

D. 考察

新たなIMRTの手法であるRapidArcを用いることにより、治療時間短縮、MU値減少が可能となり、治療件数の増加が可能となる。一般的には件数増加はMU値増加をもたらす、治療制限が加わる危険性をはらんでいる。しかし、RapidArc (Acuros)によるIMRTでは、従来の固定多門IMRTに比べ、60-80%の治療時間短縮が可能であり、しかも、MU値が従来の60%ほどで治療可能となる。これにより漏洩線量の問題で高精度放射線治療に制限が加わるような施設においても、安全に施行可能となる可能性があり、今後さらなる検討が必要である。また、治療時間が短縮することにより、患者への苦痛軽減、治療中の臓器変位の減少も考えられるので、有用な手法と考える。

E. 結論

RapidArcによるIMRTは固定多門によるIMRTに比べ、より短時間で、少ないMU値での治療が可能であり、これにより、大きな改修工事なしでも新たに導入が可能な治療法であり、患者への身体的負担の軽減がえられ、かつ、治療中の臓器変位に対しても減少させることが可能と考えられ、今後さらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yuzo Hasegawa, Toshihiko Iuchi,
Katsunobu Osato, Takashi Kodama,
Naoki Toyama, Kazuo Hatano.
Comparison of Intensity Modulated
Radiotherapy and Dynamic

Three-Dimensional Conformal

Radiotherapy with Regard to dose

distribution and Sparing of Organ at

Risk. Neurol Med Chir51:349-355,2011

2. 学会発表

Kazuo Hatano, et al. Image-guided

Intracavitary HDR Brachytherapy (IGBT)

For Cervical Cancer Using Tandem &

Cylinder Pair Applicator: Does the

Applicator Shift Influence on the DVH of

OARs During Image Acquisition &

Treatment. ASTRO2011. Florida. USA

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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)

頭頸部癌に対する IMRT の有用性に関する研究

研究分担者 古平 毅 (愛知癌センター中央病院 放射線治療部)

研究要旨

本邦において頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の臨床への浸透は未だ十分でないと思われる。本邦における臨床試験の実践の中で、本治療法の実地医療への普及とその標準化に与する臨床研究を行う。

A. 研究目的

本邦において頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の臨床への浸透は未だ十分でないと思われる。本邦における臨床試験の実践・開発への取り組みの中で、本治療法の普及と標準化に与する臨床研究を行う。

B. 研究方法

上咽頭癌に対する強度変調放射線治療(IMRT)の多施設共同第 II 相臨床試験である JCOG1015 への症例登録を行い、同症例の品質管理チェックのなかで強度変調放射線治療の標準化均てん化にフィードバックしうる情報交換を行う。

中咽頭癌への強度変調放射線治療の臨床試験を企画しグループ内でプロトコ立案にむけ準備する。

C. 研究結果

JCOG1015 では当施設より 6 例の症例登録を行った。放射線治療 QA 資料を提出し、会議において治療計画、強度変調放射線治療の DVH 解析から治療品質管理についての確認を行い重要な意見交換を行った。

中咽頭癌については T1-2N0-1 の側壁、前壁、上壁がんに対して照射範囲を絞っ

てより低侵襲な強度変調放射線治療法を確立する目的で、第 II 相臨床試験のプロトコルコンセプトを企画提案した。本試験において府立成人病センター中村聡明先生と共同で研究事務局を担当し、プロトコルコンセプトをグループ内で討議した。更に検討を重ね次年度にコンセプトを JCOG PRC に提出し試験実施可能性について検討する予定である。

D. 考察

上咽頭癌の臨床試験では当施設より登録を見込まれる症例数をほぼ達成できた。今後更に適格症例の登録を行い試験の円滑な推進に貢献する予定である。中咽頭癌についても本邦での強度変調放射線治療の実践において臨床試験の企画・実践は果たすべき重要な課題で、その臨床的意義は大きいと考えられる。

E. 結論

頭頸部癌の強度変調放射線治療の確立、標準化にむけて臨床試験の実践、企画を行った。原時点において着実な成果をあげているが、今後の更なる研究に伴い、本治療法の実地医療への浸透に寄与すると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G.研究発表

(学会発表)

- 1) Yoko Goto, Junji Ito, Natsuo Tomita, Hiroyuki Tachibana, Kazuhisa Furutani, Takeshi Kodaira :
The clinical outcome and patterns of recurrence of limited field post-operative radiotherapy for squamous-cell carcinoma of head and neck. 53th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology 2011 (Miami)
- 2) S. Ishikura, M. Shinoda, K. Nakamura, Y. Ito, T. Nishimura, T. Kodaira, M. Onozawa, R. Nakamura, N. Ando:Patterns of Failure after Definitive Chemoradiotherapy for Unresectable Carcinoma of the Thoracic Esophagus: Secondary Analyses of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0303 Trial. 53th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology 2011 (Miami)
- 3) Motoo Nomura, Takeshi Kodaira, Ayako Mizota, Chihiro Kondoh, Kohei Shitara, Tomoya Yokota, Daisuke Takahari, Takashi Ura, Shunzo Hatooka, Kei Muro:Evaluation of the seventh TNM classification system in esophageal cancer patients receiving chemoradiotherapy.2011Gastrointestinal Cancers Symposium(San Francisco, C January 20-22, 2011)
- 4) M.Fujii, T. Yoshino, Y Onozawa, T. Kodaira, M. Ota, A. Gross, M. Tsukuda, M. Tahara: Phase II study of cetuximab with concomitant-boost radiotherapy (RT) in Japanese patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN).ESMO 36 ECCO16 ESTRO 30 (2011)(Stochkholm)
- 5) Takeshi Kodaira: Helical TomoTherapy Experience from Aichi Cancer Center Hospital. Tomotherapy Asia-Pacific Users Meeting (2011)(Singapore)
- 6) 古平 毅、古谷 和久、立花 弘之、不破 信和: 上咽頭癌の放射線治療成績の検討 -3次元治療とIMRTの対比-. 第 35 回日本頭頸部腫瘍学会,(2011)(名古屋) (口演)
- 7) 古谷 和久、立花 弘之、古平 毅、不破 信和 : 副鼻腔癌に対する化学放射線療法—動注化学療法の併用は必要か—. 第 35 回日本頭頸部腫瘍学会,(2011)(名古屋) (口演)
- 8) 鈴木淳志、花井信広、小澤泰次郎、平川仁、宮崎拓也、原田生功磨、岡本啓希、古平 毅、立花 弘之、長谷川泰久: 中・下咽頭癌に対する放射線併用 weeklyCDDP についての検討. 第 35 回日本頭頸部腫瘍学会,(2011)(名古屋) (口演)
- 9) 神山圭史、兵藤伊久夫、水上高秀、長谷川泰久、花井信広、小澤泰次郎、

