



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13255
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71248
Type	doctoral thesis
File Information	Yukiko_Nishikawa.pdf



学位論文

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)

2018 年 6 月

北海道大学

西川 由記子

学位論文

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)

2018 年 6 月

北海道大学

西川 由記子

発表論文目録および学会発表目録	1
緒言	2
略語集	4
1. 位置誤差（セットアップエラー）が線量に及ぼす影響	6
1.1. 緒言	6
1.2. 方法	7
1.2.1. 最低線量 $D_{\min}$	7
1.2.2. 再発/残存症例の最低線量 $D_{\min}$	7
1.2.3. 統計学的解析	8
1.3. 結果	8
1.3.1. 患者背景	8
1.3.2. 最低線量 $D_{\min}$	8
1.3.3. 再発/残存症例の最低線量 $D_{\min}$	10
1.4. 考察	12
2. FMISO 集積と再発	14
2.1. 緒言	14
2.2. 方法	15
2.2.1. 対象	15
2.2.2. 半導体 PET の概要	17
2.2.3. FMISO-PET とその他の画像検査	18
2.2.4. 放射線治療と化学療法	18
2.2.5. FMISO 腫瘍-筋肉比 Tumor-to-muscle ratio (TMR)	21
2.2.6. 原発腫瘍体積内の平均線量 D_{mean} と最低線量 $D_{\min}$	21
2.2.7. ボクセルレベルの画像解析	21
2.2.8. 統計学的解析	25
2.3. 結果	25
2.3.1. 代表的な症例の画像提示	25
2.3.2. $\text{TMR}_{\max}$	26
2.3.3. 平均線量 D_{mean} 、最低線量 $D_{\min}$	26
2.3.4. 再発症例における FMISO 集積と局所再発の関連性	27
2.3.5. 全症例における FMISO 集積と局所再発の関連性	28
2.4. 考察	30
2.4.1. FMISO 集積の最大値 $\text{TMR}_{\max}$ の再発予測能	30
2.4.2. ボクセル内 TMR と局所再発の関連	30
2.4.3. 局所再発予測手段としての低酸素イメージング	31
2.4.4. この研究の問題点	31

3.	考 察	33
1.	本研究全体から得られた新知見	33
2.	新知見の意義	33
3.	本研究で得られた新知見から今後どのような研究が展開されうるか	34
4.	今後の課題	34
4.	総括および結論	36
	謝 辞	37
	引用文献	38

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. Yukiko Nishikawa, Koichi Yasuda, Shozo Okamoto, Yoich M. Ito, Rikiya Onimaru, Toru Shiga, Kazuhiko Tsuchiya, Shiro Watanabe, Wataru Takeuchi, Yuji Kuge, Hao Peng, Nagara Tamaki, Hiroki Shirato (2017). Local relapse of nasopharyngeal cancer and Voxel-based analysis of FMISO uptake using PET with semiconductor detectors. *Radiat Oncol* 12, 148.

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Yukiko Nishikawa, Koichi Yasuda, Kazuhiko Tsuchiya, Rikiya Onimaru, Ryusuke Suzuki, Yae Harada, Keiichi Harada, Norio Katoh, Kentaro Nishioka, Hiroki Shirato.
Effect of set-up error on dose distribution of intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma close to the brain stem 5th International Congress of Radiation Research (ICRR), May 25–29, 2015, Kyoto
2. Yukiko Nishikawa, Koichi Yasuda, Shozo Okamoto, Yoich M. Ito, Takashi Mori, Rikiya Onimaru, Toru Shiga, Kazuhiko Tsuchiya, Shiro Watanabe, Wataru Takeuchi, Norio Katoh, Yuji Kuge, Nagara Tamaki, Hiroki Shirato.
The Voxel-based Analysis of FMISO-PET Image in Patients with Local Recurrence of Nasopharyngeal carcinoma 7th Annual meeting of American Society of Radiation Oncology, America October 18–21, 2015, San Antonio
3. Yukiko Nishikawa, Koichi Yasuda, Shozo Okamoto, Yoich M. Ito, Rikiya Onimaru, Toru Shiga, Kazuhiko Tsuchiya, Wataru Takeuchi, Yuji Kuge, Nagara Tamaki, Hiroki Shirato.
The Impact of [¹⁸F] FMISO Uptake on Local Recurrence in Nasopharyngeal Cancer The 3rd GI-CoRE Medical Science and Engineering Symposium May 3–4, 2016, Sapporo

緒言

放射線治療技術の進歩により高精度な治療が可能となっている。その一つである強度変調放射線治療 **Intensity-modulated radiation therapy (IMRT)** では照射野辺縁での線量低下が急峻であり、照射野内では照射される放射線量に強弱をつけることができる。これらの特徴により、照射野外では隣接する正常組織の線量を低くし、照射野内では腫瘍に近接する正常組織内の高線量域が減少可能となる。逆に考えると、照射野から少しでも外れると十分な線量が入らない可能性があることになる。治療時と治療計画用 CT 撮像時の患者の位置のずれをセットアップエラーという。セットアップエラーに伴い腫瘍も移動するため、エラーの大きさによっては腫瘍が低線量域に含まれ十分な治療効果を得られない可能性がある。通常、エラーを予測してある程度の余裕（マージン）をもたせて治療する照射部位（ターゲット）を決めているが、正常臓器に接した病変の場合には正常臓器の耐容線量以上の線量を投与できないため、マージンを狭めざるを得ず、わずかなエラーが重大な線量低下につながることも考えられる。

また、従来の放射線治療技術と比べると **IMRT** ではターゲット近傍に、より限局させて高線量を投与することができる。放射線治療後の局所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、線量増加により腫瘍制御率が高まることが期待される。低酸素細胞は放射線抵抗性の一因とされ、その腫瘍内分布は不均一であると考えられている。この低酸素細胞領域に限局して通常よりも高い線量を照射することで、周囲正常組織への有害事象を増やすことなくより高い腫瘍制御効果を得られる可能性がある。

以上より、**IMRT** の技術を臨床の場で十分に活用するためには、治療計画通りに放射線を照射するために治療の際の患者固定の再現性が保たれていること、および高線量域を限局させるために腫瘍内に局在する放射線抵抗性領域を同定することが必要であると考えられる。そこで、本研究では第一に、腫瘍と脳幹が近接してターゲット設定時に脳幹側にセットアップエラーを考慮したマージンをとれないことがある上咽頭癌症例を対象として、セットアップエラーが照射線量や局所再発に及ぼす影響について検討した。第二に、上咽頭癌症例を対象として、放射線抵抗性を有する低酸素領域を描出する低酸素イメージングの代表的な検査である [^{18}F]fluoromisonidazole-Positron emission tomography (**FMISO-PET**) 画像を用いて、放射線治療前の **FMISO** 集積の程度と局所再発との関連をボクセルレベルで解析し、**FMISO** が低酸素領域への線量増加の指標として必要十分であるかを検討した。

その結果、第一の研究ではセットアップエラーによりターゲットの線量が低下すること、その程度は腫瘍が脳幹に近接したケースで大きくなることが示されたが、再発/残存症例で特に線量が低下していると

はいえず、セットアップエラーによる線量低下が腫瘍の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と考えられた。

第二の研究では局所再発例の検討から再発領域は非再発領域に比べて FMISO 集積が高いことが示された。しかし、FMISO は腫瘍/バックグランド比が低いため、再発率が高い部位に高線量投与が必要との判断の根拠とするには集積が低く、IMRT を利用した低酸素領域への線量増加へ応用する際の指標とすることは難しいことが明らかとなった。

本研究により現在の IMRT の精度限界が局所再発に関与しているわけではないこと、低酸素領域に限局して高線量の照射を行う指標には FMISO よりも腫瘍/バックグランド比の高い低酸素イメージングの開発研究が望まれることが示された。

略語集

AUC	Area under the curve
BTD	Brain stem-Tumor Distance
CDDP	Cisplatin
CT	Computed tomography
CTV	Clinical target volume
D _{x%}	Dose delivered to x% of the target volume
D _{xcc}	Dose delivered to x cc of the target volume
D _{max}	Maximum dose
D _{mean}	Mean dose
D _{median}	Median dose
D _{min}	Minimum dose
DOI	Depth-of-interaction
DVH	Dose volume histogram
FDG	[¹⁸ F]fluorodeoxyglucose
FMISO	[¹⁸ F]fluoromisonidazole
FOV	Field of view
FP	Fluorouracil, Cisplatin
FWHM	Full width at half maximum
GTV	Gross tumor volume
IMRT	Intensity-modulated radiation therapy
MRI	Magnetic resonance imaging
OAR	Organ at risk
PET	Positron emission tomography
PTV	Planning target volume
ROC	Receiver operating curve

ROI	Region of interest
S-1	Tegafur/Gimeracil/Oteracil
SUV	Standardized uptake value
TMR	Tumor-to-muscle ratio
TPF	Docetaxel, Cisplatin, Fluorouracil
V_{xGy}	Volume receiving x Gy

1. 位置誤差(セットアップエラー)が線量に及ぼす影響

1.1. 緒言

放射線治療では正常組織に高線量が照射されることを防ぐため、処方線量に制限をかける。従来の三次元放射線治療技術では一つの照射野で投与できる線量は均一であるため、腫瘍が正常臓器に接している症例では正常臓器の耐用線量を超えないように腫瘍への線量も制限せざるを得ない。一方、強度変調放射線治療 **Intensity-modulated radiation therapy (IMRT)** では照射野内で線量の強度を変えることができる。急な線量勾配をつけることで、腫瘍内に限局させて高線量域を作成し、隣接する組織は低線量域にすることができる。この治療計画通りに照射するためには患者の位置固定精度が十分高いであることが重要である。患者の位置が治療計画とずれてしまうと、実際に照射される領域もずれる。放射線治療装置の台上に患者を固定する(セットアップ)時に、放射線治療計画時との位置の誤差(セットアップエラー)が発生する。IMRTでは照射野辺縁での線量勾配が急であり照射野内外の線量差が従来の三次元放射線治療よりも大きく、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。よって、再現性が担保されることがより重要である。

セットアップエラーが起きても標的体積に十分な線量が入るように、放射線治療計画ではある程度余裕をもたせた照射野を作成する。セットアップエラーを考慮したゆとりにあたる距離はセットマージンと呼ばれる。治療中に患者が安静を保てるかどうか、照射部位、固定装具使用の有無などを考慮してセットアップマージンは決められる。頭頸部領域は狭い範囲に多くの解剖学的構造物が分布する領域である。同領域に生じた腫瘍へ放射線治療を行う場合、腫瘍に高線量域を限局させ、隣接する正常構造への照射線量は低線量に留めることが要求される。例えば上咽頭癌では、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。そうすることによって脳幹への線量は抑えられるが、腫瘍に十分な線量を入れることができないことがある。

脳幹側マージンの狭小化による線量低下と腫瘍再発の関連についてはこれまで検討がされていない。そこで、この研究では、頭頸部癌の一つである上咽頭癌症例において、腫瘍と脳幹との距離の差異が照射線量や局所再発に及ぼす影響について検討した。

1.2. 方法

1.2.1. 最低線量 $D_{\min}$

2009 年 11 月から 2014 年 10 月の期間に当施設で上咽頭癌へ IMRT を行った 19 例を対象とした。治療計画装置で治療計画用 CT 画像の肉眼的腫瘍体積 Gross tumor volume (GTV) から脳幹までの最短距離を計測し、その値を脳幹－腫瘍距離 Brain stem-Tumor Distance (BTD) と定義した (Fig. 1.)。BTD が 10 mm 未満 ($BTD < 10 \text{ mm}$) と 10 mm 以上 ($BTD \geq 10 \text{ mm}$) の 2 グループに対象症例を分けた。以前の研究から当施設の頭頸部癌に対する IMRT ではセットアップエラーの 68 % が 2 mm 以内に含まれると推定されるため (安田耕一他, 2014)、この研究における適切なセットアップマージンを 2 mm とした。2 mm のセットアップエラーが生じた際の GTV 内線量を推定するため、GTV を全方向に 2 mm 広げた Region of interest (ROI) を作成し $GTV_{2\text{mm}}$ とした。線量－体積ヒストグラム Dose volume histogram (DVH) で GTV と $GTV_{2\text{mm}}$ の最低線量 $D_{\min}$ を計測し、それぞれを $D_{\min_GTV}$ 、 $D_{\min_GTV_{2\text{mm}}}$ とした。

