

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：84409

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16500

研究課題名(和文) 頭頸部癌放射線治療後の嚥下障害に関するNTCP modelの樹立

研究課題名(英文) NTCP model for dysphagia after radiotherapy for head and neck cancer

研究代表者

金山 尚之(Kanayama, Naoyuki)

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター(研究所)・その他部局等・放射線腫瘍科診療主任

研究者番号：90792680

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：頭頸部癌に対する根治放射線治療後6ヶ月時点での経管(胃瘻やFeeding tube)栄養依存率は5.7%であった。既にGroningen大学から報告されているNomal Tissue Complication Probability (NTCP) modelで予想させたもの(12.2%)より低かったため、NTCP modelのup dateを行った。また supraglottic larynx, contralateral parotid glandおよびoral tongueのmean doseが経管栄養依存の有意な予測因子となり、経管栄養依存のNTCP modelを樹立することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部癌に対する根治放射線治療の嚥下障害はQOLを最も低下させる晩期有害事象である。今回、重度嚥下障害の指標である、経管栄養依存のNomal Tissue Complication Probability modelを樹立した。このことで放射線治療前に経管栄養依存高リスク患者を同定することが可能になり、より嚥下障害に配慮した放射線治療計画、より高精度な放射線治療を行う事ができるようになった。

研究成果の概要(英文)：The rate of tube feeding dependence after definitive radiotherapy for head and neck cancer was 5.7%. The rate of tube feeding dependence predicted by Groningen nomal tissue complication probability (NTCP) model was 12.2%. Because the rate of tube feeding dependence were lower than predicted by Groningne NTCP model, we updated the NTCP model. The mean dose to the supraglottic larynx, the contralateral parotid gland and the oral tongue were shown to be significant risk factors for tube feeding dependence.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線治療 頭頸部癌 嚥下障害 NTCP model

1. 研究開始当初の背景

近年、強度変調放射線治療 Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) などの高精度放射線治療技術の発展により治療成績の向上と有害事象の低減が得られている。IMRT では腫瘍の形状に応じた放射線の線量分布を作成することが可能であり、腫瘍への線量集中度を高める一方、周囲正常組織への照射線量低減が可能である。

頭頸部癌に対する根治放射線治療後の嚥下障害は最も QOL を低下させる晩期有害事象である。化学放射線治療など治療がより強力になるにつれて、放射線治療後の嚥下障害は増加する。嚥下障害と正常臓器線量の関係性についてさまざまな研究がなされている。研究が進むにつれて嚥下障害は簡単に軽減できるものではなく、非常に複雑である事が明らかになった。オランダ Groningen 大学は先駆けて重度嚥下障害の指標である、経管 (胃瘻や Feeding tube) 栄養依存の normal tissue complication probability (NTCP) model を樹立し、注目を浴びている。しかし日本の放射線治療後の重度嚥下障害の実態はまだ明らかではなく、Groningen NTCP model をそのまま日本での重度嚥下障害予測のために使用できるかも明らかではない。

2. 研究の目的

嚥下障害のエンドポイントにはさまざまなものが存在する。誤嚥性肺炎死、誤嚥性肺炎発症、経管栄養依存、固形物摂取不能などである。今回の嚥下障害のエンドポイントを放射線治療後 6 ヶ月時点での経管栄養依存 (TUBEM6) とした。

日本の経管栄養依存の実態解明、TUBEM6 NTCP model を樹立する事、Groningen NTCP model が日本での経管栄養依存予測に使用できるかを明らかにする事を本研究の目的とする。

