

Table 1. Routine high-dose-rate brachytherapy fractionation regimens for cervical cancer as used by Gynecologic Cancer Intergroup surveyed physicians

Standard fractionation for Stages IB–IIA cervical cancer				Standard fractionation for Stages IIB–IVA cervical cancer			
% Respondents (n)	Dose/fraction	Fractions (n)	EQD2	% Respondents (n)	Dose/fraction	Fractions (n)	EQD2
18% (11)	6	5	40	23% (14)	6	5	40
15% (9)	6	4	32	10% (6)	7	4	40
12% (7)	7	3	29.75	10% (6)	7	3	30
8% (5)	5	6	37.5	8% (5)	6	4	32
8% (5)	7	4	39.7	7% (4)	5.5	5	35.5
5% (3)	5	5	31.25	5% (3)	5	6	37.5
5% (3)	5.5	5	35.52	5% (3)	7	6	59.5
3% (2)	8	3	36	5% (3)	6	3	24
1.6% (1)	3	8	26	5% (3)	8	3	36
1.6% (1)	4	5	23.3	3% (2)	7	7	69.4
1.6% (1)	4	6	28	3% (2)	5	5	31.3
1.6% (1)	5	3	18.75	1.6% (1)	3	8	26
1.6% (1)	5	4	25	1.6% (1)	4	6	28
1.6% (1)	5.5	3	21.3	1.6% (1)	7	5	49.6
1.6% (1)	6	3	24	1.6% (1)	8	4	48
1.6% (1)	6.5	4	35.75	1.6% (1)	9	4	57
1.6% (1)	7	5	49.6	1.6% (1)	5	3	18.8
1.6% (1)	7	6	59.5	1.6% (1)	5.5	3	21.3
1.6% (1)	7	7	69.4	1.6% (1)	5	2	12.5
1.6% (1)	7.5	2	21.9	1.6% (1)	7.5	2	21.9
1.6% (1)	8	2	24	1.6% (1)	8	2	24
1.6% (1)	8	4	48	1.6% (1)	8.5	2	26.2
1.6% (1)	8.5	2	26.2				
1.6% (1)	10	3	50				

Abbreviation: EQD2 = Equivalent dose in 2 Gy fractions.

Results indicate the diversity of responses.

The EQD2 formula was used to convert the high-dose-rate dose and number of fractionations.

international standard of 80 Gy, must be further analyzed, including comparison of recurrence rates and toxicities; an upcoming abstract shows reasonable rates of local control (17). The Japanese regimen, in use for several decades, was implemented upon the observation that Japanese women, potentially because of their small body size, had very high bowel and bladder toxicity rates when treated with higher pelvic EBRT doses (18). The current Japanese regimen begins HDR intracavitary brachytherapy once per week after 20 Gy. Whether a genetic

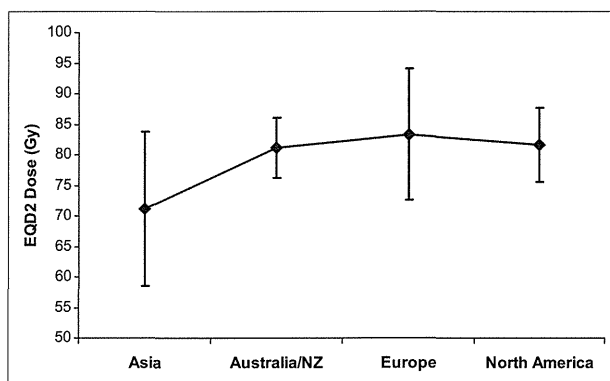


Fig. 2. The sum external beam plus brachytherapy dose with the error bars indicating the standard deviation (SD), converted using the equivalent dose in 2-Gy fractions (EQD2) assuming an $\alpha/\beta = 10$, by region of the world. The mean EQD2 dose was 80.9 Gy (SD 10.14).

difference in sensitivity to radiation exists is unknown, but one implication of the successful outcomes in Japanese women is that brachytherapy may be the more critical component for treatment to the cervix, particularly for early stage disease with a lower risk of nodal spread.

A previously unassessed difference in brachytherapy administration was identified with regard to the proportional relationship of brachytherapy to the sum total dose. For early-stage patients, the Japanese respondents administer a significantly higher proportion of the dose using brachytherapy than practitioners from other countries. The reliance on HDR brachytherapy fractionation may indicate that a large dose given with HDR can compensate for a lower external beam dose in patients with small tumors. This assumption of proportionality must be corroborated with recurrence information.

For all respondents (including those from Japan), the mean EBRT plus brachytherapy cumulative EQD2 dose was 80.4 Gy, with a standard deviation of 10 Gy. Patients with higher-stage disease (Stage IIB–IVA) received a significantly higher dose than did those with earlier-stage cervical cancer. Therefore, a dose of 80 Gy may be considered the universally accepted international baseline dose overall, with on average 79 Gy for Stage IB–IIA and 84 Gy for Stage IIB–IVA cases. A dose of 80 Gy is approximately equivalent to 45 Gy delivered with EBRT and 5.5 Gy for five fractions delivered with HDR brachytherapy. A dose

of 84 Gy is approximately equivalent to 45 Gy with EBRT and 6 Gy for five fractions or 7 Gy for four fractions of HDR.

Standardization of HDR brachytherapy on an international level will assist institutions in terms of comparing toxicities and outcomes in patients with cervical cancer, and will also allow for the exchange of information and uniformity in a multi-institutional international randomized clinical trial that permits HDR brachytherapy. A cumulative

dose of 80 Gy should be considered an achievable goal for patients with locally advanced cervical cancer. Analysis of the outcomes in Japanese patients treated with a lower total dose is necessary. Future randomized trials in the era of chemoradiation may attempt radiation dose variation based on response and on improved sparing of normal tissues with 3D imaging, to determine the acceptable safe threshold level that results in equivalent eradication of disease while minimizing toxicities.

REFERENCES

1. Age-standardized incidence rates of cervical cancer. 2009. (Accessed May 22, 2010, at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>).
2. Eifel PJ, Winter K, Morris M, *et al.* Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high risk cervical cancer: An update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872–880.
3. Viswanathan AN, Erickson BA. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: A survey of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:104–109.
4. Erickson B, Eifel P, Moughan J, *et al.* Patterns of brachytherapy practice for patients with carcinoma of the cervix (1996-1999): A patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1083–1092.
5. Stewart AJ, Viswanathan AN. Current controversies in high-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Cancer* 2006;107:908–915.
6. Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C, *et al.* Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: Results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:491–498.
7. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989;62:679–694.
8. Dale RG. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol* 1985;58:515–528.
9. Stewart AJ, Bentzen SM. Radiobiological aspects of brachytherapy in the era of 3-dimensional imaging. In: Viswanathan AN, Kirisits C, Erickson B, Poetter R, editors. *Gynecologic radiation therapy: Novel approaches to image-guidance and management*. Berlin: Springer; 2011.
10. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, *et al.* The American Brachytherapy Society recommendations for high dose rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:201–211.
11. Petereit DG, Pearcey R. Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer: is there an optimal fractionation schedule? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:359–366.
12. Forrest J, Ackerman I, Barbera L, *et al.* Treatment outcomes for patients with advanced cervical cancer treated with GOG protocol definitive chemoradiotherapy and HDR brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:S151.
13. Anker CJ, Cachoeira CV, Boucher KM, *et al.* Does the entire uterus need to be treated in cancer of the cervix? Role of adaptive brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:704–712.
14. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, *et al.* Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;74:235–245.
15. Potter R, Dimopoulos J, Kirisits C, *et al.* Recommendations for image-based intracavitary brachytherapy of cervix cancer: the GYN GEC ESTRO Working Group point of view: in regard to Nag, *et al.* (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1160–1172. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:293–295. author reply 5–6).
16. Gaffney DK, Du Bois A, Narayan K, *et al.* Practice patterns of radiotherapy in cervical cancer among member groups of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:485–490.
17. Toita T. Prospective multi-institutional study of definitive radiotherapy and high-dose-rate intracavitary brachytherapy in early stage uterine cervical cancer: A cooperative study of Japan Radiation Oncology Group (JAROG) and Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:S100.
18. Toita T, Kakinohana Y, Ogawa K, *et al.* Combination external beam radiotherapy and high dose rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: Analysis of dose and fractionation schedule. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1344–1353.

 原 著

遠隔放射線治療計画支援：当院の現状と将来

¹⁾九州大学病院別府病院放射線科²⁾九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学³⁾九州大学大学院医学研究院 重粒子線がん治療学講座

渥美和重¹⁾, 中村和正²⁾, 吉留郷志¹⁾, 塩山善之³⁾, 佐々木智成²⁾, 大賀才路²⁾,
吉武忠正³⁾, 篠藤 誠²⁾, 浅井佳央里²⁾, 坂本勝美¹⁾, 平川雅和¹⁾, 本田 浩²⁾

Remote Radiation Planning Support System

Kazushige ATSUMI¹⁾, Katsumasa NAKAMURA²⁾, Satoshi YOSHIDOME¹⁾, Yoshiyuki SHIOYAMA³⁾,
Tomonari SASAKI²⁾, Saiji OHGA²⁾, Tadamasa YOSHITAKE³⁾, Makoto SHINOTO²⁾, Kaori ASAI²⁾,
Katsumi SAKAMOTO¹⁾, Masakazu HIRAKAWA¹⁾ and Hiroshi HONDA²⁾

¹⁾Department of Radiology, Kyushu University Beppu Hospital²⁾Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University³⁾Department of Heavy Particle Therapy and Radiation Oncology,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Abstract We constructed a remote radiation planning support system between Kyushu University Hospital (KUH) in Fukuoka and Kyushu University Beppu Hospital (KBH) in Oita. Between two institutions, radiology information system for radiotherapy division (RT-RIS) and radiation planning system (RTPS) were connected by Virtual Private Network (VPN). This system enables the radiation oncologists at KUH to perform radiotherapy planning for the patients at KBH. The detail of the remote radiation planning support system in our institutions is as follows: The radiation oncologist at KBH performs radiotherapy planning and the data of the patients are sent anonymously to the radiation oncologists at KUH. The radiation oncologists at KUH receive the patient's data, access to RTPS at KBH, verify or change the radiation planning at KBH; Radiation therapy is performed at KBH according to the confirmed plan by the radiation oncologists at KUH. Our remote radiation planning system is useful for providing radiation therapy with safety and accuracy.

