

令和元年6月17日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16485

研究課題名(和文)放射線治療計画のロバスト性を評価するための高速計算ツールの開発

研究課題名(英文)Development of a quantification tool for plan robustness of radiotherapy

研究代表者

井上 達也(Inoue, Tatsuya)

順天堂大学・医学部・助手

研究者番号：00733362

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：高精度放射線治療における線量付与の精度はその急峻な線量勾配のため、患者セットアップエラーなどの不確かさの影響を受けやすい。そのため、最終的に作成された治療計画が実際に起きうる不確かさに対して強い頑健性を持つかを評価することが重要である。本研究は任意の不確かさの条件下で、作成した計画の頑健性を迅速に評価出来るスタンドアロンツールを開発し、その有用性を検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

安全で精度の高い放射線治療を行っていく上では、施設ごと、治療部位ごとに予期される不確かさに対する治療計画の頑健性の許容値を決定することが重要である。本研究で開発したツールにより、任意の不確かさにおける治療計画の頑健性を評価することが出来る。またデータを収集し、データベース化することで、将来的に頑健性の高い治療計画の作成方法の開発や治療方針決定に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Advanced radiotherapy techniques are more sensitive to treatment delivery uncertainties such as patient setup uncertainties and organ motion that might lead to treatment target underdose and organ at risk overdose. Therefore the evaluation of treatment plan robustness against the uncertainties is critically considered to be an important factor contributing to sufficient dose coverage to the target and meet the clinical requirement for normal organs. The need for plan robustness quantification has been recognized but not implemented in routine clinical practice due to high computational cost. This study aimed to develop the in-house stand-alone tool which can quantify the plan robustness under an arbitrary error scenario and establish site-specific robustness database, and investigate the feasibility for intensity modulated radiotherapy (IMRT) plans of prostate and head and neck cancers.

研究分野：医学物理学

キーワード：放射線治療 照射位置誤差 線量の不確かさ 治療計画の頑健性 評価ツール

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

### 1. 研究開始当初の背景

医療現場において放射線は病気の診断を目的とした CT(Computed Tomography)画像の撮影に使用されるだけでなく、癌の治療にも使用される。国民の 2 人に 1 人が癌に罹患する時代となり、放射線が癌治療に果たす役割は益々大きくなってきている。癌放射線治療の原則は、「正常組織への被ばくを最小限に抑え、腫瘍組織へ適切な線量が処方される」ことにある。強度変調放射線治療(Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT)に代表される高精度放射線治療は、従来の 3 次元照射と比べその原則に則り腫瘍へ線量を集中し、正常な組織への線量を低減することを可能としている。反面、高精度放射線治療における線量付与の精度はその急峻な線量勾配のため、従来の放射線治療と比べて患者のセットアップエラーや呼吸による動き、体重の増減による体構造の変化、装置の機械的エラーなどの予期し得ない不確かさの影響を受けやすいことが分かっている。影響を受けた結果として腫瘍制御に必要な線量を投与できない、周囲の正常組織への過線量による放射線障害が発生する、などのデメリットにつながる懸念されている。安全な高精度放射線治療を実施するためには最終的に作成された治療計画が高いコンフォーマリティ(腫瘍への放射線集中度)を持つだけでなく、実際に起きうる不確かさに対して強いロバストネス(不確かさに対する頑健性)を持つことが必要となってくる。作成した治療計画通りに放射線が照射されるかは半導体検出器や電離箱、フィルムを使用した品質保証業務によって患者に対して照射を行う前に検証されているが、この作業は患者が動かない状況を想定して行われているため、ロバストネスの評価とはなり得ない。ロバストネスを評価する方法の一つとしてはその治療計画における線量分布を多方向に移動させることで、標的や正常臓器にどの程度線量の不確かさが現れるかを線量分布と線量体積ヒストグラム(Dose Volume Histogram: DVH)で確認するというものがある。しかし、こういった評価方法はコンピュータコストの関係で臨床使用されていないのが現状である。また、治療計画のコンフォーマリティとロバストネスはトレードオフの関係性があるため、一概にロバストネスの高い計画を作成するだけでは放射線治療による有害事象を招く可能性がある。治療施設ごと、治療部位ごとに最適な治療計画パラメータや不確かさを伴った場合の線量分布に対する線量制約などの条件を決定することが肝要となってくる。

### 2. 研究の目的

本研究は、IMRT 計画の照射位置の不確かさに対するロバストネスを定量評価できるスタンドアローンツールの開発を目的として行う。また、そのツールを使用してある不確かさの条件下での治療計画のロバストネスデータベースの作成を行い、その有用性を検証する。