- 平川仁、鈴木淳志、宮崎拓也、原田生功磨、岡本啓希、古平 毅、不破 信和、亀井讓：放射線併用動注化学療法後遊離皮弁再建の検討。第 35 回日本頭頸部腫瘍学会,(2011)(名古屋) (口演)
- 10) 古平 毅,藤井 博文:座長 シンポジウム 2 頭頸部癌化学放射線療法の位置づけと今後. 第 35 回日本頭頸部腫瘍学会,(2011)(名古屋) (口演)
- 11) 古平 毅 :放射線治療の現状と展望-高精度放射線治療の臨床経験を中心に-. 第 54 回癌懇話会 ,(2011)(愛知医科大学)(口演)
- 12) 石倉 聡,篠田雅幸,中村健一,伊藤芳紀,西村哲夫,古平 毅,小野澤正勝,光森通英,中村隆二,安藤暢敏: 切除不能胸部食道癌に対する化学放射線療法の再発/増悪形式 : JCOG0303 の追加解析結果. 第 64 回日本食道学会,(2011)(仙台)(口演)
- 13) 野村 基雄、古平 毅、波戸岡俊三、設楽紘平、溝田綾子、近藤千紘、横田知哉、高張大亮、宇良敬、室 圭: 食道癌化学放射線治療患者におけるAJCC-TNM 第 6 版 vs. 第 7 版の検討. 第 64 回日本食道学会,(2011)(仙台)(口演)
- 14) 野村 基雄、設楽紘平、古平 毅、溝田綾子、近藤千紘、横田知哉、高張大亮、宇良敬、室 圭: 食道癌化学放射線治療患者におけるリンパ節サイズの検討. 第 64 回日本食道学会,(2011)(仙台)(口演)
- 15) 古平 毅: 子宮頸癌治療ガイドライン解説 照射野外および未照射の骨盤外再発に対しての治療. 第 50 回日本婦人科腫瘍学会,(2011)(札幌)(口演)
- 16) 戸板 孝文、大野達也、兼安祐子、加藤友康、宇野 隆、幡野和男、則久佳毅、笠松高弘、古平 毅、吉村亮一、石倉 聡: 子宮頸癌外部照射における原発巣臨床標的体積(CTV primary)のコンセンサスガイドライン. 第 50 回日本婦人科腫瘍学会,(2011)(札幌)(口演)
- 17) 近藤千紘,野村基雄,高張大亮,溝田綾子,設楽紘平,横田知哉,宇良 敬,富田夏夫,古谷和久,立花弘之,古平 毅,室圭: ワーク・ショップ 1 緩和的放射線治療の実際(適応と評価) 終末期(進行再発) 胃癌出血例における緩和的放射線照射の有効性の検討. 第 16 回日本緩和医療学会学術大会,(2011)(札幌)(口演)
- 18) 古平 毅 : 前立腺癌の放射線治療の進歩.H23 年度がんセンター公開講座 (2011)(名古屋)(口演)
- 19) 古平 毅: シンポジウム 5 放射線治療その治療成績と課題 頭頸部癌. 第 49 回癌治療学会(2011)(名古屋)(口演)
- 20) 小野澤祐輔、吉野孝之、藤井正人、古平 毅、太田雅貴、Anne Gross,佃守、田原 信 : 局所進行頭頸部扁平上皮癌に対するセツキシマブ+放射線療法 : 国内第 II 相試験. 第 49 回癌治療学会(2011)(名古屋)(口演)
- 21) 野村 基雄、設楽紘平、古平 毅、溝田綾子、近藤千紘、横田知哉、高張大亮、宇良敬、室 圭: 食道癌化学放射線治療患者におけるリンパ節サイズの検討.

- 第 49 回癌治療学会(2011)(名古屋)(口演) 課題.日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会 (2011) (神戸) (口演)
- 22) 古平 毅: シンポジウム 高精度放射線治療の今後の課題 頭頸部癌 IMRT についての現状と
- 23) 古平 毅: 口演発表 18 頭頸部 中咽頭・口腔 座長 ランチョンセミナー 700 例の臨床経験からみた Tomotherapy の臨床的有用性と展望. 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会 (2011) (神戸) (口演)
- 24) 平田希美子、大島 幸彦、伊藤淳二、富田 夏夫、立花 弘之、古谷 和久、古平 毅: 当院における下咽頭癌に対する IMRT の初期臨床経験. 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会(2011) (神戸) (口演)
- 25) 伊藤淳二、平田希美子、大島 幸彦、富田 夏夫、立花 弘之、古谷 和久、古平 毅: 頸部食道癌の放射線治療成績の検討 IMRT と三次元照射の対比. 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会 (2011) (神戸) (口演)
- 26) 大島 幸彦、古平 毅、古谷 和久、立花 弘之、富田 夏夫、伊藤 淳二、平田希美子: 頸部リンパ腫に対する IMRT の有用性の検討. 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会 (2011) (神戸) (口演)
- 27) 清水秀年、藤井啓輔、後藤容子、赤羽恵一、久保田隆士、古谷和久、吉本学、古平毅: TomoTherapy Planning Station V4.03 における表面線量計算値の評価. 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会 (2011) (神戸) (口演)
- 28) 岩田 学、清水秀年、久保田隆士、富田 夏夫、河合稔、中島地康、大崎光、中山雅詞、吉本学、古平毅: Mega-Voltage CT を用いた患者固定精度の検証. 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会 (2011) (神戸) (口演)
- 29) 後藤容子、伊藤 淳二、富田 夏夫、立花 弘之、古谷 和久、古平 毅: 頭頸部癌術後照射の治療成績と再発形式の検討. 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会 (2011) (神戸) (口演)
- 30) 野村 基雄、古平 毅、古谷 和久、立花 弘之、富田 夏夫: 食道癌化学放射線治療患者におけるリンパ節サイズの検討. 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会 (2011) (神戸) (口演)
- 31) 石倉 聡、篠田雅幸、中村健一、伊藤芳紀、西村哲夫、古平 毅、小野澤正勝、中村隆二、安藤暢敏: 切除不能胸部食道癌に対する化学放射線療法増悪/再発形式: JCOG0303 の追加解析結果. 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会 (2011) (神戸) (口演)
- 32) 伊藤芳紀、中島貴子、石山博條、田中正博、橋本孝之、古平毅、仲澤聖則、馬屋原博、加藤健: 臨床病期 II/III 食道癌に対する 50.4 Gy、5-FU+CDDP 併用化学放射線療法の臨床第 II 相試験. 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会 (2011) (神戸) (口演)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

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）

頭頸部癌に対する IMRT の有用性に関する研究

研究分担者 小口正彦（がん研究会有明病院 放射線治療科）

研究要旨

1) 強度変調放射線治療のよい適応となる高放射線感受性の頭頸部腫瘍の選出について検討した。ヒトパピローマウイルス (HPV) 関連腫瘍について、臨床病理学的特徴を検討した。HPV 関連腫瘍に特異的な異常核分裂像である ECAC の検出は、HPV 関連腫瘍の診断において特異度が高く、有用と考えられた。HPV 関連中咽頭側壁癌 28 例の治療成績は、2 年無増悪生存率は 89%であった。
2) 臨床試験への登録例を重ねながら、頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療における放射線治療計画上の技術的注意点を検討した。

A. 研究目的

1) 他部位の頭頸部癌に比べて中咽頭癌の治療成績が良好な理由は、HPV関連腫瘍が一定の割合で含まれているからであると考えられている。HPV関連腫瘍と非関連腫瘍を区別することは予後予測、治療方法の方向性を決める上で有用と考えられる。頭頸部領域で HPV関連腫瘍が最も多く報告されている中咽頭側壁癌症例を対象とし、HPV関連因子に関し検討を行った。

2) 臨床試験への登録例を重ねながら、頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療における放射線治療計画上の技術的注意点を検討した。

B. 研究方法

1) 本研究では、2005 年 4 月から 2010 年 4 月までにがん研有明病院にて放射線治療を施行した中咽頭側壁癌扁平上皮癌 40 症例を対象とした。HPV の検出とタイピングには、Clinichip®HPV (積水メディカル社) の使用した LAMP 法と In situ hybridization (以下 ISH) を用いた。免疫組織化学検査による p16、p53、Ki67 の発現パターンを解析した。病理組織像の特徴として、角化など分化度による分類に加え、異常核分裂像の HPV 関連腫瘍に特異的な Ectopic chromosome around centrosome (ECAC) に着目し検討した。これらの結果にもとづき、HPV 検出法に関する検討、HPV 因子と臨床背景因子、HPV 因子と治療予後との相関について解析検討した。