Key words : Remote medicine, Remote radiology, Remote radiation planning

はじめに

日本の放射線治療の問題点として、高齢化に伴うがん患者の増加と放射線腫瘍医、医学物理士等のスタッフの不足が挙げられる。さらに、技術の進歩により、定位放射線治療、強度変調放射線治療、画像誘導放射線治療などの高精度放射線治療

が普及し、放射線治療そのものが高度で専門性の高い、複雑なものとなってきている。これらに対応する放射線腫瘍医の負担は、予想をはるかに超えて重いものとなっている。また、地域がん診療連携拠点病院や地方中核病院においては、高額な予算を使って高精度放射線治療機器を導入したにもかかわらず、放射線腫瘍医の適切な人的供給ができず、機器の性能を十分に発揮できていない施設も多く、非常勤医師による診療支援によってかろうじて治療を実施できている施設も少なくない。近い将来においては放射線治療専門医数の絶対的

Address for correspondence : Kazushige ATSUMI
Department of Radiology, Kyushu University Beppu Hospital,
4546 Tsurumihara Tsurumi Beppu Oita 874-0838, Japan
Phone : + 81-977-27-1600, Fax : + 81-977-27-1605
E-mail : kaatsumi@med.kyushu-u.ac.jp

な不足は解消される見込みは少なく、限られた人的資源の下で、放射線治療専門医の有効利用や作業効率の改善を迫られているのが現状である。

この問題を解決する一つの方法として、情報工学技術 (Information Technology, IT) を利用した遠隔放射線治療支援の導入が挙げられる。IT を利用した遠隔医療は、放射線画像診断¹⁾や病理診断の分野において広く実用化されており、放射線治療分野に関しても徐々に普及しつつある。遠隔放射線治療支援は、放射線腫瘍医が不足している施設に対し、放射線治療の品質向上とがん医療の均てん化に寄与しうる有用な方法のひとつであり、遠隔放射線治療支援を安全かつ高品質に運用することを目的として、平成 22 年に日本放射線腫瘍学会 (Japanese Society for Therapeutic Radiology and Oncology, JASTRO) より遠隔放射線治療計画支援ガイドライン²⁾が作成された。ガイドラインでは、遠隔放射線治療計画支援とは画像を主とした医療情報を電子化し、様々な通信技術を用いて異なる複数の施設間において医療情報を転送し、放射線治療計画を中心とする放射線治療の診療支援・評価・指導などを行うものと定義され、運用時に守るべき指針が示されている²⁾。また、平成 24 年 3 月に作成された「がん対策推進基本計画 (案)」では、放射線治療の推進として、「医療安全を担保した上で、情報技術を活用し、地域の医療機関との間で放射線療法に関する連携と役割分担を図る」とされており³⁾、今後ますます情報技術を活用した連携が重要になると考えられる。

九州大学病院 (福岡県福岡市, 以下, 本院) と九州大学病院別府病院 (大分県別府市, 以下, 別府病院) では、2011 年 4 月より、本院から別府病院に対する遠隔放射線治療支援システムを導入し、実用化されている。九州大学病院での概要を述べ、遠隔放射線治療支援の今後について論ずる。

方 法

別府病院 (約 100 床, 放射線治療年間新患者 150 例程度) においては、2012 年 4 月の時点で、常勤の放射線治療専門医 1 名 (放射線治療経験 7 年)、放射線治療担当技師 2 名で、放射線治療部門情報システム (治療 RIS; 横河医療ソリューションズ株式会社)、治療計画装置 (XiO; Elekta 社)、リニアック 1 台を用いて、放射線治療診療を行っ

ている。これに対し、本院は常勤放射線治療専門医 7 名 (放射線治療経験 5~20 年)、放射線治療担当技師 9 名 (うち 1 名は医学物理士) で、治療計画装置 8 台、リニアック 2 台、サイバーナイフ 1 台、高線量率腔内照射装置 1 台などにて、新患者 1000 例を超える症例の放射線治療を行っており、豊富な症例経験を有している。その経験を生かし、本院より別府病院への遠隔放射線治療支援を行っている。

今回構築した遠隔放射線治療支援システムでは、本院と別府病院の間でのセキュリティ確保のために VPN (Virtual Private Network) を介して、治療 RIS および治療計画装置を接続している (Fig. 1)。伝達する情報には、暗号化を施し、内容が判読できないようにしている。治療 RIS については、原則的に本院と同一のシステムを利用しているため、VPN にて接続することにより、ストレスなく本院から別府病院へアクセスできる。一方、本院での主たる治療計画装置 (Eclipse; Varian 社製) は別府病院と異なるため、別府病院と同一の機種 (XiO) 1 台を本院にも設置し、その端末同士を接続している。

治療 RIS、治療計画装置いずれも、本院端末より別府病院端末へのアクセスが可能で、治療のコンサルトがあった場合の情報の共有や治療計画の確認、実施が可能である。現在、このシステムを用いて、別府病院で放射線腫瘍医が行った治療計画の確認 (二重検証) や指導、難易度の高い症例における治療方針の検討などを、本院の放射線腫瘍医と連携して行っている。2011 年 4 月より 2012 年 2 月の間で、前立腺癌症例 19 例、肺癌に対する体幹部定位放射線治療 6 例に対して、治療計画装置の連携により、線量分布や処方線量、分割回数などの治療計画の確認、指導を行った。具体的には、①別府病院医師が患者診察、説明などを行い、治療計画 CT を撮像し、治療計画を行う、②匿名化した患者情報を別府病院より本院医師に電子メールなどで伝達する、③本院より別府病院の治療 RIS、治療計画端末にアクセスし、別府病院医師が行った治療計画の確認や修正を行う、④確認後の治療計画に基づき別府病院で放射線治療を行う、という流れで行っている。これにより、別府病院における放射線治療診療の品質や安全性の向上に寄与していると思われる。

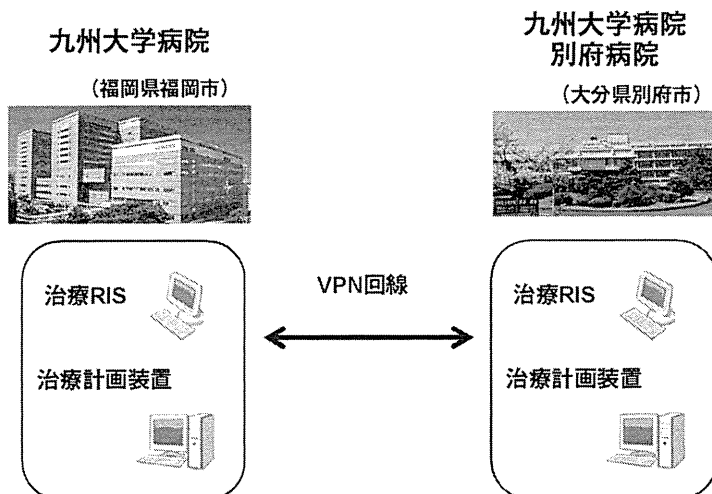


Fig. 1 Construction of a remote radiation support system between Kyushu University Hospital and Kyushu University Beppu Hospital. (Abbreviations : VPN, Virtual Private Network ; RIS, radiology Information System.)

現在の問題点としては、①別府病院で治療計画装置を使用している間は本院から治療計画装置にアクセスできないため、本院からのアクセスに時間的な制約があること、②本院と別府病院で同時に同じ画面を閲覧することができないため、インタラクティブな意思疎通が困難なことがあること、などが挙げられる。

平成24年4月より、本院および別府病院の病院間の連携として、テレビ会議システムによる連携を導入された。これにより、本院および別府病院間での症例検討やカンファレンスなどが可能となり、放射線腫瘍医を含むスタッフの情報交換、育成などに大きく貢献することが期待される。

考 察

近年、日本各地で遠隔放射線治療支援が広く導入されつつある。今回報告した当院での遠隔放射線治療支援は、常勤の放射線腫瘍医が勤務する施設に対する補助的な放射線治療支援であるが、遠隔放射線治療支援のもう一つの重要な役割として、常勤の放射線腫瘍医が不在の施設に対する放射線治療支援が挙げられる。平成19-20年 JASTRO 研究課題によって作成された遠隔放射線治療計画支援ガイドラインによれば、現在導入されている遠隔放射線治療支援はほとんどがこのような施設に対する支援であるとされている²⁾。特に基幹病

院と放射線腫瘍医不在の病院との距離が大きく離れていることの多い東北、北海道地方でこのようなシステムが発達している^{4)~6)8)}。常勤の放射線腫瘍医がいない施設に対する放射線治療支援の実践的な運用は、①提出された放射線治療計画書を元に、出張医師が患者の診察と治療に関する説明を行う、②治療計画 CT が撮像され、同データを元に、帰院した医師が派遣元の病院にて遠隔で治療計画を行う、③同計画を元に実際の照射が施行される、④出張医師が実際の照射記録を確認し、定期的に患者を診察する、という運用で行われている。

現在、北部九州の放射線治療施設で、常勤放射線腫瘍医不在の場合には、放射線腫瘍医が非常勤医師として各施設に週1、2回派遣され、限られた時間内で、放射線治療依頼を受けた患者の初回診察から患者の病状把握、治療の説明、治療計画、治療開始時の確認、治療開始後の定期的な診察まで、放射線治療に関するあらゆる診察を行っている場合が多い。今後、遠隔放射線治療支援システムを導入することにより、派遣先の病院での治療計画の時間を節約し、患者との対面で行う診察や治療の説明に時間を割くことが可能である。これにより、限られた数の放射線腫瘍医でも、カバー出来る放射線治療施設の増加に対応可能であろう。また、十分な放射線治療経験を持つが、新規導入

された治療計画装置の操作には習熟していない医師に対して、放射線治療計画を支援するといった新しい運用もあり得るかもしれない。

遠隔放射線治療支援の問題点として、設備投資や個人情報の管理などのセキュリティ面、正確な情報伝達、患者の診察や治療に関する説明等の重要性、実働時間に見合った診療報酬の評価など、いくつかの点が挙げられている。当院で使用しているネットワークは、医療情報システムの安全管理に関するガイドライン⁶⁾で、安全性は高いとされているVPNを用いたクローズドなネットワークであり、また、伝達する情報は暗号化されており、セキュリティ面での安全性は担保できているものと思われる。

