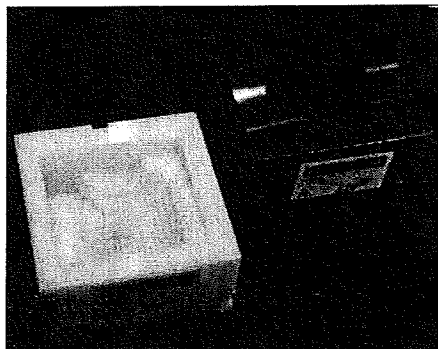


図 3 患者コリメータ (右) とポーラス (左)

Ⅲ. 静岡がんセンターの陽子線治療

1. 陽子線治療の適応

陽子線治療は固形がんに対する根治的局所治療法としての放射線治療の理想形の一つであるが、当然ながら線量集中性を最大限に発揮できる臨床的条件には制約がある。肝臓や肺などいわゆる parallel organ にあっては、腫瘍周囲正常組織の機能廃絶にも残存臓器が代償可能であるが、消化管のような serial organ では局所の高線量が重篤な有害反応を誘発する危険性が高まる。また、通常の X 線治療装置に比べて形成可能な照射野サイズに制限があるので、全縦隔を含むような照射野を一つの照射ポートに収めることは難しい。これを解決する手段として標的体積をいくつかに分割して計画する方法 (パッチ照射法) があるが、放射線高感受性の組織が近傍にある場合には慎重な適用が必要となる。このような陽子線治療の特性を踏まえた当センターにおける主な適応疾患を表 2 に示す。

2006 年 1 月 1 日には高度先進医療 (現: 先進医療) の承認を受け、治療患者数の累計は 2009 年 3 月末時点で 750 例を超えた。治療対象疾患は、前立腺癌・肝細胞癌・非小細胞肺癌・頭頸部悪性腫瘍などで、これらのうちリンパ節転移・遠隔転移がない早期症例が主な対象である。

その適応判定には、臓器別診療グループの合同カンファレンスへの提示を必須としている。この手続きは院内・院外紹介症例ともに適応される。原発巣が手術などで制御された症例の単発転移病巣や術後の局所再発病巣も、合同カンファレンスで患者に臨床的利得ありと推定された場合には治療対象となる。また、院内の小児科・循環器科・リハビリテーション科などとも密に連携して、合併症への対応や小児・高齢者も安心して治療を受けられるチーム医療の充実を目標としている。

2. 陽子線治療の成績

疾患別の陽子線治療成績は、前立腺癌、肝細胞癌、頭頸部悪性腫瘍、脊索腫・軟骨肉腫、非小細胞肺癌、聴神経腫、髄膜腫、小児星細胞腫などを対象とした臨床研究が、国内外の先行施設である MGH, LLUMC, PSI, 筑波大学、国立がんセンター東病院などから報告されつつあり、いずれも陽子線治療における線量分布の改善とそれによる高線量投与の実現から期待される局所制御率の向上、有害事象の低減、機能温存率の改善などを示唆するものである⁶⁻¹⁹⁾。これまでのところは過渡的検討結果の報告が多いが、今後は第 I/II あるいは第 II 相臨床試験に基づいた報告も増加すると思われる。以下に当センターにおける実績といくつかの臨床成績を示す。

1) 静岡がんセンターの陽子線治療の実績

2008 年 6 月末までに当センターで陽子線治療を開始した 620 例についての集計では、前立腺癌 43%、肝細胞癌 15%、肺癌 12%、頭頸部悪性腫瘍 10%、その他 20% という内訳であり、小児腫瘍症例は 19 例 (3%) であった。

2) 前立腺癌の治療成績

2005 年 5 月までに治療された前立腺癌症例 87 例を 2008 年 11 月時点で検討した。年齢は 54~81 歳 (中央値 68 歳)、観察期間は 43~60 か月、T-stage は T1: 31, T2: 40, T3: 16, PSA 初期値は 10 ng/mL >: 31, 10~20 ng/mL: 39, 20 ng/mL <: 17, Gleason score は GS 5: 5, GS 6: 35, GS 7: 40, GS 8: 5, GS 9: 2, 内分泌治療の有無では

表 2 静岡がんセンターにおける陽子線治療対象の疾患・部位別適応条件

疾患・部位など	適応条件・治療法など
前立腺癌	リンパ節転移・遠隔転移のないこと。高リスク群には内分泌療法を先行 主な線量配分: 74 GyE*/37 fr
肝細胞癌	手術・RFA が困難な単発病巣をもち、Child-Pugh 分類 A・B までの肝機能を有すること 主な線量配分: 76 GyE/20 fr
原発性肺癌	末梢型 I 期非小細胞肺癌 主な線量配分: 80 GyE/20 fr
鼻・副鼻腔癌, 口腔癌, 唾液腺癌, 上咽頭癌, 中咽頭癌, 眼窩腫瘍	遠隔転移のない手術困難例で頭蓋内進展がないこと。頸部リンパ節転移がある場合は頸部郭清術などにより制御できること 主な線量配分: 65 GyE/26 fr
鼻腔粘膜原発の悪性黒色腫	抗がん剤併用局所治療
頭蓋底腫瘍(脊索腫, 軟骨肉腫など), 下垂体腫瘍, 悪性髄膜腫	亜全摘例, 手術不能例, 手術拒否例
小児腫瘍(横紋筋肉腫, ユーイング肉腫, 髄芽腫など)	小児科・脳外科・頭頸科などとの併診で適応を検討
脳腫瘍(悪性神経膠腫など)	手術・抗がん剤治療・放射線治療の併用と陽子線による局所ブースト照射を検討
直腸癌術後局所再発	腫瘍と腸管とが密着していないこと
骨・軟部組織の悪性腫瘍	遠隔転移・リンパ節転移がないこと
その他	肺癌術後局所再発例, 単発の転移性腫瘍なども適応検討対象

*GyE: 吸収線量 (Gy) に陽子線の RBE (=1.1) を乗じて等価線量を表す慣用表示

Hx (-): 49, Hx (+): 38 であった。リスク群分類は低リスク群: 11, 中リスク群: 49, 高リスク群: 27 であり, 低・中リスク群の 32% (19/60), 高リスク群の 70% (19/27) で内分泌療法が先行されていた。陽子線治療の線量は全例 74 GyE/37 fr であった。検討時点で 2 例に他病死を認め, 当センターに継続受診していたものは 70 例 (82%) であった。PSA 再発を低・中リスク群の 3 例 (5%), 高リスク群の 3 例 (11%) に認め, その時期は 19~44 か月 (中央値 24.5 か月) であった。33 例に種々の時期において当院での大腸内視鏡検査が施行された。多くは直腸前壁粘膜に表在血管の軽度拡張を認めるのみであったが, 5 例では易出血部位に Argon Plasma Coagulation (APC) が実施された。なお経過観察中の異時性重複癌発生を 9 例 (10%) に認め, その内訳は胃癌: 4, 肺癌: 2, 大腸癌: 1, 膀胱癌: 1, NHL: 1 であった。

3) 肝細胞癌の治療成績

2008 年 11 月までに治療された肝細胞癌症例 91 例を 2009 年 4 月時点で検討した。年齢は 46~90 歳 (平均 71 歳), 男女比は M:F=73:18, 観察期間中央値は 21 か

月, 臨床病期は I 期: 79, II~III 期: 12, Child 分類は Child A: 78, Child B: 13, また手術非適応は 58 例 (64%) であった。陽子線治療は 70~78 GyE/20~28 fr で実施された。検討時点で 2 年, 5 年生存率はそれぞれ 81, 30% であり, 2 年, 5 年局所無再発率はそれぞれ 94, 67% であった。

4) 肺癌の治療成績

2007 年 4 月までに治療され, 総線量 80 GyE の陽子線治療を受けた末梢型 I 期非小細胞肺癌症例 24 例を 2008 年 4 月時点で検討した。年齢は 56~87 歳 (中央値 75 歳), 男女比は M:F=21:3, 観察期間は 3~52 か月 (中央値 30 か月), 病期は IA: 6, IB: 16, 術後再発: 2 (T1, T2 相当が各 1 例), 病理診断は腺癌: 14, 扁平上皮癌: 9, 大細胞癌: 1, 手術非適応は 16 例 (67%) であった。陽子線治療の線量分割法は 80 GyE/20 fr/27~34 d で全例に呼吸同期照射法を使用した。検討時点で局所再発を 1 例, リンパ節・遠隔転移は 6 例に認めた。検討時点で 2 年, 3 年生存率はそれぞれ 96, 88%, 2 年, 3 年局所無再発率はそれぞれ 94, 94%, 2 年, 3 年無病生存率はそれぞ

れ79, 64%であった。有害事象は肺臓炎出現時の労作時息切れ, 肋骨骨折を認めた。末梢型I期非小細胞肺癌に対する80 GyE/20 fr 陽子線治療は, 耐術性に劣る高齢者症例に有用であることが示唆された。

5) 頭頸部悪性腫瘍の治療成績

2008年5月までに治療された頭頸部悪性腫瘍のうち, 鼻腔原発悪性黒色腫を除く42例を2009年4月時点で検討した。年齢は2~84歳(中央値58歳), 男女比はM:F=24:18, 観察期間中央値は20か月, 病理診断は扁平上皮癌:15, 嗅神経芽腫:8, 横紋筋肉腫:5, 腺様嚢胞癌:5, その他:9で, 原発部位は鼻副鼻腔:31(篩骨洞:18, 鼻腔:6など), その他:11であった。陽子線治療の総線量はPBT単独例65~75 GyE/26~30 fr, 手術・化学療法併用例には50~60 GyEなどを用いた。陽子線治療の開始から3か月以上の経過が観察された37例における局所効果は, CR/PR/SD/PDがそれぞれ26/5/3/3でCR率は70%であった。3例に救済手術が施行された。なお, 鼻腔原発の悪性黒色腫は当センターの皮膚科においてDAC-Tamを主体とする化学療法が施行され, 治療開始時期の早期に局所への陽子線治療を実施している。線量配分は全例に70 GyE/20 frを適用している。