2) 臨床試験への登録例を行いながら、頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療における放射線治療計画上の技術的注意点を検討した。IMRT 検証結果を見直し、計画方法にフィードバックした。

(倫理面への配慮)

本臨床研究は、がん研究会有明病院 I R B の承認を得て行われたものである。

C. 研究結果

1) HPV 陽性例は 28 例 (16 型 26 例、33 型 1 例、35 型 1 例)、HPV 陰性例は 12 例であった。HPV 陽性例では、p16 陽性かつ p53 陰性が 27 例 (96%) であり、HPV 陰性例では、p16 陰性かつ p53 陰性例が 10 例 (83%) であった。HPV 陽性例の Ki67 陽性細胞率は平均 89%に対し、HPV 陰性例のそれは 74%であった。病理組織像は、HPV 陽性例は、低分化から中分化であるのに対し、HPV 陰性例は高分化であった。また HPV 陽性例の 64%に ECAC を同定し、HPV 陰性例には認めなかった。

患者背景因子としては、HPV 関連腫瘍は非喫煙者に有意差をもって多い傾向が確認された。治療成績に関しては、HPV 陽性群と陰性群で有意差は認めなかった。HPV 陽性群は 2 年粗生存率 96%と良好な結果が得られた。

2)、頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療における放射線治療計画上は、次のような技術的注意点を要すると思われた。①5 mmのMLCを使用できるようなアイソセンターの位置設定、②Leaf pair openingを指標にしたMLCの動作に無理のない計画の作成、③Body-PTV (ターゲット外の領域)の線量制約の工夫などが挙げられる。特にアイソセンターの位置は、以下の条件を考慮しながら決めることが重要と思われる。「できるだけ Primary target (GTV-P)の中におく、できるだけ IURU50 (62)の設定基準を守る、MLCが精度よく制御できる範囲、制御の限界等装置固有の特性を把握し、それを越えた時どういった動きをするかを予めチェックしておく、装置の制約による negative な影響を forward に介入して補う、高い線量処方や急峻な線量勾配を設定する部位には5mm(細かい)MLCが使える位置を選択する」。また、患者セットアップ精度再現性の向上のため、治療開始時から5回連続リニアックグラフィを撮影し、システムティックエラーとランダムエラーを評価した。照射20回目にルーチンでCTを撮影し、それに初回計画を写しこみ線量分布の再評価を行った。

D. 考察

1) HPV 関連腫瘍群は HPV 非関連腫瘍群に比べ、進行症例が多い傾向を認めた。そのため、治療法も導入化学療法から開始した症例が多かった。それにもかかわらず HPV 関連腫瘍群では、2年粗生存率96%と非常に良好な結果が得られた。ECAC、HPV-DNA 検査、p16、p53を組み合わせた免疫染色により、HPV 関連腫瘍と非関連腫瘍の層別化が可能であった。

2) 臨床試験に参加し多施設と協議を重ねながら、頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の経験を体系的かつ系統的に積むことは放射線治療計画上の技術的注意点に着目する機会を得て、質の向上に有意義であると思われた。

E. 結論

1) HPV 関連腫瘍に特異的な異常核分裂像の1つである ECAC の検出は、HPV 関連腫瘍の診断においてきわめて特異度が高く、有用と考えられた。

2) 臨床試験に参加することで、頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療計画の技術的向上が得られた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿中

2. 学会発表

利安隆史、小口正彦、他 Histopathologic and Immunophenotypic Features of Oropharyngeal Carcinomas 第53回米国放射線腫瘍学会学術大会 マイアミ市・フロリダ州・アメリカ合衆国 2011年10月1日 International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics Vol. 81, Issue 2, Supplement, Page S701

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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）

頭頸部癌に対する IMRT の有用性に関する研究

研究分担者 中田 健生（札幌医科大学附属病院放射線科）

研究要旨： 第 I 相試験により、頭頸部癌に対する化学放射線治療における TS1 の至適投与量を決定した。

A. 研究目的

頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の確立と標準化のための臨床研究として、頭頸部癌に対する TS1 を用いた化学放射線治療の有効性と安全性について検討した。

B. 研究方法

頭頸部癌における TS-1・放射線同時併用療法における TS-1 の用量制限毒性と至適投与量を単施設による第 I 相試験で決定する。頭頸部扁平上皮癌を対象とした。放射線は 1.8-2.0Gy/日を週 5 日間、合計 60-70Gy の根治線量を照射した。TS1 至適投与量はレベル 1 (40mg/sqm)、レベル 2(60 mg/sqm)、レベル 3(80 mg/sqm) で検討した。各レベルの TS1 の 1 日投与量を全ての放射線照射日に合わせて 5 日間投与、2 日間休薬した。Grade3 の嚥下障害、放射線粘膜炎・皮膚炎をのぞく Grade3 の非血液毒生、Grade4 の血液毒性、合計 7 日以上 TS1 投与休止、または治療休止を DLT とした。

（倫理面への配慮）

本研究開始にあたり札幌医科大学倫理委員会の承認を得た。症例登録には十分なインフォームドコンセントを行い同意書が得られた症例のみを登録した。

「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。

C. 研究結果

12 例（レベル 1 : 3 例、レベル 2 : 12 例、レベル 3 : 3 例）の登録で年齢 55-83 歳（中央値 71 歳）、男性 9、女性 3、原発部位は喉頭 6 例、中咽頭 1、下咽頭 2、頬粘膜 1、外耳道 1、原発不明頸部リンパ節 1。レベル 3 において DLT となる 1 例の嚥下障害、TS1 が原因と考えられる横紋筋融解症による 7 日以上休薬が認められ maximum tolerated dose (MTD) に達したと判断した。本治療法においてはレベル 2 (60 mg/sqm) が RD と判定した。一次治療効果は CR9 例、PR3 例、overall response rate 100%であった。

D. 考察

頭頸部癌に対する経口抗癌剤 TS1 による化学放射線治療は治療効果がよく、外来通院で治療可能なため患者の QOL が高い治療法となることが期待される。

TS1 に含まれるギメラシルによる放射線増感作用を考えると放射線照射日に継続して TS1 投与することにより、更に治療効果を高めることができる可能性がある。週 5 回の照射日に合わせた TS1 投与に更に CDDP など多剤併用による化学放射線治療の安全性と有効性について研究し、強度変調放射線治療の化学放射線治療に応用していきたい。

E. 結論

TS1 併用による根治的化学放射線治療の DLT は粘膜炎による嚥下障害、疼痛。RD は 60 mg/sqm と判定した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1, Nakata K. Phase I study of oral S-1 and concurrent radiotherapy in patients with head and neck cancer. J Radiat Res 2012 (in Print)

2. 中田健生. 早期頭頸部癌根治的放射線治療における分割照射法による入院期間の検討. 頭頸部癌 2012 (in Print)

3. Sasaki R, Nakata K, et al. Multi-institutional analysis of solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck treated with curative radiotherapy. Int J Rad Oncol Biol Phys. 82(2),626-34, 2012

4. 浅井真友美、中田健生、他. StageIIA の直腸癌に対して S-1 併用の放射線治療を施行し pCR を得られた 2 例. 臨床放射線.2010,55(7):924-7.

5. 中田健生. 特集 2 放射線治療 : 切らずに治す早期の癌 (1) 頭頸部癌. 映像情報 Medical.2008, 40(11):1008-13.

6. Sakata K, Nakata K, et al. Hyperfractionated accelerated

radiotherapy for T1,2 glottic carcinoma.
Consideration of time-dose factors.
Strahlenther Onkol. 2008, 184(7):364-9.

