HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	即時適応陽子線治療に向けた治療計画法に関する研究
Author(s)	宮崎, 康一
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医理工学)
Dissertation Number	甲第15972号
Issue Date	2024-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15972
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92223
Type	doctoral thesis
File Information	Miyazaki_Koichi.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

即時適応陽子線治療に向けた

治療計画法に関する研究

(Studies on the treatment planning method for

online adaptive proton therapy)

2024 年 3 月

北　海　道　大　学

宮崎　康一

Miyazaki Koichi

学　位　論　文

即時適応陽子線治療に向けた

治療計画法に関する研究

(Studies on the treatment planning method for

online adaptive proton therapy)

2024 年 3 月

北　海　道　大　学

宮崎　康一

Miyazaki Koichi

目次

発表論文目録および学会発表目録 1

第 1 章　緒言 2
陽子線治療 2
陽子線治療の治療計画 3
治療期間中の体形変化による影響 4
即時（オンライン）適応放射線治療 7
オンライン適応陽子線治療における治療計画の課題 8
本研究の狙いと論文の構成 8

略語表 10

第 2 章　高速・ロバストな再計画アルゴリズムの開発 11
2.1 緒言 11
研究背景 11
本研究の目的 12
2.2 方法 12
変形線量復元を含むオンライン適応陽子線治療のワークフロー 12
変形線量復元の概要（DDR：Deformed Dose Restoration） 13
変形線量分布の計算 14
変形線量復元 17
検証データ 17
評価指標 19
2.3 結果 20
変形線量復元の結果 20
DVH 指標の評価結果 22
線量評価基準の評価結果 23
ロバスト評価 27
計算時間 29
2.4 考察 30

第 3 章　　前立腺がんにおける適応治療計画の再利用の検討 34
3.1 緒言 34
研究背景 34
本研究の目的 34
3.2 方法 35
提案する治療フロー 35
研究対象 36

治療フローのシミュレーション方法 37
評価方法 39
3.3 結果 39
DVH 指標 39
Clinical goal の達成率 41
再計画の回数 42
3.4 考察 43

総括及び結論 46
謝辞 48
引用文献 49

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. 宮崎　康一、藤井　祐介、山田　貴啓、金平　孝博、宮本　直樹、松浦　妙子、安田　耕一、打浪　雄介、大塚　愛美、青山　英史、高尾　聖心
   Deformed dose restoration to account for tumor deformation and position changes for adaptive proton therapy
   Medical Physics, 50(2), 675-687 (2023).

本研究の一部は以下の学会で発表した。

1. 宮崎　康一、藤井　祐介、山田　貴啓、加藤　徳雄、安田　耕一、西岡健太郎、高尾　聖心、松浦　妙子
   Deformed Dose Restoration for Online Adaptation of Inter-fractional Anatomical Changes in Proton Therapy
   The 9th Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics, September 9-10, 2021, online.

2. 宮崎　康一
   Towards online adaptive proton therapy: Research topics in Hokkaido University
   PTCOG-AO & ISTPT 2023, November 24-26, 2023, Taipei

第１章　緒言

陽子線治療

放射線治療は手術、抗がん剤と並ぶがん３大治療の１つであり、がんに対して放射線を集中させることによってがん細胞を死滅させる治療法である。現在、高エネルギーX 線発生装置であるリニアックを用いて約 4-20MV の X 線を体外から腫瘍に向かって照射する X 線治療が広く普及している。X 線は体表面から深さ 1-2cm 付近に最大の線量を付与し、その後、深さに伴い線量付与は指数関数的に減衰する。通常、腫瘍は人体内部に位置するため、１方向から X 線を照射すると、腫瘍手前に存在する正常臓器に対して最大線量が付与され、さらに腫瘍後方の正常臓器へも線量が付与される。そのため、通常の治療では多方向からの X 線照射を重ね合わせることで腫瘍への線量付与を最大にし、周囲の正常臓器への線量付与をなるべく抑制できるよう工夫する。

近年では新たな放射線治療として、X 線ではなく陽子線を用いた陽子線治療や、ヘリウムや炭素線を用いた粒子線治療が注目を集めている。陽子線治療では、加速器を用いて約 70-220MeV に加速した陽子線を腫瘍に照射することで、がんを治療する。陽子線は停止する直前で単位長さ当たりのエネルギー損失が最も大きくなるという特徴があり、これをブラッグピークと呼ぶ。図１に 70MeV、150MeV、220MeV の３つのエネルギーにおける陽子線の深部線量分布を示す。ブラッグピークの位置は陽子線のエネルギーによって変化するため、患者体内にある腫瘍位置に合わせて陽子線のエネルギーを調整することで、腫瘍への線量集中性を向上できる。また X 線と異なり、陽子線はブラッグピーク付近で停止するため、腫瘍後方の正常組織への線量付与がない。

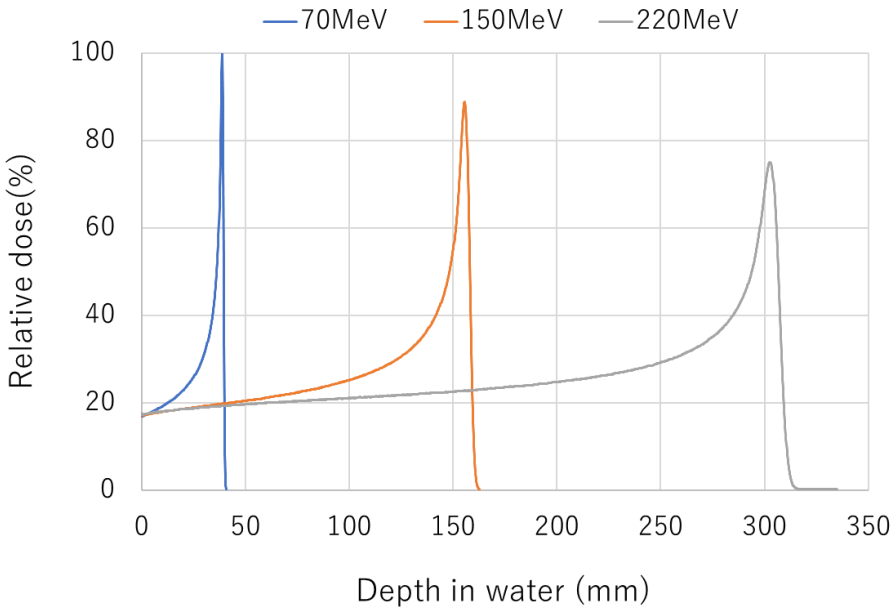


図１　70MeV、150MeV、220MeV の陽子線ビームの深部積算線量分布

陽子線の照射法は大きく散乱体照射法とスポットスキャニング照射法の 2 つに大別できる。散乱体照射法は、散乱体で横方向に拡大した陽子線ビームを、遮蔽体（コリメータ）やボーラスを用いて標的形状に合わせて切り出すことで、標的形状に合わせた照射をする。一方、スポットスキャニング照射法では、2 台の走査電磁石を用いて直径 1cm 程度の陽子線ビームを走査することで、標的を塗りつぶすように照射する。図 2 にスポットスキャニング照射法の概要図を示す。スポットスキャニング照射法は散乱体照射法より線量分布形成の自由度が高く、またコリメータやボーラスなどの機器が不要なため、近年の陽子線治療施設ではスポットスキャニング照射法が採用されることが多い。

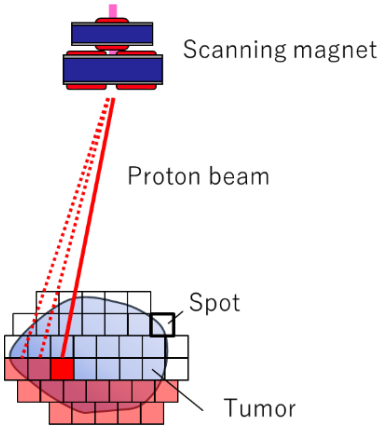


図 2　スポットスキャニング照射法の概要図

陽子線治療の治療計画

放射線治療では一般的に治療開始前に患者の CT（Computed Tomography）画像を撮像し、放射線の照射方法を定めた治療計画を事前に立案する。陽子線治療でも同様に、治療開始前に患者の CT 画像を用いて陽子線の照射方向、照射位置（スポット位置）、照射量、エネルギーなどの照射パラメータを定めた治療計画を事前に作成する。

治療計画は治療計画ソフトウェアを用いて作成する。以下に陽子線治療の治療計画の作成手順の概要を説明する。図 3 に治療計画作成の流れを示す。まず医師や物理士は治療計画 CT に写っている各臓器の輪郭情報を作成する。この時、輪郭情報は放射線照射を防ぎたい危険臓器（OAR：Organ At Risk）に加え、標的に対しても作成する。続いて医師や物理士は治療計画ソフトウェアを用いて陽子線の照射方向を決定する。陽子線の照射方向は OAR を避けつつ標的に十分な線量を与えられるよう経験に基づき決定することが多い。その後決定した照射角度から治療計画ソフトウェアが自動で数千から数万の陽子線の照射位置（スポット位置）及び陽子線エネルギーを算出する。スポットは標的輪郭を覆うように、陽子線ビームの横方向のサイズに応じた位置間隔をもって配置される。最後に標的及び OAR に対してユーザーが設定した線量制約を満たすよう、各スポットへの陽子線の照射量を最適化計算により決定する。

また作成した治療計画が実際の陽子線治療装置で問題なく照射できることを確認

するため、患者 QA（Quality Assurance）を実施する。患者 QA では水ファントムや固体ファントムに対して治療計画に則り、陽子線を照射する。この時照射した陽子線の線量分布を 2 次元検出器や電離箱線量計などを用いて測定し、治療計画と比較することで、治療計画の健全性を確認する。治療計画 CT の撮影、治療計画の作成、患者 QA までを含めた作業は、治療開始前に 1 週間程度をかけて実施する。

