



Title	婦人科腫瘍におけるスポットスキニング陽子線術後全骨盤照射に関する研究
Author(s)	吉村, 高明
Description	配架番号 : 2325
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12584号
Issue Date	2017-03-23
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12584
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65946
Type	doctoral thesis
File Information	Takaaki_Yoshimura.pdf



学 位 論 文

婦人科腫瘍におけるスポットスキ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)

2017 年 3 月

北海道大学

吉村 高明

学 位 論 文

婦人科腫瘍におけるスポットスキ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)

2017 年 3 月

北海道大学

吉村 高明

目次

1.	発表論文目録および学会発表目録	1 頁
2.	緒言	3 頁
2.1	婦人科腫瘍の疫学	3 頁
2.2	婦人科腫瘍における放射線治療	4 頁
2.3	放射線治療計画の評価	11 頁
2.4	放射線障害のリスク評価	16 頁
2.5	本研究によって明らかにしたいこと	18 頁
2.6	本研究によって明らかになったこと	18 頁
3.	略語表	19 頁
4.	方法	21 頁
4.1	研究対象	21 頁
4.2	放射線治療計画	22 頁
4.3	放射線治療計画の評価	25 頁
4.4	統計解析	28 頁
5.	結果	29 頁
5.1	放射線治療計画の評価	29 頁
5.2	放射線治療計画のロバスト性の評価	33 頁
5.3	放射線障害のリスク評価	38 頁
6.	考察	44 頁
7.	総括および結論	46 頁
7.1	本研究から得られた新知見	46 頁
7.2	新知見の意義	46 頁
7.3	今後どのような研究が展開されうるか	46 頁
7.4	今後の課題	49 頁
8.	謝辞	50 頁

1. 発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Takaaki Yoshimura, Rumiko Kinoshita, Syunsuke Onodera, Chie Toramatsu, Ryuusuke Suzuki, Yoichi M. Ito, Seishin Takao, Taeko Matsuura, Yuka Matsuzaki, Kikuo Umegaki, Hiroki Shirato, Shinichi Shimizu

NTCP modeling analysis of acute hematologic toxicity in whole pelvic radiation therapy for gynecologic malignancies - A dosimetric comparison of IMRT and spot-scanning proton therapy (SSPT)

Physica Medica, 32, pp.1095-1102, 2016

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Takaaki Yoshimura, Syunsuke Onodera, Chie Toramatsu, Rumiko Kinoshita, Shinichi Shimizu, Kikuo Umegaki, Hiroki Shirato

Initial study in whole pelvis irradiation treatment planning using the spot scanning proton therapy

第 107 回日本医学物理学会, 2014. 4. 10-13, Yokohama

2. Takaaki Yoshimura, Syunsuke Onodera, Chie Toramatsu, Rumiko Kinoshita, Shinichi Shimizu, Kikuo Umegaki, Hiroki Shirato

A retrospective planning study of spot scanning proton therapy for gynecologic cancer

53rd Annual Meeting for the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG), 2014. 6. 8-14, Shanghai

3. Takaaki Yoshimura, Rumiko Kinoshita, Syunsuke Onodera, Chie Toramatsu, Ryuusuke Suzuki, Yoichi M. Ito, Seishin Takao, Taeko Matsuura, Yuka Matsuzaki, Shinichi Shimizu, Kikuo Umegaki, Hiroki Shirato,

NTCP modeling analysis of acute hematologic toxicity in whole pelvic radiation therapy for gynecologic malignancies - a dosimetric comparison of IMRT and spot-scanning proton therapy

57th Annual meeting for American Society for Radiation Oncology (ASTRO), 2015.10.18-21, San Antonio

4. Takaaki Yoshimura, Rumiko Kinoshita, Syunsuke Onodera, Chie Toramatsu, Ryuusuke Suzuki, Seishin Takao, Taeko Matsuura, Yuka Matsuzaki, Shinichi Shimizu, Kikuo Umegaki, Hiroki Shirato

Estimation of the risk of side effect for whole pelvic irradiation using spot scanning proton therapy with single field optimization

3rd GI-CoRE Medical Science and Engineering Symposium, Radiation Oncology, Biology and IVR, 2016.3.3-4, Sapporo

2. 緒言

2.1 婦人科腫瘍の疫学

厚生労働省が発表した平成 27 年の統計情報・白書の人口動態統計における年間推計、および国立がん研究センターの人口動態統計におけるがん死亡データによると、がんは日本人の死因の第一位であり、2015 年の国内におけるがん死亡数は約 37 万人で、全死亡要因の約 30%である^{1,2}。近年、子宮頸癌・子宮体癌や卵巣癌といった婦人科腫瘍による死亡数が増加しており、今後さらなる患者数の増加が予想されている (Fig. 1)。

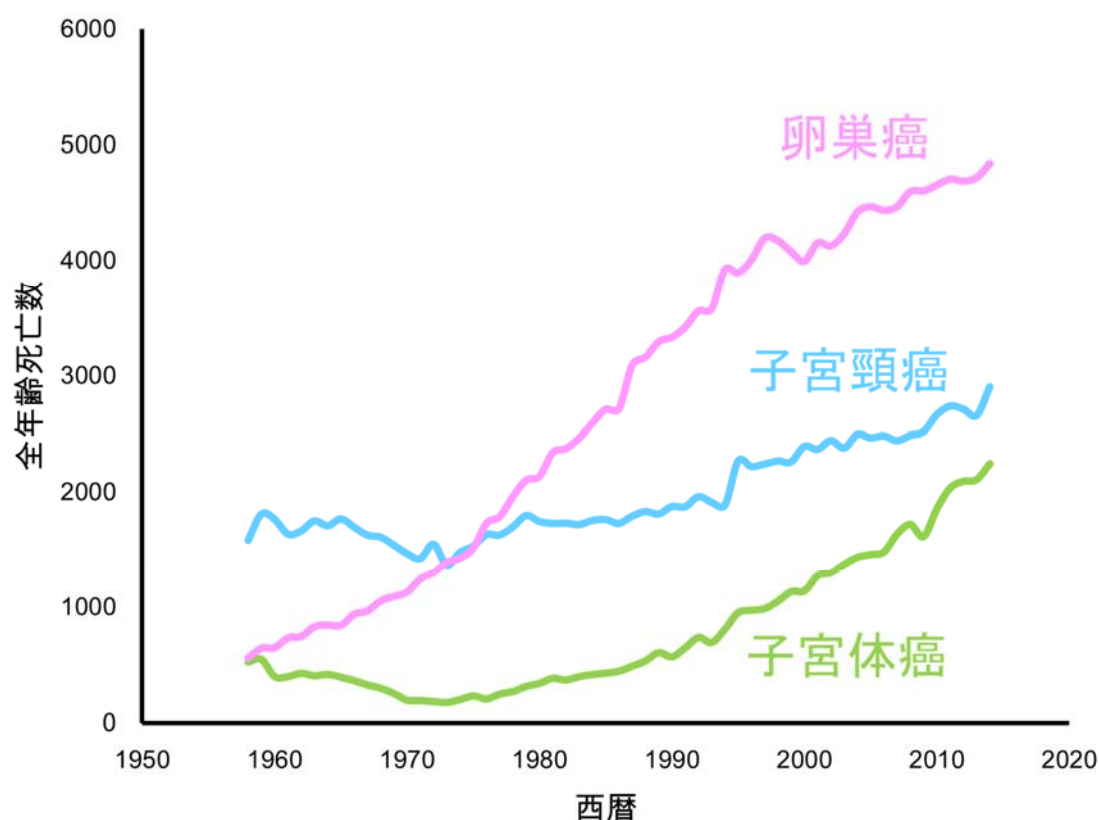


Fig. 1 日本における婦人科腫瘍による死亡数の推移
子宮頸癌・子宮体癌・卵巣癌ともに近年患者数が増加し、死亡数が増加している。
(国立がん研究センターの人口動態統計によるがん死亡データより編集)

2.2 婦人科腫瘍における放射線治療

2.2.1 放射線治療

がんに対する治療方法は、外科的治療、化学療法および放射線治療があり、これらを複合的に組み合わせてがん治療が行われている。放射線治療は正常組織とがん組織の放射線感受性の差を利用し、正常組織の機能を温存しながらがん組織を根治または症状を緩和することができる方法である。

2.2.2 放射線治療計画

放射線治療は、患者ごとに治療計画用の Computed Tomography (CT) を撮像する。放射線治療計画は、得られた CT 画像をもとに、治療計画装置を用いて腫瘍(ターゲット)や正常組織であるリスク臓器 (Organs at Risks: OARs) の関心領域 (Region of interest: ROI) を囲い、ターゲットに対して医師が処方した線量を照射できるように最適化計算を行う。放射線治療におけるターゲットは International Commission on Radiation Unit and measurements (ICRU) の Report 50 および Report 62 にて規定されており、視触診や CT・Magnetic Resonance Imaging (MRI) などの画像等で確認できる腫瘍体積を意味する肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume: GTV)、GTV に対して顕微鏡的ながんの浸潤範囲あるいは所属リンパ節領域を含む臨床的標的体積 (Clinical Target Volume: CTV)、CTV に対して体内臓器の動きによる影響 (Internal margin: IM) と患者のセットアップや装置に由来する不確かさ (Set-up margin: SM) を含む計画標的体積 (Planning Target Volume: PTV)、と定義されている^{3,4}(Fig. 2)。

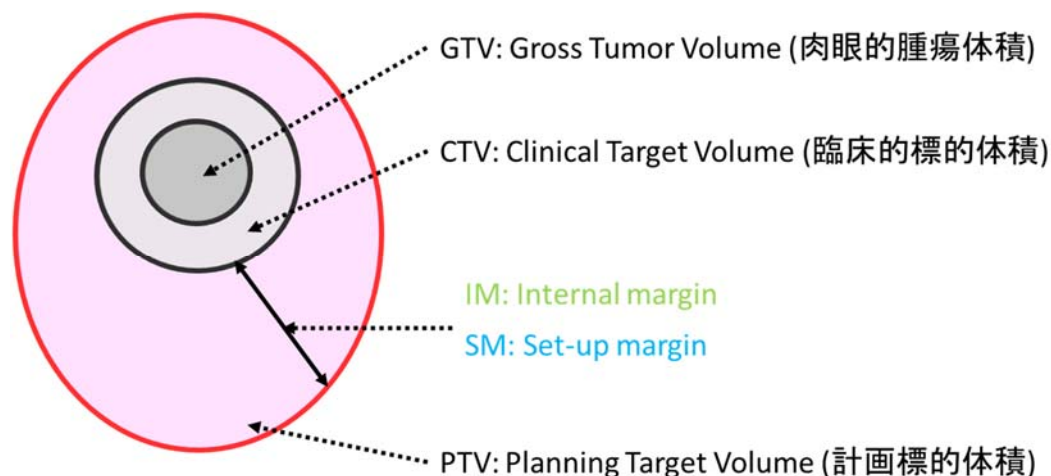


Fig. 2 ターゲットの体積の定義

2.2.3 全骨盤照射

子宮頸癌や子宮体癌では、術後の再発危険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いる。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^{5,6}。全骨盤照射において、小腸・大腸・直腸といった消化管や膀胱、骨盤骨といった正常組織にも放射線が照射されることは、様々な放射線障害の原因となる。全骨盤照射では、照射野内に全身の約40%の骨髄が含まれることによる白血球減少などの血液毒性や、小腸や大腸に対して広範囲に放射線が照射されることによる下痢などの腸管毒性などがしばしば認められる⁷。これらの有害事象を評価する指標として、National Cancer Institute (NCI) の Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) が公開している Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver. 4.0 や、Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) と European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) が公開している RTOG/EORTC Radiation Toxicity Grading が用いられている^{8,9}。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^{7,10,11}。

2.2.4 X線による強度変調放射線治療

近年、X線治療ではターゲットに対して高い線量集中性を示す強度変調放射線治療(Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT)が普及している。IMRTでは、可変の Multi Leaf Collimator (MLC) を用いてビーム強度を制御し、Segment と呼ばれる小さな照射野を複数用いて線量勾配を持った線量分布を作成する。この線量勾配を持った線量分布を複数の照射角度から照射することにより、ターゲットに限局した最適な三次元線量分布を作成することができ、ターゲット近傍の正常組織への線量を低減することができる(Fig. 3)。

婦人科腫瘍に対する全骨盤照射においても IMRT が用いられるようになっており、従来の三次元原体照射法(three-dimensional conformal radiation therapy: 3D-CRT)による治療と比較して、骨髄や腸管の線量を低減でき、血液毒性や腸管毒性のリスクが低減できることが明らかとなっている¹¹⁻¹⁴。

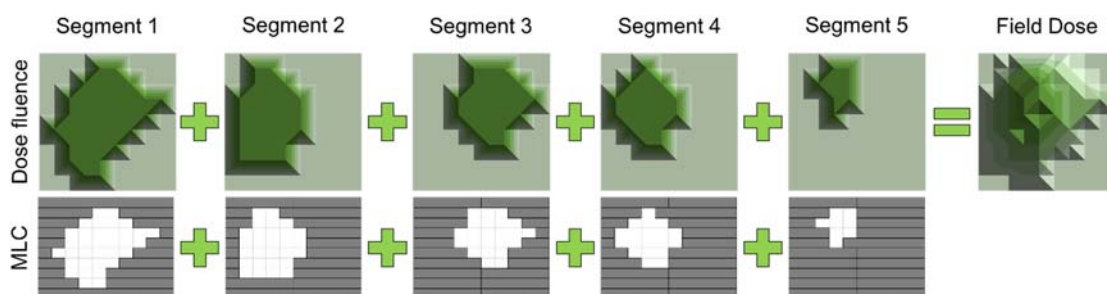


Fig. 3 Step & Shoot 技術の概念図

可変の MLC を動かすことで線量分布を変化させることができる。Step & Shoot 照射法における IMRT は照射角度ごとに複数の Segment と呼ばれる MLC で X 線をコリメートした線量分布を組み合わせて強度変調を行っている。

2. 2. 5 陽子線治療

陽子線治療は放射線治療の一種であり、シンクロトロン等の加速器を用いて加速した高エネルギーの陽子を患者に対して照射する治療法である。加速器で加速された陽子は物質内の電子と相互作用することによりエネルギーを失い、一定の深さにおいて線量のピーク (Bragg Peak) を形成する (Fig. 4)。体表から Bragg Peak の深さまでの陽子線の移動距離を飛程といい、加速されたエネルギーによって飛程が決定される。陽子線治療では、飛程の異なる Bragg Peak を重ね合わせることで、拡大ブラッグピーク (Spread-Out Bragg Peak: SOBP) を形成し、ターゲットに対して均一に高線量を照射することができる¹⁵。陽子線治療は、この飛程よりも遠位に放射線が照射されないという特性を用いることにより、ターゲットに対して線量を集中し、X 線と比較してターゲット近傍の正常組織への線量を低減することができるとして、近年国内のみならず世界中で陽子線治療に対する関心が高まり、治療施設が増加している治療方法である¹⁶。

陽子線の飛程は、物質内の電子と相互作用によって決定されるため、体内の電子密度の把握が重要となる。陽子線治療計画では、治療計画 CT の CT 値 (Hounsfield Unit: HU) と水等価厚比との変換テーブルを用いている。セットアップや構造物の違いや変換テーブルの精度によって、陽子線の飛程は 3.5% 程度の不確かさを有していることが知られている¹⁷。したがって、陽子線治療では、セットアップや体内でのターゲットの動きを考慮したマージンだけでなく、陽子線の飛程の不確かさを考慮したマージンの設定が求められているため、最適化計算領域として照射門ごとに固有のマージン (distal margin (DM) と proximal margin (PM) および Lateral margin (LM)) が CTV に対して付与される¹⁷⁻¹⁹。

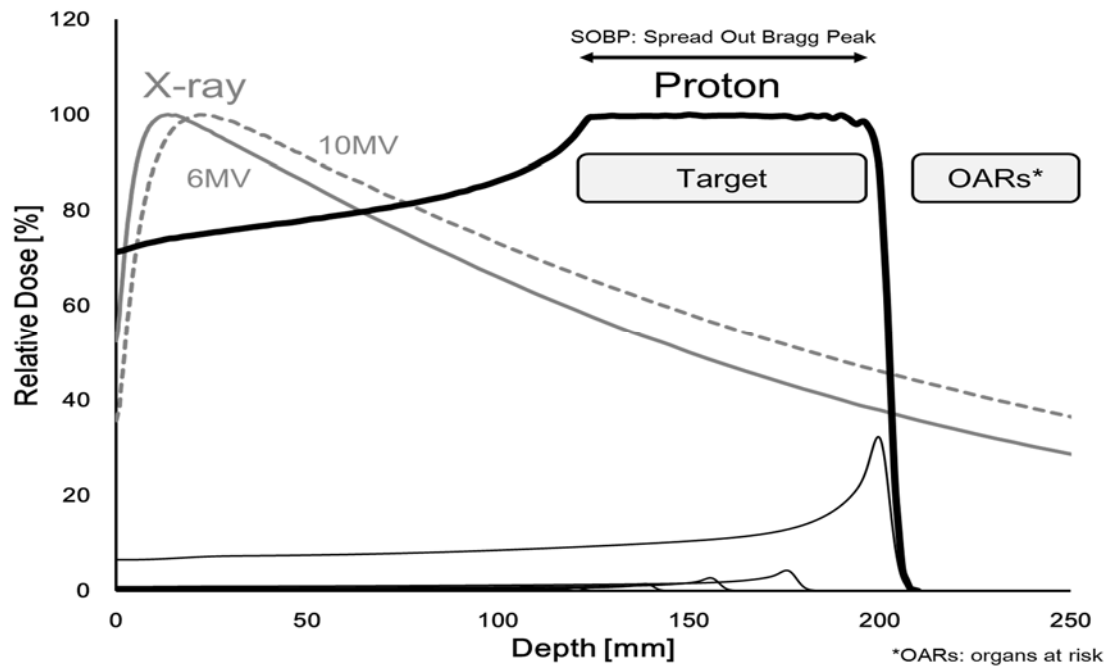


Fig. 4 X線と陽子線の深部線量百分率

X線と陽子線の深部線量百分率(percentage depth dose: PDD)を示す。PDDは放射線と物質の相互作用による吸収線量と深さの関係を表している。X線は一定の深さで最大エネルギーとなり、その後遠位側では緩やかに減衰する。一方、陽子線は一定の深さで最大エネルギーとなり、それより遠位にはエネルギーが付与されないという Bragg Peak を示す。異なる深さの Bragg Peak を重ね合わせ、ターゲットの形状に合わせた SOBP を形成することにより、ターゲットに均一な線量を与え、ターゲットの遠位側に存在する正常組織への線量を低減することができる。