6) 小児症例治療計画の評価検討

2008年4月までに陽子線治療を施行された小児症例のうち, 頭頸部・胸部・骨盤部に主たる病変をもつ14例について, 標的線量とリスク臓器線量を評価解析した。標的線量分布の包括性と均一性を保ちながらリスク臓器に重篤障害を生じないように, それらの耐容線量を超えない治療計画が意図されたが, 症例ごとにリスク臓器を特定し実治療線量と推定される耐容線量とを比較したところ, 85%(125/146)では耐容線量未滿で治療実施されていた。耐容線量以上の照射を受けた症例では, 評価ポイントの約50%で腫瘍の直接浸潤が疑われた部位であった。

一方, 陽子線治療の特徴として標的体積に対する線量分布上期待される高い包括性と均一性については, ほとんどの症例において実現できていた。CTV-V95%(処方線量の95%以上の線量が照射されるCTVの割合)は14例中11例で100%となり, またDmaxの値はすべての症例において105%以内(中央値:102%)であった²⁰⁾。

おわりに

2009年現在, 国内の陽子線治療では220~288.3万円を患者が負担するが, この先進医療費は既存施設の建設コストに応じて決められている。新規施設の医療費は, その積算根拠となる装置や建屋建設に必要なコストの今後の推移によって現状とは変化するものと思われる。現

在, 適応基準を満たす一部の疾患の陽子線治療が保険収載されるべく検討がなされている。治療費が自己負担か一部公的負担かにかかわらず, 陽子線治療には合理的な事業計画に基づいた施設運営がなされて, 治療実績の集積とエビデンスの確立が求められている。

文 献

- Suit H and Chu W: History of charged particle radiotherapy. In: DeLaney T, Kooy H, eds. Proton and charged particle radiotherapy. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, pp1-7.
- 菱川良夫, 村上昌雄: 粒子線治療—新しいシステム医療—。癌と化学療法 35(3): 377-381, 2008.
- Schulz RJ and Kagan AR: Should proton-beam therapy be widely adopted? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72: 1307-1309, 2008.
- Suit HD and Kooy H: In response to Schulz and Kagan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72: 1309-1310, 2008.
- 村山重行, 藤 浩, 西村哲夫・他: 静岡がんセンター陽子線治療施設における初期臨床経験. 日医放会誌 65: 424-431, 2005.
- Slater JD, Rossi CJ Jr, Yonemoto LT, et al: Proton therapy for prostate cancer. The initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 348-352, 2004.
- Kawashima M, Furuse J, Nishio T, et al: Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 23: 1839-1846, 2005.
- Hashimoto T, Tokuyue K, Fukumitsu N, et al: Repeated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 196-202, 2006.
- Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, et al: A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74: 831-836, 2009.
- Bush DA, Slater JD, Shin BB, et al: Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 126: 1198-1203, 2004.
- Chang JY, Zhang X, Wang X, et al: Significant reduction for normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in stage I or stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 1087-1096, 2006.
- Nihei K, Ogino T, Ishikura S, et al: High-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 107-111, 2006.
- Hata M, Tokuyue K, Kagei K, et al: Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 786-793, 2007.
- Pommier P, Liebsch NJ, Deschler DG, et al: Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 1242-1249, 2006.
- Weber DC, Chan AW, Lessell S, et al: Visual outcome of accelerated fractionated radiation for advanced sinonasal malignancies employing photons/protons. *Radiation Oncol* 81: 243-249, 2006.
- Nishimura H, Ogino T, Kawashima M, et al: Proton-beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 758-762, 2007.
- Mirabell R, Lomax A, Cella L, et al: Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 824-829, 2002.
- 18) Hug EB, Muenter MW, Archambeau JO, *et al*: Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol* 178: 10-17, 2002.
- 19) Noël G, Bollet MA, Calugaru V, *et al*: Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with combination of photons and protons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 1412-1422, 2005.
- 20) 藤 浩, 石田裕二, 村山重行・他: 小児腫瘍に対する陽子線治療の実現可能性評価. 日放腫会誌 20: 143-149, 2008.
-

3. 粒子線治療

粒子線治療と保険収載

荻野 尚 国立がんセンター東病院粒子線医学開発部

高度先進医療（現・先進医療）として実施されてきた粒子線治療も、その治療件数は約9000件となり、一定の評価ができる段階となった。法的に未整備だった装置の薬事申請、診療放射線技師法、医療法も整備された。今後、施設数はさらに増えると予想され、ようやく保険収載の道が開けてきたと思われる。

わが国における
荷電粒子線治療の歴史

わが国における荷電粒子線治療は、陽子線治療については1979年に放射線医学総合研究所（放医研）で、83年に筑波大学陽子線医学利用研究センター（実際の治療は現在の高エネルギー加速器研究機構で施行）でそれぞれ開始された。重イオン線治療は、94年に放医研において、炭素イオン線を用いた治療が開始された。当時は、いずれも臨床研究として患者費用負担なしで行われていた。

そして98年には国立がんセンター東病院に建設された、ロマリダ大学メディカルセンターに次ぐ世界で2番目の病院設置型医療専用陽子線治療施設において、陽子線治療が開始された。約10年前のことではあるが、当時はさまざまな法的整備が遅れていた。

法的未整備事項と
その整備状況

1. 装置の薬事承認基準

第1は、医療機器（当時は医療用具

と呼ばれた）の認可の定義である。われわれは、当初より高度先進医療（現在の先進医療に相当するもの）を取得するつもりで規制当局である厚生省（現・厚生労働省）とやりとりをしていた。高度先進医療が取得できるという目算は、医療機器と認定されていなくとも高度先進医療を取得していた前例があったからである。しかし、当時の担当官は「あの前例は誤りであって、高度先進医療を取得するには当該医療機器が薬事法上の医療機器として認可されたものを用いなければならぬ」という返答であった。

まだ当時は、「薬事法上の医療機器」として認可を得るための絶対的方法論は存在しなかった。医療機器の場合、一般的には2施設で各30例というのが慣例であったそうであるが、特に決められていたわけではなく、そのほかの慣例についても粒子線のような超大型機器の場合にはまったくそぐわなかった。陽子線の相対生物学的効果比は0.9～1.2で（海外も含めて当時のほとんどの施設が単一の1.1という値を採用していた）、X線やコバルトγ線とほぼ同等であるので、われわれは安全性さえ担保できればよいという考えのもとに、医薬品で言う第Ⅰ相試験に相当するものを行えばよいと考えた。当時の審査センター（現・医薬品医療機器総合機構）と折衝を行い、治療として6例による第Ⅰ相試験を計画し、実施した。第Ⅰ相試験終了後は、臨床研究として当院の倫理審査委員会を通過した6つの臨床試験（第Ⅰ/Ⅱ相または第Ⅱ相試験）を行った。基本的には、薬事法上の医療機器としての認可を得

るのは製造者側であり、治験に伴う費用負担責任も製造者側にある。当然、計画した6例の治験費用は製造者負担であったが、その後の臨床試験は当院の持ち出しで行った。審査過程において案の定、専門家委員会よりクレームがあった。6例では評価できないので、それ以外の治療症例があったら参考資料として添付するように、との注文である。そのため、当院主導で実施していた臨床試験から総症例数約30例の治療状況や結果を添付した。結局この30例が、後に国内において他の製造者が申請する際の基準症例数となった。

当院の陽子線治療装置は、規制当局との折衝に3か月、治験の準備に3か月、治験の実施に8か月、審査用書類の準備に2か月、審査に1年6か月を要し、2001年4月ようやく医療機器として承認された。

2. 診療放射線技師法

第2は、当時はまだ診療放射線技師法（技師法）において、診療放射線技師は粒子線を取り扱えなかったことである。技師法の第二条に「放射線」の定義があり、そこに「その他政令で定める電磁波又は粒子線」とあるが、政令では粒子線はいまだ定められていなかった。2005年の政令（平17政令第265号）により、診療放射線技師法施行令に陽子線および重イオン線が追加され、診療放射線技師もようやく粒子線を扱えるようになった。

3. 医療法

第3は、医療法で規制されていなかった

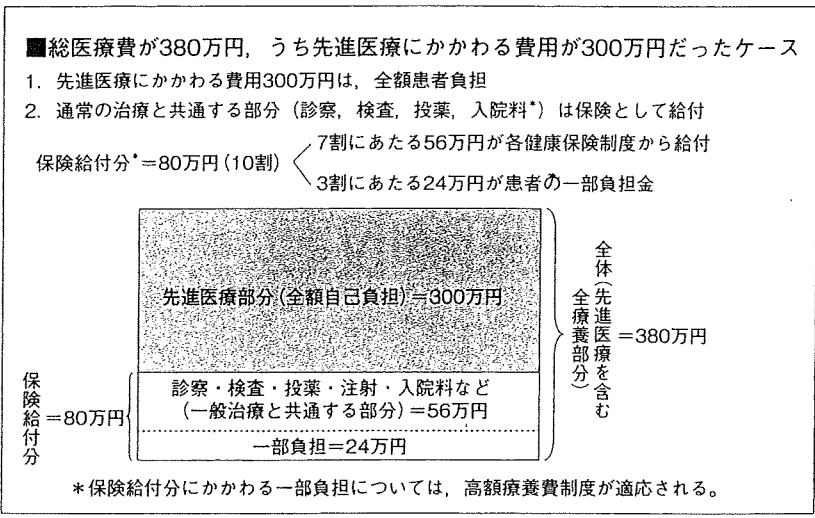


図1 先進医療の医療費の内訳

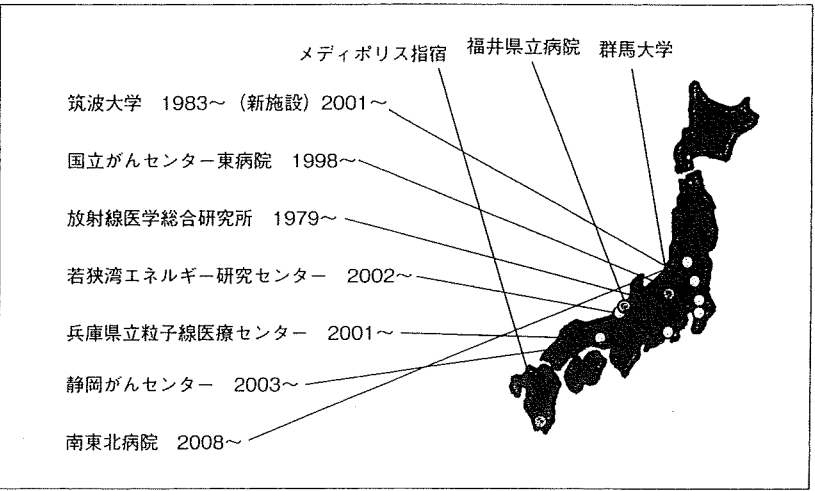


図2 日本で稼働中の粒子線治療施設 (◎) と建設中施設 (□)

