



重篤な有害事象について次の通り定義する。(薬事法施行規則第 283 条に準じて定義する)

- (例)
- 1) 死亡または死亡につながるおそれ
  - 2) 入院または入院期間の延長
  - 3) 障害または障害につながるおそれ
  - 4) 後世代における先天性の疾病または異常

### (3) 重要な有害事象の報告

(試験期間中の全ての重篤な有害事象、および試験終了(中止)後に試験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象について報告すること。重篤な有害事象の基準を満たさないが、重要な有害事象の条件を満たす場合は、速やかに重篤な有害事象の報告に準じて報告を行う。)

### (4) その他の有害事象

その他の有害事象については、「8. 観察および検査項目(5)有害事象と副作用の確認」に記載した手順により、症例報告書に記載する。

## 1 1. 実施計画書からの逸脱の報告

(GCP に準じ、以下の事項について記載する。)

試験責任医師または試験分担医師は、研究代表者の事前の合意および倫理審査委員会の事前の審査に基づく病院長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

試験責任医師または試験分担医師は、被験者の緊急の危険を回避するため等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意および倫理審査委員会の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、試験責任医師または試験分担医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および倫理審査委員会に提出し、研究代表者、倫理審査委員会および病院長の承認を得るものとする。

試験責任医師または試験分担医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し、試験責任医師は、医療機関で定めた所定の様式により病院長および試験の代表者に報告しなければならない。試験責任医師は、これらの写しを保存しなければならない。

## 1 2. 試験の終了、中止、中断

### (1) 試験の終了

各施設での試験の終了時には、試験責任医師は、速やかに試験終了報告書を病院長に提出する。多施設において実施する場合は、研究代表者にも終了報告書を提出する。

### (2) 試験の中止、中断

試験責任医師は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

- 1) 治療法の安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- 2) 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
- 3) 予定症例数または予定期間に達する前に、(中間解析等により)試験の目的が達成されたとき。

4) 倫理審査委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

倫理審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、試験を中止する。

多施設で行う場合は、研究代表者あるいは研究計画書で規定する委員会等で、上記の事項を検討し、試験の継続の可否を検討する。

試験の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

### 1 3. 試験実施期間

登録期間：@年。追跡期間：登録終了後@年。総試験期間：@年。

### 1 4. データの集計および統計解析方法

#### (1) 解析対象集団

(有効性評価項目における主たる解析対象集団を定義する (Per Protocol Set など)。安全性評価項目における解析対象集団 (Full Analysis Set など) を定義する。)

#### (2) 解析方法

全生存割合、局所制御割合の推定

Kaplan-Meier 法により@年生存割合、@年局所制御割合を推定する。区間推定には Greenwood の公式を用いる。

外部コントロールとの比較

外部コントロールである@@療法による治療例@@名を対照群とし、本試験における治療群が全生存期間において有意に上回るかどうかを検証する。両群の全生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、予後・転帰に影響する患者背景因子である@@、@@、@@を用いた層別ログランク検定を行う。有意水準は両側 5%とする。治療効果の推定値として、予後・転帰に影響する患者背景因子である@@、@@、@@を調整因子とした Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%信頼区間を求める。

### 1 5. 目標症例数および設定根拠

登録予定患者数：@@名。

### 1 6. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮ならびに個人情報保護

(1) 人権への配慮 (プライバシーの保護)

(2) 安全性・不利益への配慮

(3) 個人情報保護

### 1 7. 患者の費用負担

### 1 8. 健康被害の補償および保険への加入

(1) 健康被害の補償

(2) 賠償保険への加入

19. GCP およびヘルシンキ宣言への対応

20. 記録の保存

(試験等の実施に係わる必須文書の保管責任者、保管場所、保管期間、匿名化の方法、保管期間終了後の廃棄方法等について記載する。)

21. 研究結果の公表

(作成(発表)者、作成(発表)時期、発表方法等について記載する。)

22. 研究組織

(研究組織構成者の氏名、所属機関、診療科(部)、職名、連絡先(内線番号を含む電話番号)を記載。試験責任医師または研究代表者には○印をつける。

研究事務局、患者登録・割付センター(症例登録センター)、試験薬管理者、データマネジメントセンター、統計解析者、医学専門家(アドバイザー)、独立データモニタリング委員会または効果・安全性評価委員会等を設置する場合は、それらの名称、所在地、代表者、担当者、連絡先等も記載する。)

23. 研究資金および利益の衝突

24. 実施計画書等の変更

25. 参考資料・文献リスト

以上

## 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
粒子線治療の有効性、適応、費用対効果に関する総合的研究  
（粒子線治療装置のコミッショニングとその標準化）

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：** 新規の粒子線治療装置に対しては、治療開始までに受け入れ試験及びコミッショニングを実施することが必要である。その一環として群馬大学および放医研新治療研究棟において治療線量の外部監査を実施した。また放医研新治療研究棟コミッショニングリストを作成し、これに基づく検査結果は外部委員を含むQA分科会においてピアレビューされた。こうした取り組みは、QAガイドラインの改訂や標準化に資するものと期待される。

### A. 研究目的

新規の粒子線治療装置に対しては、受け入れ試験及びコミッショニングを実施することが必要であり、こうした品質管理・保証（QA/QC）の取組みは治療開始前の最重要課題の一つである。

