

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08166

研究課題名（和文）陽子線治療におけるパラメトリックDVH予測モデルの構築と治療高度化の試み

研究課題名（英文）Development of a Parametric DVH Prediction Model for Proton Therapy

研究代表者

高尾 聖心（Takao, Seishin）

北海道大学・工学研究院・准教授

研究者番号：10614216

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、陽子線治療における非等方的な線量分布を考慮したDose Volume Histogram(DVH)予測手法を構築し、その予測精度を改善するための類似症例選択手法を用いたモデルを開発した。実際に治療された前立腺癌症例を用いた検証から、通常のパラメータモデルに対し標的とリスク臓器との幾何学的配置の指標を用いた類似症例選択手法を適用することにより、陽子線治療におけるDVH予測精度が改善することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

陽子線治療において高精度なDVH予測が可能になれば、個々の患者に対しての治療効果予測に基づく治療法の選択、予測と実際の治療経過の差異を検出することによる高精度Adaptive治療の実現等、治療期間中のより高度な意思決定と個々の患者に対する最適な治療の提供が可能になると期待される。また、治療計画の質の向上・均てん化にも寄与すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed a Dose Volume Histogram (DVH) prediction method that takes into account the anisotropic dose distribution in proton therapy and a model using a similar case selection method to improve the prediction accuracy. The validation of the model using prostate cancer cases showed that the prediction accuracy of DVH in proton therapy can be improved by applying a similar case selection method that uses geometric distance between target and risk organs as an indicator to the usual mean parameter model.

研究分野：医学物理学

キーワード：陽子線治療 DVH予測 治療計画

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

放射線治療における治療計画は、腫瘍への処方線量の投与と周辺正常組織（OAR）の線量低減を両立するための重要なプロセスである。治療計画は一般に多くの時間と労力を要し、またその品質は作成者の経験に大きく依存するという課題がある。これは特に強度変調放射線治療（IMRT）や粒子線スキャニング治療に代表される高度な治療において顕著である。これまで、治療計画の省力化および効率化を目的とし、個々の患者において達成可能な Dose-volume histogram（DVH）を予測する手法が提案されてきた。例えば、腫瘍と OAR の幾何学的配置に基づいて正常組織の DVH を予測する基本的なモデルが Appenzoller ら<sup>(1)</sup>によって提案され、Shiraishi ら<sup>(2)</sup>によって頭蓋内定位照射への適用がなされた。近年では一部の商用治療計画システムにおいて治療計画支援機能として DVH 予測機能が実装されるに至っており、その臨床における有用性は広く認知され始めている。しかし、これらはいずれも IMRT および X 線定位照射への適用であり、粒子線治療での実施は Hall ら<sup>(3)</sup>、Delaney ら<sup>(4)</sup>の報告に見られるものの、いずれも X 線治療に対して構築された予測モデルの単純な援用であり、粒子線治療の線量分布特性を考慮した DVH 予測モデルは未だ提案されていない。粒子線治療における DVH 予測モデルの構築において、解決すべき課題は以下である。

- ・多門かつ全周性のビーム配置による IMRT および定位照射と異なり、少数門での限定された方向からの照射となる粒子線治療の線量分布特性（角度依存性）を考慮する必要がある
- ・X 線治療と比較して施設数、患者数ともに圧倒的に少なく、機械学習の手法を用いた予測モデルの構築は必要症例数の確保の点において困難である

これらの課題が解決し、粒子線治療において DVH 予測が可能になれば、個々の患者における治療効果予測および最適な治療法選択、また高度な Adaptive 治療等の実現が期待される。

### 2. 研究の目的

本研究は、陽子線治療を対象とし、その物理的線量分布特性を考慮に入れた DVH 予測モデルの構築、より具体的には個々の症例における腫瘍および OAR に関する臨床的特徴量をパラメータ化することによって予測モデルに反映させるパラメトリック DVH 予測モデルを構築することを目的とする。

### 3. 研究の方法

本提案のパラメトリック DVH 予測モデルについて、以下に述べる。

#### (1) リスク臓器に付与される線量のモデリング

DVH 予測の対象とする OAR に付与される線量に関して、本研究では以下の仮定に基づいてモデリングを行った。始めに OAR 中の小さい体積を sub-volume と定義する。sub-volume に付与される線量はターゲットからの距離に依存し、ターゲットから同じ距離に存在する sub-volume の線量分布の形状は患者によって変化しないと仮定する。この仮定より、患者の OAR に付与される線量を予測することが出来るようになる。従って予測に必要となる情報は規格化した微分 DVH（normalized differential DVH :normalized dDVH）と予測対象患者の sub-volume の体積である。Normalized dDVH は過去の蓄積データから取得し、sub-volume の体積は予測対象患者から取得する。

#### (2) DVH 予測モデル

##### ① sub-volume と微分 DVH

各 sub-volume から得られる線量分布は標的の境界からの距離の関数として表現される。そのため、標的を微小間隔毎に等方的に順に拡大し、各領域間と OAR との重複領域を求めることで標的から一定距離に位置する sub-volume が取得される。この sub-volume において、先に述べた通り dDVH は患者毎に変化しないという仮定が成り立つものとする。