今回用いた遠隔放射線治療支援システムでは、基幹病院および支援先病院の双方に同一の治療計画装置が必要であったが、Windowsベースで動く治療計画装置では、ネットワークのセキュリティを確保すれば、Remote Desktopにより安価に治療計画支援用ネットワークを構築できる⁸⁾⁹⁾。今後はこのようなコスト面にも十分配慮する必要がある。

平成24年3月に公開されたがん対策基本計画(案)では、放射線療法の推進として、「国や地方公共団体は、拠点病院をはじめとする入院医療機関などと、放射線療法の質を確保し、地域格差を是正し均てん化を図るとともに、人員不足を解消する取組に加えて、一部の疾患や強度変調放射線治療などの治療技術の地域での集約化を図る」とされている³⁾。また、「医療安全を担保した上で、情報技術を活用し、地域の医療機関との間で放射線療法に関する連携と役割分担を図る」ことが求められている。放射線腫瘍医数が十分ではない現状では、このような情報技術を活用し、遠隔放射線治療支援システムを構築することは、がん対策基本計画の方向性に合致し、地域の医療機関と基幹病院との連携を効率的に図ることができ、地域全体の放射線治療の診療のレベルアップに貢献し、放射線治療の品質と安全性の向上につながることを期待される。

しかし、遠隔放射線治療支援システムはあくまで治療計画の支援のみであり、定期的な放射線腫瘍医の診察は必須である。遠隔放射線治療計画支援ガイドラインには、「放射線治療期間中、放射線

腫瘍医が定期的に治療施設で患者を診察する必要がある」とされており、状態の変化があった場合には治療施設の主治医あるいは担当医が患者を診察する体制を整える必要がある。

結 語

当院における遠隔放射線治療支援システムの現状について報告した。遠隔放射線治療支援システムは、安全で高品質な放射線治療を提供するための有効な手段と思われる。

謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「がん医療の均てん化に資する放射線治療の推進及び品質管理に係る研究」から一部補助を受けて実施された。

参 考 文 献

- 1) 九州モデルの現状と将来展望(特集 遠隔画像診断) 中田肇, 羽賀靖, 本田浩. 映像情報 medical 40: 386-390, 2008.
- 2) 遠隔放射線治療計画支援ガイドライン 平成19-20年 JASTRO 研究課題「遠隔放射線治療計画支援の運用指針作成」研究班.
- 3) 第32回がん対策推進協議会資料, <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000023yyd.html>
- 4) 小川芳弘, 根本建二, 高井憲司, 坂谷内徹, 菅原俊幸, 奈良崎覚太郎, 神宮啓一, 宮地秀夫, 高井良尋, 山田章吾, 諭栄. Remote disk mount方式を用いた遠隔放射線治療システムの構築. 日本放射線腫瘍学会誌 18: 39-42, 2006.
- 5) 根本建二. 遠隔放射線治療支援システムの構築. 新医療 28: 99-102, 2001.
- 6) 根本建二. 遠隔放射線治療支援の現状と将来—遠隔放射線治療計画を中心に—インナービジョン 20: 104-109, 2005.
- 7) 医療情報システムの安全管理に関するガイドライン第4.1版 厚生労働省
- 8) 鈴木恵士郎, 青山英史, 影井兼司他. 遠隔放射線治療計画システムの開発, <http://www.noastec.jp/kinouindex/data2008/pdf/03/S05.pdf>
- 9) 馬場祐之, 富高悦司, 村上龍次, 水上直久, 森下昭治, 山下康行. Remort desktop を利用したリアルタイム遠隔放射線治療計画・支援システムの構築. 日本放射線腫瘍学会誌 16: 249-252, 2004-12-25.

(Received for publication May 23, 2012)

子宮頸癌に対するイメージベース小線源治療の展望

大野達也* 野田真永* 久保巨輝* 中川彰子* 渋谷 圭*
清原浩樹* 斎藤淳一* 鈴木義行* 中野隆史*

■ はじめに

子宮頸癌の局所制御を目指す場合、線量集中性に優れた小線源治療の役割は大きい¹⁾。子宮頸癌に対する腔内照射では、従来から正側2方向のX線撮影に基づく二次元治療計画が行われてきた。これに対し、MRIやCTなどを用いた三次元治療計画に基づき小線源治療を行うのが3D-Image-based brachytherapy (以下, 3D-IBBT) または3D-Image-guided brachytherapy (以下, 3D-IGBT) である。本稿では、MRIやCTを用いたIBBT/IGBTをレビューするとともに、子宮頸癌に対する小線源治療が二次元から三次元治療計画に移行することで治療の個別化がどのように進むのかについて、群馬大学の治療経験も交えて現状と展望を述べる。

① 通常の腔内照射

通常の腔内照射では、タンデムとオボイドを挿入した後、模擬線源を挿入した状態で直交するX線写真を撮影する。その写真から線源位置を読み込み、照射パラメータ(基準点や指示線量)の設定と治療計画装置による線量分布計算の後、本線源を用いた治療が行われる。この際の基準点としてはA点がいられ、「子宮頸癌取扱い規約」では「外子宮口か

ら子宮長軸方向に2cm上方で、長軸に直交する線上で2cm外側の点」と定義されている²⁾。本邦ではこれまで、子宮頸癌に対する腔内照射としては通常A点処方が行われ、その治療成績は早期では手術療法に匹敵し、手術非適応となる局所進行期でもおよそ半数の患者が5年生存することが示されている^{3) 4)}。また、ICRU38に示される膀胱や直腸の評価点についても、特に後者では評価点の線量が晩期有害事象の発生と相関があるとする報告が多い⁵⁾。

一方、腫瘍の大きさや形状は症例毎に異なり、同一症例のなかですら治療に伴い刻々と変化する。このような違いを考慮すると、画一の基準点(A点)で同じ指示線量を用いることが必ずしも妥当ではない場合があることは想像できる。従来の二次元の治療計画に対して、CTやMRIなどを用いた三次元治療計画に基づき小線源治療を行うのが3D-IBBT、または3D-IGBTである。

CTやMRIでは膀胱、直腸、S状結腸、小腸などの子宮周囲の臓器が描出されるため、これらの臓器に対する不必要な線量を減らすことにより、晩期障害を予防することが期待できる。さらに、MRIを用いた場合は、MRIが腫瘍の描出に優れることを利用して個々の腫瘍に応じた治療計画を立てることが可能である。

* T. Ohno, S. Noda, K. Kubo, A. Nakagawa, K. Shibuya, H. Kiyohara, J. Saitoh, Y. Suzuki, T. Nakano 群馬大学 放射線科

[索引用語: 子宮頸癌, イメージベース小線源治療]

表1 GYN GEC-ESTRO Recommendation

	Limited disease (tumor size < 4cm)	Advanced disease (tumor size > 4cm)
GTV	Gross tumor volume at time of brachytherapy * Macroscopic tumor extension detected by clinical examination and on MRI	Gross tumor volume at time of brachytherapy Macroscopic tumor extension detected by clinical examination and on MRI
HR-CTV (high risk CTV)	GTV + whole cervix	GTV + whole cervix + pathologic residual tissues (palpable indurations and /or residual grey zones in parametria, uterine corpus, vagina or rectum and bladder on MRI, taking into account tumor spread at diagnosis)
IR-CTV (intermediate risk CTV)	HR-CTV + 5-15mm safety margin (AP = 5mm and limited by bladder and rectum, CC = 10mm, Lateral = 10mm)	HR-CTV + 5-15mm safety margin (AP = 5mm and limited by bladder and rectum, CC = 10mm, Lateral = at least 10mm **)

* : 原著には, GTV_{BT} (腔内照射時の GTV) は GTV_D (診断時の GTV) と同一とある。

** : 少なくとも治療開始時に進展していた範囲を含める。

② MRI-based brachytherapy

まず, MRI を用いた IGBT を精力的に研究している GYN GEC-ESTRO Working Group の取り組みを紹介する。この研究組織は 2000 年に設立され, 子宮頸癌の小線源治療に対して MR 像を用いた 3D 治療計画の Recommendation を報告している^{6) 7)}。ターゲット設定の要点を表 1 にまとめる。

1) DVH パラメータと治療成績

HR-CTV を用いた場合の治療の標準化の研究は, まだ始まったばかりである。これまでは, HR-CTV の臨床的有用性について, 単施設からの報告が散見されるにすぎない。最も症例数の多いウィーン大学からは, 子宮頸癌 141 名中, 局所再発をきたしたのは 18 名で, HR-CTV の D90 と D100 が局所再発にかかわる重要な DVH パラメータであったと報告されている⁸⁾。全症例では, HR-CTV の D90 が 87Gy EQD2 (全骨盤照射と腔内照射の HR-CTV の D90 線量の和を LQ モデルを用いて 2Gy/fr の生物効果等価線量として換算) 以上では 4% の局所再発率であったのに対して, 87Gy EQD2 未満では 20% であった。これを, 診断時と腔内照射開始時のいずれも腫瘍径が 5cm を超えていた 31 名に限ると, HR-CTV の D90 が 87Gy EQD2 未満では 46% に局所再発が認められた。

以上から, HR-CTV の D90 には線量依存がみられ, 腫瘍径が 5cm を超える場合には少なくとも 87Gy EQD2 が必要であると考えられた。Pötter ら⁹⁾ によりアップデートされた 156 名 (観察期間中央値は 42 カ月) の 3 年局所制御率は 95% であり, 因子別にみても腫瘍径 > 5cm で 92%, III B 期でも 86% と進行例でも優れていた。また, 3 年全生存率は 68% であり, グレード 3 以上の晩期有害反応は 11 名 (直腸 5 名, 膀胱 3 名, 膣 2 名) であった。現時点での DVH パラメータの線量指標は, HR-CTV の D90 > 85Gy EQD2, 直腸・S 状結腸の D2cc < 70Gy EQD2, 膀胱の D2cc < 90Gy EQD2 となっている。現在は, 多施設共同臨床試験 EMBRACE が進行中である。

なお, ウィーン大学の治療法は中央遮蔽のない骨盤部外照射 40 ~ 50Gy と小線源治療 7Gy (A 点) を 4 回処方する IGBT であり, 本邦の標準的な治療スケジュールに比べて線量が高い。また, 用いるアプリケータも本邦ではほとんど用いられていないリングアプリケータである点には注意を要する。