粒子線治療装置のQA/QCについては、日本医学物理学会より「陽子線・重イオン線治療装置の物理・技術的QAシステムガイドライン」が発行されているが、コミッショニングについての詳細な記述はなく、さらにスキャニング技術についてはその対象外とされてきた。また参照すべきIEC/ISO等の国際的な標準規格も存在しないのが現状である。

そこで本研究では、新規の粒子線治療施設におけるコミッショニングの第三者的レビューを通じて、QAガイドラインの改訂や国際標準規格の策定に資することを目的とする。

### B. 研究方法

コミッショニングを実施していた群馬大学および放医研新治療研究棟において、吸収線量の外部監査を行い、パッシブ法とスキャニング法の双方の条件下での水吸収線量評価精度を求める。

また放医研新治療研究棟でのコミッショニング項目をリストアップするとともに、これに基づく検査結果について外部委員を含むQA分科会においてピアレビューを受け、スキャニング法で必要なチェック項目や判定基準等を明らかにする。

### C. 研究結果

#### 1. 吸収線量の外部監査

パッシブ法を採用している群馬大学では、空気カーマで校正されたりファレンス線量計が使用された。線量5回測定時の繰り返し再現性は、ファーマ電離箱で0.05%程度と極めて良好であった。また放医研の

二次標準線量計で水吸収線量を評価したところ、施設間比較で $\sigma=0.5\%$ 程度で一致し、以前の陽子線線量相互比較実験と同程度の良い一致がみられた。

一方、スキヤニング法を採用している放医研新治療研究棟では、空気カーマで校正された施設の線量計と、水吸収線量で校正された二次標準線量計が使用された。繰り返し再現性は、 $0.1-0.2\%$ 程度とパッシブ法には及ばないものの、水吸収線量については $\sigma=0.1\%$ 程度の極めて良好な一致が得られた。また水吸収線量で校正された線量計を使用することにより、水吸収線量の絶対値の不確かさを $3.2\%$ から $2.8\%$ へ低減できた。

この結果、線量モニタの校正については、スキヤニング法の場合においても、パッシブ法と同様のクライテリアを設定することが妥当であることが明らかとなった。

## 2. コミッショニングリスト

放医研新治療研究棟でのコミッショニング項目をリストアップした。基本的には「陽子線・重イオン線治療装置の物理・技術的QAシステムガイドライン」を踏襲し、さらにスキヤニング法やロボット治療台等の新技術に係る項目を追加した。

具体的項目は以下の通りである。

### I. 治療線量に関係しない項目

- ・QAファントム
- ・X線撮影装置
- ・照射模擬ポート
- ・治療台装置
- ・CT装置
- ・レーザー装置
- ・治療計画装置

### II. 治療線量に関係する項目

- ・ビーム性状確認
- ・ビーム位置校正・精度検証
- ・線量モニタ
- ・位置モニタ
- ・照射装置総合確認
- ・照射装置・治療計画装置組合せ試験
- ・照射線量インターロック

これらの各項目について検査内容とクライテリアを設定した上で、検査結果についてQA分科会にてピアレビューが行われた。その結果、臨床研究の開始は妥当との評価を得た。

### D. 考察

今回のコミッショニングの対象は、粒子線治療の普及実証機およびスキヤニング装置をカバーしている。また国内の粒子線治療施設等によるピアレビューを受けている。現在、関係学会に於いて高精度の放射線治療におけるQA/QCガイドラインの検討や、IECにおいて粒子線治療装置の国際標準規格の議論が進められている。今回得られた結果は、こうした活動に標準的なモデルとして直接反映することが可能であることから、国内あるいは国外の施設のQA/QCの標準化に資するものと期待される。

### E. 結論

本研究により、新規の粒子線治療施設におけるコミッショニングの取り組みを通して、QAガイドラインの改訂や国際標準規格の策定に資するデータを得ることができた。

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（東京大学医学部附属病院 放射線科 講師）

研究要旨：

放射線療法と粒子線治療との比較の基盤作成のために、各癌種に対する診療・治療ガイドラインの記載を比較調査した。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英語版診療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) 各癌種に対してこれまでに発行されている診療・治療ガイドラインにおける、粒子線治療に関する記載を調査し、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) 現在までに我が国で編集出版されている各癌種の診療・治療ガイドラインの記載内容を調査し、記載内容の比較を行った。
- 2) 肝細胞癌に対する放射線療法のエビデンスについて昨年度に引き続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英語版ガイドラインを作成した。

C. 研究成果

- 1) 粒子線治療に関する Clinical question が設定されていたのは、前立腺癌のみであった。肝癌のガイドラインでは、粒子線治療の Clinical question はないが、放射線療法の Clinical question に対する解説中で、粒子線治療が安全で有効性の高い治療である可能性を指摘している。

それぞれのガイドラインは、編集方針の点で多様であり、エビデンスを重視した記載をしているガイドラインばかりでなく、実地臨床での適用頻度を重視したと思われるガイドラインも見られた。手術の取り扱いを規定することを想定して作成されたと思われるガイドラインでは放射線治療についての記載は一切見られないものがある一方で、一般的に知られている治療方法をすべて均等に扱い、放射線治療に関する記載が非常に豊富なものも見られた。

- 2) 作成したガイドラインは、金原出版株式会社より「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）として昨年度出版されたが、その後、その記載を英訳し、肝癌診療ガイドライン改訂委員会にて検討・承認されて 2010年6月に Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma - The Japan Society of Hepatology 2009 update として英文誌 Hepatology Research の特別号に掲載された。

