

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15572

研究課題名（和文）堅牢性の高い強度変調放射線治療の橋渡し研究における医学的および物理的検討

研究課題名（英文）Clinical and physical considerations in translational studies of intensity modulated radiation therapy

研究代表者

茂木 佳菜 (Motegi, Kana)

国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・医学物理士

研究者番号：40740436

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、頭頸部癌の強度変調放射線治療において、患者の位置不確かさが生じても臨床標的体積への処方線量が維持されつつ、周囲の正常組織への不必要な照射を防ぐためのロバスト治療計画法の導入を目指し、医学的な検討を行なった。ロバスト治療計画法は、治療期間中の患者の非剛体な体内外の形状の変化や位置不確かさに対し、従来の計画標的体積を利用した治療計画法で得られた患者体線量分布と同等の堅牢性をもちつつ、患者の生活の質に影響を与える正常組織である耳下腺へ線量を数Gy程度低下できることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

治療計画の堅牢性の評価では、並進方向に故意に位置不確かさを発生させ、評価することが多いが、患者の位置不確かさには体内外の変形や回転も含まれる。本研究では、実治療に即した評価を行うべく、治療時の患者の様子を最も表しているCBCT画像からロバスト治療計画法の堅牢性を評価した。この点が他の研究と差別化でき、学術的意義となる。本研究の成果は、ロバスト治療計画を臨床に導入するための確かなエビデンスに直結するため、臨床での有用性が非常に高く、ロバスト治療計画法の臨床での早い実現が望まれる。

研究成果の概要（英文）：In this study, a clinical evaluation was performed to introduce a robust treatment planning method for intensity modulated radiation therapy for head and neck cancer to prevent unnecessary irradiation of surrounding normal tissues while maintaining the prescribed dose to the clinical target volume even when patient positional uncertainty occurs. The dose distribution obtained using the robust treatment planning method was as robust as that obtained using conventional treatment planning method using the planned target volume against changes in the non-rigid deformation of body external and patient positional uncertainty during the treatment period. The dose to the parotid gland, a normal tissue that affects the patient's quality of life, can be reduced by a few Gy.

研究分野：放射線治療

キーワード：頭頸部癌 強度変調放射線治療 治療計画

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌に対する強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT) や強度変調回転治療 (Volume Modulated Arc Therapy, VMAT) において、患者のセットアップエラー、治療期間中に起きる体型の変化、腫瘍の縮小などの幾何学的な不確かさは治療計画時の処方線量と実際の治療における最終的な投与線量との間に乖離を生じさせる。そのため、従来治療計画では臨床標的体積 (Clinical Target Volume, CTV) の周りに幾何学的なマージンを加えて計画標的体積 (Planning Target Volume, PTV) を作成し、PTV に処方線量を投与することによって正常組織への線量は増加するものの、腫瘍に対する線量投与の幾何学的な不確かさに対する強さ (堅牢性) を高めている。

IMRT、および、VMAT を含む放射線治療では、この幾何学的な不確かさを補うためのマージンの設定に Stroom¹⁾ や van Herk²⁾ らの理論式が用いられることが多いが、これは、20 年以上前に提案された方法であり、毎回の治療で患者のセットアップエラーを補正しないことを想定している。現在では、毎回の治療において X 線画像や Computed Tomography (CT) 画像などを撮影し、体内の解剖学的情報や腫瘍の位置や体積を把握し、患者のセットアップエラーを補正する画像誘導放射線治療 (Image guided radiation therapy, IGRT) が一般的である。したがって、従来の CTV を幾何学的に拡大して PTV を生成した方法では、CTV への線量は余分な範囲にまで投与されており、これに伴い CTV 周囲の正常組織への不必要な照射を生んでいる可能性がある。

近年、陽子線治療では、治療計画で線量分布を最適化する計画中に、あらかじめ予測される患者の位置不確かさと陽子線の飛程の不確実性を入力し、これらを考慮した堅牢性 (ロバスト) の高い最適化計算が報告されている。³⁻⁵⁾ この手法では、不確実性を有するパラメータ (ここでは、セットアップエラーと陽子線の飛程) に依存して変化する線量を目的関数とし、この関数の期待値を最適化、または、最悪のシナリオとなる関数の最大値を最小化し、治療時の不確かさに対して堅牢性が高い治療計画を作成する。このロバスト最適化計算を用いた治療計画の最大の特徴は CTV を直接照射のターゲットとして使用し、幾何学的に拡張された PTV を必要しないことである。本来のセットアップエラーなどの不確かさを最適化計算で内部的に考慮したプランを作成するため、現代の IGRT 下での治療計画法として合理的であると考えられる。