た点である。この問題は多少微妙である。というのも、現行の放射線治療が、放射線障害防止法（障防法）と医療法の二重規制下にあることに違和感を覚える人も多いと思われるからである。当然、粒子線治療施設も障防法の規制下にあるが、医療法上は特段の規定がないため、「診療用高エネルギー放射線発生装置」に準じて規制当局の指導が行われてきた。

しかし、医療として普及してきた技術に対して「医療法」としての規制がないのは矛盾するとの見解から、①診療用粒子線治療装置の定義、②届け出る事項、③装置の防護に係る基準、④使用室の構造設備に係る基準、⑤その他、が定められ、2008年に医療法に組み入れられた。

高度先進医療、後に先進医療

高度先進医療とは、国民の安全性を確保し、患者負担の増大を防止するといった観点も踏まえつつ、国民の選択肢を広げ利便性を向上するという観点から、保険診療との併用を認めることとした療養である。その対象となった患者からは、通常の医療費（健康保険自己負担分）に加えて、高度先進医療のための特別料金を負担してもらうことになる（図1）。粒子線治療においては、この自己負担額は施設により相違があり、240～314万円となっている。この高度先進医療にかかわる費用計算は、粒子線治療

装置の建設費、人件費、消耗治療材料、装置の運転費（水・光熱費など）や維持管理費などを勘定して算出したものである。当院では、2001年7月に高度先進医療（悪性腫瘍に対する粒子線治療）として認可され、費用請求が可能となった。後発施設も次々と高度先進医療の認可を取得し、放射線医学総合研究所の重イオン線治療も2003年11月に高度先進医療（固形がんに対する重粒子線治療）の認可を取得した。

なお、高度先進医療は2008年4月、その形式を保ったまま、名称が「先進医療」に変更された。

保険収載の条件

先進医療は「厚生労働大臣が定める高度の医療技術を用いた療養その他の療養であって、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養」として、厚生労働大臣が定める「評価療養」の1つとされている。国内だけですでに約9000人が治療を受け、一定の評価はなされたものと思われる。

保険収載の条件として一般的には、国民が均等に当該医療を受けられることが挙げられる。一方で、先進医療全体の費用としては、粒子線治療がその大部分を占めているという実態がある。また、前述した法的整備がなされ、各地で粒子線治療施設の建設が進んでおり（図2）、厚生労働省としても、このまま先進医療や自由診療、あるいは臨床研究で行っては規制当局として十分な監視ができないと考え出したと推察される。

今後の方向性

既存の粒子線治療施設で何度か検討した結果、現時点では疾患を限定して保険収載するのが望ましいということで合意している。提言は、日本粒子線治療臨床研究会や日本放射線腫瘍学会（JASTRO）などから出されるかもしれないが、最終的には先進医療評価委員会により決定される。その動向を見守りたい。

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—

荻野 尚*
Takashi OGINO

● Key Words ● 嗅神経芽細胞腫, 重粒子線治療, 陽子線治療

はじめに

陽子線ならびに重粒子（重イオン）線治療とは荷電重粒子線という放射線を用いた放射線治療のひとつである。荷電重粒子とはプラスに電荷した原子核であり、そのうち最も軽いものが陽子、ついでヘリウム、炭素、ネオン、シリコン、アルゴンなどがある。現在医療に用いられている粒子は陽子と炭素である。

ところで、現在最も普及している放射線治療装置はリニアックで、この装置で発生させた X 線を用いるが、X 線の体内での吸収は表面に近いところで高く、深くなるにつれて徐々に減少する（図 1）。ところが荷電重粒子線は体内に入射されても表面近くではあまり吸収されず、体内で次第に速度を落とし、止まる直前に一気にエネルギーを放出し、周囲の組織はそのエネルギーを吸収する。これをブラッグピークと呼ぶ。病巣がこのピークの深さにあれば、周囲の正常組織への影響を最小限で済ますことが可能で、効率よく病巣部のみ放射線を照射することが可能となる。実際には癌病巣はある程度の大きさがあるので荷電重粒子線を調整してピークの幅を拡げて使用する（これを拡大ブラッグピークと呼ぶ）。

また、体表面から病巣部まで距離は一律でないため、このピーク深さは治療ごとに変えねばならないが、荷電重粒子線は加速エネルギーを変えることによってこの深さの調節が可能である。このような放射線ビームの加工は X 線ではできず、荷電重粒子線が病巣部への線量集中度に優れているこ

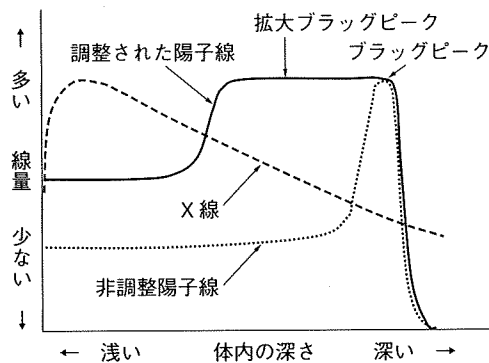


図 1 陽子線と X 線の深部線量分布の比較

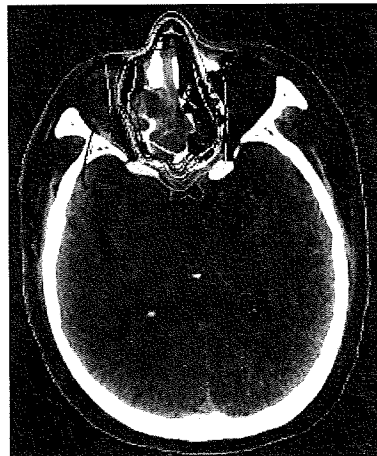


図 2 嗅神経芽細胞腫に対する陽子線の線量分布図の 1 例
眼球や視神経にはほとんど照射されない。

とは一目瞭然である。ただし、陽子線は電子の約 1,800 倍重い陽子を光速の 60% くらいまで加速する必要があり、炭素は陽子のさらに 12 倍の重さで

* 国立がんセンター東病院粒子線医学開発部
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

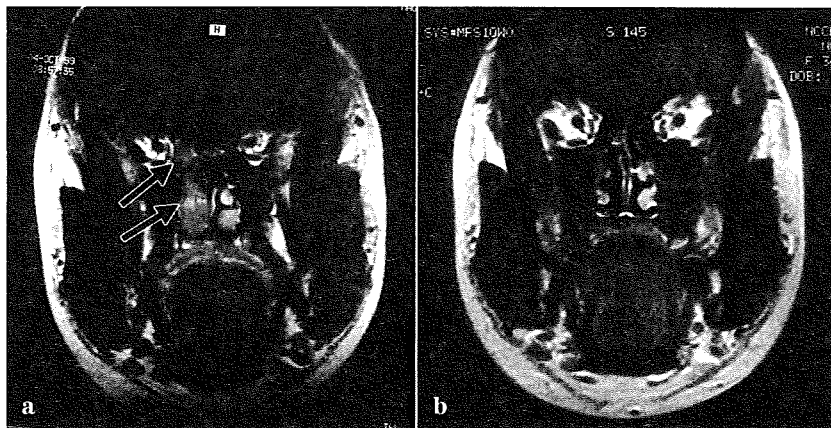


図3 Non-bulky Kadish Bの嗅神経芽細胞腫に対して陽子線単独療法を施行した例
a: 治療前, b: 治療後3年。腫瘍は完全に消失している。

あるので、いずれも設備はリニアックより大型となるのが欠点である。陽子線と炭素イオン線の違いはその生物学的効果であり、陽子線に関してはX線とほぼ同等である。これに対して炭素イオン線は高い生物学的効果を持ち、その比は陽子線の約3倍と見積もられている。

I. 嗅神経芽細胞腫の治療法

嗅神経芽細胞腫は極めて稀な腫瘍で、確立された標準治療は存在しない。X線などを用いた根治的放射線治療は不十分な治療法であることが報告されており^{1~5)}、切除+術後照射が多く報告されているが、中には高い局所再発率の報告もある^{2,4,6~9)}。理由は、嗅神経芽細胞腫の放射線治療を行う際に視神経・視交叉、脳・脳幹などの放射線リスク臓器が近接しており十分な線量を照射できないためである。荷電重粒子線はその物理学的特性からこれら放射線リスク臓器への線量を低減ならびに腫瘍への高線量照射することが可能である(図2)。

II. 陽子線を用いた報告

Fitzekら¹⁰⁾は19例の嗅神経芽細胞腫症例に対して、シスプラチン+エトポサイド(EP)による導入化学療法2コースを行い、その後69 Gyの陽子線照射を施行し、5年生存率74%、5年局所制御率88%と報告した。有害事象としては治療に伴