陽子線の照射方式は大別して二重散乱体法やワブラー法といった散乱体照射法とスポットスキャンニング法 (Spot Scanning Proton Therapy: SSPT) やラインスキャンニング法といったスキャンニング照射法がある²⁰。散乱体照射法は、加速器で作られた陽子線のペンシルビームを金属の散乱体でビーム中心軸から横方向に拡げ、ターゲットの形状に合わせた穴がある遮蔽体 (コリメータ) やボーラスを用いて陽子線ビームの広がりを持ち出すことによりターゲットに合致した線量分布を形成することができる。散乱体照射法では、高線量領域の深さ方向の厚みが一定であるため、ターゲットの周囲の正常組織の領域にも高線量領域ができる²⁰。また、散乱体照射法の陽子線治療装置では、コリメータやボーラスなどの大きさによって制限があり、15cm×15cm～20cm×20cm 程度の照射野に限定される。全骨盤照射などの大きな照射野を作成するためには、照射野をつなぎ合わせる必要があった。

一方、スキャンニング照射法はビーム中心軸に対し横方向へは 2 台の走査電磁石を用いて陽子線のペンシルビームを走査し、深さ方向へは加速器のエネルギーを調整して、離散的な陽子線のペンシルビームを組み合わせることによってターゲットの形状に合わせた線量分布を形成することができる。したがって、スポットスキャンニング照射法は散乱体照射法と比較して、よりターゲットの形状に合致した線量分布を形成することができる (Fig. 5)。さらに、コリメータやボーラスなどによる制限がなく、散乱体照射法よりも大きな照射野 (30cm×40cm) を形成できるという特徴がある。

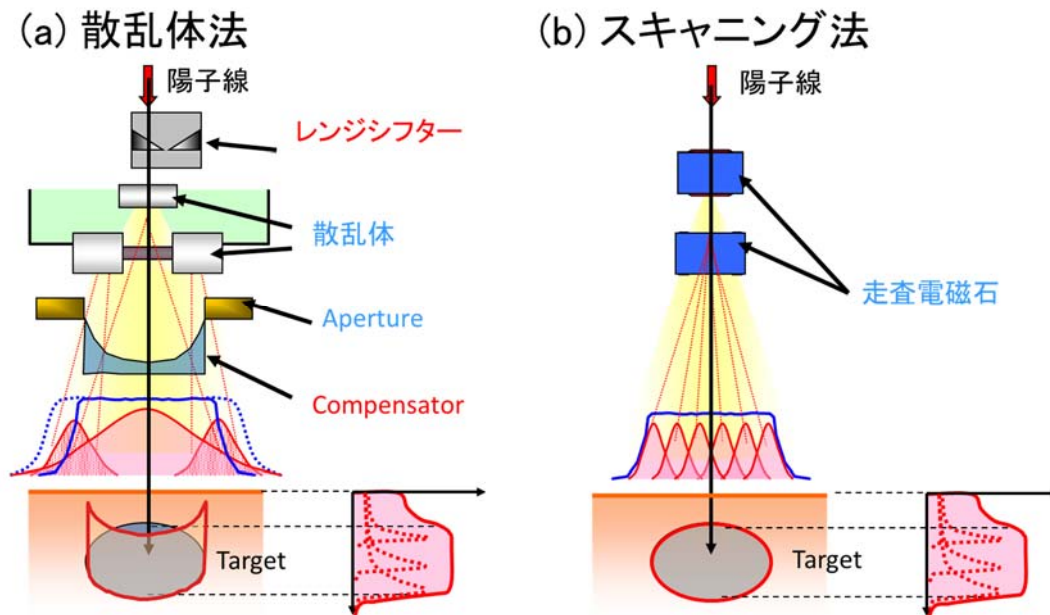


Fig. 5 散乱体法とスキャニング法の照射装置による線量分布の違い
 散乱体法 (a) は加速器で加速された陽子線のペンシルビームを散乱体で散乱させることによりビーム中心軸に対して横方向および深さ方向にペンシルビームを広げた後、コリメータでターゲット形状に合わせてビームを切り出す。一方、スキャニング法 (b) は陽子線のペンシルビームをビーム中心軸に対して横方向へは走査電磁石を用いて走査し、深さ方向へは加速器のエネルギーを調整することにより、ターゲット形状に合わせたビームを照射する。

陽子線治療は、陽子線のもつ物理的特性から X 線治療と比較して正常組織への線量を低減できることが期待され (Fig. 6)、これまで様々な腫瘍に対して陽子線治療と X 線治療の線量分布を比較する研究がなされてきた。全骨盤照射においても陽子線治療と IMRT 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を低減できることが示されている²¹⁻²⁴。しかし、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。

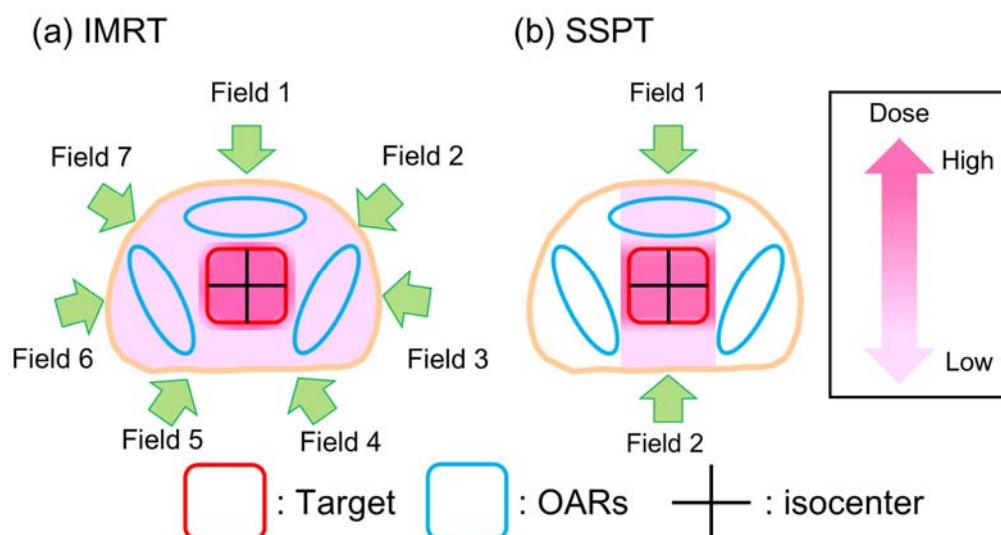


Fig. 6 IMRT と SSPT の線量分布の違い

ターゲットに対して同じ線量を付与しようとする場合、(a) IMRT では、多方向から照射するため、低線量領域が全体に広がっているが、(b) スポットスキニング陽子線治療 (SSPT) は、陽子線の Bragg Peak という特徴を活かし、ビーム軸の Distal 側に線量が付与されないため、低線量領域は限定的になる。

2.3 放射線治療計画の評価

2.3.1 線量体積ヒストグラム(Dose Volume Histogram: DVH)

放射線治療計画装置にて計算された線量と体積の関係を横軸に線量、縦軸に体積であらわしたものが線量体積ヒストグラム(Dose Volume Histogram: DVH)である。全骨盤照射で用いる ROI を用いて Fig. 7 に例示した。DVH は ROI ごとのどのぐらいの体積にどのぐらいの線量が照射されるのかを示す定量的な指標として広く用いられている。

放射線治療計画装置において CT 画像上に線量勾配を等高線状に表示したものが線量分布図である (Fig. 8)。

X 線と陽子線では放射線の種類が異なるため、同じ吸収線量を照射しても生物学的な効果は等しくない。X 線と陽子線の線量を比較するには、生物学的効果比 (Relative Biological Effectiveness: RBE) を用いて評価する必要がある。RBE は、基準となる放射線 (250kV の X 線) に対して、陽子線の RBE は以下の式によって定義されている。

$$\text{RBE} = \frac{\text{ある生物学的効果に必要な吸収線量(基準放射線)}}{\text{同等の生物学的効果に必要な吸収線量(陽子線)}} \quad (1)$$

X 線では RBE=1.0 が用いられているが、陽子線では ICRU Report 78 に倣い、RBE=1.1 として線量計算が行われる¹⁵。

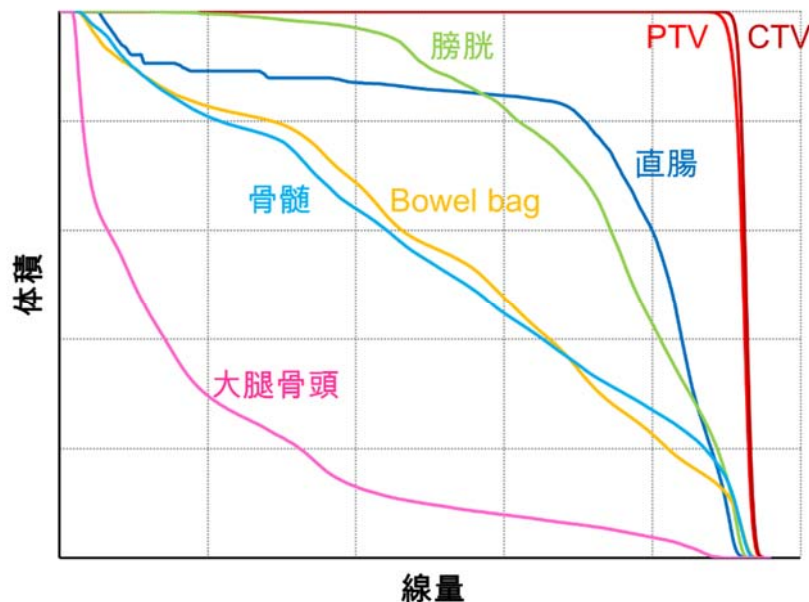


Fig. 7 線量体積ヒストグラム

横軸は RBE を考慮した線量、縦軸は体積で表される。ここでは、全骨盤照射におけるターゲット (CTV と PTV) および正常組織 (膀胱、直腸、Bowel bag、大腿骨頭と骨髓) の各 ROI の DVH を例示した。

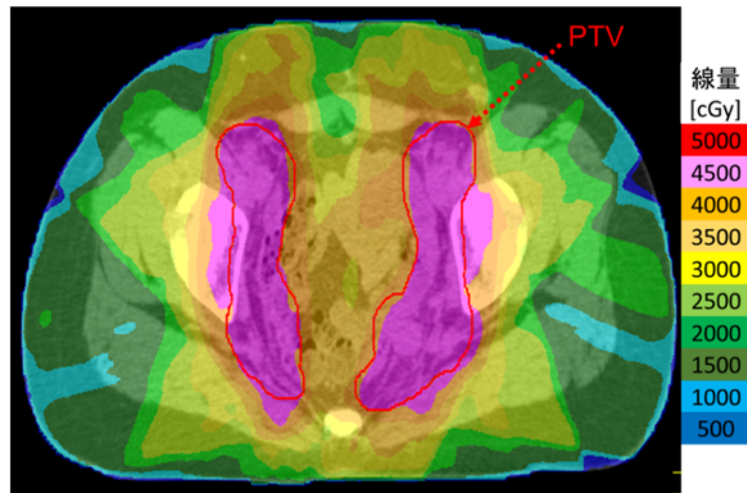


Fig. 8 全骨盤照射における線量分布図の例

Axial 断面における IMRT の治療計画 CT 上に作成された全骨盤照射における線量分布を示す。赤線で囲まれた範囲が PTV である。

2.3.2 線量集中性・線量均一性

複数の治療計画を比較する際、ターゲットに対する線量集中性を示す指標として Conformity Index (CI) が用いられている。この指標は、処方線量が照射された体積と PTV の体積の比であらわされ、1 に近いほど PTV に対する線量集中性が高いことを示している。同様に、ターゲットに対する線量均一性を示す指標として Homogeneity Index (HI) が用いられている。この指標は、PTV 内の線量比であらわされ、1 に近いほど PTV 内の線量均一性が高いことを示している^{4, 25}。

2.3.3 generalized equivalent uniform dose (gEUD)

DVH における線量評価点における評価では、DVH における一点のみしか評価できず、DVH 全体を評価することが難しい (Fig. 9)。そこで、ある体積に対して不均質な線量が照射されたとき、それと同じ生物学的影響を均一な線量分布で照射した場合の線量として、等価均一線量 (equivalent uniform dose: EUD) という概念が Niemierko によって提案された²⁶。この EUD という指標は、評価しようとする ROI において、ROI の体積をそれぞれの微小区画内では十分に線量均一性が成り立っている多数の微小区画に分割し、微小区画ごとの細胞死の発生確率がポワソン分布に従っていると仮定して計算される。評価 ROI に不均質な線量分布で照射された場合の微小区画ごとの細胞死の発生確率を平均化したものが評価 ROI 全体の細胞死の発生確率となる。不均質な線量分布で照射された場合の細胞死の発生確率と同じ細胞死の発生確率を均一な線量分布で達成するのに必要な線量が EUD である (Fig. 10)。Niemierko は、EUD を一般化した generalized equivalent uniform dose (gEUD) を考案した²⁷。gEUD は DVH の線量評価点での線量が同じ複数の DVH を評価するための指標となっている。

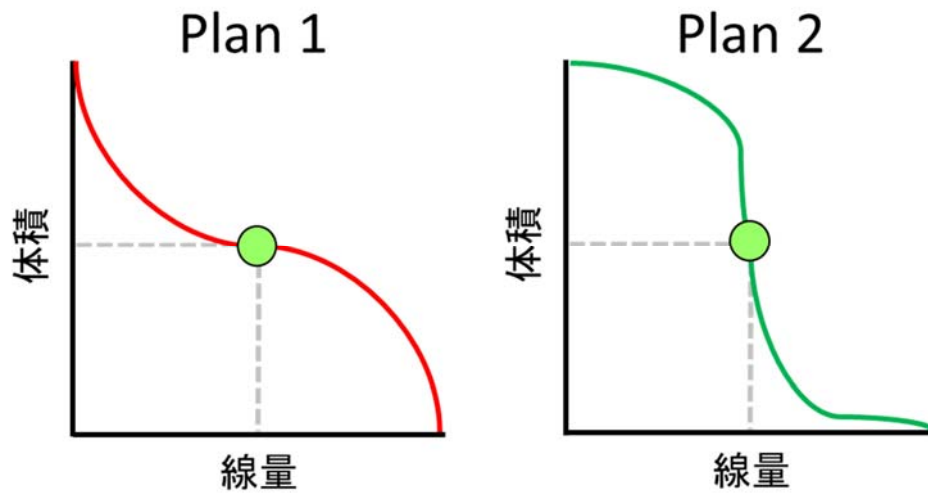


Fig. 9 DVH における線量評価点における比較の限界点
Plan 1 と Plan 2 は線量評価点(●)における体積は同じであるが、DVH 全体では異なる傾向にあることがわかる。

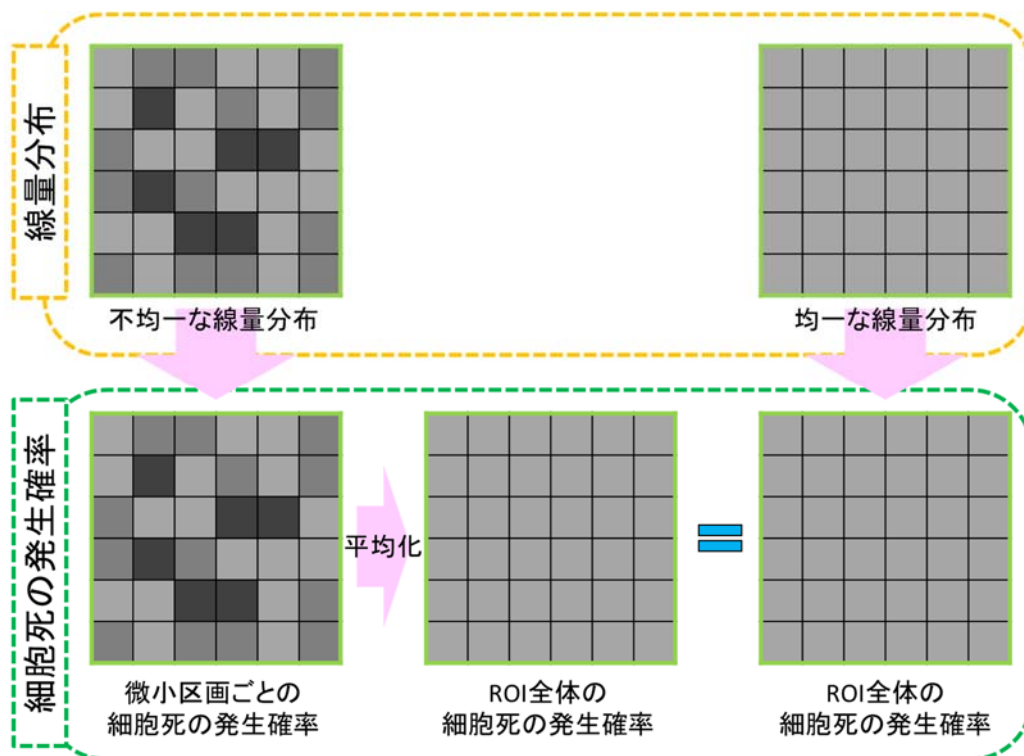


Fig.10 equivalent uniform dose (EUD) の定義
評価したい ROI に対して、不均一な線量分布で照射された場合の微小区画ごとの細胞死の発生確率を平均化した ROI 全体の細胞死の発生確率と、同じ評価したい ROI に対して均一な線量分布で照射した場合の ROI 全体の細胞死の発生確率が同じであった場合、両者は等価とみなすことができ、この時の均一な線量が EUD である。