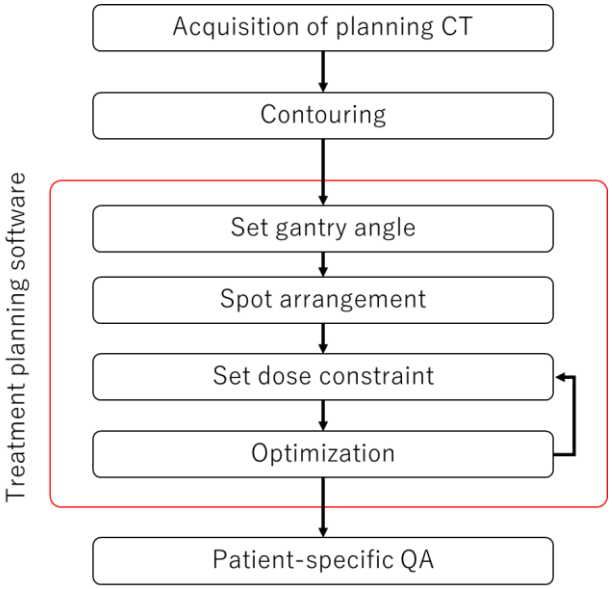


図 3　陽子線治療における治療計画作成の流れ

治療期間中の体形変化による影響

放射線治療は通常 1~2 か月にかけて実施するため、その間に患者の体重減少や腫瘍の縮小・拡大などの体形変化が生じうる。一方で、治療計画は治療開始前に得た治療計画 CT に則り作成するため、治療計画時の体形と照射時の体形に差が生じる。この時、体形変化が大きい場合は、治療初期に想定した通りの線量分布を実現できない可能性が生じる（Mai Lykkegaard Schmidt, 2013)。特に陽子線治療は飛程変化により線量分布が大きく変化するため、体形変化による影響は X 線治療より大きいことが知られている（Kristin Stützer, 2017)。

体形変化は患者が治療台に載っている最中に発生する変化（Intra-fractional changes）と、日を跨いで治療期間中に発生する変化（Inter-fractional changes）に分けられる。Intra-fractional changes の主な例は呼吸性移動や心臓の拍動であり、これらは秒の時間オーダーで変化する。Inter-fractional changes の主な例は体重減少や腫瘍の増大・縮小、鼻腔内の粘膜組織の増減などであり、これらは数十分から数日の時間オーダーで変化する。図 4 に Inter-fractional changes の一例を示す。この中間にある体形変化として、腸や胃の蠕動運動や直腸内のガスの移動などがあり、これらは Inter-fractional にも Intra-fractional にも変化しうる。放射線治療はこれらの体形変化があった場合でも、OAR への線量を抑制しつつ、標的に所望の線量を付与することが求められる。

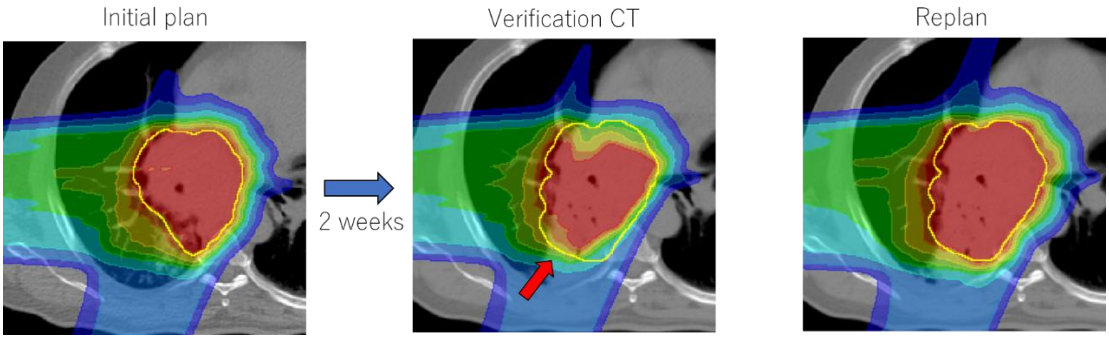


図 4　治療期間中の患者体形変化による線量分布の悪化の例。治療計画 CT より 2 週間後に撮像した確認用 CT において、肺水種が見つかり陽子線の線量分布が大きく悪化したケース。再計画により標的への線量分布が改善される。

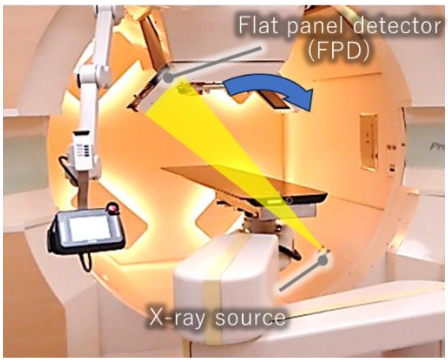
これらの体形変化への対処法として陽子線治療では歴史的にロバスト最適化を実施してきた（D Pflugfelder, 2008)。特に複数の照射角度からの線量分布を組み合わせることで所望の線量分布を実現する照射法である IMPT（Intensity-Modulate Proton Therapy）の場合、位置誤差や飛程誤差による線量変化が大きいため、ロバスト最適化が必須となっている。ロバスト最適化では、予め想定される誤差シナリオを設定し、それらの誤差を含む状態でも所望の線量制約を満たすように照射パラメータを最適化する。ここで設定する誤差シナリオは、①位置決め誤差（頭尾、腹背、左右の 6 方向にそれぞれ 3 mm)、②陽子線の飛程誤差（±3.5%）が一般的に使われる。誤差のない CT 画像に加え、これらの誤差を加えた CT 画像に対しても同時に照射量を最適化することで、治療時に患者の位置誤差や飛程誤差が生じた場合でも標的に十分な線量を付与することを狙う。しかしロバスト最適化では予め定めた誤差量に対してはある程度頑強であるが、体形変化が想定を超えるような場合では依然として線量不足や過剰付与が生じる（Kia Busch, 2021)。またロバスト最適化は複数の誤差シナリオに対して同時に照射量を最適化するため、計算量が膨大になる。計算時間は腫瘍サイズや OAR の線量制約の数によって変化するが、通常は数十分から数時間を要する。

別の対処法として、治療期間中にガントリーに搭載されたコーンビーム CT（CBCT：Cone-Beam CT）や CT の再撮影などにより治療期間中の患者体形画像を取得し、必要に応じて治療計画の修正（再計画）をする適応放射線治療（アダプティブ放射線治療）がある（Di Yan, 1997)。図 5 にコーンビーム CT と in-room CT の例を示す。

適応放射線治療には、患者が治療台に乗った状態で再計画をする即時適応放射線治療（オンライン適応陽子線治療）と、患者が治療台に乗っていない状態で再計画をするオフライン適応放射線治療に分けられる（Jolien Heukelom, 2019)。図 6 に適応放射線治療の種類を示す。オフライン適応放射線治療では、まず再計画が必要と判断された時点で、治療計画 CT を再度取得する。その後、新たな治療計画 CT に対して治療計画を作成しなおす。これらの作業を数日掛けて実施するため、体形変化が確認されてから新たな治療計画が作成されるまで数日の時間差が発生する。オフライン適応放射線治療は、体重減少などの比較的緩やかな体形変化に対して有効な手段である。

一方で、鼻腔の粘膜組織の増減や、胃や腸の蠕動運動などは日々変化するため、オフライン適応放射線治療での対応には限界がある。

(a) Cone-beam CT



(b) In-room CT（Maeda, et al, 2018 ）

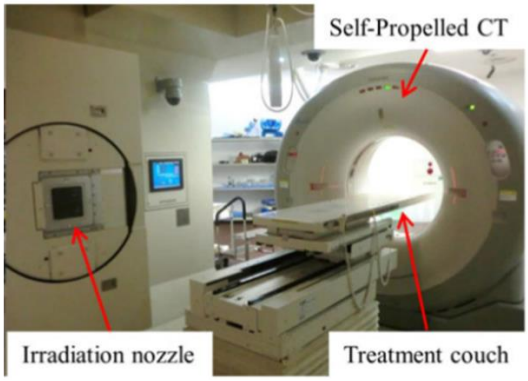


図 5　(a)北海道大学病院陽子線センターに導入されているコーンビーム CT。(b)福井県立病院陽子線センターにて導入されている in-room CT（Maeda, et al, 2018）

