

令和 6 年 6 月 2 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20856

研究課題名（和文）局所進行非小細胞肺癌における放射線性肺臓炎リスクを極小化する放射線治療手法の確立

研究課題名（英文）Establishment of radiotherapy technique to minimise the risk of radiation pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer.

研究代表者

岸 徳子（Kishi, Noriko）

京都大学・医学研究科・特定助教

研究者番号：70963346

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000 円

研究成果の概要（和文）：2022年度は切除不能局所進行肺癌に対して強度変調放射線治療（IMRT）を行った症例を対象に、機械学習を用いた放射線性肺臓炎低リスク線量分布モデル作成と検証を行った。モデルにより肺線量低減プランが作成可能であったが、腫瘍の局在やサイズにより最適なモデルが異なることが課題であり、2023年度も引き続き検討を行う必要があった。本研究の成果は学会で報告を行った。また、関連する有害事象の検討として胸腺腫瘍の術後放射線治療のレビュー論文、免疫細胞の放射線量と予後の関係についてそれぞれ論文報告、学会報告を行った。当初予定していた前向き観察研究は本成果を踏まえ、設定を変更して介入研究として開始予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

局所進行非小細胞肺癌において、化学放射線療法後に免疫療法を行うことで予後が有意に改善することが知られている。化学放射線療法後に症候性放射線性肺臓炎をきたした場合、免疫療法を休薬または中止する必要があるため、放射線性肺臓炎の低減が肺癌診療における現在の重要な課題である。放射線治療計画において機械学習を用いた有害事象低リスクモデルを用いることで、肺線量を低減し、放射線性肺臓炎のリスクを低減することが期待できる。また、将来的に吸気量を指標とした息止めIMRTと併用して放射線性肺臓炎リスクを極小化することで、肺癌治療成績を向上しうるといえる。

研究成果の概要（英文）：In 2022, patients with unresectable locally advanced lung cancer who underwent intensity-modulated radiation therapy (IMRT) were the subjects of a study to develop and validate a machine learning-based, low-risk radiotherapy model for radiation pneumonitis. This model enabled the creation of treatment plans with reduced lung doses. However, variations in tumor location and size limited the model's broader application, an issue that required further investigation in 2023. The results of this study were presented at a conference. Additionally, a review article on postoperative radiotherapy for thymic tumors, along with a conference presentation on the relationship between radiation dose and prognosis of immune cells, were reported as part of a study on related adverse events. Based on these findings, the initially planned prospective observational study will be revised and launched as an interventional study.

研究分野：放射線治療

キーワード：肺癌 放射線治療 放射線性肺臓炎

1. 研究開始当初の背景

従来、局所進行非小細胞肺癌の標準治療は化学放射線療法であったが、5年生存割合は20%と不良であった。近年のランダム化比較試験で、化学放射線療法後に維持免疫療法を追加することで生存期間の延長が示され、診療ガイドラインを変える画期的な治療となった。化学放射線療法後に放射線性肺臓炎をきたすと、免疫療法には肺毒性を有することから維持療法の導入は困難となる。治療成績のさらなる向上には、放射線性肺臓炎の低減が不可欠である。正常肺線量の高値が放射線性肺臓炎のリスクである[1]。強度変調放射線治療(IMRT)は複雑な形状に対し線量を集中する高精度照射技術で、肺癌へのIMRT応用により正常肺線量を低減できるが、本邦での肺癌IMRT適用例は20%と低い傾向にある。この理由として2つの課題が存在する。

1つ目は、IMRTにおける線量分布の作成である。IMRTでは正常臓器の低減目標値を設定し、その目標値を達成するような照射野を計算し形成する。しかし、同一平面上に存在する正常肺とその他の臓器の照射線量はtrade-offの関係にあり、正常肺の照射線量を極端に低減した場合は他の臓器の照射線量が上昇する。IMRTにおいては、医療者の主観的な判断に基づいて、正常肺と他の臓器の照射線量が設定される。機械学習を用いた線量分布モデルの検討手法を肺癌IMRTに応用することで、正常肺の照射線量を最適化することが期待できる[2]。