一方、光子線を用いた放射線治療では、頭頸部癌の IMRT に対する PTV ベースの治療計画法とロバスト治療計画法の線量比較による有用性の評価⁶⁾ や陽子線線量分布との比較⁷⁾ が報告されているが、国内外において、ロバスト治療計画法の患者の幾何学的な不確かさをを用いた評価は報告されておらず、臨床導入には至っていない。本研究で陽子線治療にて導入されつつあるロバスト治療計画法を光子線を用いた放射線治療である IMRT・VMAT にも導入することができれば、線量分布の堅牢性の高い、かつ、正常組織の被ばく線量を低減した質の高い放射線治療を患者に提供することが期待できる。また、現在用いている PTV を利用した治療計画からの脱却となり、放射線治療におけるパラダイムシフトとなる。

2. 研究の目的

本研究では、頭頸部癌の放射線治療に対し、ロバスト治療計画法の臨床実用性を検討した。頭頸部癌の放射線治療では、患者の生活の質 (Quality of Life, QOL) と深く関連する臓器は耳下腺であり、放射線治療の晩期合併症として唾液腺機能障害を生じ、患者の食事、咀嚼、消化、会話、睡眠など QOL の低下を引き起こす。耳下腺以外にも、脳、脊髄、眼球、内耳など、放射線障害を来すと大きく患者の機能を損なう重要な臓器 (リスク臓器) が腫瘍の近傍に存在する。このような腫瘍に多くのリスク臓器が近接する頭頸部癌では、患者の幾何学的な不確かさを生じても CTV への処方線量を維持しつつ、周囲の臓器への線量低減するためのロバスト治療計画法が適すると考え、頭頸部癌の VMAT においてロバスト治療計画の臨床実現を目的とし、導入のための医学的検討を実施した。

3. 研究の方法

本研究は、頭頸部癌の IMRT、および、VMAT を 1800 例以上実施した経験があり、年間症例数も約 250 例程度と豊富である国立がん研究センター東病院にて実施した。同施設の研究倫理審査委員会にて本研究の審議と承認 (研究課題番号 2020-505) を受け、頭頸部癌患者 10 名 (上咽頭癌 2 例、中咽頭癌 4 例、下咽頭癌 2 例、それ以外の頭頸部癌 2 例) の診療情報、治療計画情報、および、照射情報を前向きに収集した。次の項目に沿って研究を進めた。

(1) 仮想治療計画 CT 画像の作成方法の確立

本研究のデータ取得手順では、患者の CBCT 画像と治療計画 CT 画像との非剛体レジストレーション (DIR) の画像処理を含む。治療期間中の患者では、腫瘍の縮小や体重減少が起こることが多く、治療期間中に取得した CBCT 画像と治療計画時の CT 画像間では皮膚面や腫瘍形状が大きく異なることもあり、画像処理の精度を低下させる。そのため、CBCT-CT 画像間の DIR 精度を向上させた仮想治療計画 CT 画像の作成手法を確立した。

(2) ロバスト治療計画法のリスク臓器の線量低減効果

治療計画 CT 画像を用いてロバスト治療計画法、及び、PTV ベースの治療計画法による患者の治療プランをそれぞれ作成した。治療計画装置は RayStation (RaySearch Laboratories 社, Sweden, Stockholm) を用いた。ロバスト最適化計算における位置不確かさの設定は、PTV 作成時に CTV に付加する幾何学的な拡大量 (セットアップマージン量) と同じ 5 mm とし、各軸方向に設定した。リスク臓器として耳下腺を選択し、その平均線量を比較した。線量処方 は PTV ベースの治療計画法で、PTV D98% (PTV の容積の 98% を包含する線量) 95%, かつ、CTV 98% 99%, ロバスト治療計画法では CTV 98% 99% とし、線量処方の基準を揃えた。