D. 考察

診療・治療ガイドラインに記載されている内容は、臨床現場においては“専門医の標準的判断を明文化したもの”と一般に理解されており、臨床上の decision

making に際して非常に重要な意味を持つ。今回比較調査した範囲では、放射線療法は概して、世界的なエビデンスと比較して過小評価されて記載されているものが多く、粒子線治療についても大半のガイドラインでは記載がされていなかった。放射線療法も粒子線治療も、ますます高いレベルのエビデンスを作り出してゆく必要があると思われた。また、各癌種の診療・治療ガイドラインを比較調査したことにより、それぞれのガイドラインの編集方針が大きく異なることが明らかとなり、既存の診療・治療ガイドラインの検討だけでは放射線療法と粒子線治療の包括的な比較は困難であり、新たに粒子線治療の適応に関するガイドラインの作成が必要と考えられた。

肝細胞癌に対する放射線療法はその意義も方法もまだ十分には確立しておらず、実際には一部の放射線治療施設でしか行われていない。英語版の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

我が国の各癌種の診療・治療ガイドラインは、それぞれの編集方針が互いに大きく異なり、包括的な比較は困難であるため、新たに粒子線治療の適応に関するガイドラインの作成が必要と考えられる。今後も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. Radiotherapy. In: The committee for revision of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma, Ed. Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma - The Japan Society of Hepatology 2009 update. *Hepatol Res.* 2010; 40(Supplement 1): 90-95.
2. Sasano N, Enomoto A, Hosoi Y, Katsumura Y, Matsumoto Y, Morita A, Shiraishi K, Miyagawa K, Igaki H., Nakagawa K. Edaravone, a known free radical scavenger, enhances X-ray-induced apoptosis at low concentrations. *Cancer Lett.* 2010; 293(1): 52-7.

### 学会発表

1. 井垣浩、白石憲史郎、大熊加恵、加藤大基、笹野仲史、山下英臣、寺原敦朗、多湖正夫、中川恵一. 肝細胞癌における背景肝機能と放射線治療成績との関係. 日放腫会誌 22(Suppl):148,2010. (日本放射線腫瘍学会第23回学術大会 浦安 2010.11.18-20)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし



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、呼吸性移動を伴う腫瘍に対しても可能か臨床的実証研究を行い、適正に強度変調放射線治療が施行できることが示された。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

呼吸性移動を伴う腫瘍に対して回転型強度変調放射線治療を実現する。

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）を、呼吸性移動を伴う腫瘍に対しても可能にする臨床的実証研究を行った。

C. 研究成果

体幹部定位放射線治療が適応となる肺癌患者を対象として、VMAT による定位照射をする、臨床的実証研究を行った。VMAT 中には呼吸波形を取得しながら同時コーンビーム CT を撮影した。得られた呼吸波形を用いて、コーンビーム CT 画像を 4 つの呼吸位相（終末呼気相、呼出相、終末呼気相、吸入相）に分けたところ、いずれの位相のコーンビーム CT 画像にも腫瘍陰影が描出できた。腫瘍の位置は、呼吸位相ごとに異なっており、VMAT 中の腫瘍の呼吸性移動を反映したコーンビーム CT 画像が得られたものと考えられる。また、コーンビーム CT 画像を用いて beam's eye view を作成した

ところ、腫瘍はいずれの呼吸位相においても、治療計画上の ITV 内に入っていたことが示され、肺癌に対しての VMAT による体幹部定位放射線治療が適正に施行可能であることが示された。

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。昨年度は前立腺癌症例を対象として、VMAT における品質保証や治療手順の簡便化を実現した。前立腺癌に対する VMAT は、頭施設では一般臨床の一部として行うことが既に可能となっている。今年度はそれを更に進めて、呼吸性移動を伴う腫瘍である肺癌に対しても VMAT における品質保証や治療手順の簡便化が可能であることが示された。

現在、徐々に普及してきている 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によって、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、呼吸性移動を伴う腫瘍に対しても、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。全身の腫瘍に対してVMATが適応可能となり、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. Nishio T, Miyatake A, Ogino T, Nakagawa K, Saijo N, Esumi H. The development and clinical use of a beam ON-LINE PET system mounted on a rotating gantry port in proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jan 1;76(1):277-86. PubMed PMID: 20005459.
2. Yamashita H, Haga A, Hayakawa Y, Okuma K, Yoda K, Okano Y, Tanaka K, Imae T, Ohtomo K, Nakagawa K. Patient setup error and day-to-day esophageal motion error analyzed by cone-beam computed tomography in radiation therapy. *Acta Oncol.* 2010 May;49(4):485-90. PubMed PMID: 20230211.
3. Yamashita H, Kida S, Sakumi A, Haga A, Ito S, Onoe T, Okuma K, Ino K, Akahane, M, Ohtomo K, Nakagawa K. Four-Dimensional Measurement of the Displacement of Internal Fiducial Markers During 320-Multislice Computed Tomography Scanning of Thoracic Esophageal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jul 31. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20678869.

