

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07571

研究課題名（和文）国際標準化にむけた組織内照射とIMRTを用いた子宮頸がんの適応照射法の開発と評価

研究課題名（英文）Development and evaluation of adaptive radiotherapy for cervical cancer using IMRT and interstitial brachytherapy for international standardization

研究代表者

鈴木 弦（Suzuki, Gen）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・准教授

研究者番号：80279182

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：子宮頸癌の治療において組織内針の刺入を要する症例について、サイズ基準を明確にした。小線源療法で治療を受けた子宮頸がん患者において、各モダリティの線量体積ヒストグラムパラメータを比較し、小線源治療時の腫瘍体積が30 cm³以上、高リスク臨床標的体積 > 40 cm³ は、組織内針刺入の適応に適した閾値と考えた。

初期腫瘍体積は、ICBTおよびICIS-BTの適応において重要な予測因子。初期GTVが150 cm³を超える場合、ISBTまたは少なくとも組織内技術の使用が推奨される。本研究は、これらの基準が臨床実践における治療選択に有用であることを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

局所進行子宮頸癌患者に対する化学放射線療法において、初期腫瘍体積が組織内線治療（ISBT）および腔内線治療併用（ICIS-BT）の適応基準として有用であることを示した。初期腫瘍体積が150 cm³を超える場合、ISBTの使用が推奨されることが明らかになり、治療効果の向上が期待できる。治療の精度と効果が向上することで、子宮頸癌患者の生存率や生活の質が改善される可能性がある。また、適切な治療法の選択が患者の副作用を軽減し、医療資源の効率的な活用につながると考えられる。医療従事者はより効果的な治療計画を立案でき、患者に対して最適なケアを提供するための科学的根拠を提供することができる。

研究成果の概要（英文）：There is no consensus regarding the choice of three-dimensional image-guided brachytherapy technique. In this study, we clarified the size standards for cases requiring intra-tissue needle insertion. We compared the dose-volume histogram parameters of each modality in 112 cervical cancer patients treated with brachytherapy (54 intracavitary, 11 intracavitary + interstitial, and 47 interstitial only (ISBT)). Tumor volume > 30 cm³ and high-risk clinical target volume > 40 cm³ during source therapy were considered appropriate thresholds for indication of interstitial needle insertion. Tumors with GTV > 150 cm³ may be candidates for interstitial therapy without intracavitary irradiation. In conclusion, initial tumor volume is an important predictor of intracavitary and intracavitary+intracavitary adaptation. If the initial GTV is >150 cm³, ISBT or at least the interstitial method is recommended.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：子宮頸癌 組織内照射 小線源治療 放射線治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、子宮頸がんの照射技術は著しく向上している。標準的治療は外部照射(EBRT)と小線源治療(BT)を組み合わせ、従来透視を用いた点処方(BTではA点、EBRTではアイソセンタ)で治療を行ってきた。最近ではCT等の3次元画像を用いた体積処方(D90処方=標的体積の90%が照射される最低線量)へ変遷しつつある。既に当院ではBTは点処方から体積処方(D90)へ移行した。本邦のEBRTは中央遮蔽とBTを独自に組み合わせ、優れた腫瘍制御と有害事象低減を両立させてきた。しかし腫瘍径が大きくなると両立は容易でない。そこで我々は、症例ごとに至適な照射法に割り振り、きめ細やかなBTの実践に取り組んできた。すなわち、従来の①腔内照射(ICBT)、これに組織内照射を加えたハイブリッド照射(HBT)、さらに腔内アプリケーションを用いない組織内照射(ISBT)の3手法を腫瘍体積で適応選択し画像誘導照射を行うものである。画像誘導下のEBRTとBTを最適に組み合わせたAdapted therapyが開発できれば、子宮頸癌患者に意味のある臨床的利益をもたらすと考え研究に取り組むこととした。

2. 研究の目的

これまで我々が行ってきた高精度BT、特に組織内照射により腫瘍線量を増加させ、優れた腫瘍制御を保ちつつ外部照射はIMRTへ移行し、有害事象の軽減を図る。ICBTやHBTでは後述のEMBRACEなど国際的研究組織による前向き研究が存在するが、ISBTは我々のグループが独自に研究を推進しており、国際的にも斬新な取り組みである。例えばEMBRACEでは腫瘍体積が大きくなると安全な線量増加が困難で、HRCTV(high risk clinical target volume = 正常子宮頸部+腫瘍)が70ccを超えると3年局所制御率は86%まで低下したが(Pötter et al. Clin Trans Radiat Oncol, 2018)、我々の過去の研究では70cc以上でもISBTで94%の制御率が得られている。治療開始前のMRIが正確なHRCTVの描写を可能とし、成績改善につながる実証されている。ただ、治療期間中の頻回なMRI撮像は容易でなく、HRCTVの変化や子宮の動きが問題視されている(Asher et al. CREUS, 2018)。我々は安全性と高い腫瘍制御を同時達成するため、治療前と各BT毎のMRIで頻回にHRCTVを評価し治療に反映させている。新鮮子宮頸癌への当院のISBT全コースでMRIを撮像し、BTを中心としたAdapted radiotherapyの開発を目的とした。

