

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22871

研究課題名（和文）乳癌高精度放射線治療における自動計画作成システムの確立

研究課題名（英文）Establishment of an automated planning system for high-precision breast cancer radiotherapy

研究代表者

小野 幸果（Yuka, Ono）

京都大学・医学研究科・特定病院助教

研究者番号：90878604

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）：強度変調回転放射線治療（VMAT）と、深吸気息止め照射（DIBH）を用いた乳房全切除術後放射線治療（PMRT）の治療計画モデルを作成した。研究計画書に従い、VMAT（±DIBH）法による治療計画作成と心毒性や肺臓炎のリスク軽減効果の検討、治療計画の安全性の実測評価、過去のプラン情報を用いた Knowledge-based planning（KBP）を基に自動的に最適な治療計画の作成が可能となるモデル構築を行った。品質管理基準を満たしつつ、実臨床上有害事象の少ない治療が行えること、またその治療計画を用いて構築したモデルを使って作成した新規プランと元プランを比較することで有用性を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

過去の照射データを活用した治療計画モデルを作成することによって、強度変調回転放射線治療（VMAT）と深吸気息止め照射（DIBH）を併用した全乳房切除術後の放射線治療計画を自動化し、晩期の肺臓炎や心毒性といった副作用のリスクを軽減しうる最適なプランを短時間に作成することが可能となった。その結果、副作用の少ない治療がPMRTを受ける多くの乳癌患者に提供可能になると考えられ、学術的・社会的にも意義がある。

研究成果の概要（英文）：A treatment planning model for postmastectomy radiation therapy (PMRT) using Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) and Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) was created. According to the research protocol, following research were performed; 1) Creating a treatment plan using the VMAT (±DIBH) method and investigation of its effectiveness in reducing the risk of cardiac toxicity and pneumonitis, 2) Evaluation of the safety of the treatment plan, and 3) Model building that enables an automatic creation of optimal treatment plans based on knowledge-based planning (KBP) using past plan information. We confirmed that the treatment can be performed with fewer adverse events in actual clinical practice. A treatment planning model was constructed using that safety-confirmed treatment plans, and its usefulness was confirmed with new plans.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：乳がん PMRT DIBH VMAT Knowledge-Based planning

1. 研究開始当初の背景

PMRT は局所進行乳癌の局所再発率の低下、全生存率改善に寄与する。一方、肺臓炎、特に左乳癌では心臓の平均線量が 1Gy 毎に心血管イベントが 7.4%増加するとされ、心毒性が問題である(*Darby S et al. N Engl J Med. 2013)。リンパ節転移が多い場合は腋窩、鎖骨上窩に加えて内胸リンパ節へ照射が必要であり、さらに心臓線量が増加する。乳癌の抗腫瘍薬は心機能低下を来すものが多く、放射線治療の影響は最小限に抑えることが望まれる。PMRT は一般的に三次元原体照射(3DCRT)で行われるが、照射野が広く照射野を上下に分割する必要がある。しかし、上下の照射野間の境界部分の投与線量が不確かであり、また心臓や肺への照射が不可避である。その解決法として VMAT や DIBH が近年注目されている。研究課題の前提として、DIBH の息止めの安定性を確認する必要があったため、過去の DIBH 併用全乳房照射を施行された 25 例の Cine EPID 画像を用いて、息止め照射中の胸壁位置の精度を検証し、その研究成果は国際雑誌に採択された(Y Ono et al. Radiat Oncol 2021)。VMAT はコンピュータに各臓器への目標線量および体積を指示し最適化を行い、回転しながら照射することで自由な線量投与を可能とする照射技術である。そのため照射野の分断によるターゲットへの線量減弱がなく、リスク臓器の線量低減も可能である。DIBH は自由呼吸下より心臓と胸壁の距離が広がり、心臓線量低減が可能になる。一方 3DCRT と比較してプラン立案に時間や技術を要すること、作成者により線量分布が異なることが普及の障壁となり、VMAT(±DIBH)は確立していない。そこで、近年報告がある過去の照射プランと線量分布の情報から人工知能が最適な治療計画を作成するシステムである Knowledge-based planning (KBP) (Ge Y et al. Med Phys 2019) を応用すれば VMAT(±DIBH)プランの質の統一と大幅な時間短縮化が期待される。