### 学会発表

1. 中川恵一、山下英臣、白石憲史郎、寺原敦朗、笹野仲史、芳賀昭弘、作美 明、伊藤さおり、木田智士、岩井良夫  
「肺がん SRT における Monaco VMAT の基礎と臨床」  
第 69 回日本医学放射線学会総会、平成 22 年 4 月 11 日、横浜
2. 中川恵一  
「学校でのがん教育」  
第 48 回日本癌治療学会学術集会、平成 22 年 10 月 29 日、京都
3. 中川恵一  
「普及啓発の立場から一日本におけるがん検診啓発の取組みと問題点」  
第 48 回日本癌治療学会学術集会、平成 22 年 10 月 30 日、京都
4. 中川恵一  
「肺がん SRT における Monaco VMAT の基礎と臨床」  
日本放射線腫瘍学会第 23 回学術大会、平成 22 年 11 月 19 日、舞浜

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kato S, Tran Dang Ngoc Linh, Ohno T, Nakano T, Kiyohara H, Ohkubo Y, <u>Kamada T</u>	CT-based 3D Dose-Volume Parameter of the Rectum and Late Rectal Complication in Patients with Cervical Cancer Treated with High-Dose-Rate Intracavitary Brachytherapy	Journal of Radiation Research	51(2)	215-221	2010
Okada T, <u>Kamada T</u> , Tsuji H, Mizoe J, Baba M, Kato S, Yamada S, Sugahara S, Yasuda S, Yamamoto N, Imai R, Hasegawa A, Imada H, Kiyohara H, Jingu K, Shinoto M, Tsujii H	Carbon Ion Radiotherapy: Clinical Experiences at National Institute of Radiological Sciences (NIRS)	Journal of Radiation Research	51(4)	355-364	2010
Tanimoto K, Yoshikawa K, Obata T, Ikehira H, Shiraishi T, Watanabe K, Saga T, Mizoe J, <u>Kamada T</u> , Miyazaki M, et.al	Role of glucose metabolism and cellularity for tumor malignancy evaluation using FDG-PET/CT and MRI, Nuclear Medicine Communications	Nuclear Medicine Communications	31(6)	604-609	2010
Yanagi T, <u>Kamada T</u> , Tsuji H, 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	95(1)	60-65	2010
Imada H, Katou H, Yasuda S, Yamada S, Yanagi T, Kishimoto R, Kandatsu S, Mizoe J, <u>Kamada T</u> , Yokosuka O, Tsujii H	Comparison of efficacy and toxicity of short-course carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma depending on their proximity to the porta hepatis	Radiotherapy and Oncology	96(2)	231-235	2010
Imada H, Katou H, Yasuda S, Yamada S, Yanagi T, Hara R, Kishimoto R, Kandatsu S, Minohara S, Mizoe J, <u>Kamada T</u> , Yokosuka O, Tsujii H	Compensatory enlargement of the liver after treatment of hepatocellular carcinoma with carbon ion radiotherapy-Relation to prognosis and liver function	Radiotherapy and Oncology	96(2)	236-242	2010
Jingu K, Hasegawa A, Mizoe J, Bessho H, Morikawa T, Tsuji H, Tsujii H, <u>Kamada T</u>	Carbon ion radiotherapy for basal cell adenocarcinoma of the head and neck: preliminary report of six cases and review of the literature	Radiation Oncology	5(89)	2-6	2010
Jingu K, Kishimoto R, Mizoe J, Hasegawa A, Bessho H, Tsuji H, <u>Kamada T</u> , Yamada S, Tsujii H	Malignant mucosal melanoma treated with carbon ion radiotherapy with concurrent chemotherapy: Prognostic value of pretreatment apparent diffusion coefficient (ADC)	Radiotherapy and Oncology	98	68-73	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Koda K, Saito N, Ochiai T, <u>Miyazaki M</u> , Sarashina H, Nakajima N	Randomized, Controlled Study of Continuous 5-FU Infusion Starting Immediately after Curative Surgery for Advanced Colorectal Cancer.	Hepato-Gastroenterol	56	116-119	2009
吉留博之、木村文夫、清水 宏明、大塚将之、 <u>宮崎 勝</u>	多様化する大腸癌肝転移例に対 する外科治療	日本消化器病学会誌	106(10)	1438-1446	2009
<u>Akakura K</u>	Intermittent androgen suppression for prostate cancer: Present status and perspectives.	Int. J. Urol.	17	307-308	2010
Shimazaki J, Tsuji H, Ishikawa H, Okada T, <u>Akakura K</u> , Suzuki H, Harada M and Tsujii H	Carbon ion radiotherapy for treatment of prostate cancer and subsequent outcomes after biochemical failure.	Anticancer Res.	in press		2010
赤倉功一郎, 松崎香奈子, 小林孝至, 木藤宏樹, 溝口 研一, 富川聖恵麗, 田倉智 之, 川淵孝一	前立腺癌患者におけるquality of life (QOL)効用値の評価: QOL効 用値指標EQ-5DおよびVASと健康 関連QOL質問表SF-36およびEPIC との比較.	日泌尿会誌	102(1)	9-13	2011
Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, Hayashi H, Ohtani K, Maehara S, Ono S, Honda H, Kajiwara N, Uchida O, Tsutsui H, Ohira T, Kato H, <u>Ikeda N</u>	Outcome of photodynamic therapy using NPe6 for bronchogenic carcinomas in central airways >1.0 cm in diameter.	Clinical Cancer Research.	16(7)	2198-2204	2010
Kajiwara N, Kakhana M, Kawate N, <u>Ikeda N</u>	Appropriate set-up of the daVinci Surgical System in relation to the location of anterior and middlemediastinal tumors.	Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery	In press		2010
Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, Hayashi H, Ohtani K, Maehara S, Ono S, Kajiwara N, Uchida O, Tsutsui H, Ohira T, Kato H, <u>Ikeda N</u>	Management of multiple primary lung cancer in patients with centrally located early cancer lesions	Journal Thoracic Oncology	Jan;5(1)	62-68	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Jingu K, Ariga H, Kaneta T, Takai Y, Takeda K, Katja L, Narazaki K, Metoki T, Fujimoto K, Umezawa R, Ogawa Y, <u>Nemoto K</u> , Koto M, Mitsuya M, Matsufuji N, Takahashi S, Yamada S	Focal dose escalation using FDG-PET-guided intensity-modulated radiation therapy boost for postoperative local recurrent rectal cancer: a planning study with comparison of DVH and NTCP.	BMC Cancer	10(127)	1-10	2010
Jingu K, Kaneta T, <u>Nemoto K</u> , Takeda K, Ogawa Y, Ariga H, Koto M, Sakayauchi T, Takai Y, Takahashi S, Yamada S	(18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography immediately after chemoradiotherapy predicts prognosis in patients with locoregional postoperative recurrent esophageal cancer.	Int J Clin Oncol.	15	184-189	2010