2.3.4 治療計画のロバスト性

陽子線治療は、治療計画によって決定されたビームデータ（陽子線のエネルギーおよびスポットを配置する座標など）に従って、患者に対して陽子線を高精度に照射する。スポットスキニング照射法では、セットアップによる骨構造とターゲットの位置関係の再現精度や解剖学的な変化（腸管の内容物の照射日ごとの違いなど）により、ビーム経路上の電子密度が治療計画時と照射時で異なるため、陽子線の飛程が変化する可能性がある。これらに由来するスポットの位置ずれは線量分布に影響を与え、治療計画時よりも高線量が照射されるホットスポットやターゲットに対して治療に十分な線量が照射されないコールドスポットが発生する可能性がある。特に、ターゲットに対する線量の低下は、ターゲットに対して治療に十分な線量が付与されないことになるため、臨床的に問題となる。したがって、これらの不確かさに対する十分なロバスト性の評価を行うことは、ターゲットに対する線量の低下や正常組織に対し過剰な線量が投与されることがないことを担保するうえで重要である (Fig. 11)。

陽子線治療における治療計画のロバスト性を評価する方法として、①通常の治療計画 (Nominal Plan) に対してセットアップなどに由来する不確かさを評価するために、isocenter の座標を移動させた治療計画 (Shifted Plan) を作成する方法、②腸管ガスや内容物の変化など日々の体内の解剖学的な変化に由来する不確かさを評価するために、腸管の ROI の CT 値を置き換えた治療計画 (HU Plan) を作成する方法などがある。ロバスト解析における線量分布への影響の概念図を示す (Fig. 12)。

Blanco らは直腸癌に対する陽子線治療と回転強度変調放射線治療 (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT) の線量分布の比較検証にて、Nominal Plan に対し、Shifted Plan と HU Plan の 2 通りの治療計画のロバスト性の解析を行い、CTV の 98% が照射される線量 ($D_{98\%}$) と正常組織の DVH における線量評価点にて評価を行った²⁸。

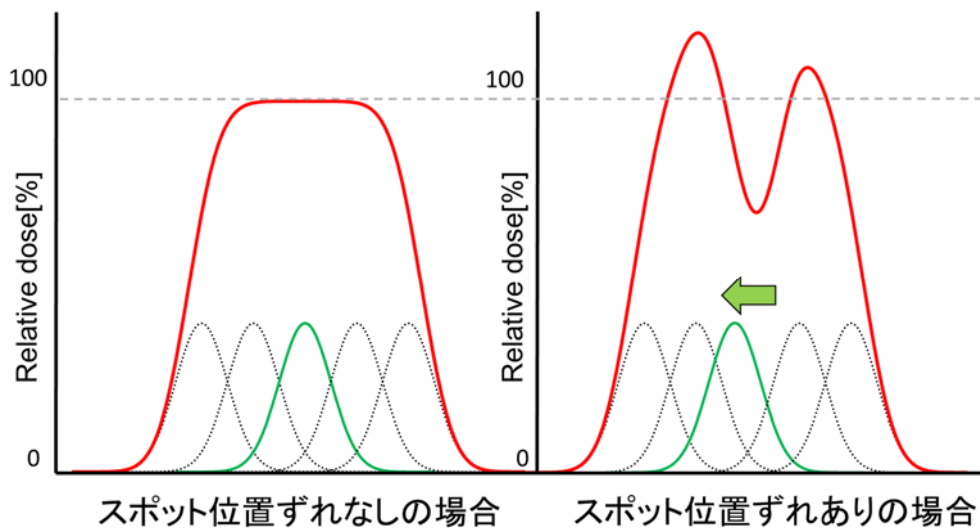


Fig. 11 スポットが計画時と異なる場合の線量分布への影響の概念図
 スポット位置ずれがない場合、均一な線量分布を形成することができるが、スポット位置ずれが生じた場合、不均一な線量分布になる。

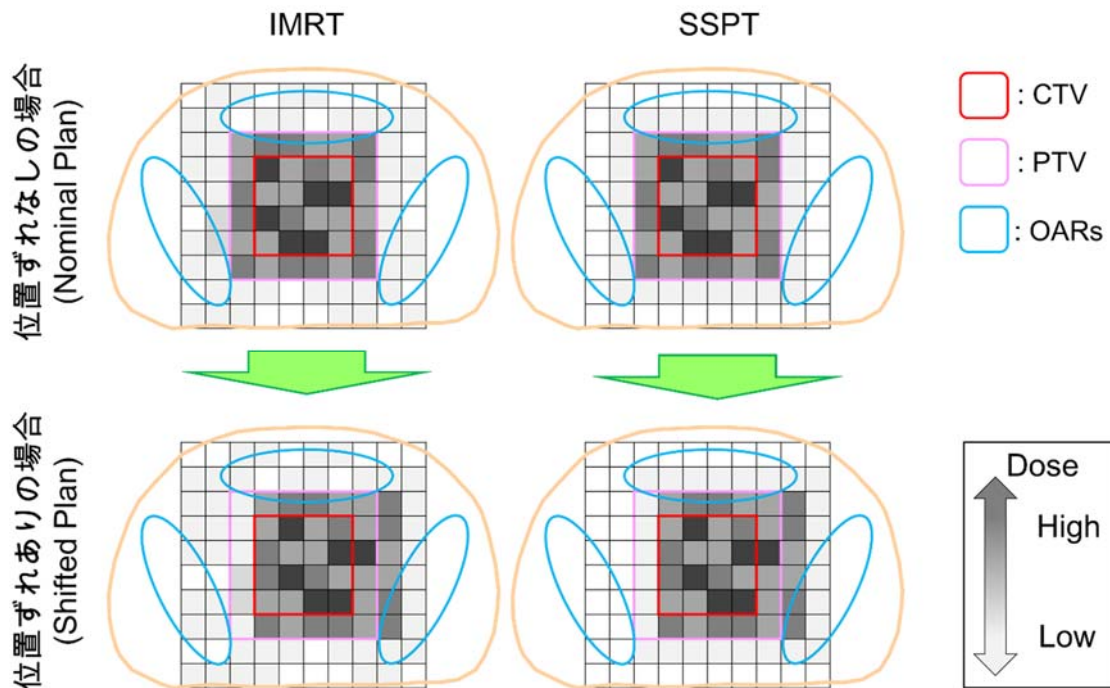


Fig. 12 シフトした際の線量分布の影響の概念図
 赤枠で示した範囲を CTV、CTV の周囲のピンク枠が CTV に SM と IM を付与した PTV とし、青枠で示した範囲に OARs が存在していると仮定する。左側が IMRT の模擬的な線量分布、右側が SSPT の模擬的な線量分布を示す。位置ずれのない理想的な治療計画 (Nominal Plan) の模擬的な線量分布に対し、isocenter を Left 方向に 5mm 移動させた場合 (Shifted Plan) の線量分布を模式的に示した。白黒の濃淡で高線量と低線量を示した。

2.4 放射線障害のリスク評価

2.4.1 NTCP モデル

放射線治療計画で作成された物理的な線量分布を示す DVH から正常組織の生物学的な反応を予測する数学的なモデルとして、正常組織障害発生確率 (Normal Tissue Complication Probability: NTCP) モデルがある。この NTCP モデルは、Lyman によって線量と体積に依存する関数として、均一な線量分布におけるモデルとして提唱された。しかし、放射線治療において均一な線量分布で照射されることはないため、Kutcher、Burman らによって Lyman のモデルを不均一な線量分布に拡張したモデルが提案され、Lyman-Kutcher-Burman NTCP (LKB-NTCP) モデルと呼ばれており、現在、最も一般的用いられている NTCP を予測するモデルのひとつである。NTCP の値が小さいほど正常組織への障害発生リスクが低いことを示している (Fig. 13)²⁹⁻³¹。

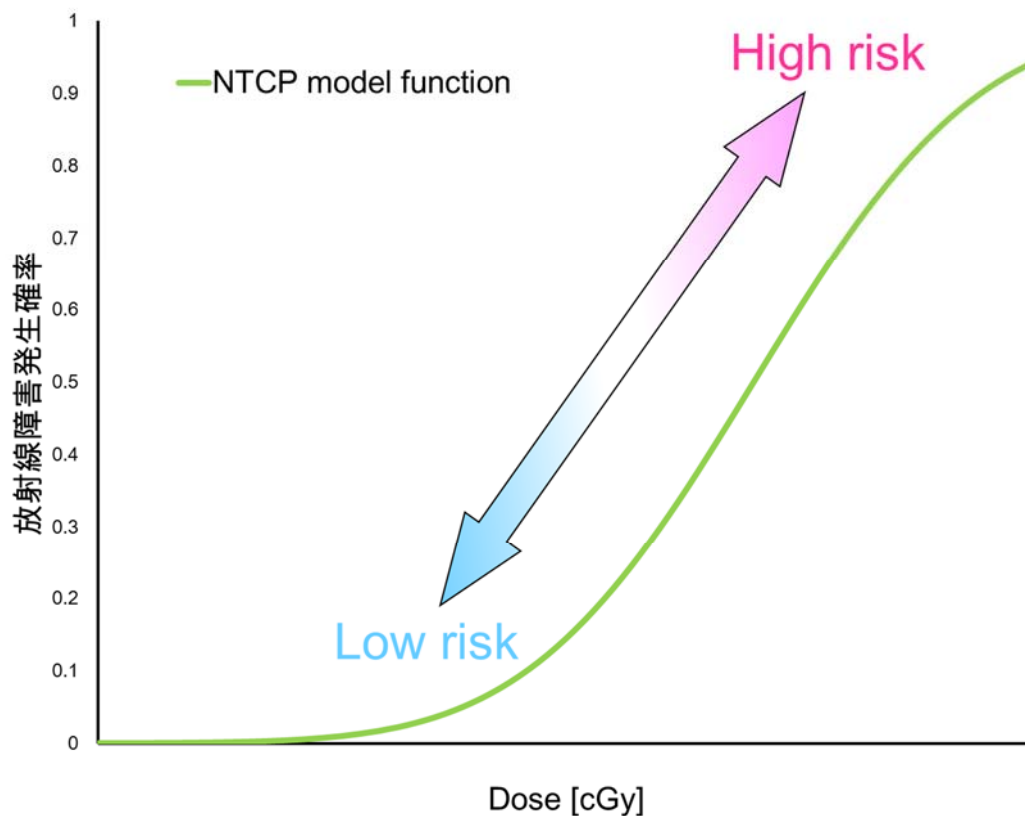


Fig. 13 LKB-NTCP モデルの概念図

LKB-NTCP モデルは正常組織に照射される線量に依存する関数として表され、NTCP の値が大きいほど正常組織の障害発生確率が高く (High risk)、NTCP の値が小さいほど正常組織の障害発生確率が低く (Low risk) なることを示すモデルである。

照射方法の異なる治療法による放射線障害発生のリスクを比較・評価するために、LKB-NTCP モデルを用いた研究が行われており、Jakobi らは頭頸部領域において陽子線治療で利益を得ることができる患者を同定するために、LKB-NTCP モデルを用いている³²⁻³⁴。Makishima らは食道癌における肺や心臓への線量評価として LKB-NTCP モデルを用いている³⁵。Toramatsu らは肝細胞癌における放射線誘発性肝疾患のリスク評価として LKB-NTCP モデルを用いている³⁶。このように、LKB-NTCP モデルは様々な疾患に対して正常組織の障害を比較するうえで有用な指標である。

2.4.2 全骨盤照射における放射線障害のリスク評価

婦人科腫瘍に対する全骨盤照射に対して、3D-CRT と IMRT における血液毒性と腸管毒性のリスクを比較するために、LKB-NTCP モデルを用いた解析が行われてきた。

CTCAE グレード3以上の血液毒性により、化学療法の休止や照射の中止を余儀なくされるため、CTCAE グレード3以上の血液毒性の低減が重要である。これまで、骨髄への線量と血液毒性の関係について数多くの研究がなされてきた。Mell らや Albuquerque らは子宮頸癌の同時化学放射線療法における全骨盤照射での骨髄に 10Gy 照射された体積 (V_{10Gy}) および 20Gy 照射された体積 (V_{20Gy}) と CTCAE グレード3以上の血液毒性に相関があることを示した^{7,37}。また、Song らは陽子線の線量分布について DVH を用いて評価し、IMRT の線量分布よりも陽子線治療では骨髄への低線量領域を減らすことができることを示した²²。Bazan らは LKB-NTCP モデルを用いて骨盤部への放射線治療を行った患者について、3D-CRT と IMRT における血液毒性のリスク評価を行い、IMRT は 3D-CRT 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示された^{38,39}。

腸管毒性についても同様に、腸管の線量と相関があることが示されている¹¹。Khosla らは、外陰癌に対する 3D-CRT と IMRT の治療計画を LKB-NTCP モデルを用いて評価し、IMRT では 3D-CRT と比較して統計学的に有意に NTCP の値を低減できることを示して、RTOG/EORTC Radiation Toxicity Grading で評価した結果、IMRT で治療したいずれの患者もグレード3以上の腸管毒性が発現しなかったと報告している⁴⁰。

しかしながら、LKB-NTCP モデルを用いた全骨盤照射に対する陽子線治療と IMRT の血液毒性や腸管毒性のリスクを評価した研究はこれまで行われていない。

2.5 本研究にて明らかにしたいこと

本研究では、スポットスキヤニング陽子線治療装置を用いた婦人科腫瘍に対する全骨盤照射が、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ようとした。また、スポットスキヤニング陽子線照射法による全骨盤照射が、IMRT による全骨盤照射と比較し、血液毒性や腸管毒性のリスクが低減可能か否かを LKB-NTCP モデルを用いて明らかにしようとした。

2.6 本研究によって明らかになったこと

本研究では、婦人科腫瘍の術後全骨盤照射を対象に、スポットスキヤニング陽子線治療と IMRT の治療計画の比較を行い、スポットスキヤニング陽子線治療は IMRT と比較し、ターゲットに対する線量を低減させることなく、骨髄への線量を低減可能であることを明らかとした。

次に、スポットスキヤニング陽子線治療と IMRT それぞれの治療計画に対して治療計画のロバスト性について評価を行った。体内での腸管の内容物の変化やセットアップ誤差などによるスポット位置ずれが生じた場合においても、スポットスキヤニング陽子線治療の Shifted Plan と HU Plan は、IMRT の Shifted Plan と HU Plan と比較して、ターゲットに対する線量を落とさずに、骨髄への線量を低減可能であることを明らかとした。

さらに、LKB-NTCP モデルを用いて血液毒性のリスク評価を行い、スポットスキヤニング陽子線治療は、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を明らかとした。

一方、NTCP モデルを用いた腸管毒性のリスク評価では、IMRT による全骨盤照射よりもスポットスキヤニング陽子線治療による全骨盤照射の方が gEUD と NTCP の値を統計学的に有意に低減しているが、その差は小さかった。DVH の評価にて腸管毒性と相関関係にあるとされる線量評価点 (V_{40Gy}) において統計学的に有意な差は見られなかった。これらから、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。

3. 略語表

本文中および図中で用いた略語は以下の通りである。

CBCT	cone-beam computed tomography
CI	conformity index
CT	computed tomography
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
CTEP	cancer therapy evaluation program
CTV	clinical target volume
DICOM	digital imaging and communication in medicine
DM	distal margin
DMPO	direct machine parameter optimization
DVH	dose volume histogram
EORTC	european organization for research and treatment of cancer
EUD	equivalent uniform dose
FPD	flat panel detector
gEUD	generalized equivalent uniform dose
GTV	gross tumor volume
HI	homogeneity index
HU	Hounsfield Unit
ICRU	international commission on radiation unit and measurements
IM	internal margin
IMPT	intensity modulated proton therapy
IMRT	intensity modulated radiation therapy
LM	lateral margin
MFO	multi field optimization
MLC	multi leaf collimator
MRI	magnetic resonance imaging
NCI	national cancer institute
NTCP	normal tissue complication probability
OARs	organs at risk
PDD	percentage depth dose
PET	positron emission tomography
PM	proximal margin
PTV	planning target volume
RALS	remote after loading system
RBE	relative biological effectiveness
ROI	region of interest

RTOG radiation therapy oncology group
SFO single field optimization
SM set-up margin
SOBP spread out Bragg peak
SSPT spot scanning proton therapy
VMAT volumetric modulated arc therapy
3D-CRT three-dimensional conformal radiation therapy

4. 方法

4.1 研究対象

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治療計画 (IMRT 群、SSPT 群) を作成した。Table.1 に各症例の属性を示す。本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会より自主臨床試験 (014-0055) として承認されている。

Table 1 研究対象の属性

ID	原発腫瘍名	治療時年齢	放射線治療科紹介時の状況
1	子宮頸癌	48	術後骨盤内リンパ節再発
2	子宮頸癌	40	術後骨盤内再発
3	子宮頸癌	48	術後
4	子宮体癌	66	術後 膣断端再発
5	子宮体癌	59	術後 膣断端再発
6	子宮頸癌	38	術後 骨盤内リンパ節再発
7	子宮頸癌	40	術後
8	子宮頸癌	33	術後再発
9	子宮体癌	66	術後膣断端再発
10	子宮頸癌	61	術後（縮小手術）
11	子宮頸癌	43	術後・化学療法後 膣断端再発
12	子宮体癌	39	術後化学療法後 断端再発術後
13	卵巣癌	69	術後骨盤内リンパ節再発

4.2 放射線治療計画

4.2.1 Contouring

治療計画装置 Pinnacle³ (ver.9.0; Philips, Inc., Madison, WI) を用いて、2mm または 2.5mm のスライス厚で撮像された治療計画 CT 画像上にすべての ROI を囲った。

子宮頸癌や子宮体癌の術後症例に対する IMRT の CTV 設定ガイドラインに倣い、ターゲットの ROI を囲った。本研究では子宮摘出術後の症例を対象としているため、GTV は存在しない。CTV は総腸骨、外腸骨、内腸骨、仙骨前のリンパ節領域と膈上部および子宮傍組織が含まれる⁴¹。PTV は、CTV に対して 5mm の一様なマージンを加え、作成した。

