

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16725

研究課題名（和文）深層学習ネットワークを用いた、高リスク前立腺癌に対する個別化定位放射線治療の開発

研究課題名（英文）Establishment of novel stereotactic radiotherapy planning method for high-risk prostate cancer using deep learning

研究代表者

平田 岳郎（Hirata, Takero）

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：20777916

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では体幹部定位照射（SBRT）を前立腺癌（特に高リスク症例）の治療に導入するための準備として、前立腺癌SBRTにおける有害事象の予測モデルを構築し、最適な放射線治療計画手法を確立することを目指した。放射線治療の処方線量が尿路生殖器系の有害事象の予測因子であったが、線量・体積に関するパラメータ、線量分布や画像上の特徴は予測因子として見出されなかった。本研究の結果のみで患者の臨床背景に応じ周囲臓器に照射される線量を最適化するような、個別化放射線治療計画手法を確立することは困難と判断し、血液中から得られるバイオマーカーも取り入れた予測モデルの確立を目指し、新規研究を立案、解析を開始している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界的に、前立腺癌に対する体幹部定位照射（SBRT）は低・中リスク群の症例を中心に臨床試験が行われ、治療開発が進んできた。高リスク前立腺癌に対するSBRTの手法は未だ確立しておらず、至適な治療方法（処方線量や周囲臓器に照射される線量の制約）の確立を目指して研究が進められている。本研究ではSBRTの処方線量依存性に尿路系の有害事象リスクが増加することが判明した。この結果は、前立腺癌SBRTの治療計画手法を開発するにあたって、安全性を担保するためには特に尿路生殖器系の臓器（膀胱・尿道等）に照射される線量に十分配慮する必要があることの定量的な裏付けとなる。

研究成果の概要（英文）：In preparation for the introduction of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the treatment of prostate cancer, especially in high-risk cases, this study aimed to establish a prediction model for adverse events in prostate cancer SBRT and to establish an optimal radiotherapy planning method. Although the prescribed radiotherapy dose was a predictor of genitourinary adverse events, parameters related to dose and volume, dose distribution, and imaging characteristics were not found to be predictors. We concluded that it would be difficult to establish an individualized radiotherapy planning method that optimizes dose to surrounding organs according to the patient's clinical background based on the results of this study alone, and we have designed a new study and begun analysis with the aim of establishing a prediction model that also incorporates biomarkers obtained from blood.

研究分野：放射線科学

キーワード：放射線科学 定位放射線治療 前立腺癌

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌は近年世界的にも、本邦においても増加傾向にある悪性疾患である。前立腺癌の治療戦略を立てるにあたっては、腫瘍のひろがり(ステージ)、前立腺特異的腫瘍マーカーPSA (prostate-specific antigen)の値、病理組織学的悪性度評価であるグリソンスコアを用いて低・中・高リスクに分けて予後(再発・死亡のリスク)を評価するのが一般的である。近年、低・中リスク前立腺癌の治療成績は非常に良好なものとなってきている一方で、高リスク例での治療成績は依然満足のものではなく、高リスク前立腺癌の予後改善を目指した取り組みが世界的に続けられている。

前立腺癌の根治的治療法として放射線治療は手術とならび非常に重要な役割を果たしている。放射線治療は、体外から放射線を照射する外部照射と、体内(前立腺内、周囲)に放射性同位元素を永久的あるいは一時的に挿入・停留させる小線源治療とに大別される。研究代表者の所属する大阪大学における、前立腺癌に対する体外照射(強度変調放射線治療)の成績(生化学的無再発率)を解析したところ、低・中リスク症例では5年で90%を超える無再発率であったのに対し、高リスク症例では5年で70%と有意に治療成績が不良であった。一方で、大阪大学を中心とした、前立腺癌に対する小線源治療の遡及的解析の結果では、高リスク群でも無再発率が5年で89%と良好であり、小線源治療の線量集中性が成績の向上に寄与したものと考えられた。

近年、外部照射の手法として体幹部定位放射線治療(Stereotactic Body Radiation Therapy; SBRT)という高精度放射線治療技法が発展している。これは、多数の細かなビームを用いて、3次元的に的を射るように病巣に対して放射線を照射する方法である。この手法により、病巣への照射線量を劇的に増加させるとともに正常組織の被曝線量を格段に低下させることが可能となった。前立腺についてSBRTを適用すれば、短期に集中して高線量の放射線を照射することによって、高リスクの前立腺癌に対しても小線源治療と同様の治療成績が実現できる可能性がある。一方で、綿密な治療計画の策定なしに高線量での治療を行えば周囲臓器への影響が大きくなり重篤な有害事象(膀胱・尿道・消化管からの大量出血など)の発症や患者の生活の質QOL (quality of life)の悪化につながる危険もはらんでいる。高リスク群の前立腺癌に対してSBRTを行うにあたって、高い効果を期待しうる治療を実用化するためには、有害事象リスクの低減も念頭に置いた治療計画手法の洗練化が必要と考えられ、本研究を着想した。