### 3. 研究の方法

本研究は以下の 3 ステップで遂行した。

(1)ロバストネスを定量化・可視化するツールの開発、(2)過去の治療計画を使用したデータベースの作成、(3)新患者の治療計画を使用したロバストネスの算出とデータベースとの比較検証

#### (1)ロバストネスを定量化・可視化するツールの開発

線量に不確かさを及ぼす要因としては、患者の呼吸による体動や体重増減などの体構造の変化が考えられるが、本研究ではセットアップエラー、および装置の幾何学的誤差に起因する照射位置の不確かさのみを考慮した。これらの不確かさを考慮した線量分布の作成は、臨床使用されている治療計画装置上で作成された作成されたオリジナルの線量分布を DICOM(Digital Imaging and Communications in Medicine)データとして取り出し、プログラムによって任意のエラーを加えることで作成した。このプログラムは、アイソセンタを中心として等方的に平行移動した線量分布(全 14 方向)、またアイソセンタの x,y,z 軸に対して + または - 方向に回転させた線量分布(pitch, roll, yaw, 全 6 方向)を出力出来るように作成した。次にオリジナルの線量分布と不確かさを加えて作成された線量分布を使用し、ロバストネスを評価するための 2 種類の新たな線量分布 ワーストケース線量分布(Lomax AJ et al. *Med Phys.* 2004; 14:147-152.)と 二乗平均平方根(Root Mean Square: RMS)(Wei Liu et al. *Pract Radical Oncol.* 2016; 6(6):e269-e275.)線量分布を作成した。のワーストケース線量分布はオリジナルの線量分布と不確かさを加えた 20 個の線量分布から、各ボクセル毎に最大値、もしくは最小値を選択することで作成した(それぞれワーストケース<sub>max</sub>、ワーストケース<sub>min</sub>)。の RMS 線量分布は全ての線量分布から算出される線量の標準偏差に相当するものである。オリジナルの線量分布と不確かさを加えた 20 個の線量分布から平均線量分布を作成した後、その平均線量分布から各線量分布の差分を合算し、平方根を算出したものとして定義した。この際、危険臓器(Organ At Risk: OAR)に相当するボクセルに関してはオリジナル線量分布より低いものは考慮しないようにした。2 種類の線量分布を作成した後、それぞれの分布を使用し各関心領域(Region Of Interest: ROI)の DVH を作成出来るプログラムを作成した。RMS 線量分布を使用して作成した DVH は Root-mean square dose Volume Histogram: RVH と呼ぶ。この RVH の曲線下面積 Area under Curve: AUC をロバストネスの指標として用いた。この値は小さいほどロバストネスが強いことを表している。スタンドアローンツールの開発、およびデータ解析にはプログラミングソフト MATLAB(MathWorks 社)を使用して行った。

## (2)過去の治療計画を使用したデータベースの作成

(1)で作成したツールを当施設で過去に前立腺癌、もしくは頭頸部癌に対して TomoTherapy を使用して放射線治療を行った患者それぞれ 20 名、11 名の治療計画データに適用することで、不確かさに対するロバストネスを定量化した後、データベースの作成を行った。この時、不確かさとして平行移動 2mm、回転 2°、もしくは平行移動 5mm、回転 3° のエラーをオリジナルの線量分布に適用した。治療計画は TomoTherapy 専用の治療計画装置である PlanningStation を用いて行った。本研究では標的と OAR(前立腺癌:直腸、膀胱、頭頸部癌:脊髄、脳幹、左右耳下腺)に対する RVH の AUC をデータベース化した。この時、AUC の箱ひげ図と表が作成されるようプログラムを作成した。

## (3)新患者の治療計画を使用したロバストネスの算出とデータベースとの比較検証

(2)で作成したロバストネスデータベースは例えば、新患者の治療計画データにある不確かさを加えて算出した AUC の値が、データベース作成に使用した AUC の 25 パーセンタイルと 75 パーセンタイル内に収まっていない場合はロバストネスが低いといった評価基準として使用することが出来る。データベース作成に使用していない前立腺癌、頭頸部癌に対する治療計画、それぞれ 1 件にツールを適用して各 ROI の AUC パラメータの算出を行った。この時、データベースを作成した時と同様に不確かさとして平行移動 2mm、回転 2°、もしくは平行移動 5mm、回転 3° のエラーをオリジナルの線量分布に適用した。また許容出来ない大きさの不確かさである平行移動 10mm、回転 5° のエラーを加えた線量分布の作成も行った。その後、算出した値とデータベースの値を比較することで新患者の治療計画のロバストネスを評価した。

