

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 18 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461890

研究課題名(和文)放射線性心毒性低減を目指す食道癌への超短時間強度変調放射線治療技術の開発

研究課題名(英文) Volumetric modulated arc therapy for thoracic esophageal cancer to decrease radiotherapy-induced herat toxicity

研究代表者

村上 祐司 (Murakami, Yuji)

広島大学・医歯薬保健学研究院(医)・講師

研究者番号：10403528

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：胸部食道癌に対する強度変調回転照射VMATでの固定精度確保のため、Vac-lockによる患者固定、OBIでの骨照合、CBCTを用いたIGRTシステムを開発した。次に食道の生理的移動を解析し、偏位は下部食道で大きく、個体差のため一律なマージン設定は困難との結果を得た。続いて息止め照射時の治療間位置誤差解析を行い誤差は軽微という結果を得た。

自動放射線治療計画ソフトを用いたVMAT治療計画により標的の線量集中性の改善、心臓・左心室・心外膜の有意な有意な線量低減、肺の高線量域の有意な低減、肺低線量域拡大の許容値保持が達成された。自動VMAT計画法により胸部食道VMATの臨床導入が可能と考えた。

研究成果の概要(英文)：We established the IGRT system of VMAT for thoracic esophageal cancer patients using immobilization with Vac-lock, bone-matching with OBI and CBCT-matching. We analyzed the physiological esophageal movement. There were remarkable individual differences in the movement, so we considered that setting conformal PTV margins was not suitable. Evaluation of inter-fractional displacement of esophageal position under breath-hold situation showed minimal.

Using automated VMAT planning engine, improvement of target dose conformity, significant reduction of high-middle dose area in whole heart, left ventricle, pericardium, lung and liver. Low dose area (D5) in all lung was maintained under 50% in 10/12 patients, and the maximum D5 among study patients was under 55%. We consider the automated planning system can introduce VMAT for thoracic esophageal cancer patients.

研究分野：放射線治療

キーワード：胸部食道癌 強度変調回転照射 VMAT 晩期心毒性 Automated-planning

1. 研究開始当初の背景

従来、切除可能食道癌の標準的治療法は手術とされてきたが、近年、化学放射線療法の有用性が示されている。我々の施設における1期食道癌の過去20年の治療成績においても、放射線単独治療が主体であった前期10年に比し、化学放射線療法導入後の後期10年では、有意に生存率は改善、その成績は手術に匹敵するものとなった[Murakami et al. IJROBP 87: s 290-291, 2013]。しかし、近年、化学放射線療法後長期生存例の放射線性心外膜炎(心嚢水貯留)心筋虚血などの晩期心毒性が問題となっている[Ishikura et al. JCO 21:2697-2702, 2003]。心毒性発症低減には、心臓自体への放射線照射線量低減が必須であるが、食道自体が心臓に接しているという解剖学的位置関係と周囲に存在する肺や脊髄への高線量照射による毒性が危惧され、現行の3次元照射技術では、心臓の十分な線量低減は困難である。本研究では、腫瘍への高線量投与と心臓線量低減を達成する高精度放射線照射装置を用いた超短時間強度変調放射線治療システムの開発を目指す。

2. 研究の目的

本研究の目的は、放射線性心毒性低減を目指す食道癌への強度変調放射線治療技術の開発である。

3. 研究の方法

高精度固定システムの開発

体幹部定位照射用に開発した熱可塑性プラスチック躯幹固定具とバキュームクッションによる固定具を採用。照射前にOn board imager、CBCTによる位置照合を行うIGRTシステムを採用した。

食道の生理的移動量の測定と息止め照射による食道位置移動の抑止効果の検討

強度変調回転照射において、標的の体内移動や日々の位置ずれは、腫瘍制御や有害事象に直結する。このため、食道の生理的移動や毎回の治療ごとの位置ずれの評価を行った。

1: 4次元CTによる食道の生理的移動量の測定。本検討では、放射線治療計画前に食道癌病巣の範囲を確定するために、内視鏡的に腫瘍の口側縁と肛門側縁に留置した金属マーカの安静呼吸下での移動量を測定し解析。

2: CBCTによる日々の位置誤差の測定。日々の位置誤差の算出はCone Beam CT(CBCT)を使用。治療開始から3日間、以後週1回の撮像を行い、金属マーカの移動量を測定した。

Automated treatment planning engineを用いた胸部食道癌に対する至適VMAT計画の開発。放射線治療計画装置Pinnacle3 v9.10を研究用に入手、装填されているAuto-planning engineを用いたVMAT治療計

画を3DCRTにて既治療の心臓を照射野に含む胸部中下部食道癌12症例のCTデータを使用し施行した。防域PTV1と肉眼病変PTV2、OARは肺、心臓、左心室、心外膜、左胸膜、肝臓、脊髄を描出し、線量制約は左心室の中高線量域低減と肺V5<50%を最重要因子とした。3DCRTとVMATのDVHデータの比較およびVMATでのOAR線量制約の達成度を検討した。

4. 研究成果

高精度固定システムの開発:

強度変調放射線治療で重要な固定精度確保のため、Vac-lockを用いた患者固定およびOn board imagerでの骨照合後にCone beam CTを用いて患者体位の位置誤差を最小限にするIGRTシステムを開発した。

食道の生理的移動量の測定と息止め照射による食道位置移動の抑止効果の検討:

