

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08232

研究課題名（和文）膵癌の粒子線治療のための革新的な治療計画最適化アルゴリズムの開発

研究課題名（英文）Development of an optimization algorithm for treatment planning of particle therapy to treat pancreatic cancer

研究代表者

歳藤 利行 (Toshito, Toshiyuki)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・研究員

研究者番号：30377965

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：陽子線による膵癌の治療成績向上を目指して、4次元CT画像を使った呼吸性移動を考慮した強度変調陽子線治療(IMPT)の治療計画の最適化アルゴリズムを開発した。BFGS法を採用し、C++言語によるコンピュータプログラムとして実装した。プログラムの性能は水ファントムを模擬した数値ファントムデータを用いて検証した。スポットの重みを逐次的に最適化していく過程において、わずかな時間の変化が線量分布に大きな変化を及ぼし、最適化計算の収束性に限界があることが分かった。また、本研究に関連して粒子線治療における呼吸性移動対策と適応放射線治療の現状を調査し報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌は、がん治療が進歩した現在においても難治性癌のひとつであるが、これまでのブロードビーム法を用いた粒子線治療においても、X線治療と比較して肝、腎、脊髄などの有害事象を低減させることが可能で、比較的良好的な治療成績が示されている。局所制御率の向上にはさらなる線量増加が望まれるが、胃、小腸など腫瘍に隣接した直列臓器の有害事象がそれを困難にしている。本研究の成果によりインタープレイ効果の課題を克服し、呼吸により動く膵臓の腫瘍に対しても線量集中性に優れたIMPTを適応することができれば、有害事象を増加させることなく腫瘍への線量増加が可能となり、治療成績の飛躍的な向上が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Aiming to improve treatment outcome for pancreatic cancer using proton beams, we developed an optimization algorithm for treatment planning for intensity-modulated proton therapy (IMPT) that takes into account respiratory movement using 4-dimensional CT images. The BFGS method was adopted and implemented as a computer program in C++ language. The performance of the program was verified using numerical water phantom. In the process of sequentially optimizing the spot weights, it was found that small changes in time caused large changes in the dose distribution, and that there was a limit to the convergence of the optimization calculations. In addition, in connection with this study, we investigated and reported the current status of respiratory motion management and adaptive radiotherapy in particle therapy.

研究分野：医学物理学

キーワード：陽子線治療 スキャニング照射 膵癌

### 1. 研究開始当初の背景

陽子線や炭素線を用いる粒子線治療は、線量集中性の向上を目指してブロードビーム法からスキニング法へと進化し、近年ではスキニング法の一つとして、回転ガントリーを利用した強度変調陽子線治療(IMPT: Intensity Modulated Proton Therapy)が登場している。

IMPTは1990年代にスイスのPSIにおいて研究開発及び臨床試験がすすみ、2010年からは米国MDアンダーソンがんセンターにおいても本格的な臨床利用がされ、主に頭頸部、前立腺、骨軟部腫瘍といった呼吸によって動かない標的に対して適用され、従来から用いられているブロードビーム法と比較しても良好な治療成績を収めている。一方で、呼吸性移動を伴う標的に対しては、ビームを動的に走査するスキニング法による照射は、インタープレイ効果により、腫瘍を一樣な線量で照射することが困難であり、適用がすすまなかった。

一方、肝癌は、がん治療が進歩した現在においても難治性癌のひとつであるが、これまでのブロードビーム法を用いた粒子線治療においても、X線治療と比較して肝、腎、脊髄などの有害事象を低減させることが可能で、比較的良好な治療成績が示されている。局所制御率の向上にはさらなる線量増加が望まれるが、胃、小腸など腫瘍に隣接した臓器の有害事象がそれを困難にしていた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は呼吸性移動を考慮した最適化アルゴリズムを開発することによりインタープレイ効果の課題を解決し、脾臓など呼吸により動く臓器に対してもIMPTを適応できるようにすることである。

### 3. 研究の方法

本研究の第一目的は最適化アルゴリズムの開発であるが、並行してスイスPSI研究所Ye Zhang博士からの申し出により呼吸性移動を伴う標的の治療技術に関して世界的規模の実体調査を行った。以下に各々について研究の方法を述べる。

