

令和元年5月16日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19760

研究課題名(和文) イン・シリコ・サロゲートエンドポイントによる術後陽子線治療の晩期有害事象の評価

研究課題名(英文) The evaluation of late adverse effects of adjuvant radiotherapy using in silico sarrogate end marker

研究代表者

木下 留美子 (Kinoshita, Rumiko)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：70507582

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：婦人科癌の術後全骨盤照射についてX線によるIMRTとspot scanning proton therapy (SSPT)

による治療計画の比較・検討を行った。SSPTではIMRTと比較しターゲットに対する照射線量を損なうことなく骨髄の線量が低減可能であり、Grade3以上の血液毒性のNTCP値も有意に低減されることが示された。乳癌の術後照射については温存乳房に対する術後照射及び温存乳房及び領域リンパ節に対する術後照射を行った症例の線量体積評価を行った。温存乳房に対する照射では内胸リンパ節への照射は不十分であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

婦人科癌の術後照射において、陽子線治療はX線のIMRTと比較し正常組織の線量が低減されている事が示され、更に血液毒性を低減しうる事が理論上示された。このことは陽子線治療を実際に臨床で使用することによる理論的根拠となりうる。

乳癌の術後照射において、X線で乳房と領域リンパ節に照射を行うと正常組織の線量が増大する事が示され、正常組織の線量を低減可能な照射法の考案が必要である事が示唆された。

研究成果の概要(英文)：IMRT and spot scanning proton therapy(SSPT) plans were created for 13 gynecologic malignancy patients who had received hysterectomies and irradiation to the pelvic region. The Bone marrow(BM) dose using SSPT was significantly lower than with IMRT. The NTCP modeling analysis showed that the risk of grade 3 hematologic toxicity (HT3+) using SSPT was significantly lower than with IMRT. The SSPT achieves significant reductions in the dose to BM without compromising target coverage, compared with IMRT. The NTCP value for HT3+ in SSPT was significantly lower than in IMRT.

Dose volume analysis was carried out to evaluate the dose to the internal mammary lymph node(IMN) and normal tissue using 50 patients who received breast conservation therapy(BCT).

The IMN-PTV mean doses were less than 30 Gy in all cases. The IMN dose in standard tangential irradiation for BCT is insufficient for treatment.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：術後照射 NTCP 婦人科癌 全骨盤照射 乳癌術後照射 陽子線治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景 術後照射は手術によって腫瘍が切除された後に再発率低下を目的として行われる。このため、腫瘍の縮小や症状の改善といった目に見える効果が存在しない事が多く、逆に照射に伴う早期・晩期有害事象は生じるため、照射を行う事のメリットを示す Evidence が強く求められる。

術後照射は手術可能な病期が対象となるため、長期予後が期待されることや潜在的に転移が疑われる領域に対して照射が行われるため、照射野が広がる傾向がある。このことから術後照射においては早期・晩期有害事象を低減する事が非常に重要であると考えられる。

陽子線治療は広い照射野においても正常組織の線量低減が達成可能であり、有害事象の低減が期待される。

標準治療の確立は無作為化試験等の臨床試験の結果によって導かれるものであるが、晩期有害事象を臨床試験で評価する事は非常に長期の経過観察期間を要することから困難であり、別の方法による検証が求められている。

放射線有害事象発生リスク評価方法として LKB-NTCP (Normal tissue complication provability) を用いた方法があり、照射方法の異なる治療法による放射線有害事象発生リスクの比較に用いられている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、術後照射に対して陽子線治療を用いる事で、正常組織の線量低減をはかり、有害事象、特に心血管障害や二次発癌といった 10 年以降問題となる晩期有害事象の低減を理論的に検証し、臨床試験の結果を待たずに最先端の治療を早期に標準治療として行う理論的根拠の提供を目指すものである。

3. 研究の方法

(1) 婦人科癌に対する術後陽子線治療の有用性の検討

婦人科癌の術後症例 13 例について全骨盤照射を X 線による IMRT および陽子線による Spot scanning proton therapy (SSPT) による治療計画を立て、Planning target volume (PTV) およびリスク臓器の Dose Volume Histogram (DVH) の比較を行う。有害事象のリスク評価は Normal tissue complication provability (NTCP) を用い、以下の式に従って算出・評価を行う。

$$NTCP = \varphi(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t \exp\left(-\frac{x^2}{2}\right) dx$$

$$t = \frac{D - TD_{50}}{m \cdot TD_{50}}$$

$$TD_{50}(v) = TD_{50}(1) \cdot v^{-n}$$

$$v = \frac{V}{V_{ref}}$$

m : パラメータ TD50 : リスク臓器において 50% に副作用が生じる線量

D : 一様な線量がある体積に照射されたときの線量 n : 体積係数

V_{ref} : リスク臓器の体積

(2) 乳癌の術後照射についての検討

乳房温存術後の術後照射 50 例の接線照射についての検討

50 例 (右 25 例、左 25 例) の乳房温存術後の接線照射について正常組織 (患側肺・健側肺・心臓) および内胸リンパ節 (IMN) の線量体積分析を Superposition 法 (SP)、Convolution 法 (CO)、Clarkson 法 (CL) の 3 つの異なる線量計算アルゴリズムを用いて行う。