生理的移動は特に下部食道で大きいこと、また個人差が大きく一律なマージン設定は困難との結果を得た。この結果から心臓線量低減には息止め照射が必要と考えた。息止め照射における治療間位置誤差解析を上記IGRTシステム下で行い治療間誤差は軽微であるという結果を得た。

Automated treatment planning engineを用いた胸部食道癌に対する至適VMAT計画の開発:

PTVの線量カバレッジは3DCRTと同等で線量集中性は改善、心臓・左心室・心外膜は平均線量、V20-60で有意な低減を示した。肺および左胸膜は高線量域(V50, V60)が有意に低減、肺V5は3DCRT/VMATで $46.6 \pm 9.6\% / 45.6 \pm 4.7\%$ ($p=0.72$)と同等でVMAT12例中10例で50%以下、最大でも52.5%と臨床十分に許容できる範囲であった。自動計画VMATにより心臓線量低減と肺低線量域保持可能な治療計画が作成可能であった。

~ の結果をふまえ、胸部食道癌へのIGRT、息止め照射併用VMATは有望な手法と考え臨床導入の準備を開始した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

1. Kawahara D, Kimura T, Murakami Y, Nagata Y, et al. Availability of applying diaphragm matching with the breath-holding technique in stereotactic body radiation therapy for liver. Physica Medica: 32, 557-561, 2017. (査読有り)
2. Nishimura Y, Jingu K, Murakami Y, et al. Clinical outcomes of radiotherapy for

- esophageal cancer between 2004 and 2008: the second survey of the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). Int J Clin Oncol 21:88-94, 2016. (査読有り)
3. Hamai Y, Hihara J, Murakami Y, et al. Results of neoadjuvant chemoradiotherapy with docetaxel and 5-fluorouracil followed by esophagectomy to treat locally advanced esophageal cancer. Ann Thorac Surg 99:1887-1893, 2015. (査読有り)
 4. Hihara J, Hamai Y, Murakami Y, et al. Role of definitive chemoradiotherapy using docetaxel and 5-fluorouracil in patients with unresectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study. Diseases of the Esophagus: epub ahead of print, 2015. (査読有り)
 5. Murakami Y, Kimura T, Nagata Y, et al. Long-term results of definitive concurrent chemoradiotherapy for patients with esophageal submucosal cancer (T1bN0M0). Int J Clin Oncol, 20:897-904, 2015. (査読有り)

[学会発表](計10件)

1. 村上 祐司. シンポジウム 2 気管食道科領域の難治癌と Quality of survival 切除不能食道癌に対する放射線治療. 第27回日本気管食道科専門医大会(招待講演). 2017.4.8-9, 仙台
2. 村上 祐司. Role of chemoradiotherapy in multi-modality treatment for resectable esophageal cancer. 日本放射線腫瘍学会第29回学術大会(招待講演). 2016.11.25-27, 京都
3. Nishimura Y, Kodaira T, Murakami Y, et al. A Phase II Study of Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) with Chemotherapy for Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Cancer (NPC) (JCOG1015): Acute Toxicity and Treatment Compliance. The 58th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, 2016.9.25-28, Boston, USA.
4. Murakami Y, Kimura T, Nagata Y, et al. Clinical features of metachronous cancer in patients with esophageal cancer treated by definitive radiation therapy. GAP (Global Academic Program) related Meeting between Hiroshima University and The University of Texas MD Anderson Cancer Center.

2016.7.22-23, Hiroshima Japan.

5. 村上 祐司. Educational lecture 37: Radiation therapy 6 IMRT Head & Neck cancer. 日本医学放射線学会総会(招待講演). 2016.4.14-17, 横浜.
6. Murakami Y, Kimura T, Nagata Y, et al. Clinical features of metachronous cancer in patients with esophageal cancer treated by definitive radiation therapy. 日本放射線腫瘍学会第28回学術大会 2015.11.19-21, 横浜
7. Murakami Y, Kimura T, Nagata Y, et al. Incidence and Clinical Features of Metachronous Esophageal Cancer After Definitive Radiation Therapy for Esophageal Cancer, Tthe 57th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology, 2015.10.18-21, San Antonio, USA.
8. Murakami Y, Kimura T, Nagata Y, et al. Preliminary Outcomes of Induction Chemotherapy + VMAT with Concurrent Chemotherapy for Stage IVA/IVB Oro- and Hypopharyngeal Cancer. The 15th International Congress of Radiation Research. 2015.5.25-29, Kyoto Japan.
9. Doi Y, Murakami Y, Kimura T, Nagata Y, et al. Four-dimensional assessment of the internal motion of the esophagus in early-stage esophageal cancer patients using metal markers. The 56th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, 2014/9/14-17, San Francisco, USA.
10. Nishimura Y, Murakami Y, Karasawa K, et al. Clinical outcome of radiation therapy for esophageal cancer between 2004 and 2008: second survey. The 56th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, 2014/9/14-17, San Francisco, USA.

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 出願年月日:
 国内外の別:

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者：村上祐司 (Murakami, Yuji)
広島大学・医歯薬保健学研究院（医）・講師
研究者番号：10403528

(2)研究分担者：永田 靖 (Nagata, Yasushi)
広島大学・医歯薬保健学研究院（医）・教授
研究者番号：10228033

(3) 研究分担者：木村智樹 (Kimura, Tomoki)
広島大学病院・講師
研究者番号：90379876

(4)研究協力者
()