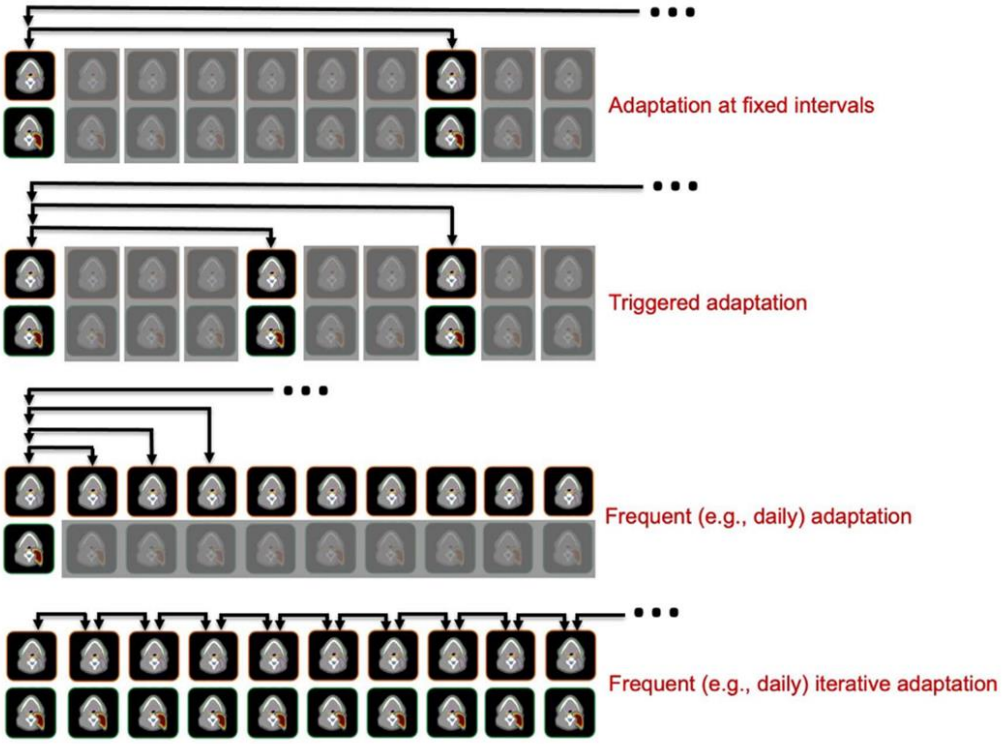


図 6　適応放射線治療の 4 つの種類（Jolien Heukelom, 2019)。(1) 治療期間中の予め定めたタイミング（照射 10 回目など）で確認用 CT を撮像し、再計画する（Adaptation at fixed intervals)。(2) 治療時に撮像した位置決め画像や CBCT から体形変化を確認し、必要に応じて再計画する（Triggered adaptation)。(3) 毎日再計画する（Frequent/daily adaptation)。(4)毎日再計画する際に、過去の再計画情報も考慮する（積算線量に基づいて再計画時の線量制約を変更するなど）（Frequent/daily iterative adaptation)。(1)と(2)がオフライン、(3)と(4)はオンライン適応放射線治療に該当する。

即時（オンライン）適応放射線治療

このような背景に対し、近年、オンライン適応放射線治療への注目が高まっている。オンライン適応放射線治療では、まず CBCT や in-room CT を用いて患者が治療台に乗った状態で体形情報を取得する。その後、得た体形情報に基づき即座に再計画を実施し、照射する。患者が治療台に乗った状態で体形情報の取得、再計画、照射の一連の流れを実施するため、日々変化するような体形変化にも対応できることが強みである（Arthur Lalonde, et al., 2021)。一方で、通常数日かけて実施する作業を数十分の治療時間内で行う必要があり、時間的な制約が課題となる（Suk Whan Yoon, 2020)。また CBCT の画質は CT と比べて一般的に低く、患者が治療台に乗った状態での体形情報を精度よく取得することも困難であった（Valentina Giacometti, 2020)。

しかし 2016 年に ViewRay 社から、オンライン適応放射線治療に対応した MRI（Magnetic Resonance Imaging）搭載型の X 線治療装置である MRIdian が販売さ

れた。MRIdian では患者が治療台に乗った状態で MR 画像を取得し、その MR 画像に基づき再計画をする。また治療中に連続的に MRI 画像を取得するシネ MRI により、治療中に呼吸や心拍動で変化する腫瘍位置を追跡することもできる。その後、2019 年に Varian 社から CBCT 型の X 線治療装置である Ethos も販売された。Ethos は大口径 CBCT を搭載し、また CBCT の画質を補正する技術により体形情報の取得精度を向上している。このように X 線治療の分野ではオンライン適応放射線治療が徐々に普及してきている。一方でオンライン適応陽子線治療は現時点では製品化されておらず、臨床で実現した例はない (Petra Trnkova, 2023)。

オンライン適応陽子線治療における治療計画の課題

オンライン適応陽子線治療が実現できない理由の一つとして、X 線治療と比べて陽子線治療の治療計画の作成により長い時間が必要であることが挙げられる。特に陽子線治療では飛程誤差や位置誤差による線量誤差が大きいため (Lomax, 2008)、ロバスト最適化が必須となる。しかしロバスト最適化は複数の誤差シナリオを同時に満たすように最適化するため、通常の最適化に比べて計算量が膨大となり、計算時間が長い。オンライン適応陽子線治療では患者が治療台に載った状態で体形情報の取得と再計画を実施するため、位置誤差はある程度小さいと考えられるが (Oliver J Gurney-Champion, 2018)、CT 画像から算出する陽子線の阻止能比の誤差は依然として存在する (U Schneider, 1996)。また治療中の患者の体動を考慮すると、位置誤差を完全に無視するのは危険である。このため、高速かつ飛程誤差・位置誤差に対してロバストな治療計画の作成方法が望まれる。

加えてオンライン適応陽子線治療の実現に向けて、医療負荷の増大と線量改善効果のバランスを取ることも求められる。毎日再計画することで理想的な線量分布を実現できる一方、再計画の手間や新たなデータ管理などにより医療従事者の負荷が増大することが指摘されている (Stephanie Lim-Reinders, 2017)。また現在の陽子線治療でも大半のケースでは問題なく治療できていることを鑑みると、必ずしも全ての患者において毎日再計画をする必要があるかは明らかでない。このため、再計画の要否を判定し、可能な限り不要な再計画の回数を削減することが望まれる。

本研究の狙いと論文の構成

本研究の目的はオンライン適応陽子線治療における治療計画法を開発することである。具体的な取り組みとして、(1)高速かつロバストな再計画アルゴリズムの開発と、(2)オンライン線量評価と過去に作成した適応治療計画の再利用による再計画回数の削減に取り組む。

第 2 章では高速かつロバストな再計画アルゴリズムとして、初期治療計画で作成した線量分布を用いて、新たな体形情報に合わせた変形線量分布を算出し、その線量分布を復元する変形線量復元（DDR：Deformed Dose Restoration）アルゴリズムを開発する。ロバストかつ陽子線治療で実現可能な変形線量分布を算出するため、標的とその周辺領域にのみ着目した非剛体位置合わせ（DIR： Deformable Image Registration）方法を開発した。本手法の有効性を 6 ケースの患者例に対して評価し

た結果、初期治療計画と同等の品質の線量分布を平均 10 分以下で算出できることを確認した。

第 3 章では、オンラインでの線量分布評価と適応治療計画の再利用を組み合わせることで、再計画の回数削減を実現する治療フローを提案する。本治療フローでは患者の体形情報を取得した後に、まず線量分布評価を実施する。この段階ではまだ適応治療計画（Adaptive Plan）は作成せず、まず治療開始前に作成した初期治療計画（Initial Plan）を用いて線量分布評価をする。その後、初期治療計画の線量分布評価の結果が基準を満たさない場合に限り再計画を実施する。この治療フローでは、初期治療計画からの患者体形の変化が少なく、線量分布の悪化が軽微な場合は、再計画を実施せずに済む。加えて過去の適応治療計画の再利用として、治療期間中に何度か作成する適応治療計画も線量評価に加えることを提案する。線量評価を実施する治療計画のパターンを増やすことで、腫瘍位置の変化といったランダムに発生する体形変化に対する再計画の回数をさらに削減できる。本治療フローの有効性を 23 名の高リスク前立腺がん患者に対して後ろ向きに評価した結果、標的線量と OAR 線量の悪化を防ぎながら再計画の回数を平均 2.0 回まで削減できることを確認した。

略語表

CBCT	Cone-Beam Computed Tomography
CPU	Central Processing Unit
CT	Computed Tomography
CTV	Clinical Target Volume
DA	Daily Adaptive
DAA	Dose Assessment and daily Adaptive
DAAre	Dose Assessment and daily Adaptive with plan reuse
DBW	DVH Band Width
DDR	Deformed Dose Restoration
DIR	Deformable Image Registration
DR	Dose Restoration
DVH	Dose-Volume Histogram
GPU	Graphical Processing Unit
iCT	Initial CT
IMPT	Intensity-Modulated Proton Therapy
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MSE	Mean Squared Error
NA	Non-Adaptive
OAR	Organ At Risk
QA	Quality Assurance
RBE	Relative Biological Effectiveness
rCT	Repeated CT
SFUD	Single Field Uniformed Dose
SIB	Simultaneous Integrated Boost
TCIA	The Cancer Imaging Archive

第 2 章　高速・ロバストな再計画アルゴリズムの開発

2.1　緒言

研究背景

オンライン適応陽子線治療に向けて、IMPT の再計画を高速に実施する手法がいくつか報告されている。一つは線量復元（Dose Restoration）である（Thyrza Jagt, 2017)。線量復元では、まず治療中に得た CT と治療計画 CT を比較し、水等価厚の変化を算出することで、初期治療計画の各スポットのエネルギーを調整する。その後、初期治療計画時に定めた線量制約を満たすよう再度最適化することで新たなスポットの照射量を求める。この手法は初期治療計画をベースとして、その内スポットの横方向の位置は変更せずに、エネルギーと照射量のみを変更することで計算量を削減し、高速化を実現している。

また別の線量復元として初期治療計画の線量分布を新たな CT 上でそのまま再現する方法もある（Kinga Bernatowicz, 2018)。図 7 に線量復元手法の例を示す。さらに同グループにて複数の肺がんケースに対して同手法の有効性を検証した（Evy Bossuyt, 2020)。この手法は、初期治療計画の線量分布が新たな体形にて悪化する原因は主に密度変化であると仮定している。最適化は線量分布の再現性を目的関数とするため、従来のロバスト最適化のように多数の誤差シナリオを同時に計算する必要がなく、計算が高速となる。これらの線量復元手法は腫瘍の位置変化や形状変化は考慮しないため、標的や OAR の輪郭を新たに作成する必要はなく、CT 撮像後にほぼ自動的に再計画できる。