表1 Kadish分類

Kadish A	腫瘍は鼻腔に局限
Kadish B	腫瘍は鼻腔から副鼻腔内へ進展
Kadish C	腫瘍は鼻腔副鼻腔を超えて進展しているか、頸部リンパ節あるいは遠隔転移を有する

う失明や視力低下は発生しなかったが、4例にMRIで発見された脳壊死が認められた。2例の骨・軟部組織壊死、1例の髄液瘻に対して手術が行われた。

国立がんセンター東病院では14例が陽子線で治療された。陽子線治療単独が3例(図3)、手術を併用されたものが6例、化学療法を併用されたものが5例であった。陽子線は65 Gy/26回を用いた。5年生存率は93%で、5年局所制御率は84%であった。頭蓋内浸潤が存在していた1例に髄液瘻が生じたが、それ以外の重篤な有害事象は認められなかった¹¹⁾。

III. 嗅神経芽細胞腫に対する現在の当院での治療方針

基本的には当院では非手術治療で、陽子線を用いることを原則としているが、現実的には他院よりの紹介患者の中には切除後に嗅神経芽細胞腫であることが判明した症例もあるので、完全に非手術治療というわけにはいかない。嗅神経芽細胞腫ではKadish分類(表1)が用いられている¹²⁾。

Kadish A, non-bulky Kadish Bについては陽子線治療単独治療が行われる。Bulky Kadish Bならびに Kadish C については導入化学療法 2~3 コース後に陽子線治療を行っている。陽子線治療の線量は 65 Gy/26 回である。

導入化学療法は Fitzek らはシスプラチン+エトポサイド (EP) を用いたが、当院では EP 療法の奏効率が不良であったため^{13,14)}、2001 年よりイリノテカン+ドセタキセル (ID) 療法へと変更した。さらに近年ではドセタキセル (70 mg/m²) +シスプラチン (70 mg/m²) +TS-1 (60 mg/m²) (DCS) 療法に切り替えている。

まとめ

Fitzek らの報告、ならびに当院での 30 例強の経験より、嗅神経芽細胞腫に対しては陽子線を用いた非手術治療で高い根治性と審美性が得られる。

文 献

- 1) Broich G, Pagliari A, Ottaviani F : Esthesioneuroblastoma ; A general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. *Anticancer Res* 17 : 2683-2706, 1997.
- 2) Chao K, Kaplan C, Simpson J, et al : Esthesioneuroblastoma ; The impact of treatment modality. *Head Neck* 23 : 749-757, 2001.
- 3) Gruber G, Laedrach K, Baumert B, et al : Esthesioneuroblastoma ; Irradiation alone and surgery alone are not enough. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 : 486-491, 2002.
- 4) Dias F, Sa G, Lima R, et al : Patterns of failure and

outcome in esthesioneuroblastoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129 : 1186-1192, 2003.

- 5) Monroe A, Hinerman R, Amdur R, et al : Radiation therapy for esthesioneuroblastoma ; Rationale for elective neck irradiation. *Head Neck* 25 : 529-534, 2003.
- 6) Foote R, Morita A, Ebersold M, et al : Esthesioneuroblastoma ; The role of adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27 : 835-842, 1993.
- 7) Resto V, Eisele D, Forastiere A, et al : Esthesioneuroblastoma ; The Johns Hopkins experience. *Head Neck* 22 : 550-558, 2000.
- 8) Argiris A, Dutra J, Tseke P, et al : Esthesioneuroblastoma ; The Northwestern University experience. *Laryngoscope* 113 : 155-160, 2003.
- 9) Diaz E, Johnigan R, Pero C, et al : Olfactory neuroblastoma ; The 22-year experience at one comprehensive cancer center. *Head Neck* 27 : 138-149, 2005.
- 10) Fitzek M, Thornton A, Varvares M, et al : Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract ; Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined protonphoton radiotherapy. *Cancer* 94 : 2623-2634, 2002.
- 11) Nishimura H, Ogino T, Kawashima M, et al : Proton beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68 : 758-762, 2007.
- 12) Kadish S, Goodman M, Wang C : Olfactory neuroblastoma ; A clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 37 : 1571-1576, 1976.
- 13) Yoh K, Tahara M, Kawada K, et al : Chemotherapy in the treatment of advanced or recurrent olfactory neuroblastoma. *Asia Pacif J Clin Oncol* 2 : 180-184, 2006.
- 14) Kiyota N, Tahara M, Fujii H, et al : Nonplatinum-based chemotherapy with Irinotecan plus Docetaxel for advanced or metastatic olfactory neuroblastoma. *Cancer* 112 : 885-891, 2008.

* * *

総説

肺癌放射線療法

—最近の進歩—

荻野 尚

要旨 肺癌に対する放射線療法は古くから行われてきたが、近年ではⅠ～Ⅱ期の非小細胞肺癌に対してX線定位放射線治療や粒子線治療が優れた治療成績を上げており、手術不適患者の根治的治療法のみならず、手術拒否患者への治療法としても広がりつつある。一方で、Ⅲ期の局所進行非小細胞肺癌においてはプラチナ製剤を主軸とした化学放射線療法が行われているが、治療成績の改善は限定的である。今後は分子標的薬との併用に期待がもたれている。

荻野 尚：肺癌放射線療法—最近の進歩—，呼吸 28(10)：953—957，2009

キーワード：肺癌 放射線療法 化学放射線療法 定位放射線治療 粒子線治療

I. 放射線療法の役割

肺癌の放射線治療は、① 切除不能非小細胞肺癌症例に対する根治的治療法、② 小細胞肺癌症例に対する胸部照射、③ 小細胞肺癌症例に対する予防的全脳照射、④ 呼吸器症状・上大静脈症候群の緩和や脳転移や骨転移などに対する対症的治療法として、古くから行われてきた。その治療成績はいまだに不良ではあるが、放射線治療技術の進歩により徐々にではあるが改善されてきている。本稿では、非小細胞肺癌を中心に肺癌に対する根治的放射線療法について述べる。

II. 切除不能非小細胞肺癌の根治的放射線療法

根治的放射線療法の適応となる切除不能非小細胞肺癌は、

Recent progress of radiotherapy for lung cancer
 国立がんセンター東病院粒子線医学開発部
 Takashi Ogino
 Division of Radiation Oncology and Particle Radiation Therapy,
 National Cancer Center Hospital East, Chiba 277-8577, Japan

臨床病期 bulkyN2 のⅢA 期とⅢB 期の局所進行肺癌と、高齢や合併症のために切除不能となる早期癌とに分けられる。なお、後者については後述する定位的放射線治療や粒子線治療の治療成績が良好であるため、手術拒否症例が増加している。

1. 腫瘍サイズと局所制御

放射線治療では線量に応じて確率的に腫瘍細胞量が減少していくために、腫瘍制御の可能性は腫瘍細胞量に依存する。また、腫瘍サイズが大きくなると放射線感受性の低い低酸素細胞の割合も高くなる。したがって、腫瘍サイズは照射による局所制御の成否を決定する最も重要な因子の1つである¹⁾。腫瘍制御に要する線量は顕微鏡的な腫瘍細胞量に対しては40～50 Gy でのよいが、肉眼的に残存する腫瘍には60 Gy 以上の線量が必要となる。T1～2の肺癌に対する局所制御予測は図1に示す通りS字状曲線となる²⁾。

2. リンパ節転移に対する照射

リンパ節転移の特徴を組織型別にみると、扁平上皮癌は肺門から縦隔へ順次性に転移するのに対して、腺癌では非順次性に進展する傾向が認められる¹⁾。また、扁平上皮癌では縦隔リンパ節転移が存在しても遠隔転移を伴わない症

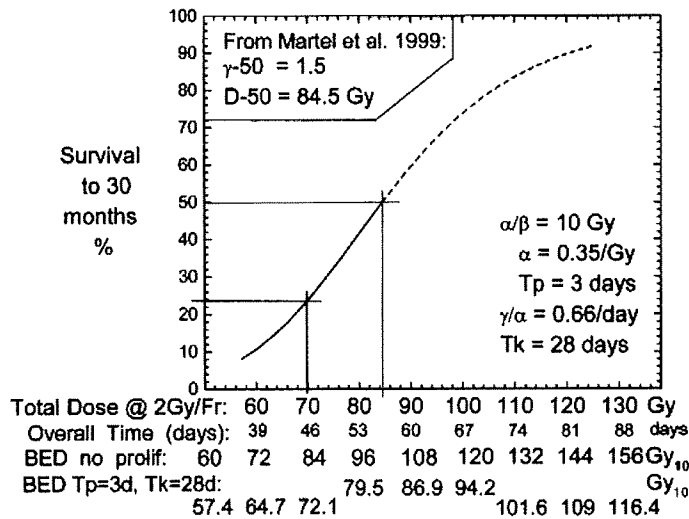


図1 線量—効果関係
(Mehta M, et al²⁾. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49 : 2001 より引用)

例が少なからず認められるが、腺癌の縦隔リンパ節転移症例では遠隔転移の頻度は高くなる。したがって、所属リンパ節への予防照射は扁平上皮癌では意義があるかもしれないが、現実的には行われないことが多い。リンパ節転移部位では気管分岐部や対側縦隔まで転移があると予後は不良である。また、両側肺門部を含む照射は肺機能に大きな影響を及ぼすばかりでなく、重篤な肺臓炎のリスクも高くなるので避けるべきである。

3. 組織型と治療成績

放射線治療の立場からすると、放射線感受性や反応性ならびに腫瘍の進展様式が扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌などで異なっているため、照射範囲、線量分割法、総線量、併用療法なども各組織型で異なることになる。