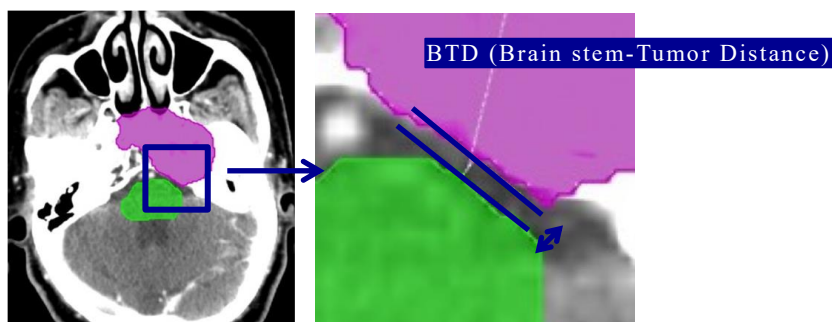


Fig. 1. BTD (Brain stem-Tumor Distance)

治療計画用 CT 画像で脳幹 (緑色) と GTV (Gross tumor volume) (ピンク色) の距離を計測し、BTD (Brain stem-Tumor Distance) とした。

1.2.2. 再発/残存症例の最低線量 $D_{\min}$

治療計画装置で治療計画用 CT 画像と再発/残存が診断された CT (Computed tomography) や MRI (Magnetic resonance imaging)、 ^{18}F fluorodeoxyglucose (FDG)-Positron emission tomography (PET) の画像を重ね合わせた。重ね合わせは骨や粘膜面などの解剖学的構造を指標として手動で行った。治療計画用 CT 画像上で再発/残存腫瘍の ROI を作成し、 $GTV_{\text{rec}}/GTV_{\text{residual}}$ とした。DVH を用いて $GTV_{\text{rec}}/GTV_{\text{residual}}$ の $D_{\min}$ を計測し、 $D_{\min_GTV_{\text{rec}}}/D_{\min_GTV_{\text{residual}}}$ とした。 $GTV_{\text{rec}}/GTV_{\text{residual}}$ を全方向に 2 mm 広げた ROI を $GTV_{\text{rec}2\text{mm}}/GTV_{\text{residual}2\text{mm}}$ とした。

1.2.3. 統計学的解析

解析は統計解析ソフトウェア R version 3.3.1 を用いて行った。
 $D_{\min_GTV}$ 、 $D_{\min_GTV_{2mm}}$ の $BTD < 10 \text{ mm}$ 、 $BTD \geq 10 \text{ mm}$ の 2 グループの差の検定に Wilcoxon の順位和検定を用いた。 BTD と $D_{\min_GTV}$ 、 $D_{\min_GTV_{2mm}}$ および $D_{\min_GTV}$ と $D_{\min_GTV_{2mm}}$ の差 (Discrepancy) の関係を調べるために相関分析を行った。有意水準を $P = 0.05$ とした。

1.3. 結果

1.3.1. 患者背景

対象症例の平均年齢、性別および TNM 分類を Table. 1 に示す。処方線量は 66 Gy/33 回が 1 名、その他 18 人は 70 Gy/35 回であった。計画標的体積 Planning target volume (PTV) の 95% 以上の体積にそれぞれ 66 Gy、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。

Table. 1 対象症例の平均年齢、性別および TNM 分類

年齢 (歳) (平均値 [標準偏差])	性別 (男/女) (人) (n = 19)	TNM 分類 (第 7 版) (人)					
		T		N		M	
60.3 [11.9]	15/4	T1	6	N0	6	M0	19
		T2	2	N1	6		
		T3	6	N2	5		
		T4	5	N3b	2		

1.3.2. 最低線量 $D_{\min}$

BTD と最低線量を Table. 2 に示す。 BTD は中央値 13.0 mm (範囲 0–21.0 mm)、 $BTD \geq 10 \text{ mm}$ は 12 例、 $BTD < 10 \text{ mm}$ は 7 例であった。 $D_{\min_GTV}$ と $D_{\min_GTV_{2mm}}$ はそれぞれ 69.9 Gy (55.9–71.4 Gy)、62.2 Gy (50.2–70.8 Gy)、Discrepancy は 5.5 Gy (0–11.1 Gy) だった。 $BTD \geq 10 \text{ mm}$ 、 $BTD < 10 \text{ mm}$ の 2 グループに分けて解析すると、 BTD はそれぞれ 17.5 mm (12.0–21.0 mm) と 3.0 mm (0–9.0 mm) ($p = 0.0004$)、 $D_{\min_GTV}$ は 70.2 Gy (65.8–71.4 Gy) と 63.5 Gy (55.9–69.9 Gy) ($p = 0.0004$)、 $D_{\min_GTV_{2mm}}$ は 68.2 Gy (59.8–70.8 Gy) と 54.7 Gy (50.2–61.7 Gy) ($p = 0.0003$) であった。また、Discrepancy は 2.1 Gy (0–10.8 Gy) と 8.2 Gy (5.5–11.1 Gy) ($p = 0.0206$) だった。

Table. 2 BTD と GTV、GTV2mm、およびその差

	全ての症例 (n = 19)	BTD ≥ 10 mm グループ (n = 12)	BTD < 10 mm グループ (n = 7)
	中央値 (範囲)	中央値 (範囲)	中央値 (範囲)
BTD (mm)	13.0 (0–21.0)	17.5 (12.0–21.0)	3.0 (0–9.0)
D _{min} _GTV (Gy)	69.9 (55.9–71.4)	70.2 (65.8–71.4)	63.5 (55.9–69.9)
D _{min} _GTV _{2mm} (Gy)	62.2 (50.2–70.8)	68.2 (59.8–70.8)	54.7 (50.2–61.7)
D _{min} _GTV と D _{min} _GTV _{2mm} の差 (Gy)	5.5 (0–11.1)	2.1 (0–10.8)	8.2 (5.5–11.1)

GTV の最低線量 D_{min}_GTV と GTV_{2mm} の最低線量 D_{min}_GTV_{2mm} の最低線量は BTD < 10 mm グループで BTD ≥ 10 mm グループよりも有意に低かった ($p = 0.0004$, $p = 0.0003$)。D_{min}_GTV と D_{min}_GTV_{2mm} の差は BTD < 10 mm グループの方が BTD ≥ 10 mm グループに比べて有意に大きかった ($p = 0.0206$) (Fig. 2.)。

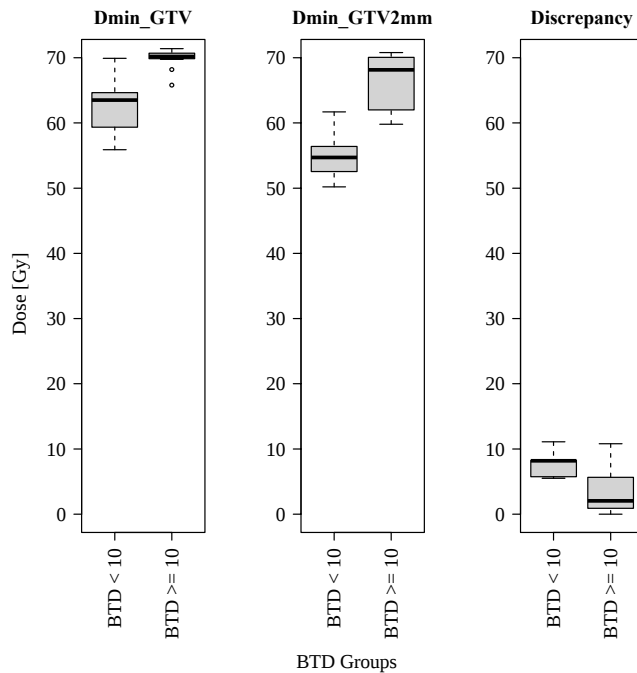


Fig. 2. BTD 2 グループ間の D_{min}_GTV、D_{min}_GTV_{2mm}、Discrepancy

BTD < 10 mm、BTD ≥ 10 mm の 2 グループ間で、GTV、GTV_{2mm} の最低線量 (D_{min})、およびこれらの差 Discrepancy を比較した。D_{min}_GTV と D_{min}_GTV_{2mm} は BTD < 10 mm グループで有意に低く ($p = 0.0004$, $p = 0.0003$)、Discrepancy は BTD ≥ 10 mm グループで有意に低かった ($p = 0.0206$)。

BTD と D_{min}_GTV、D_{min}_GTV_{2mm}、および Discrepancy の関係を調べると、D_{min}_GTV、D_{min}_GTV_{2mm} は BTD との間に正相関がみられた (相

関係数 0.846 と 0.896、いずれも $P < 0.00001$)。Discrepancy は BT D と負の相関関係を示した (相関係数 -0.695、 $P = 0.001$) (Fig. 3.)。

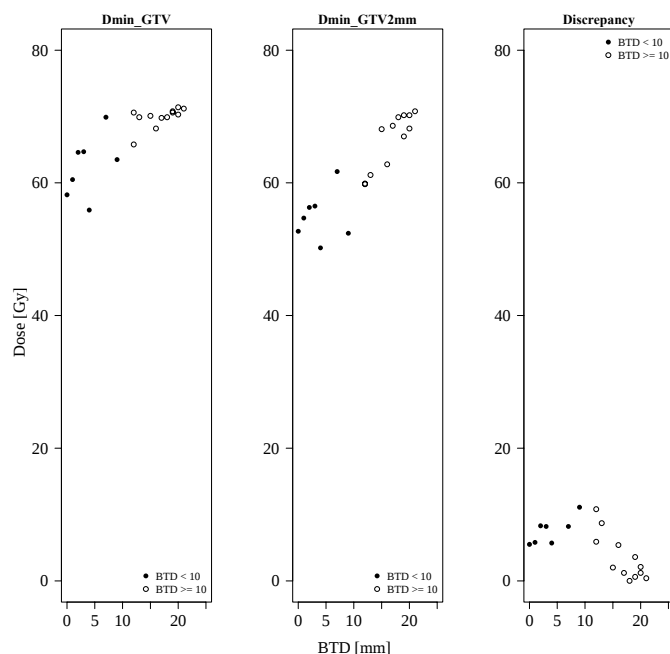


Fig. 3. BT D と Dmin_GTV、Dmin_GTV_{2mm}、Discrepancy の関係

D_{min_GTV}、D_{min_GTV_{2mm}} は BT D との間に正相関がみられた (相関係数 0.846 と 0.896、いずれも $P < 0.00001$)。D_{min_GTV} と D_{min_GTV_{2mm}} の差 Discrepancy は BT D と負の相関関係を示した (相関係数 -0.695、 $P = 0.001$)

1.3.3. 再発/残存症例の最低線量 D_{min}

19 例の経過観察期間は中央値 23 ヶ月だった。1 例が治療終了後 31 ヶ月で局所再発、他の 1 例は治療終了後に腫瘍残存が確認された。両症例とも処方線量は 70 Gy/35 回であった。再発腫瘍の最低線量 D_{min_rec} は 72 Gy、再発腫瘍に 2 mm のマージンをつけた体積の最低線量 D_{min_GTV_{rec2mm}} は 71.8 Gy であった (Fig. 4.)。残存腫瘍の最低線量 D_{min_GTV_{residual}} は 67 Gy、残存腫瘍に 2 mm のマージンをつけた体積の最低線量 D_{min_GTV_{residual2mm}} は 59.1 Gy であった (Fig. 5.)。

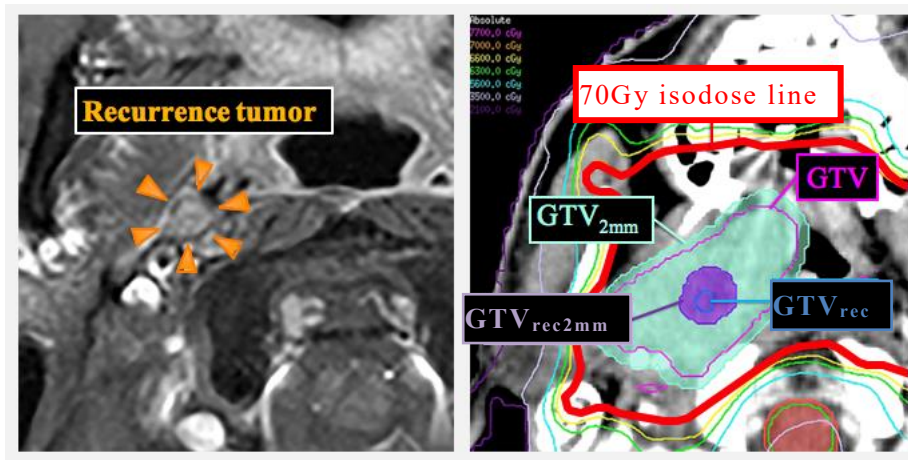


Fig. 4. 再発症例画像

(左) 放射線治療後の再発病変（橙色の三角形で囲まれた部分）を示す造影 MRI

(右) 放射線治療計画の線量分布図に再発腫瘍の ROI を書き入れた図

初発時肉眼的腫瘍体積 (GTV) : ピンク線で囲まれた部分

初発時 GTV を全周性に 2 mm 広げた体積 (GTV_{2mm}) : 緑色で塗られた部分

再発時 GTV (GTV_{rec}) : 青線で囲まれた部分

GTV_{rec} を全周性に 2 mm 広げた体積 (GTV_{rec2mm}) : 紫色で塗られた部分

赤線で囲まれた部分 : 70 Gy 以上の線量が投与される領域

放射線治療終了 31 ヶ月後の造影 MRI (左) で右後咽頭リンパ節領域に再発が認められた。線量分布図 (右) では、再発腫瘍 ROI は初発腫瘍中心部から発生していた。