2. 学会発表

1. 三浦勝利、中田健生、他. 局所進行腫瘍に対する過酸化水素局注による放射線治療：3症例の経験.第124回日本医学放射線学会.北日本地方会.盛岡市.2011/6
2. 高田優、中田健生、他. 声門癌 T1,T2 症例の CT を用いた予後因子解析.第124回日本医学放射線学会.北日本地方会.盛岡市.2011/6
3. 中田健生.肺定位放射線治療における計算アルゴリズムによる計画線量の比較.日本放射線腫瘍学会第23回学術大会.東京都.2010/11
4. 中田健生. 当院における肺定位放射線治療成績.第21回高精度放射線外部照射研究会.熊本市.2010/1
5. 中田健生. 当院における進行した咽頭癌 TS1 併用放射線治療成績. 第52回北日本放射線腫瘍学研究会.弘前市.2009/6
6. 中田健生. 早期頰粘膜癌に対する放射線治療(多施設調査報告).第33回日

本頭頸部癌学会.札幌市.2009/6
.2007/11

7. 中田健生. 頭頸部癌化学療法でのTS1 使用経験.日本放射線腫瘍学会.福岡市.2007/12
8. 中田健生. 当院における ExactTrac を用いた IGRT 運用報告. 第117回日本医学放射線学会北日本地方会.仙台市
9. 高木克、中田健生、他. 頰粘膜癌に対する低線量率組織内照射の治療成績. 第31回日本頭頸部癌学会.横浜市.2007/6
10. 坂田耕一、中田健生、他. 様々な生物学的指標を用いた舌癌組織内照射の治療成績の分析. 第66回日本医学放射線学会総会.横浜市.2007/4

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
- 3.その他

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）

頭頸部癌に対する IMRT の有用性に関する研究

研究分担者 伊藤 芳紀（国立がん研究センター中央病院 放射線治療科）

研究要旨

臨床病期 II-IVB 期 (UICC 第 7 版、2009 年)の上咽頭癌患者に対して強度変調放射線治療を化学放射線療法として用いることの有効性と安全性を評価する Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 1015 臨床第 II 相試験に参加施設として、症例登録を開始し、年間登録予定数である 2 例の登録をした。放射線治療については、多施設共同臨床試験であるため、治療内容の均一化を目指して、施設間、治療計画医間の較差を最小化する努力が必要であり、本試験は我が国初の頭頸部癌に対する強度変調放射線治療の試験として実践している。

A. 研究目的

臨床病期 II-IVB 期 (UICC 第 7 版、2009 年)の上咽頭癌患者に対して強度変調放射線治療を化学放射線療法として用いることの有効性と安全性を、多施設共同臨床試験において評価する。強度変調放射線治療により、精度の高い計画標的体積への照射と耳下腺の照射線量低減による口内乾燥割合の軽減を目指す。

B. 研究方法

「上咽頭癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT) の多施設共同第 II 相臨床試験: JCOG1015」を適格例に対し、参加施設として実施する。臨床病期 II-IVB 期 (UICC 第 7 版、2009 年)、20 才以上 75 歳以下、PS0-1、未治療の上咽頭癌患者に対し、以下の化学放射線療法のレジメンと補助化学療法のレジメンを実施する。

化学放射線療法

強度変調放射線治療 70 Gy/35 回/7 週
two-step 法

CDDP 80mg/m² (div), day1, 22, 43

補助化学療法

放射線治療の最終照射日の翌日を

1 日目として 28 日目に開始し、以下のレジメンを 4 週 1 コースとして 3 コース繰り返す。

5-FU: 700mg/m² (civ), day1-5

CDDP: 70mg/m² (div), day1

(倫理面の配慮)

本臨床試験は、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従って遂行している。説明同意文書を作成し、JCOG プロトコール審査委員会と国立がん研究センター倫理委員会において審査承認された文書で登録前に患者本人に対して十分な説明を行い、文書で同意を得て症例登録を行う。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報 (プライバシー)

一) 保護を厳守する。JCOG に所属する研究班は

共同で、Peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織しており、本研究も、JCOG のプロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、倫理性の確保に努めている。

C. 研究結果

平成 23 年 5 月に国立がん研究センター倫理審査委員会承認され、登録可能となった。平成 24 年 2 月までに未治療上咽頭癌患者は 6 例であり、適格条件を満たし、本臨床試験の参加に同意をした 2 例を登録した。不適格の理由は、T1N0M0、I 期と診断された 1 例、月経過多による Hb 低下が 1 例、重複癌 (高分化型肺癌) 合併が 1 例、HBs 抗原陽性の 1 例であった。登録例に対し、標的体積設定や計画標的体積・正常組織の線量制約などの放射線治療規定に従い、強度変調放射線治療計画を施行した。その際、上咽頭領域、所属リンパ節領域の輪郭の囲みについて、研究事務局がアトラスとして作成した囲みの例を参照して CT 画像の各スライス上で輪郭を囲み、放射線治療内容の均一化に努めた。登録例において、現在までに重篤な有害事象は認めていない。

D. 考察

上咽頭癌は希少疾患であるため、これまでの治療実績から本施設からの年間登録予定数は 2 例に設定している。本年度は 2 例の適格例に対し、臨床試験参加登録の同意を得て登録をすることができた。4 例の不適格例のうち、Hb 低下の 1 例は、輸血をすることで適格条件を満たすことができたと考えられるが、登録には輸血後 14 日の経過が必要であるため、早期の治療開始を希望する患者の意思を尊重した。今後、輸血が必要と判断される Hb 低下を把握した時点で可及的速やかに輸血の施行を考慮することで、日数による適格条件を満たすことが可能になると考えられる。担当医は適格例に対しては必ず本試験の説明をするように努めており、今後も継続していきたい。登録例に対する強度変調放射線治療については、ばらつきが生じやすい上

咽頭領域や所属リンパ節領域の輪郭の囲みについて、アトラスによる輪郭の囲みの例の参照は本施設での治療計画者間の較差の最小化に有用であった。

E. 結論

本試験の重要性を認識し、適格例に対する説明、登録を積極的に行うことを継続し、登録例に対する強度変調放射線治療において、治療内容が均一になるようにプロトコル規定に従った治療計画を行うことが重要である。

F. 健康危険情報

ありません

G. 研究発表

1. 論文発表
ありません
2. 学会発表
ありません

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
現在のところありません。
2. 実用新案登録
現在のところありません。
3. その他
特記することありません。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