しかし実際の治療において、初期治療計画の線量分布を悪化させる要因は密度変化だけではなく、腫瘍形状の変化や周辺臓器との相対的な位置変化なども影響する。肺がんでは治療期間中の腫瘍の増大・縮小や腫瘍位置の変化が発生することが知られている（Trine Juhler-Nøttrup, 2008)。そのため、線量復元手法を 14 名の肺がん患者に対して評価したところ、一部のケースで形状変化や相対位置の変化により標的線量の低下が見られた（Evy Bossuyt, 2020)。また彼らの評価にはなかったが、肺がんで標的サイズが増大するようなケースでは初期治療計画の線量分布を復元するだけでは標的を十分にカバーできないと考えられる。また頭頚部でも同様に腫瘍の増大・縮小といった腫瘍形状の変化が発生する（Gilles Delahaut, 2019)。さらに中咽頭がんなど広範囲を照射する頭頚部がんでは患者の固定位置の日々変動により、腫瘍位置が変化する。（Emily Neubauer, 2012)。これらのケースでは前述の線量復元手法では標的線量を担保することは困難であると考えられる。

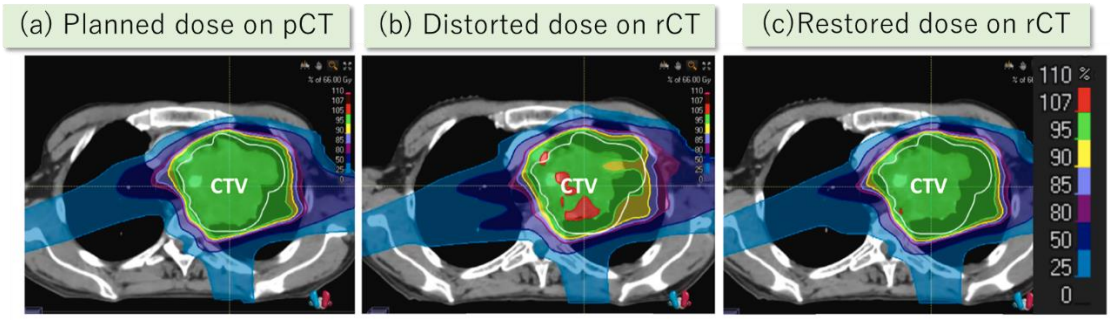


図 7 Dose restoration による再計画の例（ (Evy Bossuyt, 2020)より一部改変)。(a) 初期治療計画における線量分布、(b) 治療途中で取得した確認用 CT に対して初期治療計画を再計算したときの線量分布で、腫瘍縮小により標的内の線量一様度が低下している。(c) 確認用 CT に対して Dose restoration により復元した線量分布。Dose restoration は初期治療計画の線量分布を新たな体形上で復元するため、(a)と(c)の線量分布はおおよそ一致している。

本研究の目的

本研究の目的は線量復元の考え方を発展させ、密度変化に加えて腫瘍の形状や相対的な位置変化にも対応する再計画手法を開発することである。線量復元では初期治療計画の線量分布を基準としていたが、それでは腫瘍の位置変化や形状変化に対応できない。そこで DIR を用いて初期治療計画の線量分布を腫瘍の位置や形状の変化に合わせて変形し、それにより得た変形線量分布を復元することを考えた。これを変形線量復元（DDR：Deformed dose restoration)と呼ぶ。

DDR では標的の輪郭のみが必要であるため、従来の最適化と異なり OAR の輪郭作成の手間を省ける。密度変化だけでなく腫瘍の形状や位置の変化が起こった 6 つの典型例を用い、先行研究の線量復元にて再計画した場合と従来のロバスト最適化で再計画した場合との結果を比較することで、DDR の有効性を評価する。

2.2 方法

変形線量復元を含むオンライン適応陽子線治療のワークフロー

図 8 に DDR を含むオンライン適応陽子線治療のワークフローを示す。まず治療計画 CT を撮影し、輪郭情報を作成する。その後ロバスト最適化により初期治療計画を作成する。変形線量復元（DDR）は後述するように初期治療計画のロバスト性を再現するため、DDR により作成する適応治療計画のロバスト性を担保するためにも、初期治療計画はロバスト最適化により作成する必要がある。

続いて照射時は、患者をセットアップした後、in-room CT または CBCT を撮像する。一般的に In-room CT よりガントリー搭載型の CBCT のほうが広く普及しているが、CBCT は散乱線等の影響により CT より画質が低い。しかし現在では CBCT の画質を改善する手法が提案されている（Yusuke Nomura, 2020)。そのため本研究では CBCT の画質改善については取り扱わず、CBCT でも CT 同等の画質が得られると仮

定し、以降 CT を用いて説明する。照射時に取得した CT と初期治療計画に用いた CT とを区別するため、以降では照射時に取得した CT を rCT（Repeated-CT）、初期治療計画に用いた CT を iCT（Initial-CT）と呼ぶ。続いて rCT をもとに線量評価や目視により再計画の必要性を判断する。再計画が必要と判断された場合、続いて標的輪郭（CTV：Clinical Target Volume）を作成する。この時 OAR の輪郭は必要としない。その後、後述する変形線量復元により適応治療計画を作成し、照射する。もし作成した適応治療計画が臨床的に許容できない場合は、患者を治療台から降ろしてオフラインで再計画を実施する。

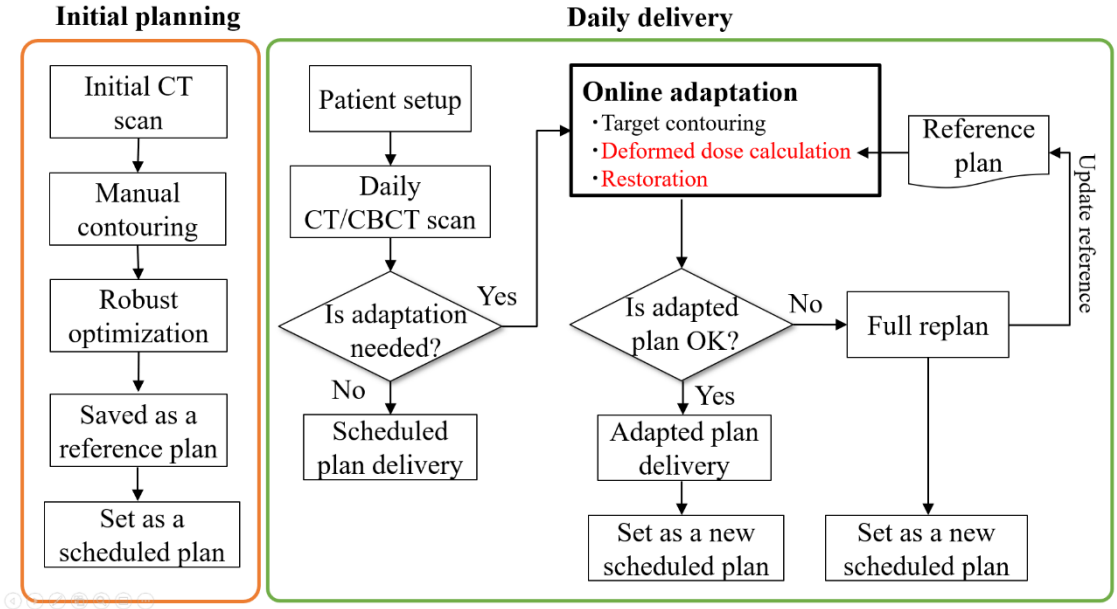


図 8 提案する変形線量復元（DDR）を含む治療ワークフローの例。初期治療計画時と日々の照射時でワークフローが分かれている。

変形線量復元の概要（DDR：Deformed Dose Restoration）

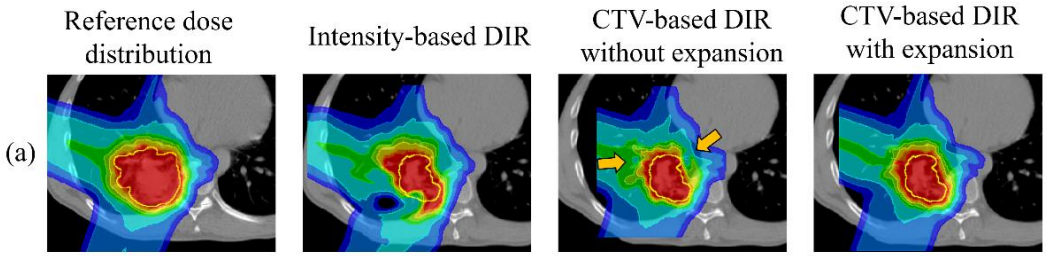
DDR は 2 つの処理から構成される。まず DIR により変形線量分布を算出する。この時、単純に iCT と rCT の画素値ベースの DIR では、変形線量分布が大幅に崩れてしまい線量復元が困難となるケースや、復元後の線量分布のロバスト性が悪化するケースが存在した。そこで新たに CTV に基づいた変形線量分布の算出方法を検討した。続いて最適化により、新しい患者体形において変形線量分布を復元する照射パラメータを算出する。 最適化は先行研究（Kinga Bernatowicz, 2018)にて提案された voxel-wise dose restoration のアイデアを参考に、CT 画像の各ボクセル上の線量誤差を最小化する。ただし先行手法と異なり DDR では変形線量分布を再現する照射パラメータを求めるための変更点がいくつかある。また先行研究では治療計画用ソフト RayStation（RaySearch Laboratories, Stockholm, Sweden）を使って最適化を実装したが、我々は治療計画ソフト VQA（Hitachi, Ltd, Tokyo, Japan）の一部機能を in-house で改造することで実装した。詳細について以降で説明する。

変形線量分布の計算

変形線量分布の算出において、次の 3 点が重要となると考えた。(1) 変形線量分布が新たな CTV を十分カバーすること、(2) 復元後の線量分布がロバスト性を保持すること、(3) 線量復元ができないほどに非現実的な線量分布にならないこと。特に(3)について、陽子線のスポットサイズは治療装置毎に決まっていることから、変形線量分布の線量勾配が極端に急峻になった場合、それを復元することができなくなる。そのため、変形線量分布の線量勾配がある程度現実的であることが後の線量復元において重要となる。

初期検討として、最も単純な変形線量分布の算出方法である iCT と rCT 同士の画素値ベース DIR（Intensity-based DIR）を検討した。画素値ベース DIR はいずれの輪郭も必要とせず実行できる一方で、DIR の誤差により変形線量分布が新たな CTV を完全にカバーするとは限らなかった。