Ogawa K, Ito Y, Karasawa K, Ogawa Y, Onishi H, Kazumoto T, Shibuya K, Shibuya H, Okuno Y, Nishino S, Ogo E, Uchida N, Karasawa K, <u>Nemoto K</u> , Nishimura Y; JROSG Working Subgroup of Gastrointestinal Cancers.	Patterns of radiotherapy practice for pancreatic cancer in Japan: results of the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) survey.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	77(3)	743-50	2009
Sato K, Nishikino M, Okano Y, Ohshima S, Hasegawa N, Ishino M, Kawachi T, Numasaki H, <u>Teshima T</u> , Nishimura H	$\gamma$ -H2AX and phosphorylated ATM focus formation on cancer cell line by laser plasma x-ray irradiation.	Radiat Research	174(4)	436-45	2010
<u>Teshima T</u> , Numasaki H, Shibuya H, Nishio M, Ikeda H, Sekiguchi K, Kamikonya N, Koizumi M, Tago M, Ando Y, Tsukamoto N, Terahara A, Nakamura K, Mitsumori M, Nishimura T, Hareyama M, and Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology Database Committee.	Japanese Structure Survey of Radiation Oncology in 2007 based on institutional stratification of Patterns of Care Study.	Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.	78(5)	1483-1493	2010
Ishikawa H, Nonaka T, Sakurai H, Tamaki Y, Kitamoto Y, Ebara T, Shioya M, Noda SE, Shirai K, Suzuki Y, Takahashi T, <u>Nakano T</u>	Usefulness of intraluminal brachytherapy combined with external beam radiation therapy for submucosal esophageal cancer: long-term follow-up results.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	76(2)	452-9	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shirai K, Tamaki Y, Kitamoto Y, Murata K, Satoh Y, Higuchi K, Nonaka T, Ishikawa H, Katoh H, Takahashi T, <u>Nakano T</u>	Dose-Volume Histogram Parameters and Clinical Factors Associated with Pleural Effusion After Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer Patients.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	in press		2010
Mobaraki A, Ohno T, Yamada S, Sakurai H, <u>Nakano T</u>	Cost-effectiveness of carbon ion radiation therapy for locally recurrent rectal cancer.	Cancer Sci.	101	1834-9	2010
Fukumoto T, Komatsu S, Hori Y, <u>Murakami M</u> , Hishikawa Y, Ku Y	Particle Beam Radiotherapy With a Surgical Spacer Placement for Advanced Abdominal Leiomyosarcoma Results in a Significant Clinical Benefit	Jornal of Surgical Oncology	101	97-99	2010
Sutherland K, Miyajima S, Date H, Shirato H, Ishikawa M, <u>Murakami M</u> , Yamagiwa M, Bolton P, Tajima T	A parameter study of pencil beam proton dose distributions for the treatment of ocular melanoma utilizing spot scanning	Radiol Phys Technol	3	16-22	2010
<u>村上昌雄</u>	頭頸部癌治療における粒子線治療の適応－兵庫県立粒子線医療センターの経験を踏まえて－	日本耳鼻咽喉科学会会報	113	581-586	2010
Nishio T, Miyatake A, <u>Ogino T</u> , <u>Nakagawa K</u> , Saijo N, Esumi H	The development and clinical use of a beam ON-LINE PET system mounted on a rotating gantry port in proton therapy.	Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.	76(1)	277-286	2010
Hotta K, Kohno R, Takada Y, Hara Y, Tansho R, Himukai T, Kameoka S, Nishio T, <u>Ogino T</u>	Improved dose-calculation accuracy in proton treatment planning using a simplified Monte Carlo method verified with three-dimensional measurements in an anthropomorphic phantom	Phys. Med. Biol.	55	3545-355	2010
Kohno R, Hirano E, Kitou S, Goka T, Matsubara K, Kameoka S, Matsuura T, Ariji, T, Nishio T, Kawashima M, <u>Ogino T</u>	Evaluation of the Usefulness of a MOSFET Detector in an Anthropomorphic Phantom for 6-MV Photon Beam	Radiol. Phys. Technol.	3	104-112	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mizumoto M, Sugahara S, Nakayama H, Hashii H, Nakahara A, Terashima H, Okumura T, Tsuboi K, Tokuyue K, <u>Sakurai H</u>	Clinical results of proton-beam therapy for locoregionally advanced esophageal cancer.	Strahlenther Onkol.	186(9)	482-88	2010
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, Tokuyue K	Phase I/II trial of hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy for supratentorial glioblastoma multiforme.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	77(1)	98-105	2010
Mizumoto M, Nakayama H, Tokita M, Sugahara S, Hashii H, Sakae T, Tsuboi K, <u>Sakurai H</u> , Tokuyue K	Technical considerations for noncoplanar proton-beam therapy of patients with tumors proximal to the optic nerve.	Strahlenther Onkol.	186(1)	Sep-36	2010
Sasano N, Enomoto A, Hosoi Y, Katsumura Y, Matsumoto Y, Morita A, Shiraishi K, Miyagawa K, <u>Igaki H</u> , Nakagawa K	Edaravone, a known free radical scavenger, enhances X-ray-induced apoptosis at low concentrations.	Cancer Lett.	293(1)	Jul-52	2010
<u>Igaki H</u>	Radiotherapy.	Hepatol Res.	40 (Suppl.1)	90-95	2010
Yamashita H, Haga A, Hayakawa Y, Okuma K, Yoda K, Okano Y, Tanaka K, Imae T, Ohtomo K, <u>Nakagawa K</u>	Patient setup error and day-to-day esophageal motion error analyzed by cone-beam computed tomography in radiation therapy.	Acta Oncol.	49(4)	485-90	2010
Yamashita H, Kida S, Sakumi A, Haga A, Ito S, Onoe T, Okuma K, Ino K, Akahane, M, Ohtomo K, <u>Nakagawa K</u>	Four-Dimensional Measurement of the Displacement of Internal Fiducial Markers During 320-Multislice Computed Tomography Scanning of Thoracic Esophageal Cancer.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	79(2)	588-595	2010