乳房温存術後、領域リンパ節を含めた照射についての検討

10 例の乳房温存術後に温存乳房及び領域リンパ節 (Level I, II 腋窩リンパ節) に対し X 線を用いた強度変調放射線治療で治療を行った症例の正常組織 (患側肺・健側肺・心臓) およびターゲットの線量体積分析及び初期治療成績の報告を行う。

次に温存乳房及び内胸リンパ節を十分に含めた治療計画を X 線による IMRT および陽子線による SSPT で作成し、比較を行う。

4. 研究成果

(1) 婦人科癌の術後照射における陽子線治療の有用性について

20Gy、10Gy を照射される骨髄の割合 V_{20Gy}、V_{10Gy} は SSPT では 42.68%、55.14%、IMRT では 64.86%、88.47%、統計学的に有意に SSPT で低減されていた。Grade3 以上の毒性の NTCP 値は SSPT では 0.04、IMRT では 0.19 と SSPT で有意に低値であった。Planning target volume (PTV) に対しては IMRT、SSPT とともに処方線量の 93% が 99% 以上の体積に照射されていた。このことから、

SSPT はターゲットに対する線量を損なう事なく、IMRT と比較し、骨髄線量を低減可能でかつ G3 以上の血液毒性のリスクが低減されている事が示された。

これまで骨盤領域の陽子線治療について、X 線の治療と比較し、正常組織の線量低減を示した研究は存在したが、有害事象のリスクを低減する事を示した研究は存在せず、本研究結果によって骨盤領域の陽子線治療による有害事象が低減される可能性が示され、臨床使用に対する根拠が示された。

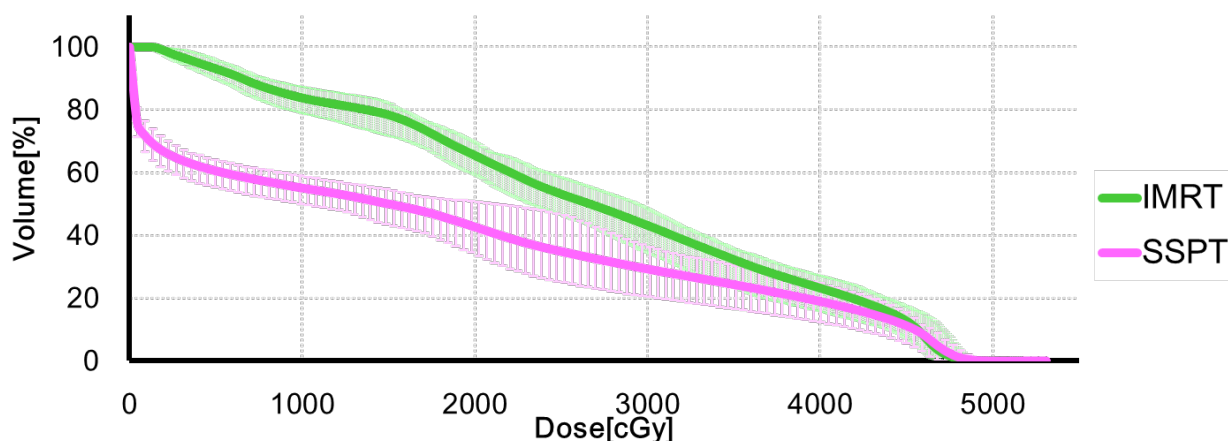


図 SSPT、IMRT の骨髄の DVH

(2) 乳房温存術後の接線照射における線量体積分析

50Gy/25 回の温存乳房に対する接線照射における IMN-Planning target volume(PTV-IMN)の平均線量は SP 法 1048.6cGy、CO 法 1016.66 cGy、CL 法 1043.96cGy であり、すべての症例で 30Gy 未満であり、治療に必要な線量は投与されていない事が示された。

患側肺の平均線量、40Gy 照射される体積の割合 (V_{40Gy}), V_{30Gy} , V_{20Gy} , V_{10Gy} , V_{5Gy} は SP 法が 521.74cGy, 4.77%, 6.85%, 8.68%, 12.19%, 18.25%。CO 法が 526.06 cGy, 6.14%, 7.24%, 8.35%, 10.01%, 13.40%。CL 法が 495.04cGy, 6.17%, 7.23%, 8.25%, 9.73%, 13.42%であった。SP 法は V_{40Gy} , V_{30Gy} は CO 法、CL 法と比較し有意に低値であったが、逆に V_{10Gy} , V_{5Gy} は有意に高値であった。左側の症例において心臓の V_{20Gy} は SP 法が 1.2%、CO 法が 1.2%、CL 法が 1.2%であった。

