

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591833

研究課題名(和文)子宮頸癌の再発リスク分類とリスクに応じた高精度放射線治療法の開発

研究課題名(英文)High precision radiotherapy considering the risk of recurrence and complication for cervical cancer

研究代表者

大野 達也 (Ohno, Tatsuya)

群馬大学・重粒子線医学推進機構・教授

研究者番号：10344061

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、子宮頸癌の再発と障害リスクに応じた高精度放射線治療法の開発を目的に、原発巣に対する画像誘導小線源治療法、骨盤内リンパ節領域に対する治療法、強度変調照射法について検討した。画像誘導小線源治療法では、A点線量の増減により直腸線量と腫瘍制御のバランスを維持し、単なる増減では難しい症例(腫瘍がbulkyで不整)の場合では、不足分を組織内照射用のニードル針の追加によって補うハイブリッド小線源治療が有用であることを見出した。またリンパ節転移の制御には外部照射のブースト照射が必要であること、子宮頸癌の全骨盤照射において、IMRTは小腸、骨盤骨への線量低減が可能であることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the study was to develop high precision radiotherapy considering the risk of recurrence and complication and to promote the personalized treatment for uterine cervical cancer. The major research included image-guided brachytherapy (IGBT) for primary tumor, control of pelvic lymph node metastases, and comparison of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) with conventional 3D conformal radiotherapy.

In the IGBT, increasing or decreasing of point A dose balanced sufficient dose between rectum and target. In case of irregular-shaped bulky tumor, hybrid brachytherapy consisting of conventional application and interstitial needle was effective to cover the tumor with sufficient dose while sparing the rectal dose. We also clarified the pelvic control dose and the sparing effect of small intestine and pelvic bone doses by IMRT.

研究分野：内科系臨床医学

科研費の分科・細目：放射線科学

キーワード：子宮頸癌 放射線治療 重粒子線治療 再発リスク 画像誘導下

## 1. 研究開始当初の背景

放射線治療は子宮頸癌に対する根治的治療法の一つである。我々は、子宮頸癌に対する放射線単独治療後の長期治療成績の解析の結果、小腸、膀胱、直腸の晩期有害事象の好発時期は臓器により異なること、特に小腸は治療後10年以上経過してから重篤な反応が起こりうることを明らかにしてきた (Nakano, Ohno et al. Cancer 2005)。さらに、2000名を超える子宮頸癌患者の治療後30年以上の高精度追跡調査 (追跡率98%)の結果、2次がんの発生がコントロール群に比べておよそ20%増加しており、治療後30年までに約4人に1人の割合で2次がん罹患していることを初めて報告した (Ohno et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007)。これらの知見から、長期生存患者の有害事象を減らすためには、リスクに応じて正常組織を可能な限り照射標的から外すことが重要であると考えられた。

近年では、局所進行子宮頸癌に対して同時化学放射線治療が行われるようになったが、治療の強度増強の結果、急性期の有害事象増加は患者のQOLを低下させていることが明らかとなっている (Ohno et al. Gynecol Oncol 2006, Kobayasi, Ohno et al. Int J Gynecol Cancer 2009, kato, Ohno et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010)。

従来から、子宮頸癌に対する標準的な外部照射は全骨盤照射であるが、Ib期からa期まですべての病期で同じ照射野が用いられてきた。また、腔内照射の線量もA点を基準にしており、腫瘍や隣接する正常組織に基づく指標ではなかった。一方、近年のMRIやPET-CTでは腫瘍の客観的情報が容易に得られるようになり、さらには、血清中のSCCや腫瘍組織の分子病理学的な因子に基づいて予後予測が可能となることを申請者らは報告してきた (Ohno et al. Cancer 2003, Suzuki, Ohno et al. Cancer 2009, Nakawatari, Ohno et al. Cancer 2010)。