他の単純な案として DIR の制約に CTV の一致度を含めた輪郭ベース DIR（ROI-based DIR）や画素値と輪郭を組み合わせた Hybrid DIR が考えられた。しかしこれらは変形線量分布が新たな CTV をカバーする一方で、CTV 外側の線量分布が大きく崩れ、復元性やロバスト性が低下することがあった。そこで上記 3 条件を満たす変形線量分布の算出方法として新たに Expanded-CTV based DIR を考案した。図 9 に DIR 手法毎の変形線量分布の比較例を示す。



(b)

CTV $D_{98\%}$ (Gy(RBE))	Intensity-based DIR	CTV-based DIR without expansion	CTV-based DIR with expansion
Deformed	45.0	57.9	58.0
Restored	N/A	52.9	56.6

図 9 変形線量分布の計算例。(a)初期治療計画の線量分布と、異なる DIR 手法による変形線量分布の算出例。Intensity-based DIR では変形線量分布に急峻な線量勾配が発生しているが、Expanded-CTV based DIR では CTV 外側の線量勾配が初期治療計画の線量分布と同等であり、復元性が担保できている。(b)各 DIR 手法により得た変形線量分布と復元後の線量分布の DVH 指標の比較。

図 10 に Expanded-CTV based DIR を用いて変形線量分布を計算する流れを示す。まず初期治療計画の段階で、iCT 上に作成した CTV（iCTV：Initial-CTV）を 2 値化して抽出する。同様に rCT 上に作成した CTV（rCTV：repeated-CTV）に 1 mm のマージンを加えた領域（rCTV＋1 mm）も 2 値化して抽出する。抽出する際は、DIR の計算を高速化するため iCTV と rCTV の共通領域が十分入る範囲（本研究では共通領域＋50 mm が入る直方体）に限定して切り出し、変形線量分布もこの範囲内で計算した。rCTV に加えた 1 mm は DIR により CTV 同士が完全に一致しない場合でも変形線量分布が rCTV 全体をカバーすることを担保するためのマージンである。

その後、CTV 外側の線量勾配を維持したまま変形するため、iCTV と rCTV を拡大した領域（Expanded iCTV と Expanded rCTV）をそれぞれ計算する。今回は CTV の端に設置されたスポットによる線量勾配も復元するため、最大スポットサイズの 2 シグマ程度である 15 mm まで、3 mm 間隔で CTV を順次拡大した。 それぞれ拡大した CTV には別々の画素値を振り当てることで、CTV 外側の線量勾配を維持したまま線量分布を変形することを狙う。続いて、作成した Expanded iCTV と Expanded rCTV に対して、オープンソースの DIR ソフトである Plastimatch (Gregory C. Sharp, 2010)に実装された B-spline DIR を実行し、変形ベクトル（VF：Vector Field）を算出する。B-spline DIR の評価関数には平均二乗誤差（MSE：Mean Squared Error）を用い、CTV 内での過剰な変形を抑制するため、正則化項を設定した。DIR の繰り返し回数やグリッド幅などのパラメータは、いくつかのパターンを試してその中で最も良い結果が得られたパラメータセットを使用した。評価に使用したパラメータセットの例を表 1 にまとめる。最後に、得られた VF に基づいて初期治療計画の線量分布を変形する。

このようにして算出した変形線量分布は、CTV の位置や形状が変化した場合でも新たな CTV をカバーする。また CTV を拡大した外側の領域も含め変形することで、変形後に非現実的な線量勾配が発生するのを抑制し、ロバスト性と線量分布の復元性を保つよう工夫している。

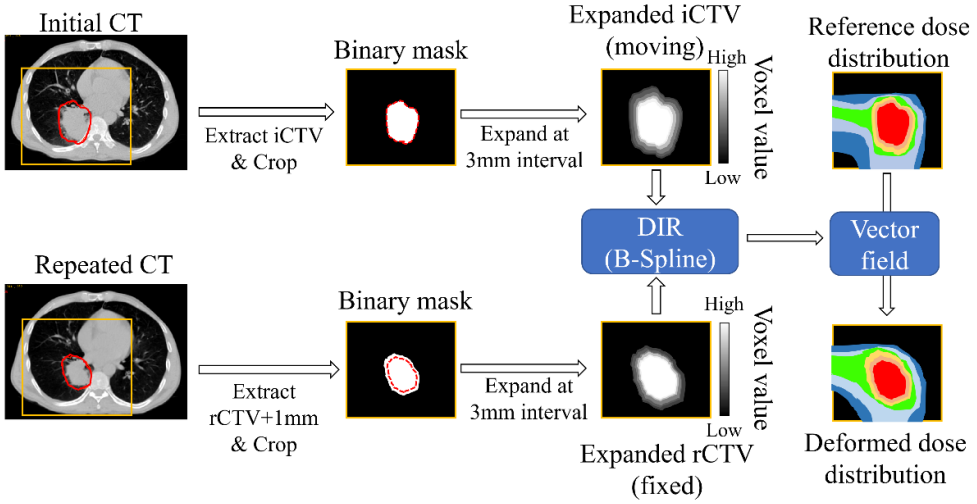


図 10　本研究で開発した Expanded-CTV based DIR の処理フロー

表 1 後述するケース 3 における DIR パラメータを変化させた際の CTV $D_{98\%}$の違い。本研究では最終的に No.1 の DIR パラメータを用いた。DIR のパラメータによっては変形精度が低下し、復元後の線量分布における CTV $D_{98\%}$が低下することがわかる。

No.	Algorithm	Iteration	Grid spacing (mm)	Regularization weight	MSE	CTV $D_{98\%}$ of the restored dose (Gy (RBE))
1	B-spline	60, 40	10, 5	0.0005	0.0153	56.6
2	B-spline	100,100	10, 5	0.0005	0.0152	56.4
3	B-spline	60, 40	20,10	0.0005	0.0194	56.1
4	B-spline	60, 40	10, 5	0.01	0.0644	54.4
5	B-spline	60, 40	10, 5	0	0.0078	56.6

先述の DIR フローは CTV が一つしかないケースに向けたものであった。一方、頭頸部がんのように CTV 毎に複数の処方線量を設定するようなケースでは、DIR により各処方線量の CTV 同士が一致する必要がある。そこで図 11 に示すようにすべての CTV の和集合の外側を最大 15 mm まで 3 mm 間隔で拡大し、その後各 CTV に別々の値を設定して DIR を実施した。処方線量の異なる CTV 毎に画素値を割り当ててから DIR することで、iCTV-high は rCTV-high と、iCTV-low は rCTV-low と一致するよう変形でき、変形線量分布が各 CTV を十分カバーすることを担保する。

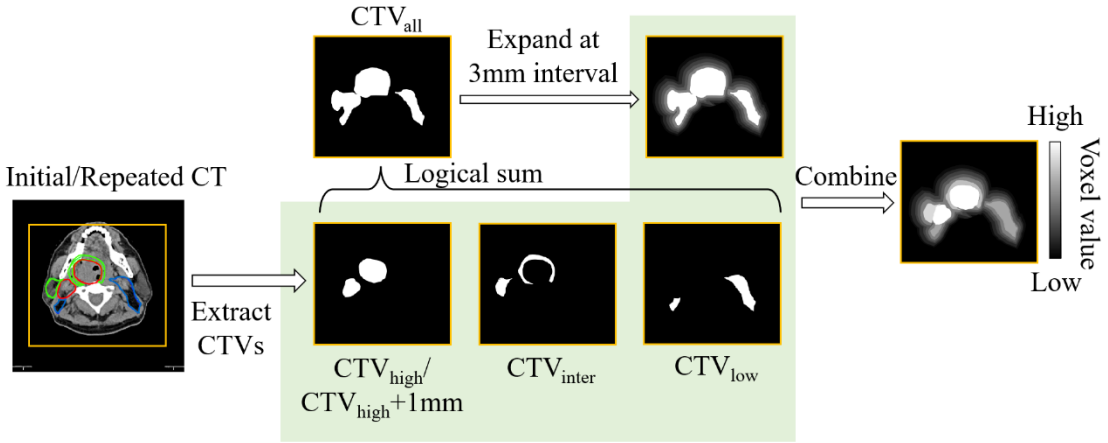


図 11　複数の CTV が存在する場合の Expanded-CTV based DIR の処理風フロー。このケースでは処方線量が異なる 3 つの CTV が存在する。それぞれ CTV$_{high}$、 CTV$_{inter}$、CTV$_{low}$,である。

変形線量復元

続いて、変形線量分布を rCT 上で復元する照射パラメータを算出する。線量復元アルゴリズムは治療計画ソフト VQA（Htachi, Ltd., Tokyo, Japan）の研究バージョンに実装した。この研究用 VQA には当院で使用している臨床用 VQA と同じ陽子線ビームモデルが搭載されている。

線量復元アルゴリズムの流れを説明する。まず、VQA の自動スポット選択機能を用いて、rCTV を覆うように陽子線のスポット位置とエネルギーを算出する。次に、各スポットに照射する陽子線ビームによる患者体内での線量付与を評価するため、線量行列を算出する。各スポットの照射量は、復元線量分布と変形線量分布との間のボクセル毎の線量差を最小化するよう最適化により算出する。変形線量分布は rCTV の近傍領域の情報に基づき算出されるため、線量差の評価も rCTV を 16 mm 拡大した体積内に限定した。16 mm はおよそ陽子線ビームの横方向の大きさ 2 シグマに相当する。復元後の線量分布のロバスト性を担保するには、照射角度ごとの線量分布の重なり具合も復元する必要があると考え、最適化の目的関数として以下の式を用いた。

$$\mathrm{F} = \sum_{i \in S} (\mathrm{D}_{i,\mathrm{total}}^{\mathrm{restored}} - \mathrm{D}_{i,\mathrm{total}}^{\mathrm{deformed}})^2 + \sum_{j=1}^{N} \sum_{i \in S} (\mathrm{D}_{i,j}^{\mathrm{restored}} - \mathrm{D}_{i,j}^{\mathrm{deformed}})^2 \qquad (1)$$