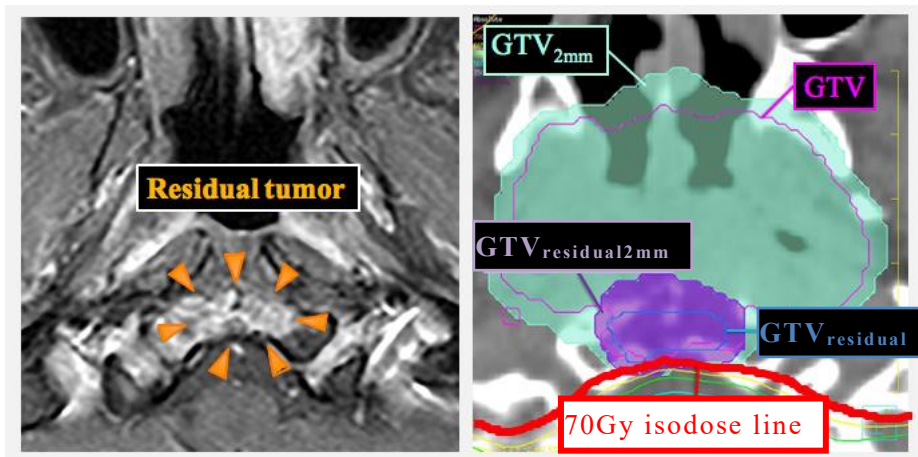


Fig. 5. 残存症例画像

(左) 放射線治療後残存病変（橙色の三角形で囲まれた部分）を示す造影 MRI

(右) 放射線治療計画の線量分布図に残存腫瘍の ROI を書き入れた図

初発時肉眼的腫瘍体積 (GTV) : ピンク線で囲まれた部分

初発時 GTV を全周性に 2 mm 広げた体積 (GTV_{2mm}) : 緑色で塗られた部分

残存時 GTV (GTV_{residual}) : 青線で囲まれた部分

GTV_{residual} を全周性に 2 mm 広げた体積 (GTV_{residual2mm}) : 紫色で塗られた部分

赤線で囲まれた部分 : 70 Gy 以上の線量が投与される領域

造影 MRI (左) で斜台に残存腫瘍が認められる。線量分布図 (右) では、残存腫瘍 ROI は初発腫瘍の辺縁ではあるが、70 Gy 以上の線量が投与された領域に発生していた。

全症例の Dmin_GTV と Dmin_GTV_{2mm} に加えて再発/残存腫瘍の

$D_{\min_GTV}$ と $D_{\min_GTV_{2mm}}$ をプロットした散布図を Fig. 6. に示す。 $D_{\min_GTV}$ と $D_{\min_GTV_{2mm}}$ には強い正相関が見られた（相関係数 0.8505、 $P < 0.0001$ ）。再発/残存両症例は $BTD < 10\text{ mm}$ グループに含まれていた。再発腫瘍の最低線量は GTV、 GTV_{2mm} とともにすべての初発腫瘍領域よりも高線量であった。残存腫瘍の最低線量は $BTD < 10\text{ mm}$ グループの中では高値であるが、 $BTD \geq 10\text{ mm}$ グループと比べると低値であった。

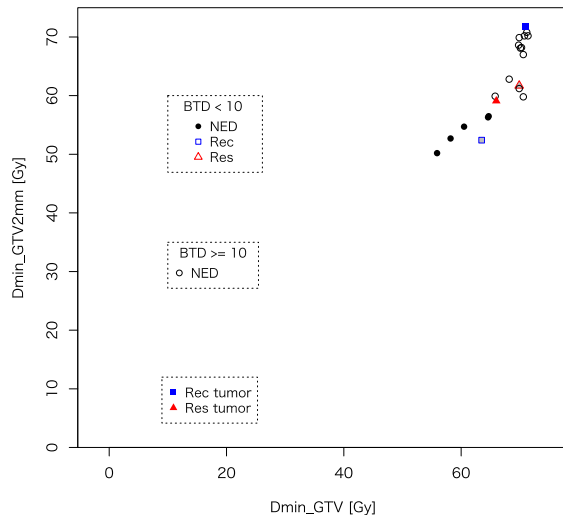


Fig. 6. $D_{\min_GTV}$ と $D_{\min_GTV_{2mm}}$ の関係

$BTD \geq 10\text{ mm}$ グループ症例を○、 $BTD < 10\text{ mm}$ グループの中で非再発症例を●、再発症例の初発時線量を■、再発領域線量を■、残存症例の初発時線量を△、残存領域の線量を▲としてプロットした。 $D_{\min_GTV}$ と $D_{\min_GTV_{2mm}}$ には強い正相関が見られた（相関係数 0.8505、 $P < 0.0001$ ）。再発/残存両症例は $BTD < 10\text{ mm}$ グループに含まれていた。再発腫瘍の最低線量は GTV、 GTV_{2mm} とともにすべての初発腫瘍領域よりも高線量であった。残存腫瘍の最低線量は $BTD < 10\text{ mm}$ グループの中では高値であるが、 $BTD \geq 10\text{ mm}$ グループと比べると低値であった。

1.4. 考察

$D_{\min_GTV}$ と $D_{\min_GTV_{2mm}}$ は $BTD < 10\text{ mm}$ グループでは $BTD \geq 10\text{ mm}$ グループに比べて低かった。これはより近接した脳幹への線量規制の影響と考えられる。 BTD 増加に伴いこれらが高くなったのは、脳幹への線量規制の影響を受けにくくなるためと思われる。 BTD 増加により $D_{\min_GTV}$ と $D_{\min_GTV_{2mm}}$ の差が小さくなったのも、 2 mm 広げても脳幹から十分離れていれば脳幹線量規制による線量低下の影響を受けず、高線量を標的体積に入れることができるためと考えられる。以上より、脳幹との距離が近くなるほど脳幹への線量規制の影響を強く受けるため、最低線量が低くなったと言える。

この研究において、再発症例と残存症例は $BTD < 10\text{ mm}$ グループの中では最低線量が比較的高い方のグループに分類されていた。この結果は次の 3 つの理由で説明されうる。まず 1 つ目の理由は対象症例が

少なかったことである。2つ目の理由は予期せぬ大きなセットアップエラーの存在である。最後に3つめの理由として考えられるのは、低酸素細胞など放射線抵抗性を有する腫瘍細胞の存在である。今回の研究で再発/残存症例のそれぞれの最低線量から予測すると59.1-71.8 Gy以上の線量が必要な細胞の存在が考えられる。さらなる研究でこれらの裏付けが要求される。

この研究では、セットアップエラーにより実際にGTVに照射される線量が低下すること、それによる影響は特にGTVが脳幹部に近接したケースで大きくなることが示された。しかし、再発あるいは腫瘍残存症例で最低線量が特別低いわけではなく、最低線量の低下が腫瘍の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。

2. FMISO 集積と再発

2.1. 緒言

第二の研究では高線量投与の対象とするターゲット設定について検討した。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るため、放射線感受性が低い領域に絞って通常よりも高い線量を投与できれば、周囲正常臓器への線量は増やさずに治療成績を向上することが期待される。

低酸素腫瘍細胞は放射線抵抗性であると知られている(Thomlinson and Gray, 1955)。また、低酸素領域を含む腫瘍の予後が不良であることが複数の研究で示されている(Eschmann et al., 2005; Nordmark et al., 2005)。低酸素腫瘍細胞の放射線抵抗性を克服するために高圧酸素療法や放射線増感剤の併用などが研究されており、いくつかの研究ではそれらの有用性が示唆されている(Overgaard, 2011; Rischin et al., 2010)。しかし有害事象や患者の選択など問題点もあり、臨床の場では一般的ではない(Hill et al., 2015)。

近年の画像技術と体外照射技術の発展により、原発腫瘍内の極めて小さな体積に絞って高線量を投与すること(dose escalation/dose painting)が可能となった(Ling et al., 2000)。IMRT は従来の放射線治療技術と違い単一の照射野で照射される放射線量を不均一にすることができるため、複数の照射野を重ね合わせることで複雑な形状に合わせて照射したり、腫瘍体積内の一部に絞って高線量を投与したりすることができる。IMRT を用いた低酸素領域への線量増加 dose escalation は、放射線抵抗性を解除する方法として期待されている(Chao et al., 2001)。

そして、 $[^{18}\text{F}]$ fluoromisonidazole (FMISO)を標識として用いた PET (FMISO-PET)などの低酸素イメージングにより、腫瘍内の低酸素領域を低侵襲で検出できる(Koh et al., 1992)。FMISO-PET と CT や MRI の画像を重ね合わせると、CT や MRI 画像上で低酸素領域を推定できる。腫瘍内における酸素濃度の違いを考慮せず腫瘍体積内にほぼ一様な線量を投与する従来の放射線治療の後に FMISO-PET で検出された腫瘍内低酸素領域から局所再発が生じるのかどうかについてはまだはっきりとわかっていない。従来のシンチレータ PET を用いた FMISO-PET は解像度が低く画像が鮮明とは言えないため、この疑問に明確な結論を出すことはできなかった(Zschaeck et al., 2015)。

しかし、PET の解像度も改善されている。当施設より 2.3 mm の高い空間解像度と高エネルギー解像度、低散乱フラクシオンを有する半導体検出器を搭載した PET (半導体 PET) が報告されている(Shiga et al.,

2009; Yasuda et al., 2013)。半導体 PET では従来のシンチレーターPET と比較して頭頸部腫瘍内に取り込まれた FMISO 濃度の不均一さをより正確に検出できる (Katoh et al., 2012)。また、従来のシンチレーターPET では低酸素領域描出の再現性に関しても問題となる (Nehmeh et al., 2008) が、半導体 PET を FMISO 静脈内投与後、これまでの 2.5 時間よりも長い 4 時間後に撮像することで十分な再現性が示されたことを Okamoto らが報告している (Okamoto et al., 2013)。

この研究では放射線治療前の FMISO 集積の程度に関わりなく腫瘍体積に一樣な線量が照射された上咽頭癌症例で、局所再発が FMISO 高集積域から生じたのかどうかについて検討した。第一に、再発症例において、FMISO-PET を含めた放射線治療前の画像と再発時の画像を重ね合わせて治療前の画像上で再発領域を推定し、その領域の FMISO 集積をボクセル単位で調べ、FMISO 集積の強さと腫瘍内再発の関係を統計モデルにあてはめて検討した。第二に、非再発症例も含めて同様の解析を行い、ボクセル内の FMISO 集積による局所再発診断能について検討した。この研究結果を用いて、上咽頭癌に対する IMRT を用いた dose escalation のターゲット設定に用いられる FMISO 集積の閾値を定めることが期待された。

2.2. 方法

2.2.1. 対象

2008 年 4 月から 2014 年 12 月までの期間で、当施設で根治的に IMRT を施行された上咽頭癌症例は 39 例だった。そのうち 8 例は患者本人の意向、あるいは日程調整の都合から FMISO-PET 検査は行われず、この研究から除外された。対象症例選択の手順を Fig. 7. に示す。