我々は、X線やガンマ線に抵抗性を示す腫瘍に対して、高LET放射線である重粒子線が生物学的には有用であることも報告してきた (kato, Ohno et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006, Nakano, Ohno et al. Clin Cancer Res. 2006)。したがって、子宮頸癌におけるいくつかの予後因子を組み合わせることで再発のリスクグループを特定し、そのリスクに応じた高精度放射線治療の戦略を確立することが、最大限に腫瘍の制御率を高め、正常組織の有害事象を減らすことにつながると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、再発と障害リスクに応じた

高精度放射線治療法を開発し、子宮頸癌治療の個別化を推進することである。

## 3. 研究の方法

(1) 原発巣に対する画像誘導小線源治療法  
その1: 子宮頸癌に対してA点線量を固定処方する場合と、腫瘍のVolumeを加味して高リスクCTVに対しD90処方した場合の比較を行った。

その2: Bulkyで不整形の婦人科癌に対し、腔内照射と組織内照射併用による「ハイブリッド小線源治療」の有効性について検討した。

その3: 萎縮した小さな子宮に発生した子宮頸癌では、A点処方のままでは近接した直腸や膀胱の線量が高くなるため有害事象の増加が懸念される。そこで、D90線量から根治性を保てるレベルまでA点線量を減らすことにより直腸線量を減らして有害事象の発生を低減出来るかについて検討した。

(2) 骨盤内リンパ節領域に対する治療法  
群馬大学ならびに放射線医学総合研究所で根治的放射線治療を受けた子宮頸癌245例を対象に、腫瘍径(治療前、50Gy時)と線量(外部照射のみ)の相関を調べ、局所制御に必要な条件を検討した。

(3) 強度変調照射法と通常照射法との比較 (Intensity-modulated radiation therapy, IMRT)

根治的放射線治療を行った子宮頸癌10例の治療計画CT画像を用い、2門、4門および強度変調放射線治療(IMRT)の治療計画の比較を行った。PTVは、子宮、子宮傍組織および骨盤内リンパ節とし、リスク臓器は小腸、直腸、膀胱、骨盤骨(大腿骨頭、恥骨、仙骨)とした。IMRTは固定9門でダイナミックMLC法を用い、D95%処方とし、小腸、骨盤骨、小腸及び骨盤骨の両方にそれぞれ重点をおいて線量制約を加えた複数の計画を比較した。

## 4. 研究成果

(1) 原発巣に対する画像誘導小線源治療法  
その1: 子宮頸癌に対してA点線量を固定処方する場合と、腫瘍のVolumeを加味して高リスクCTVに対しD90処方した場合の比較を行った。52名子宮頸癌患者を標準線量固定群(A点に毎回6Gy処方)とAdaptive線量群(D90処方6Gy処方)に分けて解析を行った。標準線量固定群ではD90線量は4回の腔内照射中に次第に増加していた(6.1 - 6.6 - 7.0 - 7.1 Gy)が、Adaptive線量群では常に一定線量が投与されていた(7.2 - 7.2 - 7.3 - 7.4 Gy)。両群間の膀胱や直腸のD2cc線量には有意差は認められなかった。特に、治療前に4cmを超える腫瘍や初回腔内照射時の腫瘍容積が35ccを超える場合には、Adaptive線量の方がリ

スク臓器の線量を安全域にしたまま腫瘍線量を増加させる事が可能である事が明らかとなった。

その2: Bulky で不整形の婦人科癌に対し、腔内照射と組織内照射併用による「ハイブリッド小線源治療」の有効性について検討した。対象は、定型的な腔内照射では腫瘍に対する線量が不十分と考えられた局所進行婦人科癌 13 例である。年齢中央値は 62 歳。子宮頸癌 12 例 (IIIb 期 10 例、IVa 期 2 例)、腔癌 1 例で、組織型別には Sq が 11 例、Ad が 1 例、AdSq が 1 例であった。腫瘍径の中央値は 62mm (47-94mm) であった。小線源治療は、腔内照射用アプリケーションを挿入した状態で CT を撮影し、線量が不足すると予測される部位に対し金属針を 1 - 数本挿入して CT ベースの治療計画を立てた。ハイブリッド小線源治療はのべ 39 回施行された。患者 1 人あたりの施行回数は 3 回 (1~4 回) であった。治療手技に伴う出血等の合併症はなく、全例で予定の治療を終えた。経過観察期間中央値が 20 か月の時点で局所再発は 2 例に認められ、再発部位は直腸浸潤部と体部であった。Grade3 以上の膀胱、直腸の有害反応は認められていない。治療室内 CT を用いたハイブリッド小線源治療は安全に施行でき、初期効果は良好であると考えられた。

