

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26861002

研究課題名(和文) 食道癌に対する強度変調放射線治療と画像誘導技術を用いた高精度放射線治療体系の構築

研究課題名(英文) development of Intensity modulation radiation therapy technique for esophageal cancer

研究代表者

土井 歆子(Doi, Yoshiko)

広島大学・医歯薬保健学研究所(医)・特任助教

研究者番号：50723029

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：難治癌のひとつである食道癌の生存率向上と、化学放射線治療後に問題となる晩期心呼吸器有害事象低減に貢献する有効かつ安全性の高い放射線治療の確立を目指すために、強度変調放射線治療技術と画像誘導放射線治療技術を駆使した最新高精度放射線治療法を開発研究した。まず、食道壁の移動量を評価し、自由呼吸下では大きく動き個人差も大きい一方で、呼吸息止め下では移動量は小さく個人差も小さいことが分かった。また、最適な放射線治療の計画シミュレーションを行い、各リスク臓器(心臓、胸膜、脊髄など)への線量制約を含む最適な放射線治療計画を検討した。以上の検討を踏まえ、食道癌に対する強度変調放射線治療の臨床応用を開始した。

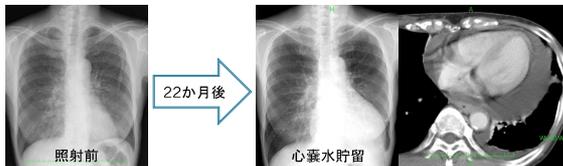
研究成果の概要(英文)：Cardiac toxicity after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer is a critical issue. To develop the safe of intensity modulation radiation therapy (IMRT) technique for esophageal cancer, we studied the esophageal motion during free-breathing and breath-hold. During free-breathing, esophageal motion in the superior-inferior direction in all sites was large, compared to the other directions, and amplitudes showed substantial inter-individual variability. The breath-hold technique is feasible for minimizing esophageal displacement during radiotherapy. And, we studied the feasibility of IMRT for esophageal cancer. IMRT for thoracic esophageal cancer achieved better dose conformity for PTV and significant high irradiated dose reduction for heart and liver compared with conventional 3D-CRT with suppressing the low irradiated area to the lung within tolerance level.

研究分野：放射線治療

キーワード：早期食道癌 強度変調放射線治療

## 1. 研究開始当初の背景

食道癌は容易にリンパ節転移を来す疾患であるため、放射線治療では原発巣に加えて食道周囲の広範囲なリンパ節領域への照射が必須である。体幹部中央奥に存在する食道を頭尾側へ広く照射しなければならないため、正常臓器である心臓や胸膜、肺への照射は不可避である。積極的な放射線治療によって食道癌の治癒率は向上しているものの、その功罪として放射線性胸膜炎（胸水貯留）、放射線性心外膜炎（心嚢水貯留）、心筋虚血などの晩期心呼吸器有害事象の増加によるQOLの低下および生存率低下は問題視されている。以下に食道癌に対して根治的放射線治療後に心嚢水が貯留した1例を示す。



この患者は3次元根治的放射線治療22ヶ月後に、原発巣は制御されているものの心嚢水が貯留し労作時息切れが重篤化した。その後、この患者は外科的な心膜開窓術を行う必要があった。放射線治療は形態温存・機能温存に優れる、患者本位の非常に有用な癌治療法である。この有用性を十分発揮するために、我々は問題となっている晩期有害事象の発症低減に最大限の努力を払わなければならない。

## 2. 研究の目的

食道癌の治癒率の維持もしくは向上を達成し、かつ少しでも晩期有害事象の発症を低減させるためには、原発巣およびリンパ領域へ確実に根治線量を投与するものの、一方で心臓および胸膜、肺への照射線量を出来るだけ低減させる必要がある。この構想の現実化のために、我々は食道癌治療に強度変調放射線治療(IMRT)および画像誘導技術を導入すべきと考える。IMRTを用いると、照射野内の照射強度を不均一に調整出来るため、各標的