2. 研究の目的

世界的に、前立腺癌に対するSBRTは低・中リスク群の症例を中心に臨床試験が行われ、治療開発が進んできた。高リスク前立腺癌に対するSBRTの手法は未だ確立しておらず、依然として臨床試験による探索・検証が必要とされている。高リスク前立腺癌に対して、効果が高く、有害事象および患者のQOL悪化も回避可能で、短期間で負担なく完遂可能な治療手法が考案されれば、高リスク症例にSBRTを導入する基盤となる。

今回、SBRTを特に高リスク前立腺癌の治療に導入するため、前立腺癌SBRTにおける有害事象、QOL悪化の予測システムを構築し、患者毎に個別化された最適な放射線治療計画手法を確立することを目的に研究を立案した。

3. 研究の方法

大阪大学医学部附属病院で前立腺癌に対するSBRTを受けた症例を対象に解析を行った。全例が定位放射線治療専用の機器であるサイバーナイフ(ロボットアームに取りつけられたX線発生装置、透視装置、赤外線による追尾モニターをコンピュータにより統合的に制御して治療を行う)による治療例である。2014年~2018年の期間は線量増加試験として35 Gy, 37.5 Gy, 40 Gy (いずれも5分割)の3段階の線量を設定して治療が行われた。

各患者は原則として治療から3、6、9、12、15、18、21、24ヵ月後、以降6ヶ月毎に診察(次他覚症状や有害事象の評価を含む)を受けた。患者の臨床的背景、放射線治療の処方線量、線量・体積に関する各種パラメータ、線量分布や画像上の特徴が尿路生殖器系および消化器系の有害事象の予測因子となりうるかについて検討した。

線量分布や画像上の特徴を予測モデルに反映するため、機械学習・深層学習の手法を用いた検討も行った。

4. 研究成果

各症例の有害事象はCommon Terminology Criteria for Adverse Events ver.4.0に基づいて評価した。観察期間中央値は83ヶ月で、グレード2の晩期尿路生殖器系有害事象は47%(発現

までの期間中央値 14 ヶ月)に認められ、グレード 2 の晩期消化器系有害事象は 8% (発現までの期間中央値 8.5 ヶ月)に認められた。グレード 3 以上の晩期有害事象は認められなかった。グレード 2 の晩期有害事象の主なものは、頻尿 15%、尿意切迫 10%、尿閉 (排尿困難) 11%、尿失禁 5%、前立腺痛 4%、尿路痛 3%、直腸出血 4%、肛門痛 3%等であった。

尿路生殖器系の有害事象については、放射線治療の処方線量が予測因子として見出された。グレード晩期有害事象の発生割合は 5 年で 44%、35 Gy 群、37.5 Gy 群、40 Gy 群ではそれぞれ 25%、61%、47%であった (図 1)。グレード 2 の晩期尿路生殖器系有害事象は、線量の増加とともに有意に増加した (P=0.04)。

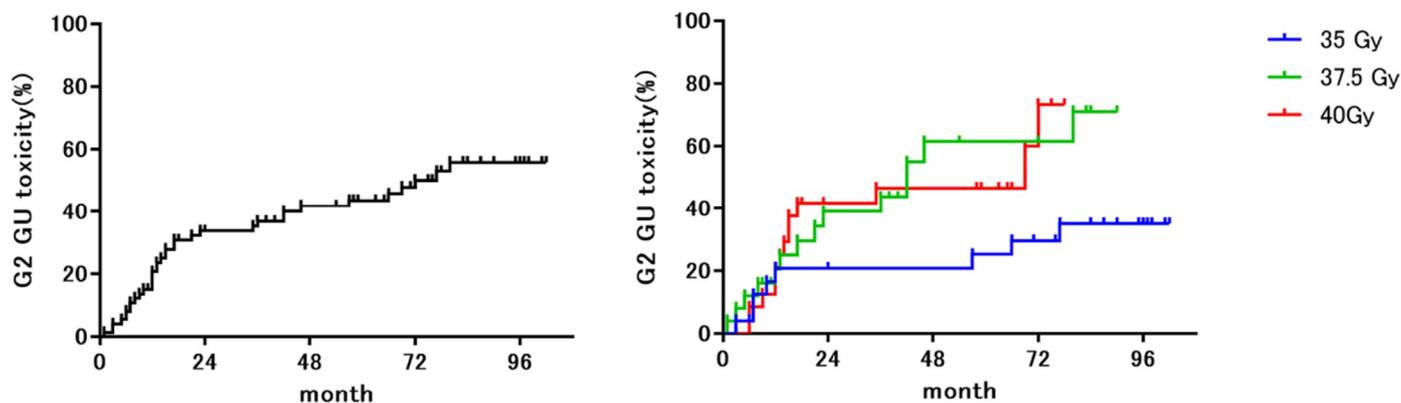


図 1 晩期グレード 2 尿路生殖器系有害事象発生割合

処方線量以外に、線量・体積に関する各種パラメータ、線量分布や画像上の特徴を機械学習・深層学習の手法も用いることで予測モデルに組み入れることができるか検討したが、処方線量を上回る予測因子は見出すことができなかった。線量・体積パラメータや線量分布・画像上の特徴は症例ごとの差異が大きく、一貫した特徴がなかったことが要因と考えている。