##### ② 歪正規分布による dDVH モデリング

取得した各 sub-volume の dDVH を、以下の式で定義される歪正規分布の確率密度関数でフィッティングする。

$$\begin{aligned} f(p_1, p_2, p_3; D) &= \frac{1}{\pi p_2} \times \exp\left(-\frac{(D-p_1)^2}{2p_2^2}\right) \times \int_{-\infty}^{\frac{p_3(D-p_1)}{p_2}} \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) dt \\ &= \frac{1}{\pi p_2} \times \exp\left(-\frac{(D-p_1)^2}{2p_2^2}\right) \times \sqrt{\frac{\pi}{2}} \left(1 + \operatorname{erf}\left(\frac{p_3(D-p_1)/p_2}{\sqrt{2}}\right)\right) \end{aligned}$$

ここで、 $p_1$  は平均、 $p_2$  は尖度、 $p_3$  は歪度をそれぞれ表す。また、前立腺癌陽子線治療における OAR（直腸）の各 sub-volume の dDVH の歪正規分布によるフィッティング結果の一例を図 1 に

示す。歪正規分布により各 sub-volume の dDVH を表現可能であることが確認できる。本 DVH 予測手法では、モデリングに使用する症例の  $p_1 \sim p_3$  の各パラメータの sub-volume 毎の平均値を予想モデルのパラメータとした (図 2)。

### ③DVH 予測

前項で述べた dDVH のモデル化により、当該疾患における OAR の dDVH が関数により表現されることとなる。よって、先に述べた通り、予測対象患者の DVH は、各 sub-volume の dDVH を sub-volume の体積で重みを乗じて足し合わせることによって求めることができる。

### (3) 類似症例選択に基づく DVH 予測モデル

前節までに本 DVH 予測手法の概要を示した。以降、更なる予測精度の向上を目指したモデルの改良について述べる。

#### ①パラメータの推定精度向上

通常の前予測モデルではモデリング症例のパラメータの平均値を予測モデルのパラメータとしていた。しかし、予測対象症例と標的および OAR の幾何学的配置が類似する症例を抽出し、それらの症例のパラメータを用いることができれば DVH 予測精度は改善すると考えられる。これまでの検討において、前立腺癌症例における OAR である直腸および膀胱の DVH 予測精度は標的から 1~5 番目の sub-volume におけるパラメータの推定精度に大きく影響されることが明らかとなっている。そのため、当該 sub-volume に関して幾何学的に類似する症例の抽出法について検討した。

#### ②類似症例選択手法

類似症例選択手法として、標的からの距離に応じた OAR の sub-volume の累積体積割合を示す Overlap-Volume Histograms (OVH) を用いる。標的から  $k$  番目の sub-volume の累積 OVH 値を  $OVH_k$  とすると、 $k=1 \sim 5$  における  $OVH_k$  を軸とする五次元空間上にモデリング症例の  $OVH_k$  をプロットし、予測対象疾患の  $OVH_k$  点との距離が近い症例が幾何学的に類似した症例となる。本モデルでは近接する 5 症例をパラメータの決定に用いた。

### (4) DVH 予測手法の検証

実症例の治療計画データを用いて DVH 予測手法の検証を行った。検証には北海道大学病院陽子線治療センターで治療された 34 例の前立腺癌症例を用い、一個抜き交差検証 (leave-one-out cross-validation :LOOCV) により全症例に対する予測精度を評価した。治療計画は Clinical target volume (CTV) に対する  $D_{99}$  指示による 70Gy(RBE)/30fr であり、OAR の評価指標は直腸の  $V_{60}$  および  $V_{37.5}$ 、膀胱の  $V_{37.5}$  である。本 DVH 予測における精度の評価にはこれら臨床における評価指標を用いた。

## 4. 研究成果

本提案手法に基づく直腸の DVH 予測結果の一例を図 3 に示す。通常の前平均パラメータモデルおよび本提案の類似症例選択に基づく予測モデルのいずれにおいても良好な DVH 予測結果が得られている。本類似症例選択モデルにおける  $V_{60}$  の予測誤差は 3.9 ポイントであり、平均パラメータモデルにおける予測誤差 6.5 ポイントから改善した。LOOCV による全 34 症例の DVH 予測の結果、11 症例において予測精度の改善が確認された。また、直腸の  $V_{60}$  の予測誤差は類似症例選択モデルおよび平均パラメータモデルにおいてそれぞれ  $2.3 \pm 2.0$  ポイントおよび  $2.1 \pm 2.2$  ポイ