(3) 乳房温存術後領域リンパ節を含めた照射の線量体積分析

10 例の温存乳房及び Level I, II 腋窩リンパ節領域に IMRT を用いて照射を行った症例について観察期間の中央値 11.5 ヶ月で領域再発を認めず、Grade3 以上の有害事象、自覚症状を伴う放射線肺臓炎を認めていない。PTV (温存乳房及び Level I II リンパ節領域) に対し体積の 50% が 50Gy の照射線量を受ける様に線量処方を行った際の患側肺の V_{30Gy} , V_{20Gy} , V_{10Gy} , V_{5Gy} はそれぞれ 12.0%、18.0%、26.4%、42.4%であった。左側の症例 5 例における心臓の V_{20Gy} 照射されるは 1.45-10.41%であった。

(2)、(3)の結果から X 線において領域リンパ節を含めた照射を行った場合、正常組織の照射線量が通常の接線照射よりも増加する事が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Yoshimura T, Kinoshita R, Onodera S, et al. NTCP modeling analysis of acute hematologic toxicity in whole pelvic radiation therapy for gynecologic malignancies - A dosimetric comparison of IMRT and spot-scanning proton therapy (SSPT). *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)* **32**, 1095-1102, doi:10.1016/j.ejmp.2016.08.007 (2016). 査読あり

〔学会発表〕(計 6 件)

Kinoshita Rumiko, Nishikawa Yukiko, Shimizu Shinichi, Nishioka Kentaro, Hashimoto Takayuki, Suzuki Ryusuke, Baba Motoi, Yamashita Hiroko, Shirato Hiroki

全乳房および腋窩リンパ節領域に対する強度変調放射線治療の初期経験 (Intensity

Modulated Radiotherapy of the Whole Breast and Axillary Lymph Node with Positive Sentinel Node) The 77th Annual meeting of the Japan Radiological Society. 2018

Kinoshita Rumiko Shimizu Shinichi, Nishikawa Yukiko, Nishioka Kentaro, Hashimoto Takayuki, Suzuki Ryusuke, Shirato Hiroki

乳房接線照射における内胸リンパ節に対する偶発的な放射線量 計算アルゴリズムの比較(Incidental Radiation Dose to Internal Mammary Lymph Node in Tangential Breast Irradiation: Comparison of Calculation Algorism) The 76th Annual meeting of the Japan Radiological Society. 2017

Kinoshita Rumiko, Nishikawa Yukiko, Nishioka Kentaro, Hashimoto Takayuki, Shimizu Shinichi, Suzuki Ryusuke, Shirato Hiroki

乳房接線照射における肺・心臓の線量体積解析(Analysis of volumetric dose of the lung and the heart for tangential breast irradiation)

The 75th Annual meeting of the Japan Radiological Society. 2016

Rumiko Kinoshita, Shinichi Shimizu, Yukiko Nishikawa, Kentaro Nishioka, Takayuki Hashimoto, Ryusuke Suzuki, Hiroki Shirato

Radiation dose to internal mammary lymph node in standard tangential breast irradiation The58th Annual meeting of the American Society of Radiation Oncology (ASTRO) 2016

Takaaki Yoshimura, Rumiko Kinoshita, Syunsuke Onodera, Chie Toramatsu, Ryuusuke Suzuki, Seishin Takao, Taeko Matsuura, Yuka Matsuzaki, Shinichi Shimizu, Kikuo Umegaki, Hiroki Shirato

Estimation of the risk of side effect for whole pelvic irradiation using spot scanning proton therapy with single field optimization

3rd GI-CoRE Medical Science and Engineering Symposium, Radiation Oncology, Biology and IVR, 2016.3.3-4, Sapporo

Takaaki Yoshimura, Rumiko Kinoshita, Syunsuke Onodera, Chie Toramatsu, Ryuusuke Suzuki, Yoichi M. Ito, Seishin Takao, Taeko Matsuura, Yuka Matsuzaki, Shinichi Shimizu, Kikuo Umegaki, Hiroki Shirato,

NTCP modeling analysis of acute hematologic toxicity in whole pelvic radiation therapy for gynecologic malignancies – a dosimetric comparison of IMRT and spot-scanning proton therapy The57th Annual meeting of the American Society of Radiation Oncology (ASTRO) 2015

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕なし

6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：吉村 高明

ローマ字氏名：Yoshimura Takaaki

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。