## IV. 研究成果の刊行物・別刷

## CT-based 3D Dose-Volume Parameter of the Rectum and Late Rectal Complication in Patients with Cervical Cancer Treated with High-Dose-Rate Intracavitary Brachytherapy

Shingo KATO<sup>1\*</sup>, TRAN Dang Ngoc Linh<sup>2</sup>, Tatsuya OHNO<sup>3</sup>,  
Takashi NAKANO<sup>4</sup>, Hiroki KIYOHARA<sup>1</sup>, Yu OHKUBO<sup>1</sup>  
and Tadashi KAMADA<sup>1</sup>

**Cervical cancer/High-dose-rate intracavitary brachytherapy/3D image-based brachytherapy/Late rectal complication/Dose-volume histogram.**

This study evaluated the efficacy of computed tomography (CT)-based three-dimensional (3D) dose-volume parameters of the rectum as predictor for late rectal complication (LRC) in cervical cancer patients treated with radiotherapy alone. Eighty-four patients treated with a combination of external radiotherapy and high-dose-rate intracavitary brachytherapy between January 2000 and December 2004 were retrospectively analyzed. Brachytherapy was prescribed with standard 2D planning. Patients underwent pelvic CT at brachytherapy. The external rectal wall was contoured on the CT images, and the minimum doses delivered to 0.1cc, 1cc, and 2cc of the most irradiated rectal volumes were calculated with dose-volume histograms. The International Commission of Radiation Units and Measurements (ICRU) rectal point dose was also calculated by conventional method. Total dose (external radiotherapy plus brachytherapy) to the rectum was transformed to the biologically equivalent dose in 2-Gy fractions with  $\alpha/\beta$  of 3 Gy ( $D_{0.1cc}$ ,  $D_{1cc}$ ,  $D_{2cc}$  and  $D_{ICRU}$ ). The relationships between these dosimetric parameters and the incidence of LRC were analyzed. The 5-year overall actuarial rate of LRC was 26.4%. The values of  $D_{0.1cc}$ ,  $D_{1cc}$ , and  $D_{2cc}$  were significantly higher in patients with LRC than in those without ( $p < 0.001$ ), but the difference in the values of  $D_{ICRU}$  was not statistically significant ( $p = 0.10$ ). The rate of LRC increased significantly with increasing  $D_{0.1cc}$ ,  $D_{1cc}$ , and  $D_{2cc}$  ( $p = 0.001$ ). However, no positive dose-response relationship was observed between  $D_{ICRU}$  and the rate of LRC ( $p = 0.42$ ). The present study has suggested that CT-based 3D dose-volume parameters of the rectum may be effective for predicting LRC.

### INTRODUCTION

Intracavitary brachytherapy (ICBT) is an important treatment modality for carcinoma of the uterine cervix. Because

this treatment is characterized by a steep dose gradient, it can deliver a high dose to the cervical tumor while minimizing doses to the surrounding normal tissues. In some cases, however, the rectum, sigmoid colon, and/or bladder are irradiated with high doses because of close proximity to the cervical tumor, and this may result in late radiation complications.<sup>1,2)</sup>

Late rectal complication (LRC) is one of the most important dose-limiting toxicities, as severe LRC, such as a rectal ulcer or fistula, can be life-threatening. To assess the rectal dose of ICBT, X-ray-based two-dimensional (2D) treatment planning has traditionally been performed, and the International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) rectal reference point has been used as the standard dose-specific point.<sup>3)</sup> Several investigators reported a positive correlation between the ICRU rectal point dose and the occurrence of LRC by the treatment of either low-dose-rate (LDR) or high-dose-rate (HDR) brachytherapy.<sup>4–7)</sup> However, several other investigators could not find a positive correlation between them.<sup>8–10)</sup> Because the ICRU rectal point is a

\*Corresponding author: Phone: +81-43-206-3360.