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
Nishimura Y, Shibata T, Tamura M, et al.	A two-step intensity modulated radiation therapy method for nasopharyngeal cancer: the Kinki University Experience.	Jpn J Clin Oncol	40(2)	130-138	2010
Okumura M, Obata Y, Shimomura K, Tamura M, Nishimura Y	The effect of gantry and collimator angles on leaf limited velocity and position in dynamic multileaf collimator intensity-modulated radiation therapy.	Phys Med Biol	55(11)	3101-3113	2010
Okubo M, Nishimura Y, Nakamatsu K, Okumura M, Shibata T et al.	Radiation treatment planning using positron emission and computed tomography (PET/CT) for lung and pharyngeal cancers: A multiple thresholds method for FDG activity.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	77(2)	350-356	2010
Tomita N, Shimizu H, Kodaira T	Dosimetric Comparison of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy in Salvage Radiotherapy for PSA Relapse after Radical Prostatectomy.	J Radiat Res	51(5)	581-587	2010
Okubo M, Nishimura Y, Shibata T, Nakamatsu K, Kanamori S, Tachibana I, Koike R, Nishikawa T, Mori K.	Definitive radiation therapy for moderately advanced laryngeal cancer: effects of accelerated hyperfractionation.	Jpn J Clin Oncol	40(10)	944-948	2010
Ishikura S, Ito Y, Hiraoka M.	JCOG Radiation Therapy Study Group: History and achievements.	Jpn J Clin Oncol	41(11)	1241-1243	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okamoto I, Takahashi T, Okamoto H, Nakagawa K, Watanabe K, Nakamatsu K, Nishimura Y, et al.	Single-agent gefitinib with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor.	Lung cancer	72(1)	199-204	2011
Tanizaki J, Okamoto I, Fumitani S, Okamoto W, Nishio K, Nakagawa K.	Roles of BIM induction and survivin down-regulation in lapatinib-induced apoptosis in breast cancer cells with HER2 amplification.	Oncogene	30(39)	4097-4106	2011
Tanizaki J, Okamoto I, Sakai K, Nakagawa K.	Differential roles of trans-phosphorylated EGFR, HER2, HER3, and RET as heterodimerisation partners of MET in lung cancer with MET amplification.	British Journal of Cancer	105(6)	807-813	2011
Yonesaka K, Zejnullahu K, Okamoto I, Satoh T, Cappuzzo F, Souglakos J, Ercan D, Rogers A, Roncalli M, Takeda M, et al.	Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab.	Science Translational Medicine	3	99ra86	2011
Ichinose Y, Seto T, Sasaki T, Yamanaka T, Okamoto I, Takeda K, Tanaka M, Katakami N, Sawawa T, Kusoh S, Saka H, Nishimura Y, et al.	S-1 plus cisplatin with concurrent radiation for locally advanced non-small cell lung cancer.	Journal of Thoracic Oncology	6(12)	2069-2075	2011
Hasegawa Y, Iuchi T, Osato K, Kodama T, Toyama N, Hatanoto K	Comparison of Intensity Modulated Radiotherapy and Dynamic Three-Dimensional Conformal Radiotherapy with Regard to dose distribution and Sparing of Organ at Risk.	Neurol Med Chir	51(5)	349-355	2011
Kato H, Kagami Y, Kodaira T, Oka S, Oki Y, Chihara D, Taryji H, Yatabe Y, Nakamura T, Nakamura S et al.	Nodal relapse after Helicobacter pylori eradication in a patient with primary localized gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma.	Am J Gastroenterology	106 (3)	549-551	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tomita N, Fuwa N, Ariji Y, Kodaira T, Mizoguchi N	Factors associated with nodal metastasis in nasopharyngeal cancer: an approach to reduce the radiation field in selected patients.	Br J Radiol	84(999)	265-270	2011
Toita T, Kato S, Ishikura S, Tsujino K, Kodaira T, Uno T, Hatano K, Sakurai H, Niibe Y, Kazumoto T, Nishimura T, Kitagawa R, Fukutani M, Oguchi M et al.	Radiotherapy quality assurance of the Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG1066): a cooperative phase II study of concurrent chemoradiotherapy of uterine cervical cancer.	Int J Clin Oncol	16(4)	379-386	2011
Shikama N, Oguchi M, Isobe K, Nakamura K, Tamaki Y, Hasegawa M, Kodaira T, Sasaki S, Kagami Y	A Long-term Follow-up Study of Prospective 80%-dose CHOP Followed by Involved-field Radiotherapy in Elderly Lymphoma Patients.	Jpn J of Clin Oncol	41(6)	764-769	2011
Toita T, Ohno T, Kaneyasu Y, Kato T, Uno T, Hatano K, Norihisa Y, Kasamatsu T, Kodaira T, Yoshimura R, Ishikura S, Hiraoka M et al.	A consensus-based guideline defining clinical target volume (CTV) for primary disease in external beam radiotherapy for intact uterine cervical cancer.	Jpn J of Clin Oncol	41(9)	1119-1126	2011
Matsunuma R, Oguchi M, et al	Influence of Lymphatic Invasion on Locoregional Recurrence Following Mastectomy: Indication for Postmastectomy Radiotherapy for Breast Cancer Patients with One to Three Positive Nodes.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	Epub		2011 Dec 2.
Tomita N, Toita T, Kodaira T, Shinoda A, Uno T, Numasaki H, Teshima T, Mitsumori M	Changing trend in the patterns of pretreatment diagnostic assessment for patients with cervical cancer in Japan.	Gynecol Oncol	123(3)	577-580	2011
Watanabe T, Oguchi M, et al	Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer.	Int J Clin Oncol.	17(1)	1-29	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Toita T, Kato S, Niibe Y, Ohno T, Kazumoto T, Kodaira T, Kataoka M, Shikama N, Kenjo M, Tokumaru S, Yamauchi C, Suzuki O, Sakurai H, Numasaki H, Teshima T, Oguchi M, Kagami Y, Nakano T, Hiraoka M, Mitsuhashi N	Prospective multi-institutional study of definitive radiotherapy with high-dose rate intracavitary brachytherapy in patients with non-bulky (< 4 cm) stage I,II uterine cervical cancer (JAROG0401/JROSG04-2)	Int J Radiat Oncol Biol Phys	82 (1)	e49-56.	2012
Nishimura Y, Koike R, Ogawa K, Sasamoto R, Murakami Y, Itoh Y, Negoro Y, Itasaka S, et al.	Clinical practice and outcome of radiotherapy for esophageal cancer between 1999 and 2003: The Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) survey.	Int J Clin Oncol	17(1)	48-54	2012
Nomura M, Shitara K, Kodaira T, Hatooka S, Mizota A, Kondoh C, Yokota T, Takahari D, Ura T, Muro K	Prognostic Impact of the 6th and 7th American Joint TNM Staging Systems on Esophageal Cancer Patients Treated with Chemoradiotherapy.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	82(2)	946-952	2012
Nomura M, Kodaira T, Furutani K, Tachibana H, Tomita N, Goto Y	Predictive factors for radiation pneumonitis in esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy without prophylactic nodal irradiation.	Br J Radiol	17		2012
Tomita N, Toita T, Kodaira T, Shinoda A, Uno T, Numasaki H, Teshima T, Mitsumori M	Patterns of radiotherapy practice for patients with cervical cancer in Japan (2003-2005): Changing trends in the pattern of care process.	Int J Radiat Oncol Biol Phys			2012

A Two-step Intensity-modulated Radiation Therapy Method for Nasopharyngeal Cancer: The Kinki University Experience

Yasumasa Nishimura¹, Toru Shibata¹, Kiyoshi Nakamatsu¹, Shuichi Kanamori¹, Ryuta Koike¹, Mitsuru Okubo¹, Tatsuyuki Nishikawa¹, Izumi Tachibana¹, Masaya Tamura¹ and Masahiko Okumura²

¹Department of Radiation Oncology, Kinki University School of Medicine and ²Department of Central Radiological Service, Kinki University School of Medicine, Osaka, Japan

For reprints and all correspondence: Yasumasa Nishimura, Department of Radiation Oncology, Kinki University School of Medicine, Ohno-Higashi, Osaka-Sayama, Osaka 589-8511, Japan. E-mail: ynishi@med.kindai.ac.jp

Received July 29, 2009; accepted September 14

Objective: The aim of this study was to analyze the clinical results of our adaptive radiation therapy scheme of a two-step intensity-modulated radiotherapy (IMRT) method for nasopharyngeal cancer (NPC) at Kinki University Hospital.

Methods: Between 2000 and 2007, 35 patients with Stage I–IVB NPC treated by IMRT were included. For all patients, treatment-planning computed tomography was done twice before and during IMRT to a total dose of 60–70 Gy/28–35 fractions (median 68 Gy). Chemotherapy (cisplatin 80 mg/m²/3 weeks × 1–3 courses) was given concurrently with IMRT for 31 patients.

Results: The 3- and 5-year overall survival rates for the 31 patients treated with concurrent chemotherapy were 88% and 83%, respectively. The 3- and 5-year loco-regional control rates for the 31 patients were 93% and 87%, respectively. Planning target volume delineation for the primary site or involved nodes was insufficient for three early cases, resulting in marginal recurrence in the three patients (9%). Except for one patient with early death, xerostomia scores at 1–2 years were: Grade 0, 11; Grade 1, 17; Grade 2, 5; Grade 3, 1.