に十分な線量を投与しかつ正常臓器に対して線量低減を図るといった、従来の3次元治療では達成困難であった極めて複雑な線量分布が作成可能である。加えて、最新のリニアック治療器に装填されたキロボルトX線撮像装置を用いて照射直前のCT画像と治療計画用のCT画像との体位のずれをミリメートル単位で修正し照射する画像誘導技術も利用することで、従来標的に加味していたセットアップによる誤差分の照射野マージンを縮小し、正常臓器への線量低減に貢献できる。ただし、標的体積への根治的照射線量を維持しながら、どの程度まで肺や心臓への照射線量を抑えることが出来るのか分かっておらず、IMRTの治療計画に画一的な方法は未だ存在していない。さらに、標的体積の辺縁で線量が急峻に落ちる特徴を持つIMRTでは標的体積の位置精度が非常に重要となるため、食道の呼吸性移動等の動態を計測し、至適なマージン設定を行う必要がある。本研究では、食道癌に対してIMRTと画像誘導技術を駆使した新たな高精度放射線治療法を構築したい。

## 3. 研究の方法

内視鏡的に留置したクリップの呼吸性および心拍動に伴う位置偏移を4次元CTにて測定、日々のセットアップに伴う位置偏移を照射時に撮影するキロボルトCT画像を参照して測定し、強度変調放射線治療において臨床腫瘍体積に付加すべき至適なインターナルマージン、セットアップマージンを明らかにする。

食道癌に対するIMRTにおける、照射手法（固定多門または回転照射）照射角度、標的および各リスク臓器（心臓、胸膜、脊髄など）への線量制約を含む最適な放射線治療計画技術を開発する。これら画像誘導技術とIMRTを駆使した高精度放射線治療計画を従来の3次元放射線治療既治療例に施行し、3次元放射線治療計

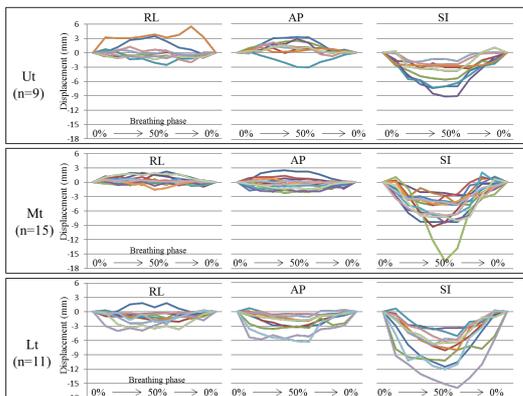
画と比較し、新規高精度放射線治療の物理学的な有用性を明らかにする。

#### 4. 研究成果

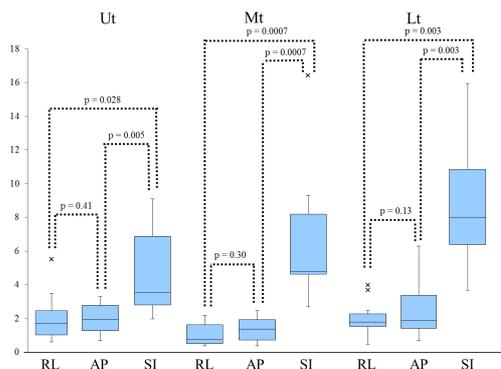
早期食道癌 T1-2NOMO 16 症例で、食道に留置したクリップの呼吸性移動と呼吸息止めでの再現性を評価した。

##### (ア) 呼吸性移動評価

胸部上部(Ut)、胸部中部(Mt)、胸部下部(Lt)でクリップの移動方向を詳細に検討した。



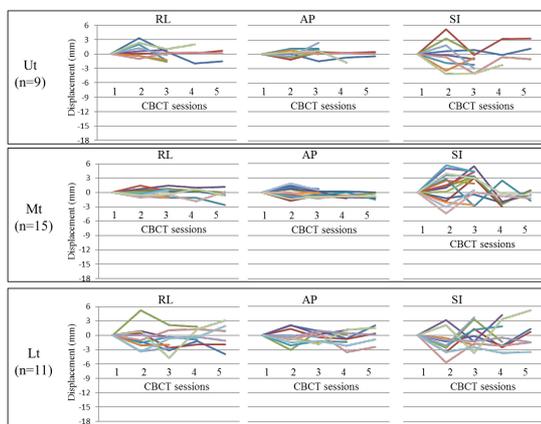
上記図のように、食道壁は呼吸のサイクルとともに3次元的に大きく動いていた。もっとも大きく動いた距離のみを絶対値評価すると下の図の通りとなる。