その3: 萎縮した小さな子宮に発生した子宮頸癌 12 例 (線量修正群) の DVH パラメータを比較した。この群の実際の治療計画では、直腸線量の D2cc を 6 Gy 未満に減量することを優先した。この治療計画をもし A 点 6 Gy 処方して定型的に治療したとすると、直腸線量は 11GyEQD2 増加することが明らかとなった (修正群 51GyEQD2、定型治療群 62GyEQD2)。線量を修正した 12 例はいずれも局所制御が得られており、重篤な有害事象の発生も認められなかった。

以上から、A 点線量を減らすことにより直腸線量を減らしながら腫瘍制御の最低線量 (HR-CTV の D90 が 5.5-5.8Gy) は維持し、逆に、大きな腫瘍では直腸の耐容線量範囲内 (直腸の D2cc を 6.0Gy) で A 点線量を増加させ、腫瘍に対する治療強度を高めるように個別化を図ることが有用であると考えられた。また、腫瘍が bulky で不整な場合、単なる A 点線量の増加では近接するリスク臓器の線量も増加させてしまうため、不足分を組織内照射用のニードル針の追加によって補うハイブリッド小線源治療が有用であることが示唆された。こうした単施設の治療指針が有用であるかを検証する臨床試験が今後必要であろう。

(2) 骨盤内リンパ節領域に対する治療法  
骨盤内リンパ節転移に対する全骨盤照射後のブースト照射の最適化を図るため、腫瘍径と線量の相関を調べた。子宮頸癌 245 例中 78 例に骨盤内リンパ節再発が認められ、55 か月

の経過観察中に 22 例のリンパ節再発が認められた。治療前のリンパ節の状況別に 5 年骨盤内リンパ節制御率を調べると、N0 群は 96%、N1 群は 80%であった。治療前のリンパ節の腫瘍径と照射線量、制御の有無には明らかな相関は認められなかった。しかし、50Gy 時点のリンパ節長径が 1 cm 以上の制御率は 76%で、1 cm 未満の 97%よりも有意に不良であった。特にブースト線量が 8Gy に達していない群で制御が不良であった。このことから、50Gy 照射時に長径 1 cm 以上のリンパ節に対しては 50Gy の骨盤照射後にさらに 8Gy 以上のブースト照射が望ましいことが示唆された。

なお、この解析には小線源治療の線量寄与が含まれていなかったため、外部照射と小線源治療の合計線量を専用ソフトにて計算し、リンパ節領域への線量寄与を解析した。LQ モデルを用いた ( $\alpha/\beta = 10$ ) 1 回 2 Gy の線量に換算すると、内・外腸骨・閉鎖リンパ節領域は 5.3Gy、仙骨前リンパ節領域は 6.7Gy、総腸骨リンパ節領域は 2.5Gy、それぞれ小線源治療による寄与があることが判明した。今後、外部照射が現在の中央遮蔽を用いた全骨盤照射から強度変調放射線治療へと移行する施設に於いては、こうした線量の違いを考慮する必要があると考えられた。

(3) 強度変調照射法と通常照射法との比較  
照射法が対向 2 門照射、4 門照射、IMRT の治療計画では標的体積の D95% がそれぞれ 92%、94%、100% (処方線量) であった。小腸 V95% は 61%、56%、38%、骨盤骨 V95% は 64%、45%、14% であり、IMRT で有意に線量の低減が図れた。IMRT では計画により、PTV 内や小腸に最大で 128% の意図しない高線量域を生じたが、骨盤骨に重点をおいた制約により回避できた。以上から、子宮頸癌の全骨盤照射において、IMRT は小腸、骨盤骨への線量低減が可能であり、また意図しない高線領域は制約の工夫により回避できることが明らかとなった。