2つ目は、肺病変の呼吸性移動である。肺病変は呼吸によって移動するため、移動量が多い場合は動きを低減する必要がある。本邦では、呼吸による腹壁の動きを指標として息止めを行うことで、肺病変の移動量を低減する手法が一般的である。しかし、腹壁の動きは腹壁の緊張度に影響を受け、治療中に変動するため定量的な指標とはならない。また、日々の治療で息止めの再現度を担保するために、患者の練習による習熟が必要である。高齢・低肺機能が多い肺癌患者において、このような息止め下での放射線治療を行う際は日々の再現性を考慮し、照射体積を広く設定する必要がある。従来の腹壁ベースの息止めと比べ、吸気量を定量的指標とした息止め放射線治療システムは、日内・日間の腫瘍位置再現性は非常に良好である。

上記2点の課題を解決すべく、局所進行非小細胞肺癌に対するIMRTにおいて、正常肺の照射線量の最適化と息止め指標の定量化により、放射線性肺臓炎を低減する放射線治療手法を確立することを計画した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、局所進行非小細胞肺癌において、化学放射線治療後の放射線性肺臓炎を低減するために、機械学習に基づく線量分布モデルを作成し、吸気量を指標とした吸気息止めIMRT法を確立することである。

3. 研究の方法

(1) 機械学習を用いた放射線性肺臓炎低リスク線量分布モデル作成と検証

京都大学医学部附属病院で切除不能局所進行肺癌に対してIMRTを行った症例のうち、放射線性肺臓炎の観察期間として治療後1年以上が経過している症例を用いて、対象症例の放射線治療計画の線量分布データと、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v.4.0)に基づく有害事象を収集する。機械学習を用いた放射線性肺臓炎低リスクの線量分布モデルを作成し、モデルの精度検証を行う。また、必要に応じてモデルのチューニングや再作成を行う。

(2) 吸気量を指標とした息止めIMRTを用いた前向き観察研究

(1)をヒストリカル・コントロールとした「放射線性肺臓炎低リスクモデルに基づく放射線治療計画と吸気量を指標とした息止めIMRTを併用した前向き観察研究」を行う。京都大学医学部附属病院で申請者が行った先行臨床研究「胸腹部体内臓器の位置再現性評価」に準じて研究プロトコルを作成する。具体的には、治療前のスクリーニング、吸気量を指標とした吸気息止めCT撮影、放射線性肺臓炎低リスクモデルを使用した線量分布作成、そして作成した線量分布に基づく吸気息止め放射線治療を行う。主要評価項目は症候性放射線性肺臓炎の発生割合とし、副次評価項目を急性期有害事象、晩期有害事象、放射線ビーム照射時間と設定する。片側 $\alpha=0.05$ 、検出力70%、症候性放射線性肺臓炎の頻度を20%と仮定し、ヒストリカルコホートと2:1で比較する場合、必要サンプルサイズは60例である。年間登録症例は20例、登録期間3年間を計画している。

4. 研究成果

(1) 機械学習を用いた放射線性肺臓炎低リスク線量分布モデル作成と検証

対象は局所進行・再発非小細胞肺癌に対してIMRTで治療を行った35例で、いずれもInitial plan (原発巣とリンパ節転移、および予防リンパ節領域) 40 Gy/20回とBoost plan (原発巣とリンパ節転移) 20 Gy/10回の計60 Gy/30回で治療を行っている。放射線線量の処方、計画體的体積(PTV)の体積50%となるように設定した(D50処方)。学習するリスク臓器として、正常肺、心臓、食道、脊髄、および最適化構造(PTVから2 mmあけて20 mm幅のリング構造)を設定し

た。35 例のデータを、Training dataset 20 例と Validation dataset 15 例に分割した。Training dataset の放射線性肺臓炎は Grade 2 が 4 例、Grade 3 が 1 例、Validation dataset は Grade 2 が 3 例、Grade 3 が 2 例であった。Training dataset 20 例を用いてモデルを作成し、作成したモデルを Validation dataset のうち 1 例に適用して作成した放射線治療計画（プラン）を図 1, 2 に示す。