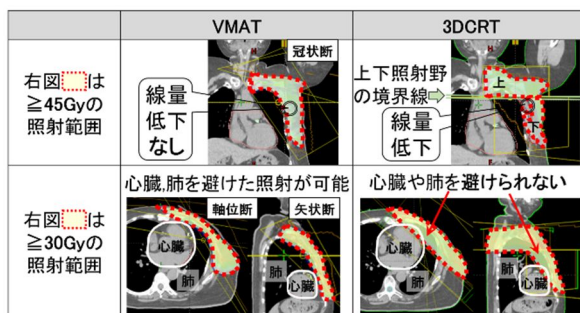


図1 VMATと3DCRT(当院で治療計画した一例)

2. 研究の目的

本研究の目的は PMRT において、VMAT(±DIBH)の KBP による効率的な新規治療プラン作成に資するプロセスを構築することである。特に PMRT における VMAT(±DIBH)の KBP を用いた治療計画作成は国内外においてこれまで報告されておらず、このプロセスの構築は独自性が高いと言える。また、最終的には KBP により作成されたプランを実臨床で使用することを計画しており、臨床適応という観点で創造性に富む。

3. 研究の方法

(1) VMAT 併用法の線量分布についての検討

左乳癌新規患者における VMAT-DIBH 併用 PMRT 治療計画

胸壁、領域リンパ節をターゲットとして、VMAT-DIBH で 6MV の X 線を用いて治療計画を作成した。処方線量は 50-66Gy/25fr、線量計算は Acuros で行った。リスク臓器は肺、心臓として各々のプランで肺の平均線量(目標線量 < 15Gy)、V20_{Gy}(< 20%)、V15_{Gy}(< 40%)、V5_{Gy}(< 55Gy)、心臓の平均線量(< 8Gy)、V30_{Gy}(< 5%)、V20_{Gy}(< 10%)、対側乳房の D2_{0%}(最大線量)、V10_{Gy}(< 55%)を算出し(VX_{Gy}: X_{Gy} 以上照射される体積)、心毒性や肺臓炎のリスクを検証した。

右乳癌新規患者における VMAT 併用 PMRT 治療計画

左乳癌と同様に治療計画を作成した。心臓から距離が保たれており、DIBH は併用しなかった。

(2) 治療計画の安全性評価

(1)にて作成した治療計画が実際に照射可能であることを確認するために、ファントムに照射したプランを作成し、実際にファントムである ArcCHECK[®]への照射を行ったデータと比較を行った。ガンマ解析を用いて治療計画と実際の照射線量の比較を行い、品質管理基準(パス率 90%以上)を満たすか検証した。

(3) 実臨床上有害事象を確認

治療計画のモデルを構築する前に、当院で設定した線量制約内で作成された治療計画が実臨床上で皮膚炎や肺臓炎などの急性期有害事象が問題ないことを確認した。

(4) KBP により過去のプラン情報を基に自動的に最適な治療計画の作成が可能となるモデルを構築する

にて作成した治療計画を基に新規治療計画を作成するため、RapidPlan(Varian)を用いて KBP を実施し治療計画モデルを構築する。モデル構築後、新規治療計画でも実行可能か確認し、治療計画を自動化するモデルの妥当性、則ち手動作成の計画との線量分布比較を評価した。