## 4. 研究成果

### (1)ロバストネスを定量化・可視化するツールの開発

作成したツールに頭頸部癌に対する治療計画データを入力することで、図 1、2 を出力として得た。図 1(a)、(b)、(c)はオリジナルの線量分布、不確かさとして 2mm-2° のエラーを加えたワーストケース線量分布(最小値)、ワーストケース線量分布(最大値)をそれぞれ示す。このスライスにおいてはワーストケース線量分布(最小値)でも標的に(CTV:赤)に対して処方線量が投与されていること、ワーストケース線量分布(最大値)では高線量域が脊髄に接近することが視的に評価することが出来た。

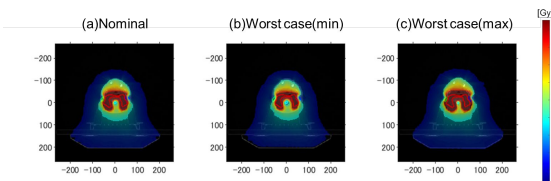


図 1 頭頸部癌における線量分布 (a)オリジナルケース (b)ワーストケース(最小値:2mm-2°) (c)ワーストケース(最大値:2mm-2°)

図 2(a)はオリジナルの線量分布から作成された DVH、(b)はワーストケース線量分布から作成される 2 本の DVH とバンドを示す。このバンドが大きいほど、不確かさに対してロバストネスが低いと評価出来る。視的には標的のロバストネスは高く、OAR のロバストネスは低いことが確認された。

図 3(a)は前立腺癌に対する治療計画データに対し 5mm-3° の不確かさを加えた RMS 線量分布、(b)(c)(d)には RMS 線量分布から算出された CTV、直腸、膀胱の RVH を示す。直腸側に高い線量の不確かさが観察された。この患者の CTV、直腸、膀胱の AUC は 17.6、259.5、200.7 であった。

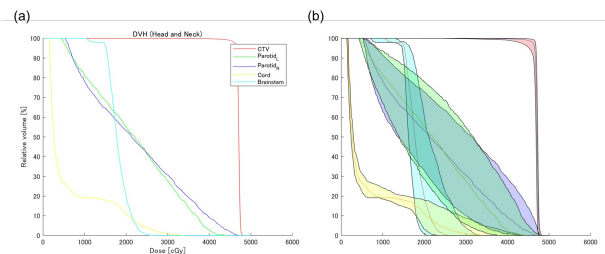


図 2 頭頸部癌における DVH (a)オリジナルケース (b)ワーストケース(2mm-2°)

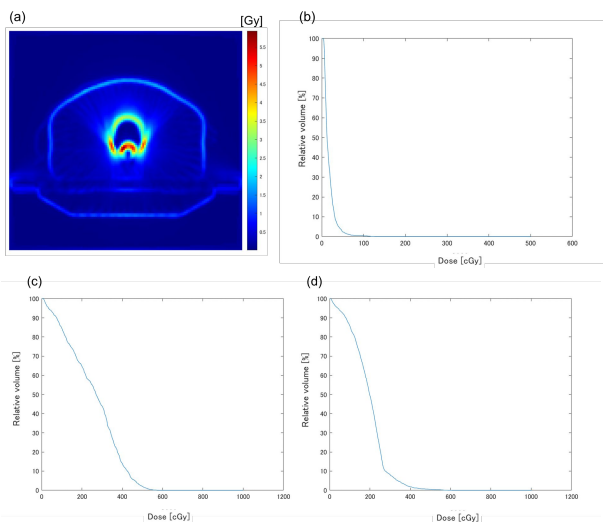


図 3 5mm-3° の不確かさを加えた前立腺癌治療計画の (a)RMS 線量分布 (b)CTV の RVH (c)直腸の RVH (d)膀胱の RVH

### (2)過去の治療計画を使用したデータベースの作成

図 4 は 20 名の前立腺癌患者のデータに対して 2mm-2°、5mm-3° の不確かさを加えた線量分布から算出された AUC の箱ひげ図を示す。データベース作成に要した時間は約 500 秒であった。また、図 5 は 11 名の頭頸部癌患者のデータに対して 2mm-2°、5mm-3° の不確かさを加えた線量分布から算出された AUC の箱

ひげ図を示す。各箱ひげ図において、赤線は中央値を、箱の上下の端はそれぞれ 25 パーセントイルと 75 パーセントイルを示している。また、エラーバーは 95%信頼区間を示している。表 1、2 は前立腺癌と頭頸部癌、それぞれのロバストネスデータベースにおける AUC の 25 番目と 75 番目の百分位数を示している。

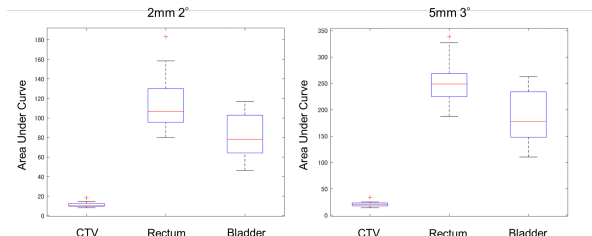


図 4 20 件の前立腺癌治療計画から算出された各 ROI の AUC の箱ひげ図

表 1 20 件の前立腺癌治療計画における AUC(25 パーセントイル-75 パーセントイル)