図 1. 臨床プラン（左）および機械学習モデルを用いたプラン（右）

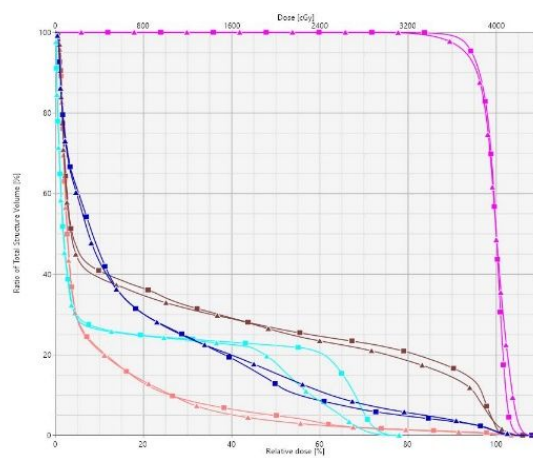


図 2. 臨床プラン（■）および機械学習モデルを用いたプラン（▲）の線量体積指標

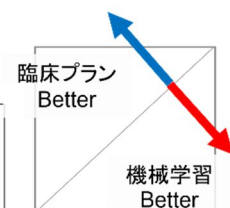
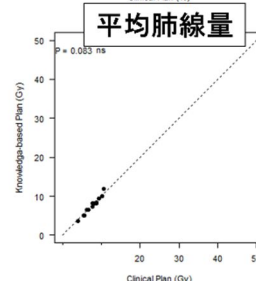
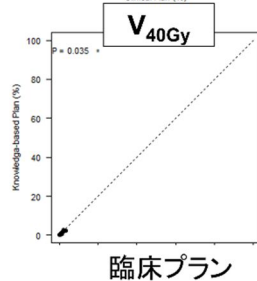
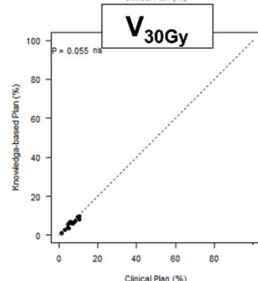
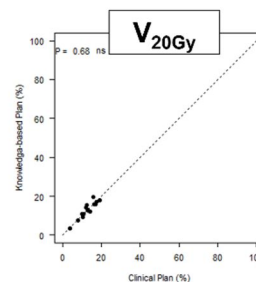
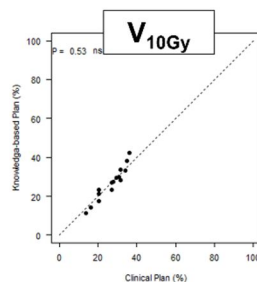
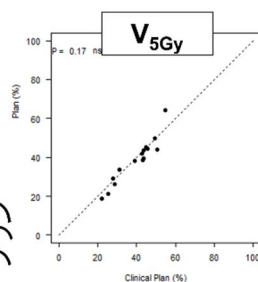
臨床プランと機械学習モデルを用いたプランの線量体積指標を比較した結果、PTV、正常肺、心臓、食道、脊髄いずれも目標値を達成していた。

正常肺の低線量と心臓・食道・脊髄の中～高線量は機械学習モデルを用いた放射線治療計画で低減できた一方、肺の中～高線量はやや増加していた。

続いて、15 例からなる Validation dataset を用いてモデルの評価を行った。

正常肺に関しては V_{40Gy} (V_{xGy} は xGy が照射される体積) が機械学習モデルで有意に低減された。また、心臓は V_{5Gy} 、 V_{10Gy} 、 V_{20Gy} 、 V_{30Gy} 、 V_{40Gy} 、平均心線量いずれも機械学習モデルで有意に低減された。