4. 研究成果

(1) ~ (3) VMAT 併用法の線量評価及び安全性、有害事象について

VMAT-DIBH 症例としては左 PMRT17 例、両側 2 例、乳房温存症例 4 例となった。

(DIBH を併用していない)VMAT 症例としては、右 PMRT21 例、乳房温存症例 3 例であった。

ArcCHECK[®] へ照射を行い、ガンマ解析で実際の照射線量の比較を行った結果、左側及び両側の DIBH 症例のパス率 (3%/3mm) は $99.5 \pm 1.2\%$ 、右側の症例のパス率は $99.6 \pm 0.4\%$ と非常に良好な結果であった。また、有害事象は初期の連続する 24 例を対象として評価した。年齢中央値は 50 (38-74) 歳、観察期間中央値は 10.8 (3.2-27.8) カ月であった。左乳癌 13 例、右乳癌 9 例、両側乳癌 2 例であり、乳房全切除術を施行された症例が 21 例、乳房温存手術を施行された症例が 3 例であった。内胸リンパ節陽性例は 9 例、陰性例が 15 例であった。処方線量は 50Gy/25fr を基本とするが、内胸リンパ節転移が術前全身薬物療法で完全奏功 (CR: Complete Response) となった場合には 56.25Gy/50Gy/25fr、残存した場合には 60Gy/50Gy/25Gy の同時ブースト照射 (SIB: Simultaneous Integrated Boost) とした。DIBH は 13 例で併用し、11 例は併用しなかった。その結果、両側肺の平均線量は $7.9 \pm 1.5\text{Gy}$ 、 $V_{20\text{Gy}}$ は $11.8 \pm 3.3\%$ 、 $V_{15\text{Gy}}$ は $15.8 \pm 3.9\%$ 、 $V_{5\text{Gy}}$ は $38.0 \pm 9.1\%$ であった。心臓の平均線量は $4.0 \pm 1.5\text{Gy}$ 、 $V_{30\text{Gy}}$ は $0.5 \pm 1.4\%$ 、 $V_{20\text{Gy}}$ は $1.3 \pm 2.2\%$ 、対側乳房の $D_{2\%}$ は $20.0 \pm 10.2\text{Gy}$ 、 $V_{10\text{Gy}}$ は $7.8 \pm 6.7\%$ となり、対側乳房の $V_{10\text{Gy}}$ 以外の線量目標は十分に達成できた。急性期有害事象として皮膚炎は Grade1 が 20 例、Grade2 が 4 例であり、Grade2 となった症例のうち、1 例は術後の難治性潰瘍が原因と考えられた。再発形式としては遠隔転移が 2 例で、局所・領域再発は認めず、当院の線量制約が実臨床に安全であることを確認した。

(4) 治療計画作成のモデル構築と KBP により作成した新規治療計画の評価

今回、左 VMAT-DIBH 症例としては 20 例に達したが、温存乳房照射も含まれていたため、RapidPlan を用いたモデル構築に必要な症例数に及ばなかった。そこで 20 例に達した右側症例においてモデルを構築した。処方線量中央値は 50(50-60)Gy であった。その後、モデル構築に使用

した症例を用いて KBP による新規プランを作成した。KBP による治療計画作成には処方線量の入力、Beam 配置、モデルを用いた最適化 (1 回)、線量計算を行うだけで非常に簡易かつ短時間での治療計画作成が可能であった。元プランと KBP によるプランの各線量指標の比較は図 2 の通りである。対側肺の $V_{5\text{Gy}}$ がやや増加したものの、両肺線量、同側肺線量は有意に低減できた。心臓線量は有意差を認めなかった。図 3 の Dose-Volume Histogram からほぼ遜色ない治療計画が作成できていることが確認できた。今回のモデル作成には最小限の症例数であったが今後症例数を増やしてモデルの改良をしていくと共に、今後は実臨床での展開を目指す。

		Dose Constraint	Original Plan		KBP		p value
			mean	SD	mean	SD	
CTV	Mean dose [Gy]		50.4	0.6	50.5	0.5	0.66
	D2% [Gy]		53.9	2.8	53.2	0.5	0.23
	D98% [Gy]		47.3	1.0	45.7	2.2	0.01
Lungs	Mean dose [Gy]	<15	8.6	1.8	7.6	1.2	0.005
	V20Gy [%]	<20	12.9	4.2	11.8	2.3	0.12
	V15Gy [%]	<40	17.3	5.3	15.2	2.8	0.02
	V5Gy [%]	< 55	42.0	9.8	37.6	7.6	0.01
Lt Lung	Mean dose [Gy]		2.6	0.5	2.7	0.7	0.42
	V20Gy [%]		0.1	0.1	0.0	0.1	0.33
	V15Gy [%]		0.4	0.5	0.3	0.5	0.90
	V5Gy [%]	<10	9.8	4.1	15.2	7.3	0.002
Rt Lung	Mean dose [Gy]	<15 - 18	12.9	1.7	11.3	1.0	0.001
	V20Gy [%]	<20-35	22.2	4.6	20.5	2.3	0.14
	V15Gy [%]	<40	29.7	5.2	26.2	2.5	0.01
	V5Gy [%]		65.4	10.0	53.9	7.6	0.00
Heart	Mean dose [Gy]	<8	3.4	2.1	2.8	1.0	0.16
	V30Gy [%]	<5	0.2	0.6	0.1	0.2	0.34
	V20Gy [%]	<10	0.8	2.4	0.2	0.6	0.28
Lt Breast	V10Gy [%]	<10	9.4	7.2	9.8	6.7	0.78
	D2% [Gy]	15 - 25	15.7	6.7	17.7	7.0	0.11
	V10Gy [%]		10.1	7.8	10.3	6.9	0.90