2) 医師による contouring の違い

GYN GEC-ESTRO Recommendation では, Advanced disease すなわち局所進行癌の場合, 子宮頸部に加えて頸部外の腫瘍の広がり (触知可能で病理学的に腫瘍が残存していると考えられる傍子宮結合織部分, かつまたは, T2 強調 MR 像で高信

号を示さないが腫瘍が残存していると考えられる部分 = 「グレーゾーン」) も HR-CTV に含めるとされている。よって、内診所見と MRI に基づく画像所見の両者が HR-CTV には反映される。

Dimopoulos らは、この GYN GEC-ESTRO Recommendation に従って作成されたターゲットが、contouring を行う医師間でどのくらい異なっていたかについて報告している¹⁰⁾。子宮頸癌 19 名を対象に、施設の異なる 2 名の放射線腫瘍医が腔内照射時の MR 像上に GTV, HR-CTV, IR-CTV の contouring を行ったところ、GTV の違いをもたらす最大の要因は、マニュアルで画像表示を変化させることによる腫瘍のみえ方であり、特に GTV 尾側の contouring の違いが大きかった。HR-CTV では、特に腔や傍子宮結合織への腫瘍進展に対する内診所見の情報が必要な差をもたらしていた。また、MRI の画像診断の解釈の違いにより、HR-CTV 頭側の contouring にも違いがみられた。

腔内照射では急峻な線量分布を呈するため、HR-CTV の違いは時に D90 の線量として大きな相違をもたらす可能性がある。特に、腔や傍子宮結合織の腫瘍進展に対する contouring はアプリケーションから遠ざかる方向となるため、HR-CTV の D90 線量への影響は大きいと考えられる。つまり、腔や傍子宮結合織の腫瘍進展が問題となる局所進行癌の臨床的所見を正しくとらえることが、適切な HR-CTV の contouring には欠かせないと言えよう。

③ CT-based brachytherapy

MRI が単純 CT に比べて腫瘍の描出に優れているのは確かであるが、現実的に本邦では MRI のマシンタイムを腔内照射のために複数回確保することは困難な場合が多いであろう。一方、撮影時間が短いことや治療計画 CT などが利用可能となったことにより、CT-based brachytherapy を行う施設は増えつつある。米国 American Brachytherapy Society (ABS) が行った 2007 年の調査では、回答者 133 名中、73 名 (55%) は CT-based brachytherapy を行い、MRI を用いているのはわずかに 3 名 (2%) に過ぎなかった¹¹⁾。

1) CT-based brachytherapy における CTV の設定

Shin らは¹²⁾、子宮頸癌 30 名を対象に CTV に基づく線量処方と A 点に基づく線量処方の治療計画を比較して、標的カバーやリスク臓器の過大な線量を避ける点において前者が優れていると報告した。ここでは、内診所見や治療開始前の MRI を参照しながら、腔内照射時の CT 画像で認められた明らかな残存腫瘍を GTV とした。さらに、この GTV に対して通常は 1cm のマージンを付加した CTV を、治療前に傍子宮結合織への浸潤が認められた場合は 2cm のマージンを付加して CTV とした。

Tan らは¹³⁾、子宮頸癌 28 名に対して CT-based brachytherapy を行い、3 年原病生存率 81%、3 年骨盤内制御率 96% と優れた治療成績を報告した。彼らは、麻酔下の内診で触知された腫瘍を考慮して、CT 上の子宮頸部、子宮体部、直腸、膀胱、S 状結腸、小腸を contouring した。子宮頸部および頸部外の腫瘍進展をターゲットとしている点では、概念的に GYN GEC-ESTRO Recommendation の HR-CTV に相当している。

Viswanathan らは¹⁴⁾、GEC-ESTRO Recommendation に対比するように CT-based brachytherapy の HR-CTV, IR-CTV を開発し、MRI-based brachytherapy の HR-CTV, IR-CTV と比較した。その結果、HR-CTV, IR-CTV の D90 は MRI の場合に比べて有意に小さく、側方の contouring が広いことが主たる要因であった。彼らのガイドラインでは、病期別に HR-CTV, IR-CTV の contouring 範囲が記載されており、例えば、II B 期では傍子宮結合織の浸潤を内外側に 2 分し、内側 2 分の 1 の浸潤では頸部から 2cm 以内の「butterfly-shaped structure」として contouring するようになっている。

以上のように、CT を用いた場合の CTV 設定には複数例の報告があり、本邦でも外部照射と同様^{15) 16)} 従来の指標を吟味した上での確立が待望される。

2) 群馬大学の In room CT-based brachytherapy における contouring

我々は、GYN GEC-ESTRO Recommendation の HR-CTV に準じた CTV を、腔内照射直前の MRI を参照しながら、アプリケーション挿入状態で撮影された CT 画像上に contouring している (図 1)。当

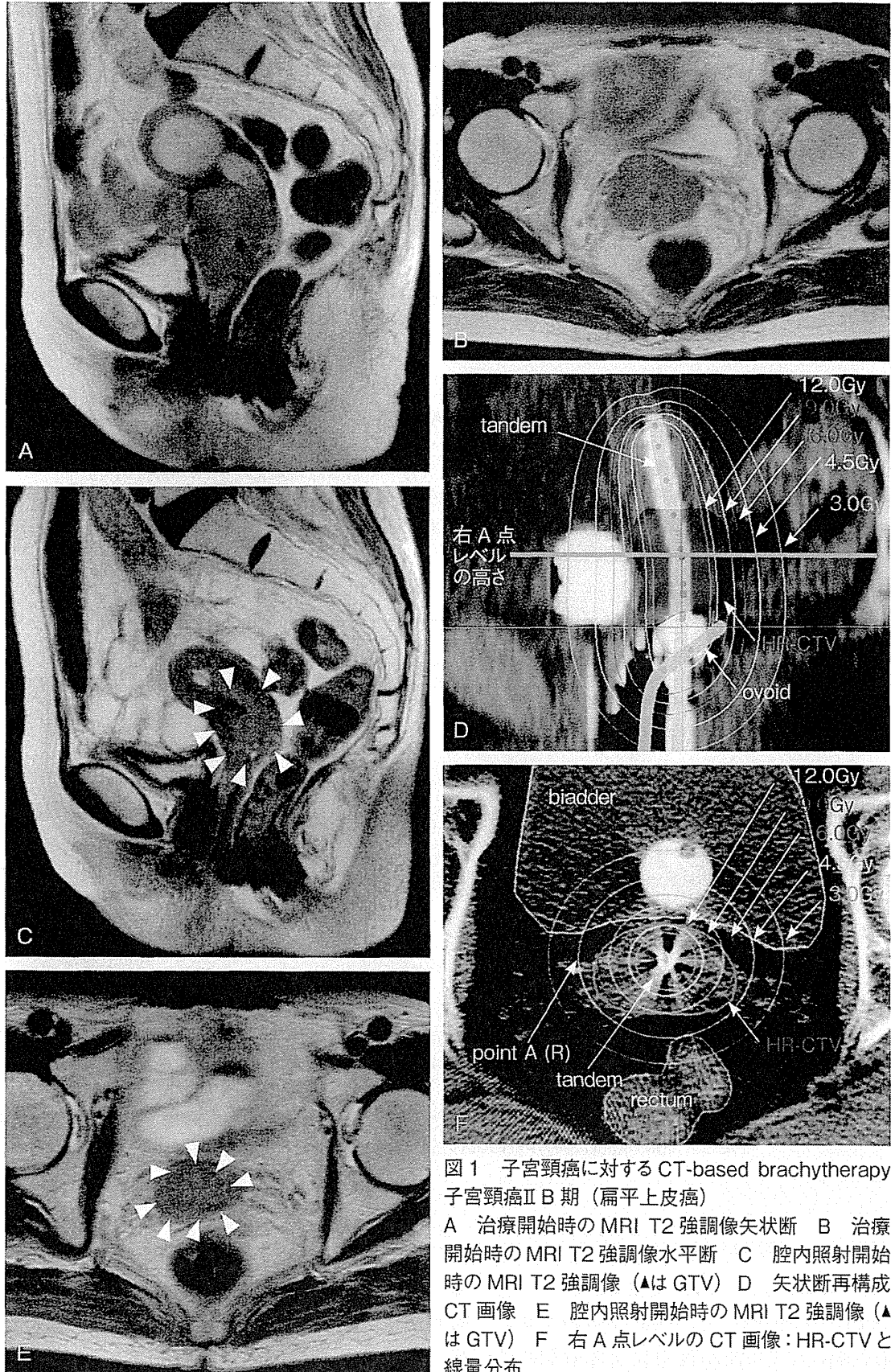


図1 子宮頸癌に対するCT-based brachytherapy
 子宮頸癌II B期(扁平上皮癌)
 A 治療開始時のMRI T2強調像矢状断 B 治療開始時のMRI T2強調像水平断 C 腔内照射開始時のMRI T2強調像(▲はGTV) D 矢状断再構成CT画像 E 腔内照射開始時のMRI T2強調像(▲はGTV) F 右A点レベルのCT画像:HR-CTVと線量分布

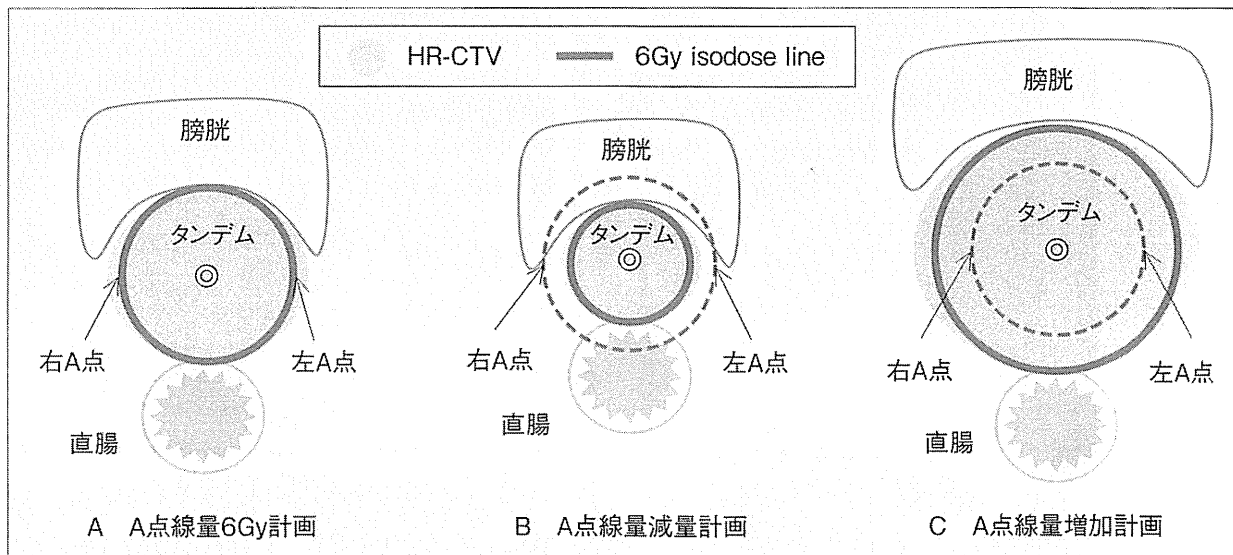


図2 群馬大学の子宮頸癌に対する小線源治療方針(1): A点線量の変更

A点線量を6Gyとして治療計画を作成後、線量分布をみてからHR-CTVにあわせてA点線量を増減するか、あらかじめA点以外の基準点をHR-CTVの辺縁に設定し、その基準点に6Gy処方する方法を用いている。この際、A点線量も記録する。