#### 3.1 最適化アルゴリズムの開発

治療計画における最適化は数理工学における最適化問題すなわち目的関数を最小化するようなパラメータを求める問題に帰着できる。標的が静止した場合の評価関数 $F(\mathbf{w})$ は $D_{pres}$ を処方線量として、

$$F(\mathbf{w}) = w_T \sum_i^{Target} (d_i(\mathbf{w}) - D_{pres})^2$$

$$d_i(\mathbf{w}) = \sum_j^N w_j D_{ij}$$

ただし $w_j$ は $j$ 番目のペンシルビームの重み、 $N$ はペンシルビームの総数

と定義できる。 $d_i$ は標的内に配置された $i$ 番目の線量評価点における線量である。通常 $N$ (ペンシルビームの総数)は数千、線量評価点の個数は数万になる。標的が動く場合には時間とともにその動きを考慮した線量分布になる。例えば呼吸の1周期を10分割した場合の線量分布は、位相ごとの線量分布

$$D_{i-th\ phase}(x, y, z) = \sum_{respiratory\ cycle_j} D_{i,j}(x, y, z)$$

の合算

$$D_{4D}(x, y, z) = \sum_{phase_i=0}^9 D_{i-th\ phase}(x, y, z)$$

として計算できる。したがって $D_{4D}$ を線量として定義された目的関数を最小化することが呼吸性移動を考慮した最適化ということになる。最適化アルゴリズムとしては準ニュートン法の一つであるBFGS法を採用し、C++言語によるコンピュータプログラムとして実装した。静的な場合と比較して計算量も膨大となることが分かったが、必要な計算の大部分が線量評価点における線量計算であり、これは行列計算に帰着できることに着目し、グラフィックスプロセッシングユニット(GPU)を使った並列計算によって解決を図った。GPUとしてはNVIDIA GeForce RTX3090を使用しCUDAを用いて実装した。数値水ファントム中を使ったシミュレーションにより本手法の特性を調べた。

### 3.2 呼吸性移動を伴う腫瘍の照射方法に関する実態調査

欧州、米国、日本の粒子線治療施設を対象にアンケート調査を行った。それぞれ 23 施設、22 施設、20 施設から回答を得て分析を行った。解析には DELPHI 法 を用いた。

## 4. 研究成果

### 4.1 最適化アルゴリズムの開発

下図は最適化の結果得られた線量分布である。静止した場合には一様な線量分布が得られるのに対し、呼吸運動を伴う場合には線量の不均質が観察された。これはスポットの重みを逐次的に最適化していく過程において、わずかな時間の変化が線量分布に大きな変化を及ぼし、最適化計算の収束性に限界があることに起因すると考えられる。