3. 研究の方法

頭頸部癌に対して当施設で根治 IMRT を施行した 139 例を本研究の対象とした。Patient characteristics を Table 1 に示す。我々は原発巣の口腔内進展があるもの、level Ib に転移が疑われる時のみ、予防照射領域に level Ib を含めた。予防照射領域に level Ib を含めなかった群 (Omitting level Ib) と含めた群 (Including level Ib) の Patient characteristics を Table 2 に示す。総線量は 70 Gy, 予防照射線量は 45 Gy であった。正常臓器の contouring は Brouwer らによって 2015 年に発表された consensus guideline に沿って、一人の放射線腫瘍医 (N.K.) によって、新たに行った。

本研究の TUBEM6 をまず求め、その後 Groningen NTCP model の external validation を行い、最後に TUBEM6 を来した因子、正常組織の線量の関係性を解析した。

Table 1
Patient characteristics.

		n (%)
Age	Median 63 (20-89)	
	20-70	100 (82)
	>70	22 (18)
Sex	Male	100 (82)
	Female	22 (18)
PS	0	113 (93)
	1	7 (6)
	2	2 (2)
	3	2 (2)
T	0	2 (2)
	1	23 (19)
	2	58 (48)
	3	24 (20)
	4	15 (12)
	0	17 (14)
N	1	31 (25)
	2a	12 (10)
	2b	25 (20)
	2c	18 (15)
	2 (Nasopharynx)	14 (11)
	3	5 (4)
	4	15 (12)
Primary site	Nasopharynx	41 (34)
	Oropharynx	52 (43)
	Hypopharynx	20 (16)
	Larynx	7 (6)
	Primary unknown	2 (2)
	No weight loss	88 (72)
Baseline weight loss	1-10%	30 (25)
	10%-	4 (3)
	Radiotherapy alone	21 (17)
Treatment modality	Chemoradiotherapy	101 (83)
	Omitting level Ib	106 (87)
Elective nodal irradiation areas	Including level Ib	16 (13)

Abbreviations: PS = performance status.
Omitting level Ib = bilateral level Ib was omitted from the elective nodal areas.
Including level Ib = level Ib was included in the elective nodal areas.

Table 2
Patient characteristics for the omitting level Ib and including level Ib.

		Omitting level Ib (n = 106) n (%)	Including level Ib (n = 16) n (%)	p value
T	0-2	76 (72)	7 (44)	0.026
	3-4	30 (28)	9 (56)	
N	0-1	45 (42)	3 (19)	0.070
	2-3	61 (58)	13 (81)	
Primary Site	Nasopharynx + Primary unknown	40 (38)	3 (19)	0.003
	Oropharynx	39 (37)	13 (81)	
	Hypopharynx + Larynx	27 (25)	0 (0)	

Abbreviations: Omitting level Ib = bilateral level Ib was omitted from the elective nodal areas.
Including level Ib = level Ib was included in the elective nodal areas.

4. 研究成果

本研究の TUBEM6 は 5.7%であった。Groningen NTCP model をこの患者セットに当てはめると 12.2% (95% CI 9.9%-14.5%) という予想になり、本研究の TUBEM6 は Groningen NTCP model で予想されるものよりも低かった。Groningen NTCP model の External validation について研究を進めた。Nagelkerke's R2 は 0.05、AUC は 0.79 と discriminative ability は良好。Hosmer-Lemeshow test は $p = 0.38$ 。Calibration intercept は -0.999, calibration slope は 0.969 となり、calibration slope と Hosmer-Lemeshow test は良好であったが、calibration intercept は negative であった。Calibration plot を Figure1 に示す。

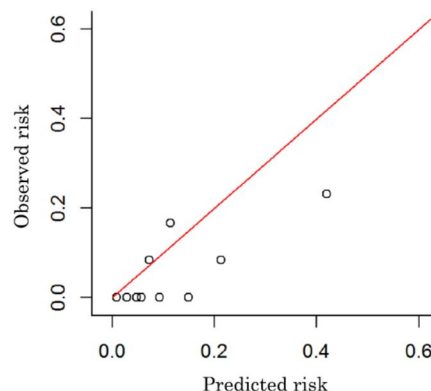


Fig. 1. Calibration plot for the predictive model for tube feeding dependence validated in our current cohort.