機械学習を用いた
プラン



臨床プラン

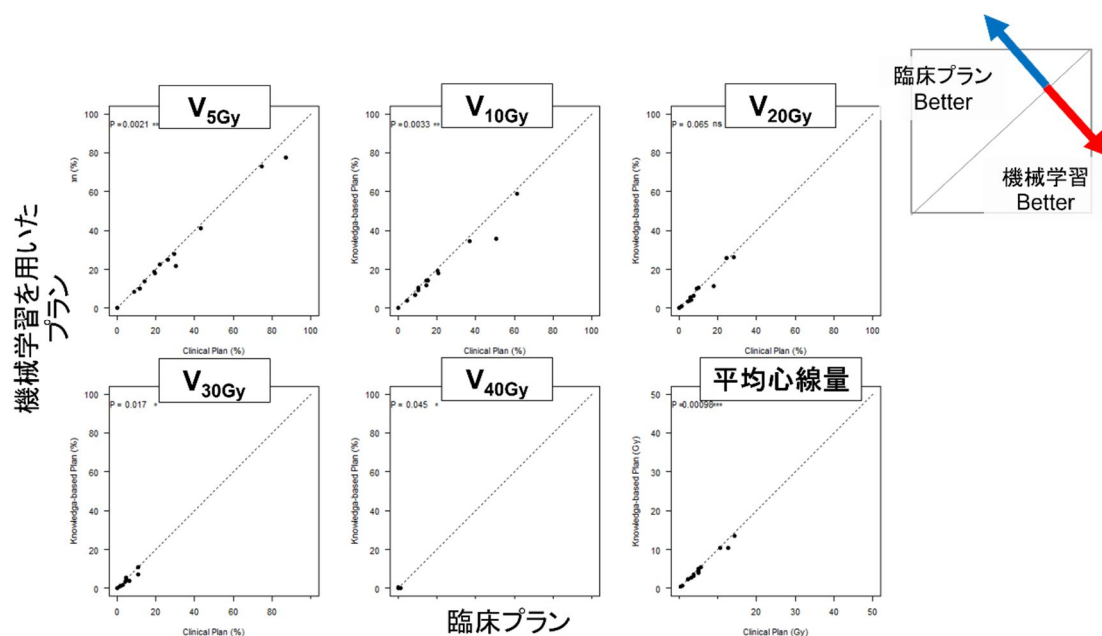


図3. 臨床プランおよび機械学習モデルを用いたプランの正常肺（上）および心臓（下）の線量体積指標の比較

食道に関しても V_{30Gy} が機械学習モデルで有意に低減できたという結果であった。機械学習モデルを使用することで、リスク臓器の線量を低減しつつ、臨床プランと遜色ないプランが作成可能であった。

臨床プランおよび機械学習モデルを用いたプランの正常肺の線量体積指標の比較のプロットを放射線性肺臓炎の Grade 別に色分けしたデータを図4に示す。放射線性肺臓炎のリスクには背景肺などの患者因子も報告されており、正常肺の線量体積指標のみでは予測が困難ではあるものの、Grade 2やGrade 3をきたした症例の一部では機械学習モデルを用いたプランでは正常肺の被ばく線量を低減できた可能性が示唆された。