ここで、$\mathrm{D}_{i,j}^{\mathrm{restored}}$は領域 S 内の$i$番目のボクセルにおける復元線量分布の合算値、$\mathrm{D}_{i,\mathrm{total}}^{\mathrm{deformed}}$は同じボクセルにおける変形線量分布の合算値、N は照射角度の数、$\mathrm{D}_{i,j}^{\mathrm{restored}}$は$i$番目のボクセルにおける$j$番目の照射角度における復元線量分布の値、$\mathrm{D}_{i,j}^{\mathrm{deformed}}$は$i$番目のボクセルにおける$j$番目の照射角度の変形線量分布の値を表す。第一項目が全照射角度からの合算線量分布の線量差を、第二項目が各照射角度における線量分布の線量差を表す。この目的関数を用いることでロバスト性の担保に重要となる初期治療計画の各照射角度から線量分布の重なり具合も復元できる。

目的関数の最適化は、VQA に搭載された L-BFGS アルゴリズムを用いた。従来の線量復元とは異なり、計算時間を短縮するためにロバスト最適化ではなく単一シナリオ最適化を用いた。各工程の計算は CPU により並列化した。また変形線量分布と線量復元の計算は Python スクリプトからサブプロセスとして実行した。

検証データ

DDR の有効性を評価するため、臨床時に腫瘍形状や位置の変化が起こりうる 6 つの典型的なケースを選択した。表 2 に評価した患者ケースの概要をまとめる。腫瘍形状と位置の変化を評価するため以下の式で算出する DICE 係数を評価した。

$$\mathrm{DICE} = \frac{\mathrm{iCTV} \cap \mathrm{rCTV}}{(\mathrm{iCTV} \cup \mathrm{rCTV})/2} \qquad (2)$$

各ケースは iCT と rCT を 1 つずつ含み、放射線腫瘍科医により手動で作成した CTV と OAR の輪郭が存在する。全てのケースで iCTV と rCTV の一致度を表す DICE 係数は低下しており、rCTV が変形または位置変化していることがわかる。治療計画は、陽子線治療装置 Probeat-RT（Hitachi, Ltd., Tokyo, Japan）のスポットスキャニング照射に調整された治療計画装置 VQA（Hitachi, Ltd., Tokyo, Japan）を用いて作

成した。治療計画は全てロバスト最適化により作成し、誤差シナリオとして、頭尾・腹背・左右方向への位置決め誤差 3 mm を 6 シナリオ、飛程誤差±3.5 %を 2 シナリオ、誤差無しを 1 シナリオの計 9 つの誤差シナリオを用いた。また X 線に対する陽子線の生物学的効果比（RBE：Relative Biological Effectiveness）は 1.1 の固定値を用いた。以下に各患者ケースについて概要を説明する。

1 つ目は北海道大学病院　陽子線センターで治療した Oropharyngeal Cancer である。治療計画は臨床時に使用したものを用いた。3 つの照射角度から CTV-high に 70 Gy (RBE)、CTV-middle に 63 Gy (RBE)、CTV-low に 56 Gy (RBE)を処方する SIB（Simultaneous Integrated Boost）照射である。分割回数は 35 回である。iCT の撮像から 35 日後に撮像した rCT が存在し、それに対応する輪郭と治療計画が存在する。rCT において、体重の減少、腫瘍体積（GTV：Gross Tumor Volume）の縮小、そして CTV が広がる肩の位置ずれが見られた。これらの要因により rCT において CTV への線量が低下し、再計画となった。臨床時に作成した治療計画を本研究で使用した。

2 つ目は北海道大学病院　陽子線センターで治療した Paranasal sinus cancer である。本ケースでは rCT において腫瘍の増大が見られた。治療計画は 3 つの照射角度から CTV-high に 65 Gy (RBE)、CTV-low に 52 Gy (RBE)を処方する SIB 照射である。分割回数は 26 である。iCT の撮像から 35 日後に撮像した rCT が存在し、それに対応する輪郭と治療計画が存在する。rCT において鼻腔の粘膜組織の増減と GTV の増大が見つかり、CTV 線量が低下したことから臨床時に再計画となった。臨床時に作成された治療計画を本研究で使用した。

3 つ目は腫瘍が縮小するケースであり、TCIA（The Cancer Image Archive）(Kenneth Clark, 2013)で公開されている 4D-Lung データセット (Geoffrey D Hugo, 2017)の一つ（ID=114）である。治療開始前に撮像した 4D-CT に加え、18 日後、26 日後、32 日後に撮像した 4D-CT が存在する。治療計画は各 4D-CT の深呼気層 T00 の CT を用いて 2 つの照射方向から CTV へ 60 Gy (RBE)を処方し、分割回数は 30 回とした。CTV は GTV を一様に 5 mm 拡大することで作成した。腫瘍の形状変化に対する本手法の有効性を純粋に評価するため、OAR への線量制約は設定していない。また当院では動体追跡によるゲーティング照射（RGPT：Real-time Gating Proton Therapy）を行うため (Shinichi Shimizu, 2014)、ロバスト最適化時の誤差シナリオとして 4D-CT の各呼吸位相を含む 4 次元ロバスト最適化は実施していない。

4 つ目は標的のサイズが増大するケースであり、本手法が有効と考えられる典型例といえる。TCIA で公開されている 4D-Lung データセット (Geoffrey D Hugo, 2017)の一つ（ID＝109）であり、治療開始前に撮像した 4D-CT に加え、治療途中に撮影された 4D-CT との間で CTV サイズの大幅な増大が見られた。ケース 3 と同様に、各 4D-CT の深呼気層 T00 の CT を用いて 2 つの照射方向から CTV に 60 Gy (RBE)を処方し、分割回数は 30 回として治療計画を作成した。

5 つ目と 6 つ目は前立腺がんと肝臓がんのケースであり、それぞれにおいて腫瘍位置が 5mm 以上変化した。iCT の撮像からそれぞれ 15 日後と 8 日後に rCT を撮像した。これらのケースは臨床では SFUD（Single-Field Uniformed Dose）照射法が用いられている。そのため今回の評価のために IMPT の治療計画を新たに作成した。

すべてのケースにおいて、rCT とその輪郭情報は iCT に対して骨位置合わせをし、CT 画像の解像度とボクセル数が一致するように前処理した。

表 2　本研究で用いた患者例のまとめ。CTV volume ratio change が 1 以上の場合、rCT において CTV 体積が増加したことを表す。また high, inter, low はそれぞれ CTV_{high}, CTV_{inter},CTV_{low},を表す。RPC は Relative Position Change であり、基準となる骨構造から腫瘍位置が変化したことを表す。

No.	Tumor location	Prescribed dose (Gy(RBE))	Initial CTV volume (cm^3)	CTV volume ratio change	CTV DICE	Tumor deformation	RPC
1	Oropharynx	70 (high), 63 (inter), 56 (low)	98.8 (high), 55.0 (inter), 148.1 (low)	0.91 (high), 1.01 (inter), 1.13 (low)	0.83 (high), 0.56 (inter), 0.75 (low), 0.82 (all)		✓
2	Paranasal sinus	65 (high), 52 (low)	125.7 (high), 102.5 (low)	1.12 (high), 0.80 (low)	0.91 (high), 0.76 (low), 0.94 (all)	✓	
3	Lung	60	278.1	0.88 (day 18), 0.74 (day 26), 0.78 (day 32)	0.83 (day 18), 0.83 (day 26), 0.78 (day 32)	✓	✓
4	Lung	60	462.2	1.36	0.82	✓	✓
5	Prostate	63	54.2	1.02	0.93		✓
6	Liver	76	36.2	1.04	0.92		✓

評価指標

それぞれのケースにおいて、rCT に対して初期治療計画を再計算した線量分布（Distorted）、DDR により得た適応治療計画の線量分布（Adapted-DDR）、先行研究の線量復元（Kinga Bernatowicz, 2018)により得た適応治療計画の線量分布（Adapted-rDR）、従来のロバスト最適化により得た線量分布（Adapted-Full）を比較した。線量復元（Adapted-rDR）は、iCT と rCT 同士の剛体位置合わせにより初期治療計画の線量分布を rCT に転写し、その線量分布を復元することで算出した。線量復元時の目的関数や最適化方法は DDR と同じものを用いた。

線量評価としてまず各ケースでの線量分布を目視で評価した。その後、rCT 上に作成した輪郭に基づいて線量体積ヒストグラム（DVH：Dose-Volume Histogram）を算出し、CTV と OAR の各線量指標について初期治療計画との差分を評価した。評価に使った線量指標は北海道大学病院で治療計画を立てる際に使用する線量指標に基づいて設定した。またケース 1 とケース 2 については臨床有効性を評価するため、各線量指標について当院で定められた線量評価基準（Planning Criteria）を満たすかどうか評価した。

さらに DDR により得た適応治療計画のロバスト性を評価するため、各ケースについて位置決め誤差 3mm を 6 シナリオ、飛程誤差±3.5%を 2 シナリオ、誤差無しを 1 シナリオの計 9 シナリオに対するロバスト評価を実施し、9 つのシナリオによる DVH をまとめて DVH-band を作成した。その後、各 CTV に対して以下の式で表される DVH-bands width (DBW)を計算し、初期治療計画との DBW の差分 dDBW を評価した。

$$\mathrm{DBW} = \left| \frac{\mathrm{D}_{95\%}^{S\max} - \mathrm{D}_{95\%}^{S\min}}{\mathrm{D}_{\mathrm{prescription}}} \right| \times 100 \qquad (3)$$