Fax: +81-43-256-6506.

E-mail: s\_kato@nirs.go.jp

<sup>1</sup>Research Center Hospital for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, 4-9-1, Anagawa, Inage-ku, Chiba, 263-8555, Japan; <sup>2</sup>Department of Gynecology, Ho Chi Minh City Cancer Hospital, 03 No Trang Long Street, Binh Thanh District, Ho Chi Minh City, Viet Nam; <sup>3</sup>Gunma University Heavy Ion Medical Center; <sup>4</sup>Department of Radiology and Radiation Oncology, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-22, Showa-machi, Maebashi, Gunma, 371-8511, Japan. Presented in part at the 2008 World Congress of Brachytherapy, May 4-6, 2008, Boston, MA.

Conflicts of Interest Statement: The authors indicate no potential conflicts of interest.

doi:10.1269/jrr.09118

hypothetical point determined by the two orthogonal X-rays, it may not always represent the exact location of the highest dose in the rectum.<sup>11,12)</sup>

Recently, computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) have increasingly been used for treatment planning of ICBT for cervical cancer, as these imaging modalities provide more accurate information than orthogonal X-rays on the topographic relationship between applicators, the cervical tumor and organs at risk (OARs). Treatment planning using CT or MRI images also allows assessment of three-dimensional (3D) dose distributions and dose-volume evaluation for tumor and OARs. The Group Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) working group for gynecologic brachytherapy has provided recommendations on 3D image-based treatment planning in cervical cancer brachytherapy.<sup>13,14)</sup> To assess the rectal dose by ICBT, 3D dose-volume parameters, including the minimum doses delivered to 0.1cc, 1cc, and 2cc of the most irradiated rectal volume, are recommended for recording and reporting. Several authors have reported that 3D image-based brachytherapy, according to the GEC-ESTRO recommendations, could improve target volume coverage and reduce doses to OARs.<sup>15,16)</sup> However, only a few reports have been published on the relationship between the 3D dose-volume parameters and clinical outcomes.<sup>17-20)</sup> Especially, dose-response relationships between the 3D dose-volume parameters of the rectum and LRC have not been thoroughly evaluated clinically.

Since a CT scanner was installed in the ICBT treatment room of our hospital in 2000, we have been taking pelvic CT images at ICBT with the applicators in place. After treatment, almost all patients underwent long-term follow-up, and clinical data on disease status, early and late radiation complications, quality of life, and life and death were recorded. We have already reported a positive correlation between the maximum rectal dose calculated by CT images and the incidence of LRC.<sup>21)</sup> In the present study, we analyzed the relationship between CT-based 3D dose-volume parameters of the rectum and the incidence of LRC. The objective of this study was to evaluate the efficacy of the dose-volume parameters as predictor for LRC in cervical cancer patients treated with definitive radiotherapy.

## METHODS AND MATERIALS

### *Patients*

Eighty-four patients treated with radiotherapy alone between January 2000 and December 2004 were retrospectively analyzed. As the pure radiation dose-volume effect to the rectum was investigated in the present study, patients treated with chemoradiotherapy were excluded. All patients (median age 69 years, range 30-86) had previously untreated cervical cancer, and according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging system,

19 patients had Stage IB, 37 had Stage II, 20 had Stage III, and 8 had Stage IVA disease. Histologically, 79 patients had squamous cell carcinoma and 5 had adenocarcinoma or adenocarcinoma. All patients underwent CT of the abdomen and pelvis and MRI of the pelvis before treatment. Cervical tumor dimensions were measured based on T2-weighted MRI images. Forty-six patients had tumors < 4 cm and 38 had tumors  $\geq$  4 cm in maximum diameter.

### *Radiotherapy*

Patients were treated with a combination of external beam radiotherapy (EBRT) and HDR-ICBT according to the Japanese treatment guidelines.<sup>22)</sup> EBRT was delivered to the whole pelvis through anterior and posterior parallel-opposed portals using 10-MV X-rays with a daily fraction dose of 1.8 or 2.0 Gy. The median total dose delivered to the pelvic sidewall was 50 Gy (range, 36-60.6 Gy). In principle, a central shield (3-4 cm width at the isocenter) was inserted into the treatment field after delivering 19.8 Gy to the whole pelvis in patients with early-stage disease (stage I-II and tumor size  $\leq$  4 cm in maximum diameter). In patients with advanced-stage disease (stage III-IVA or tumor size > 4 cm in maximum diameter), a central shield was usually inserted after 30.6 Gy of whole pelvic irradiation.

HDR-ICBT was performed using the <sup>192</sup>Ir remote after-loading system (microSelectron, Nucletron, Veenendaal, The Netherlands). A combination of tandem and ovoid applicators was used for most patients. A combination of tandem and vaginal cylinder was used for some patients with narrow vagina or those with tumor infiltration to the lower vagina. A foley catheter was inserted and ballooned with 7 ml of contrast medium to localize the bladder neck. The bladder was filled with 100 ml of normal saline to avoid high-dose irradiation to the whole volume of the bladder. Bowel preparation was performed to achieve an empty rectum and sigma. After implantation of the applicators, two orthogonal X-rays were taken, and standard 2D treatment planning was performed using the treatment planning system (Plato BPS, version 13.7, Nucletron, Veenendaal, The Netherlands). HDR-ICBT was performed once a week, concurrently with central-shielding EBRT. The median total point A dose of ICBT was 24 Gy in 4 fractions (range, 10-30 Gy).