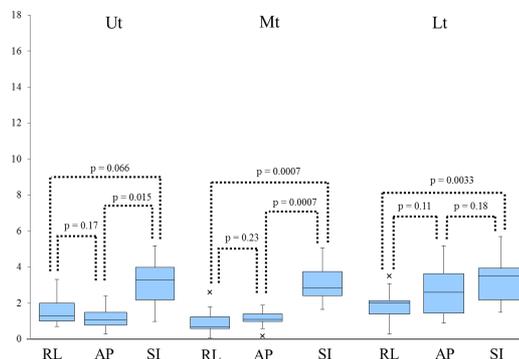
いずれのレベルでも頭尾側方向への動きは他の方向への動きと比較して有意に大きかった。

##### (イ) 呼吸息止め下での食道再現性の評価

呼吸性移動の大きい腫瘍に対する放射線治療では、呼吸相で腫瘍位置の再現性が高いことを利用して、呼吸相での息止め下で照射を行う場合が多い。呼吸相での食道壁の位置再現性を CBCT を用いて評価した。



CBCT は数回撮影し、1 回目をレファレンスとして数回の動きを評価した。呼吸息止めを行うことで、食道壁の動きは比較的安定し、個人差も少ないことが確認できた。もっとも大きく動いた距離のみを絶対値評価すると下の図の通りとなる。



大きく動いたとしてもいずれも 6mm 以内に収まっており、自由呼吸下での動きよりも大きく制限出来ていることが分かった。

##### (ウ) 治療計画時の至適なインターナルマージンの設定に関して

IMRT を食道癌に応用する際には、自由呼吸下よりも呼吸停止下で照射した方が、照射体積の縮小が図られることが分かった。以下にその詳細なデータを示す。

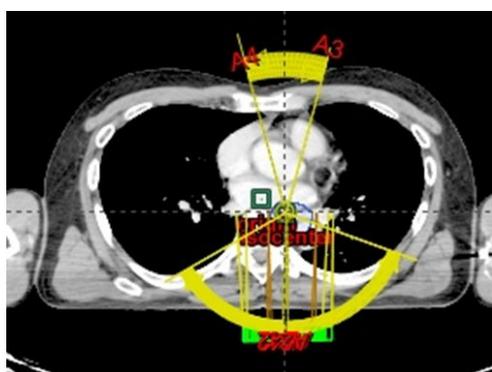
Location	Range	Median absolute maximum amplitudes (IQR)	the 95th percentile values of marker motion
<b>Marker motion during free-breathing</b>			
Ut	RL	-2.5 to 5.5	1.7(1.4)
	AP	-3.1 to 3.3	2.0(1.5)
	SI	-0.1 to 1.1	3.6(4.1)
Mt	RL	-1.6 to 2.2	0.8(1.1)
	AP	-2.3 to 2.5	1.4(1.2)
	SI	-16.4 to 2.0	4.8(3.6)
Lt	RL	-4 to 1.8	1.8(0.8)
	AP	-6.3 to 0.7	1.9(2.0)
	SI	-15.9 to 0.6	8.0(4.5)
<b>Inter-CBCT session marker displacement using breath-hold</b>			
Ut	RL	-2.0 to 3.3	1.3(1.0)
	AP	-1.7 to 2.4	1.1(0.7)
	SI	-4.1 to 5.2	3.3(1.8)
Mt	RL	-2.6 to 1.4	0.7(0.7)
	AP	-1.7 to 1.9	1.1(0.4)
	SI	-4.4 to 5.6	3.4(1.4)
Lt	RL	-4.7 to 5.2	2.0(0.8)
	AP	-3.5 to 2.1	2.6(2.2)
	SI	-5.7 to 5.2	3.5(1.8)

マージン設定は自由呼吸下よりも半分程度にすることが出来ると思われる。

#### 食道癌に対する IMRT の治療計画

食道病変に線量を集中させる一方で、心臓への照射線量を低減し、かつ肺野への低線量照射域が増加しないような最適な治療計画法を研究した。試行錯誤の結果、下記のようなビーム配置が最も効率的だと思われた。

	VMAT
Beams	179°-120° CCW/CW 10°-350° CCW/CW 220°-181° CCW/CW
Doses	PTVp: 60Gy / 30Fx PTVs: 48Gy / 30Fx SIB methods
Normalize	D50 @PTV60