	AUC			
	2mm 2°		5mm 3°	
	25th %tile	75th %tile	25th %tile	75th %tile
CTV	9.5	12.7	17.6	23.3
Rectum	95.7	130.0	224.8	268.5
Bladder	64.3	102.9	147.9	234.2

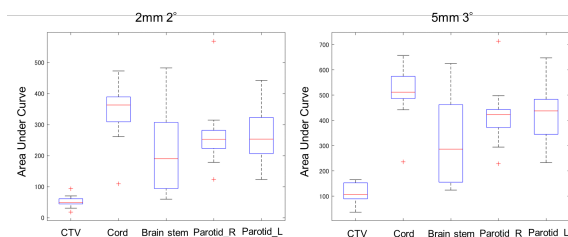


図 4 11 件の頭頸部癌治療計画から算出された各 ROI の AUC の箱ひげ図

表 2 11 件の頭頸部癌治療計画における AUC(25 パーセントイル-75 パーセントイル)

	AUC			
	2mm 2°		5mm 3°	
	25th %tile	75th %tile	25th %tile	75th %tile
CTV	44.8	61.5	89.4	152.7
Cord	309.3	389.4	486.4	574.4
Brainstem	94.4	307.3	155.3	462.3
Parotid_L	223.4	281.8	371.7	443.3
Parotid_R	206.8	323.3	344.9	483.3

(3) 新患者の治療計画を使用したロバストネスの算出とデータベースとの比較検証

表 3 と 4 はデータベース作成に使用しなかった新たな前立腺癌と頭頸部癌の治療計画データそれぞれ 1 件に対して 2mm-2°、5mm-3°、10mm-5° の不確かさを加えた線量分布から作成した CTV と各 OAR の AUC を示す。(2)で

作成したロバストネスデータベースと比較すると、前立腺癌における CTV の AUC は 14.3 であり、データベースの 25 パーセントイルから 75 パーセントイルの範囲外となっており、2mm-2° の不確かさの下ではデータベースで定義された許容値から外れることが分かった。この治療計画に関しては 5mm-3° の不確かさの下でも設定した許容値を超えていた。直腸と膀胱に関してはそれぞれ 79.5 と 74.2(2mm-2°)、179.8 と 175.4(5mm-3°) であり、データベースの許容値を下回っている、もしくは許容値内であった。上記のようなケースでは治療計画を作成する段階で OAR に対する線量制約を弱め、標的の線量カバレッジを高めるようにすることで許容値内に値が収まることが予想される。頭頸部癌に関しては、2mm-2°、5mm-3° とともに CTV と右耳下腺は許容値を満たしていたが、脊髄、脳幹は許容値を上回っていた。また、2mm-2° では左耳下腺が許容値を上回っていたが、5mm-3° では許容値内であった。また、前立腺癌、頭頸部癌の両治療計画とも 10mm-5° の不確かさの下では AUC の値がロバストネスデータベースのどの許容値にも収まっていなかったが、このツールは任意のエラーを入力することが可能であり、作成した計画がどの程度のエラーまで許容値内に収まることが出来るかを評価するための指標として用いることが出来る。安全な治療を行っていく上では最適なエラーシナリオと許容値を施設ごと、治療部位ごとに決定することが今後の課題である。作成したプログラムによるワーストケース線量分布の作成には 1 計画あたり約 25 秒、RMS 線量分布と RVH の作成には約 45 秒程度の時間を要した。治療計画装置に依存しないスタンドアローンのツールを開発することで、治療計画時、作成した計画のロバストネスを迅速に評価することを可能とした。

表 3 不確かさを加えた前立腺癌治療計画における AUC の 1 例

	AUC		
	2mm 2°	5mm 3°	10mm 5°
CTV	14.3	29.4	91.5
Rectum	79.5	179.8	352.5
Bladder	74.2	175.4	344.8

表 4 不確かさを加えた頭頸部癌治療計画に

	AUC		
	2mm 2°	5mm 3°	10mm 5°
CTV	47.5	111.6	232.8
Cord	432.7	581.5	740.0
Brainstem	481.1	679.0	785.1
Parotid_L	282.4	437.0	669.3
Parotid_R	267.4	417.6	678.6

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

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計1件)

1. 井上達也, 堀川弥太郎, 杉田正, 齋藤アンネ優子: 非小細胞肺癌患者の2年生存予測モデルにdelta-radiomicsが与える影響, 日本放射線腫瘍学会第31回学術大会, 2018

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号(8桁):

(2) 研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

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。