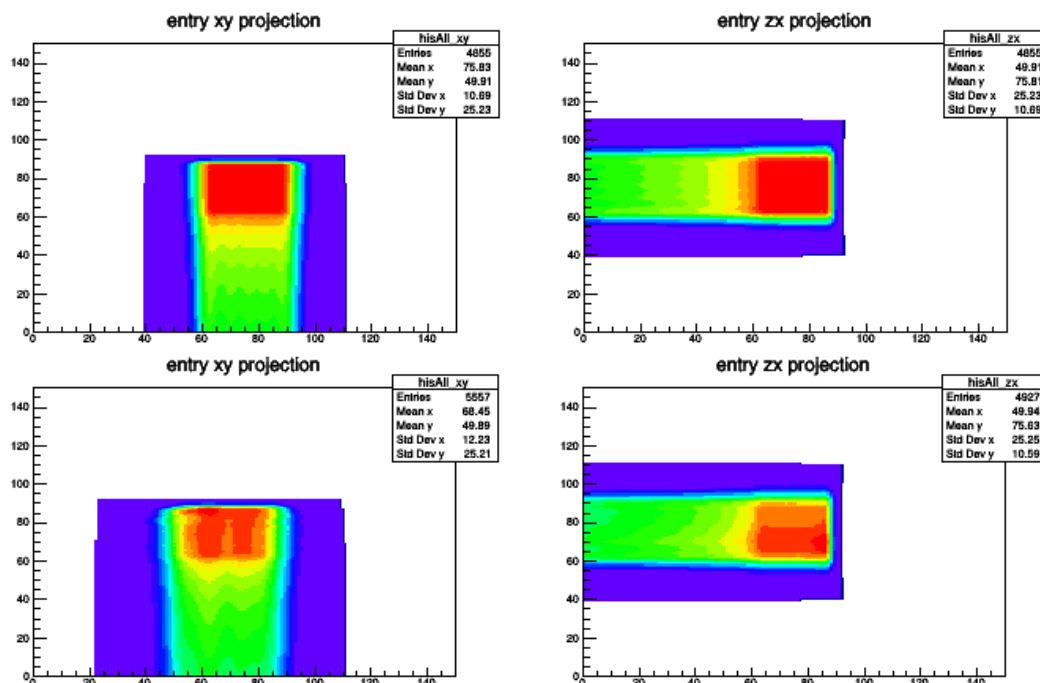


図 1. 線量分布 上段：標的が静止した場合、下段：標的が振幅 20mm で呼吸性移動をする場合

呼吸性移動を動的に考慮した最適化は Engwall らによっても報告されている が、呼吸の再現性に対するロバスト性などの確保が課題となっている。

### 4.2 呼吸性移動を伴う腫瘍の照射方法に関する実態調査

呼吸性移動を伴う腫瘍の照射方法に関する実態調査からは、呼吸移動対策として繰り返し照射や呼吸同期照射がひろく普及していることが明らかとなり、これらを実施するためのコンセンサスガイドラインの確立を推奨した。精度よく呼吸をモニタする装置の開発も必要で、これらを臨床利用するためにはワークフローとして統合化することの重要性を指摘した。治療計画としての本研究の方法論は繰り返し照射の発展として位置づけられる。

### 4.3 まとめ

本研究の方法論は粒子線治療の適応を拡大するために強く求められており、治療計画における一つの解決法はロバスト性を確保する手法を開発することである。臨床利用のためにはこれを治療のワークフローとして組み込んだシステムとして完成させることが今後の課題である。

#### <引用文献>

- Gene Rowe and George Wright, The Delphi technique as a forecasting tool: issues and analysis, International Journal of Forecasting 15(4), 1999, 353
- Erik Engwall, Albin Fredriksson, and Lars Glimelius, 4D robust optimization including uncertainties in time structures can reduce the interplay effect in proton pencil beam scanning radiation therapy, Medical Physics 45(9), 2018, 4020

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 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Zhang Ye, Trnkova Petra, Toshito Toshiyuki, Heijmen Ben, Richter Christian, Aznar Marianne, Albertini Francesca, Bolsi Alexandra, Daartz Juliane, Bertholet Jenny, Knopf Antje	4. 巻 26
2. 論文標題 A survey of practice patterns for real-time intrafractional motion-management in particle therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physics and Imaging in Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 100439 ~ 100439
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.phro.2023.100439	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Trnkova Petra, Zhang Ye, Toshito Toshiyuki, Heijmen Ben, Richter Christian, Aznar Marianne C., Albertini Francesca, Bolsi Alessandra, Daartz Juliane, Knopf Antje C., Bertholet Jenny	4. 巻 26
2. 論文標題 A survey of practice patterns for adaptive particle therapy for interfractional changes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physics and Imaging in Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 100442 ~ 100442
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.phro.2023.100442	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Toshiyuki Toshito
2. 発表標題 Independent dose calculation using Monte Carlo simulation for dosimetric verification of proton therapy
3. 学会等名 Asia-Oceania Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG-A0) 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Toshiyuki Toshito
2. 発表標題 Treatment planning of proton therapy
3. 学会等名 19th South-East Asian Congress of Medical Physics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 歳藤利行
2. 発表標題 Ion recombination correction factor for spot scanning irradiation of protons
3. 学会等名 第118回日本医学物理学学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 歳藤利行
2. 発表標題 理工学から望む粒子線治療の未来
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

〔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			
スイス	ポール・シェラー研究所	Inselspital		
オーストリア	Medical university of Vienna			
オランダ	The University Medical Center Groningen	Erasmus MC Cancer Institute		
ドイツ	OncoRay			
英国	The Christie NHS Foundation Trust			