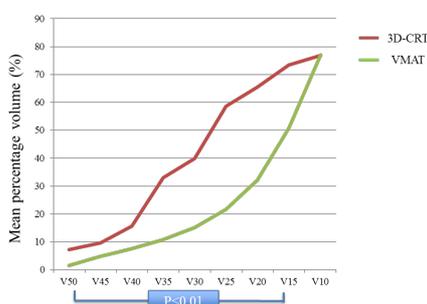
上記の治療計画を早期食道癌 6 症例に対して行い、通常の 3DCRT と比較して、PTV への線量集中性、心臓、肺および肝臓への照射線量を検討した。

#### (ア) PTV の照射線量

	3D-CRT	VMAT	P value
Mean Dose(cGy)	6017 (5981-6074)	5977 (5972-5981)	0.133
D50 (cGy)	6032 (5934-6100)	6000	0.295
CI*	3.58 (3.12-4.9)	1.57 (1.46-1.76)	<0.01

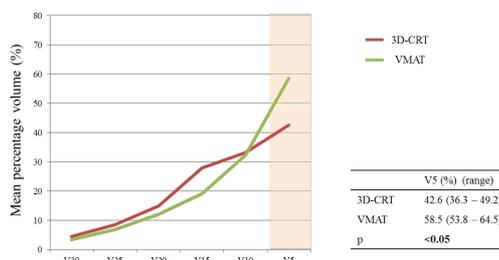
上の表のように、VMAT で治療計画を行うと PTV への照射線量の集中性が高い。

#### (イ) 心臓への照射線量



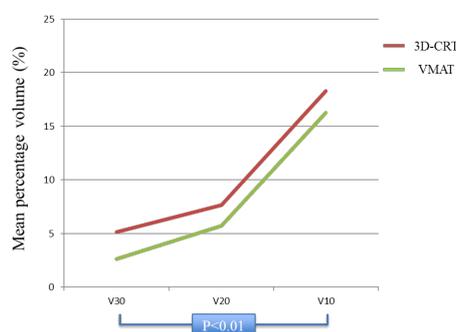
心臓は有意に VMAT で照射線量を低減出来ている。

#### (ウ) 肺への照射線量



肺野では 5Gy 以上が照射される、いわゆる低線量域が 3DCRT よりも VMAT で増加傾向だが、VMAT でも 5Gy 以上照射される体積は全肺の 60%以下に抑えることが出来ており、臨床的に妥当だと考えている。

#### (エ) 肝臓への照射線量



肝臓への照射体積は VMAT で 3DCRT よりも上回ることはなく、低値であった。

以上より、食道癌に IMRT を応用するには十分な治療計画上での照射線量の評価が必要だが、ビーム配置の工夫で臨床応用出来る段階になると考えられた。

#### 今後の展望

広島大学病院放射線治療科ではこれまでの検討を基礎として、2018 年 5 月より食道癌に対して IMRT/VMAT 強度変調回転照射を開始した。今後も食道癌症例に対する更なる予後向上および有害事象の軽減を目指して検討を続けていく。

#### 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Yoshiko Doi, Yuji Murakami, Nobuki Imano,

Yuki Takeuchi, Ippei Takahashi, Ikuno  
Nishibuchi, Tomoki Kimura, Yasushi Nagata  
Quantifying esophageal motion during  
free-breathing and breath-hold using fiducial  
markers in patients with early-stage esophageal  
cancer.

PLoS ONE 13(6):e0198844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198844> ( 査読あり )

[ 学会発表 ] ( 計 4 件 )

Yoshiko Doi. Dosimetric Benefits of  
Volumetric-Modulated Arc Therapy  
for Thoracic Esophageal Cancer.  
The 4th Taiwan-Japan Radiation  
Oncology Symposium Taipei, Taiwan  
2016 年 6 月

Yoshiko Doi. Dosimetric comparison  
between volumetric modulated arc therapy  
and conventional 3D conformal  
radiotherapy for middle thoracic esophageal  
cancer. 第 28 回日本放射線腫瘍学会学術  
大会 群馬 2015 年 10 月

Yoshiko Doi. Four-dimensional  
assessment of the internal motion of  
esophagus in early-stage esophageal  
cancer patients using metal markers.  
ASTRO annual meeting San Francisco  
USA 2014 年 10 月

土井 歡子、Four-dimensional  
measurement of the displacement of  
internal fiducial markers for  
esophageal cancer 第 73 回日本医学放  
射線学会総会 横浜 2014 年 4 月

6 . 研究組織

( 1 ) 研究代表者

土井 歡子 ( DOI Yoshiko )

広島大学 医歯薬保健学研究科 助  
教

研究者番号 : 50723029