## 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 14 件)

- (1) Wakatsuki M, Ohno T, Kato S, Ando K, Noda SE, Kiyohara H, Shibuya K, Karasawa K, Kamada T, Nakano T. Impact of boost irradiation on pelvic lymph node control in patients with cervical cancer. J Radiat Res. (査読あり) 55: 139-45, 2014.
- (2) Tamaki T, Ohno T, Kiyohara H, Noda SE, Ohkubo Y, Ando K, Wakatsuki M, Kato S, Kamada T, Nakano T. Carbon-ion radiotherapy for marginal lymph node recurrences of cervical cancer after definitive radiotherapy: a case report.

- Radiat Oncol. (査読あり) 5:79, 2013.
- (3) Oike T, Ohno T, Noda SE, Sato H, Tamaki T, Kiyohara H, Ando K, Nakano T. Comparison of hematological toxicities between innovator and generic cisplatin formulations in cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. J Radiat Res. (査読あり) 54:474-8, 2013.
- (4) Ohkubo Y, Ohno T, Noda SE, Kubo N, Nakagawa A, Kawahara M, Abe T, Kiyohara H, Wakatsuki M, Nakano T. Interfractional change of high-risk CTV D90 during image-guided brachytherapy for uterine cervical cancer. J Radiat Res. (査読あり) 2013.
- (5) Kasuya G, Toita T, Furutani K, Kodaira T, Ohno T, Kaneyasu Y, Yoshimura R, Uno T, Yogi A, Ishikura S, Hiraoka M. Distribution patterns of metastatic pelvic lymph nodes assessed by CT/MRI in patients with uterine cervical cancer. Radiat Oncol. (査読あり) 8:139, 2013.
- (6) Kato S, Ohno T, Thephamongkhon K, Chansilpa Y, Cao J, Xu X, Devi CR, Sweet T, Calaguas MJ, de Los Reyes RH, Cho CK, Dung TA, Supriana N, Erawati D, Mizuno H, Nakano. Long-term Follow-up Results of a Multi-institutional Phase 2 Study of Concurrent Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Cervical Cancer in East and Southeast Asia. Int J Radiat Oncol Biol Phys. (査読あり) 87:100-5, 2013.
- (7) Tokumaru S, Toita T, Oguchi M, Ohno T, Kato S, Niibe Y, Kazumoto T, Kodaira T, Kataoka M, Shikama N, Kenjo M, Yamauchi C, Suzuki O, Sakurai H, Teshima T, Kagami Y, Nakano T, Hiraoka M, Mitsunashi N, Kudo S. Insufficiency fractures after pelvic radiation therapy for uterine cervical cancer: an analysis of subjects in a prospective multi-institutional trial, and cooperative study of the Japan Radiation Oncology Group (JAROG) and Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). Int J Radiat Oncol Biol Phys. (査読あり) 84:e195-200, 2012.
- (8) 大野達也, 野田真永, 久保巨輝, 中川彰子, 渋谷圭, 清原浩樹, 斉藤淳一, 鈴木義行, 中野隆史. 子宮頸癌に対するイメージベース小線源治療の展望. 臨床放射線 (査読なし) 57:502-9, 2012.
- (9) Toita T, Ohno T, Kaneyasu Y, Kato T, Uno T, Hatano K, Norihisa Y, Kasamatsu T, Kodaira T, Yoshimura R, Ishikura S, Hiraoka M; JCOG Radiation Therapy Study Group. A consensus-based guideline defining clinical target volume for primary disease in external beam radiotherapy for intact uterine cervical cancer. Jpn J Clin Oncol. (査読あり) 41:1119-26, 2011.
