

令和 5 年 4 月 26 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K10488

研究課題名(和文) 子宮頸部癌画像誘導小線源治療における最適な組織内照射併用方法の開発

研究課題名(英文) Development of optimal interstitial brachytherapy for image guided brachytherapy of uterin cervix cancer.

研究代表者

山崎 秀哉 (Yamazaki, Hideya)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50301263

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：CT-MRIガイドによるマルチカテーテル組織内照射(interstitial brachytherapy; ISBT)を用いてステージ IIB-IVB の子宮頸がん(扁平上皮癌)18名に同時化学放射線療法を行った(II期4名、III期7名)、IV期7名)。4年間局所制御率100%・骨盤内制御率100%、無病生存率81.6%、全生存率87.8%だった。グレード3の晩期有害事象3名(16.7%)に発生したが、ISBT関連は無かった。組織内照射を併用する事によって、膀胱・直腸線量軽減による有害事象軽減と、大きな腫瘍(特に直径4cm以上)に対する腫瘍制御率の向上が期待出来る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮頸がんの放射線治療はA点線量処方からCTを用いた体積線量処方、さらにMRI画像を用いた画像誘導小線源治療時代へと過渡期にある。我々の研究成果により、従来の腔内照射にMRIを用いた3次元治療計画を用いた組織内照射を加える事の利点：有害事象軽減や腫瘍制御率向上の可能性が示唆された。今後この施設でも簡便に組織内照射が可能となるような安全・簡便な手技の普及が期待される。

研究成果の概要(英文)：Eighteen patients with stage IIB-IVB cervical cancer (squamous cell carcinoma) were treated with simultaneous chemoradiotherapy using CT-MRI guided multi-catheter interstitial radiation (interstitial brachytherapy; ISBT) (4 stage II, 7 stage III, 7 stage IV). 4-year local control rate was 100%, pelvic control rate was 100%, disease-free survival rate was 81.6%, and overall survival rate was 87.8%. Grade 3 late adverse events occurred in 3 patients (16.7%), but there were no ISBT-related late adverse events. ISBT can reduce adverse events by reducing bladder and rectal doses and to improve tumor control for large tumors (especially those larger than 4 cm in diameter).

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線治療 子宮頸部癌 画像誘導小線源治療 組織内照射

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

子宮頸癌の放射線治療は外部照射と内部照射（腔内照射：intracavitary brachytherapy: ICBT）の組み合わせで行われ、ICBTはタンデム・オボイドを用いたA点処方だったが、近年CT/MRIを用いた三次元画像誘導小線源治療(Three dimensional image guided brachytherapy:3D-IGBT)でgross tumor volume (GTV)(MRI T2Wでの高信号領域=GTVB)と子宮頸部を加えた体積(High risk clinical target volume:HR-CTV)への体積線量投与(D90:HR-CTVの90%に照射された線量)が処方線量の目安となった。点処方(A点処方)から体積処方(D90等)への変遷が現在進行中であるが、対応ができていない施設が現状でも多くある。また、A点処方では線量分布はほぼ同一の形態をとり(洋梨型)線量が比例計算で変更されていたが、体積線量投与となると不均一分布となり、cold spotやhot spotの危険性が高まるため、腫瘍形態(偏心性・進展形式や方向)や大きさに合わせて推奨できる線源停留位置・線量分布モデルが必要である。従って画像誘導小線源治療(3D-IGBT)の発展に伴い、均一なA点処方時代には無かった患者個々の特徴に合わせた線源停留位置・線量分布モデルを作成するために組織内照射の導入-組織内照射併用(hybrid brachytherapy: HBT~Interstitial brachytherapy: ISBT)の必要性が生じた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、子宮頸部癌の画像誘導小線源治療における最適な組織内照射併用方法の開発である。三次元画像誘導放射線治療は体積処方となり、組織内照射の技術が必要になった。我々の経験と更なる知見を生かして安全で効率的な組織内照射の普及をめざす。

## 3. 研究の方法

- (1) 3D-IGBTでのHBT~ISBT適応決定の為に最適化シミュレーションと検証
- (2) 腫瘍体積と形態に応じたICBT・HBT・ISBTの適応決定システムと最適な線量投与方法の開発
- (3) 外部照射と小線源治療の合算評価

## 4. 研究成果

先行研究で、三次元治療計画装置上の仮想腫瘍で、従来のA点処りと3D-IGBTの治療計画を比較し、ICBT・HBT・ISBTの適応を標的線量と危険臓器の線量から定量的に検討した。単純な球形で、腫瘍の中心にタンデム留置可能と想定すると、径4cm(腫瘍体積33cm<sup>3</sup>)以上がICBTでは線量不足でHBTが必要、5-6cm以上であればHBT~ISBTが必要になる可能性が示された。また、膣・直腸線量はHBT~ISBTで軽減が期待できた。当院