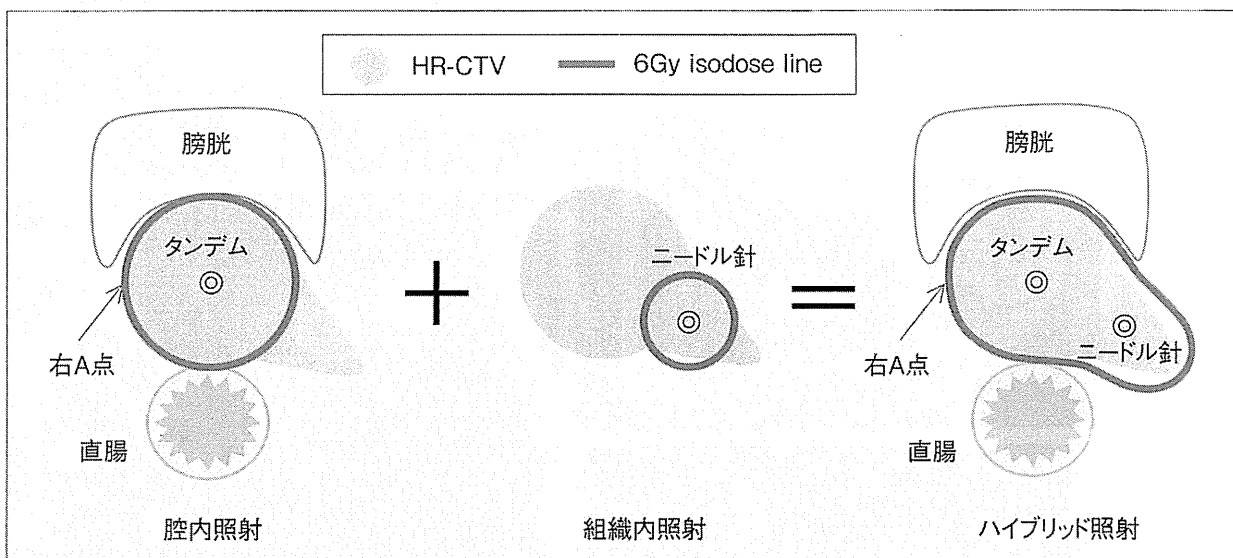


図3 群馬大学の子宮頸癌に対する小線源治療方針(2): ハイブリッド小線源治療

腫瘍がBulkyかつ不整の場合、腔内照射用アプリケータを用いた単なるA点線量の増加ではリスク臓器の線量も増加させてしまうため、不足分を組織内照射用のニードル針の追加によって補う。

施設では、小線源治療室内に設置された自走式CTを用いることにより、同一寝台でアプリケータの挿入と抜去、X線撮影、CT撮影が可能である。局所進行癌に対する同時併用化学放射線療法が行われた場合、腔内照射開始時までには腫瘍が著しく縮小している場合もあるが、GTVやグレーゾーンの把握

握、HR-CTVのcontouringには、腔内照射直近のMRIを参照することが大変有用と考えている。特に、子宮軸に対する頭尾方向の腫瘍進展範囲の同定には、MRI矢状断画像とCTの矢状断再構成画像を対比させるとよい。通常は、子宮軸が前後左右に傾いていることが多く、CTの水平断画像のみで

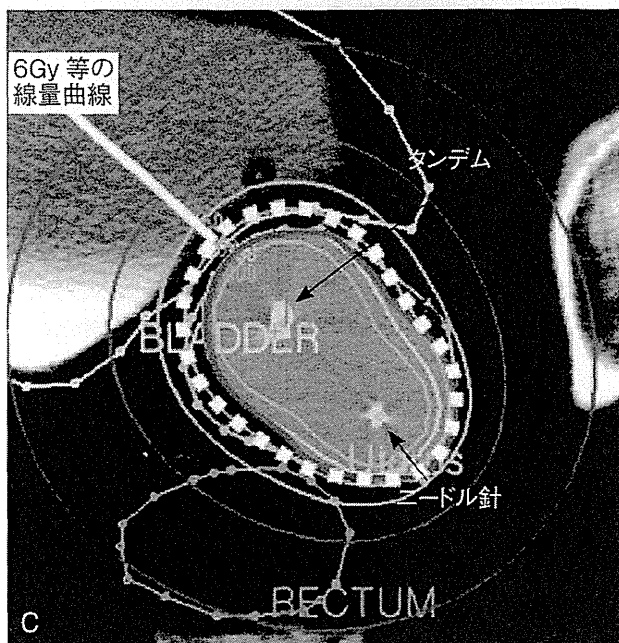
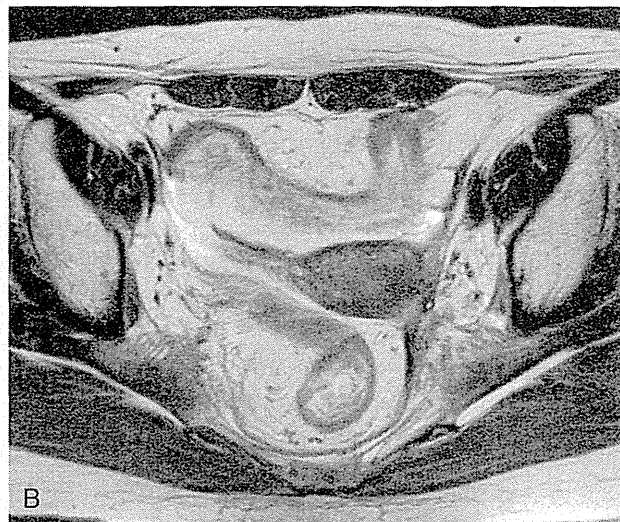
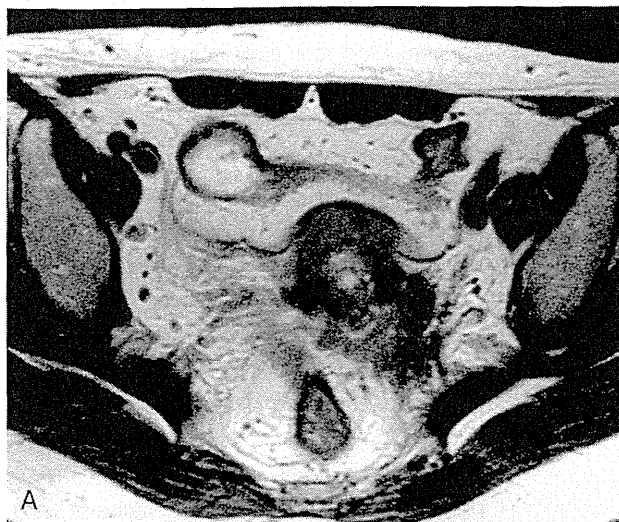


図4 子宮頸癌に対するハイブリッド小線源治療の1例
子宮頸癌ⅢB期（扁平上皮癌）

A 治療開始時のMRI T2強調像水平断 左骨盤壁への高度な浸潤が認められた。B 治療後30カ月後のMRI T2強調像水平断 腫瘍は制御されている。C 小線源治療の線量分布図 タンデムとオボイド挿入後、組織内照射用のニードル針を1本刺入し、HR-CTV（白色）を囲むように6Gy（白点線）の等線量曲線を作成した。HR-CTV D90は6.1Gy、直腸のD2ccは5.2Gyであった。

contouringすると、不必要に体部側を広げてしまうこともあるので注意する。また、CTではHR-CTVの側方をMRIに比べて過大評価する可能性があるので注意する¹⁴⁾。繰り返しになるが、腔や子宮傍結合織の腫瘍進展も内診所見として把握することが重要である。

3) 線量指標の確立と症例の個別化に向けて

三次元治療計画では具体的にどのような治療の個別化が可能となるのであろうか。そのためには、まず腫瘍制御に必要な線量指標と晩期有害事象に対する線量制約が必要である。前述のように、本邦と欧米では治療スケジュールに相違があるため、本邦の

治療スケジュールを考慮してDHVパラメータと腫瘍制御や晩期障害の関連について解析する必要がある。

放医研の子宮頸癌におけるDVH解析によれば、局所制御群に比べ、局所再発群では24Gy/4frに満たない腫瘍容積が有意に大きかった。我々はこの結果に基づき、6Gyの等線量曲線でHR-CTVを囲むことを基本的な考え方とし¹⁷⁾、腔内照射のHR-CTVのD90が5.5～5.8Gy以上となることを目標にしている。

放医研のKatoらの報告では、3年直腸出血出現率（Gr1以上）はD2ccが70～79Gy EQD2群では40%、60～69Gy EQD2群では30%、50～59Gy

EQD2 群では 11%と線量依存性の傾向が認められた¹⁸⁾。また、大阪大学の Isohashi らの報告によると、D2cc が 71Gy EQD2 以上の群では晩期直腸出血 (Gr1 以上) が 44%であったのに対して、71Gy EQD2 未満では 15%と有意に低かった¹⁹⁾。例えば、1 回あたりの直腸の D2cc 線量が 6.0Gy の場合、全骨盤照射 20 ~ 30Gy との総線量は 63 ~ 73Gy EQD2 に相当することから、直腸の D2cc を 6.0Gy とすることは、一つの目安になると考えられる。