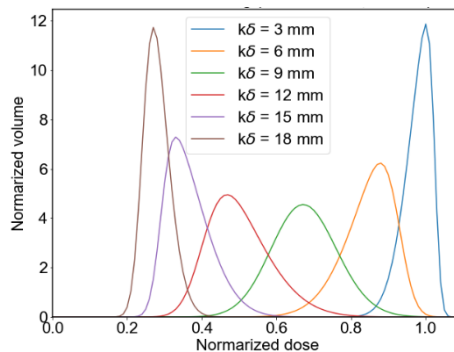


図 1 前立腺癌における直腸の dDVH フィッティング例

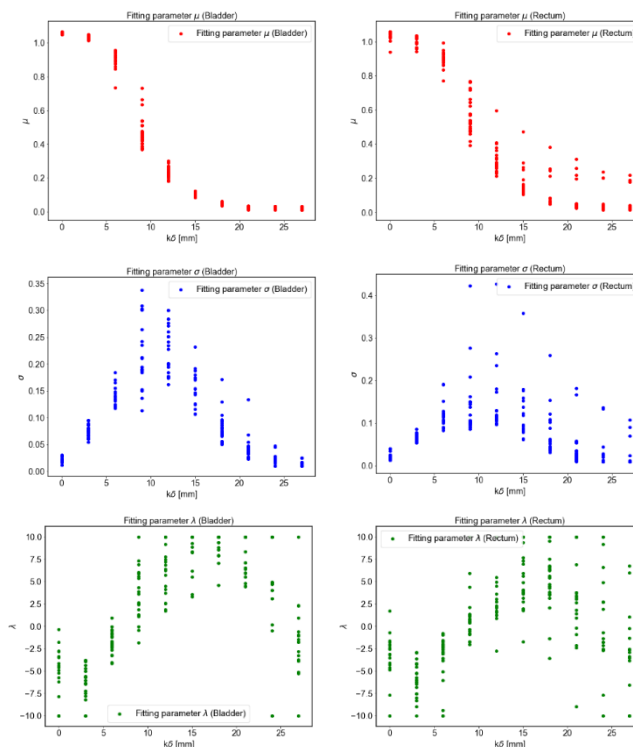


図 2 前立腺癌における OAR の dDVH フィッティングパラメータ (左:膀胱 右:直腸)

ント、同  $V_{37.5}$  の予測誤差はそれぞれ  $3.1 \pm 2.6$  ポイントおよび  $2.8 \pm 2.4$  であった。また、膀胱の  $V_{37.5}$  の予測誤差はそれぞれ  $1.4 \pm 1.1$  ポイントおよび  $1.8 \pm 1.3$  であった。統計的に有意な差は認められなかったものの、本提案の類似症例選択による DVH 予測精度向上の可能性が示唆された。

以上より、本研究では、陽子線治療における非等方的な線量分布を考慮した DVH 予測手法とその予測精度を改善するための類似症例選択手法を用いたモデルを開発した。実際に治療された症例を用いた検証から、通常のパラメータモデルに対し OVH を指標とした類似症例選択手法を適用することにより、陽子線治療における DVH 予測精度が改善することが示された。

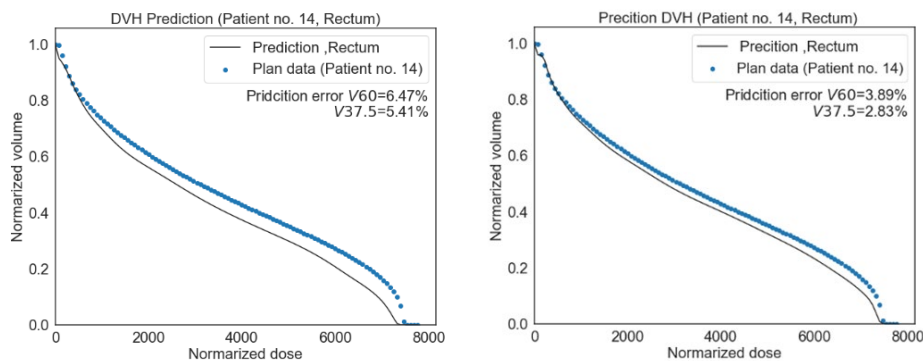


図3 前立腺癌における直腸の DVH 予測例 (左: 平均パラメータモデル 右: 類似症例選択モデル)

- (1) Appenzoller LM et al., Predicting dose-volume histograms for organs-at-risk in IMRT planning., *Med Phys.*, Vol.39, 7446-7461, 2012
- (2) Shiraishi S et al., Knowledge-based prediction of plan quality metrics in intracranial stereotactic radiosurgery., *Med Phys.*, Vol.42, 908-917, 2015
- (3) Hall DC et al., Predicting Patient-specific Dosimetric Benefits of Proton Therapy for Skull-base Tumors Using a Geometric Knowledge-based Method., *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, Vol.97, 1087-1094, 2017
- (4) Delaney AR et al., Using a knowledge-based planning solution to select patients for proton therapy., *Radiother Oncol.*, Vol.124, 263-270, 2017

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	田村 昌也  (Tamura Masaya)  (40504775)	北海道大学・大学病院・助教    (10101)	
研究分担者	松浦 妙子  (Matsuura Taeko)  (90590266)	北海道大学・工学研究院・准教授    (10101)	
研究分担者	清水 伸一  (Shimizu Shinichi)  (50463724)	北海道大学・医学研究院・教授    (10101)	

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