全骨盤照射における OARs として、膀胱、直腸、Bowel bag、大腿骨頭と骨髄を RTOG の示す骨盤部に対する放射線治療における正常組織の Contouring Guideline に倣って囲った⁴²。ここで Bowel Bag は、小腸と大腸が腹腔内で動く範囲と定義され、PTV の上下 2cm の範囲で囲った。骨髄は、腸骨・仙骨・座骨・恥骨・尾骨および腰椎・仙椎が含まれ、Bowel bag と同様に PTV の上下 2cm の範囲で囲った (Fig. 14)。

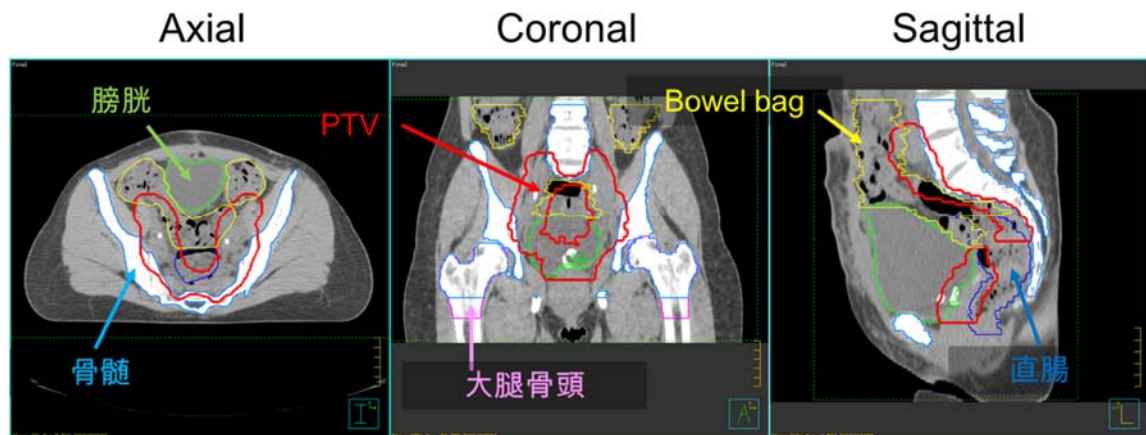


Fig. 14 本研究におけるターゲットと正常組織の関係

4. 2. 2 線量処方

IMRT 群と SSPT 群ともに、PTV の 95%の体積に 25 回の分割照射で処方線量 (45Gy) が付与されるように治療計画を作成した。さらに、少なくとも PTV の体積の 99%以上の体積に処方線量の 93%が照射され、かつ、PTV の体積の 10%以下の体積に処方線量の 110%の線量が照射されないことを条件とした (Table. 2)。

RTOG 0921 のプロトコールに倣い正常組織に対する線量制限は、Bowel bag に対して 40Gy 照射される体積 (V_{40Gy}) <30%、直腸に対して 40Gy 照射された体積 (V_{40Gy}) <60%、膀胱に対して 45Gy 照射された体積 (V_{45Gy}) <35%、大腿骨頭 に対して 30Gy 照射された体積 (V_{30Gy}) <15%とし、Mell らや Albuquerque らの結果から、骨髄に対して 10Gy 照射された体積 (V_{10Gy}) <90%、骨髄に対して 20Gy 照射された体積 (V_{20Gy}) <75%とした (Table. 2) ^{7, 37, 43}。

Table. 2 PTV と OARs に対する線量制限

Organ	Parameter	Objectives
PTV	$D_{93\%}$ [%]	>99 [%]
	$D_{95\%}$ [%]	>95 [%]
	$D_{110\%}$ [%]	<10 [%]
骨髄	V_{10Gy} [%]	<90 [%]
	V_{20Gy} [%]	<75 [%]
直腸	Max dose [cGy]	5000 [cGy]
	V_{40Gy} [%]	<60 [%]
膀胱	Max dose [cGy]	5000 [cGy]
	V_{45Gy} [%]	<35 [%]
Bowel bag	Max dose [cGy]	5000 [cGy]
	V_{40Gy} [%]	<30 [%]
大腿骨頭	V_{30Gy} [%]	<15 [%]

4. 2. 3 IMRT 治療計画

IMRT は Clinac CL-iX (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) LINAC に最適化された治療計画装置 Pinnacle³を用いて、6MV の光子線を Step & Shoot MLC 技術を用いて 7 門照射 (ガントリ一角度 [deg]: 0, 51, 102, 153, 204, 255, 306) の治療計画を作成した。治療計画装置 Pinnacle³における線量計算アルゴリズムは、モデルベース計算法のひとつである Convolution/Superposition 法を用い、MLC 形状と Segment のウェイトを効率的に最適化できる Direct Machine Parameter Optimization (DMP0) という最適化法を用いた ⁴⁴。

4.2.4 スポットスキニング陽子線治療計画

陽子線治療計画は IMRT と同一の治療計画 CT 上に囲った同一の ROI に対して行った。治療計画装置 Pinnacle³ で作成した ROI は、医用画像の通信プロトコルを定義した標準規格である Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM) の放射線治療用の DICOM-RT を用いて治療計画装置 Pinnacle³ から治療計画装置 VQA (Hitachi, Ltd., Hitachi, Japan) に転送した。

本学の陽子線治療装置 PROBEAT-RT (Hitachi Co Ltd, Hitachi, Japan) に最適化された治療計画装置 VQA を用いてスポットスキニング陽子線治療の治療計画を作成した⁴⁵。シンクロトロンにより加速された 70.2 MeV から 220.0 MeV までの 95 種類のエネルギーの陽子線が使用可能である。それぞれの陽子線の isocenter における気中のスポットサイズは 6.8 mm (220.0 MeV) から 18.3 mm (70.2 MeV) であり、楕円率はほぼゼロである。スポット間隔は VQA によって自動的に決定され、本研究では 4.8 mm から 5.6 mm であった。

陽子線治療では、最適化計算領域として照射門ごとに固有のマージン (DM、PM および LM) が CTV に対して付与される¹⁷⁻¹⁹。陽子線の飛程の不確かさを考慮するために DM と PM は以下の式 (2) により算出した。

$$DM, PM = 0.035 \times R + 0.1 \text{ cm} \quad (2)$$

ここで、R は体表から CTV の distal 側および proximal 側の辺縁までの水等価厚での距離、0.1 cm は陽子線の輸送系に由来する不確かさを示している¹⁸。本研究では、DM および PM はそれぞれ 6.0 mm から 9.0 mm、2.0 mm から 4.0 mm であった。

また、ターゲットは体内での動きやセットアップにおける誤差によって横方向にも拡張される必要がある¹⁹。LM はこれらの誤差を含む領域として以下の式 (3) により算出した。

$$LM = 0.04 \times S + 0.3 \text{ cm} \quad (3)$$

ここで、ターゲットの局在性による不確かさはターゲットのサイズの増加に伴って増加すると考えられており、S は CTV の最大のサイズを表している。本研究における LM は 8.5 mm から 11.5 mm であった。

VQA における最適化計算手法は、各門でターゲットに対して均一に線量を付与する Single Field Optimization (SFO) 技術を用いて、前後対向 2 門の治療計画を作成した¹⁸。

4.3 放射線治療計画の評価

4.3.1 PTV の線量評価

IMRT 群と SSPT 群それぞれの治療計画で得られた線量分布の比較を行った。PTV に対する線量は、処方線量の 93%の線量が照射される PTV の体積($D_{93\%}$)、処方線量が照射される PTV の体積($D_{95\%}$)および処方線量の 110%の線量が照射される PTV の体積($D_{110\%}$)について DVH を用いて統計的に解析した。

PTV における線量集中性を評価するために、CI は以下の計算式(4)を用いて算出し、統計的に解析した^{4, 25}。

$$CI = V_p / V_{PTV} \quad (4)$$

ここで、 V_p は処方線量が照射されたターゲットの体積、 V_{PTV} は PTV の体積を示す。

PTV における線量均一性を評価するために、HI は以下の計算式(5)を用いて算出し、統計的に解析した^{4, 25}。

$$HI = D_{max} / D_{min} \quad (5)$$

ここで、 D_{min} は PTV の最小線量、 D_{max} は PTV の最大線量である。

4.3.2 正常組織の線量評価

正常組織に対する線量は、骨髄に対して 10Gy 照射された体積(V_{10Gy})および 20Gy 照射された体積(V_{20Gy})、大腿骨頭に対して 30Gy 照射された体積(V_{30Gy})、bowel bag に対して 40Gy 照射された体積(V_{40Gy})、直腸に対して 40Gy 照射された体積(V_{40Gy})および膀胱に対して 45Gy 照射された体積(V_{45Gy})について DVHs を用いて統計的に解析した(Table. 3)。

Table. 3 正常組織の線量評価点

ROI	線量評価点
骨髄	V_{10Gy} [%]
	V_{20Gy} [%]
直腸	V_{40Gy} [%]
膀胱	V_{45Gy} [%]
Bowel bag	V_{40Gy} [%]
大腿骨頭	V_{30Gy} [%]

4.3.3 治療計画のロバスト性の評価

4.3.3.1 セットアップに由来する不確かさの評価

通常の治療計画を Nominal Plan と定義し、Nominal Plan に対して、セットアップに由来する不確かさを評価するために、isocenter を移動させた治療計画 (Shifted Plan) を作成した。治療室内での患者のセットアップ位置座標から移動方向 (left-right (L-R), anterior-posterior (A-P), superior-inferior (S-I)) を Fig. 15 の様に定義した。Shifted plan は、Nominal plan に対して Fig. 15 で定める座標軸にそって計 6 方向に isocenter を 5mm ずらして線量計算を行ったものである^{21, 28, 46}。

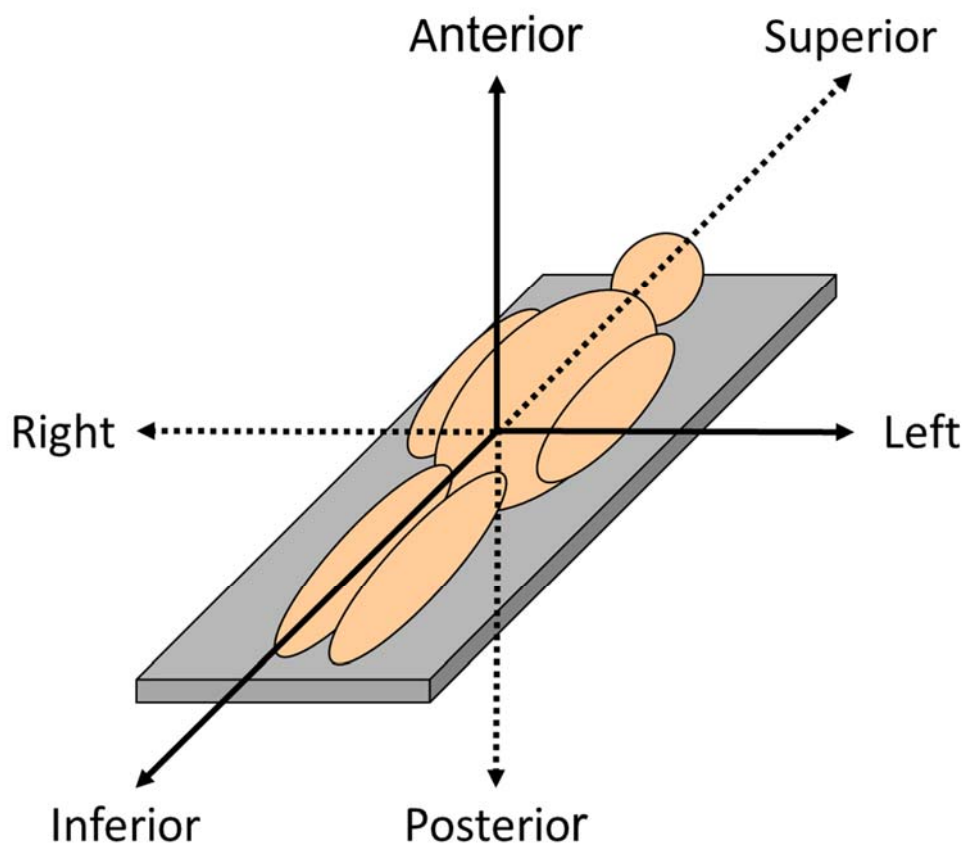


Fig. 15 ロバスト性の評価におけるシフト方向の定義

中心が isocenter であり、Shifted plan では各方向に対して isocenter を 5mm 移動させて線量計算を行った。

4.3.3.2 腸管内容物による density 変化の評価

腸管の解剖学的な変化による不確かさを評価するために、Bowel bag 内の CT 値を周囲の実質の平均の density 値 (HU=20) に置き換えた治療計画を作成し、線量計算を行った。以下、HU Plan とする。

4.3.3.3 ロバスト性の評価

Shifted Plan と HU Plan について、先行研究に倣い、CTV の 98% が照射される線量 ($D_{98\%}$) と正常組織の線量評価点 (Table. 3) にて評価を行った²⁸。

4.3.4 generalized equivalent uniform dose (gEUD)

骨髄と Bowel bag に照射された線量を生物学的に評価するために gEUD を用いた。gEUD は以下の式 (6) により算出される^{27,47}。

$$gEUD = \left(\sum_{j=1}^k v_j d_j^a \right)^{1/a} \quad (6)$$

ここで、ここで、 v_j は j 番目の bin における体積、 d_j は j 番目の bin における線量、 a は一定のパラメータで $1/n$ に等しく、 n は障害発生確率に依存する体積係数であり、 k は k 番目の bin を表す。

4.3.5 放射線障害のリスク評価

4.3.5.1 Normal Tissue Complication Probability (NTCP)

IMRT 群と SSPT 群の治療計画からえられた DVH を用いて、以下の LKB-NTCP モデルの式 (7-10) により血液毒性と腸管毒性の NTCP を算出した。

$$NTCP = \varphi(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t \exp\left(-\frac{x^2}{2}\right) dx \quad (7)$$

$$t = \frac{D - TD_{50}}{m \cdot TD_{50}} \quad (8)$$

$$TD_{50}(v) = TD_{50}(1) \cdot v^{-n} \quad (9)$$

$$v = \frac{V}{V_{ref}} \quad (10)$$

ここで、 m はパラメータ、 TD_{50} は OARs における 50% に副作用が生じる線量、 D は一様な線量がある体積 V に照射されたときの線量であり、 TD_{50} は部分体積を考慮して、 $TD_{50}(v)$ に置き換えることができる。 $TD_{50}(v)$ は計算式 (9, 10) で算出され、 n は体積係数、 V_{ref} は OARs の体積である。LKB-NTCP モデルは、 TD_{50} 、 m 、 n の 3 つのパラメータでモデル化されている²⁹⁻³¹。本研究では、式 (8) における線量パラメータ D に $gEUD$ を代入した⁴⁷。

4.3.5.2 血液毒性のリスク評価

CTCAE グレード3以上の血液毒性のリスクを評価するために、式(6-10)に代入する計算パラメータとして、Bazan らが算出した $TD_{50}=35\text{Gy}$ 、 $n=1$ 、 $m=0.27$ を用いて、Nominal Plan に対して NTCP の値を算出した³⁹。同様の方法を用いて、Shifted Plan と HU Plan に対しても NTCP を算出した。

4.3.5.3 腸管毒性のリスク評価

腸管毒性のリスクを評価するために、式(6-10)に代入する計算パラメータとしては、Khosla らが用いたパラメータ($TD_{50}=55\text{Gy}$ 、 $n=0.15$ 、 $m=0.16$)を用いて、Nominal Plan に対して NTCP 値を算出した⁴⁰。

4.4 統計解析

IMRT 群と SSPT 群を比較するために、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。ターゲットに対する線量分布の評価として、PTV に対する線量($D_{93\%}$ 、 $D_{95\%}$ 、 $D_{110\%}$)と CI および HI について統計的に解析した。正常組織に対する線量分布の評価として、それぞれの線量評価点 (Table. 3)について統計的に解析した。血液毒性と腸管毒性のリスク評価として、gEUD と NTCP について統計的に解析を行った。

5. 結果

5.1 放射線治療計画の評価

5.1.1 線量分布

全 13 症例において IMRT と SSPT とともに PTV の線量制限を満たす治療計画が作成された。IMRT 群では、OARs の線量制限を満たすことが困難な症例が 1 例あった。SSPT 群では、OARs の線量制限を満たすことが困難な症例が 4 例あった。それぞれの線量分布の例を示す (Fig. 16)。

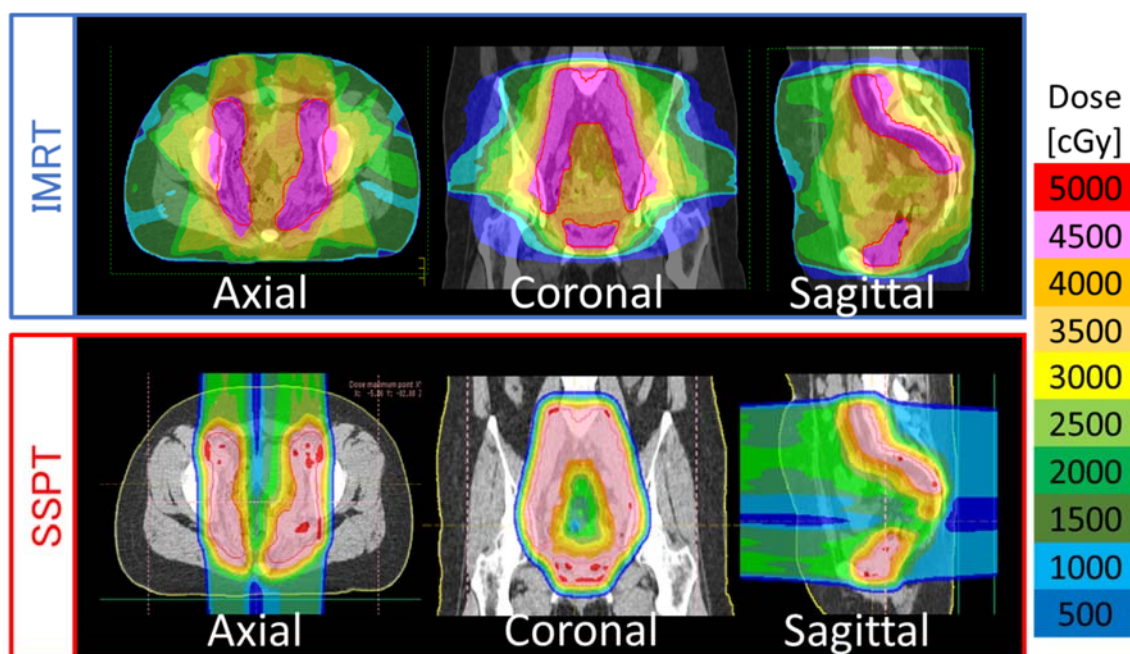


Fig. 16 線量分布の例
線量分布の例を IMRT (上) と SSPT (下) に示した。

5.1.2 PTV の線量評価

PTV の指標 ($D_{93\%}$) の平均値は、IMRT 群で 99.91%、SSPT 群で 100.00% であり、統計学的有意差を認めた ($p = 0.0352$)。PTV の $D_{95\%}$ および $D_{110\%}$ では統計学的有意差は認められなかった ($D_{95\%}: p = 0.3101, D_{110\%}: p = 0.1855$)。Table. 3 に PTV の線量評価点の統計解析結果を示す。

