HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	上咽頭癌に対する強度変調放射線治療の局所制御率向上に向けた研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	西川, 由記子
Description	配架番号：2420
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13255号
Issue Date	2018-06-29
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71246
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yukiko_Nishikawa_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　西川　由記子

学 位 論 文 題 名

上咽頭癌に対する強度変調放射線治療の局所制御率向上に向けた研究
(Studies for improving local control rate of nasopharyngeal carcinoma by intensity-modulated radiation therapy)

第一の研究

【背景と目的】

強度変調放射線治療 Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) は照射野辺縁の線量勾配が急であり、セットアップエラーによる線量低下の程度は大きいと考えられる。腫瘍が脳幹部に近い場合、脳幹の耐容線量を遵守するため脳幹側のマージンを通常よりも狭めるが、狭小化が線量低下に及ぼす影響や腫瘍再発との関連についてはこれまで検討されていない。この研究では、上咽頭癌症例において腫瘍と脳幹との距離が照射線量や局所再発に及ぼす影響を検討した。

【対象と方法】

2009 年 11 月から 2014 年 10 月までに当施設で上咽頭癌へ IMRT を行った 19 例を対象とした。治療計画上で原発腫瘍（GTV）と脳幹の最小距離（Brain stem-Tumor Distance : BTD）を計測し、Dose volume histogram（DVH）解析から GTV の最低線量（$D_{min_}GTV$）を求めた。GTV に 2 mm マージンを全方向性につけた GTV_{2mm} の Region of interest (ROI)を作成し，その最低線量（$D_{min_}GTV_{2mm}$）、GTV と GTV_{2mm} の最低線量の差（Discrepancy）を求めた。BTD が 10 mm 以上（BTD ≥ 10 mm）あるいは 10 mm 未満（BTD < 10 mm）の 2 グループに分けて解析を行った。また、再発腫瘍/残存腫瘍の ROI を作成し、GTV_{rec}/$GTV_{residual}$ とし、GTV に対して全方向に 2 mm 広げた体積を GTV_{rec2mm}/$GTV_{residual2mm}$ とした。統計学的手法として Wilcoxon 順位和検定を用いた。

【結果】

放射線治療の処方線量は 66 Gy/33 回が 1 名、その他は 70 Gy/35 回だった。計画標的体積 Planning target volume (PTV) の 95%以上の体積に 70 Gy が投与されるように線量指示が行われていた。脳幹線量は最大線量が 60 Gy を超えないように規制されていた。

BTD は中央値 13.0 mm (範囲 0–21.0)、BTD ≥ 10 mm は 12 例、BTD < 10 mm は 7 例だった。$D_{min_}GTV$ と $D_{min_}GTV_{2mm}$ はそれぞれ 69.9 Gy (55.9–71.4)、62.2 Gy (50.2–70.8)、Discrepancy は 5.5 Gy (0–11.1)だった。BTD ≥ 10 mm、BTD < 10 mm で分けて解析すると、BTD はそれぞれ 17.5 mm (12.0–21.0)、3.0 mm (0–9.0)（p = 0.0004）、$D_{min_}GTV$ は 70.2 Gy (65.8–71.4)、63.5 Gy (55.9–69.9)（p = 0.0004）、$D_{min_}GTV_{2mm}$ は 68.2 Gy (59.8–70.8)、54.7 Gy (50.2–61.7)（p = 0.0003）だった。また、Discrepancy は 2.1 mm(0–10.8)、8.2 mm (5.5–11.1)（p = 0.0206）だった。再発/残存両症例は BTD < 10 mm グループに含まれていた。再発腫瘍の D_{min_rec} は 72 Gy、$D_{min_}GTV_{rec2mm}$ は 71.8 Gy だった。残存腫瘍の $D_{min_}GTV_{residual}$ は 67 Gy、$D_{min_}GTV_{residual2mm}$ は 59.1 Gy だった。

【考察】

セットアップエラーで GTV 線量が低下すること、その影響は GTV が脳幹部に近接した場合大きいことが示された。しかし、再発/腫瘍残存症例で線量が特別低いわけではなく、線量低下が局所制御に及ぼす影響については実際の治療成績を考慮した慎重な評価が必要である。

第二の研究

【背景と目的】

照射野内再発の原因として放射線抵抗性を有する腫瘍細胞への投与線量不足が考えられる。腫瘍内の放射線感受性は不均一と考えられ、腫瘍体積に一律に高線量を投与せず、放射線感受性が低い領域に高線量を限局させること（dose escalation）で、正常臓器の有害事象を増加させることなく高線量が投与でき、腫瘍細胞の抵抗性解除が期待される。この研究では上咽頭癌の局所再発と[^{18}F]fluoromisonidazole (FMISO)集積について FMISO-PET を用いて検討した。

【対象と方法】

2008 年 4 月から 2014 年 12 月までに当施設で根治的に IMRT を施行された上咽頭癌 21 例を対象とした。治療計画 GTV の各ボクセル内 FMISO 集積の腫瘍−筋肉比 Tumor-to-muscle ratio (TMR)を求めた。ボクセルを再発腫瘍体積内に含まれるかどうかで再発/非再発グループに分けた。統計学的手法として 2 グループ間の差の検定に Wilcoxon の順位和検定を用いた。FMISO 集積が再発に及ぼす影響を再発例のみ/全症例に分けてロジスティック回帰分析で予測した。有意水準を P = 0.05 とした。

【結果】

TMR 最大値は再発グループで平均値 1.86 (標準誤差 0.169)、非再発グループで 1.94 (0.181)だった（P = 0.776）。TMR 平均値（標準誤差）は再発腫瘍体積内に含まれるボクセルで 1.01（0.0023）、含まれないボクセルで 0.916（0.0006）だった（P < 0.0001）。

ロジスティク回帰分析を行うと、再発例ではオッズ比が 5.18（95％信頼区間 4.87–5.51）であり、再発率が 50％となる TMR 値は 1.88（95％信頼区間 1.85–1.92）、30％となる TMR 値は 1.37（95%信頼区間 1.36–1.39）と予測された。曲線下面積 Area under the curve (AUC)は 0.613 だった。全症例ではオッズ比が 3.34（95%信頼区間 3.17–3.52）、30％の確率で局所再発が起こると予測される TMR 値は 2.42（95%信頼区間 2.36–2.49）、AUC は 0.591 だった。

【考察】

局所再発部位に含まれるボクセルでは他のボクセルと比べて TMR 平均値が有意に高く、FMISO 集積が増えるに従い局所再発のリスクが高くなることが示唆されたが、その予測能は低く、IMRT を利用した低酸素領域への dose escalation に応用することは現時点では難しいと考えられた。低酸素トレーサーである FMISO を用いた PET 画像の再発予測能は dose escalation には不十分であったが、再発領域では FMISO 集積の平均が他の領域よりも高く、腫瘍体積内低酸素の不均一さをより細かく描出することができれば、dose escalation のターゲット設定に役立つ可能性があると考えられた。