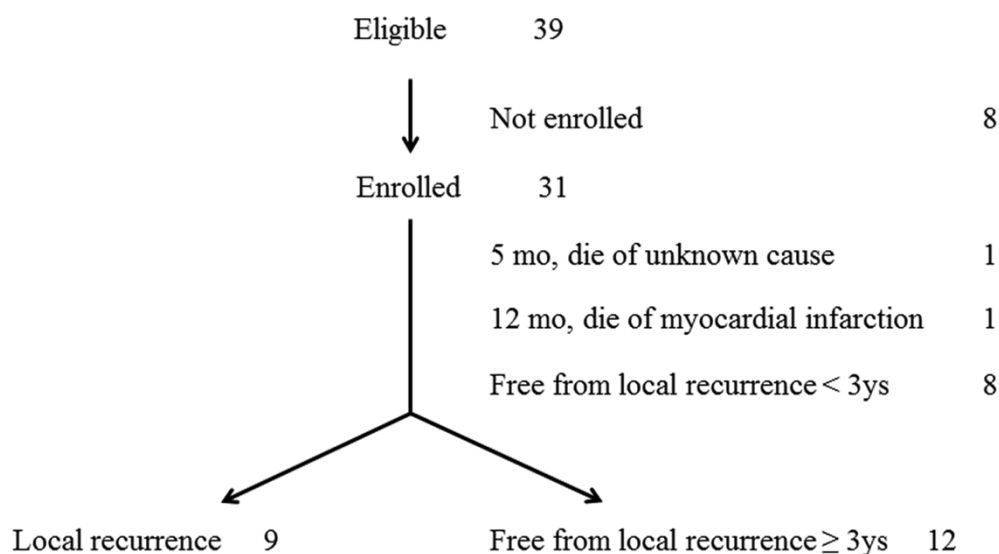


Fig. 7. 対象症例の選択の手順

2008年4月から2014年12月までの期間で、当施設で根治的にIMRTを施行された上咽頭癌症例は39例であった。そのうち8例は患者本人の意向、あるいは日程調整の都合からFMISO-PET検査は行われず、この研究から除外された。FMISO-PET検査を施行された31例中1例は5ヶ月目で原因不明死、他の1例は12ヶ月目に心筋梗塞で死去、9例は局所再発をきたした。残りの20例は経過観察期間中局所無再発であり、そのうち12例で照射終了後36ヶ月以上経過していた。この研究では、局所再発を来した9例を再発グループとした。そして、36ヶ月以上局所無再発であった12例を非再発グループとした。

FMISO-PET検査を施行された31例は放射線治療終了後当院で定期的に経過観察されていた。MRI検査あるいはCT検査が3-5ヶ月毎、FDG-PET検査が6ヶ月毎に施行された。経過観察期間の平均は41ヶ月（5-61ヶ月）であった。経過観察期間は放射線治療最終日を起点とし、最終経過観察日もしくは再発・残存診断日までと定義した。31例中1例は5ヶ月目で原因不明死、他の1例は12ヶ月目に心筋梗塞で死去、9例は局所再発をきたした。残りの20例は経過観察期間中局所無再発であり、そのうち12例で照射終了後36ヶ月以上経過していた。この研究では、局所再発を来した9例を再発グループとし、局所再発までの期間の平均は11ヶ月（5-46ヶ月）であった。そして、36ヶ月以上局所無再発であった12例を非再発グループとし、その観察期間の平均は46.5ヶ月（37-61ヶ月）であった。再発グループ9例のうち5例は病理組織学的に再発が確認された。残りの4例は耳鼻咽喉科医あるいは脳神経外科医により生検困難と判断されたため病理組織学的探索は行われず、複数の画像検査所見から臨床的に再発と診断された。患者背景の詳細をTable. 3に示す。

Table. 3 患者背景

性別	再発	期間[m] 再発	経過観察	TNM 分類第 7 版				WHO 病理 組織分類	放射線治療		化学療法
				T	N	M	病期		線量[Gy]	回数	
M	+	5		3	2	0	III	不明	70	35	+
F	+	7		2	2	0	III	III	70	35	+
M	+	9		2	2	0	III	II or III	70	35	+
M	+	9		1	1	0	II	III	70	35	+
M	+	11		3	0	0	III	II or III	70	35	+
M	+	16		4	0	0	IVA	I	70	35	+
F	+	23		4	1	0	IVA	II	66	33	+
M	+	30		3	1	0	III	II or III	70	35	+
F	+	46		3	0	0	III	III	70	35	+
M	-		37	4	2	0	IVA	II or III	70	35	+
M	-		40	2	2	0	III	不明	70	35	+
F	-		41	4	1	0	IVA	III	70	35	+
M	-		43	3	2	0	III	III	70	35	+
M	-		44	3	2	0	III	II or III	70	35	+
M	-		45	1	2	0	III	II or III	70	35	+
M	-		48	1	0	0	I	不明	70	35	-
F	-		50	2	2	0	III	I	70	35	+
F	-		53	1	1	0	II	II or III	70	35	+
M	-		54	3	2	0	III	II or III	70	35	+
M	-		60	2	2	0	III	II or III	70	35	-
M	-		61	2	1	0	II	II or III	70	35	+

2.2.2. 半導体 PET の概要

半導体 PET の概要を Table. 4 に示す。ガントリーの直径は 350 mm、体軸方向の field of view (FOV) は 310 mm、平面方向の FOV は 246 mm である。18 個の検出器ユニットはガントリー周囲に円状に設置されており、検出器のサイズは 2 x 4 x 7.5 mm、検出器ユニットのサイズは 100 x 400 x 350 mm である。検出器ユニット内には検出器ボードが平行に設置され、検出器ボードの両側に 96 個、総計 192 個の検出器とシグナルプロセッサが取り付けられている。信号は 3-layer depth-of-interaction (DOI) system で検出される。検出器ユニットは 22 個のボードを有し、およそ 4,000 個の検出器を持つ。スキャナーのエネルギー分解能は 4.1% (full width at half maximum [FWHM]) であり、これは一般的なシンチレータ検出器 (10–20% FWHM) よりも優れている。中心部付近における体軸方向・断層面内の空間解像度はそれぞれ 2.3 mm と 5.1 mm である。この研究における PET 検査の再構成画像のボクセルサイズは 1.21 x 1.21 x 2.8 mm であった。

Table. 4 半導体 PET とシンチレーターPET の特徴

	半導体 PET	シンチレーターPET
空間分解能（断層面内）		
@1 cm	2.3 mm	4.6 mm
@10 cm	4.8 mm	5.3 mm
空間分解能（体軸方向）		
@1 cm	5.1 mm	4.9 mm
@10 cm	5.9 mm	6.1 mm
感度	4.2 kcps/MBq@450 keV	7.6 kcps/MBq@435 KeV
散乱フラクシオン（3D）	23%@450 KeV	37.5%@425 KeV
エネルギー分解能	0.041	0.14
FOV (axial)	246 mm	216 mm
画像再構成法	MRP-PVC	True X
スライス数	87	109
再構成画像のマトリクスサイズ	256 x 256	168 x 168
画像再構成後の空間分解能（体軸方向）		
@1 cm	2.5 mm	6.5 mm
@10 cm	2.9 mm	6.7 mm

略語 MRP, Median Root Prior; PVC, Partial Volume Correction

2.2.3. FMISO-PET とその他の画像検査

研究プロトコールは当施設の倫理委員会によって2007年に承認された。対象の上咽頭癌症例に対して、根治的なIMRT施行前にFMISO-PETが撮像された。すべての症例で検査前に書面を用いて説明が行われ、同意を得た。FMISO 400 MBq 静注4時間後に半導体PETを用いてFMISO-PETが撮像された。CTやMRI、FDG-PETは放射線治療前および治療後経過観察の際に撮像された。

2.2.4. 放射線治療と化学療法

I. 放射線治療

21例全てに対してIMRTが行われた。GTVは治療計画用CTやMRI、FDG-PET、FMISO-PET画像で描出される腫瘍体積と定義した。臨床的腫瘍体積Clinical target volume (CTV) 1はGTVとその周囲の顕微鏡学的に認められる可能性がある領域と定義した。CTV1を全方向に3mm拡大した体積をPTVとした。頸部リンパ節領域は転移の可能性があると思われる領域をCTV2、低い領域をCTV3と定義した。PTV2とPTV3は、CTV2とCTV3をそれぞれ全方向に2mm拡大して作成した。PTVへの線量指示をTable. 5に示す。PTV1の95%以上の体積に対して66Gy投与されるように線量指示された1症例以外はすべてPTV1の98%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。なお、前者は全 33 回、後者は全 35 回の治療だった。PTV2 と PTV3 へはすべての症例でそれぞれの 95% 以上の体積に対して 63 Gy、56 Gy が投与されるように指示されていた。

Table. 5 PTV への線量指示

Target Volume	Dose [Gy]	Criteria			
PTV1	70	D _{98%}	>	65.1	Gy
		D _{95%}	=	70	Gy
		D _{50%}	<	73.5	Gy
		D _{10%}	<	77	Gy
		D _{2%}	<	84	Gy
PTV1 (for 1 patient)	66	D _{95%}	=	66	Gy
		V _{72.6Gy}	<	20	%
		V _{75.9Gy}	<	5	%
		V _{61.4Gy}	≥	99	%
PTV2	63	D _{95%}	≥	63	Gy
PTV3	56	D _{95%}	≥	56	Gy

略語 D_{x%}, x% の体積を含む線量; V_{xGy}, xGy が照射される体積、

照射線量を規制する臓器を危険臓器 OAR (Organ at risk) とした。OAR に対する線量規制を Table. 6 に示す。

Table. 6 危険臓器 OAR に対する線量規制

Organ	Dose Constraint
Spinal Cord	D _{max} < 50 Gy D _{1cc} < 46 Gy
Brain	D _{max} < 70 Gy
Brain - 5 mm	D _{max} < 60 Gy
Brain Stem	D _{max} < 54 Gy
Optic Nerve	D _{max} < 50 Gy
Eye	D _{max} < 40 Gy
Lens	D _{mean} < 6 Gy
Parotid	D _{median} < 20 Gy D _{mean} < 26 Gy
Constrictor Muscles	D _{mean} < 54 Gy
Larynx	D _{mean} < 45 Gy
Inner Ear	D _{mean} < 45 Gy
Mandible	V _{65Gy} (as low as possible) V _{70 Gy} (as low as possible) V _{75Gy} < 1cc
Oral	D _{mean} < 45 Gy V _{60Gy} (as low as possible)
Esophagus	V _{45Gy} (as low as possible)
Lung	V _{20Gy} (as low as possible)

略語 D_{max}, 最大線量; D_{1cc}, Dose delivered to 1 cc of the target volume; D_{mean}, 平均線量; D_{median}, 中央線量

II.化学療法

21 例中放射線治療単独で加療された非再発グループの 2 例を除いた 19 例で、放射線治療と併用して化学療法が行われた。化学療法の薬剤や回数などの詳細については Table. 7 に示す。導入化学療法は 6 例、放射線治療との同時併用化学療法は化学療法が行われた全 19 例、補助化学療法は 9 例に対して行われた。導入化学療法としてドセタキセル (75 mg/m², day1)、シスプラチン (CDDP, 75 mg/m², day1)、フルオロウラシル (5-FU, 750 mg/m², day1-5) の 3 剤が 1-3 コースで 5 例に、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (S-1, 100 mg/body, 2weeks) 1 コースが 1 例に投与された。同時併用化学療法として全 19 例に CDDP (40 mg/m², weekly) 1-6 コースが投与された。補助化学療法として 7 例に CDDP (80 mg/m², day1) と 5-FU (800 mg/m², day1-5) の 2 剤 (FP) 2-3 コース、別の 1 例には FP2 コースに引き続き S-1 が 15 コース投与され、さらに別の 2 例には S-1 が単独で 4 あるいは 11 コース投与された。

Table. 7 化学療法

Patient No.	Local Recurrence	Induction (cycles)	Concurrent (cycles)	Adjuvant (cycles)
1	+	TPF (1)	CDDP (6)	S-1 (4)
2	+	S-1 (1)	CDDP (4)	-
3	+	-	CDDP (4)	FP (2)
4	+	-	CDDP (5)	FP (2)
5	+	TPF (3)	CDDP (5)	-
6	+	-	CDDP (1)	S-1 (11)
7	+	TPF (2)	CDDP (1)	-
8	+	-	CDDP (3)	FP (2)
9	+	-	CDDP (4)	-
1	-	-	CDDP (2)	FP (3)
2	-	-	CDDP (4)	-
3	-	-	CDDP (3)	FP (3)
4	-	-	CDDP (2)	FP (3)
5	-	-	CDDP (2)	FP (3) + S-1 (15)
6	-	-	CDDP (3)	FP (3)
7	-	-	-	-
8	-	TPF (1)	CDDP (4)	-
9	-	TPF (2)	CDDP (2)	-
10	-	-	CDDP (6)	-
11	-	-	-	-
12	-	-	CDDP (5)	-

略語

TPF, Docetaxel + Cisplatin + Fluorouracil; S-1, Tegafur/Gimeracil/Oteracil; CDDP, Cisplatin; FP, Fluorouracil + Cisplatin.

