

REVIEW ARTICLE

三次元治療計画と線量分割法

原田英幸¹

Three-dimensional Conformal Radiotherapy and Dose-fractionation for Non-small-cell Lung Cancer

Hideyuki Harada¹

¹Division of Radiation Oncology, Shizuoka Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — Traditionally, radiation treatment planning for thoracic tumors has assumed such patients to be homogeneous. In the 2000s, the development of three-dimensional (3D) treatment planning systems has led to the widespread adoption of 3D planning in Japan. Calculations taking into account the presence of heterogeneity have now become available by 3D planning. This allows us to accurately evaluate the patient doses. We are also able to calculate the doses in organs at risks, but this new methodology is useful for determining the eligibility for definitive thoracic radiotherapy. In the era of 2D planning radiation therapy, there was no major difference in the tumor dose among sites or physicians if the treatment fields were adequately shaped. However, there is a fear of underdosing the primary tumor by more than 10% when correcting for heterogeneity and the increasing differences among sites and physicians. Standardization for treatment planning is therefore strongly needed. The recommended dose and fractionation for stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) ranges from 60 to 66 Gy daily 1.8 to 2.0 Gy fraction based on several prospective clinical trials. There is no evidence to support high dose radiotherapy of more than 70 Gy for stage III NSCLC. In the future, new strategies such as risk-adapted doses and fractionation approaches should be evaluated to improve the clinical results for stage III NSCLC.

(JLCC. 2015;55:913-917)

KEY WORDS — Dose-fractionation, 3D conformal radiotherapy

Reprints: Hideyuki Harada, Division of Radiation Oncology, Shizuoka Cancer Center, 1007 Shimonagakubo, Nagaizumi, Shizuoka 411-8777, Japan (e-mail: h.harada@scchr.jp).

要旨 — 2000年代に入り、従来の二次元治療計画から、三次元治療計画への移行がすすんだ。線量計算にあたっては、不均質補正を行うことで、従来の体内を水に置き換える方法と比べてより正確に計算ができるようになった。リスク臓器の線量評価も可能となり、胸部への根治照射の適応を判断するのに役立っている。一方で、従来は照射野を適切に設定していれば、担当医や施設による違いがでにくかったが、線量処方の方次第で10%以上の線量の違いが起きうようになっている。そのため、

治療計画の標準化は喫緊の課題である。線量分割法については、局所進行非小細胞肺癌では、通常分割照射で60~66 Gy程度が標準線量といえ、複数の臨床試験結果の積み重ねがある。70 Gyを超える標準線量以上の高線量照射の有効性は証明されていない。今後は、患者ごとのリスクに応じた強度の治療を行う個別化治療の開発が求められている。

索引用語 — 線量分割, 三次元治療計画

¹静岡がんセンター放射線治療科。
別刷請求先：原田英幸，静岡がんセンター放射線治療科，〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007 (e-mail: h.harada@scchr.jp).

jp).
※第55回日本肺癌学会学術集会シンポジウム6「肺癌に対する高精度放射線治療の標準化に向けて」.

二次元治療計画から三次元治療計画へ

放射線治療計画は、X線シミュレーターを用いる二次元治療計画法と、CT (computed tomography) 画像をもとにする三次元治療計画法に分けられる。診断用のCTを参考に、照射野を形成する方法など治療体位と同一ではない体位での画像を用いるものはこれに含まれず、いずれも放射線治療装置と同一の患者体位で治療計画を行うことが必要である。X線シミュレーターを用いる場合、照射中心を決定後、皮膚表面からの深さを測定し、それをもとに治療装置からの出力（モニターユニット値）を計算する。標的の形状にあわせたブロックも二次元の透視画像上で作成する。三次元治療計画法では、治療計画装置上で標的体積およびリスク臓器をそれぞれCT画像に入力し、照射中心、照射野形状、入射方向を設定する。その後線量分布計算を行い、最適な治療計画を決定していく。本邦の放射線治療施設においては、1990年代までは二次元治療計画が主流であったが、2000年代に入り装置更新のタイミングにあわせて順次三次元治療計画装置の導入がすすみ、2010年代に入り主要ながん拠点病院では三次元治療計画が可能となっている。この移行期にあたる2000年代に国内で行われた肺がんに対する臨床試験では、二次元治療計画と三次元治療計画の双方を許容するプロトコルとなっていた（West Japan Thoracic Oncology Group 0105,¹ Japan Clinical Oncology Group [JCOG] 0202,² JCOG0301³など）。しかし、三次元治療計画がほぼ普及したことから、現在本邦の主要なグループでの臨床試験は三次元治療計画が必須となっている。