放射線療法主体の治療成績を組織型別にみると、扁平上皮癌に長期生存例が多く認められ、その治療成績には分化度による差異は認められない⁴⁾。一方、腺癌では分化度が高いと、扁平上皮癌と同等の5年生存率が得られるが、担癌生存例も含まれ、予後の良否は腫瘍の自然史に依存している可能性が高いと考えられる。低分化な腺癌や大細胞癌は、増殖旺盛で早くから血行性転移を来すため、長期生存例は例外的に認められる程度である。また、扁平上皮癌症例では治療後2年で非担癌状態であれば、ほぼ治癒と判断してよいと考えられる。

Ⅲ. 治療技術の進歩と局所制御を高める工夫

放射線治療による局所制御を高める方法としては、① 物理的線量分布の工夫と改善、② 時間的線量分布の工夫、

③ 化学療法や分子標的薬などを用いた放射線の効果の修飾、に大きく分けられる(表1)。

1. 空間的線量配分の工夫

放射線治療の基本は、病巣周囲の正常組織への影響を許容範囲内にとどめて、病巣にできるだけ大量の線量を投与することにより局所制御率の向上を図ることである。この目的のために注目されている治療法には、以下のものがある。

1) 3次元原体照射法(3D-conformal radiotherapy)⁵⁾

病巣の範囲に合わせて3次的に線量を集中させる方法である。最近では局所進行肺癌に対して化学療法との併用療法でも1回2Gyの通常分割照射で70Gy以上の高線量投与が可能となり局所制御率の向上が期待されている。

2) X線定位放射線治療

主としてI期非小細胞肺癌に対して行われている治療法である。細いX線ビームを多方向から照射することにより病巣へ線量を集中させる方法である。現在日本では、T1に対しては48Gy/4回の臨床試験が行われており、T2に関しては線量増量試験が計画されている。報告された代表的治療成績を表2に示すが、極めて良好な局所制御が得られている^{6)~9)}。

3) 荷電重粒子線治療

陽子線ならびに重イオン線治療とは、荷電重粒子線という放射線を用いた放射線治療の1つである。荷電重粒子とはプラスに電荷した原子核であり、そのうち最も軽いものが陽子、次いでヘリウム、炭素、ネオン、シリコン、アルゴンなどがある。現在医療に用いられている粒子は陽子と炭素である。荷電重粒子線は体内に入射されても表面近く

ではあまり吸収されず、体内で次第に速度を落とし、止まる直前に一気にエネルギーを放出し、周囲の組織はそのエネルギーを吸収する。これをブラッグピークと呼ぶ。病巣がこのピークの深さにあれば、周囲の正常組織への影響を最小限で済ますことが可能で、効率よく病巣部のみ放射線を照射することが可能となる。実際にはがん病巣はある程度の大きさがあるので、荷電重粒子線を調整してピークの幅を広げて使用する(これを拡大ブラッグピークと呼ぶ)(図2)。また、体表面から病巣部までの距離は一樣でないため、このピーク深は治療ごとに変えねばならないが、荷電重粒子線は加速エネルギーを変えることによってこの深さの調節が可能である。ただし、陽子線は電子の約1,800倍重い陽子を光速の60%くらいまで加速する必要があり、炭素は陽子のさらに12倍の重さであるので、いずれも設備はリニアックより大型となるのが欠点である。陽子線と炭素イオン線の違いはその生物学的効果であり、陽子線に関してはX線とほぼ同等である。これに対して炭素イオン線は高い生物学的効果をもち、その比は陽子線の約3倍と見積もられている。I期非小細胞肺癌に対しては陽子線と炭素イオン線双方から良好な治療成績が報告されている(表3、図3)^{10)~15)}。また、MD アンダーソンがんセンターではIII期非小細胞肺癌に対する化学療法併用の陽子線治療の臨床試験が実施されている。

2. 時間的線量配分の工夫

通常の放射線治療では、1日1回2Gyを週5回照射する単純分割照射法が標準的に用いられている。これは正常組織と腫瘍との間で放射線感受性や照射後の回復に差がみられることを利用して確立された照射法である。

1日2回以上の照射を行う多分割照射法がある。照射間隔は正常組織が照射後の亜致死障害から回復する時間間隔として4~6時間あけるため、日常臨床では時間的制約から1日2回が一般的である。Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)では、晩期有害事象を抑制し、腫瘍組織に大線量を照射することを目的として、1回1.2Gy、1日2回の多分割照射による線量増加試験を行い、総線量69.6Gyの照射群が単純分割照射60Gy群に比べ有意に生存率が向上したと報告した¹⁶⁾。しかし、それ以上に線量を増加しても予後の改善は明らかではなかったとの結果も認められている。この理由の1つとして、線量が増加されても治療期間が延長するために治療中の腫瘍の再増殖の影響が考えられる。また、照射野が大きい場合には、線量増加にも限界があることを示しているものと考えられる。

この治療期間の延長を避ける方法として、1回線量を1.5Gy程度に増加したり、1日の照射回数を増やす加速多分割照射法と呼ばれる照射法がある。Medical Research

表1 放射線治療成績を向上させるための工夫

1. 局所効果を高める工夫
A) 時間的線量配分の最適化
多分割照射法(hyperfractionation)
加速多分割照射法(accelerated hyperfractionation)
B) 空間的線量分布の改善
3次元原体照射法
定位放射線治療
粒子線治療(陽子線・炭素イオン線)
C) 化学薬剤による修飾
放射線増感剤による放射線感受性の増強
放射線防護剤による正常組織の防護
2. 全身転移に対する戦略
A) 抗癌剤の併用
B) 分子標的薬の併用

表2 X線定位放射線治療による局所制御率

著者	総線量(Gy)	1回線量	局所制御率
Uematsu	50~60	10	94%(47/50)
Timmerman	60	20	81%(30/37)
Onimaru	48~60	6~7.5	80%(20/25)
Nagata	48	12	98%(44/45)

Councilでは1回線量は1.5Gyで、1日3回の照射を週末も休まず12日間連続で照射するcontinuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART)と呼ばれる照射法の臨床試験を行い、通常分割照射法に比べ局所制御率、生存率ともに有意に向上したと報告している¹⁷⁾。ただし、この利益は扁平上皮癌に限定され、非扁平上皮癌では全く認められない結果であった。即ち、扁平上皮癌のほうが放射線治療の利益が大きいと考えられる。

3. 化学療法の併用

局所進行非小細胞肺癌の治療成績が不良な要因の1つに、微視的転移の存在が挙げられる。そこで全身化学療法の併用が広く行われており、プラチナ製剤を中心とした化学療法の進歩により、化学放射線療法は切除不能の局所進行非小細胞肺癌の標準治療として広く認知されるようになった。

併用のタイミングには順次、同時、交替があるが、局所制御率の向上への期待もあり、同時併用療法が推奨されている。特に小細胞肺癌では化学療法と胸部放射線照射の早期同時併用の有効性が実証されている¹⁸⁾。

しかしRTOG・ECOG・SWOGなど海外の臨床試験グループによる放射線治療と化学療法併用療法の比較試験では、併用療法の利益は非扁平上皮癌で認められるものの、扁平上皮癌では化学療法併用の利益は明らかではなかった

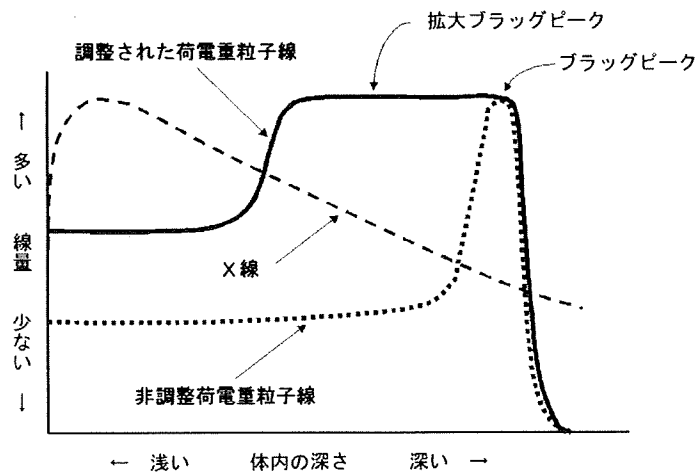


図2 荷電重粒子線の深部線量分布

表3 粒子線治療によるI期非小細胞肺癌の治療成績

施設	線質	線量・分割	症例数	局所制御率(%)	生存率(%)		
					全体	IA期	IB期
筑波大学	陽子線	median 76 Gy	28	57(5年)	30(5年)	70	16
筑波大学	陽子線	50, 60 Gy/10回/2週	21	95(2年)	74(2年)	100	47
ロマリング大学	陽子線	51~60 Gy/10回/2週	68	74(3年)	44(3年)	NA	NA
国立がんセンター 東病院	陽子線	70~94 Gy/20回/4~5週	36	93(2年)	81(2年)	86	78
放医研	炭素イオン線	59.4~95.4 Gy/18回/6週 68.4~79.2 Gy/9回/3週	81	76(5年)	42(5年)	64	22
放医研	炭素イオン線	72 Gy/9回/3週	50	94.7(5年)	50(5年)	55.2	42.9