我々は、上記の線量を指標として治療計画の個別化を図っている。例えば、萎縮した小さな子宮に発生した子宮頸癌では、A 点線量を減らすことにより直腸線量を減らしながら腫瘍制御の最低線量 (HR-CTV の D90 が 5.5 ~ 5.8Gy) は維持し、逆に、大きな腫瘍では直腸の耐容線量範囲内 (直腸の D2cc を 6.0Gy) で A 点線量を増加させ、腫瘍に対する治療強度を高めている (図 2)。また、腫瘍が bulky で不整な場合、単なる A 点線量の増加では近接するリスク臓器の線量も増加させてしまうため、不足分を組織内照射用のニードル針の追加によって補うハイブリッド小線源治療を開発した (図 3, 4)²⁰⁾。上記の線量指標は、本邦の標準的治療スケジュールが行われた際に得られた臨床データからのフィードバックという点でその意義は大きい。一方、単施設からの限られたデータであり、より長期の観察が必要な点ではいまだ十分とはいえない。今後、多施設でのより長期的な検証が必要であろう。

文 献

- 1) Nakano T et al : Current advancement in radiation therapy for uterine cervical cancer. J Radiat Res 51 : 1-8, 2010
- 2) 日本産科婦人科学会ほか編 : 子宮頸癌取扱い規約 改訂第 2 版 . 金原出版, 東京, 1997
- 3) Toita T et al : Prospective multi-institutional study of definitive radiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with nonbulky (< 4-cm) stage I and II uterine cervical cancer (JAROG0401/JROSG04-2). Int J Radiat Oncol Biol Phys 82 : e49-56, 2012
- 4) Nakano T et al : Long-term results of high-dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Cancer 103 : 92-101, 2005

- 5) Noda SE et al : Late rectal complications evaluated by computed tomography-based dose calculations in patients with cervical carcinoma undergoing high-dose-rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69 : 118-124, 2007
- 6) Haie-Meder C et al : Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I) : concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Radiother Oncol 74 : 235-245, 2005
- 7) Pötter R et al : Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II) : concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. Radiother Oncol 78 : 67-77, 2006
- 8) Dimopoulos JC et al : Dose-volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image-guided cervical cancer brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75 : 56-63, 2009
- 9) Pötter R et al : Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. Radiother Oncol 100 : 116-123, 2011
- 10) Dimopoulos JCA et al : Inter-observer comparison of target delineation for MRI-assisted cervical cancer brachytherapy : application of the GYN GEC-ESTRO recommendations. Radiother Oncol 91 : 166-172, 2009
- 11) Viswanathan AN, Erickson BA : Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy : a survey of the American Brachytherapy Society. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76 : 104-109, 2010
- 12) Shin KH et al : CT-guided intracavitary radiotherapy for cervical cancer : Comparison of conventional point A plan with clinical target volume-based three-dimensional plan using dose-volume parameters. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64 : 197-204, 2006
- 13) Tan LT et al : Clinical impact of computed tomography-based image-guided brachytherapy for cervix cancer using the tandem-ring applicator and the Addenbrooke's experience. Clinical Oncology 21 : 175-182, 2009
- 14) Viswanathan AN et al : Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring

- in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68 : 491-498, 2007
- 15) Toita T et al: A Consensus-based guideline defining the clinical target volume for pelvic lymph nodes in external beam radiotherapy for uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 40 : 456-463, 2010
- 16) Toita T et al: A Consensus-based guideline defining clinical target volume for primary disease in external beam radiotherapy for intact uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 41 : 1119-1126, 2011
- 17) Terahara A et al: Dose-volume histogram analysis of high dose rate intracavitary brachytherapy for uterine cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35 : 549-554, 1996
- 18) Kato S et al: CT-based 3D dose-volume parameter of the rectum and late rectal complication in patients with cervical cancer treated with high-dose-rate interacavitary brachytherapy. *J Radiat Res* 51 : 215-221, 2010
- 19) Isohashi F et al: Rectal dose and source strength of the high-dose-rate iridium-192 both affect late rectal bleeding after intracavitary radiation therapy for uterine cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol*

Biol Phys 77 : 758-764, 2010

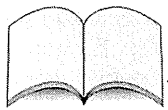
- 20) Wakatsuki M et al: Intracavitary combined with CT-guided interstitial brachytherapy for locally advanced uterine cervical cancer: introduction of the technique and a case presentation. *J Radiat Res* 52 : 54-58, 2011

Summary

Image-based brachytherapy for uterine cervical cancer

CT-based and MRI-based treatment planning in brachytherapy has been implemented since the GEC-ESTRO gynecology working group published recommendations. Individualized 3D image-based treatment planning has an advantage in optimizing dose to the clinical target volume (CTV) as well as sparing dose to the adjacent critical organs. In Japan, impact of the dose volume parameter of image-based brachytherapy on clinical outcome should be investigated originally because radiotherapy schedule used in the published reports was different from Japanese one.

Tatsuya Ohno et al
Department of Radiation Oncology
Gunma University



外国文献紹介

骨粗鬆症で椎体の圧迫骨折を生じた患者に対して椎体内クレフトの形成を評価する目的で椎体形成術前に実施したダイナミック造影 MRI 検査について

Lin WC et al: Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for evaluating intraosseous cleft formation in patients with osteoporotic vertebral compression fractures before vertebroplasty. *Spine* 36 : 1244-1250, 2011

筆者らは、骨粗鬆症で椎体の圧迫骨折を生じた患者 40 例に対して、ダイナミック造影 MRI 検査を施行し、椎体の評価を行なった。その結果、29 例 (72%) で椎体内にクレフトの形成がみられた。筆者らは、ピーク増強率 (PER) というパラメータを用いたが、多重ロジスティック回帰分析の結果から、低 PER と椎体内クレフトの存在との間には強い関連性があることが示唆された。そして、骨粗鬆症で椎体の圧迫骨折を生じた症例では、ダイナミック造影 MRI 検査でみられる骨髄の血流低下と椎体内のクレフト形成の間に関連性があると考えられると述べている。

瀬戸一彦

A Consensus-based Guideline Defining Clinical Target Volume for Primary Disease in External Beam Radiotherapy for Intact Uterine Cervical Cancer

Takafumi Toita^{1,*}, Tatsuya Ohno², Yuko Kaneyasu³, Tomoyasu Kato⁴, Takashi Uno⁵, Kazuo Hatano⁶, Yoshiki Norihisa⁷, Takahiro Kasamatsu⁴, Takeshi Kodaira⁸, Ryoichi Yoshimura^{9,10}, Satoshi Ishikura¹¹ and Masahiro Hiraoka⁷ for the JCOG Radiation Therapy Study Group

¹Department of Radiology, Graduate School of Medical Science, University of the Ryukyus, Okinawa, ²Gunma University Heavy Ion Medical Center, Gunma University, Maebashi, ³Department of Radiation Oncology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, ⁴Division of Gynecology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, ⁵Department of Radiology, Graduate School of Medicine, Chiba University, ⁶Division of Radiation Oncology, Chiba Cancer Center, Chiba, ⁷Department of Radiation Oncology and Image-applied Therapy, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, ⁸Department of Radiation Oncology, Aichi Cancer Center, Nagoya, ⁹Department of Radiology, Tokyo Medical and Dental University, ¹⁰Department of Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, and ¹¹Department of Radiology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

*For reprints and all correspondence: Takafumi Toita, Department of Radiology, Graduate School of Medical Science, University of the Ryukyus, 207 Uehara, Nishihara-cho, Okinawa 903-0215, Japan.
E-mail: b983255@med.u-ryukyu.ac.jp

Received April 25, 2011; accepted June 9, 2011

Objective: To develop a consensus-based guideline to define clinical target volume for primary disease (clinical target volume primary) in external beam radiotherapy for intact uterine cervical cancer.

Methods: The working subgroup of the JCOG Radiation Therapy Study Group began developing a guideline for primary clinical target volume in November 2009. The group consisted of 10 radiation oncologists and 2 gynecologic oncologists. The process started with comparing the contouring on computed tomographic images of actual cervical cancer cases among the members. This was followed by a comprehensive literature review that included primary research articles and textbooks as well as information on surgical procedures. Extensive discussion occurred in face-to-face meetings (three occasions) and frequent e-mail communications until a consensus was reached.

Results: The working subgroup reached a consensus on the definition for the clinical target volume primary. The clinical target volume primary consists of the gross tumor volume, uterine cervix, uterine corpus, parametrium, vagina and ovaries. Definitions for these component structures were determined. Anatomical boundaries in all directions were defined for the parametrium. Examples delineating these boundaries were prepared for the posterior border of the parametrium for various clinical situations (i.e. central tumor bulk, degree of parametrial involvement).

Conclusions: A consensus-based guideline defining the clinical target volume primary was developed for external beam radiotherapy for intact uterine cervical cancer. This guideline will serve as a template for radiotherapy protocols in future clinical trials. It may also be used in actual clinical practice in the setting of highly precise external beam radiotherapy, including intensity-modulated radiotherapy.

Key words: cervical cancer – radiation therapy – clinical target volume – contouring

INTRODUCTION

Standard radiotherapy for cervical cancer patients consists of external beam whole pelvic radiotherapy (EBRT) and intracavitary brachytherapy (1). Recently, treatment planning for both modalities has been shifting away from conventional two-dimensional planning to volume-based three-dimensional (3D) planning (2,3). Three-dimensional planning should achieve appropriate target coverage within sufficient doses and effective sparing of organs at risk (OARs). Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) is the most promising 3D EBRT method, and its use has been increasing in actual clinical practice in the USA (4) and other countries. Several investigators reported promising treatment results in terms of reduced toxicity for patients with uterine cervical cancer (5–7). In Japan, IMRT has been covered by the public insurance system since April 2010 for all cancer patients. Therefore, as is now the case for other solid malignancies, the use of IMRT should be promoted for cervical cancer patients. To correctly deliver IMRT, an accurate and reproducible contouring of the clinical target volume (CTV) is primarily important and essential. There is, however, a degree of uncertainty in the delineation of the CTV (8). To achieve consistent CTV delineations, which minimize unexpected variation, consensus guidelines have been published for the pelvic lymph node CTV (9–11). A working subgroup for developing a consensus-based guideline on the CTV for cervical cancer was organized within the Radiation Therapy Study Group (RTSG) of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) in July 2008. The subgroup has already published a guideline on pelvic node CTV (12). More recently, the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) in the USA published guidelines regarding primary tumor CTV (CTV primary) for intact uterine cervical cancer (13). We have also conducted a study to establish a CTV primary guideline to perform appropriate contouring of the CTV primary in actual clinical practice as well as in the setting of clinical trials with IMRT. This paper describes the process used to develop the guideline, as well as examples of CTV delineation schemes.