また、13 症例の CI の平均値は IMRT 群で 0.97、SSPT 群で 0.96 であり、HI の平均値は IMRT 群で 0.97、SSPT 群で 1.24 であり、統計学的有意差は認められなかった (CI: $p = 0.3177$, HI: $p = 0.8473$) (Fig. 17)。

Table. 3 PTV に対する線量評価

	IMRT	SSPT	p 値
$D_{93\%}$	$99.91\% \pm 0.15$	$100.00\% \pm 0.01$	0.0352
$D_{95\%}$	$95.17\% \pm 0.20$	$95.25\% \pm 0.21$	0.3101
$D_{110\%}$	$0.39\% \pm 1.01$	$0.66\% \pm 0.76$	0.1855

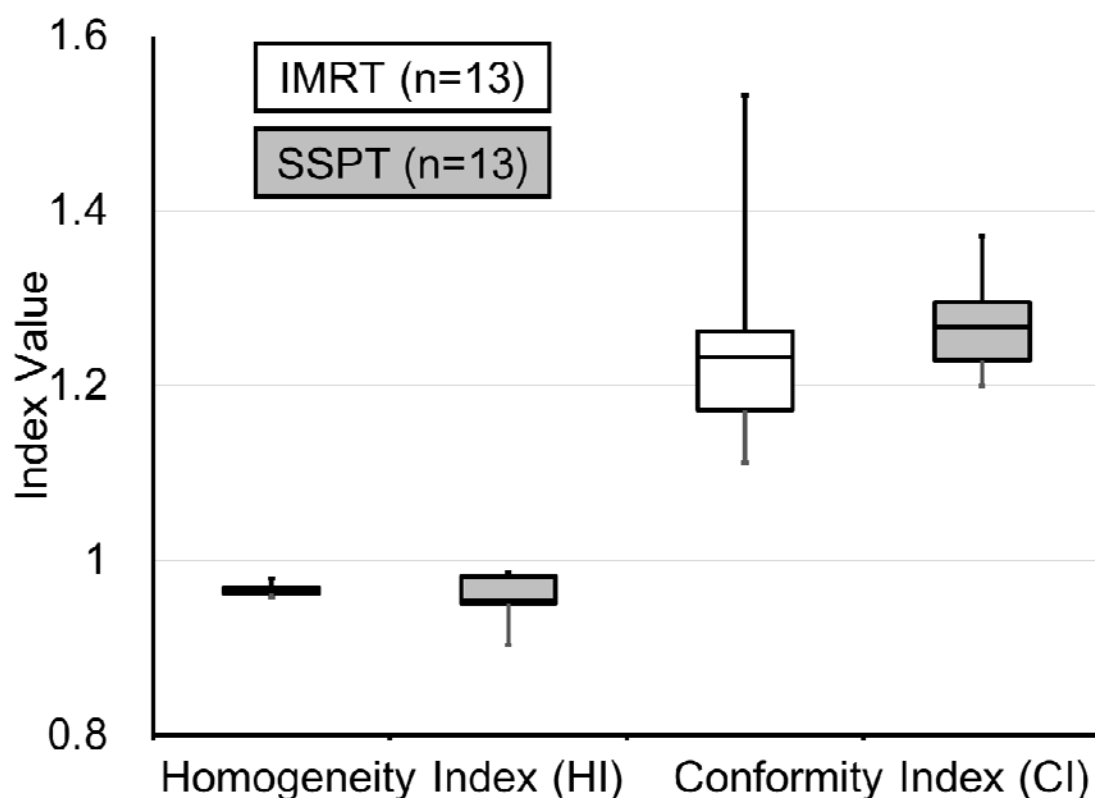


Fig. 17 PTV に対する線量評価

PTV における CI と HI をそれぞれ boxplot で表示した。

5. 1. 3 正常組織の線量評価

全 13 症例の骨髄の線量評価点 (V_{10Gy} と V_{20Gy}) の平均値は IMRT 群 (V_{10Gy} : 83.47%, V_{20Gy} : 64.86%) で、SSPT 群 (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} : $p = 0.0002$)。全 13 症例の骨髄の DVH から、SSPT は IMRT と比較し 30Gy よりも低い低線量領域の体積が少ないことが示された (Fig. 18)。

Bowel bag の線量評価点 (V_{40Gy}) の平均値は、IMRT 群 (V_{40Gy} : 25.81%) で、SSPT 群 (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} : $p = 0.1082$)。Fig. 19(b) に Bowel bag の DVH を示す。

大腿骨頭の DVH は、SSPT 群は IMRT 群と比較して 30Gy よりも低い低線量領域の体積が少なくなっていることがわかる (Fig. 19(a))。大腿骨頭の線量評価点において統計学的有意差が認められた (V_{30Gy} : $p = 0.0002$)。一方、直腸と膀胱では

線量評価点において統計学的有意差はみとめられなかった。直腸と膀胱の DVH を示す (Fig. 19(c, d))。Table. 4 に正常組織の線量評価点の統計解析結果を示す。

Table. 4 正常組織の線量評価点における統計解析結果

IMRT 群と SSPT 群における線量評価点の平均値と標準偏差と統計解析結果を示す。

ROI	線量評価点	IMRT	SSPT	p 値
骨髄	V _{10Gy} [%]	83.47% ± 2.30	55.14% ± 3.00	0.0002
	V _{20Gy} [%]	64.86% ± 3.18	42.63% ± 5.20	0.0002
直腸	V _{40Gy} [%]	53.34% ± 5.79	50.68% ± 15.28	0.1219
膀胱	V _{45Gy} [%]	23.35% ± 11.01	26.16% ± 13.13	0.1367
Bowel bag	V _{40Gy} [%]	25.81% ± 4.19	24.61% ± 4.92	0.1082
大腿骨頭	V _{30Gy} [%]	7.28% ± 4.53	2.09% ± 2.34	0.0002

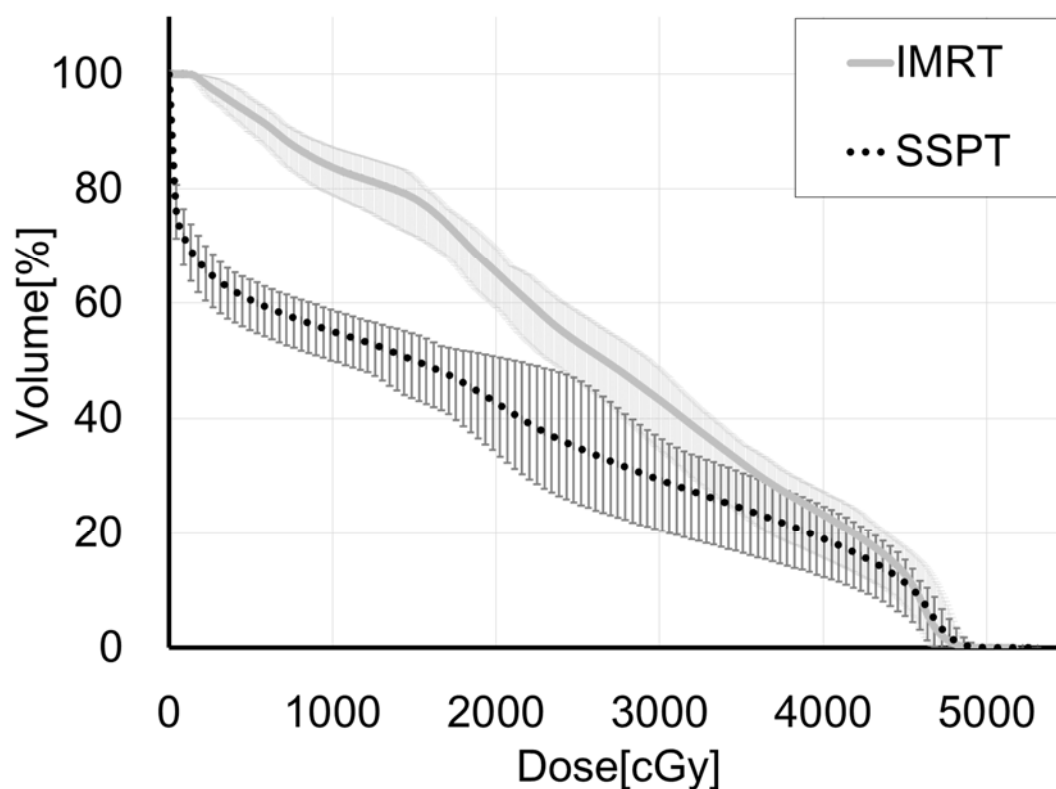


Fig. 18 全 13 症例における骨髄の DVH

13 名の DVH を平均したもの示し、レンジは最大値、最小値を示している。

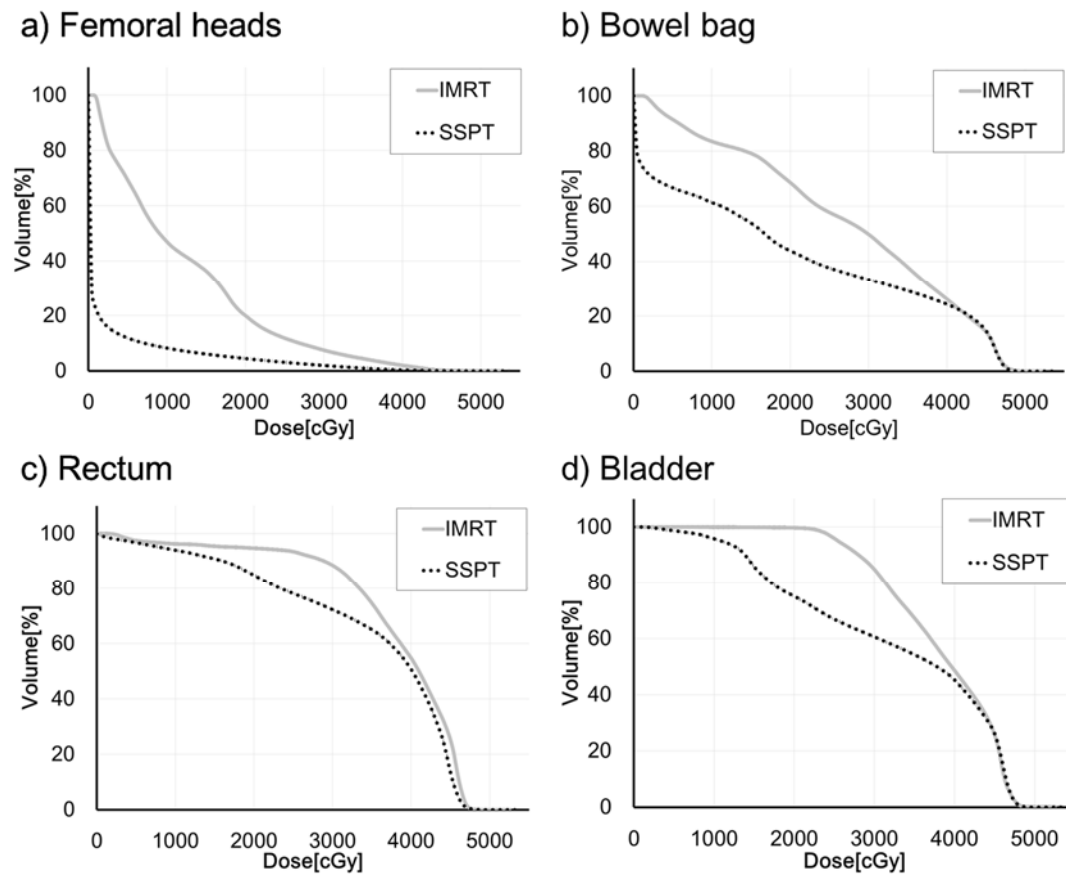


Fig.19 Nominal Planにおける正常組織のDVHの例（大腿骨頭、膀胱、直腸、Bowel bag）
ある症例における（a）大腿骨頭、（b）Bowel bag）、（c）直腸、（d）膀胱のDVHをIMRT（Line）、スポットスキャニング陽子線治療（Dot Line）でそれぞれ示した。

5.2 放射線治療計画のロバスト性の評価

5.2.1 CTV の線量評価

Shifted Plan と HU Plan の CTV ($D_{98\%}$) を用いて IMRT 群と SSPT 群のそれぞれの治療計画におけるターゲットのロバスト性を評価し、それぞれの結果を示す (Table. 5)。Nominal Plan と Shifted Plan および HU Plan における CTV ($D_{98\%}$) の変化率をそれぞれ示す (Table. 5)。全 13 症例における HU Plan の CTV ($D_{98\%}$) の平均変化率は、IMRT の群 (-0.8%) と SSPT の群 (-1.0%) であった。SSPT 群では最大で -14.3% に達した症例が認められたが、IMRT 群ではすべて 3% 以内であった。また、Shifted Plan の CTV ($D_{98\%}$) の平均変化率は、すべて 1% 以内であった (Table. 5)。

Table.5 Shifted Plan と HU plan における CTV($D_{98\%}$) と Nominal Plan からの平均変化率を示す。

		IMRT			SSPT		
		CTV ($D_{98\%}$) [cGy]	平均変化率		CTV ($D_{98\%}$) [cGy]	平均変化率	
Nominal Plan		4580.77 ± 36.62			4517.75 ± 69.06		
HU Plan		4544.62 ± 38.43	−0.8%		4472.14 ± 205.98	−1.0%	
Shifted Plan	Left	4551.54 ± 24.44	−0.6%		4496.69 ± 44.85	−0.5%	
	Right	4555.38 ± 20.66	−0.6%		4520.36 ± 67.49	−0.5%	
	Anterior	4546.92 ± 40.90	−0.7%		4514.16 ± 70.77	0.1%	
	Posterior	4539.23 ± 32.78	−0.9%		4493.40 ± 48.66	−0.1%	
	Superior	4543.08 ± 52.66	−0.8%		4489.11 ± 55.78	−0.6%	
Inferior		4554.62 ± 38.65	−0.6%		4499.21 ± 53.57	−0.4%	

5.2.2 正常組織の線量評価

Shifted Plan と HU plan における骨髄の DVH を Fig. 20 に示す。Shifted Plan, HU Plan とともに Nominal Plan と同様に SSPT では IMRT と比較し 30Gy 未満の線量領域の体積が少ない事が示された。Shifted Plan において、骨髄の線量評価点 (V_{10Gy} と V_{20Gy}) の平均値と標準偏差は、IMRT 群 (V_{10Gy} : 83.75% $\pm$ 2.32、 V_{20Gy} : 65.38% $\pm$ 3.16) であり、SSPT 群 (V_{10Gy} : 54.78% $\pm$ 2.82、 V_{20Gy} : 42.91% $\pm$ 5.01) であった。同様に、HU Plan において、骨髄の線量評価点 (V_{10Gy} と V_{20Gy}) の平均値と標準偏差は、IMRT 群 (V_{10Gy} : 83.77% $\pm$ 2.31、 V_{20Gy} : 65.33% $\pm$ 3.23) であり、SSPT 群 (V_{10Gy} : 54.77% $\pm$ 2.90、 V_{20Gy} : 42.10% $\pm$ 5.74) であった。また、Nominal Plan に対する Shifted Plan の変化率は、IMRT 群ではすべて 3%以内であった (V_{10Gy} : -2.4% $\sim$ 2.3%、 V_{20Gy} : -1.8% $\sim$ 1.9%) が、SSPT 群では -4.3%に達した症例が認められた (V_{10Gy} : -2.2% $\sim$ 1.7%、 V_{20Gy} : -4.3% $\sim$ 1.5%)。同様に、Nominal Plan に対する HU Plan の変化率は、IMRT ではすべて 1%以内であった (V_{10Gy} : -0.1% $\sim$ 0.0%、 V_{20Gy} : -0.5% $\sim$ -0.1%) が、SSPT 群では、-11.7%に達した症例が認められた (V_{10Gy} : -1.0% $\sim$ 0.0%、 V_{20Gy} : -11.7% $\sim$ -0.1%)。IMRT 群と SSPT 群それぞれの Nominal Plan に対する Shifted Plan および HU Plan の骨髄の線量評価点 (V_{10Gy} と V_{20Gy}) における平均変化率を Table. 6 に示す。

Shifted Plan の大腿骨頭の線量評価点 (V_{30Gy}) は、IMRT 群では 15%を超える場合が 4 症例で認められたのに対し、SSPT 群ではすべての場合で 9%未満であった。Shifted Plan と HU Plan とともに、SSPT 群では IMRT 群と比較して統計学的に有意に大腿骨頭の線量評価点 (V_{30Gy}) を低減されていることが示された。大腿骨頭の線量評価点 (V_{30Gy}) の Nominal Plan に対する Shifted Plan の変化率は、IMRT 群 (-80.9% $\sim$ 140.3%) であり、SSPT 群 (-100.0% $\sim$ 2124.4%) であった。また、Nominal Plan に対する HU Plan の変化率は、IMRT 群 (-0.8% $\sim$ 0.4%) であり、SSPT 群 (-6.9% $\sim$ 2.7%) であった。Nominal Plan に対する Shifted Plan および HU Plan の平均変化率を示す (Table. 7)。