NA : not available

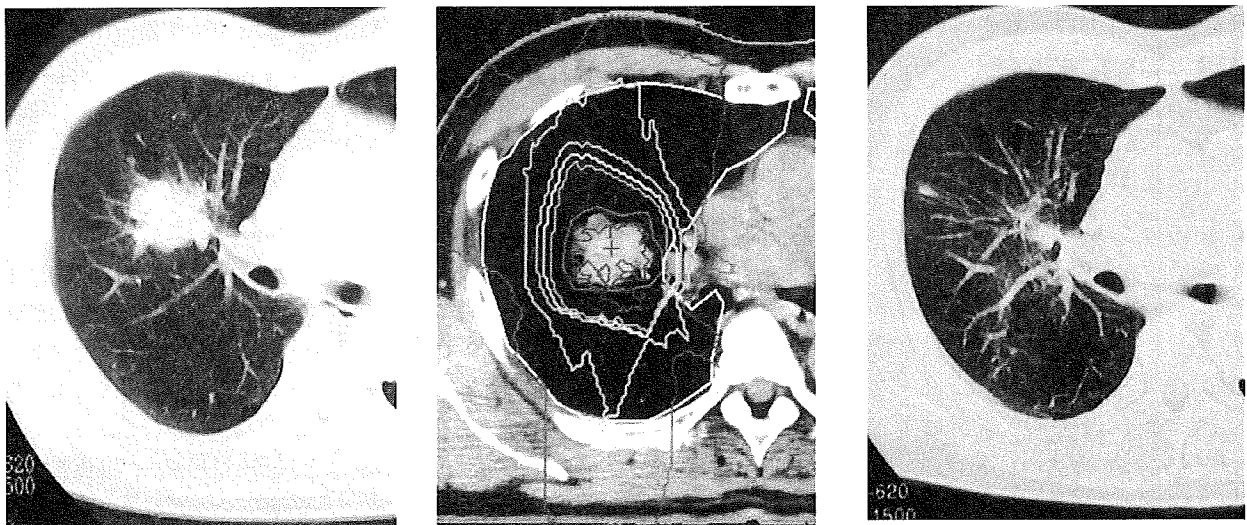


図3 陽子線治療を施行したI期非小細胞肺癌
 左：治療前。右中葉に約4 cmの腫瘍が認められる。
 中：陽子線の線量分布図。
 右：治療後。腫瘍は消失し、放射線肺臓炎も少ない。

と報告されている¹⁹⁾。また、これらのデータを年齢別にみると、70歳以上の高齢者では放射線単独の治療成績のほうが併用療法の成績より優っていたとの結果であった。さらに meta-analysis の結果でも化学療法併用による利益は2年生存率で4%程度である。現時点では、化学療法の併用は特に非扁平上皮癌で70歳以下の症例に対して考慮すべき治療法と思われる。ただし、今後は分子標的薬との併用が多く検討されるべきである。

文 献

- 1) 早川和重 中山優子 松本康男ほか. 末梢型非小細胞肺癌 T1 (T2)は外照射でどのくらい局所制御できるか. 日放腫会誌 10 (suppl 2) : 22—26, 1998
- 2) Mehta M, Scrimger R, Mackie R, *et al.* A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49 : 23—33, 2001
- 3) Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y, *et al.* Impact of tumor extent and location on treatment outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with radiation therapy. *Jpn J Clin Oncol* 26 : 221—228, 1996
- 4) 日本放射線腫瘍学会国内関連学会委員会. 非小細胞肺癌長期生存例の全国調査. 日放腫会誌 6 : 91—98, 1994
- 5) 森田皓三. 原体照射法(conformation radiotherapy)と conformal radiotherapy (CRT). 日放腫会誌 10 : 281—291, 1998
- 6) Uematsu M, Shioda A, Suda A, *et al.* Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer : a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 : 666—670, 2001
- 7) Timmerman R, Papiez L, McGarry R, *et al.* Extracranial stereotactic radioablation : results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 124 : 1946—1955, 2003
- 8) Onimaru R, Shirato H, Shimizu S, *et al.* Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 : 126—136, 2003
- 9) Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, *et al.* Clinical outcomes of a phase I/II study of 48Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 : 1427—1431, 2005
- 10) Shioyama Y, Tokuyue K, Okumura T, *et al.* Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 : 7—13, 2003
- 11) Hata M, Tokuyue K, Kagei K, *et al.* Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer : Preliminary results of phase I/II clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68 : 786—793, 2007
- 12) Bush DA, Slater JD, Shin BB, *et al.* Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 126 : 1198—1203, 2004
- 13) Nihei K, Ogino T, Ishikura S, *et al.* Proton therapy for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60(suppl) : 282, 2004
- 14) Miyamoto T, Yamamoto N, Nishimura H, *et al.* Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 66 : 127—140, 2003
- 15) Miyamoto T, Baba M, Yamamoto N, *et al.* Curative treatment of stage I non-small-cell lung cancer with carbon ion beams using Hypofractionated regimen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67 : 750—758, 2007
- 16) Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, *et al.* A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0Gy to 79.2Gy : possible survival benefit with greater than or equal to 69.6Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma : report of Radiation Therapy Oncology Group 83—11. *J Clin Oncol* 8 : 1543—1555, 1990
- 17) Saunders M, Dische S, Barrett A, *et al.* Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer : mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiother Oncol* 52 : 137—148, 1999
- 18) Turrisi AT, Kim K, Blum R, *et al.* Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 340 : 265—271, 1999
- 19) Sause W, Kolesar P, Taylor S, *et al.* Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer : Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 117 : 358—364, 2000

Technical Considerations for Noncoplanar Proton-Beam Therapy of Patients with Tumors Proximal to the Optic Nerve

Masashi Mizumoto¹, Hidetsugu Nakayama¹, Mari Tokita², Shinji Sugahara¹, Haruko Hashii¹, Takeji Sakae¹, Koji Tsuboi¹, Hideyuki Sakurai¹, Koichi Tokuyue^{1,3}

Purpose: To investigate technical feasibilities of noncoplanar proton-beam therapy (PBT) on dose reduction to critical organs.
Material and Methods: The degree of mechanical precision, rotational limitations of the gantry and the treatment couch were evaluated, and dose-volume histograms were compared for noncoplanar and coplanar PBT. Following these studies, three patients with tumors proximal to the optic nerve underwent noncoplanar PBT.
Results: Noncoplanar PBT offered advantage in dose reduction to the optic nerve when compared to coplanar therapy. This advantage was more significant if the tumor reduced in size during treatment. None experienced radiation injury to the optic nerve during a short follow-up time of 7–12 months.
Conclusion: Noncoplanar PBT appears to reduce doses to organs at risk.

Key Words: Proton-beam therapy · Irradiation · Noncoplanar · Coplanar · Technical consideration

Strahlenther Onkol 2010;186:36–9
DOI 10.1007/s00066-009-2019-3

Technische Aspekte der nichtkoplanaren Protonenstrahlentherapie bei Patienten mit proximal des Sehnervs gelegenen Tumoren

Ziel: Untersuchung der technischen Möglichkeiten der nichtkoplanaren Protonenstrahlentherapie (PST) im Hinblick auf die Reduktion der Dosisbelastung von kritischen Organen.
Material und Methodik: Evaluiert wurden der Grad der mechanischen Präzision, die Rotationsbeschränkungen der Gantry und des Behandlungstischs, und es wurden Dosis-Volumen-Histogramme für die nichtkoplanare und koplanare PST verglichen. Im Anschluss daran wurden drei Patienten mit proximal des Sehnervs gelegenen Tumoren einer nichtkoplanaren PST unterzogen.
Ergebnisse: Die nichtkoplanare PST war im Hinblick auf die Reduktion der Dosisbelastung des Sehnervs im Vergleich zur koplanaren Therapie von Vorteil. Dieser Vorteil war in den Fällen, in denen die Tumorgöße während der Behandlung abnahm, signifikanter. Bei keinem der Patienten traten während eines kurzen Nachuntersuchungszeitraums von 7–12 Monaten Strahlenschäden am Sehnerv auf.
Schlussfolgerung: Die nichtkoplanare PST scheint die Dosisbelastung für Risikoorgane zu reduzieren.

Schlüsselwörter: Protonenstrahlentherapie · Bestrahlung · Nichtkoplanar · Koplanar · Technische Aspekte

Introduction

Proton-beam therapy (PBT) has been proven to offer the best physical dose distributions when compared to other therapeutic techniques such as three-dimensional conformal, stereotactic, or intensity-modulated radiotherapy [1, 2, 4–7, 11, 12, 15–17, 21–25, 27–30]. Differences in noncoplanar and copla-

nar PBT lie in the beam direction, that is, in the former the beam enters the target through any spherical angles, whereas in the latter the beam plane is perpendicular to the corporal axis. In this communication, attempts were made to reduce the dose to the optic nerve by selecting beam directions on noncoplanar basis.

¹Proton Medical Research Center, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan,

²Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI, USA,

³Department of Radiology, Tokyo Medical University, Japan.

Received: March 16, 2009; accepted: July 24, 2009
Published Online: December 28, 2009

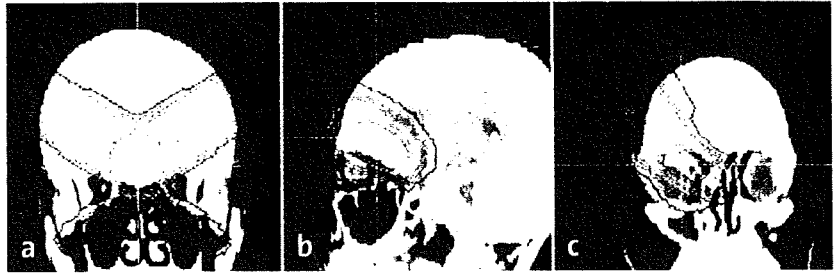
Material and Methods

The PBT system used consists of an isocentrically rotational gantry equipped with an X-ray imager, a rotational treatment couch, a treatment-planning system, a treatment-planning computed tomography (CT) scanner, and an X-ray simulator without any modification of the system [26]. Proton beams ranging from 155 to 250 MeV, generated through a linear accelerator and synchrotron (Probeat, Hitachi, Tokyo, Japan), were spread out and shaped with a ridge filter, double-scattering sheets, multileaf collimators, and a custom-made bolus, to confirm the beams to the treatment-planning data. Since the beam enters the target through unconventional routes in noncoplanar therapy, system precision studies were carried out to ensure that there was no deviation of the isocenter while rotating the gantry and the treatment couch loaded with a 60-kg phantom. This treatment-planning system was used for noncoplanar PBT planning after feeding treatment-planning CT data taken at 2-mm intervals to the system. During each treatment session, the position was precisely adjusted through anterior and lateral orthogonal fluoroscopy unit attached to the treatment unit.