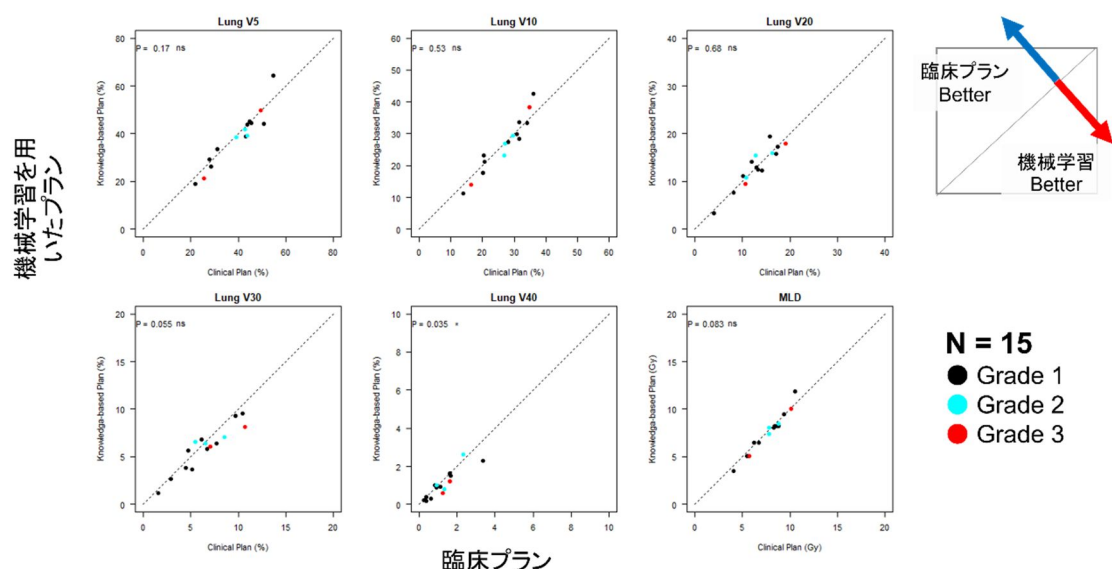


図4. 臨床プランおよび機械学習モデルを用いたプランの正常肺の線量体積指標の Grade 別比較

モデルにより肺線量低減プランが作成可能であったが、腫瘍の局在やサイズにより最適なモデルが異なることが課題であった。本研究の成果は、第37回高精度放射線外部照射部会学会大会の講演内で報告を行った。

本研究と併せ、放射線性肺臓炎の基礎データの検討として、胸腺腫瘍の術後放射線治療のレビュー論文を作成し海外誌に投稿を行った。また、切除不能非小細胞肺癌に対して化学放射線治療を行った症例を対象として、免疫細胞の放射線量と予後の関係について検討を行い、米国放射線腫瘍学会 2023 にて口頭でのポスター発表報告を行った。

(2) 吸気量を指標とした息止め IMRT を用いた前向き観察研究

研究期間内に前向き観察研究の開始を予定していたが、研究期間内に CheckMate-816 により切除可能非小細胞肺癌に対する術前化学療法 + 免疫療法の有効性が報告された[3]。術前化学放射線療法例を含む根治的放射線治療例が減少することが予想され、当初の対象と研究デザインの再考に迫られた。適応放射線治療などの新規技術を含んだ多施設共同での介入研究として今後研究プロトコルを作成、開始予定である。

<引用文献>

1. Shintani T, Kishi N, Matsuo Y, et al. Incidence and Risk Factors of Symptomatic Radiation Pneumonitis in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with Concurrent Chemoradiotherapy and Consolidation Durvalumab. Clin Lung Cancer. 2021;22(5):401-410. doi:10.1016/j.clcc.2021.01.017
2. Kishi N, Nakamura M, Hirashima H, et al. Validation of the clinical applicability of knowledge-based planning models in single-isocenter volumetric-modulated arc therapy for multiple brain metastases. J Appl Clin Med Phys. 2020;21(10):141-150. doi:10.1002/acm2.13022
3. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022;386(21):1973-1985. doi:10.1056/NEJMoa2202170

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1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 Noriko Kishi, Yukinori Matsuo	4 . 巻 -
2 . 論文標題 Postoperative radiotherapy for thymic epithelial tumors: a narrative review	5 . 発行年 2024年
3 . 雑誌名 Mediastinum	6 . 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/med-23-38	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1 . 発表者名 岸 徳子
2 . 発表標題 PACIFICレジメンRWEとIIIC症例に対する化学放射線療法での照射工夫
3 . 学会等名 第37回高精度放射線外部照射部会学術大会
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Noriko Kishi, Yukinori Matsuo, Masakazu Ogura, Takamasa Mitsuyoshi, Norio Araki, Kota Fujii, Setsuko Okumura, Kiyoshi Nakamatsu, Takahiro Kishi, Tomoko Atsuta, Takashi Sakamoto, Shuji Ohtsu, Tomohiro Katagiri, Masaru Narabayashi, Satsuki Fujishiro, Yusuke Iizuka, Hiroaki Ozasa, Toyohiro Hirai, Takashi Mizowaki
2 . 発表標題 Real-world study of overall survival in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy with or without durvalumab and an exploratory analysis of effective radiation dose to the immune cells
3 . 学会等名 2023 American Society for Radiation Oncology Annual Meeting（国際学会）
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 岸 徳子
2 . 発表標題 RapidPlanの臨床応用
3 . 学会等名 第50回 北海道放射線治療研究会
4 . 発表年 2022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
---------	---------