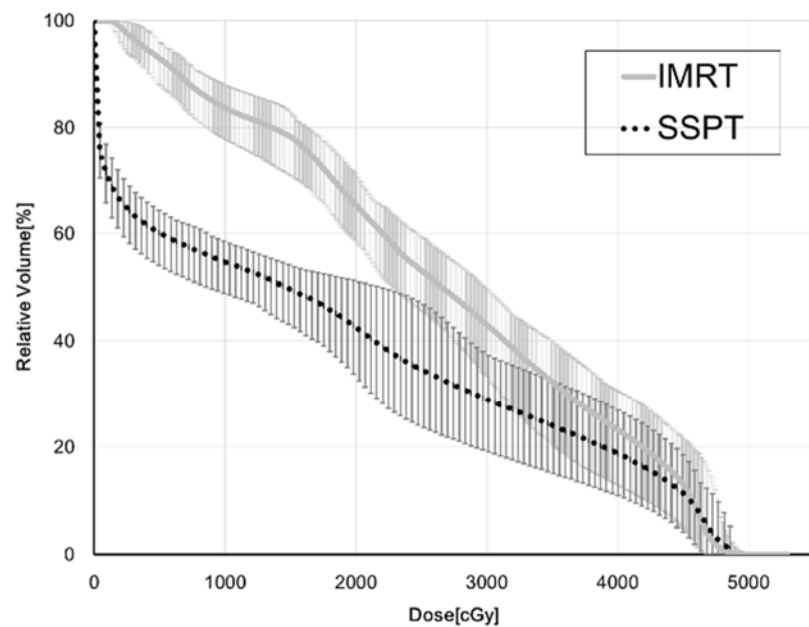
Table.6 ロバスト解析における骨髄の線量評価点 (V_{10Gy} と V_{20Gy}) の平均変化率

		IMRT		SSPT	
		V_{10Gy}	V_{20Gy}	V_{10Gy}	V_{20Gy}
Shifted Plan	HU Plan	0.0%	-0.3%	-0.3%	-2.3%
	Left	0.0%	-0.4%	-0.6%	-0.3%
	Right	-0.1%	0.0%	-0.2%	-0.2%
	Anterior	0.7%	-0.4%	-0.2%	0.2%
	Posterior	-0.7%	0.0%	0.2%	-0.2%
	Superior	-1.0%	-0.8%	-0.8%	0.0%
	Inferior	0.7%	0.5%	0.1%	-0.8%

Table.7 ロバスト解析における大腿骨頭 (V_{30Gy}) の平均変化率

		IMRT	SSPT	p 値
Shifted Plan	HU Plan	-0.1%	-0.3%	0.0002
	Left	2.9%	297.3%	0.0002
	Right	2.0%	286.7%	0.0002
	Anterior	8.7%	0.1%	0.0002
	Posterior	-7.3%	-1.2%	0.0002
	Superior	-39.6%	-78.1%	0.0002
	Inferior	59.7%	380.9%	0.0005

a) Shift



b) HU

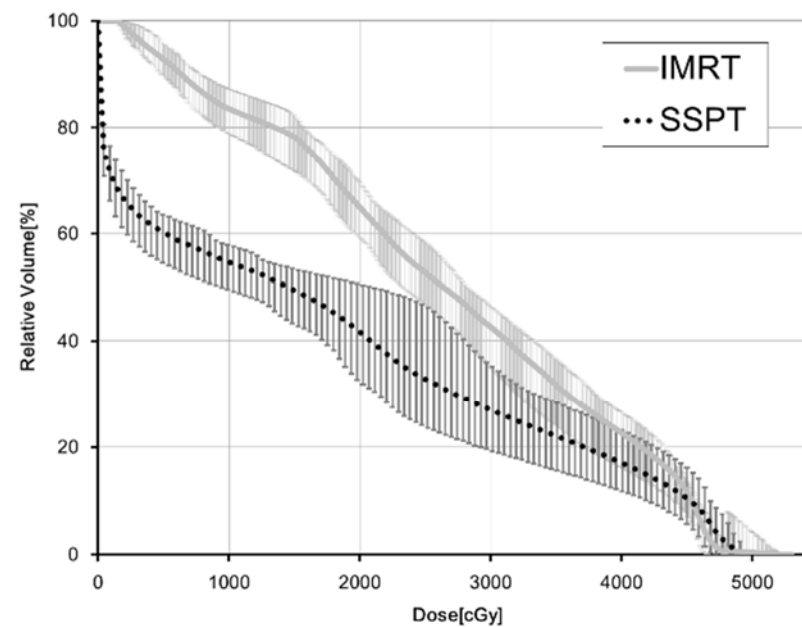


Fig.20 Shifted Plan と HU Plan における骨髄の DVH の比較

13 症例における IMRT(Gray)と SSPT(Black)の Shifted Plan(a)と HU Plan(b)それぞれの DVH のレンジを表している。

5.3 放射線障害のリスク評価

5.3.1 血液毒性のリスク評価

Nominal Plan における骨髄の gEUD の平均値は、IMRT 群(2663.32 cGy)、SSPT 群(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 NTCP 値は、IMRT 群(0.19)、SSPT 群(0.04)であり、統計学有意差を認めた($p = 0.0002$) (Table. 8)。LKB-NTCP モデルに当てはめて、IMRT 群と SSPT 群をそれぞれ横軸に gEUD、縦軸に NTCP 値としてプロットした (Fig. 21)。

同様に、骨髄の gEUD と NTCP の値は、Shifted Plan と HU Plan すべてにおいて、SSPT 群が IMRT 群と比較して低く、統計学的有意差を認めた。Shifted Plan と HU Plan における骨髄の gEUD と NTCP 値および統計解析結果を示す (Table. 9)。Shifted Plan と HU Plan における IMRT 群と SSPT 群の骨髄の gEUD と NTCP 値を横軸に gEUD、縦軸に NTCP 値としてそれぞれプロットした (Fig. 22, 23)。

Table. 8 Nominal plan における骨髄の gEUD と NTCP の比較

	IMRT	SSPT	p 値
gEUD	2663.32 $\pm$ 101.91 cGy	1793.32 $\pm$ 154.60 cGy	0.0002
NTCP	0.19 $\pm$ 0.027	0.04 $\pm$ 0.012	0.0002

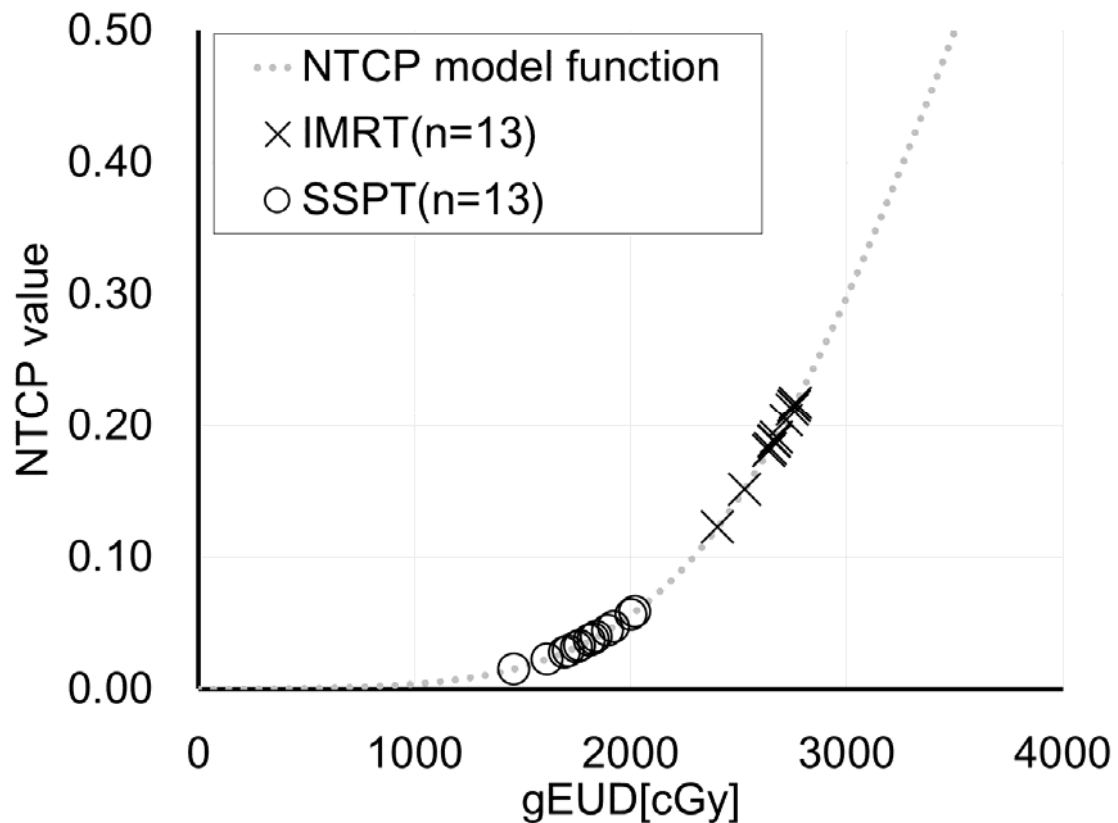


Fig. 21 Nominal Plan における LKB-NTCP モデルを用いた CTCAE グレード 3 以上の血液毒性の評価

縦軸に NTCP 値と横軸に gEUD の値を IMRT (×) と SSPT (○) でプロットした。スポットスキャン陽子線治療を用いた全骨盤照射は、IMRT による全骨盤照射と比較して、明らかに骨髄に照射される線量が低減され、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示された。

Table.9 ロバスト解析における骨髄の gEUD と NTCP の値の比較

		gEUD			NTCP		
		IMRT	SSPT	p 値	IMRT	SSPT	p 値
Shifted Plan	HU Plan	2655.58 ± 98.51 cGy	1737.66 ± 160.66 cGy	0.0002	0.187 ± 0.026	0.033 ± 0.012	0.0002
	Left	2660.53 ± 102.94 cGy	1781.06 ± 150.01 cGy	0.0002	0.188 ± 0.028	0.036 ± 0.012	0.0002
	Right	2663.80 ± 101.76 cGy	1785.29 ± 158.41 cGy	0.0002	0.189 ± 0.027	0.037 ± 0.013	0.0002
	Anterior	2606.34 ± 103.56 cGy	1787.98 ± 156.95 cGy	0.0002	0.173 ± 0.027	0.037 ± 0.013	0.0002
	Posterior	2718.44 ± 102.81 cGy	1785.60 ± 157.57 cGy	0.0002	0.205 ± 0.029	0.037 ± 0.013	0.0002
	Superior	2667.03 ± 96.86 cGy	1803.50 ± 162.95 cGy	0.0002	0.190 ± 0.026	0.038 ± 0.014	0.0002
	Inferior	2656.21 ± 116.99 cGy	1757.03 ± 152.16 cGy	0.0002	0.188 ± 0.032	0.034 ± 0.012	0.0002

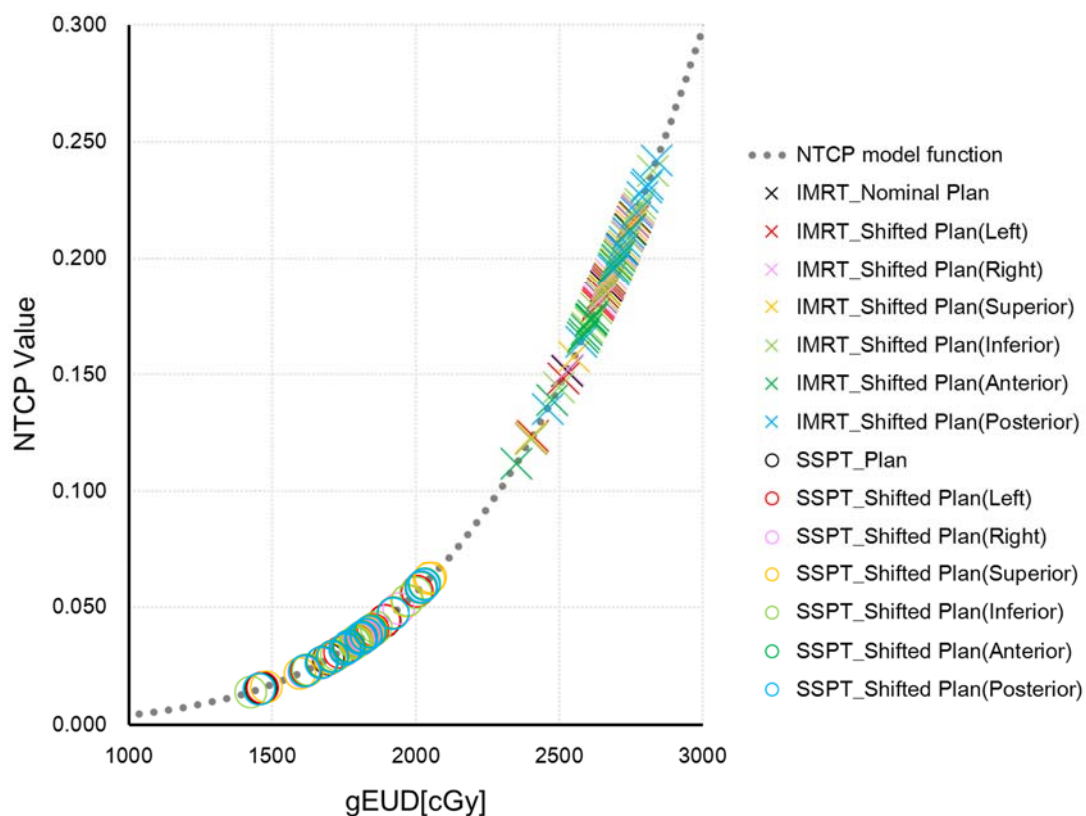


Fig. 22 Shifted plan における LKB-NTCP モデルを用いた CTCAE グレード 3 以上の血液毒性の評価

縦軸に NTCP 値と横軸に gEUD の値を IMRT(×)と SSPT(○)でプロットした。ロバスト解析(Shifted Plan)においても、Nominal Plan と同様に、Shifted Plan においても SSPT は gEUD と NTCP 値ともに低いことが示されている。

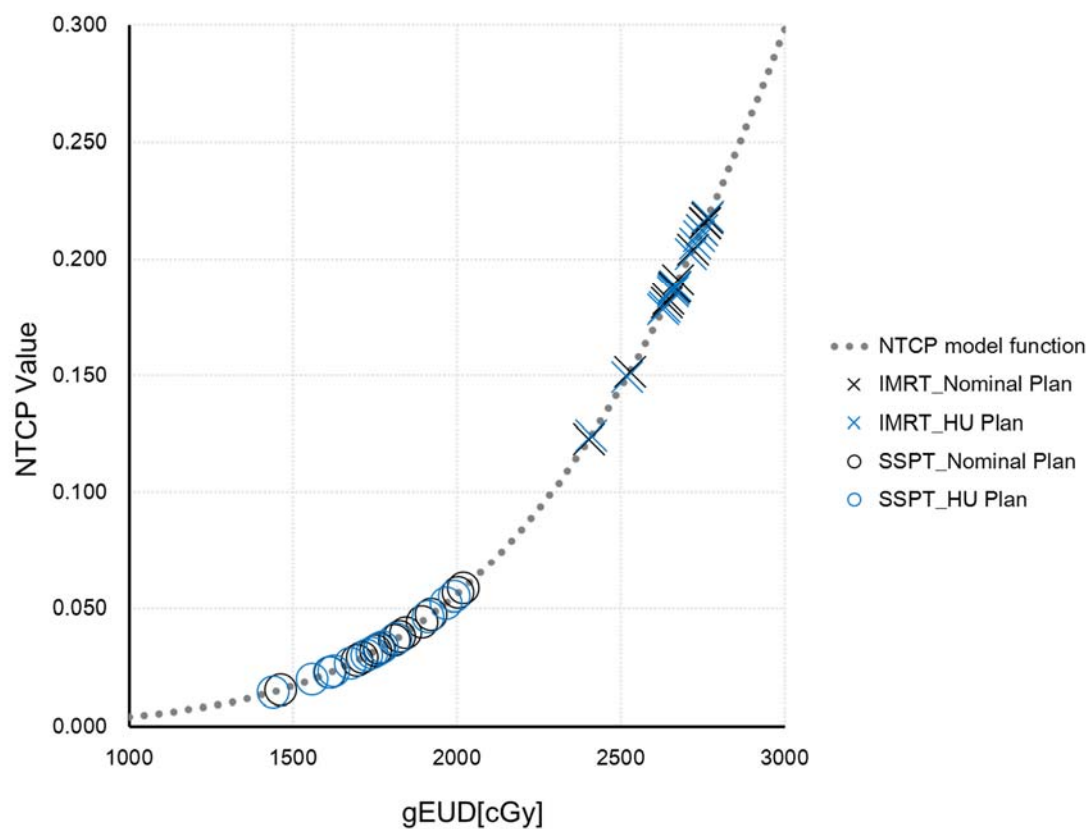


Fig. 23 HU Plan における LKB-NTCP モデルを用いた CTCAE グレード 3 以上の血液毒性の評価
 縦軸に NTCP 値と横軸に gEUD の値を IMRT(×)と SSPT(○)でプロットした。ロバスト解析(HU Plan)においても、Nominal Plan と同様に、HU Plan においても SSPT は gEUD と NTCP 値ともに低いことが示されている。

5.3.2 腸管毒性のリスク評価

Nominal Plan における Bowel bag の gEUD の平均値は、IMRT 群(3775.68 cGy)、SSPT 群(3689.79 cGy)であり、NTCP の平均値は、IMRT 群(0.026)、SSPT 群(0.021)であり、それぞれ統計学的に有意な差が見られた(gEUD: $p=0.0134$, NTCP: $p=0.0266$) (Table. 10)。IMRT 群と SSPT 群をそれぞれ横軸に gEUD、縦軸に NTCP としたグラフにプロットした (Fig. 24)

Table. 10 Nominal plan における Bowel bag の gEUD と NTCP の比較

	IMRT	SSPT	p 値
gEUD	3775.68 ± 104.69 cGy	3689.79 ± 125.64 cGy	0.0134
NTCP	0.026 ± 0.008	0.021 ± 0.007	0.0266