To validate dose distributions obtained by the treatment planning for noncoplanar therapy, CT images of a 10-cm spherical phantom were taken at 2-mm and 5-mm intervals after matching the center of the phantom with that of the treatment-planning CT at various treatment couch angles, including 45° and 90°. Dose distributions obtained were then compared for noncoplanar and coplanar approaches. Range differences were found in noncoplanar beams according to the treatment couch angles and CT image intervals, and maximal difference was within half of CT slice thickness.

Following these phantom studies, dose-volume histograms (DVHs) were obtained for three patients whose tumors were located adjacent to the optic nerve. Both noncoplanar and coplanar DVHs were obtained for each patient and under a condition in which the treatment reduced the tumor size by 1 cm on the beam direction. The maximal depth was measured to adjust the treatment planning.

Following these preliminary studies, three patients with tumors close to the optic nerve and chiasm underwent noncoplanar therapy: Case 1 was a 52-year-old woman with olfactory groove meningioma [8, 19]. Her sole complaint was headache with a performance status of 0. She underwent noncoplanar therapy receiving 55.4 GyE in 28 fractions over 45 days to the tumor with an attempt to reduce the optic nerve dose (Figure 1a). Case 2 was a 63-year-old woman with glioblastoma multiforme in the left frontal cortex. After the tumor had been removed macroscopically, she received twice-daily two-modality radiotherapy with X-rays during mornings to a



Figures 1a to 1c. Dose distributions of noncoplanar planning for patients who underwent proton-beam therapy. Cases 1 (a), 2 (b), and 3 (c).

Abbildungen 1a bis 1c. Dosisverteilungen der nichtkoplanaren Planung für die einer Protonenstrahlentherapie unterzogenen Patienten. Fälle 1 (a), 2 (b) und 3 (c).

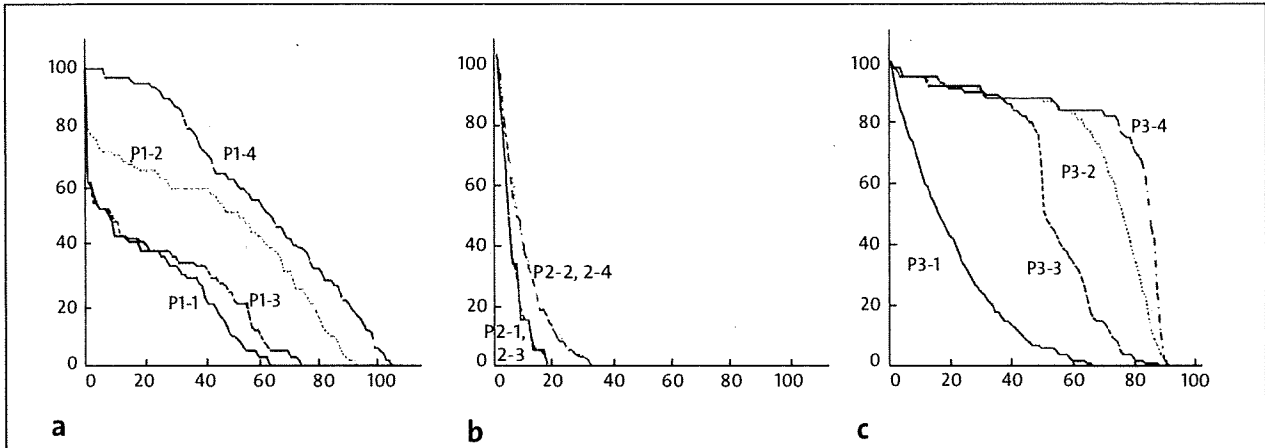
total dose of 50.4 Gy in 28 fractions and PBT at least 6 h after X-ray therapy to a total dose of 46.2 GyE in 28 fractions [3, 14, 20]. Noncoplanar therapy was used to minimize the retinal dose (Figure 1b). Case 3 was a 34-year-old woman having pleomorphic adenoma of the right superior eyelid that recurred after repeated excisions. She underwent PBT because surgery failed to control the tumor [9, 18], receiving 45.5 GyE in 23 fractions to the entire right orbit by coplanar therapy followed by noncoplanar therapy delivering 21.8 GyE in eleven fractions (Figure 1c).

These patients were followed for 7–12 months (median 10 months). Overall treatment time was defined as the period from the first therapy session day to completion of the entire course of treatment. Acute and late treatment-related toxicities were recorded according to the National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria version 3.0. The relative biological effectiveness (RBE) of the PBT was assumed to be 1.1 in this study [13].

Results

The isocenter position remained within a 1-mm range when the treatment couch was moved and rotated with a phantom loading. The gantry rotation was not restricted in the coplanar setup, but restricted in the noncoplanar setup: from 270° to 30° when the treatment couch rotated counterclockwise, and from 330° to 90° when the treatment couch rotated clockwise.

Dose distributions and distribution lines for a spherical phantom were the same for both noncoplanar and coplanar setup. Range differences in noncoplanar beams were from 1 to 2.5 mm, which were nearly half of the CT slice thickness, when the ranges of coplanar beams were controlled. In case 1, dose distributions expressed as percent volume versus percent dose revealed that noncoplanar plans appeared desirable (Figure 2a, P1-1) when compared to coplanar plans (Figure 2a, P1-2). Further, the optic nerve dose was reduced when the tumor size was reduced by 1 cm on the beam direction as shown in Figure 2a (P1-3 vs. P1-4). In case 2, DVHs remained unchanged for noncoplanar plans (Figure 2b, P2-1) even if there was a 1-cm reduction in tumor size during therapy (Figure 2b, P2-3).



Figures 2a to 2c. DVHs of the optic nerve doses for cases 1 (a), 2 (b), and 3 (c), respectively. Solid lines of P1-1, P2-1 and P3-1 represent DVHs of noncoplanar planning; dotted lines of P1-2, P2-2 and P3-2 represent DVHs of coplanar planning. When the proton beams reach 1 cm downstream due to tumor shrinkage, the DVHs (P1-3, P2-3 and P3-3 for noncoplanar planning, and P1-4, P2-4 and P3-4 for coplanar planning) suggest superiority of noncoplanar plans in these selected patients.

Abbildungen 2a bis 2c. DVHs der Sehnervdosen für Fälle 1 (a), 2 (b) und 3 (c). Durchgehende Linien von P1-1, P2-1 und P3-1 stellen DVHs der nichtkoplanaren Planung dar; gepunktete Linien von P1-2, P2-2 und P3-2 stellen DVHs der koplanaren Planung dar. Wenn die Protonenstrahlen aufgrund einer Tumorschrumpfung 1 cm hinter den Tumor reichen, deuten die DVHs (P1-3, P2-3 und P3-3 für die nichtkoplanare Planung und P1-4, P2-4 und P3-4 für die koplanare Planung) bei drei der ausgewählten Patienten auf eine Überlegenheit nichtkoplanarer Pläne hin.

The DVHs for coplanar plans (Figure 2b, P2-2) were the same when the tumor reduction during treatment was taken into account (Figure 2b, P2-4), suggesting a higher dose to the optic nerve. In case 3, there was a significant advantage in noncoplanar plans over coplanar plans as shown in Figure 2c. These results suggest that noncoplanar plans offered a considerable advantage in dose reduction to the optic nerve in all three cases, and that this effect was more significant if reduction in tumor size occurred on the beam direction.

These patients completed noncoplanar therapy without interruptions. In case 1, the patient suffered from grade 1 acute dermatitis during therapy, but 1 year after PBT, the primary tumor was under control with no late adverse event. In case 2, local failure occurred 6 months after PBT requiring palliative care. In case 3, the patient experienced grade 2 acute dermatitis but no late toxicity 10 months after PBT.

Discussion

Since the dose distribution depends on the proton stopping power that is influenced by a CT Hounsfield value, there is uncertainty in dose distribution within nonhomogeneous tissue. Considering the fact that the RBE value increases at the end of the Bragg peak, these two factors may result in differences in prescribed and actual doses. Therefore, minimizing the radiation dose to the organs at risk should be made by cutting the beam with a collimator, or selecting a proper port rather than by means of manipulating the proton stopping power. A noncoplanar technique calls for an increase in port selection for the tumor when attempting to exclude the organs at risk. In the three cases treated via

noncoplanar ports, the use of a collimator made it possible to avoid the optic nerve, apparently a better approach when compared to coplanar ports. Safe treatment is required particularly in the case of benign tumors. Small range differences of 1–2 mm make a big difference in doses given, and these differences become bigger when the biological factor of RBE is in consideration. In addition, fraction doses may be associated with optic nerve toxicities [10]. Therefore, considerable caution is needed for selecting treatment planning when proton beams directly go to optic nerve.

Range uncertainty occurs in each setup, and in addition, the tumor may be reduced in size as therapy proceeds requiring in-range changes. In our series, no reduction in tumor size occurred during treatment, however, this possibility should be taken into account. When the range was lengthened by 1 cm in terms of dose distributions, dose distributions were much better for noncoplanar than those of coplanar ports (Figure 2a).

Currently, the isocenter position was confirmed with an X-ray fluoroscopy system before each therapy and by daily confirmation of its position three-dimensionally, noncoplanar therapy was given after relocating the patient to a specified position, omitting final adjustments. However, mechanical errors incurred during these procedures were found to be of < 1 mm. Currently, treatment-planning CT for noncoplanar therapy is taken at 2-mm intervals, resulting in an error of ≤ 1 mm. These two errors, possible isocentric error after rotating table and range uncertainty by CT slice interval, were in addition to those incurred by coplanar PBT. Thus, noncoplanar therapy is preferred to coplanar therapy if the sum of these errors is

covered by better dose distributions provided by the former. Noncoplanar PBT has advantages in selected patients. In our series, only three patients underwent noncoplanar PBT out of 190 patients with head or head-and-neck tumors.