3. 研究の方法

患者選定とデータ収集

対象患者:

研究対象は、当院で局所進行子宮頸癌と診断され放射線治療を行った112人の患者を対象とした。患者は、3つの治療グループに分類した: 腔内線治療(ICBT、54人)、腔内線治療と組織内線治療の併用(ICIS-BT、11人)、および組織内線治療単独(ISBT、47人)。

データ収集:

初診時および各線治療セッションでの腫瘍体積(GTV)を計測し、各治療モダリティの線量体積ヒストグラム(DVH)パラメータを収集した。初診時のGTVは、診断時の画像(MRIまたはCTスキャン)を使用して計測した。なお、各線治療セッション時のGTVも同様に画像を用いて計測した。診断時の平均GTVは80.9 cm³ (範囲4.4-343.2 cm³)、初回線治療時には20.6 cm³ (初期体積の25.5%、範囲0.0-124.8 cm³)に縮小した。

患者は、ICBT、ICIS-BT、ISBTのいずれかの治療法で治療し各治療法の選択は、初期腫瘍体積や臨床判断に基づいた。各治療法での線量分布(DVH)を比較し、線量体積ヒストグラムを作成。組織内線治療(ISBT)の線量は89.10 Gy (2 Gy分割で換算、範囲65.5-107.6 Gy)、ICIS-BTは73.94 Gy (範囲71.44-82.50 Gy)、ICBTは72.83 Gy (範囲62.50-82.27 Gy)であることが示された(p < 0.0001)。

統計手法:

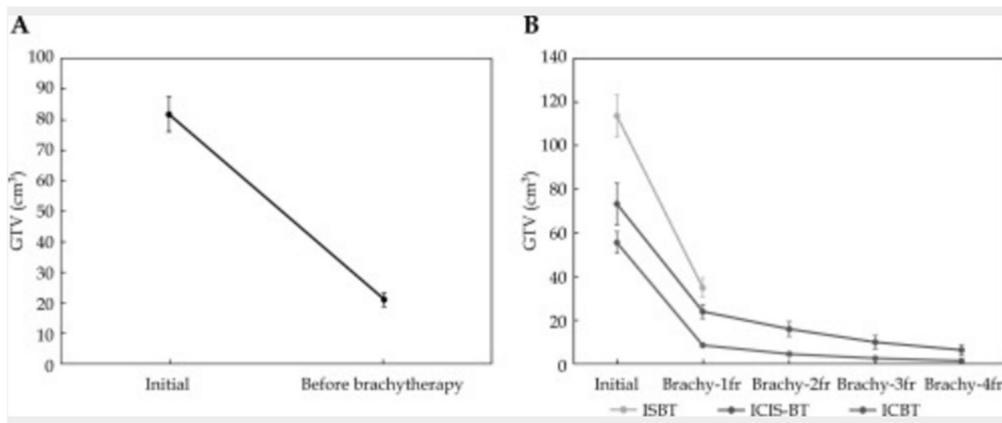
各グループ間の線量パラメータの比較には統計解析を用いた。

主要な評価指標は、初期GTVおよび高リスク臨床ターゲット体積(HR-CTV)に基づく治療効果。この方法により、初期腫瘍体積が治療法選択における重要な要素であることが示され、具体的な