(3) ロバスト治療計画法の CTV の線量処方に対する堅牢性

治療期間中に取得した患者の位置照合画像である CBCT 画像を利用し、幾何学的に一律な並進・回転移動ではなく、患者の非剛体で、かつ、実治療での位置不確かさに対し、ロバスト治療計画法で取得した患者体内線量分布の堅牢性を評価した。(1) の手法で CBCT 画像から作成した仮想の治療計画 CT 画像に対し、(2) で作成したプランを適応して線量計算を行い、治療時の患者体内線量分布を取得した。週に 1 回の頻度で治療時の患者体内線量分布の治療計画時からの線量分布の変化を観察し、CTV D98%、及び、D2% の治療計画時からの変化を評価した。さらに、リスク臓器として耳下腺の平均線量の変化も追跡に加えた。

4. 研究成果

(1) ロバスト治療計画法のリスク臓器への線量低減効果

図 1 にロバスト治療計画法における耳下腺の平均線量の PTV ベースの治療計画からの変化量を示す。耳下腺の線量は平均して数 Gy 程度低下する傾向にあり、特に上咽頭癌ではロバストプランによる線量低減効果が期待できた。一方で、下咽頭癌では線量低減の効果があまり見られなかった。図 3 の A と B に中咽頭癌患者の線量分布の比較を示す。ロバスト治療計画法による線量分布は PTV ベースの治療計画と比較し、耳下腺に対する低線量の広がりが増えられているのわかる。

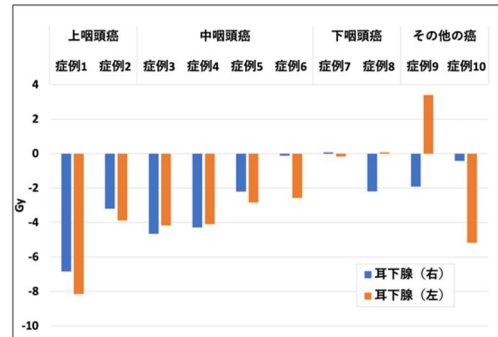


図1 ロバストプランの耳下腺に対する線量低減効果

(2) ロバスト治療計画法の CTV の線量処方に対する堅牢性

図 2 に両治療計画法で取得した患者プランを適応したときの治療期間中の CTV D98% の最大変化量を示した。頭頸部癌患者 10 名において、従来の PTV ベースの患者体内線量分布では治療期間中の CTV D98% の値は処方線量の -5~2% の間で変動したのに対し、ロバスト治療計画法による患者体内線量分布では、-3~2% の間で変動した。線量分布のホットスポットである CTV D2% の増加は最大で 2% であり、治療計画法の違いによる差は見られなかった。耳下腺の平均線量は両プランともに最大で治療計画時から二割程度の増加が見られた。図 3 の C に、ロバスト中咽頭癌患者の治療期間中の患者体内線量分布を示す。この例では、約 4 Kg の体重減少と矢印で示した部分に腫瘍の欠損が見られたが、CTV に対する線量分布のカバレッジは良好であり、CTV D2% の増加も見られなかった。耳下腺に対する線量は数十 cGy 程度上昇した。

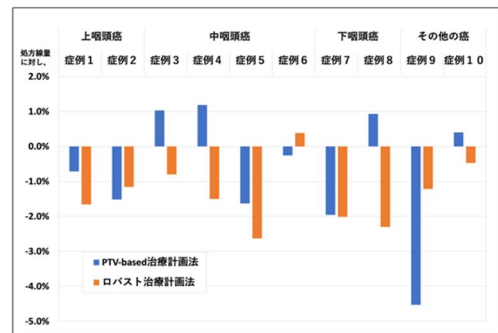


図2 治療期間中のCTV D98%の最大変化量

(3) 研究成果のまとめ

本研究において、ロバスト治療計画法と従来の PTV ベースの治療計画法で得られた患者体線量分布は、互いに同等の堅牢性を持つことが示唆された。また、ロバスト治療計画法を用いることで、患者の QOL に影響を与える耳下腺へ線量を数 Gy 程度低下できることを確認した。本研究では、症例数が 10 例と比較的少ないと思われるため、継続した検討が必要となるが、ロバスト治療計画法の患者の体型変化や腫瘍形状変化に対する堅牢性も視野に入れて今後は検討を行いたい。さらに、特定の患者に対し、ロバスト治療計画法による治療を行い、実臨床における実現可能性を評価することでロバスト治療計画法を臨床に導入するための確かなエビデンス