Conclusion

For selected cases, noncoplanar PBT may reduce doses to critical organs even when the tumor shrinks during treatment. Further improvements in PBT system are necessary to broaden the application of this modality.

Acknowledgments

The study was supported in part by a Grant-in-Aid for Cancer Research (15-9) from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of the Japanese Government.

References

- Baumert BG, Norton IA, Lomax AJ, et al. Dose conformation of intensity-modulated stereotactic photon beams, proton beams, and intensity-modulated proton beams for intracranial lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1314-24.
- Bekkering GE, Rutjes AW, Vlassov VV, et al. The effectiveness and safety of proton radiation therapy for indications of the eye. A systematic review. *Strahlenther Onkol* 2010;185:211-21.
- Cardinale R, Won M, Choucair A, et al. A phase II trial of accelerated radiotherapy using weekly stereotactic conformal boost for supratentorial glioblastoma multiforme: RTOG 0023. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1422-8.
- Chang JY, Zhang X, Wang X, et al. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in stage I or stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1087-96.
- Chapet O, Khodri M, Jalade P, et al. Potential benefits of using non coplanar field and intensity modulated radiation therapy to preserve the heart in irradiation of lung tumors in the middle and lower lobes. *Radiother Oncol* 2006;80:333-40.
- Clair WH, Adams JA, Bues M, et al. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:727-34.
- Cozzi L, Clivio A, Vanetti E, et al. Comparative planning study for proton radiotherapy of benign brain tumors. *Strahlenther Onkol* 2006;182:376-81.
- Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A, et al. High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol* 2001;19:3547-53.
- Douglas JG, Einck J, Austin-Seymour M, et al. Neutron radiotherapy for recurrent pleomorphic adenomas of major salivary glands. *Head Neck* 2001;23:1037-42.
- Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-22.
- Fuss M, Hug EB, Schaefer RA, et al. Proton radiation therapy (PRT) for pediatric optic pathway gliomas: comparison with 3D planned conventional photons and a standard photon technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1117-26.
- Georg D, Georg P, Hillbrand M, et al. Assessment of improved organ at risk sparing for advanced cervix carcinoma utilizing precision radiotherapy techniques. *Strahlenther Onkol* 2008;184:586-91.
- Gerweck LE, Kozin SV. Relative biological effectiveness of proton beams in clinical therapy. *Radiother Oncol* 1999;50:135-42.
- Kocher M, Frommolt P, Borberg SK, et al. Randomized study of postoperative radiotherapy and simultaneous temozolomide without adjuvant chemotherapy for glioblastoma. *Strahlenther Onkol* 2008;184:572-9.
- Kozak KR, Katz A, Adams J, et al. Dosimetric comparison of proton and photon three-dimensional, conformal, external beam accelerated partial breast irradiation techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1572-8.
- Krayenbuehl J, Davis JB, Ciernik IF. Dynamic intensity-modulated non-coplanar arc radiotherapy (INCA) for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2006;81:151-7.
- Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:362-72.
- Ma'aïta JK, Al-Kaisi N, Al-Tamimi S, et al. Salivary gland tumors in Jordan: a retrospective study of 221 patients. *Croat Med J* 1999;40:539-42.
- Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Huber P, et al. Intensity-modulated radiotherapy for complex-shaped meningioma of the skull base: long-term experience of a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:858-63.
- Mizumoto M, Tsuboi K, Igaki H, et al. Phase I/II trial of hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy for supratentorial glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010: in press (Epub 2009 Aug 19).
- Mock U, Bogner J, Georg D, et al. Comparative treatment planning on localized prostate carcinoma conformal photon- versus proton-based radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2005;181:448-55.
- Mock U, Georg D, Bogner J, et al. Treatment planning comparison of conventional, 3D conformal, and intensity-modulated photon (IMRT) and proton therapy for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:147-54.
- Mu X, Björk-Eriksson T, Nil S, et al. Does electron and proton therapy reduce the risk of radiation induced cancer after spinal irradiation for childhood medulloblastoma? A comparative treatment planning study. *Acta Oncol* 2005;44:554-62.
- Nicolini G, Fogliata A, Cozzi L. Critical appraisal of a non-coplanar technique for radiotherapy of breast minimizing lung involvement. *Radiother Oncol* 2005;76:319-25.
- Sterzing F, Schubert K, Sroka-Perez G, et al. Helical tomotherapy. Experiences of the first 150 patients in Heidelberg. *Strahlenther Onkol* 2008;184:8-14.
- Tsunashima Y, Sakae T, Shioyama Y, et al. Correlation between the respiratory waveform measured using a respiratory sensor and 3D tumor motion in gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:951-8.
- Vargas C, Fryer A, Mahajan C, et al. Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:744-51.
- Wang C, Nakayama H, Sugahara S, et al. Comparisons of dose-volume histograms for proton-beam versus 3-D conformal X-ray therapy in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2010;185:231-4.
- Weber DC, Bogner J, Verwey J, et al. Proton beam radiotherapy versus fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanomas: a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:373-84.
- Weber DC, Trofimov AV, Delaney TF, et al. A treatment planning comparison of intensity modulated photon and proton therapy for paraspinal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1596-606.

Address for Correspondence

Masashi Mizumoto, MD
Proton Medical Research Center
University of Tsukuba
Tennoudai, Tsukuba
Ibaraki
305-8575 Japan
Phone (+81/29) 853-7100, Fax -7102
e-mail: mizumoto1717@hotmail.com

CLINICAL INVESTIGATION

PHASE I/II TRIAL OF HYPERFRACTIONATED CONCOMITANT BOOST PROTON RADIOTHERAPY FOR SUPRATENTORIAL GLIOBLASTOMA MULTIFORME

MASASHI MIZUMOTO, M.D., PH.D.,* KOJI TSUBOI, M.D., PH.D.,*† HIROSHI IGAKI, M.D., PH.D.,§
TETSUYA YAMAMOTO, M.D., PH.D.,† SHINGO TAKANO, M.D., PH.D.,† YOSHIKO OSHIRO, M.D., PH.D.,*
YASUTAKA HAYASHI, M.D.,† HARUKO HASHII, M.D.,† AYAE KANEMOTO, M.D.,†
HIDETSUGU NAKAYAMA, M.D., PH.D.,* SHINJI SUGAHARA, M.D., PH.D.,* HIDEYUKI SAKURAI, M.D.,
PH.D.,* AKIRA MATSUMURA, M.D., PH.D.,† AND KOICHI TOKUUYE, M.D., PH.D.¶

*Proton Medical Research Center and †Department of Neurosurgery, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan; ‡Department of Radiation Oncology, University Hospital of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan; §Department of Radiology, Teikyo University School of Medicine, Kaga, Tokyo, Japan; and ¶Department of Radiology, Tokyo Medical University, Shinjuku, Tokyo, Japan

Purpose: To evaluate the safety and efficacy of postoperative hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy with nimustine hydrochloride for supratentorial glioblastoma multiforme (GBM).

Methods and Materials: Twenty patients with histologically confirmed supratentorial GBM met the following criteria: (1) a Karnofsky performance status of ≥ 60 ; (2) the diameter of the enhanced area before radiotherapy was ≤ 40 cm; and (3) the enhanced area did not extend to the brain stem, hypothalamus, or thalamus. Magnetic resonance imaging (MRI) T₂-weighted high area (clinical tumor volume 3 [CTV3]) was treated by x-ray radiotherapy in the morning (50.4 Gy in 28 fractions). More than 6 hours later, 250 MeV proton beams were delivered to the enhanced area plus a 10-mm margin (CTV2) in the first half of the protocol (23.1 GyE in 14 fractions) and to the enhanced volume (CTV1) in the latter half (23.1 GyE in 14 fraction). The total dose to the CTV1 was 96.6 GyE. Nimustine hydrochloride (80 mg/m²) was administered during the first and fourth weeks.

Results: Acute toxicity was mainly hematologic and was controllable. Late radiation necrosis and leukoencephalopathy were each seen in one patient. The overall survival rates after 1 and 2 years were 71.1% and 45.3%, respectively. The median survival period was 21.6 months. The 1- and 2-year progression-free survival rates were 45.0% and 15.5%, respectively. The median MRI change-free survival was 11.2 months.

Conclusions: Hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy (96.6 GyE in 56 fractions) for GBM was tolerable and beneficial if the target size was well considered. Further studies are warranted to pursue the possibility of controlling border region recurrences. © 2009 Elsevier Inc.

Glioblastoma, Proton, Radiotherapy, X-ray, High dose.

INTRODUCTION

Patients with glioblastoma multiforme (GBM) have a poor prognosis. Even the most aggressive therapeutic methods have achieved only modest successes in outcomes. Some early studies showed that radiotherapy after surgical resection improved overall survival and time to progression (1, 2). Also, other studies demonstrated that radiotherapy plus chemotherapy resulted in a modest improvement in survival (3, 4). A classification system of high-grade gliomas developed by

a recursive partitioning analysis (RPA) of 1,578 patients from Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials was advocated by Curran *et al.* (5), and their pretreatment- and treatment-related prognostic factors were proved useful and were validated in subsequent clinical analyses (6, 7). In this RPA classification, patients with GBM were classified as class III or higher, and the median survival times for GBM patients in class III (age < 50 ; Karnofsky performance status [KPS], 90–100) and class IV (age, < 50 ; KPS, < 90 ; or

Reprint requests to: Koji Tsuboi, M.D., Ph.D., Proton Medical Research Center, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki, 305-8575 Japan. Tel: (+81) 29-853-7100; Fax: (+81) 29-853-7102; E-mail: tsuboi@pmrc.tsukuba.ac.jp

Masashi Mizumoto and Koji Tsuboi contributed equally to this work.

This work was partly funded by a grant (to KT) from the Japanese

Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) and from the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS).

Conflict of interest: none.

Received Jan 28, 2009, and in revised form March 24, 2009.
Accepted for publication April 13, 2009.