

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461879

研究課題名(和文) 婦人科腫瘍に対する画像誘導小線源治療の確立に向けた基礎的・臨床的研究

研究課題名(英文) Study on image-guided brachytherapy for gynecological tumors

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：子宮頸癌に対する3次元画像誘導小線源治療法の線量容積ヒストグラムパラメータを解析した。放射線治療は、標準的な本邦の治療スケジュールを用いた。5年局所制御率は、96%、91%、94%と大きさに関わらず良好な制御が得られていた。高リスクCTVのD90が60GyEQD2超は90%、直腸のD2ccが75GyEQD2未満は99%、膀胱のD2ccが90GyEQD2未満は93%と、一定の指標が確認できた。高リスクCTVの輪郭描出コンセンサスを作成するとともに、現在は多施設前向き研究にて本治療の有効性と安全性を評価している。

研究成果の概要(英文)：We investigate the long-term clinical outcomes of cervical cancer patients treated with in-room computed tomography-based brachytherapy using Japanese standard radiotherapy schedule. The 5-year LC rate according to tumor size were 96%, 91%, and 94% for tumors <4 cm, tumors 4-6 cm, and tumors >6 cm, respectively. The proportions of patients with a high risk clinical target volume (HR-CTV) D90 of >60 Gy (EQD2), D2cc of the rectum of <75 Gy (EQD2), and D2cc of the bladder of <90 Gy (EQD2) were 90%, 99%, and 93%, respectively. There were no significant differences in the HR-CTV D90 among patients with different sized tumors. Then, along with the developing recommendations for contouring HR-CTV for cervical cancer, prospective evaluation in a multicenter setting has been on-going to confirm these findings.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線治療 小線源治療 婦人科腫瘍

1. 研究開始当初の背景

子宮頸癌に対する腔内照射では、従来から正側2方向のX線撮影に基づく2次元治療計画が行われてきた。しかし、腔内照射時には腫瘍の大きさも形状も患者毎、治療毎に異なるため、従来のようにA点処方という幾何学的に画一的な指標に基づき処方が行われることには改善の余地が多いにあった。近年、MRIやCTなどを用いた3次元治療計画に基づき小線源治療を行う3D-Image-based brachytherapy (3D-IBBT) または3D-Image-guided brachytherapy (3D-IGBT)が有害事象を増加することなく局所制御を向上させるとの報告がウィーン大学らのグループを中心に報告された。

申請者は、国内でもいち早くこの治療法開発に取組んでおり、組織内照射、線量容積ヒストグラムパラメータの変化、腔内照射と組織内照射の併用治療(ハイブリッド治療)の開発、など基礎技術の開発を報告してきた。しかし、画像誘導小線源治療の関心は近年本邦でも高くなっているにも関わらず、その普及と標準化に向けた取り組みは十分とは言えず、2012年度の全国調査では約10%の施設で毎回アプリケーション挿入状態の画像で治療計画を行うにとどまっていた。

2. 研究の目的

画像誘導小線源治療用アプリケーションの改良、線量容積ヒストグラムパラメータの最適化、腫瘍の生物学的悪性度と腫瘍制御確率の解析、多施設共同前向き試験の実施を通じて、本邦における画像誘導小線源治療法の確立に資することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 画像誘導小線源治療用アプリケーションの改良:

従来のタンデム・オボイドアプリケーションを利用したアタッチメントタイプのアプリケーションの開発を県内の企業と行う。材質、デザイン、耐久性、実用性などを検討し、プロトタイプを製作するとともに、アプリケーションの物理的特性を確認する。

(2) 画像誘導小線源治療法の線量容積ヒストグラムパラメータの最適化:

アプリケーション装着状態で撮影した治療計画情報を解析し、腫瘍制御ならびに有害事象回避に必要な線量容積ヒストグラムパラメータの指標を探索する。また、欧米と異なる放射線治療スケジュールを用いている本邦の指標を、ESTROで推奨されている欧米の指標と比較し、国際的に相互解釈可能な治療法としての探索を行う。