と大阪医療センターで治療を受けた子宮頸がん患者 112 名 (ICBT54 名、ICISBT11 名、ISBT46 名) を対象に、来院時および各ブラキセラピー施行時の腫瘍体積 (GTV) を調査し、各モダリティにおける DVH パラメータを比較した。診断時の平均 GTV は  $80.9 \text{ cm}^3$  ( $4.4\text{-}343.2 \text{ cm}^3$ ) であり、初回ブラキセラピー時は  $20.6 \text{ cm}^3$  ( $0.0\text{-}124.8 \text{ cm}^3$ ) に縮小し、縮小率は 25.5% であった。ISBT は EQD2 (70-100Gy) で 89.10Gy を処方でき、ICIS 73.94Gy (71.44-82.50Gy) や ICBT 72.83Gy (62.50-82.27Gy) ( $p < 0.0001$ ) より高線量投与可能であった。ブラキセラピー時の GTV が  $30 \text{ cm}^3$  以上、HR-CTV が  $40 \text{ cm}^3$  以上の場合、ISCBT または ISBT が使用され、診断時 GTV が  $150 \text{ cm}^3$  以上の場合、ISBT が使用されていた。本学で CT-MRI ガイドによる ISBT (ステージ IIB-IVB の子宮頸がん (扁平上皮癌) を用いて同時化学放射線療法を行った 18 名 (II 期 4 名 (22.2%)、III 期 7 名 (38.9%)、IV 期 7 名 (38.9%)) の治療成績を解析した。治療前の GTV 中央値は  $87.5 \text{ cm}^3$ 、ISBT 前には  $42.2 \text{ cm}^3$  となり D90 に 93.1Gy が処方可能であり、シミュレーションの結果を支持するものであった。治療後 4 年での局所コントロール 100%・骨盤内コントロール率 100%、無病生存率 81.6%、全生存率 87.8% だった。グレード 3 の晩期有害事象が 3 名 (16.7%) に発生したが、ISBT 関連の晩期有害事象は無かった。ISBT を用いた同時化学放射線療法は従来治療困難だった大きな局所進行子宮頸がんに対する有用な治療戦略となり得ると思われた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Masui Koji, Yamazaki Hideya, Suzuki Gen, Shimizu Daisuke, Takenaka Tadashi, Yamada Yasuhiro, Okihara Koji, Kuriu Yoshiaki, Yamada Kei	4. 巻 12
2. 論文標題 Small bowel perforation caused by applicator implantation in high-dose-rate interstitial brachytherapy for recurrent pelvic tumor: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Contemporary Brachytherapy	6. 最初と最後の頁 188 ~ 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/jcb.2020.93875	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 -
1. 著者名 Yamazaki Hideya, Masui Koji, Shimizu Daisuke, Suzuki Gen, Isohashi Fumiaki, yoshida Ken	4. 巻 20
2. 論文標題 A national surveillance study of the current status of reirradiation using brachytherapy in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brachytherapy	6. 最初と最後の頁 226 ~ 231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brachy.2020.07.007	査読の有無 無
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 Ota Yoshiaki, Masui Koji, Suzuki Gen, Yamazaki Hideya, Yamada Kei	4. 巻 12
2. 論文標題 Single-fraction image-guided high-dose-rate brachytherapy for head and neck cancer: three cases of palliative brachytherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Contemporary Brachytherapy	6. 最初と最後の頁 273 ~ 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/jcb.2020.96870	査読の有無 無
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 Kokabu Tetsuya, Masui Koji, Tarumi Yosuke, Noguchi Naoki, Aoyama Kohei, Kataoka Hisashi, Matsushima Hiroshi, Yoriki Kaori, Shimizu Daisuke, Yamazaki Hideya, Yamada Kei, Mori Taisuke	4. 巻 14
2. 論文標題 3D-Image-Guided Multi-Catheter Interstitial Brachytherapy for Bulky and High-Risk Stage IIB?IVB Cervical Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1257 ~ 1257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14051257	査読の有無 無
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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松島 洋, 森 泰輔, 古株 哲也, 寄木 香織, 山本 拓郎, 黒星 晴夫, 増井 浩二, 山崎 秀哉, 北脇 城
2. 発表標題 局所進行子宮頸癌に対するCT/MRI画像誘導小線源療法の治療効果についての検討
3. 学会等名 日本婦人科腫瘍学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口 直希, 増井 浩二, 三浦 寛司, 廣田 達哉, 山崎 秀哉
2. 発表標題 骨盤内腫瘍に対してCTガイド下穿刺を用いて高線量率組織内照射を行った6症例の検討
3. 学会等名 日本インターベンショナルラジオロジー学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水大介、増井浩二、黒星晴夫、森泰輔、古谷誠一、大久保智治、山崎秀哉、山田恵
2. 発表標題 原発性子宮頸癌に対する CT-MRI 画像誘導小線源治療成績
3. 学会等名 放射線腫瘍学会小線源部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎 秀哉、増井 浩二、吉田 謙、古妻 理之
2. 発表標題 MRIを用いた新鮮子宮頸癌の画像誘導高線量率小線源治療（3D-IGBT）の多施設共同研究：最適な組織内照射併用方法の開発
3. 学会等名 マイクロセレクトロンHDR研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水大介、増井浩二、黒星晴夫、森泰輔、大久保智治、古谷誠一、藤田宏行、小谷直広、山崎秀哉、山田恵
2. 発表標題 当院における子宮頸癌に対するCT-MRI画像誘導小線源治療成績
3. 学会等名 小線源治療部会
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
研究分担者	古妻 理之  (Kotsuma Tadayuki)  (00641870)	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター(臨床研究センター)・その他部局等・研究員    (84414)	
研究分担者	吉田 謙  (Yoshida Ken)  (10463291)	大阪医科大学・医学部・准教授    (34401)	
研究分担者	酒井 晃二  (Sakai Koji)  (20379027)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授    (24303)	
研究分担者	増井 浩二  (Masui Koji)  (20783830)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教    (24303)	
研究分担者	鈴木 弦  (suzuki Gen)  (80279182)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師    (24303)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	武中 正  (Takenaka Tadashi)  (80626771)	京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教    (24303)	
研究分担者	清水 大介  (Shimizu Daisuke)  (70453107)	京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教    (24303)	

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