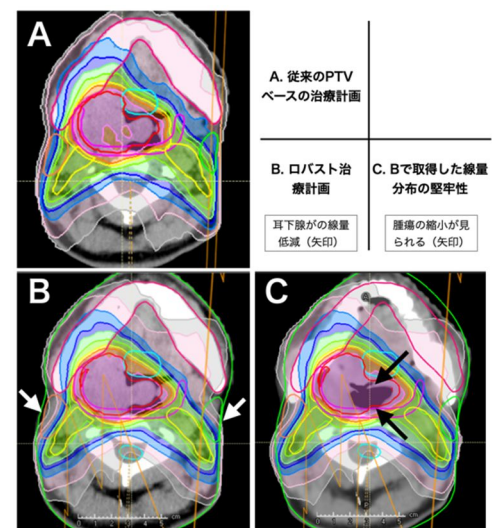


図3 線量分布の比較

を得たい。

参考文献

- 1) Stroom JC, et al. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999
- 2) van Herk M. Errors and Margins in Radiotherapy. *Radiation Oncology*, 2004
- 3) Liu W, et al. Robust optimization of intensity modulated proton therapy. *Med Phys.* 2012
- 4) Unkelbach J, et al. Reducing the sensitivity of IMPT treatment plans to setup errors and range uncertainties via probabilistic treatment planning. *Med Phys.* 2009.
- 5) Fredriksson A, et al. Automated improvement of radiation therapy treatment plans by optimization under reference dose constraints. *Phys. Med. Biol.* 2012
- 6) Dirk Wagenaar, et al. Composite minimax robust optimization of VMAT improves target coverage and reduces non-target dose in head and neck cancer patients. *Radiotherapy and Oncology.* 2019
- 7) Erik W. Korevaar, et al. Practical robustness evaluation in radiotherapy—A photon and proton-proof alternative to PTV-based plan evaluation. *Radiotherapy and Oncology.* 2019

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Motegi Kana, Tachibana Hidenobu, Motegi Atsushi, Hotta Kenji, Baba Hiromi, Akimoto Tetsuo	4. 巻 20
2. 論文標題 Usefulness of hybrid deformable image registration algorithms in prostate radiation therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 229 ~ 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.12515	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tachibana Hidenobu, Motegi Kana, Moriya Shunsuke	4. 巻 53
2. 論文標題 Impact of shoulder deformation on volumetric modulated arc therapy doses for head and neck cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 118 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2018.08.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 K. Motegi, H. Tachibana, K Hotta, H Baba, Ryo Takahashi, Tetsuo Akimoto.
2. 発表標題 Development of QA programs for the Halcyon linac. AAPM 2020 annual meeting.
3. 学会等名 The American Association of Physicists in Medicine, 2020 annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 茂木佳菜, 大吉一, 鹿野和仁, 守屋 駿佑, 橘英伸, 秋元哲夫
2. 発表標題 Halcyon線形加速器に対する治療計画装置のコミッションング
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茂木佳菜, 大吉一, 鹿野和仁, 守屋 駿佑, 橘英伸, 秋元哲夫
2. 発表標題 Halcyon線形加速器に対するQAプログラムの構築
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 守屋駿佑, 茂木佳菜, 大吉一, 宮川真, 黒澤知征, 高橋良, 橘英伸
2. 発表標題 Halcyonにおけるクラークソンベースの独立計算検証ソフトウェアの精度検証
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茂木 佳菜, 橘 英伸, 茂木 厚, 堀田 健二, 馬場 大海, 高橋 良, 秋元 哲夫
2. 発表標題 前立腺の位置変動や変形に対するハイブリッドDIRの有用性の検討
3. 学会等名 第32回高精度放射線外部照射部会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masanobu Itano, Kana Motegi, Satoshi Kanai, Sho Shirasaki and Hidenobu Tachibana
2. 発表標題 Impact of different treatment planning systems on modulation complexity for prostate volumetric modulated arc therapy
3. 学会等名 American Association of Physicists in Medicine Annual Meeting
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 板野正信, 茂木佳菜, 金井悟史, 白崎翔, 橘英伸
2. 発表標題 前立腺VMATプランの治療計画装置間のプランの複雑性の違いの検討
3. 学会等名 第31回日本放射線腫瘍学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------