Conclusions: Excellent overall survival and loco-regional control rates were obtained by a two-step IMRT method with concurrent chemotherapy for NPC, although marginal recurrence was noted in some early cases.

Key words: intensity-modulated radiotherapy – nasopharyngeal cancer – radiation therapy

INTRODUCTION

For locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC), concurrent chemo-radiotherapy (CRT) showed better overall survival rates compared with radiotherapy (RT) alone by several randomized clinical trials and a meta-analysis (1–5). In the meta-analysis, significant benefit for overall survival and event-free survival was observed when chemotherapy was administered concomitantly with RT (1). In the randomized clinical trials comparing RT alone and concurrent CRT for locally advanced NPC, the 3-year overall survival rates were 46–65% for RT alone and 76–85% for CRT (2–5). Thus, for locally advanced NPC, concurrent CRT is regarded as a standard treatment.

Another advance in the treatment of NPC is the successful clinical use of intensity-modulated RT (IMRT). IMRT is effective especially for head and neck cancers, since the

clinical target volumes (CTVs) are in contiguity with organs at risk such as the salivary glands, brain stem and spinal cord. Two randomized clinical trials comparing IMRT and conventional RT for patients with early-stage NPC showed significant benefit of IMRT on the salivary function and quality of life of patients (6,7). Single institutional reports on IMRT for NPC showed excellent loco-regional control rates and overall survival rates (8–14).

Although it is really exciting to use this new technique to improve the therapeutic ratio, questions remain whether the conformation of target coverage and normal tissue sparing may cause marginal failure (15–17). As treatment planning and quality assurance (QA) of IMRT plans require a long time to prepare, most investigators use the initial plan of IMRT for the whole course of IMRT. However, significant

anatomic changes including shrinking of the primary tumor or nodal masses and body weight loss during fractionated RT have been reported for head and neck cancers (13,18). Our previous analysis revealed that the volume of the parotid glands decreased to 74% during the course of IMRT (19). These changes in body contour, target volumes and risk organs during IMRT can affect the dose distribution to the target volume and risk organs, which can be a cause of marginal recurrence or late toxicities. In fact, marginal recurrences after IMRT for head and neck cancer are reported by several investigators (20,21).

To avoid the risk of changes in the dose distribution during IMRT of 7–8 weeks, we adopted a two-step IMRT method for head and neck cancers. For all patients, treatment-planning computed tomography (CT) was done before IMRT (CT-1) and at the third or fourth week of IMRT for the treatment planning of boost IMRT after 46–50 Gy (CT-2) (19). In the present study, the clinical results of our adaptive RT scheme of a two-step IMRT method for patients with NPC were analyzed retrospectively.

PATIENTS AND METHODS

Between December 2000 and December 2007, 38 consecutive patients with NPC were treated at our institution. Excluding three patients with Stage IVc disease (UICC, sixth edition in 2002), 35 patients treated by IMRT were included. Patients and tumor characteristics are shown in Table 1. Staging work-up included clinical examination, laryngo-pharyngeal fibroscope with biopsy from the primary tumors, plain chest XP, head and neck magnetic resonance imaging (MRI) and thoraco-abdominal CT scan. CT scan was performed with contrast enhancement whenever possible. After October 2005, positron emission tomography (PET) was performed for all patients, and for 14 patients, an integrated PET-CT simulation was performed at CT-1 after April 2006 (22,23).

Informed written consent for IMRT as a new method of RT was obtained from all patients. All 35 patients were treated by a two-step IMRT method; 34 treated with whole-neck radiotherapy to 46–50 Gy/23–25 fractions by IMRT, followed by boost IMRT to the high-risk CTV to a total dose of 60–70 Gy/30–35 fractions (median 70 Gy), and one patient treated with whole-neck radiotherapy to 44 Gy/22 fractions by a conventional method, followed by IMRT to a total dose of 70 Gy/35 fractions. The median follow-up period of the patients was 39 months with a range of 5–94 months.

When we started IMRT in December 2000, the present institutional protocol for Stage I–IVB NPC was adopted, i.e. concurrent chemotherapy (cisplatin 80 mg/m²/3 weeks × 3 courses) was given with a two-step IMRT method (70 Gy/35 fractions/7 weeks), followed by two

courses of adjuvant chemotherapy (cisplatin 70 mg/m², 5-fluorouracil 700 mg/m² × 4 days). The dose of chemotherapy was reduced compared with the Intergroup Study 0099 because the dose used in the USA was too toxic for Japanese patients (2,24). For two elderly patients (>76 years old) and two patients with poor renal function, concurrent chemotherapy was not given, and they were treated with IMRT alone (Table 2). The remaining 31 patients were treated with concurrent chemotherapy, but the third course of concurrent chemotherapy was not administered for most patients because of acute toxicities. Although we recommended adjuvant chemotherapy for the patients, eight patients refused to receive adjuvant chemotherapy because of the toxicities associated with chemotherapy. Thus, adjuvant chemotherapy was given for 23 patients (Table 2).

Table 1. Patient and tumor characteristics

Age	Median: 56 y.o. Range: 14–81 y.o.			
Gender	Male: 26	Female: 9		
PS	PS 0: 27	PS 1: 7	PS 2: 1	
Histology	WHO type I;	6		
	WHO type II;	26		
	WHO type III;	3		
Double cancer:	3 patients			
	Nasal NK/T cell lymphoma; 3 years after NPC			
	Colon cancer (mucosal cancer); 1 year after NPC			
	Carcinoma <i>in situ</i> of the tongue; 4 years after NPC			
TNM stage (UICC, 2002)				
T1: 10	T2a: 3	T2b: 6	T3: 7	T4: 9
N0: 12	N1: 9	N2: 10	N3a: 2	N3b: 2
I: 5	Ia: 1	Iib: 6	III: 11	IVa: 8 IVb: 4

PS, performance status; NK/T cell, natural killer T cell; NPC, nasopharyngeal cancer.

Table 2. Summary of treatment parameters

Radiation therapy
Full IMRT: 34 patients, conv. RT + IMRT: 1 patient
Total dose: 60–70 Gy/2 Gy (median: 68 Gy)
Overall treatment time: 44–66 days (median: 51 days)
Concurrent chemotherapy: cisplatin 80 mg/m ² /3 weeks
O course: 4 patients, 1 course: 1 patient, 2 courses: 21 patients, 3 courses: 9 patients
Adjuvant chemotherapy: cisplatin 70 mg/m ² , 5-FU 700 mg/m ² × 4 days
O course: 12 patients, 1 course: 5 patients, 2 courses: 17 patients, 4 courses: 1 patient

IMRT, intensity-modulated radiotherapy; 5-FU, 5-fluorouracil.

SIMULATION AND TREATMENT PLANNING

All patients were immobilized with a thermoplastic mask covering the head, neck and shoulders (Type-S thermoplastic-based system, MED-TEC, Orange City, IA, USA). Treatment-planning CT scans were obtained with contrast medium at 2 or 5 mm slice intervals from the head through the aortic arch. For all patients, treatment-planning CT was done before IMRT (CT-1) and at the third or fourth week of IMRT for boost IMRT (CT-2). For most patients, a new thermoplastic mask was made for CT-2.

Treatment planning for IMRT was done by inverse planning with commercial treatment-planning systems (TPSs) (Cadplan Helios, Varian Associates, Palo Alto, CA, USA; Eclipse, Varian Medical Systems International Inc., Baden, Switzerland). The IMRT beam arrangements consisted of seven coplanar beams. Typically, seven beam angles of 60–75°, 105–115°, 135–150°, 180°, 210–225°, 245–255° and 285–300° were used.