次にClosed testing procedureを用いて、Groningen NTCP modelをどうup dateするべきか検討を行った (Table 3)。Model revision とGroningen NTCP modelの比較では、 $p = 0.032$ と有意差を認めたと、Model revisionとmodel adjusting intercept onlyの比較では、 $p = 0.240$ と有意差を認めず Model adjusting the intercept onlyでGroningen NTCP modelのup dateが可能であった。当施設に適応したNTCP modelを樹立する事ができた。

Table 3
Regression coefficients in the original model, model adjusting intercept, and model revision.

	Original model	Model adjusting intercept only	Model revision
Intercept	-11.70	-12.66	-28.50
advanced T stage (T3-T4)	0.43	0.43	1.26
moderate weight loss	0.95	0.95	-0.92
severe weight loss	1.63	1.63	2.19
accelerated radiotherapy	1.20	-	-
Chemoradiotherapy	1.91	1.91	17.07
radiotherapy plus cetuximab	0.56	-	-
PCM superior mean dose (Gy)	0.071	0.071	0.023
PCM inferior mean dose (Gy)	0.034	0.034	-0.071
Contralateral parotid gland mean dose (Gy)	0.006	0.006	0.126
Cricopharyngeal muscle mean dose (Gy)	0.023	0.023	0.140

Abbreviations: PCM = pharyngeal constrictor muscle.

本研究で TUBEM6 を来した因子、正常組織の線量の関係性について解析を進めた。単変量解析 (Table 4) では、既知の正常組織の線量以外に Including level Ibの方が Omitting level Ibより有意に TUBEM6が多かった。多変量解析では、SupraglotticLarynx の mean dose, contralateral Parotid Gland の mean dose および Oral tongue の mean dose が有意な TUBEM6 の予測因子であった。Oral Tongue の線量と嚥下障害については今まで報告がほとんどなく、今後さらに検証していく予定である。

Table 4
Results of the univariable analysis of tube feeding dependence at 6 months (TUBEM6) after radiotherapy.

	OR	(95% CI)	p value
Age	20-70	1	$p = 0.115$
	>70	3.789	(0.701-18.564)
PS	0	1	$p = 0.078$
	1-2	6.171	(0.7889-35.103)
T	0-2	1	$p = 0.027$
	3-4	5.956	(1.2192-43.007)
N	0-1	1	$p = 0.135$
	2-3	4.147	(0.6779-79.640)
Primary Site	Nasopharynx + Primary unknown	1	
	Oropharynx	2.571	(0.316-53.043)
	Hypopharynx + Larynx	5.250	(0.633-109.398)
Baseline weight loss	No weight loss	1	
	1-10%	0.572	(0.029-3.747)
	10%-	5.533	(0.2493-53.637)
Treatment modality	Radiotherapy alone	1	$p = 0.098$
	Chemoradiotherapy	75,237,116	(0.674-cannot estimate)
Elective nodal irradiation areas	Omitting level Ib	1	$p = 0.043$
	Including level Ib	5.885	(1.064-29.715)
PCM mean dose (Gy)		1.161	(1.025-1.330)
PCM superior mean dose (Gy)		1.049	(0.964-1.181)
PCM middle mean dose (Gy)		1.140	(1.022-1.303)
PCM inferior mean dose (Gy)		1.033	(0.981-1.090)
Cricopharyngeal inlet mean dose (Gy)		1.054	(1.001-1.116)
Supraglottic larynx mean dose (Gy)		1.067	(1.001-1.156)
Glottic area mean dose (Gy)		1.046	(0.996-1.104)
Extended oral cavity mean dose (Gy)		1.098	(1.011-1.207)
Oral tongue mean dose (Gy)		1.090	(1.010-1.187)
Anterior oropharynx mean dose (Gy)		1.089	(0.997-1.226)
Contralateral PG mean dose (Gy)		1.112	(1.022-1.217)
Ipsilateral PG mean dose (Gy)		1.038	(0.965-1.123)
Contralateral SMG mean dose (Gy)		1.173	(1.071-1.333)