PATIENTS AND METHODS

The working subgroup, which was formed to establish a consensus-based guideline on the CTV for EBRT in cervical cancer, started working on the CTV for primary lesions (CTV primary) in November 2009. In addition to the original seven members, five members consisting of three radiation oncologists and two gynecologic oncologists joined the committee. The members had three face-to-face meetings and extensive discussions via e-mail throughout the working process.

In the first meeting, a brainstorming discussion was held with review of the CTV definitions of image-guided intracavitary brachytherapy (IGBT) for cervical cancer (14–16), and the CTV primaries of other disease sites, e.g. head and neck, and prostate (17). After this meeting, electronic copies of computed tomographic (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) images of two actual patients were distributed to the members. Each member then independently made his or her own CTV primary delineations on the CT images. The contoured images were then reviewed in the second meeting. Some areas of discrepancy were observed in the CTV primary delineations (Fig. 1a and b). Following extensive discussion to reach consensus, drafts of the definitions of structures composing the CTV primary and actual figures were prepared by a principal investigator (T.T.) referring to the RTOG guidelines (13). These were presented and reviewed at the JCOG RTSG meeting in November 2010. These were then refined further through additional e-mail discussions. A consensus among the working group members was nearly reached in the third meeting. Any remaining discrepancies were addressed through subsequent e-mail discussions. A final version of the consensus-based guideline on the CTV primary was established in February 2011.

RESULTS

COMPONENTS FOR THE CTV PRIMARY

The CTV primary consists of the gross tumor volume of the primary tumor (GTV primary), uterine cervix, uterine corpus, parametrium, vagina and ovaries.

DEFINITIONS FOR EACH COMPONENT STRUCTURE OF THE CTV PRIMARY

GTV PRIMARY

The GTV primary includes gross disease visible on an MRI T2-weighted image (T2WI) and lesions detected by clinical examinations.

UTERINE CERVIX

The entire cervix, if not already included within the GTV contour, is to be contoured (13). The cranial margin is defined at the level at which the uterine arteries enter the uterus (same level of the superior border of the parametrium CTV).

UTERINE CORPUS

No CTV margin should be added to the visualized corpus on CT images, even for cases in which the tumor has significant corpus invasion. This decision was based on the fact that the majority of the uterine corpus is suspended within the pelvic cavity without surrounding the connective tissue.

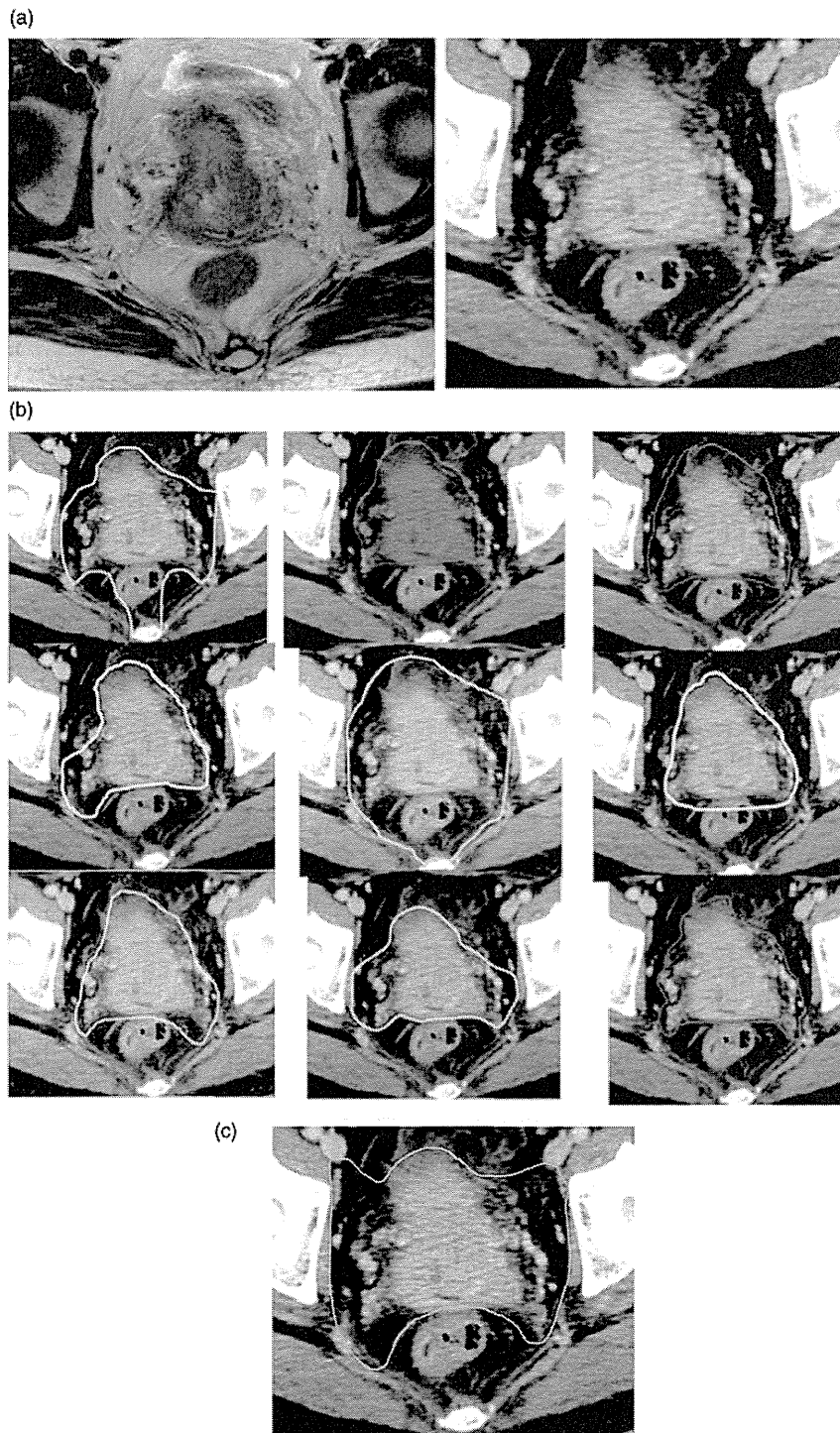


Figure 1. (a) Magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomographic (CT) slices of a FIGO Stage IIIB cervical cancer patient who demonstrated bilateral parametrial invasion with nodular fixation to the right pelvic wall on pelvic exam. Clinical information for this patient was also distributed to the nine working group members along with the CT and MRI images. (b) CT images with the primary clinical target volume (CTV) contouring drawn by the working group members, which reveal substantial contouring variations among the members. (c) The same CT image with the primary CTV contouring following the present guideline.

Table 1. Anatomical boundaries of clinical target volume for parametrium

Margin	Structures
Cranial	Isthmus of uterus (=level where uterine artery drains into) *Contouring would stop at the level where bowel loops are seen
Caudal	Medial boarder of levator ani (Fig. 5)
Anterior	Posterior boarder of bladder or posterior boarder of external iliac vessels
Posterior	Anterior part (semicircular) of mesorectal fascia *In case with bulky central tumor or significant parametrial invasion, some modification would be considered (Figs 3 and 4)
Lateral	Medial edge of internal obturator muscle, piriformis muscle, coccygeus muscle and ischial ramus

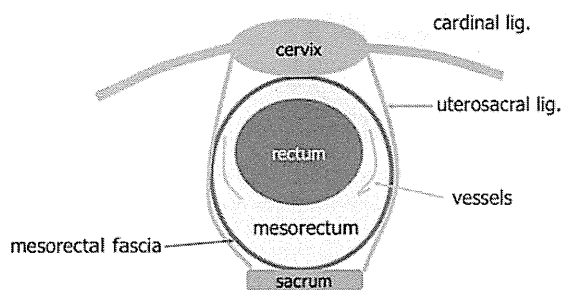


Figure 2. An illustration of the anatomical components around the cervix with reference to the parametrium.

The broad ligaments, round ligaments and ovarian ligaments do not need to be included.

Consensus was not reached regarding feasibility of excluding some portions of the uterine corpus (e.g. fundus) from the CTV primary in selected cases (i.e. non-bulky Stage I or II cases who may be candidates for radical trachelectomy).

PARAMETRIUM

Adipose tissues between the cervix and pelvic wall are included as well as visible linear structures that run laterally (e.g. vessels, nerves and fibrous structures).

Overlapping between the nodal CTV and the parametrium CTV is feasible (13).

Boundary structures of the parametrium CTV for each direction are listed in Table 1. Figure 2 shows a scheme of anatomical components around the cervix with reference to the parametrium. Figures 3a and 4a show a scheme and actual delineation for the posterior border of the parametrium, respectively. Some variations are prepared as determined by the central tumor bulk or parametrial involvement status for the posterior boundary of the parametrium CTV (Figs 3 and 4). The CTV margin could be increased in the posterior direction into the perirectum (Figs 3b and 4b) and/or along the uterosacral ligaments (Figs 3c and d, and 4c and

d). Figure 5 shows the primary CTV contouring at the level of the levator ani.

VAGINA

Paravaginal tissue would be included as well as the vaginal wall. The caudal level should be individually determined based on the findings of both the MRI and clinical examinations. Arrangements of the caudal level according to the status of vaginal invasion are stated as per the RTOG guidelines (13):

- Minimal or no vaginal extension: upper half of the vagina
- Upper vaginal involvement: upper two-thirds of the vagina
- Extensive vaginal involvement: entire vagina

OVARY

Ovaries visible on the CT/MRI would be included. A consensus was not reached regarding the possibility of excluding the ovaries in selected cases (i.e. non-bulky Stage I or II cases with squamous cell carcinoma).

AN EXAMPLE OF THE CTV PRIMARY DELINEATION (FIG. 1c)

Figure 1c shows an example of the CTV primary delineation in accordance with the definition developed (on the same slice used in the previous comparison test).

DISCUSSION

The working subgroup developed a consensus-based guideline for the delineation of the CTV primary for EBRT in patients with intact uterine cervical cancer. The guideline describes the anatomical components to be included in the CTV primary, as well as the definitions for each component. Examples of CTV delineation are also included.