(3) 画像誘導小線源治療法の多施設共同前向き試験:

当施設で提案する線量指標を用いて、外部照射(3D-CRT)と画像誘導小線源治療の多施設共同前向き試験を実施する。

4. 研究成果

(1) 子宮頸癌に対するアプリケーションは、腫瘍の大きさや形状が様々であるにもかかわらず、限定的な種類のアプリケーションしか有用ではなかった。今回、地元工業メーカーの協力を得て、組織内照射時に従来型の平行な線源配置のみならず、斜めにも線源配置が可能なアプリケーションのガイドを試作した。素材は水等価の電子密度で線量計算上も支障はない。腫瘍の進展に応じて右より、左より、直径の太さを変えるなど20種類以上のバリエーションを作成することができた。また、子宮頸癌の腔内照射と組織内照射併用を目的としたアプリケーション挿入トレーニングファントムを作成した。これにより、アプリケーションの挿入位置、方向、深さを確認しながら技術の向上を図ることができた。本ファントムは、製品化された。

(2) 画像誘導小線源治療法の線量容積ヒストグラムパラメータの解析を行った。小線源治療室内に設置されたCT(同室内CT)を用いた、子宮頸癌に対する3次元画像誘導小線源治療の5年治療成績を遡及的に解析した。対象は、2008年から2011年まで根治目的で3次元画像誘導小線源治療を施行されたFIGO病期IB期からIVA期までの子宮頸癌患者80名である。病期別にはIB期18名、II期33名、III期27名、IVA期2名であった。放射線治療は、全骨盤照射50Gy/25fr(進行期に応じて20-40Gy時に中央遮蔽施行)と小線源治療24Gy/4fr(high risk clinical target volume, HR-CTVのD90に対する処方線量)を原則とした。CTによる小線源治療計画では、内診所見およびMRI画像(治療前と小線源治療前)を参照した。シスプラチンベースの化学療法が32名に同時併用された。観察期間の中央値が60か月の時点で、全80名の5年局所制御率、骨盤内制御率、全生存率はそれぞれ94%、91%、86%であった。5年局所制御率は、I期、II期、III-IVA期でそれぞれ94%、97%、90%であり、有意差は認められなかった。5年全生存率は、I期、II期、III-IVA期でそれぞれ89%、97%、72%であり、II期とIII-IVA期間で有意差が認められた($p=0.006$)。Grade2の晩期有害反応は、直腸に3名、膀胱に4名認められ、Grade3以上の反応はなかった。線量容積ヒストグラムパラメータでは、腫瘍径が4c以下、4-6cm、6cm超の群別にHR-CTVのD90が69GyEQD2、68GyEQD2、67GyEQD2と大きな腫瘍に対しても目標線量(>60GyEQD2)が投与できており、各群の局所制御率も96%、91%、94%と大きさに関わらず良好な制御が得られていた。以上から、子宮頸癌に対する3次元画像誘導小線源治療では、進行期であっても良好な局所制御が得られており、重篤な晩期の有害反応は認められな

った。

(3) 多施設共同前向き観察研究
適格条件は以下の通りである。1)局所進行子宮頸癌に対する画像誘導小線源治療を行なうことが、診療上、決定した子宮頸癌患者である。2)生検で組織型が扁平上皮癌、腺癌、または腺扁平上皮癌と診断された子宮頸癌である。3)FIGO の臨床病期 (2008年) の IIa2 期、IIb 期、III 期、IVa 期である。4)CT にて腹部傍大動脈領域に短径 1 cm 以上のリンパ節が描出されない。5)骨盤部 MRI により計測可能な病変を有する。6)腫瘍の最大径が 4 cm を超える。7)年齢は 20 歳以上 75 歳以下である。8)Eastern Cooperative Oncology Group の Performance Status (PS) が 0-2 である。9)子宮頸癌に対して手術、化学療法の前治療歴がない。10)主要臓器 (骨髄・肝・腎など) の機能が保持されている。11)本人に病名・病態の告知がなされており、かつ本人に同意能力がある。プロトコルの倫理審査委員会通過後に登録を開始した。現在、8 施設参加し予定登録症例数 60 例中 51 例までの登録を終えている。引き続き観察を続ける予定である。