グレード 2 の消化器毒性の 2 年間の発生率は 5 年で 7%、35 Gy 群、37.5 Gy 群、40 Gy 群ではそれぞれ 4%、14%、5%であった (図 2)。群間で有意差はなく、線量以外の因子も有害事象の予測因子ではなかった。有害事象を生じた例自体が少なく、予測因子を見出すに至らなかったものと考えられる。

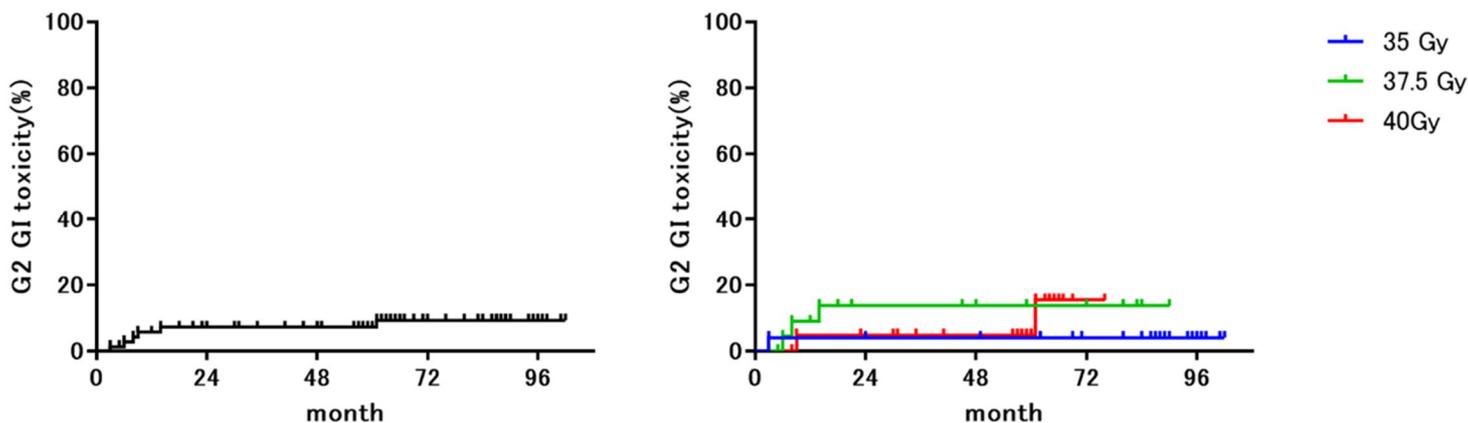


図 2 晩期グレード 2 消化器系有害事象発生割合

本研究で SBRT の処方線量依存性に尿路系の有害事象リスクが増加することは判明したが、本研究の結果のみでは患者の臨床背景に応じ周囲臓器に照射される線量を最適化するような、個別化放射線治療計画手法を確立することは困難である。次の取り組みとして、解析対象とする症例数を増加させ、画像上の特徴から有害事象予測モデル構築を目指す取り組みを継続するとともに、血液中から得られるバイオマーカーも取り入れた予測モデル構築を目指し、新規研究を立案、解析を開始している。

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 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakanishi E, Hirata T, Tamari K, Isohashi F, Suzuki O, Hayashi K, Seo Y, Akino Y, Fumimoto Y, Hatano K, Kawashima A, Uemura M, Shimizu S, Nonomura N, Ogawa K.	4. 巻 42
2. 論文標題 Long-term Outcomes of Radiation Therapy for Prostate Cancer in Elderly Patients Aged >75 Years	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3529-3536
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.15839.	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 -

1. 著者名 Hirata T, Suzuki O, Otani K, Miyake A, Tamari K, Seo Y, Isohashi F, Kai N, Hatano K, Fujita K, Uemura M, Imamura R, Tamenaga S, Yoshino Y, Fumimoto Y, Yoshioka Y, Nonomura N, Ogawa K.	4. 巻 62
2. 論文標題 Increased toxicities associated with dose escalation of stereotactic body radiation therapy in prostate cancer: results from a phase I/II study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Acta Oncologica	6. 最初と最後の頁 88-494
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/0284186X.2023.2213443.	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------