TARGET DEFINITION AND DOSE SPECIFICATION

Following the recommendations of the International Commission on Radiation Units reports 50 and 62, the gross tumor volume (GTV) including the primary tumor and involved lymph nodes and CTV were determined. The definition of involved lymph nodes (GTV) was as followed. Cervical lymph nodes with the shortest axial diameter of ≥ 10 mm and retropharyngeal lymph nodes with the shortest axial diameter of ≥ 5 mm on CT or MRI were defined as malignant. Lymph nodes of borderline size with abnormal enhancement were also indications of malignancy (25,26). The nasopharyngeal area, bilateral Level II–V nodes and the retropharyngeal nodes were included in the initial CTV (27). Submandibular lymph nodes (Level Ib) were only included in the CTV when involved lymph nodes were suspected in the area.

Margins of 3–5 mm for treatment set-up and internal organ motion error were added to the CTV to determine the planning target volume (PTV) (28). For planning organ at risk volume, a margin of 3 mm was added to the spinal cord. For the parotid glands, no margin was added in treatment planning.

After whole-neck irradiation of 44–50 Gy in 22–25 fractions, boost IMRT was given to the PTV2 including the GTV with appropriate margin on the basis of CT-2. The daily prescribed dose to the PTV was 2.0 Gy. The prescribed dose was normalized to the dose to 95% volume (D95) of the PTV, and the dose to 10% volume (D10) of the PTV was $< 110\%$ of the prescribed dose to the PTV (27).

Our goals on dose–volume histogram (DVH) were PTV-max $< 120\%$ of the prescribed dose, PTV-mean $< 105\%$ (usually 103–104%), D10 of PTV $< 110\%$, maximum dose of the spinal cord < 48 Gy, maximum dose of the brain < 64 Gy, median dose < 19 Gy or mean dose < 25 Gy for at least one parotid gland.

TREATMENT DELIVERY AND QA

IMRT was delivered using dynamic multileaf collimation with one of two linear accelerators equipped with a 40-leaf dynamic multileaf collimator (Clinac-600C, Clinac-21EX; Varian Associates). Beam energy of 4 or 6 MV X-rays was used. The daily treatment time was 15–20 min. To verify the leaf motion of each beam, various QA performance tests were conducted. Details of QA procedures at our hospital have been described elsewhere (28,29).

FOLLOW-UP, SURVIVAL AND TOXICITIES

After the end of IMRT with or without adjuvant chemotherapy, loco-regional control and distant progression was evaluated every 3–4 months for > 5 years by clinical examination and laryngo-pharyngeal fibroscope, and every 6 months by head and neck MRI or CT scan and thoraco-abdominal CT scan. When tumor recurrence or distant metastasis was noted, salvage treatment was mandatory for attending physicians.

The probability of survival was estimated using the Kaplan–Meier method with statistical significance assessed by the log-rank test. Survival was calculated from the first date of RT. Overall survival considered deaths due to any cause. Progression-free survival (PFS) considered any loco-regional or distant tumor progression and any cause of deaths as events. Loco-regional control rate considered any recurrence in the primary site or regional lymph nodes as an event.

Acute and late toxicities were graded according to the Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0. Although this is a retrospective analysis, grade of acute hematologic and non-hematologic toxicities were scored prospectively once a week during RT by one of two attending physicians (Y.N. and T.S.) after the start of IMRT and recorded in the clinical chart. Late toxicities on xerostomia, hearing and dysphagia were also scored prospectively and recorded in the clinical chart every 3–4 months. In terms of xerostomia, the attending physicians asked patients on dietary alteration and necessity of a water bottle every 3–4 months, and the best grade at 12–24 months after the start of IMRT was recorded.

RESULTS

Figure 1A shows overall survival rates according to concurrent chemotherapy for all the 35 patients included. The survival rate for patients treated without chemotherapy was apparently worse than that for the 31 patients treated with concurrent chemotherapy. The 3- and 5-year overall survival rates for the 31 patients treated with concurrent chemotherapy were 88% and 83%, respectively. The 5-year overall survival rates for 23 patients with Stage 1–3 disease and 12 patients with Stage 4 disease were 73% and 62%, respectively (Fig. 1B). As of March 2009, five patients died of

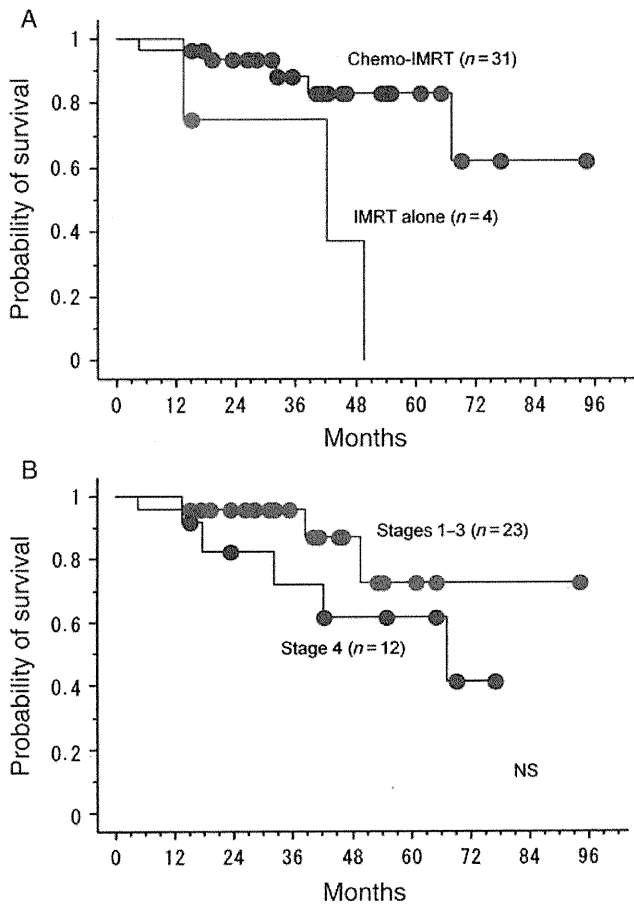


Figure 1. (A, B) Overall survival rates for 35 patients according to (A) concurrent chemotherapy or (B) clinical stage.

NPC, three patients died of intercurrent disease (pneumonia, nasal natural killer T cell lymphoma and suffocation by food) without evidence of recurrence of NPC and two patients are alive with the disease. The remaining 25 patients are alive without evidence of the disease.

Figure 2A shows loco-regional control rates according to clinical stages (Stages 1–3 vs. Stage 4). The 5-year loco-regional control rates for patients with Stage 1–3 disease and those with Stage 4 disease were 88% and 64%, respectively, with significant difference ($P = 0.044$). The 3- and 5-year loco-regional control rates for the 31 patients treated with concurrent chemotherapy were 93% and 87%, respectively. Figure 2B shows PFS rates according to clinical stages (Stages 1–3 vs. Stage 4). The 5-year PFS rates for patients with Stage 1–3 disease and those with Stage 4 disease were 73% and 29%, respectively, with significant difference ($P = 0.0059$).