図2 線量制約と線量指標

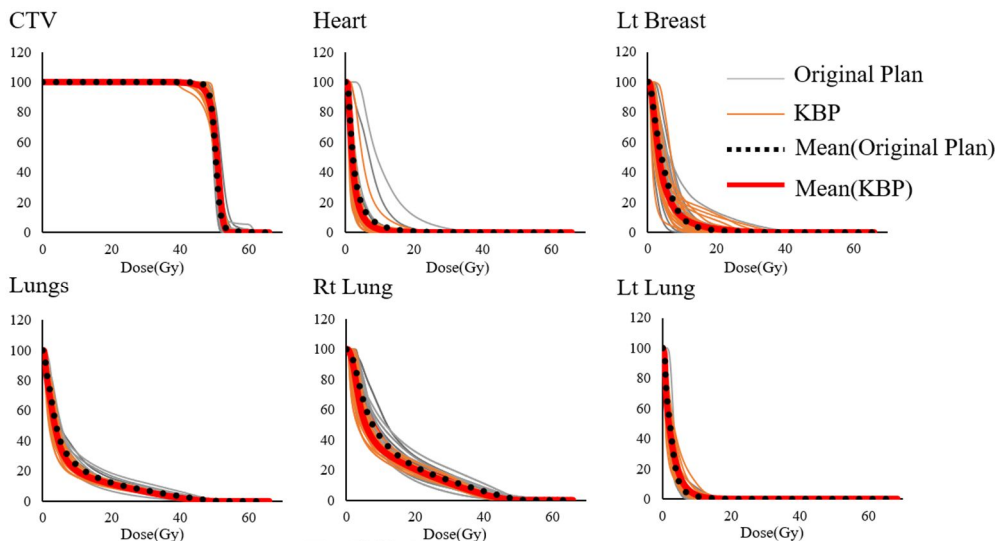


図3 臓器別のDose Volume Histogram

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Yuka Ono, Michio Yoshimura, Tomohiro Ono, Takahiro Fujimoto, Yuki Miyabe, Yukinori Matsuo, Takashi Mizowaki	4. 巻 16
2. 論文標題 Appropriate margin for planning target volume for breast radiotherapy during deep inspiration breath-hold by variance component analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 2021;16:49	6. 最初と最後の頁 49
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13014-021-01777-7	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5件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小野幸果、吉村通央、溝脇尚志
2. 発表標題 内胸リンパ節を含めた 乳癌術後強度変調放射線治療における 当院での取り組み
3. 学会等名 第29回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野幸果、吉村通央、松下矩正、佐々木誠、藤本隆広、溝脇尚志
2. 発表標題 当院におけるVMATを用いた 内胸リンパ節を含む乳房手術後放射線治療の取り組み
3. 学会等名 第34回日本放射線腫瘍学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野幸果
2. 発表標題 AlignRTを用いた乳房DIBHの使用経験 ～3DCRTからVMATへ～
3. 学会等名 第34回日本放射線腫瘍学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田上穂、松下矩正、佐々木誠、藤本隆広、中田学、小野幸果、吉村通央
2. 発表標題 左乳房全切除術後の深吸気息止め照射における体表面画像誘導による患者セットアップ精度
3. 学会等名 第49回日本放射線技術大会秋季学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木誠、鶴田裕輔、藤本隆広、中田学、小野幸果、吉村通央
2. 発表標題 コロナ禍における光学式患者ポジショングシステムを用いた接触低減型患者セットアップ法の位置精度
3. 学会等名 第78回日本放射線技術学会
4. 発表年 2022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

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
---------	---------