

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 吉村 高明

学位論文題名

婦人科腫瘍におけるスポットスキヤニング陽子線術後全骨盤照射に関する研究

(Studies on spot-scanning proton therapy in postoperative whole pelvic radiation therapy for gynecologic malignancies)

【背景と目的】

子宮頸癌や子宮体癌などの婦人科腫瘍では、術後の再発因子として、骨盤リンパ節転移、子宮傍結合織浸潤、頸部間質浸潤、脈管侵襲、手術断端陽性などが知られており、これらの因子を有する症例に対し、術後補助療法として全骨盤照射が行われている。全骨盤照射では、骨髄や腸管などの正常組織にも放射線が照射されることにより、白血球減少などの血液毒性や下痢などの腸管毒性などがしばしば認められる。これらの有害事象を評価する指標として、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver.4.0 や、RTOG/EORTC Radiation Toxicity Grading が用いられており、重篤な有害事象は、治療の中断や休止の原因となるため、大きな問題となる。放射線治療における有害事象を予測する数学的なモデルとして正常組織障害確率(Normal Tissue Complication Probability: NTCP) モデルが用いられている。X線の領域では、強度変調放射線治療(Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT)による全骨盤照射は、従来行われてきた三次元原体照射法と比較して、骨髄や腸管の線量を低減でき、NTCPモデルにより、重篤な血液毒性や腸管毒性のリスクを低減できることが明らかとなっている。陽子線治療は、飛程よりも遠位に放射線が照射されないという物理的特性のため、IMRTよりも正常組織への線量を低減できる可能性があると期待されている。スポットスキヤニング陽子線治療(Spot Scanning Proton Therapy: SSPT)では、セットアップや飛程の不確かさに敏感であり、これらの不確かさに由来するターゲット線量の低下や正常組織への過剰な線量が投与されないことを担保するために、治療計画のロバスト性を評価することが重要である。これまで、SSPTとIMRTにおける全骨盤照射の線量分布を比較した研究がなされ、骨髄や腸管への線量が低減されることが示されてきたが、血液毒性や腸管毒性のリスクを評価した研究は行われていない。本研究では、SSPTによる全骨盤照射が、IMRTによる全骨盤照射と比較して、ターゲットへの線量を落とさずに骨髄や腸管への線量低減が可能か否かを明らかにし、重篤な血液毒性や腸管毒性のリスクが低減可能か否かについてNTCPモデルを用いて明らかにしようとした。

【対象と方法】

2008年から2014年に北海道大学病院にて骨盤部に放射線治療を行った13名の婦人科腫瘍の患者(子宮頸癌:8、子宮体癌:4、卵巣癌:1)の治療計画CTを用い、全骨盤照射を想定したIMRTとSSPTの治療計画をそれぞれ作成した。Clinical Target Volume (CTV)は総腸骨・外腸骨・内腸骨・仙骨前リンパ節領域と膣上部および子宮傍組織が含まれる。Planning Target Volume (PTV)は、CTVに対して一様に5mmのマージンを加えて作成した。全骨盤照射における正常組織として骨髄・直腸・膀胱・Bowel bag (小腸と大腸が腹腔内で動く範囲)および大腿骨頭をPTVの上下2cmの範囲で囲った。IMRTは、Pinnacle³ (ver.9.0; Philips, Inc., Madison, WI)を用いて6MV X線の均等な7門照射の治療計画を作成した。SSPTは治療計画装置VQA (Hitachi Co Ltd. Hitachi, Japan)を用いて、Single Field Optimization (SFO)による前後対向2門照射の治療計画を作成した。

25回の分割照射により PTV に 45Gy 照射されるように IMRT と SSPT の治療計画を作成した。線量分布の評価は、PTV($D_{93\%}, D_{95\%}, D_{110\%}$)、線量集中度(Conformity Index: CI)と線量均一性(Homogeneity Index: HI)、骨髄 (V_{10Gy}, V_{20Gy})、Bowel bag (V_{40Gy})、直腸(V_{40Gy})、膀胱(V_{45y})、大腿骨頭(V_{30Gy})を用いた。治療計画のロバスト性を評価するために、もとの治療計画(Nominal Plan)に対し、セットアップなどの不確実性を考慮した Shifted Plan と腸管の内容物の日々の変化による不確実性を考慮して Bowel bag の CT 値を腸管内容物の実質の平均値(HU=20)で置き換えた HU Plan を作成し、CTV ($D_{98\%}$)と骨髄 (V_{10Gy}, V_{20Gy})について評価した。さらに、骨髄と Bowel bag は不均一な線量分布が同じ生物学的効果を均一な線量分布で得るために必要な線量を評価する指標(generalized equivalent uniform dose: gEUD)を用いた。血液毒性や腸管毒性のリスクについて NTCP モデルを用いて評価した。すべての統計解析は JMP PRO ver.11 (SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いて、the Wilcoxon signed rank test を行った。統計学的有意水準は $p < 0.05$ とした。