2.2.5. FMISO 腫瘍-筋肉比 Tumor-to-muscle ratio (TMR)

撮像された FMISO-PET 画像は画像解析ソフトウェア (Vox-Base; J-MAC System, Sapporo, Japan) に取り込まれた。ボクセルサイズは画像のスライス厚と FOV より、 $1 \times 1 \times 2$ mm と計算された。各ボクセルは独立で互いに影響を与えていないと仮定した。ボクセルの値は Standardized uptake value (SUV) を表す。FMISO-PET 画像上での解剖学的構造を把握するため、重ね合わせた CT 画像、あるいはモニター上に並べて表示したスライス位置を合わせた CT 画像で解剖学的位置を照合しながら FMISO-PET 画像上で後頸部筋肉内に直径 1 cm 大の ROI を 4 個置き、これら ROI 内の SUV の最大値 Maximal value of standardized uptake value (SUV_{max}) を測定した。これら 4 部位の SUV_{max} の平均をとり、これを後頸部筋肉の SUV_{max} (SUV_{max_muscle}) と定義した。各ボクセルの SUV を SUV_{max_muscle} で除した値を腫瘍-筋肉比 Tumor-to-muscle ratio (TMR) と定義した。

2.2.6. 原発腫瘍体積内の平均線量 D_{mean} と最低線量 D_{min}

治療計画ソフトウェア (Pinnacle³ version 80m; Philips Radiation Oncology Systems, Fitchburg, WI) を用いて、実際に施行された IMRT の治療計画において、原発腫瘍の ROI に相当する GTV の平均線量 D_{mean} と最低線量 D_{min} を計測した。再発グループと非再発グループの間で、 D_{mean} と D_{min} の違いを解析した。

2.2.7. ボクセルレベルの画像解析

再発グループ 9 例では放射線治療開始より中央値 24.5 日前 (1-50 日前) に放射線治療計画用 CT、MRI、FDG-PET、そして FMISO-PET 検査が施行された。MRI 以外の検査ではすべて、患者は放射線治療に用いられるプラスチック製の固定装具が装着された状態で撮像された。放射線治療後再発時には、すべての患者で MRI と FDG-PET 検査が行われた。CT 検査は 9 例中 8 例で行われたが、残り 1 例では行われなかった。非再発グループ 12 例では放射線治療開始より中央値 16.5 日前 (2-87 日前) に放射線治療計画用 CT、MRI、FDG-PET、そして FMISO-PET 検査が施行された。

再発/非再発グループいずれの症例においても、下記の手順でボクセルのグループ分けが行われた。手順の概要を Fig. 8. に示す。

I. FMISO-PET 画像と治療計画用 CT 画像の重ね合わせ

すべての画像セットは in-house 画像重ね合わせソフトウェアに取り込まれた。FMISO-PET 画像は放射線治療計画用 CT (CT_{pri}) 画像と解剖学的位置を合わせるために腫瘍組織構造ではなく正常組織構造を基準

とし、rigid registration algorithm を用いて平行移動や回転移動などでその位置が調節された。再発グループでは、再発時の CT 画像セットもまた放射線治療計画用 CT (CT_{pri}) 画像と解剖学的位置を合わせるために正常組織構造、主に骨構造を基準とし、rigid registration algorithm を用いて平行移動や回転移動などでその位置が調節された。再発グループ全 9 例の照射前および再発時の代表的な横断像を Fig. 8. に示す。腫瘍の位置や CT_{pri} と CT_{rec} の間の rigid registration の質を調べ、骨構造を用いた rigid registration の品質はすべての症例で十分と判断した。MRI や FDG-PET 画像セットも同様に CT_{pri} 画像に合わせて位置が調整された。

II. 原発腫瘍と再発腫瘍の ROI 作成

位置を合わせた画像セットをオープンソースソフトウェア ImageJ に取り込んだ (Schneider et al., 2012)。MRI や FDG-PET 画像を参考に、CT_{pri} 画像上で放射線治療前の原発腫瘍の ROI が作成され、ROI_{pri} と定義された。この ROI_{pri} は放射線治療計画における GTV と同一である。全 21 症例で ROI_{pri} 内のボクセルは平均 10,954 個 (1,220–39,955 個) であった。

再発グループでは、ROI_{pri} と同様に、再発時の MRI や FDG-PET、CT 画像を参考に CT_{pri} 画像上に再発腫瘍の ROI が作成され、ROI_{rec} と定義された。再発グループ全 9 症例で ROI_{rec} 内のボクセルは平均 1,679 個 (153–4,410 個) であった。

III. ROI を FMISO-PET 画像上に表示

続いて、ROI_{pri} を FMISO-PET 画像セット上に表示させた。ROI_{rec} も先の ROI_{pri} を表示させた FMISO-PET とは別に用意したもう一つの FMISO-PET 画像セット上に表示させた。この FMISO-PET 画像は 256 階調のグレースケール (画素値 0 が黒、画素値 255 が白) で表示されていた。濃淡によりボクセル内の FMISO 集積の強さが表されており、黒は集積なし、白くなるほど高集積であることが表されていた。

IV. ROI 以外の領域を黒く変換

この研究の解析対象は原発腫瘍体積に含まれるボクセルの FMISO 集積程度と局所再発の関連であり、FMISO-PET 画像上で ROI 領域を可視化するため、ROI 外部に位置するボクセルをすべて黒 (画素値 0) に変換した。今回の研究では原発腫瘍以外 FMISO 集積と局所再発のリスクについては検討していないため、解析対象外の領域では FMISO 集積を 0 とした。

V. テキストデータに変換

ROIを表示させた FMISO-PET 画像データセットは FMISO 集積の程度に相当する画素値（ボクセル値）を示す数字で表示されたテキストデータセットに変換された。 ROI_{pri} の情報が入ったデータファイルを $Data_{pri}$ 、 ROI_{rec} の情報が入ったデータセットを $Data_{rec}$ とした。これらのテキストデータのファイルには 0 から 255 までの数字で表された 512 行 x 512 列のボクセル値が含まれていた。変換前の画像データ上で黒のボクセルはテキストデータファイルでは 0 で示され、明度が上がると数値が大きくなり、最大値 255 は白で表示された。この数値を 100 で除した値が SUV となる。 ROI 周囲の黒い領域のボクセル値は 0 で表されるため、0 で囲まれた領域が ROI であり、その外側の領域は解析対象外と識別できた。

VI. 原発腫瘍内ボクセルのグループ分け

$Data_{pri}$ と $Data_{rec}$ の変換前の画像データは同一の FMISO-PET 画像であるため、同じスライス由来のテキストファイルでは行数と列数が一致する数値はその空間的位置が等しくなる。 $Data_{pri}$ と $Data_{rec}$ のデータは変換前の画像データの空間的位置を合わせて比較された。原発腫瘍内の個々のボクセルについて、再発領域内に含まれるか含まれないかの 2 通りに分けた。再発領域に含まれるボクセルを VOX_{ovl} 、再発領域外のボクセルを $VOX_{non-ovl}$ と定義した。

非再発グループでは再発領域に含まれるボクセルは存在せず、原発腫瘍ボクセルはすべて $VOX_{non-ovl}$ に分類された。

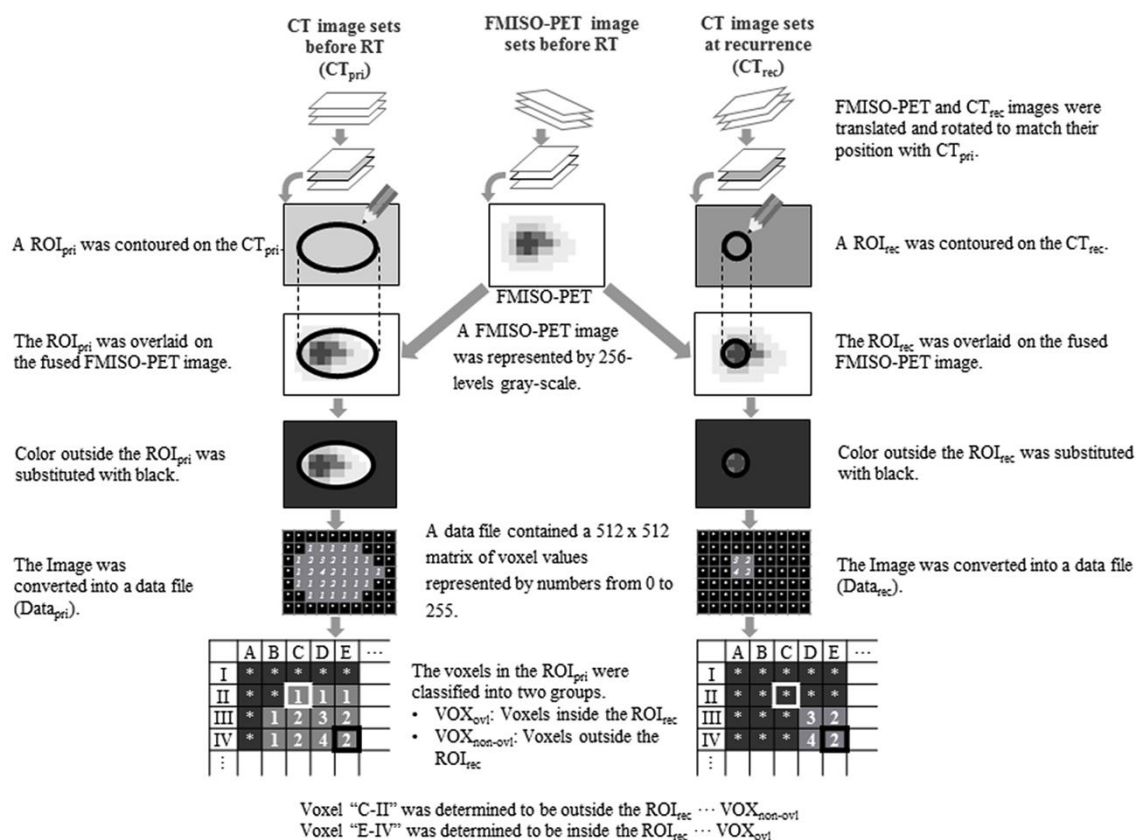


Fig. 8. ボクセル解析におけるボクセルグループ分けの手順

1. すべてのモダリティの画像セットを in-house ソフトウェアに取り込み、解剖学的構造を指標として位置を合わせた。
2. 位置を合わせた画像セットを ImageJ に取り込み、MRI や FDG-PET 画像を参考としながら治療計画用 CT 画像上に原発腫瘍および再発腫瘍の ROI を作成し、それぞれを ROI_{pri} 、 ROI_{rec} と定義した。
3. これらの ROI を FMISO-PET 画像上に表示させた。この FMISO-PET 画像は 256 階調のグレースケール (画素値 0 が黒、画素値 255 が白) で表示されていた。濃淡によりボクセル内の FMISO 集積の強さが表されており、黒は集積なし、白くなるほど高集積であることが表されていた。
4. ROI 外側領域を黒く塗りつぶし、同領域の画素値 (ボクセル値) をすべて 0 に変換した。
5. FMISO-PET 画像をテキストファイルに変換した。ファイル内には個々のボクセル内 FMISO 集積を示す画素値が表示されていた。
6. ROI_{pri} の情報が入ったデータファイルを $Data_{pri}$ 、 ROI_{rec} の情報が入ったデータセットを $Data_{rec}$ とした。これらのテキストデータのファイルには 0 から 255 までの数字で表された 512 行 x 512 列のボクセル値が含まれていた。変換前の画像データ上で黒のボクセルはテキストデータファイルでは 0 で示され、明度が上がると数値が大きくなり、最大値 255 は白で表示された。この数値を 100 で除した値が SUV となる。ROI 周囲の黒い領域のボクセル値は 0 で表されるため、0 で囲まれた領域が ROI であり、その外側の領域は解析対象外と識別できた。
7. $Data_{pri}$ と $Data_{rec}$ の変換前の画像データは同一の FMISO-PET 画像であるため、同じスライス由来のテキストファイルでは行数と列数が一致する数値はその空間的位置が等しかった。 $Data_{pri}$ と $Data_{rec}$ のデータは変換前の画像データの空間的位置を合わせて比較された。原発腫瘍の個々のボクセルについて、再発領域に含まれるか含まれないかの 2 通りに分けた。再発領域に含まれるボクセルを VOX_{ovl} 、再発領域に含まれない外のボクセルを $VOX_{non-ovl}$ と定義した。
8. 再発/非再発グループそれぞれで、各ボクセル値を 100 倍して FMISO 集積の SUV を求め、これを別に求めた後頸部筋肉の SUV_{max} (SUV_{max_muscle}) で除し、腫瘍-筋肉比 TMR (Tumor-to-muscle ratio) を求め、これを用いて統計学的解析を行った。