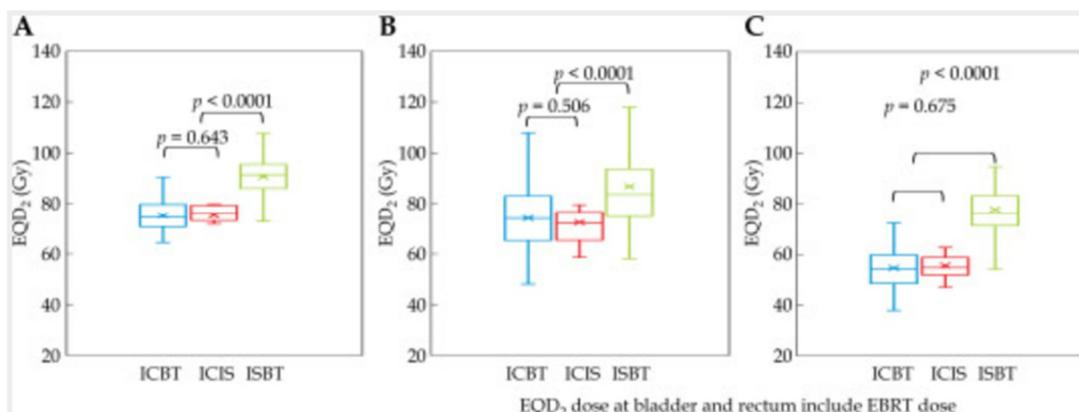
適応基準が提案可能であった。

4. 研究成果

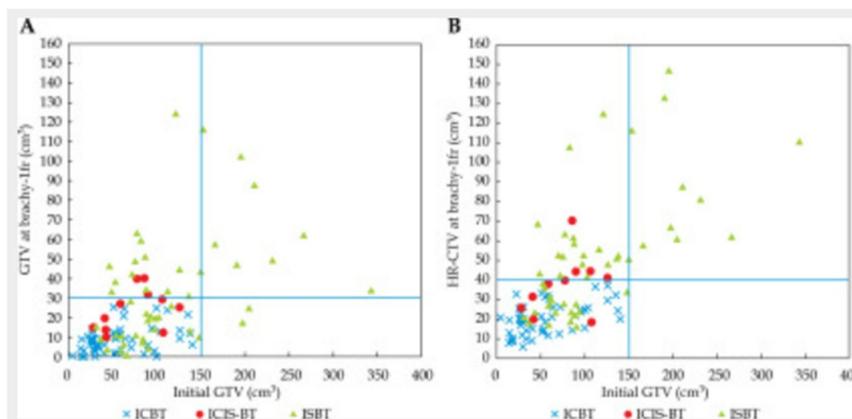
診断時の平均 GTV は 80.9 cm³ (範囲 4.4-343.2 cm³) であり、初回線治療時には 20.6 cm³ (初期体積の 25.5%、範囲 0.0-124.8 cm³) に縮小した (A)。 3つの術式における初期 GTV と各 BT 時の GTV の体積変化を評価した (B)。



各手法で使用した 2Gy 分割の等価線量 (EQD2) を評価した。A) HR-CTV D90 + WP (EQD2), B) 膀胱 D2cm3 (EQD2), C) 直腸 D2cm3 (EQD2)



初回ブラキセラピー時の HR-CTV 量とブラキ-1fr 時の初回 GTV 量の関係 (A) と、初回ブラキセラピー時の HR-CTV 容積とブラキ-1fr 時の初期 GTV 容積の関係 (B) を以下に示す。



治療時の GTV が 30 cm³ 以上、高リスク臨床ターゲット体積 (HR-CTV) が 40 cm³ 以上の場合、組織内技に適すと判断できる。また、初期 GTV が 150 cm³ 以上の腫瘍は ISBT の候補となり得る。ISBT の線量は 89.10 Gy (2 Gy 分割で換算、範囲 65.5-107.6 Gy) であり、ICIS (73.94 Gy、範囲 71.44-82.50 Gy) および ICBT (72.83 Gy、範囲 62.50-82.27 Gy) よりも高いことが示された ($p < 0.0001$)。