照射体積

基本的な考え方は、International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) report 50⁴および62⁵に規定されている。要約すると、触診、視診、画像診断などにより決定される肉眼的腫瘍体積；gross tumor volume (GTV)、微視的なレベルでの腫瘍進展を考慮した臨床標的体積；clinical target volume (CTV)、これに呼吸性移動や消化管の蠕動など体内での腫瘍位置移動を考慮した内的標的体積；internal target volume (ITV)、日々のセットアップによる誤差を考慮した計画標的体積；planning target volume (PTV)が規定されている。肺がんの場合で考えてみると、GTVの決定の際には造影CTが最も参考になるが、無気肺になっている場合にはFDG-PET (fluorodeoxyglucose positron emission tomography) 検査が有効である。また気管支内視鏡所見により内腔面の腫瘍進展範囲がわかる。こうした情報を総合してGTVが決定される。CTVの設定は、GTVに加えて微視的な腫瘍進展を医学的に判断して決定される体

積のため、放射線治療担当医の「臨床的判断」が反映される。肺野病変の場合、CTの肺野条件で描出することが原則である。すりガラス濃度の周囲数mmには腫瘍進展があるとされ、⁶ CTVに含める。リンパ節転移病巣周囲のマージンは、一律に設定するのではなく、解剖学的な進展のしやすさを考慮した設定とする。肺門部に病変の主座がある場合や、局所進行肺がんの場合、微視的なリンパ節進展をカバーするために予防的な縦隔照射；elective nodal irradiation (ENI)が実施されてきた。現在では、CTやPETを組みあわせることでリンパ節転移の正診率が改善しているが、それ以前はリンパ節転移の有無を診断することが困難であったことから、一律にENIを設定していたという経緯がある。ただし、CTやPET検査を行った上で実施される手術症例においても、術前に臨床的に把握できていなかったリンパ節転移が縦隔郭清後に判明することもあるため、ENIを実施する意義は失われていないといえる。一方、縦隔への照射は転移リンパ節周囲のみに限局する方法；involved field irradiation (IFI)が米国を中心に普及しつつある。これはもともと、線量増加を可能とするために考案された方法であるが、IFIであっても、縦隔リンパ節単独の再発は数%程度にとどまる⁷とされている。これは、周囲のリンパ節領域には意図せずある程度の照射が実施されているため、再発が少ないのではないか⁸という考察もある。ENI、IFIとも一長一短がありどちらかを推奨するというデータはないため、症例ごとにENIを行うかどうかを検討することがすすめられる。⁹

CTVが設定された後にITVを設定するために付加されるマージンは、呼吸性移動にともなう腫瘍移動の考慮分である。呼吸性移動が大きい症例では、自己呼吸停止や四次元CTによってある呼吸位相のみで照射を行う方法、腫瘍の追尾や迎撃を行う方法など、呼吸性移動対策を行うと正常肺に照射される体積が軽減できることが示されている。¹⁰ PTVの設定の際には、通常皮膚マークを用いて照射中心をセットアップするため、日々の誤差を考慮した施設ごとのマージンを付加する。ここでも、治療体位のまま同一寝台上で撮影するCT画像などによる照射野中心設定ができる場合 (image guided radiation therapy)には、マージンを縮小することが可能になる。

不均質補正

線量計算にあたっては、肺野などの低電子密度臓器の線量も、従来の体内を水に置き換えて計算する方法と比べて、より正確に計算ができるようになった。不均質補正を行うことで、同じ処方線量であっても、低電子密度臓器である肺野に囲まれた原発巣への実質的な処方線量に差異が生じる。肺野を水として計算していた従来の計