ここで$\mathrm{D}_{95\%}^{S\max}$ と $\mathrm{D}_{95\%}^{S\min}$は、それぞれロバスト評価の全シナリオの中で最大と最小の CTV の$\mathrm{D}_{95\%}$（CTV の全体積うち 95 %の体積に付与される線量）を表す。dDBW は全てのケースをまとめ、箱ひげ図を用いて評価した。最後に各ケースについて、DDR の計算時間について評価した。

2.3 結果

変形線量復元の結果

図 12 に各ケースでの初期治療計画の線量分布（Initial plan）、rCT に対して初期治療計画を再計算した線量分布（Distorted）、先行研究の線量復元により得た適応治療計画の線量分布（Adapted-rDR）、変形線量分布（Deformed）、DDR により得た適応治療計画の線量分布（Adapted-DDR）、従来のロバスト最適化により得た線量分布（Adapted-Full）を示す。

Distorted において、ケース 3 を除く全てのケースでは CTV 線量の悪化が見られた。また Adapted-rDR では、ケース 3、5、6 で CTV 線量が改善した一方で、ケース 1、2、4 では腫瘍の変形や腫瘍の位置変化に起因する線量悪化が見られた。

Adapted-DDR では、図 12 のオレンジの矢印で示すように、すべての症例で CTV 線量が改善した。特にケース 3 は腫瘍が縮小したことにより、Distorted と Adapted-rDR で正常肺の線量増加が見られた。一方、Adapted-DDR では、オレンジの矢印で示すように正常肺の線量が減少した。また Adapted-DDR と Deformed を比較すると、線量分布の形状や線量勾配はどちらも良く一致しており、変形線量分布が非現実的な線量勾配にならずよく再現できている。

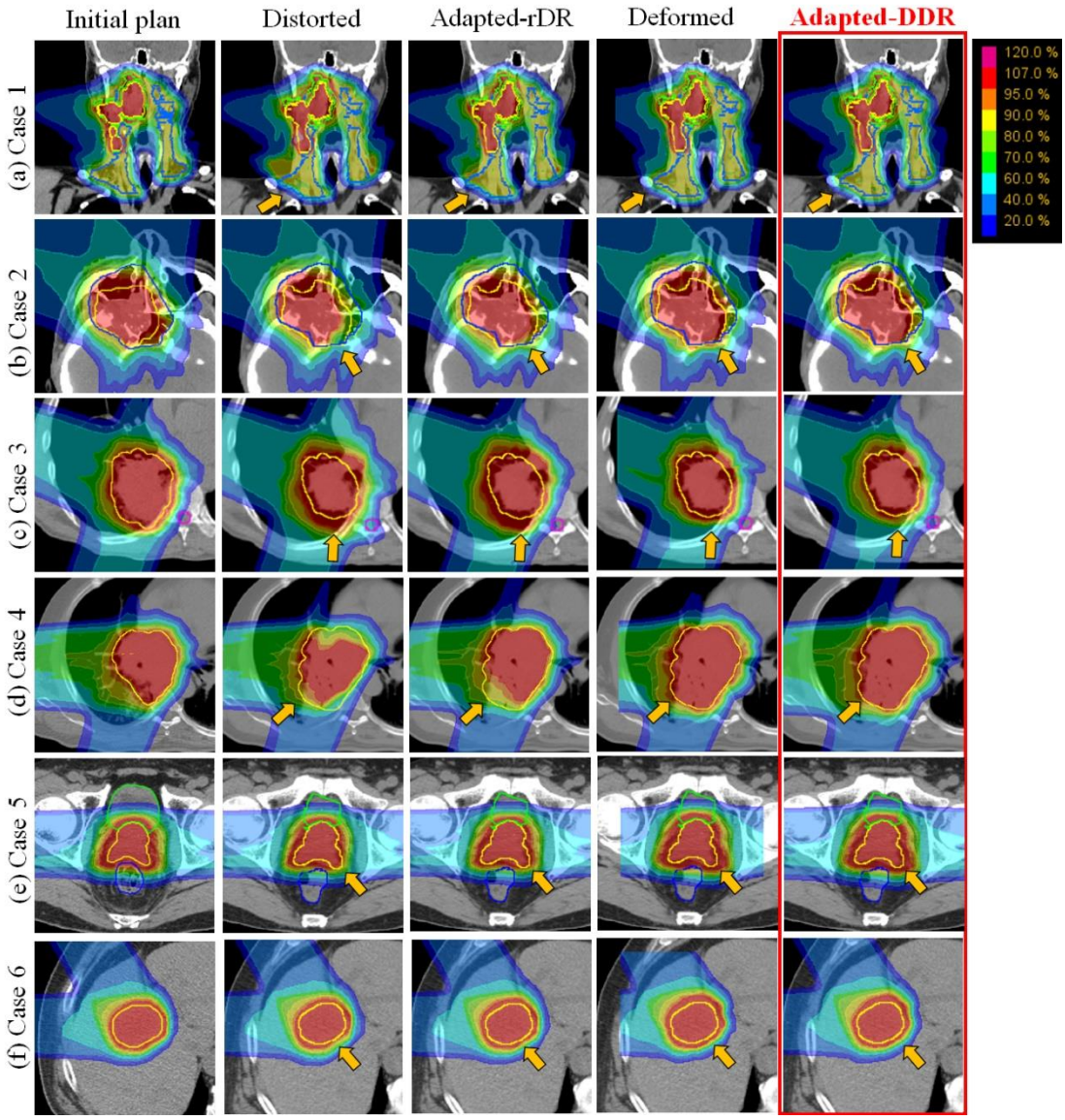


図 12　各ケースにおける初期治療計画の線量分布（Initial plan）、rCT に対して初期治療計画を再計算したときの線量分布（Distorted）、先行研究の Dose restoration で再計画したときの線量分布（Adapted-rDR）、変形線量分布（Deformed）、DDR で再計画したときの線量分布（Adapted-DDR）を示す。オレンジ矢印で示す部分で Distorted または Adapted-rDR にて線量悪化がみられる。一方で Adapted-DDR ではオレンジ矢印で見られた線量悪化が改善している。

DVH 指標の評価結果

図 13 に CTV に対する DVH 指標の初期治療計画からの差分を示す。値が負になるほど初期治療計画と比べて DVH 指標が低下していることを表す。Distorted では初期治療計画時からの解剖学的な変化により、ほぼ全ての DVH 指標が初期治療計画より悪化した。また Adapted-rDR では、腫瘍形状が増大したケース 1、2、4 において CTV 線量の悪化が見られた。一方、Adapted-DDR では、DVH 指標の初期治療計画との差分はケース 3 を除き±1 Gy (RBE)以内に収まっており、初期治療計画と同等の標的線量を実現することができた。ケース 3 は CTV が肺の空気領域と隣接しており、その領域での線量復元の精度が悪化したため、Adapted-DDR において CTV $D_{98\%}$が約 2 Gy (RBE)低下した。

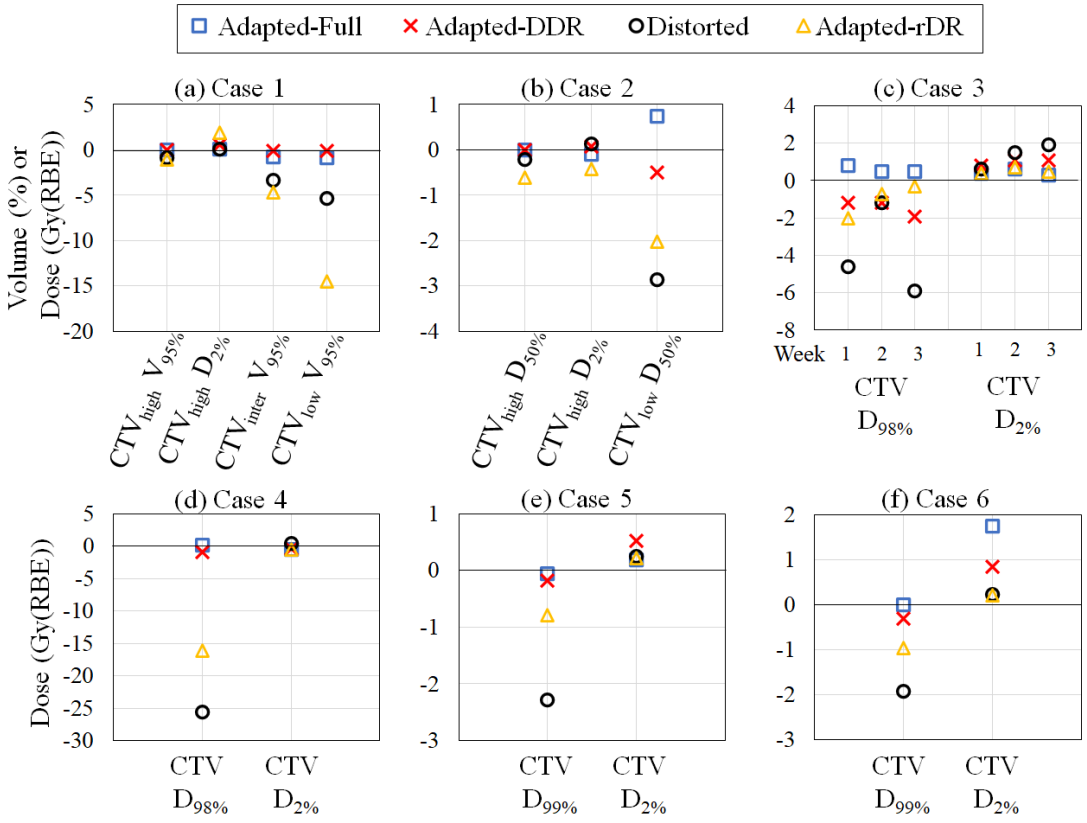


図 13　各ケースにおける CTV の線量指標の初期治療計画からの差。それぞれ従来のロバスト最適化により再計画して得た線量分布（Adapted-Full）、DDR により得た適応治療計画の線量分布（Adapted-DDR）、rCT に対して初期治療計画を再計算した線量分布（Distorted）、先行研究の線量復元により得た適応治療計画の線量分布（Adapted-rDR）が含まれる。縦軸が 0 の時、各線量指標が初期治療計画と一致することを表す。一方で縦軸が 0 を下回ると、初期治療計画より線量指標が低下したことを表す。