結論として、初期腫瘍体積は、ICBT および ICIS-BT の適応において重要な予測因子。初期 GTV が 150 cm^3 を超える場合、ISBT または少なくとも組織内技術の使用が推奨される。本研究は、これらの基準が臨床実践における治療選択に有用であることを示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Suzuki G, Yamazaki H, Aibe N, Masui K, Kimoto T, Nagasawa S, Watanabe S, Seri S, Asato A, Shiozaki A, Fujiwara H, Konishi H, Dohi O, Ishikawa T, Elsaleh H, Yamada K.	4. 巻 17
2. 論文標題 Chemoradiation versus surgery for superficial esophageal squamous cell carcinoma after noncurative endoscopic submucosal dissection: comparison of long-term oncologic outcomes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 191
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13014-022-02162-8	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 該当する
1. 著者名 Suzuki G, Yamazaki H, Aibe N, Masui K, Shimizu D, Kimoto T, Nagasawa S, Takenaka T, Masai N, Watanabe S, Seri S, Tamaki N, Takayama K, Yamada K.	4. 巻 84
2. 論文標題 Elective nodal irradiation versus involved field radiotherapy for limited disease small cell lung cancer: a single-institution experience	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nagoya Journal Medical Science	6. 最初と最後の頁 327-338
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18999/nagjms.84.2.327	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 Nishimura T, Yamazaki H, Suzuki G, Watanabe S, Nagasawa S, Kawabata K, Kimoto T, Aibe N, Masui K, Yamada K.	4. 巻 2
2. 論文標題 Palliative Radiation Therapy for Intramedullary Spinal Cord Metastasis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Diagnosis and Prognosis	6. 最初と最後の頁 702-706
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/cdp.10163	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 Yamazaki H, Masui K, Suzuki G, Yoshida K, Nakamura S, Isohashi F, Kotsuma T, Takaoka Y, Tanaka E, Akiyama H, Ishibashi N	4. 巻 21
2. 論文標題 Reirradiation for recurrent head and neck carcinoma using high-dose-rate brachytherapy: A multi-institutional study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brachytherapy	6. 最初と最後の頁 341-346
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brachy.2021.12.011	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 Yamazaki H, Suzuki G, Masui K, Aibe N, Shimizu D, Kimoto T, Yamada K, Okihara K, Ueda T, Narukawa T, Shiraishi T, Fujihara A, Yoshida K, Nakamura S, Kato T, Hashimoto Y, Okabe H	4. 巻 14
2. 論文標題 Role of Brachytherapy Boost in Clinically Localized Intermediate and High-Risk Prostate Cancer: Lack of Benefit in Patients with Very High-Risk Factors T3b-4 and/or Gleason 9-10	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14122976	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 Kajikawa T, Kadoya N, Maehara Y, Miura H, Katsuta Y, Nagasawa S, Suzuki G, Yamazaki H, Tamaki N, Yamada K.	4. 巻 49
2. 論文標題 A deep learning method for translating 3DCT to SPECT ventilation imaging: First comparison with 81m Kr-gas SPECT ventilation imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 4353-4364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.15697	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 Suzuki G, Masui K, Watanabe S, Yamazaki H, Takenaka T, Asai J, Maruyama A, Yamada K.	4. 巻 100
2. 論文標題 A successful approach for angiosarcoma of the scalp using helical tomotherapy and customized surface mold brachytherapy: A case report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore)	6. 最初と最後の頁 e28210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000028210.	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 Suzuki G, Machida K, Asato A, Seri S, Ikemoto C, Yamazaki H, Yamada K, Katsumori T.	4. 巻 14
2. 論文標題 Definitive Radiotherapy for Penoscrotal Extramammary Paget's Disease: A Case Report with Long-Term Follow-Up.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Med Insights Case Rep	6. 最初と最後の頁 eCollection
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/11795476211009251.	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 Yamazaki H, Suzuki G, Aibe N, Yasuda M, Shiomi H, Oh RJ, Yoshida K, Nakamura S, Konishi K, Ogita M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Reirradiation for Nasal Cavity or Paranasal Sinus Tumor-A Multi-Institutional Study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 6315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13246315.	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 Yamazaki H, Suzuki G, Aibe N, Shimizu D, Kimoto T, Masui K, Yoshida K, Nakamura S, Hashimoto Y, Okabe H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Ultrahypofractionated Radiotherapy versus Conventional to Moderate Hypofractionated Radiotherapy for Clinically Localized Prostate Cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14010195.	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 Yamazaki H, Suzuki G, Masui K, Aibe N, Shimizu D, Kimoto T, Yamada K, Shiraishi T, Fujihara A, Okihara K, Yoshida K, Nakamura S, Okabe H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Novel Prognostic Index of High-Risk Prostate Cancer Using Simple Summation of Very High-Risk Factors.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 3486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13143486.	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0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

[その他]

Research map
<https://researchmap.jp/gensuzu1?lang=ja>
 Research gate
<https://www.researchgate.net/profile/Gen-Suzuki-3/researchmap>
<https://researchmap.jp/gensuzu1?lang=ja>
<https://www.researchgate.net/profile/Gen-Suzuki-3>

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
研究分担者	吉田 謙 (Yoshida Ken) (10463291)	関西医科大学・医学部・准教授 (34417)	
研究分担者	増井 浩二 (Masui Koji) (20783830)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	
研究分担者	梶川 智博 (Kajikawa Tomohiro) (30846522)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	
研究分担者	山崎 秀哉 (Yamazaki Hideya) (50301263)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	
研究分担者	清水 大介 (Daisuke Shimizu) (70453107)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・客員講師 (24303)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	武中 正 (Takenaka Tadashi) (80626771)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	

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