個々のボクセル値を 100 倍して FMISO 集積の SUV を求め、これを別に求めた後頸部筋肉の SUV_{max} (SUV_{max_muscle}) で除し、腫瘍-筋肉比 Tumor-to-muscle ratio (TMR) を求め、これを用いて統計学的解析を行った。

2.2.8. 統計学的解析

再発グループと非再発グループの2グループ間の平均の差の検定に Wilcoxon の順位和検定を用いた。放射線治療前の原発腫瘍内ボクセルの FMISO 集積を示す SUV がボクセル内再発におよぼす影響についてロジスティック回帰分析を用いて検討した。求められたロジスティックモデルの再発予測能を受信者-操作曲線 Receiver operating curve (ROC)を用いて評価した。有意水準を $P = 0.05$ とした。統計学的解析はソフトウェアパッケージ JMP®12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)と R version 3.3.1 を用いて行った。

2.3. 結果

2.3.1. 代表的な症例の画像提示

症例の一例を Fig. 9.に提示する。放射線治療前の FMISO-PET 画像での FMISO 集積部位と再発時の MRI や PET-CT 画像での局所再発領域が重なっており、治療前 FMISO 集積と局所再発の関連が推測される。

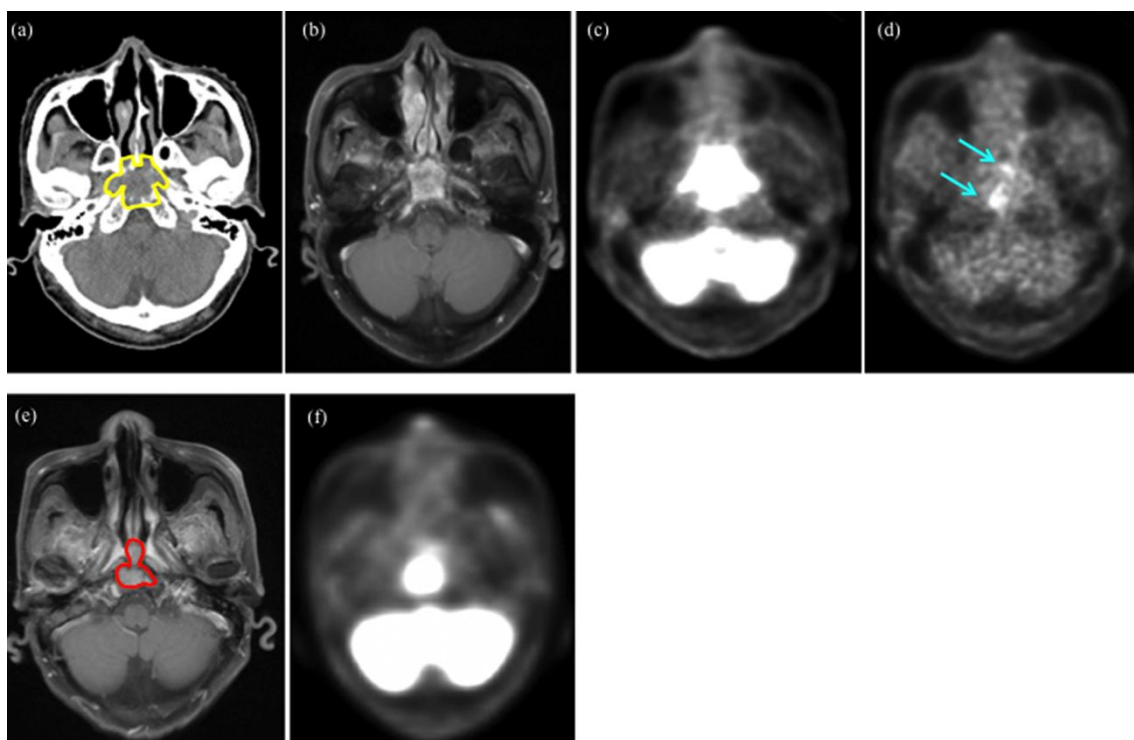


Fig. 9. 再発症例

放射線治療前検査（上段）：(a) 非造影 CT、(b) 造影 MRI、(c) FDG-PET、(d) FMISO-PET

放射線治療後検査（下段）：(e) 造影 MRI、(f) FDG-PET

治療前 CT 上では上咽頭粘膜病変の頭蓋骨浸潤が認められ（黄色ラインで囲まれた領域）、FMISO-PET では同領域内に低酸素を示唆する高集積が認められる（水色矢印）。

この症例は化学放射線療法後 5 ヶ月で局所再発した。治療後 MRI や FDG-PET で描出された再発領域は治療前病変と重なっている。

2.3.2. TMR_{max}

原発腫瘍体積 (ROI_{pri}) 内の FMISO 集積の最大値について、再発/非再発の 2 グループ間で平均値を比較した。FMISO 集積の最大値として腫瘍-筋肉比 TMR の最大値 TMR_{max} が用いられた。再発グループの TMR_{max} の平均値（標準誤差）は 1.86 (0.169)、非再発グループでは 1.94 (0.181)であり、2 グループに有意な差は認められなかった ($P = 0.776$)。

2.3.3. 平均線量 D_{mean} 、最低線量 D_{min}

I. 平均線量 D_{mean}

放射線治療計画での GTV と同一である原発腫瘍体積の平均線量 D_{mean} の平均値（標準誤差）は再発グループで 73.3 Gy (0.824)、非再発グループで 74.3 Gy (0.254)であり、2 グループ間で統計学的有意差は認められなかった ($P = 0.522$)。

II. 最低線量 D_{min}

GTV の最低線量 $D_{\min}$ の平均値 (標準誤差) は再発グループで 64.3 Gy (3.71)、再発グループで 66.6 Gy (2.42) であり、 D_{mean} と同様に 2 グループ間で統計学的有意差は認められなかった ($P = 0.356$)。

2.3.4. 再発症例における FMISO 集積と局所再発の関連性

まず、再発グループ 9 例が解析された。解析対象となった原発腫瘍体積 ROI_{pri} 内ボクセルは全部で 93,598 個だった。内訳は再発腫瘍 ROI_{rec} と重なる領域のボクセル VOX_{ovl} が 16,613 個、 ROI_{rec} と重ならない領域のボクセル $\text{VOX}_{\text{non-ovl}}$ が 76,985 個だった。

TMR の平均値 (標準誤差) は VOX_{ovl} で 1.01 (0.0023)、 $\text{VOX}_{\text{non-ovl}}$ で 0.898 (0.0008) であり、 VOX_{ovl} で有意に高値であった ($P < 0.0001$)。続いて、ロジスティック回帰分析を用いて、ボクセルの TMR が局所再発に及ぼす影響を検討した (Fig. 10.)。ロジスティックモデルでは TMR が増加すると局所再発率が高まることが示された。オッズ比は 5.18 (95% 信頼区間 4.87–5.51) であった。再発率が 50% となる TMR は 1.88 (95% 信頼区間 1.85–1.92)、30% となる TMR は 1.37 (95% 信頼区間 1.36–1.39) と予測された。

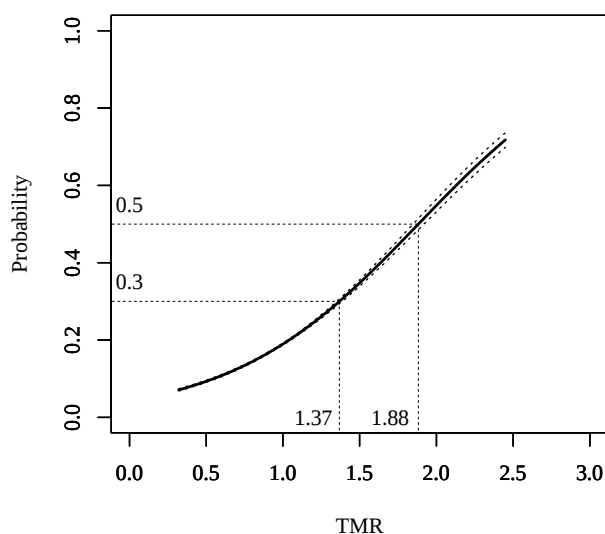


Fig. 10. 再発例におけるボクセル内 TMR の再発率予測ロジスティックモデル

太線: ロジスティックモデル

点線: (上側) ロジスティックモデルの上側 95% 信頼限界

(下側) ロジスティックモデルの下側 95% 信頼限界

ボクセルの TMR が局所再発に及ぼす影響をロジスティック回帰分析で検討すると、TMR 増加に従って局所再発率が高まることが示された。オッズ比は 5.18 (95% 信頼区間 4.87–5.51) であった。再発率が 50% となる TMR は 1.88 (95% 信頼区間 1.85–1.92)、30% となる TMR は 1.37 (95% 信頼区間 1.36–1.39) と予測された。

このロジスティックモデルの再発予測能を評価するため、ROC 曲線を描いた。Fig. 11. に示す。曲線下面積 Area under the curve (AUC) は 0.613 であった。

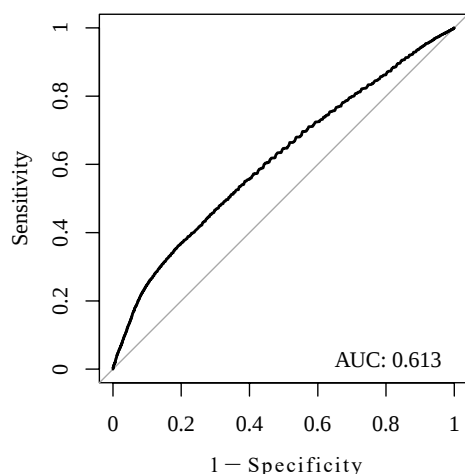


Fig. 11. 再発症例における TMR の再発予測能を評価する ROC 曲線

ロジスティックモデルの再発診断能を評価するための ROC 曲線で AUC は 0.613 であった。

対象とした 93,598 個のボクセル中、再発率が 50%と予測される TMR 1.88 以上のボクセルは 484 個 (0.52%)、30%と予測される TMR 1.37 以上のボクセルは 5,880 個 (6.28%) であった。

2.3.5. 全症例における FMISO 集積と局所再発の関連性

非再発グループ 12 例を加えた全 21 例のボクセルを対象として解析を行った。非再発グループでは 148,990 個の原発腫瘍内ボクセルがあった。これらはすべて局所再発をしていない領域由来であるため、 $VOX_{non-ovl}$ に分類された。再発グループの原発腫瘍内にある再発腫瘍体積には含まれないボクセル 76,985 個と合わせた $VOX_{non-ovl}$ 225,975 個のボクセルは $whlVOX_{non-ovl}$ と定義された。TMR の平均値 (標準誤差) は再発腫瘍体積領域内に含まれる原発腫瘍体積内のボクセル VOX_{ovl} で 1.01 (0.0023)、 $whlVOX_{non-ovl}$ で 0.916 (0.0006) であり、 VOX_{ovl} で有意に高かった ($P < 0.0001$)。

続いて、ロジスティック回帰分析を用いて、ボクセルの TMR が局所再発に及ぼす影響を検討した (Fig. 12.)。このロジスティックモデルでも TMR が増加すると再発率が上昇することが示された。オッズ比は 3.34 (95%信頼区間 3.17–3.52) であった。30%の確率で再発が起これと予測される TMR は 2.42 (95%信頼区間 2.36–2.49) であった。

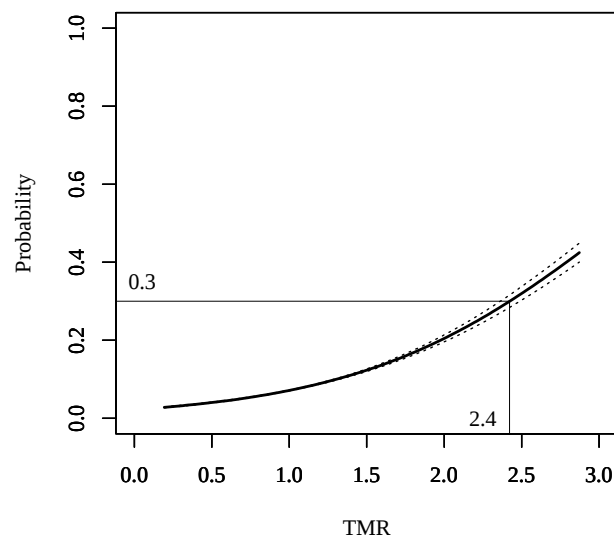


Fig. 12. 全症例におけるボクセル内 TMR の再発率予測ロジスティックモデル

太線: ロジスティックモデル

点線: (上側) ロジスティックモデルの上側 95%信頼限界

(下側) ロジスティックモデルの下側 95%信頼限界

ボクセルの TMR が局所再発に及ぼす影響をロジスティック回帰分析で検討したところ、TMR が増加すると再発率が上昇することが示された。オッズ比は 3.34 (95%信頼区間 3.17–3.52) であった。30%の確率で再発が起これと予測される TMR は 2.42 (95%信頼区間 2.36–2.49) であった。