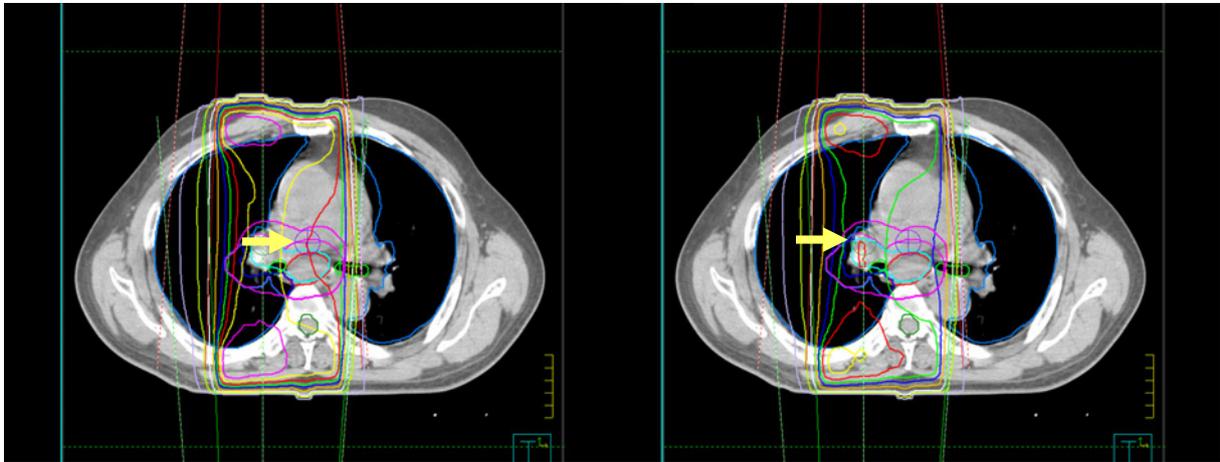


Figure 1. Left: The reference point is placed at the mediastinum. Right: The reference point is placed at the hilum of the lung. When the same dose is prescribed at a reference point with heterogeneity correction, then a monitor unit differs by about 7% in this case (Isodose line; yellow = 105%, red = 100%, green = 95%, blue = 90%).

画より、光子の減衰が少ないことが反映されるため、肺野を通過したビーム軸上で処方された場合、従来よりも少ない光子で十分ということとなり、結果的に従来の計算方法に基づく計画より治療強度が低下することになる (Figure 1)。また最近の Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) の臨床試験では、不均質補正を行う際に標的基準点ではなく標的体積の 95% 以上に 60 Gy (標準線量群) が照射されるように線量処方を行うことで、標的基準点での処方と比べ実質的に数%程度線量を増加させ、実質的に不均質補正を行っていなかった時代の治療強度を維持するようにしている。¹¹ いずれにしろ、従来は照射野を適切に設定していれば、担当医や施設による違いがでにくかったが、線量処方の仕方次第で 10% 以上の線量の違いが起きうようになっている。そのため治療計画の標準化は喫緊の課題である。

至適線量

局所進行非小細胞肺癌に対して、ランダム化比較試験が行われたのは、1970 年代までさかのぼる。RTOG7301 試験では、40 Gy (途中中断あり)、40 Gy (途中中断なし)、50 Gy、60 Gy の 4 群が比較された。¹² 3 年生存割合は、60 Gy 群で 15% と 50 Gy 群の 10%、40 Gy 群の 6% より良好であった。また局所制御割合も、40 Gy 群と比較して 50 Gy および 60 Gy 群で少なく、線量依存性が認められた。この結果により、通常分割照射で 60 Gy 照射することが確立された。

1 日に 2 回以上照射を行う過分割照射法も検討が行われた。1 回 1.5 Gy を 1 日 3 回実施し (総線量 54 Gy)、土日休みなしで連続 12 日照射を行う continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy では、通常分割照

射と比較して生存が改善した。サブセット解析では、扁平上皮癌のみにその効果が認められた。¹³ 扁平上皮癌において照射期間の短縮が効果を上げることを示唆するデータである。しかしながら、実臨床で実現することが困難なスケジュールであったため普及しなかった。

1990 年代には、化学療法の併用による治療成績の改善が示された。主要な試験の結果は、いずれもプラチナ製剤を含む化学療法を同時併用することで治療成績が改善したが、これらの試験ではいずれも通常分割照射で総線量 56~66 Gy まで照射する方法が採用された。¹⁴⁻¹⁷ その中の一つである RTOG9410 試験では、通常分割照射の他に、1 回 1.2 Gy、1 日 2 回、週 5 回治療を行う hyperfractionated radiotherapy (総線量 69.6 Gy) と通常分割照射が比較されたが、生存の改善は示されなかった。

2000 年代に入り、前述した IFI を用いて線量増加を行う試みが行われた。¹⁸⁻²⁰ いずれも 74 Gy/37 回までの線量増加が安全に実施可能であり、生存期間も中央値 24 か月程度と従来の報告より改善が期待できると報告された。これを踏まえて、60 Gy と 74 Gy とのランダム化比較試験 (RTOG0617) が実施された。¹¹ しかしながら、中間解析時に 74 Gy 群が 60 Gy 群に対する優越性を示せないとして、74 Gy 群の登録が中止された。その後 74 Gy 群で生存が有意に下回ることが明らかとなった。理由は明らかにはなっていないが、全体として効果よりも治療の毒性が強く、生存の改善どころか悪化につながった可能性が高い。一方で、60 Gy 群の生存期間中央値は 28 か月と従来よりも良好な結果が報告された。CT や FDG-PET 検査の普及により病期診断がより正確に行われた結果、IV 期症例の登録が避けられた選択バイアスの可能性が考えられる。