Recurrence or persistent tumors in the primary site were noted in six patients (17%). Recurrence or a persistent tumor was noted at the area of PTV receiving 60–68 Gy in four of the six patients, whereas recurrence from the PTV margin was noted in two patients at the

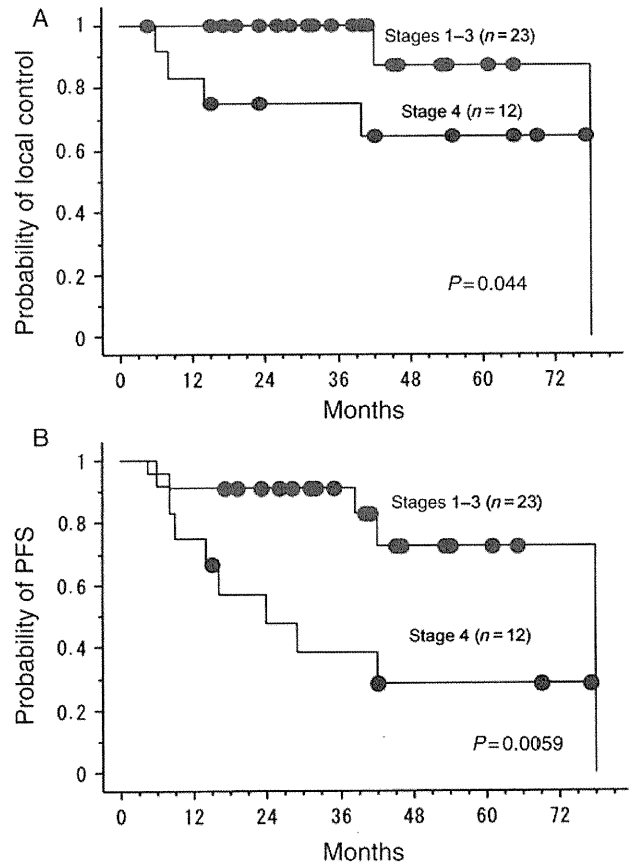


Figure 2. (A) Local control rates and (B) progression-free survival rates for 23 patients with Stage 1–3 disease and 12 patients with Stage 4 disease.

pterygopalatine fossa or at the posterior edge of the clivus (Fig. 3A–D). One late recurrence at the nasopharynx was noted 66 months after chemo-IMRT (65.4 Gy/35 fractions). For this patient, second chemo-IMRT (66 Gy/30 fractions) was done and there was no evidence of the disease at 94 months after the initial IMRT without significant late toxicities.

Residual or recurrence of neck lymph nodes was noted in four patients (11%). In two patients, PTV delineation for the neck nodes was insufficient, and recurrences were noted at posterior chain lymph nodes and at a periparotid lymph node (Figs 3E–F and 4A–D). As both the primary site and neck node recurrence were noted in one patient (Fig. 3), the PTV marginal recurrence was noted in three patients (9%). In two of the three patients with marginal recurrences, keen review of the pretreatment MRI or CT scan of the patients showed the involved nodes or the extension of the primary tumor at the edge of the PTV. In the remaining one patient, marginal recurrence was noted at the pterygopalatine fossa 3 years after chemo-IMRT. For this patient, pre-treatment MRI and CT scan did not show the tumor invasion to the pterygopalatine fossa. After February 2003, no marginal recurrence was noted at our institution.

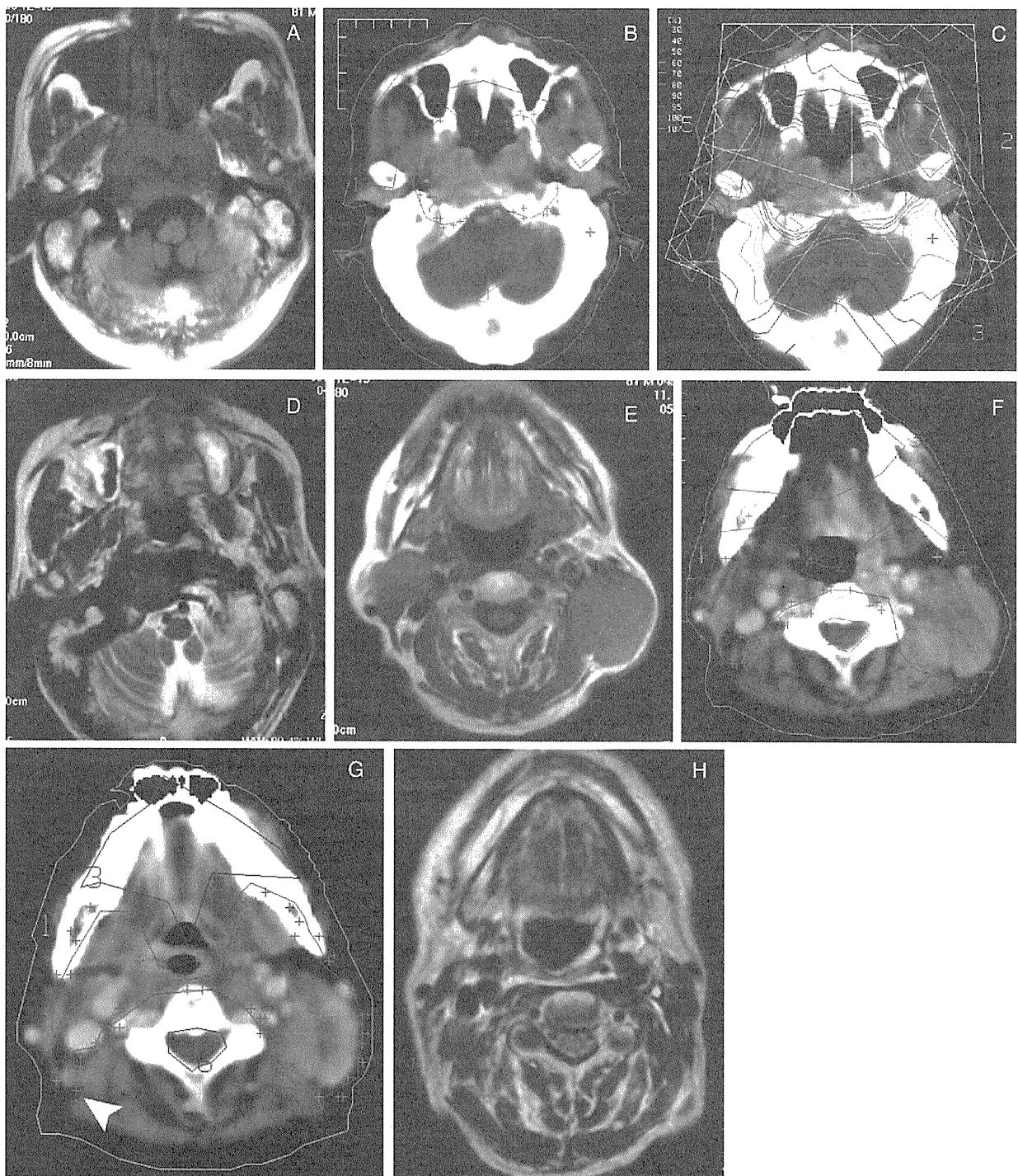


Figure 3. An 81-year-old man with NPC (T4N3aM0). This patient was treated with 66 Gy/35 fractions without concurrent chemotherapy. (A) MRI before IMRT showing primary tumor invading to the clivus. (B) Red line indicates PTV, which misses the right posterior edge of the clivus. (C) Isodose curves. The right posterior edge of the clivus was covered only by the 80% dose line (outer pink line). (D) Ten months after the start of IMRT, MRI showed recurrence from the right posterior edge of the clivus. No recurrence was noted on the mucosal surface of the nasopharynx. (E) MRI before IMRT showing bilateral three upper jugular neck lymph nodes (Level IIa,b). (F) Red line indicates PTV for the initial plan. (G) Red line indicates PTV for the boost plan after 47 Gy. The right posterior lymph node (Level IIb) was not included in the PTV. (H) Ten months after the start of IMRT, MRI showed recurrence from the smallest right posterior lymph node, although the other two lymph node metastases were controlled by IMRT. NPC, nasopharyngeal cancer; MRI, magnetic resonance imaging; IMRT, intensity-modulated radiotherapy; PTV, planning target volume.