Abbreviations: OR = odds ratio, CI = confidence interval, PS = performance status, PCM = pharyngeal constrictor muscle. PG = parotid gland, SMG = submandibular gland. Omitting level Ib = bilateral level Ib was omitted from the elective nodal areas. Including level Ib = level Ib was included in the elective nodal areas. For dose variables OR, increase per 1 Gy.

Table 5
Results of the multivariable analysis of tube feeding dependence at 6 months (TUBE_{M6}) after radiotherapy.

	OR	(95% CI)	<i>p</i> value
Supraglottic larynx mean dose (Gy)	1.105	(1.023–1.222)	<i>p</i> = 0.009
Contralateral PG mean dose (Gy)	1.132	(1.027–1.262)	<i>p</i> = 0.015
Oral tongue mean dose (Gy)	1.094	(1.004–1.208)	<i>p</i> = 0.040

Abbreviations: OR = odds ratio, CI = confidence interval, PG = parotid gland.
For dose variables OR, increase per 1 Gy.

上記結果は主に、Kanayama N et al. External Validation of a Multifactorial Normal Tissue Complication Probability Model for Tube Feeding Dependence at 6 Months After Definitive Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Radiother Oncol.* 2018;129:403-408にて論文発表した。

今回は嚥下障害のエンドポイントを経管栄養依存としたが、嚥下障害は決して経管栄養依存のみではなく、誤嚥性肺炎死、固形物摂取不能など多岐に渡る。まだまだ放射線治療後の嚥下障害については不明な点も多く、今後も研究を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kanayama Naoyuki, Kierkels Roel G.J., van der Schaaf Arjen, Steenbakkens Roel J.H.M., Yoshioka Yasuo, Nishiyama Kinji, Fujii Takashi, Ogawa Kazuhiko, Langendijk Johannes A., Teshima Teruki	4. 巻 129
2. 論文標題 External validation of a multifactorial normal tissue complication probability model for tube feeding dependence at 6 months after definitive radiotherapy for head and neck cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Radiotherapy and Oncology	6. 最初と最後の頁 403 ~ 408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radonc.2018.09.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Komiya R, Ohira S, Kanayama N, Karino T, Washio H, Ueda Y, Miyazaki M, Teshima T	4. 巻 20
2. 論文標題 Volumetric Modulated Arc Therapy Treatment Planning Based on Virtual Monochromatic Images for Head and Neck Cancer: Effect of the Contrast-Enhanced Agent on Dose Distribution	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Appl Clin Med Phys	6. 最初と最後の頁 144-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/acm2.12752. Epub 2019 Oct 21	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4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 金山尚之
2. 発表標題 Reserch Front Selection of Radiotherapy Technology and Fractionation Schedule based on Dose Disribution
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 N. Kanayama, T. Ikawa, K. Wada, T. Hirata, M. Morimoto, K. Hayashi, K. Konishi, T. Teshima.
2. 発表標題 Death from aspiration after definitive radiotherapy for hypopharyngeal or supraglottic cancer.
3. 学会等名 38th European SocieTy for Radiotherapy & Oncology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金山 尚之
2. 発表標題 下咽頭癌および声門上癌に対する根治放射線治療後の死因
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第31回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 N. Kanayama, R.G.J. Kierkels, R.J.H.M. Steenbakkers, A. van der Schaaf, M. Miyazaki, T. Fujii, K. Nishiyama, J.A. Langendijk, T Teshima.
2. 発表標題 Normal tissue complication probability model for tube feeding dependence 6 months after radiotherapy.
3. 学会等名 6th International Congress on Head & Neck Oncology (国際学会)
4. 発表年 2017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