ロジスティックモデルの診断能を評価するために ROC 曲線を描いた (Fig. 13.)。AUC は 0.591 だった。

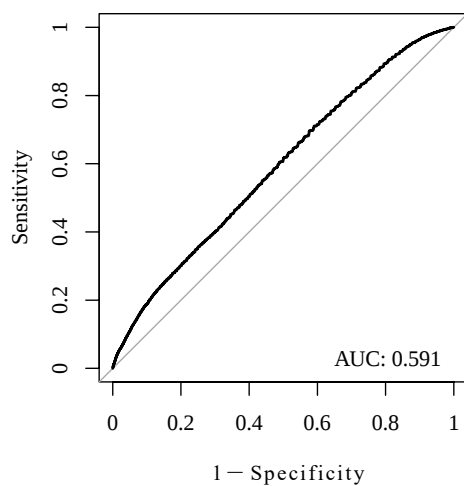


Fig. 13. 全症例における TMR の再発予測能を評価する ROC 曲線

ロジスティックモデルの再発診断能を評価するための ROC 曲線で AUC は 0.591 であった。

2.4. 考察

2.4.1. FMISO 集積の最大値 TMR_{max} の再発予測能

FMISO-PETは上咽頭癌で正常組織と腫瘍内低酸素の識別に有用と示されている(Yeh et al., 1996)。しかし、FMISO 最大値の再発予測能に関しては相反する結果が報告されている(Monnich et al., 2015; Rajendran et al., 2006)。本研究では FMISO uptake value 集積の最大値 TMR_{max} は再発予測に有用とは言えないことが示唆された。

2.4.2. ボクセル内 TMR と局所再発の関連

再発グループ 9 例だけではなく、非再発グループ 12 例を加えた全 21 例の検討でも、FMISO-PET 画像上の原発腫瘍体積内において、放射線治療後に局所再発が発生した領域に含まれるボクセル VOX_{ovl} では局所再発が発生しなかった領域のボクセル $VOX_{non-ovl}/_{whl}VOX_{non-vol}$ と比べて TMR の平均値が有意に高かった。

再発グループ 9 例でボクセル内 TMR と再発率の関連をロジスティック回帰分析で検討したところ、TMR 上昇に伴い再発率が高くなることが示唆され、30%の確率で再発する TMR は 1.37、50%の確率では 1.88 と推定された。オッズ比は 5.18 で TMR が 1 増えると再発リスクは 5 倍になると予測されたが、このロジスティック回帰分析モデルの予測能を評価した ROC 曲線の AUC は 0.613 であり、予測能は高いとは言えない結果であった。

非再発グループ 12 例を加えた全 21 例を対象としてロジスティック回帰分析を行うと、30%の確率で再発が起こると予測される TMR は 2.42 であった。オッズ比は 3.34 であったが、ROC 曲線の AUC は 0.591 と小さく、予測能は高いとは言えない結果であった。これらの結果より TMR が低値のボクセルから再発する場合や、逆に TMR が高値のボクセルでも再発しない場合もあることが示唆された。言い換えれば、再発した領域と再発しなかった領域の間では TMR 値の分布に重複があることがはっきりとした。再発率が 30%の TMR は 2.42 であったが、ROC 曲線の AUC は 0.591 と低値であり閾値としての有用性は低いことが示唆された。

以上から、この研究では半導体 PET を用いても、FMISO-PET 画像上での腫瘍内 FMISO 高集積領域に絞って IMRT を用いて高線量を投与する dose escalation のために、その高線量を投与すべき領域として局所再発する可能性が高い領域を描出する放射線治療前の FMISO-PET の予測能は不十分であることが示唆された。

2.4.3. 局所再発予測手段としての低酸素イメージング

再発グループ 9 例でボクセル内の FMISO 高集積と再発の間に有意な関係が見られたのは重要である。これは低酸素描出能をさらに改良した新しい画像技術開発には価値があることを示している。FMISO-PET よりも ROC 曲線の AUC が高いことが必要である。FMISO よりもさらによい低酸素トレーサーがもしも開発されたならば、上咽頭癌症例において高集積領域に IMRT で dose escalation する閾値を決定することにより有用であろう。この研究では、このような新しい低酸素イメージングモダリティを開発する translational research のプラットフォームを提示できたと考えられた。

FMISO-PET のシグナル/バックグラウンド比は大きなものではない。正常組織内の FMISO 集積を基準とすると、一般的なカットオフ値は 1.2–1.4 とされている。Rajendran らが動物および人を用いて行った研究では、99%以上の正常組織で集積が 1.2 未満だったため 1.2 をカットオフ値と設定している (Rajendran et al., 2003)。臨床的意義については言及されていないものの、ある領域の FMISO 集積が正規分布よりも統計学的に高いかどうかを判定するためにカットオフ値を 1.2–1.4 とすることは合理的である。今回再発症例で再発率 30%と推定されるボクセルの TMR は 1.37 であり、この範囲に含まれる。そのため、このカットオフ値はこれらの患者グループにおける経過観察では有用となり得る。しかし非再発症例を含めて検討すると、再発率 30%と推定される TMR は 2.42 と著しく高値であり、この一般的なカットオフ値 1.2–1.4 は放射線治療計画において高線量を投与するターゲットを設定する際のカットオフ値として用いるためには適当ではないと考えられた。

2.4.4. この研究の問題点

この研究の重要な問題点の一つは個々のボクセルの FMISO 集積が低酸素以外のいかなる要素の影響も受けていないと仮定したことである。この仮説は今後注意深く検討される必要がある。

他の問題点は放射線治療前後の画像の位置合わせ registration に関することである。正常な解剖学的構造は放射線治療前後で著明な形態変化は示さず、頭蓋底浸潤を来した腫瘍の位置は変化しない。しかし、粘膜下に進展した腫瘍は形態および位置が変化しえる。そのため、われわれが行った画像重ね合わせ方法では、治療前に低酸素を呈した領域は治療前画像と重ね合わせた再発時画像上で変位している可能性がある。

再発グループ全 9 例の原発腫瘍の ROI を表示させた治療前 CT と再発腫瘍の ROI を表示させた治療後 CT もしくは MRI 画像を Fig. 14. で示す。骨構造を指標に用いた rigid registration の質は全症例で十分であると判断された。しかし、粘膜面の変化が観察されることも事実であ

る。Non-rigid registration を用いたボクセル解析がこの解析の精度を改善する次の重要なステップと考えられる。今回の結果からは、FMISO 高集積領域へ dose escalation を行うために FMISO-PET 画像を使用することは推奨されないとのみ示唆される。そして、腫瘍縮小と低酸素領域の変位に関連する生物学的な解釈に関しては、今回の研究では考慮されていない。それゆえ、non-rigid registration の手法および腫瘍生物学に関連させてこの問題を検討したさらなる研究が必要である (Takao et al., 2011)。

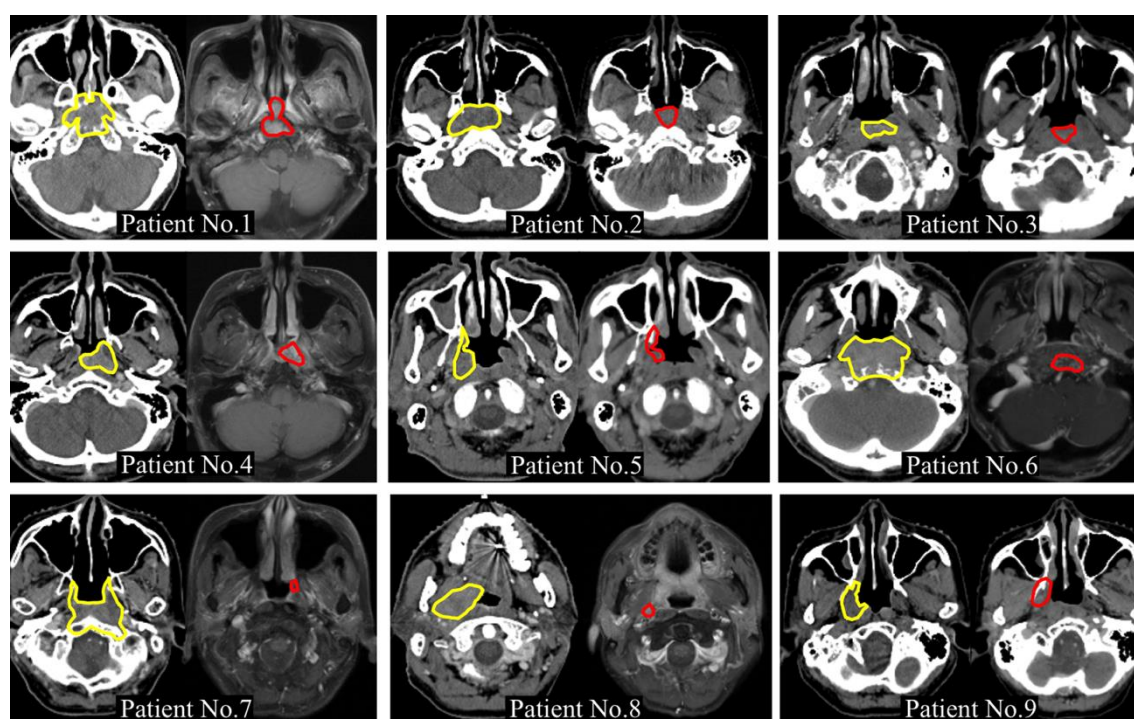


Fig. 14. 再発グループ 9 例の治療前 CT (黄色：原発部位 ROI)、および再発後 CT または MRI (赤色：再発腫瘍 ROI)

左側：治療計画用 CT、黄色 ROI は原発腫瘍

右側：再発時画像 (症例 1-8 は MRI、症例 9 は CT)、赤色 ROI は再発腫瘍

骨構造を指標として位置を合わせた放射線治療前後の画像を比べると、粘膜面の変化は観察されるが、骨構造には著明な形態変化はなく、全ての症例で rigid registration の質は十分と判断された。

半導体 PET の汎用性も問題点の一つである。また、21 例に施行された化学療法の多様性がバイアスとなっている可能性もあり、これも問題点である。

コントラストと特異性は [18F]-HX4 や [18F]DiFA などの新しい低酸素トレーサーを用いてバックグラウンド領域の放射能濃度を下げることによって改善する可能性がある (Wack et al., 2015; Yasui et al., 2017)。FMISO よりもバックグラウンドを抑制できれば、低酸素イメージングによる局所再発予測能の向上が期待される。これらのトレーサーで低酸素に関してさらに多くの情報を得られれば、局所再発低下のために高線量が必要とされる領域特定のために有用であると考えられる。

3. 考察

1. 本研究全体から得られた新知見

- ・ 上咽頭癌に対して IMRT を施行した症例では、セットアップエラーの範囲内であっても照射位置が治療計画時よりもずれると、腫瘍体積に照射される最低線量が低下することがわかった。その影響は特に脳幹部に腫瘍が近接している症例ほど大きかった。
- ・ 位置のずれによる線量低下の局所制御における影響ははっきりしなかった。
- ・ 放射線治療抵抗性を示す低酸素細胞を描出するために、半導体 PET を用いて低酸素分子イメージングの一つである FMISO-PET 画像上の放射線治療前 FMISO 集積の強さをボクセル単位で分析したところ、治療後に局所再発した症例では再発部位は非再発部位に比べて高値であった。
- ・ しかし、FMISO は腫瘍/バックグランド比が低く、高空間分解能を有する半導体 PET を用いても、再発率が高く高線量投与が必要との判断の根拠とするためには強い集積が必要であり、IMRT を利用した低酸素領域への dose escalation への応用は難しいと考えられた。
- ・ 高い腫瘍/バックグランド比を有する低酸素特異性が高い低酸素トレーサーの開発が必要である。

2. 新知見の意義

放射線治療後の局所再発の要因は、線量低下だけではないことが示唆された。腫瘍内には低線量でも制御可能な細胞と逆に高線量が入っても再発する細胞が混在していると考えられた。