The guideline states that the CTV primary consists of the GTV primary, uterine cervix, uterine corpus, parametrium, vagina and ovaries. This concept seems to be almost the same with surgical treatment: radical hysterectomy, which is a standard surgical procedure for invasive cervical cancer, also includes resection of these structures.

Anatomically, the uterine corpus is concealed within the broad ligament and suspended in the pelvis. This means that no surrounding connective tissues are visible around the corpus on CT or MRI. Therefore, the guideline states that no margin should be added to the visualized corpus for the CTV. We also reached a consensus that the fallopian tubes and round ligaments would not be included in the CTV, in agreement with the RTOG guidelines (13).

The most challenging issue was delineating the parametrium and defining its anatomical boundaries on CT. This difficulty was caused by the limited information of diagnostic radiology to illustrate the relationship between transverse images and the actual parametrial anatomy. In our preliminary comparison of each member's CTV contouring,

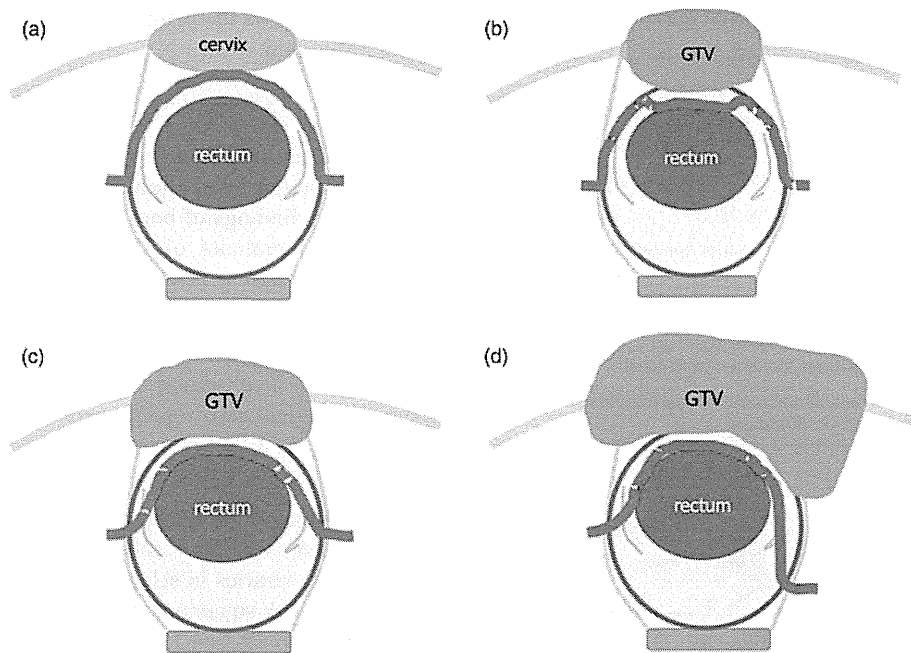


Figure 3. Stage-specific delineation schemes for the posterior border of the parametrium (solid red line). (a) Non-bulky early-stage (IB1 or IIA1) disease. (b) Bulky early-stage (IB2 or IIA2) disease. (c) Stage IIB disease (slight parametrial involvement). (d) Stage IIIB disease (massive parametrial involvement).

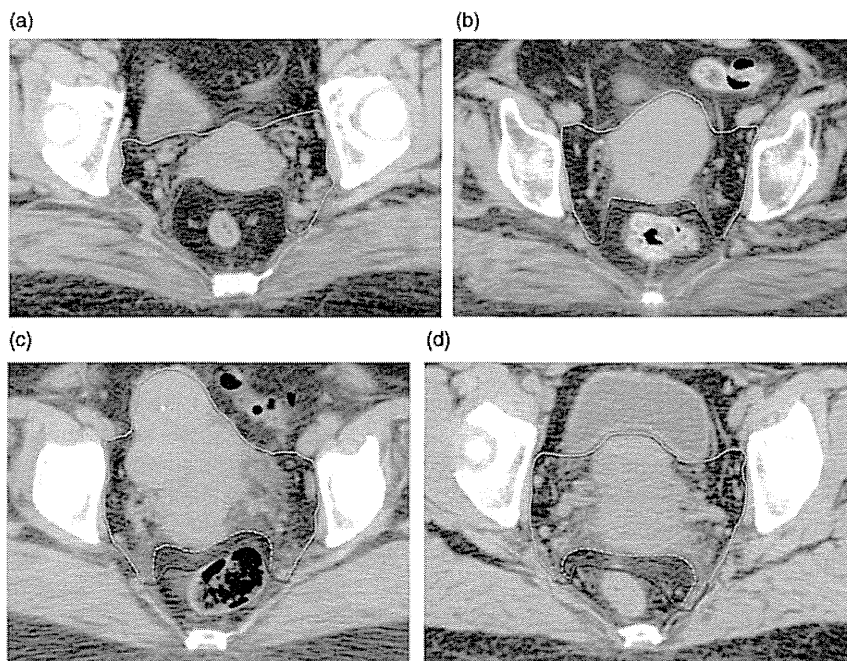


Figure 4. Actual delineations of the primary CTV (solid orange line) and posterior border of the parametrium (solid red line) according to disease status. Dotted orange lines indicate the anterior border of the perirectum. (a) A case with non-bulky Stage IB1 disease. (b) A case with bulky Stage IB2 disease. (c) A case with Stage IIB disease (bilateral parametrial involvement on pelvic exam). (d) A case with Stage IIIB disease (massive parametrial involvement with fixation to the left pelvic wall on pelvic exam).

significant variations were observed for the parametrium. Lim et al. (13) reported a similar wide range of variation among the WG members in the RTOG. The present

discrepancies were resolved through reviewing the anatomical (18–20) and surgical (21) literatures. In the present work, two gynecologic oncologists participated in addition



Figure 5. An actual delineation of the primary CTV (solid orange line) at the level of the levator ani (blue arrows).

to the radiation oncologists. They contributed valuable information regarding surgical findings, which was instrumental for developing anatomically appropriate definitions of the boundaries. We believe that the participation of surgical oncologists is essential for the design of clinically reliable CTV definitions and contouring atlases.

The anterior and lateral boundaries are virtually identical to those specified by the RTOG guidelines (13). Minor adjustments were made to the lateral definition in the present guideline. The medial edges of the piriformis and coccygeus muscles were added to the lateral boundary. The RTOG guidelines state that the caudal margin of the parametrium is the urogenital diaphragm (13). However, the term ‘urogenital diaphragm’ usually indicates the inferior surface of the pelvic diaphragm. Therefore, we consider the superior surface of the pelvic diaphragm, which corresponds to the medial edge of the levator ani, a more appropriate term for the definition.

To determine the cranial boundary of the parametrium, we also reviewed the anatomy of the uterus and surrounding structures including the parametrium. The broad ligaments are formed by the peritoneum covering the uterine body and the parametrium (18,20). Instead of using the top of the fallopian tube/broad ligament for the cranial parametrial margin, as specified in the RTOG guidelines (13), we elected to use the cranial margin of the cervix. In an anatomical view, this margin corresponds to the isthmus of the uterus (18); however, the margin is not recognized on CT images. Therefore, the junction of the uterine artery with the uterus was proposed to be the cranial margin of the cervix. This parameter must be evaluated further clinically to ascertain the degree of variability associated with this definition.

There was extensive discussion concerning the posterior boundary of the parametrium. The RTOG guidelines use the uterosacral ligament as one of the boundaries (13). The uterosacral ligaments, however, are not always identifiable on CT images. In contrast, the mesorectal fascia is visible on the CT images in most cases. Chen et al. (22) have demonstrated that 95 and 97.5% of the CT and MRI studies, respectively, show the fascia encircling the rectum and perirectal adipose tissue as either a continuous or interrupted

line. They have also shown in a cadaveric space perfusion study that the perirectal space is completely separated from the pararectal space (outside the mesorectum) by the mesorectal fascia (22). Therefore, we selected the semicircular, anterior portion of the mesorectal fascia as the posterior boundary. The RTOG guidelines include an optional definition for Stage IIIB cases (13). We also include additional areas in the parametrium CTV in cases with a bulky cervical tumor or extensive parametrial involvement. Furthermore, we developed protocol variations to address specific situations. Chao et al. (23) stressed the importance of delivering an adequate dose to the uterosacral space for patients with uterosacral space involvement. In contrast, the RTOG guidelines recommend that the entire mesorectal space be included for patients with Stage IIIB or higher disease. We consider this to be excessive. Kato et al. (24) reported clinical outcomes for locally advanced cervical cancer patients (Stage IIB–IVA) treated with carbon ion radiotherapy. Although the posterior part of the mesorectum was not included within the CTVs, favorable local control was reported in their series (24). These results appear to support our opinion. Careful evaluation is warranted to determine whether the entire mesorectal space should be included in the CTV for patients with massive parametrial involvement, and additional discussion is still required to achieve a consensus.

Another challenge in the development of the guideline is the subdefinition of the CTV primary according to the disease status of each patient. Three-dimensional EBRT, notably IMRT, has the ability to precisely exclude structures not intended to be irradiated. There are at least two potential areas for individualization of the CTV primary in uterine cervical cancer. The first is to permit the exclusion of the ovaries. If the ovaries were excluded from the CTV primary, the planning target volume (PTV) would be smaller. The small PTV may result in lower doses and volumes delivered to the surrounding OARs. This option is feasible as several surgical studies have demonstrated that patients with early-stage cervical squamous cell cancer rarely have ovarian metastases (25,26). The second issue pertains to whether a portion of the uterine corpus may be excluded from the CTV primary. Uterine corpus exclusion may also achieve a significant decrease in the doses to the surrounding OARs. As mentioned in the previous RTOG guidelines (13), excluding a portion of the corpus would be an option for selected cases when sufficient data are available regarding the incidence and exact location of uterine recurrence after conservative surgical procedures (e.g. radical trachelectomy) (27). Although we were not able to reach a consensus on these issues, the discussion continues. For these situations, subdivision of the CTV based on risk estimation of disease (i.e. high-, intermediate- and low-risk CTV) may be considered. The CTV primary definitions on IGBT may serve as a reference for this concept (14,15).

Although the CTV delineation for 3D EBRT planning is performed primarily based on CT/MRI findings, some small or superficial lesions may only be detected by a clinical