- (10) Ohkubo Y, Kato S, Kiyohara H, Tsuruoka I, Tamaki T, Noda SE, Ohno T, Nakano T. Dose volume analysis of radiotherapy for inoperable patients with stage I-II endometrial carcinoma. J Radiat Res. (査読あり) 52:666-73, 2011.
- (11) Ishikawa A, Suga T, Shoji Y, Kato S, Ohno T, Ishikawa H, Yoshinaga S, Ohara K, Ariga H, Nomura K, Shibamoto Y, Ishikawa K, Moritake T, Michikawa Y, Iwakawa M, Imai T. Genetic variants of NPAT-ATM and AURKA are associated with an early adverse reaction in the gastrointestinal tract of patients with cervical cancer treated with pelvic radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. (査読あり) 81:1144-52, 2011.
- (12) Saitoh J, Ohno T, Sakurai H, Katoh H, Wakatsuki M, Noda SE, Suzuki Y, Sibuya K, Takahashi T, Nakano T. High-dose-rate interstitial brachytherapy with computed tomography-based treatment planning for patients with locally advanced uterine cervical carcinoma. J Radiat Res. (査読あり) 52:490-5, 2011.
- (13) Wakatsuki M, Ohno T, Yoshida D, Noda SE, Saitoh J, Shibuya K, Katoh H, Suzuki Y, Takahashi T, Nakano T. Intracavitary combined with CT-guided interstitial brachytherapy for locally advanced uterine cervical cancer: introduction of the technique and a case presentation. J Radiat Res. (査読あり) 52:54-8, 2011.
- (14) 大野達也, 河村英将, 野田真永, 中島聖, 板橋祐典, 中野隆史. 子宮頸癌に対するIMRT治療計画. 臨床放射線. (査読なし) 56:1609-13, 2011.
- [学会発表](計 6件)
- (1) 大野達也, 戸板孝文, 辻野佳世子, 内田伸恵, 幡野和男, 西村哲夫, 石倉聡. 子宮頸癌腔内照射に対する画像誘導3次元治療計画の国内実態調査. 日本放射線腫瘍学会第26回学術大会 要望演題. 2013年10月19日. 青森
- (2) 大野達也, 野田真永, 田巻倫明, 尾池貴洋, 安藤謙, 清原浩樹, 高草木陽介, 渋谷圭, 中野隆史. 子宮頸癌に対するBrachytherapy: 2Dから3Dへ. 小線源治療部会第15回学術大会. ワークショップ. 2013年5月17日. 福岡
- (3) 大野達也. 子宮頸癌に対するImage-guided brachytherapy~群馬大学の取組み~. 第60回中国四国放射線治療懇話会. 特別講演. 2012年6月16日. 岡山
- (4) 大野達也. 婦人科腫瘍に対するImage-guided brachytherapy. 第71回日本医学放射線学会総会. 教育講

演.2012年4月14日.横浜

- (5) 大野達也. 子宮頸癌に対する In-room CT-guided brachytherapy. 日本放射線腫瘍学会第24回学術大会.シンポジウム.2011年11月18日.神戸
- (6) 大野達也. 小線源治療の均てん化 治療手技の教育(子宮). 小線源治療部会第13回研究会.ワークショップ.2011年5月14日.沖縄.

〔図書〕(計 3件)

- (1) 大野達也, 野田真永. 実践 マイクロセレクトロンHDRを用いた高線量率小線源治療ガイドンス 2013. マイクロセレクトロンHDR研究会 2013.
- (2) 大野達也. 小線源治療ガイドラインに基づく密封小線源治療 診療・物理 QA マニュアル. 金原出版株式会社.2013.
- (3) Ohno T, Kato S. Ion Beam Therapy - Fundamentals, Technology, Clinical Application. Springer-Verlag.2012.

〔産業財産権〕

該当なし

〔その他〕

特になし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

大野達也 (OHNO TATSUYA)  
群馬大学・重粒子線医学推進機構・教授  
研究者番号：10344061

### (2)研究分担者

加藤真吾 (KATO SHINGO)  
埼玉医科大学・医学部・教授  
研究者番号：00370875