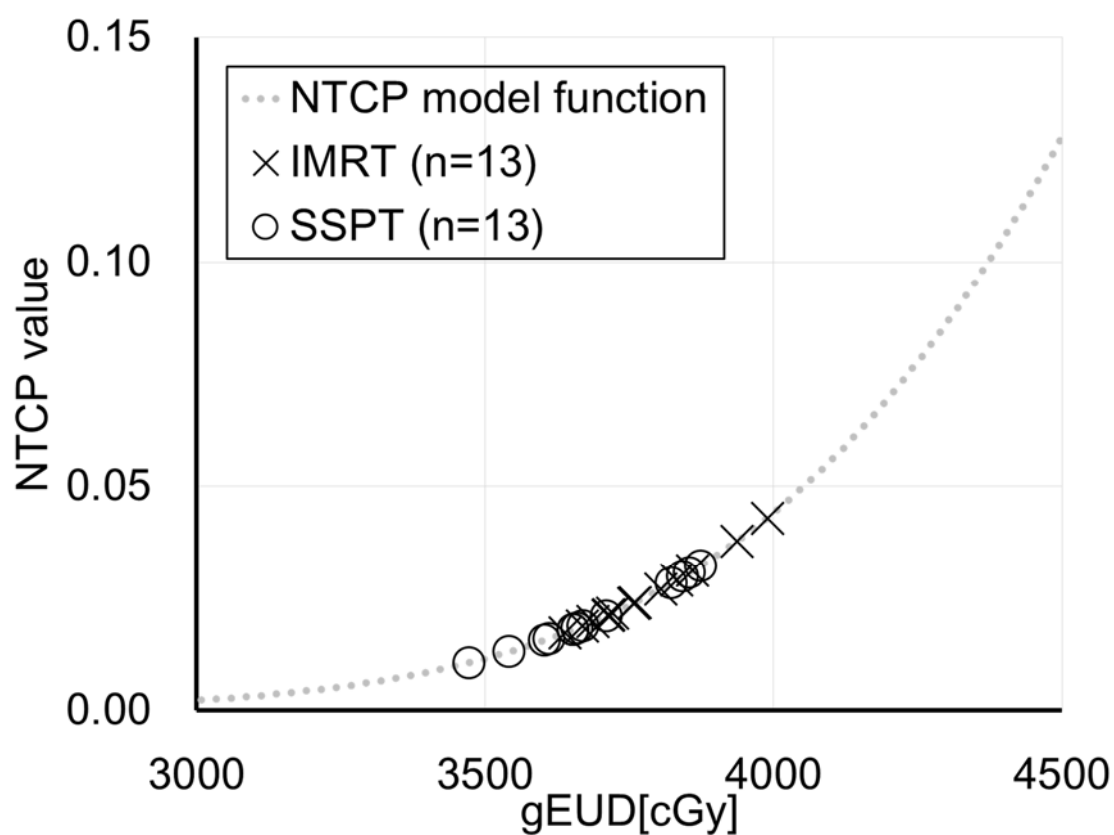


Fig. 24 LKB-NTCP モデルを用いた腸管毒性の評価
縦軸に NTCP 値と横軸に gEUD の値を IMRT (×) と SSPT (○) でプロットした。

6. 考察

SSPT 群では、IMRT 群と比較して骨髄の V_{10Gy} と V_{20Gy} が有意に低減されており、PTV の $D_{95\%}$ と $D_{110\%}$ 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。また、SSPT 群の CTCAE グレード3以上の血液毒性のリスクを示す NTCP 値は、IMRT 群と比較して有意に低減され、SSPT は IMRT よりも重篤な血液毒性のリスクを低減する可能性が示唆された。

また、骨髄に対するロバスト性の評価において SSPT では Shifted Plan 及び HU Plan とともに IMRT と比較し骨髄の V_{10Gy} と V_{20Gy} が低減している事を示した。Dinges らは、SSPT が IMRT と比較して、骨髄に対する照射線量が低減されていることを示し、ポジショニングや解剖学的変化に由来する不確かさの評価においても同様の結果を認めたと報告されている²⁴。本研究の結果は Dinges らの結果と一致している。本研究では更に、Shifted Plan と HU Plan において、CTCAE グレード3以上の血液毒性のリスクを示す NTCP 値を算出し、Nominal Plan と同様に、SSPT 群は IMRT 群と比較して NTCP 値が低減されていることを示した。以上から、SSPT は IMRT と比較し PTV の線量を低減することなく、骨髄の線量を低減し、重篤な血液毒性のリスクを低減しうることを示され、その結果はポジショニングや解剖学的変化に由来する不確かさによって変わることがないと考えられる。

CTV のロバスト性の評価において、SSPT では1例の HU Plan にて Nominal Plan と比較し 14.3%の変化率を認めた。一方、IMRT ではすべての症例において変化率は 3%以内であった。これらの結果は、SSPT は IMRT よりもロバスト性が低い症例が存在しうることを示している。

子宮頸癌の根治治療として、手術とともに、高エネルギーX線による全骨盤照射と Remote After Loading System (RALS)を用いた密封小線源による腔内照射を併用した治療法が確立している。シスプラチンを中心とした化学療法を併用することにより、局所制御率及び生存率の向上が示されている⁴⁸⁻⁵⁰。血液毒性は全骨盤に対する化学放射線治療において最も頻度の高い急性期有害事象である。3D-CRT では CTCAE グレード3以上の有害事象が 15-20%で認められており、化学療法の減量や中止の原因となっている^{7,10}。Brixey らは、化学放射線療法にて、IMRT による全骨盤照射は 3D-CRT と比較し、化学療法の中止を減らしていると報告している⁵¹。本研究で示された結果から、SSPT は IMRT と比較し、重篤な血液毒性のリスクを低減できる可能性を示唆している。このことは、予定された治療の遂行をより確実にするものであり、治療成績向上に結び付くと考えられる。

今回の研究結果では、SSPT 群は IMRT 群と比較して、Bowel bag の V_{40Gy} に有意差は認めなかった。また、腸管毒性のリスクを評価する Bowel bag の gEUD と NTCP の指標では統計学的に有意差が認められたものの、その差は極めて小さかった (Table. 10)。Marnitz らは20名の婦人科腫瘍に対する全骨盤照射において、IMRT、Helical Tomotherapy、VMAT および強度変調陽子線治療 (Intensity Modulated Proton Therapy: IMPT) の治療計画を比較し、IMPT を用いた3門照射

を行うことで、腸管への線量を低減できることを示している⁵²。この結果の違いは、Marnitz らは IMPT を用いたのに対し、本研究では、SF0 を用いたことによる可能性がある。SF0 では照射門ごとに均一な線量分布を形成するようにスポット配置を最適化しているのに対し、IMPT は全門で均一な線量分布を形成するようにスポット配置を最適化する方法 (Multi Field optimization: MF0) を用いることによって実現され、SF0 よりもターゲットへの線量集中度を高め、正常組織への線量を低減することができる方法として期待されている⁵³⁻⁵⁶。本研究で行った SF0 と近年開発されてきた MF0 の違いを示す (Fig. 25)。

MF0 を用いた IMPT は、SF0 以上に飛程の不確かさやセットアップの不確かさに敏感であるため、SF0 よりも治療計画のロバスト性の低下が懸念されている^{57,58}。近年、IMPT のロバスト性を高めるための最適化計算手法の検討がすすめられている。今後、IMPT を用いることで重篤な腸管毒性のリスクを低減できるかどうかについて、IMPT におけるロバスト性の評価を含め、更なる検討が必要であると考えられる。

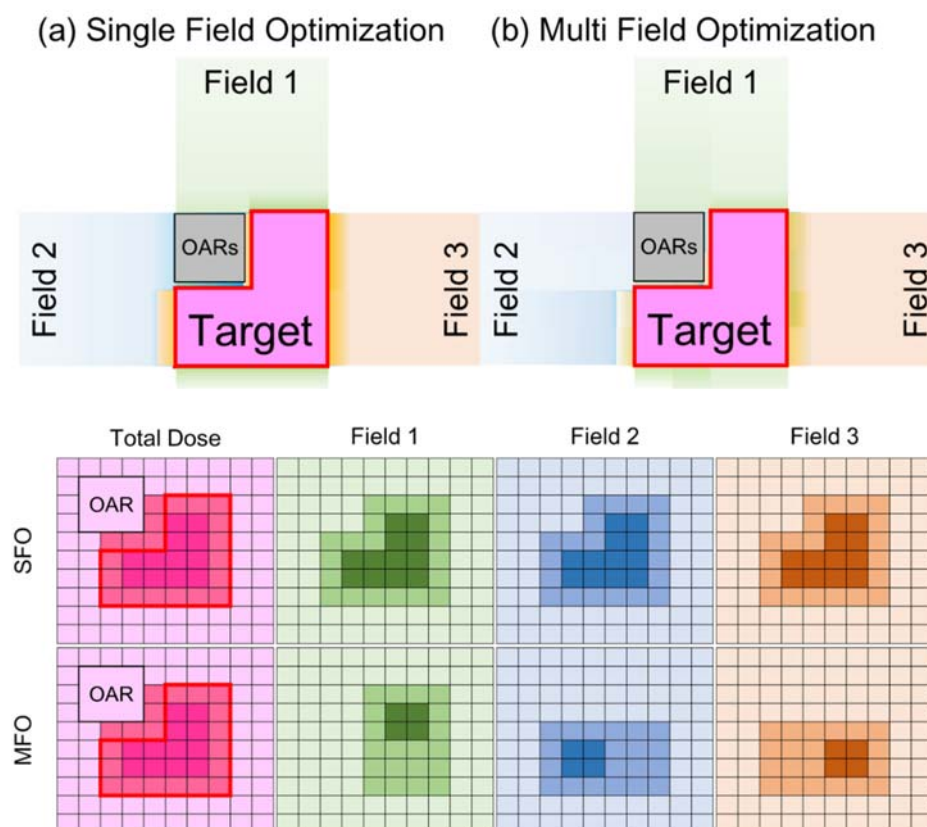


Fig. 25 最適化計算方法の違いによる線量分布形成の違いを示す概念図

模式的な体系における最適化計算方法の違いを概念的に示す。Single Field Optimization (SF0) (a)はターゲットに対して各 Field で均一になるように線量分布を形成するように最適化計算が行われる。一方、Multi Field Optimization (MF0) (b)はターゲットに対して各 Field は不均一な線量分布を形成するが、ターゲットに対しては全 Field を合算することにより均一な線量分布を形成するように最適化計算が行われる。

7. 総括および結論

7.1 本研究から得られた新知見

婦人科腫瘍の術後全骨盤照射において、スポットスキヤニング陽子線治療における治療計画から LKB-NTCP モデルを用いて血液毒性と腸管毒性のリスクの評価を行った。スポットスキヤニング陽子線治療は、IMRT と比較してターゲットへの線量を落とさずに、骨髄の線量を統計学的に有意に低減できることが明らかとなった。さらに、LKB-NTCP モデルを用いて 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示された。一方、腸管毒性のリスク評価では、Bowel bag の線量評価点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。

7.2 新知見の意義

新しい技術を用いた治療法を実際に行う際には、従来の治療法と比較して治療効果の向上や有害事象の低減といったメリットが期待されることが必要である。本研究では、IMRT 群と SSPT 群の治療計画を比較することにより、婦人科腫瘍に対する術後全骨盤照射において、スポットスキヤニング陽子線照射法による全骨盤照射が、IMRT と比較して重篤な血液毒性のリスクを低減しうることが示唆された。このことは、実際に術後全骨盤照射の適応患者に対して、全骨盤照射を陽子線で行う理論的な根拠となりうる。

7.3 今後どのような研究が展開されうるか

7.3.1 血液毒性のリスク評価に関する研究

本研究では、骨髄を骨盤骨全体として血液毒性の評価に用いたが、骨盤骨全体について造血能を有する骨髄ととらえることは、血液毒性を評価するうえで十分でない可能性がある。Dinges らは、細胞増殖能のマーカーとして ^{18}F -fluorothymidine positron emission tomography (FLT-PET) による骨盤骨の造血機能を有する骨髄を抽出し、陽子線治療と IMRT の比較を行っている²⁴。今後、PET や MRI などの機能画像と fusion して造血機能に焦点を当てて血液毒性のリスクを評価する研究が展開されうる。

7.3.2 腸管毒性のリスク評価に関する研究

今回、SSPT は IMRT と比較し、Bowel bag の gEUD および腸管毒性のリスクを示す NTCP 値は低減していたが、その差は極めてわずかであり、また、Bowel bag の V_{40Gy} は、統計学的有意差は認めなかった。今回、前後方向らの SF0 を用いた陽子線治療計画を行ったが、多方向からの MF0 を用いた IMPT による治療計画を行うことで、腸管線量を低減できる可能性があると考えられる。しかし、MF0 を用いた IMPT は SF0 以上に飛程の不確かさやセットアップの不確かさに敏感であるため、SF0 よりもロバスト性の低下が問題とされている^{57, 58}。近年、これらの不確かさを考慮するために、worst-case optimization や multi-criteria optimization などのロバスト最適化という最低化手法が提案されてきている⁵⁹⁻⁶²。今後、最新のロバスト最適化手法を用いた MF0 による IMPT で治療計画を作成した場合における腸管毒性のリスクを評価する研究が展開されうる。

7.3.3 CBCT に関する研究

本研究では、照射日ごとの腸管の内容物の変化による腸管の解剖学的な変化に由来する不確かさについて評価するために、Bowel bag の CT 値を内容物の平均的な CT 値で置き換えた治療計画(HU Plan)を作成し、ロバスト解析を行ったが、治療期間中に複数の CT が撮影されておらず、腸管内のガスや解剖学的な変化に由来する治療期間中の不確かさについて十分な検討が行えていない²⁸。本学のスポットスキャン陽子線治療装置には、2 対の X 線撮像装置(Flat Panel Detector: FPD)があり、ガントリーを回転することにより、Cone-Beam Computed Tomography (CBCT)を撮像することができる(Fig. 26)。これにより、治療期間中の患者の体内の状態を把握することができ、治療中の腸管などの変化について評価をする研究に関する研究が展開されうる。

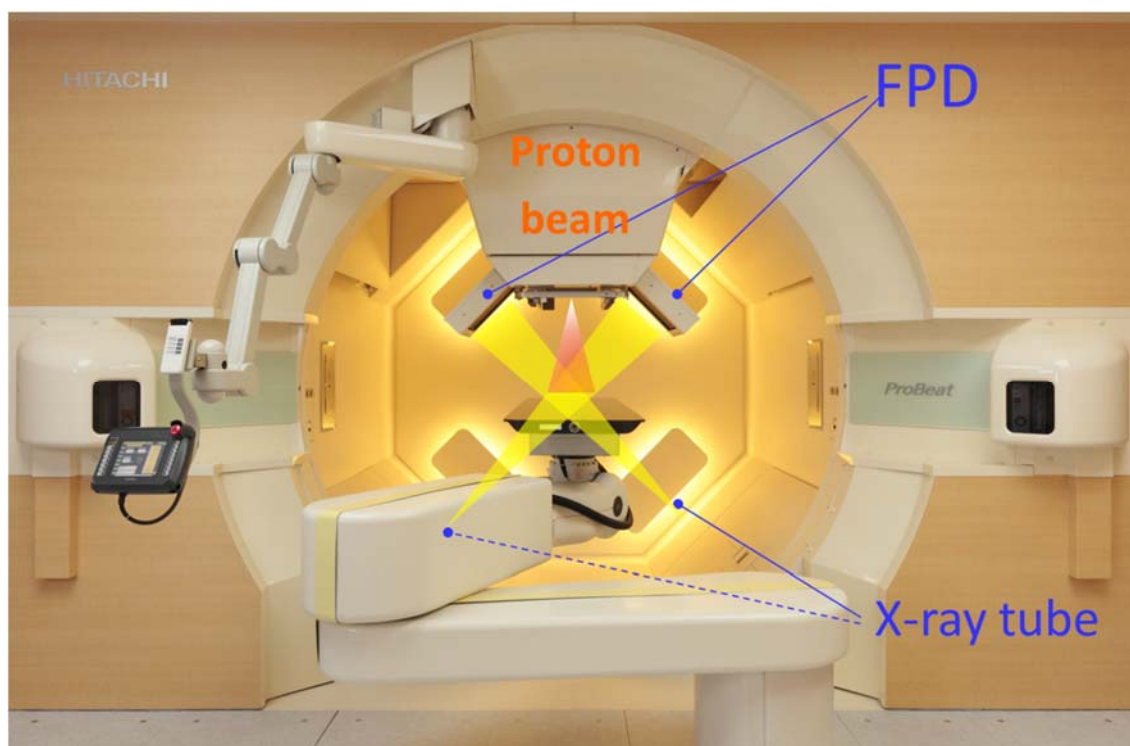


Fig. 26 北海道大学病院陽子線治療センターの装置概要

スポットスキニング照射法を採用した陽子線照射装置で 2 対の X 線撮像装置をもちいてガントリを回転させることにより CBCT を撮像することができる。

7.3.4 子宮頸癌根治照射における陽子線の検討

子宮頸癌の根治治療として、手術とともに外照射による全骨盤照射と RALS による根治照射が確立している。本研究では、術後の術後照射を想定したが、子宮頸癌の根治照射における陽子線治療の検討がなされうる。根治照射の場合、子宮および腫瘍が存在するため、治療期間中に腫瘍が縮小した場合、子宮の形状や位置の変化が予想され、それらをどのように捉え、治療計画に反映させるのかといった研究が展開されうる。また、RALS と併用する際に至適線量の検討や陽子線治療が RALS の代替となりうるのか否かという研究が展開されうる。

7.3.5 婦人科腫瘍以外の部位での検討

本研究では婦人科腫瘍の術後全骨盤照射の適応症例を対象に検討を行った。これまで、LKB-NTCP モデルを用いて有害事象のリスクを予測することは、頭頸部腫瘍、食道癌や肝細胞癌などでも行われている³²⁻³⁶。このように、婦人科腫瘍以外の部位での研究が展開されうると考えられる。

7.4 今後の課題

本研究では、患者ごとの照射角度の違いが結果にもたらす影響を避けるために前後対向の2門照射で検討を行った。Linらは、後方斜めからの照射方法を選択し²¹、Marnitzらは、3門照射(前方斜めからの2門と後方1門)での研究を行っている¹⁹。腸管毒性のリスクを低減するためには、Bowel bagの線量評価点(V_{40Gy})に対する線量を低減する必要がある。回転ガントリーの自由度を活かした照射角度の検討することが今後の課題として挙げられる。