【結果】

PTV ($D_{93\%}$)の平均値は、IMRT (99.91%)、SSPT (100.00%)であり、統計学的有意差が認められた($p=0.0352$)。PTV ($D_{95\%}, D_{110\%}$) および CI と HI において、統計学的有意差は認められなかった($D_{95\%}: p = 0.3101, D_{110\%}: p = 0.1855, CI: p = 0.3177, HI: 0.8473$)。骨髄 (V_{10Gy}, V_{20Gy})の平均値は、IMRT ($V_{10Gy}: 83.47\%, V_{20Gy}: 64.86\%$)、SSPT ($V_{10Gy}: 55.14\%, V_{20Gy}: 42.63\%$)であり、統計学的有意差を認めた($V_{10Gy}: p = 0.0002, V_{20Gy}: p = 0.0002$)。Nominal Plan に対する Shifted Plan の CTV ($D_{98\%}$)の変化率は IMRT と SSPT とともにすべて 1%以内であった。IMRT の HU Plan ではすべて 3%以内であったが、SSPT の HU Plan では、14.3%に達した場合があった。Nominal Plan に対する Shifted Plan における骨髄 (V_{10Gy}, V_{20Gy})の変化率は IMRT と SSPT とともに 3%以内であった。IMRT の HU Plan における変化率はすべて 1%以内であったが、SSPT の HU Plan では、変化率が 11.7%に達した場合があった。Nominal Plan における骨髄の gEUD の平均値は、IMRT (2663.32 cGy)、SSPT (1793.32 cGy)であり、統計学的有意差を認めた($p=0.0002$)。また、CTCAE グレード 3 以上の血液毒性のリスクを示す骨髄の NTCP の平均値は、IMRT (0.19)、SSPT (0.04)であり、統計学的有意差を認めた($p=0.0002$)。Shifted Plan と HU Plan においても同様の結果が得られた。また、Bowel bag の線量評価点(V_{40Gy})の平均値は、IMRT ($V_{40Gy}: 25.81\%$)、SSPT ($V_{40Gy}: 24.61\%$)であり、統計学的有意差は認められなかった($V_{40Gy}: p = 0.1082$)。Nominal Plan において Bowel bag の gEUD の平均値は、IMRT (3775.68 cGy)、SSPT (3689.79 cGy)であり、統計学的有意差を認めた($p=0.0134$)。腸管毒性のリスクを示す Bowel bag の NTCP の平均値は、IMRT (0.026)、SSPT (0.021)であり、統計学的有意差を認めた($p=0.0266$)。

【考察】

SSPT は、IMRT と比較して PTV の線量を落とさずに骨髄の線量を低減し、CTCAE グレード 3 以上の血液毒性のリスクを低減しうることが示された。この結果はセットアップの不確実性や飛程の不確実性によって変わることがないと考えられる。しかし、SSPT の HU Plan の 1 症例で Nominal Plan からの CTV ($D_{98\%}$)の変化率が 14.3%に達した場合があった。このことは、一部の症例において SSPT は IMRT よりもターゲットに対する線量のロバスト性が低くなる可能性を示している。また、Bowel bag の gEUD と NTCP の値はそれぞれ有意に小さくすることが示されたが、両者の差は極めて小さく、線量評価点(V_{40Gy})では統計学的有意差は認められなかった。これらの結果から、症例によっては、腸管毒性のリスクを低減できる可能性が示唆された。

【結論】

婦人科腫瘍の術後全骨盤照射を対象に、SSPT は IMRT と比較し、ターゲットに対する線量を低減することなく、骨髄への線量低減可能であった。治療計画のロバスト性の評価においても、同様の結果がえられた。さらに、NTCP モデルを用いた血液毒性のリスク評価により、SSPT は IMRT と比較して CTCAE グレード 3 以上の血液毒性のリスクを低減できることが明らかとなり、実際に適応患者に対して陽子線による全骨盤照射を行う理論的な根拠となりうる。一方、腸管毒性のリスク評価では、Bowel bag の線量評価点(V_{40Gy})における線量を十分に低減できていなかったため、更なる研究が求められる結果となった。