### *3D dosimetry*

Both a C-arm type X-ray unit and a CT scanner were installed in the treatment room. All patients underwent plain pelvic CT at brachytherapy with the applicators in place. After taking orthogonal radiographs, CT images with 5-mm slice thickness were taken in the same supine position on the same treatment couch. All CT images were electrically stored.

The contour of the rectum was determined by two radiation oncologists (S. K. and T. L.). According to the GEC-ESTRO recommendations,<sup>13)</sup> the external rectal wall was delineated on the CT images using Oncentra Masterplan

(Nucletron). The contour of the rectum began at the anorectal junction and ended at the rectosigmoid flexure. For precise contour delineation, MRI and CT images at diagnosis were always referred to.

The CT data sets were imported into the treatment planning system (Plato BPS). The dose distribution generated by X-ray-based 2D planning was superimposed on the CT data set by matching the applicator positions (Fig. 1). A cumulative dose-volume histogram (DVH) of the rectum was calculated, and the minimum doses delivered to 0.1cc, 1cc, and 2cc of the most irradiated rectal volume were derived from the DVH according to the GEC-ESTRO recommendation.<sup>14)</sup>

Many patients could undergo CT scans at the first session of ICBT only. Therefore, the cumulative dose to the rectum for all ICBT fractions was calculated by multiplying the corresponding dose by the fraction number of ICBT as the most practical method. Regarding the rectal dose from EBRT, it was assumed that the whole rectum received 100% of the prescribed EBRT dose before central shield.

When applying 3D dose volume assessments, the doses to the rectum from both EBRT and ICBT were normalized to the biologically equivalent doses in 2 Gy fractions ( $Gy_{EQD2}$ ) based on the linear-quadratic model using an  $\alpha/\beta$  ratio of 3 Gy. 3D dose-volume parameters of the rectum ( $D_{0.1cc}$ ,  $D_{1cc}$ , and  $D_{2cc}$ ) were calculated by adding the biologically equivalent doses of whole pelvic EBRT and all ICBT fractions. The dose at the ICRU rectal point was calculated in each ICBT session by conventional method, and the total dose at the ICRU rectal point was calculated with the same way ( $D_{ICRU}$ ).

#### Assessment of late rectal complications

After treatment, patients were followed up monthly in the

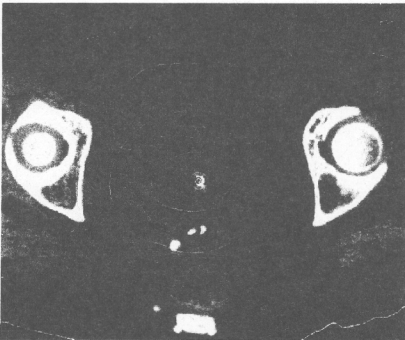


Fig. 1. Dose distributions of intracavitary brachytherapy projected onto the axial CT image.

first year, bi-monthly in the second year, and every 3–4 months in the third to fifth years. Follow-up evaluation consisted of history-taking, physical examination, and routine blood tests. CT of the abdomen and pelvis and/or MRI of the pelvis were performed once or twice a year for most patients. Stool examination was indicated when LRC was suspected. Late rectal complications were graded according to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)/European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) late radiation morbidity scoring scheme.<sup>23)</sup>

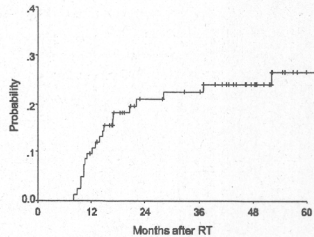


Fig. 2. Overall actuarial rate of late rectal complications.

Table 1. Comparison of the values of dosimetric parameters between patients with and without late rectal complications (all Grades).

parameter	LRC (-) n = 64	LRC (+) n = 20	p value
	average (range) ( $Gy_{EQD2}$ )	average (range) ( $Gy_{EQD2}$ )	
$D_{ICRU}$	73.9 (11.5–125.8)	83.4 (43.5–127.8)	p = 0.10
$D_{0.1cc}$	77.3 (15.0–157.2)	111.4 (54.8–156.1)	p < 0.001
$D_{1cc}$	61.7 (13.2–115.8)	85.4 (51.0–136.9)	p < 0.001
$D_{2cc}$	53.9 (12.1– 93.0)	72.0 (44.1– 99.3)	p < 0.001

Abbreviations: LRC, late rectal complication; EQD2, biologically equivalent dose in 2-Gy fractions; ICRU, International Commission on Radiation Units and Measurements.

Table 2. Comparison of the values of dosimetric parameters between patients with and without Grade 2 late rectal complications.

parameter	LRC (-) n = 77	LRC (+) n = 7	p value
	average (range) ( $Gy_{EQD2}$ )	average (range) ( $Gy_{EQD2}$ )	
$D_{ICRU}$	74.8 (11.5–125.8)	90.9 (46.7–127.8)	p = 0.07
$D_{0.1cc}$	83.8 (15.0–157.2)	104.1 (71.3–152.6)	P = 0.12
$D_{1cc}$	66.2 (13.2–136.9)	80.1 (65.8–119.5)	P = 0.12
$D_{2cc}$	57.2 (12.1– 99.3)	69.3 (56.2– 95.3)	P = 0.08

Abbreviations: LRC, late rectal complication; EQD2, biologically equivalent dose in 2-Gy fractions; ICRU, International Commission on Radiation Units and Measurements.