半導体 PET で後者の細胞を描写し、その領域へ IMRT を用いた dose escalation を行うことで、腫瘍組織に高線量を投与し、隣接する正常組織は低線量に抑えるという効率的な放射線治療が可能になると考えられた。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 集積の平均はその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。

3. 本研究で得られた新知見から今後どのような研究が展開されるか

治療時の患者固定精度の向上やターゲット周囲に付加されるマージンのさらなる狭小化を図る研究や、ターゲット設定の改良点として、FMISO を上回る低酸素細胞検出力を有する PET トレーサーの開発、MRI や CT など PET 以外の画像モダリティによる低酸素イメージング検討や、低酸素以外の放射線抵抗性パラメータを検出する PET トレーサー開発が考えられる。

4. 今後の課題

・最低必要線量の確定

局所再発を起こさないための最低線量とそれを確保するためのマージンがまだ不確定である。そこで、再発症例における再発領域の最低線量を調べ、最低線量を決定する必要がある。そして、複数例で治療計画シミュレーションを行い、その値以上の線量を投与することができる最小のマージンを定める。そのマージンを用いて治療し、治療成績を検討する。

・固定精度の向上

固定精度の再現性がまだ不十分である可能性がある。固定の再現性を向上させるために、フィット感を高める材質を開発する。例えば、シリコンのような粘着度が高い性質、もしくは繰り返し貼ったりはがしたりすることができる性質をもち、かつ可塑性が高い物質を用いて固定具を作る。粘着度が強すぎると皮膚剥離による皮膚炎増悪の可能性があるので、適度な粘着度であることも検討に入れる。

固定の再現性を高める別の工夫として、上記とは逆に、固定部分なるべく小さくし数個の点固定にするために、人体で押さえると動きが減る部分/領域を見つける。

位置固定にコンピュータ制御を加え、寝台位置のズレをコンピュータで警告する、例えば寝台に横になった患者の位置が想定される値以上に変位していた場合に警告音が出る、また、患者を寝台に固定した後の寝台移動の調整もコンピュータによって自動化する。

・放射線抵抗性領域ターゲット設定の向上

放射線抵抗性領域の確定は未だに難しい。PET を使ったターゲット設定向上として、低酸素領域適合性の高いトレーサーの他、腫瘍内放射線抵抗性のひとつである低 pH を検出するトレーサーを開発する。

また、PET 以外の低酸素イメージング検討として、腫瘍内血流が低下すると低酸素に陥ると仮定して、MRI や CT 画像で描出された血流

低下領域と FMISO も含め現在使われている低酸素トレーサーを用いた PET 画像を比較し、シーケンスのパラメータや造影剤の投与量、投与速度、撮像タイミングなどを調整する。

4. 総括および結論

高精度放射線治療で重要な要素となる患者固定精度の線量低下に及ぼす影響と治療計画におけるターゲット設定について、根治的に IMRT を施行した上咽頭癌症例について後方的に評価した。

第一の研究では固定精度の線量低下に及ぼす影響について検討した。過去の研究より推定されるセットアップエラー 2 mm を考慮して腫瘍体積を全方向性に 2 mm 拡大した ROI で最低線量を評価すると、2 mm 拡大させたことで最低線量は低下していた。脳幹部と腫瘍の距離によって 2 グループに分けて統計学的に評価したところ、脳幹に腫瘍に近い症例グループでは最低線量が有意に低下していた。以上より、セットアップエラーによりターゲットである腫瘍体積に照射される線量が低下すること、およびその程度は脳幹に腫瘍に近いほど大きいことが示された。しかし、局所再発あるいは腫瘍残存症例では、腫瘍体積、および腫瘍体積を 2 mm 拡大した体積の最低線量は他の症例と比べて線量低下の程度が特に低いとは言えず、線量低下の程度と局所再発の関連は示されなかった。放射線治療後の局所再発は照射線量の低下単独では起こらず、その他の要因の影響があることが示唆された。

第二の研究では治療計画のターゲットとして低酸素イメージング FMISO-PET で描出された低酸素領域を考え、FMISO 集積と局所再発の関連を実際の症例を用いて評価した。局所再発領域では FMISO 集積が非再発領域よりも高いと仮定し、GTV の FMISO 集積をボクセル単位で解析した。再発領域の FMISO 集積は非再発領域よりもわずかに上回ったものの、ともに低値であり、半導体 PET を用いた画像であっても、腫瘍内 FMISO 集積の程度は IMRT を用いた dose escalation の範囲を決める根拠としては不十分であることが示唆された。再発領域では FMISO 集積の平均値が非再発領域よりも高く、FMISO よりも高い腫瘍/バックグラウンド比を持ち、低酸素特異性が高いトレーサーで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。

謝辞

本稿の結びとして、本研究テーマを与えてくださり研究全体のご指導をいただいた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に心から感謝申し上げます。研究目的の検討、研究方法、データ収集、解析、研究結果の国内外の学会発表ならびに、論文執筆に至るまで多大なご指導とご尽力をいただきました北海道大学病院放射線治療科安田耕一助教には格別の感謝を申し上げます。

本研究には核医学分野の玉木長良名誉教授をはじめとする教室の皆様、放射線部の教員および診療放射線技師の皆様、医学物理士の皆様にご協力いただき、重ねて深く感謝申し上げます。

統計解析に関しましては、医学統計学教室伊藤陽一准教授の詳細なご指導をいただきました。この場を借りてお礼申し上げます。

その他、この研究においては多くの放射線治療を受けた患者様のデータを使わせていただきました。ここに銘記させていただきます。

最後にすべての皆様のお名前を挙げることはできませんでしたが、本論を作成するにあたりご指導とご協力いただいた全ての皆様に重ねて感謝申し上げます。

引用文献

- Chao, K.S., Bosch, W.R., Mutic, S., Lewis, J.S., Dehdashti, F., Mintun, M.A., Dempsey, J.F., Perez, C.A., Purdy, J.A., and Welch, M.J. (2001). A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM-guided intensity-modulated radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 49, 1171-1182.
- Eschmann, S.M., Paulsen, F., Reimold, M., Dittmann, H., Welz, S., Reischl, G., Machulla, H.J., and Bares, R. (2005). Prognostic impact of hypoxia imaging with ¹⁸F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. *J. Nucl. Med.* 46, 253-260.
- Hill, R.P., Bristow, R.G., Fyles, A., Koritzinsky, M., Milosevic, M., and Wouters, B.G. (2015). Hypoxia and Predicting Radiation Response. *Semin. Radiat. Oncol.* 25, 260-272.
- Katoh, N., Yasuda, K., Shiga, T., Hasegawa, M., Onimaru, R., Shimizu, S., Bengua, G., Ishikawa, M., Tamaki, N., and Shirato, H. (2012). A new brain positron emission tomography scanner with semiconductor detectors for target volume delineation and radiotherapy treatment planning in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 82, e671-676.
- Koh, W.J., Rasey, J.S., Evans, M.L., Grierson, J.R., Lewellen, T.K., Graham, M.M., Krohn, K.A., and Griffin, T.W. (1992). Imaging of hypoxia in human tumors with [¹⁸F]fluoromisonidazole. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22, 199-212.
- Ling, C.C., Humm, J., Larson, S., Amols, H., Fuks, Z., Leibel, S., and Koutcher, J.A. (2000). Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47, 551-560.
- Monnich, D., Welz, S., Thorwarth, D., Pfannenberger, C., Reischl, G., Mauz, P.S., Nikolaou, K., Fougere, C., and Zips, D. (2015). Robustness of quantitative hypoxia PET image analysis for predicting local tumor control. *Acta Oncol.* 54, 1364-1369.
- Nehmeh, S.A., Lee, N.Y., Schroder, H., Squire, O., Zanzonico, P.B., Erdi, Y.E., Greco, C., Mageras, G., Pham, H.S., Larson, S.M., et al. (2008). Reproducibility of intratumor distribution of (¹⁸F)-fluoromisonidazole in head and neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 235-242.
- Nordsmark, M., Bentzen, S.M., Rudat, V., Brizel, D., Lartigau, E., Stadler, P., Becker, A., Adam, M., Molls, M., Dunst, J., et al. (2005). Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. *Radiother. Oncol.* 77, 18-24.
- Okamoto, S., Shiga, T., Yasuda, K., Ito, Y.M., Magota, K., Kasai, K., Kuge, Y., Shirato, H., and Tamaki, N. (2013). High reproducibility of tumor hypoxia evaluated by ¹⁸F-fluoromisonidazole PET for head and neck cancer.

J. Nucl. Med. 54, 201-207.

Overgaard, J. (2011). Hypoxic modification of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck--a systematic review and meta-analysis. *Radiother. Oncol.* 100, 22-32.

Rajendran, J.G., Schwartz, D.L., O'Sullivan, J., Peterson, L.M., Ng, P., Scharnhorst, J., Grierson, J.R., and Krohn, K.A. (2006). Tumor hypoxia imaging with [F-18] fluoromisonidazole positron emission tomography in head and neck cancer. *Clin. Cancer Res.* 12, 5435-5441.

Rajendran, J.G., Wilson, D.C., Conrad, E.U., Peterson, L.M., Bruckner, J.D., Rasey, J.S., Chin, L.K., Hofstrand, P.D., Grierson, J.R., Eary, J.F., et al. (2003). [(18F)FMISO and [(18F)FDG PET imaging in soft tissue sarcomas: correlation of hypoxia, metabolism and VEGF expression. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 30, 695-704.

Rischin, D., Young, R.J., Fisher, R., Fox, S.B., Le, Q.T., Peters, L.J., Solomon, B., Choi, J., O'Sullivan, B., Kenny, L.M., et al. (2010). Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 28, 4142-4148.

Schneider, C.A., Rasband, W.S., and Eliceiri, K.W. (2012). NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods* 9, 671-675.

Shiga, T., Morimoto, Y., Kubo, N., Katoh, N., Katoh, C., Takeuchi, W., Usui, R., Hirata, K., Kojima, S., Umegaki, K., et al. (2009). A new PET scanner with semiconductor detectors enables better identification of intratumoral inhomogeneity. *J. Nucl. Med.* 50, 148-155.

Takao, S., Tadano, S., Taguchi, H., Yasuda, K., Onimaru, R., Ishikawa, M., Bengua, G., Suzuki, R., and Shirato, H. (2011). Accurate analysis of the change in volume, location, and shape of metastatic cervical lymph nodes during radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 81, 871-879.

Thomlinson, R.H., and Gray, L.H. (1955). The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br. J. Cancer* 9, 539-549.

Wack, L.J., Monnich, D., van Elmpt, W., Zegers, C.M., Troost, E.G., Zips, D., and Thorwarth, D. (2015). Comparison of [18F]-FMISO, [18F]-FAZA and [18F]-HX4 for PET imaging of hypoxia--a simulation study. *Acta Oncol.* 54, 1370-1377.

Yasuda, K., Onimaru, R., Okamoto, S., Shiga, T., Katoh, N., Tsuchiya, K., Suzuki, R., Takeuchi, W., Kuge, Y., Tamaki, N., et al. (2013). [18F]fluoromisonidazole and a new PET system with semiconductor detectors and a depth of interaction system for intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 85, 142-147.

Yasui, H., Zhao, S., Higashikawa, K., Ukon, N., Shimizu, Y., Matsumoto, H., Tamaki, N., and Kuge, Y. (2017). Preclinical evaluation of [18F]DiFA, a

novel PET probe for tumor hypoxia, in comparison with [18F]MISO. *J. Nucl. Med.* 58, 1027.

Yeh, S.H., Liu, R.S., Wu, L.C., Yang, D.J., Yen, S.H., Chang, C.W., Yu, T.W., Chou, K.L., and Chen, K.Y. (1996). Fluorine-18 fluoromisonidazole tumour to muscle retention ratio for the detection of hypoxia in nasopharyngeal carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med.* 23, 1378-1383.

Zschaecck, S., Haase, R., Abolmaali, N., Perrin, R., Stutzer, K., Appold, S., Steinbach, J., Kotzerke, J., Zips, D., Richter, C., et al. (2015). Spatial distribution of FMISO in head and neck squamous cell carcinomas during radio-chemotherapy and its correlation to pattern of failure. *Acta Oncol.* 54, 1355-1363.

安田耕一，土屋和彦，鬼丸力也，原田八重，原田慶一，西川由記子，木下留美子，辻真太郎，堀田賢治，鈴木隆介，白土博樹(2014). CTV が OAR に近接する際に CTV-PTV マージンを狭く設定した場合の影響. 日本放射線腫瘍学会 第 27 回学術大会報文集, 197.