本研究では、スポットスキヤニング陽子線照射法を用いた婦人科腫瘍に対する全骨盤照射の検討を行った。現在、婦人科腫瘍に対する術後全骨盤照射の適応患者に対してスポットスキヤニング陽子線治療は行っていない。スポットスキヤニング陽子線治療による全骨盤照射を患者に行うためには、プロトコルを作成し、臨床試験として治療を行い、血液毒性や腸管毒性の程度を評価する必要がある。プロトコルを作成し、評価していくことが今後の課題として挙げられる。

8. 謝辞

本研究は著者が北海道大学大学院医学研究科博士課程在学中に北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 白土博樹教授の指導のもとに行ったものです。

本研究のデータ解析および論文作成にあたり、多大な助言をいただき、常日頃より熱心なご指導をいただきました、指導教員の北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 白土博樹教授をはじめ北海道大学大学院医学研究科放射線治療医学分野 清水伸一教授、北海道大学病院放射線治療科 木下留美子助教には、プロトコルの作成・研究方法・データの収集・解析から論文執筆に至るまで、懇切丁寧なご指導を賜り、深く感謝いたします。

本研究を開始するにあたり、北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 非常勤講師 小野寺俊輔先生（現 北海道がんセンター）、北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 寅松千枝助教（現 東京女子医科大学放射線腫瘍学講座）にご指導いただきました。この場をお借りして感謝の意を表します。

放射線治療計画を作成するにあたり、北海道大学病院放射線治療科 鈴木隆介特任助教、高尾聖心助教、宮本直樹助教、北海道大学工学研究院応用量子ビーム工学分野 松浦妙子准教授に技術的な指導をいただきました。

本研究の結果の一部を発表するにあたり、北海道大学大学院工学研究院応用量子ビーム工学分野 梅垣菊男教授、統計学的なご指導・ご支援を頂いた北海道大学大学院医学研究科臨床統計学分野 伊藤陽一准教授、さまざまなご支援を頂いた北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 藤井祐介助教（現 日立製作所）、藤井孝明助教、平山嵩祐助教に心より感謝申し上げます。

社会人大学院生として、温かく見守って頂きました北海道大学病院放射線部技師長 藤田勝久様、北海道大学病院放射線部前技師長 荒井博史様（現 北海道科学大学）、北海道大学病院陽子線治療センター診療放射線技師 松尾勇斗様をはじめ放射線部の皆様に感謝致します。

最後に、本論文を作成するにあたり、ご指導・ご協力頂いたすべての皆様に、重ねてお礼申し上げます。

9. 引用文献

- 1 厚生労働省．統計情報・白書（平成 27 年人口動態統計の年間推計）
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suikei15/index.html>, [accessed 2016.2.26], <<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suikei15/index.html>>（
- 2 Cancer Registry and Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan.
- 3 International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU Report 50. Washington, DC: ICRU; 1993.
- 4 International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62. . Washington, DC: ICRU; 1993.
- 5 日本婦人科腫瘍学会編：子宮頸癌治療ガイドライン 2011 年版，東京，金原出版，2011.
- 6 日本婦人科腫瘍学会編：子宮体癌治療ガイドライン 2013 年版，東京，金原出版，2013.
- 7 Mell, L. K., Kochanski, J. D., Roeske, J. C., Haslam, J. J., Mehta, N., Yamada, S. D., Hurteau, J. A., Collins, Y. C., Lengyel, E. & Mundt, A. J. Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **66**, 1356-1365 (2006).
- 8 *Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.0 (CTCAE)*, http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40/; 2009, [accessed 2015.09.16]
- 9 Cox, J. D., Stetz, J. & Pajak, T. F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **31**, 1341-1346 (1995).
- 10 Rose, P. G., Bundy, B. N., Watkins, E. B., Thigpen, J. T., Deppe, G., Maiman, M. A., Clarke-Pearson, D. L. & Insalaco, S. Concurrent Cisplatin-Based Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *N. Engl. J. Med.* **340**, 1144-1153 (1999).
- 11 Roeske, J. C., Bonta, D., Mell, L. K., Lujan, A. E. & Mundt, A. J. A dosimetric analysis of acute gastrointestinal toxicity in women receiving intensity-modulated whole-pelvic radiation therapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* **69**, 201-207 (2003).
- 12 Wagner, A., Jhingran, A. & Gaffney, D. Intensity modulated radiotherapy in gynecologic cancers: hope, hype or hyperbole? *Gynecol. Oncol.* **130**, 229-236 (2013).
- 13 Roeske, J., Lujan, A. E., Rotmensch, J., Waggoner, S. E., Yamada, S. D. & Mundt, A. J. Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **48**, 1613-1621 (2000).
- 14 Mundt, A. J., Mell, L. K. & Roeske, J. C. Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **56**, 1354-1360 (2003).
- 15 International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy. ICRU Report 78. Washington, DC: ICRU; 2007.
- 16 *Particle Therapy Co-Operative Group*, <http://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation> [accessed 2016.09.12]
- 17 Paganetti, H. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *Phys. Med. Biol.* **57**, R99-117 (2012).
- 18 Zhu, X. R., Poenisch, F., Song, X., Johnson, J. L., Ciangaru, G., Taylor, M. B., Lii, M., Martin, C., Arjomandy, B., Lee, A. K., Choi, S., Nguyen, Q. N., Gillin, M. T. & Sahoo,

- N. Patient-specific quality assurance for prostate cancer patients receiving spot scanning proton therapy using single-field uniform dose. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **81**, 552-559 (2011).
- 19 Park, P. C., Zhu, X. R., Lee, A. K., Sahoo, N., Melancon, A. D., Zhang, L. & Dong, L. A beam-specific planning target volume (PTV) design for proton therapy to account for setup and range uncertainties. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **82**, e329-336 (2012).
- 20 Smith, A., Gillin, M., Bues, M., Zhu, X. R., Suzuki, K., Mohan, R., Woo, S., Lee, A., Komaki, R., Cox, J., Hiramoto, K., Akiyama, H., Ishida, T., Sasaki, T. & Matsuda, K. The M. D. Anderson proton therapy system. *Med. Phys.* **36**, 4068 (2009).
- 21 Lin, L. L., Kirk, M., Scholey, J., Taku, N., Kiely, J. B., White, B. & Both, S. Initial Report of Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Posthysterectomy Patients With Gynecologic Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **95**, 181-189 (2015).
- 22 Song, W. Y., Huh, S. N., White, G., Nichols, R. C., Watkins, W. T., Mundt, A. J. & Mell, L. K. Dosimetric comparison study between intensity modulated radiation therapy and three-dimensional conformal proton therapy for pelvic bone marrow sparing in the treatment of cervical cancer. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* **11** (2010).
- 23 Hashimoto, S., Shibamoto, Y., Iwata, H., Ogino, H., Shibata, H., Toshito, T., Sugie, C. & Mizoe, J. E. Whole-pelvic radiotherapy with spot-scanning proton beams for uterine cervical cancer: a planning study. *J. Radiat. Res.* (2016).
- 24 Dinges, E., Felderman, N., McGuire, S., Gross, B., Bhatia, S., Mott, S., Buatti, J. & Wang, D. Bone marrow sparing in intensity modulated proton therapy for cervical cancer: Efficacy and robustness under range and setup uncertainties. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* **115**, 373-378 (2015).
- 25 Feuvret, L., Noel, G., Mazon, J. J. & Bey, P. Conformity index: a review. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **64**, 333-342 (2006).
- 26 Niemierko, A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med. Phys.* **24**, 103-110 (1997).
- 27 Niemierko, A. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD). *Med. Phys.* **26**, 1100 (Abstract) (1999).
- 28 Blanco Kiely, J. P. & White, B. M. Robust Proton Pencil Beam Scanning Treatment Planning for Rectal Cancer Radiation Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **95**, 208-215 (2016).
- 29 Lyman, J. T. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat. Res.* **8**, S13-19 (1985).
- 30 Kutcher, G. J. & Burman, C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **16**, 1623-1630 (1989).
- 31 Kutcher, G. J., Burman, C., Brewster, L., Goitein, M. & Mohan, R. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **21**, 137-146 (1991).
- 32 Jakobi, A., Bandurska-Luque, A., Stutzer, K., Haase, R., Lock, S., Wack, L. J., Monnich, D., Thorwarth, D., Perez, D., Luhr, A., Zips, D., Krause, M., Baumann, M., Perrin, R. & Richter, C. Identification of Patient Benefit From Proton Therapy for Advanced Head and Neck Cancer Patients Based on Individual and Subgroup Normal Tissue Complication Probability Analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **92**, 1165-1174 (2015).
- 33 Jakobi, A., Luhr, A., Stutzer, K., Bandurska-Luque, A., Lock, S., Krause, M., Baumann, M., Perrin, R. & Richter, C. Increase in Tumor Control and Normal Tissue Complication Probabilities in Advanced Head-and-Neck Cancer for Dose-Escalated Intensity-Modulated Photon and Proton Therapy. *Front. Oncol.* **5**, 256, doi:10.3389/fonc.2015.00256 (2015).
- 34 Jakobi, A., Stutzer, K., Bandurska-Luque, A., Lock, S., Haase, R., Wack, L. J.,

- Monnich, D., Thorwarth, D., Perez, D., Luhr, A., Zips, D., Krause, M., Baumann, M., Perrin, R. & Richter, C. NTCP reduction for advanced head and neck cancer patients using proton therapy for complete or sequential boost treatment versus photon therapy. *Acta. Oncol.* **54**, 1658-1664, doi:10.3109/0284186X.2015.1071920 (2015).
- 35 Makishima, H., Ishikawa, H., Terunuma, T., Hashimoto, T., Yamanashi, K., Sekiguchi, T., Mizumoto, M., Okumura, T., Sakae, T. & Sakurai, H. Comparison of adverse effects of proton and X-ray chemoradiotherapy for esophageal cancer using an adaptive dose-volume histogram analysis. *J. Radiat. Res.* **56**, 568-576 (2015).
- 36 Toramatsu, C., Katoh, N., Shimizu, S., Nihongi, H., Matsuura, T., Takao, S., Miyamoto, N., Suzuki, R., Sutherland, K., Kinoshita, R., Onimaru, R., Ishikawa, M., Umegaki, K. & Shirato, H. What is the appropriate size criterion for proton radiotherapy for hepatocellular carcinoma? A dosimetric comparison of spot-scanning proton therapy versus intensity-modulated radiation therapy. *Radiation Oncology* **8**, 48 (2013).
- 37 Albuquerque, K., Giangreco, D., Morrison, C., Siddiqui, M., Sinacore, J., Potkul, R. & Roeske, J. Radiation-related predictors of hematologic toxicity after concurrent chemoradiation for cervical cancer and implications for bone marrow-sparing pelvic IMRT. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **79**, 1043-1047 (2011).
- 38 Bazan, J. G., Luxton, G., Mok, E. C., Koong, A. C. & Chang, D. T. Normal tissue complication probability modeling of acute hematologic toxicity in patients treated with intensity-modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **84**, 700-706 (2012).
- 39 Bazan, J. G., Luxton, G., Kozak, M. M., Anderson, E. M., Hancock, S. L., Kapp, D. S., Kidd, E. A., Koong, A. C. & Chang, D. T. Impact of chemotherapy on normal tissue complication probability models of acute hematologic toxicity in patients receiving pelvic intensity modulated radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **87**, 983-991 (2013).
- 40 Khosla, D., Patel, F. D., Shukla, A. K., Rai, B., Oinam, A. S. & Sharma, S. C. Dosimetric evaluation and clinical outcome in post-operative patients of carcinoma vulva treated with intensity-modulated radiotherapy. *Indian. J. Cancer.* **52**, 670-675 (2015).
- 41 Small, W., Jr., Mell, L. K., Anderson, P., Creutzberg, C., De Los Santos, J., Gaffney, D., Jhingran, A., Portelance, L., Schefter, T., Iyer, R., Varia, M., Winter, K. & Mundt, A. J. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **71**, 428-434 (2008).
- 42 Gay, H. A., Barthold, H. J., O'Meara, E., Bosch, W. R., El Naqa, I., Al-Lozi, R., Rosenthal, S. A., Lawton, C., Lee, W. R., Sandler, H., Zietman, A., Myerson, R., Dawson, L. A., Willett, C., Kachnic, L. A., Jhingran, A., Portelance, L., Ryu, J., Small, W., Jr., Gaffney, D., Viswanathan, A. N. & Michalski, J. M. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **83**, e353-362 (2012).
- 43 *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0921*, <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0921/>, [accessed 2015.11.11].
- 44 Dobler, B., Koelbl, O., Bogner, L. & Pohl, F. Direct machine parameter optimization for intensity modulated radiation therapy (IMRT) of oropharyngeal cancer – a planning study. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* **10** (2009).
- 45 Umezawa, M., Fujimoto, R., Umekawa, T., Fujii, Y., Takayanagi, T., Ebina, F., Aoki, T., Nagamine, Y., Matsuda, K., Hiramoto, K., Matsuura, T., Miyamoto, N., Nihongi, H., Umegaki, K. & Shirato, H. Development of the compact proton beam therapy system dedicated to spot scanning with real-time tumor-tracking technology. *AIP Conf. Proc.* **1525**, 360-363 (2013).
- 46 Sio, T. T., Merrell, K. W., Beltran, C. J., Ashman, J. B., Hoeft, K. A., Miller, R. C.,

- Whitaker, T. J., Wurgler, S. K. & Tryggestad, E. J. Spot-scanned pancreatic stereotactic body proton therapy: A dosimetric feasibility and robustness study. *Phys. Med.* **32**, 331-342, doi:10.1016/j.ejmp.2015.12.009 (2016).
- 47 Luxton, G., Keall, P. J. & King, C. R. A new formula for normal tissue complication probability (NTCP) as a function of equivalent uniform dose (EUD). *Phys. Med. Biol.* **53**, 23-36 (2008).
- 48 Morris, M., Eifel, P. J., Lu, J., Grigsby, P. W., Levenback, C., Stevens, R. E., Rotman, M., Gershenson, D. M. & Mutch, D. G. Pelvic Radiation with Concurrent Chemotherapy Compared with Pelvic and Para-Aortic Radiation for High-Risk Cervical Cancer. *N. Engl. J. Med.* **340**, 1137-1143 (1999).
- 49 Eifel, P. J., Winter, K., Morris, M., Levenback, C., Grigsby, P. W., Cooper, J., Rotman, M., Gershenson, D. & Mutch, D. G. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J. Clin. Oncol.* **22**, 872-880 (2004).
- 50 Tseng, C.-J., Chang, C.-T., Lai, C.-H., Soong, Y.-K., Hong, J.-H., Tang, S. G. & Hsueh, S. A Randomized Trial of Concurrent Chemoradiotherapy versus Radiotherapy in Advanced Carcinoma of the Uterine Cervix. *Gynecol. Oncol.* **66**, 52-58 (1997).
- 51 Brixey, C. J., Roeske, J. C., Lujan, A. E., Yamada, S. D., Rotmensch, J. & Mundt, A. J. Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **54**, 1388-1396 (2002).
- 52 Marnitz, S., Wlodarczyk, W., Neumann, O., Koehler, C., Weihrauch, M., Budach, V. & Cozzi, L. Which technique for radiation is most beneficial for patients with locally advanced cervical cancer? Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon treatment, helical tomotherapy and volumetric arc therapy for primary radiation - an intraindividual comparison. *Radiation Oncology* **10**, 91 (2015).
- 53 Lomax, A. Intensity modulation methods for proton radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* **44**, 185-205 (1999).
- 54 Sio, T. T., Lin, H.-K., Shi, Q., Gunn, G. B., Cleeland, C. S., Lee, J. J., Hernandez, M., Blanchard, P., Thaker, N. G., Phan, J., Rosenthal, D. I., Garden, A. S., Morrison, W. H., Fuller, C. D., Mendoza, T. R., Mohan, R., Wang, X. S. & Frank, S. J. Intensity-Modulated Proton Therapy (IMPT) versus Intensity-Modulated Photon Radiotherapy (IMRT) for Oropharyngeal Cancer: First Comparative Results of Patient-Reported Outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (2016).
- 55 Lomax, A. J., Boehringer, T., Coray, A., Egger, E., Goitein, G., Grossmann, M., Juelke, P., Lin, S., Pedroni, E., Rohrer, B., Roser, W., Rossi, B., Siegenthaler, B., Stadelmann, O., Stauble, H., Vetter, C. & Wisser, L. Intensity modulated proton therapy: A clinical example. *Med. Phys.* **28**, 317 (2001).
- 56 Zhu, X. R., Sahoo, N., Zhang, X., Robertson, D., Li, H., Choi, S., Lee, A. K. & Gillin, M. T. Intensity modulated proton therapy treatment planning using single-field optimization: The impact of monitor unit constraints on plan quality. *Med. Phys.* **37**, 1210 (2010).
- 57 Lomax, A. J. Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 1: the potential effects of calculational uncertainties. *Phys. Med. Biol.* **53**, 1027-1042 (2008).
- 58 Lomax, A. J. Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 2: the potential effects of inter-fraction and inter-field motions. *Phys. Med. Biol.* **53**, 1043-1056 (2008).
- 59 Liu, W., Zhang, X., Li, Y. & Mohan, R. Robust optimization of intensity modulated proton therapy. *Med. Phys.* **39**, 1079-1091 (2012).
- 60 Fredriksson, A. A characterization of robust radiation therapy treatment planning methods-from expected value to worst case optimization. *Med. Phys.* **39**, 5169-5181 (2012).

- 61 Chen, W., Unkelbach, J., Trofimov, A., Madden, T., Kooy, H., Bortfeld, T. & Craft, D. Including robustness in multi-criteria optimization for intensity-modulated proton therapy. *Phys. Med. Biol.* **57**, 591-608 (2012).
- 62 van der Voort, S., van de Water, S., Perko, Z., Heijmen, B., Lathouwers, D. & Hoogeman, M. Robustness Recipes for Minimax Robust Optimization in Intensity Modulated Proton Therapy for Oropharyngeal Cancer Patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **95**, 163-170 (2016).