以上より通常分割照射で60~66 Gy程度照射する方法は、これを凌駕する線量やスケジュールは報告されておらず、現時点でも依然標準照射法であるといえる。

Dose volume histogram

放射線治療によって治療成績を改善させるためには、腫瘍を制御することだけでなく有害事象を軽減させ、総合的に治療可能比を改善させることが重要である。Dose volume histogram (DVH) によって、正常臓器の線量を評価し、許容限度以下となっていることを確認することは、毒性を軽減させる上で重要である。とくに放射線による肺臓炎は、治療患者の数%程度で死亡原因となる重要な合併症である。そのリスク因子として、高齢、間質性変化の合併とならんで、肺への照射体積が重要であることが報告されている。²¹ とくに正常肺に20 Gy以上照射される体積の割合 (V20) と肺臓炎の発症割合との相関が報告されており、これが40%を超えることは臨床上許容できない。²² 一方で、放射線治療という選択肢を除外することは、根治の可能性を患者から奪うことと同義であることを考慮すれば、V20を25%といった低い基準を下回る症例に限定して根治照射の適応とすることも正しくない。JCOGやWJOGで行われる臨床試験では、V20が35%以下であることを根治照射の基準の一つとしている。これを上回る場合、ENIの縮小やIFIの採用、化学療法によって縮小が得られた場合に再検討とするなどの対応が考えられる。

今後の展望

画像診断の進歩による正確な病期診断、化学療法の併用による治療成績の改善が得られ、治療計画装置や、治療装置の発展により、正確な放射線治療が実施できるようになった。しかしながら、現在治療成績の改善は頭打ちとなっており閉塞感が漂うのも事実である。同じ病期であれば同じ線量分割で治療する戦略の限界ともいえ、患者のリスクに応じて照射範囲や線量を個別化する治療開発の必要性を感じている。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, Tsujino K, Satouchi M, Kudo S, et al. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol*. 2010;28:3739-3745.
2. Kubota K, Hida T, Ishikura S, Mizusawa J, Nishio M, Kawahara M, et al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15:106-113.
3. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol*. 2012;13:671-678.
4. *ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy*. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements Press; 1993.
5. *ICRU Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50)*. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements Press; 1999.
6. Giraud P, Antoine M, Larrouy A, Milleron B, Callard P, De Rycke Y, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:1015-1024.
7. Fernandes AT, Shen J, Finlay J, Mitra N, Evans T, Stevenson J, et al. Elective nodal irradiation (ENI) vs. involved field radiotherapy (IFRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A comparative analysis of toxicities and clinical outcomes. *Radiation Oncol*. 2010;95:178-184.
8. Kimura T, Togami T, Nishiyama Y, Ohkawa M, Takashima H. Impact of incidental irradiation on clinically uninvolved nodal regions in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with involved-field radiation therapy: does incidental irradiation contribute to the low incidence of elective nodal failure? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77:337-343.
9. Belderbos JS, Kepka L, Spring Kong FM, Martel MK, Videtic GM, Jeremic B. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:335-342.
10. 木村智樹, 西淵いくの, 村上祐司, 権丈雅浩, 兼安祐子, 永田 靖. 4次元照射と呼吸同期照射. 肺癌. 2012;52:174-181.
11. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:187-199.
12. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, Simpson JR, Mohiuddin M, Brady LW, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. 1987;59:1874-1881.

13. Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Griffiths G, Palmar M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiother Oncol.* 1999;52:137-148.
14. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1452-1460.
15. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:2692-2699.
16. Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Léna H, Vergnenégre A, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol.* 2005;23:5910-5917.
17. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol.* 2005;23:5883-5891.
18. Bradley JD, Bae K, Graham MV, Byhardt R, Govindan R, Fowler J, et al. Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117. *J Clin Oncol.* 2010;28:2475-2480.
19. Schild SE, McGinnis WL, Graham D, Hillman S, Fitch TR, Northfelt D, et al. Results of a Phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:1106-1111.
20. Socinski MA, Blackstock AW, Bogart JA, Wang X, Munley M, Rosenman J, et al. Randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose-escalated thoracic conformal radiotherapy (74 Gy) in stage III non-small-cell lung cancer: CALGB 30105. *J Clin Oncol.* 2008;26:2457-2463.
21. Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, Yoden E, Fujii O, Ota Y, et al. Combined analysis of V20, VS5, pulmonary fibrosis score on baseline computed tomography, and patient age improves prediction of severe radiation pneumonitis after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014;9:983-990.
22. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:323-329.