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 6 件)

(1) Ohno T, Noda SE, Okonogi N, Murata K, Shibuya K, Kiyohara H, Tamaki T, Ando K, Oike T, Ohkubo Y, Wakatsuki M, Saitoh JI, Nakano T. In-room computed tomography-based brachytherapy for uterine cervical cancer: results of a 5-year retrospective study. J Radiat Res. 査読あり. 2016 Dec 15, in press. doi: 10.1093/jrr/rrw121

(2) Ohno T, Wakatsuki M, Toita T, Kaneyasu Y, Yoshida K, Kato S, Li N, Tokumaru S, Ikushima H, Uno T, Noda SE, Kazumoto T, Harima Y; , the Working Group of the Gynecological Tumor Committee of the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). Recommendations for high-risk clinical target volume definition with computed tomography for three-dimensional image-guided brachytherapy in cervical cancer patients. J Radiat Res. 査読あり. 2017 58(3):341-350. doi: 10.1093/jrr/rrw109

(3) Tamaki T, Noda SE, Ohno T, Kumazaki Y, Kato S, Nakano T. Dose-volume histogram analysis of composite EQD2 dose distributions using the central shielding technique in cervical cancer radiotherapy. Brachytherapy. 査読あり. 2016;15:598-606 doi: 10.1016/j.brachy.2016.06.006.

(4) Ohno T, Toita T, Tsujino K, Uchida N, Hatano K, Nishimura T, Ishikura S. A questionnaire-based survey on 3D image-guided brachytherapy for cervical cancer in Japan: advances and obstacles. J Radiat Res. 査読あり. 2015;56:897-903. doi: 10.1093/jrr/rrv047

(5) Ariga T, Toita T, Kato S, Kazumoto T, Kubozono M, Tokumaru S, Eto H, Nishimura T, Niibe Y, Nakata K, Kaneyasu Y, Nonoshita T, Uno T, Ohno T, Iwata H, Harima Y, Wada H, Yoshida K, Gomi H, Numasaki H, Teshima T, Yamada S, Nakano T. Treatment outcomes of patients with FIGO Stage I/II uterine cervical cancer treated with definitive radiotherapy: a multi-institutional retrospective research study. J Radiat Res. 査読あり. 2015;56:841-8. doi: 10.1093/jrr/rrv036

(6) Tamaki T, Ohno T, Noda SE, Kato S, Nakano T. Filling the gap in central shielding: three-dimensional analysis of the EQD2 dose in radiotherapy for cervical cancer with the central shielding technique. J Radiat Res. 査読あり. 2015;56(5):804-10. doi: 10.1093/jrr/rrv029

[学会発表](計 4 件)

(1) 大野達也、野田真永、小此木範之、村田和俊、吉本由哉、大西真弘、小林大二郎、斎藤淳一、中野隆史. 子宮頸癌に対する同室内 CT を用いた 3 次元画像誘導小線源治療の長期成績. 第 54 回日本癌治療学会学術集会 (ワークショップ). 2016 年 10 月 21 日. パシフィコ横浜 (横浜市).

(2) 大野達也. 子宮頸癌に対する 3 次元画像誘導小線源治療の多施設共同研究. 小線源治療部会 第 18 回学術大会 (シンポジウム). 2016 年 5 月 27 日. エルセラーン大阪 (大阪市).

(3) 大野達也. 子宮頸癌放射線治療の State

of the art, brachytherapyを中心に. 第71回日本放射線技術学会総会学術大会(教育講演).2015年4月19日.パシフィコ横浜(横浜).

(4)大野達也、野田真永、田巻倫明、安藤謙、村田和俊、中野隆史. 子宮頸癌のHybrid IGBT:3D-IGBTにおける医師側からみた注意点・問題点. 小線源治療部会第16回学術大会(シンポジウム).2014年5月31日.幕張メッセ(千葉市).

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