続いて図 14 に OAR に対する DVH 指標の初期治療計画からの差分の評価結果を示す。Adapted-DDR の OAR に対する DVH 指標は初期治療計画とほぼ同じであり、ケース 1、3、6 では 5 Gy（RBE）以上の線量増加は観察されなかった。ケース 2 では rCT において CTV-high が脳幹側に拡大したため、脳幹の最大線量 D_{max} が Adapted-Full より増加した。Adapted-Full では最適化時に脳幹の最大線量を抑制する線量制約が設定されていたため、Adapted-DDR より脳幹付近の高線量領域が抑制された。同様に、ケース 4 では Adapted-DDR と Adapted-Full の両方で OAR の線量が大きく増加した。これは rCTV が大きく拡大し、CTV と OAR の物理的な距離が rCT で近くなったためである。ケース 5 でも Adapted-DDR において、OAR 線量が大きく変化したが、これは CTV と OAR の物理的な距離の変化ではなく、OAR の体積変化によるものであった。ケース 5 において、直腸と膀胱に対する陽子線の照射体積は大きく変化しなかったが、rCT において直腸体積の減少と膀胱体積の増加が生じたため、結果的に DVH 指標が大きく変化した。

線量評価基準の評価結果

ケース 1 とケース 2 については DVH 指標の評価に加え、当院で用いている線量評価基準についても評価した。評価結果をそれぞれ表 3 と表 4 にまとめる。ケース 1 では、Adapted-DDR は初期治療計画と同じく、全 12 個の基準のうち、11 個の基準を満たした。唯一満たせなかった右側の耳下腺の線量基準は、右側の耳下腺の一部が CTV-high と重なるために高線量が付与されており、初期治療計画であっても基準を満たさなかった。右側の耳下腺の線量基準が満たせないことは臨床的に許容できると判断されている。一方で Distorted と Adapted-rDR では、それぞれ 7 個と 8 個の基準しか満たすことができなかった。ケース 2 では、Adapted-DDR は、初期治療計画と同様に全 13 個の線量評価基準のうち 12 個を満たした。GTV の最小線量 D_{min} は全ての線量分布で超過したが、超過線量は 1 Gy 以下（RBE）であり、臨床的に許容範囲と判断された。一方で、Distorted と Adapted-rDR では、全 13 個の基準のうち 10 個しか満たすことができなかった。

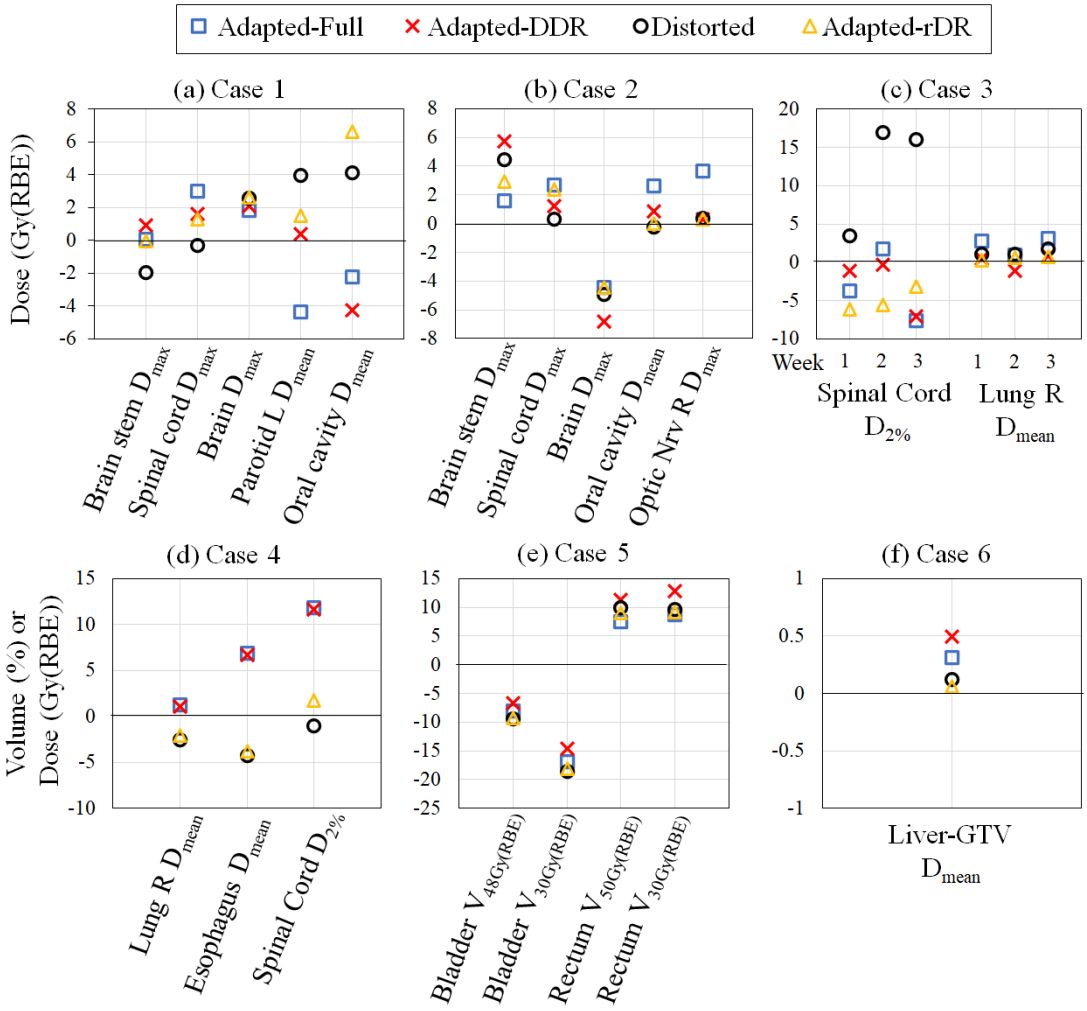


図 14　各ケースにおける OAR の線量指標の初期治療計画からの差。それぞれ従来のロバスト最適化により再計画して得た線量分布（Adapted-Full）、DDR により得た適応治療計画の線量分布（Adapted-DDR）、rCT に対して初期治療計画を再計算した線量分布（Distorted）、先行研究の線量復元により得た適応治療計画の線量分布（Adapted-rDR）が含まれる。縦軸が 0 の時、各線量指標が初期治療計画と一致することを表す。一方縦軸が 0 を下回ると、初期治療計画より線量指標が低下したことを表す。

表 3　ケース 1 における線量評価基準の評価結果。線量評価基準を満たせていない指標についてのみ黒太字と下線で記載している。

Gy(RBE) or %	Planning criteria		Initial plan	Distorted	Adapted-rDR	Adapted-DDR	Full
CTV_{high}	$V_{95\%}$	>98	100.0	99.1	99.0	99.9	100.0
CTV_{high}	$D_{50\%}$	<72.8	72.3	71.5	72.8	72.4	72.2
CTV_{high}	$D_{2\%}$	<77	73.2	73.3	75.1	73.8	73.4
CTV_{inter}	$V_{95\%}$	>98	99.9	**96.5**	**95.2**	99.8	99.1
CTV_{low}	$V_{95\%}$	>98	100.0	**94.6**	**85.5**	99.8	99.1
GTV	D_{min}	>69.3	70.7	**68.6**	70.4	70.9	70.1
Brain stem	D_{max}	<54	24.7	22.7	24.6	25.6	24.7
Spinal cord	D_{max}	<46	42.8	42.5	44.1	44.4	45.8
Brain	D_{max}	<70	21.1	23.6	23.7	23.2	22.9
Mandible	D_{mean}	alap	15.8	16.8	15.7	13.9	14.4
Parotid R	D_{mean}	<26	**39.6**	**39.7**	**37.4**	**40.7**	**39.2**
Parotid L	D_{mean}	<26	12.3	16.3	13.8	12.7	7.9
Oral cavity	D_{mean}	<39	35.2	**39.3**	**41.8**	30.9	32.9
PCM	D_{mean}	alap	52.4	50.4	51.4	50.5	50.5

表 4　ケース 2 における線量評価基準の評価結果。線量評価基準を満たせていない指標についてのみ黒太字と下線で記載している。

Gy(RBE)	Planning criteria		Initial plan	Distorted	Adapted-rDR	Adapted-DDR	Full
CTV_{high}	$D_{95\%}$	>59	60.5	**<u>53.5</u>**	**<u>56.7</u>**	60.2	59.3
CTV_{high}	$D_{50\%}$	64.5< and <65.5	65.2	65.0	64.6	65.2	65.2
CTV_{high}	$D_{2\%}$	<75	67.5	67.6	67.1	67.5	67.4
CTV_{low}	$D_{50\%}$	>52	57.0	54.1	54.9	56.5	57.7
CTV_{low}	$D_{90\%}$	>47	47.9	**<u>44.5</u>**	**<u>46.6</u>**	48.1	50.7
GTV	D_{min}	>64	**<u>63.3</u>**	**<u>58.7</u>**	**<u>59.7</u>**	**<u>63.2</u>**	**<u>62.3</u>**
Brain stem	D_{max}	<54	36.2	40.7	39.1	41.9	37.8
Optic nerve L	D_{max}	<46	41.4	36.4	39.3	40.6	38.6
Eye L	D_{max}	<45	7.6	7.6	7.3	10.5	17.4
Optic nerve R	D_{max}	alap	55.2	55.6	55.5	55.5	58.9
Eye R	D_{max}	<45	43.3	43.1	42.6	41.8	**<u>47.0</u>**
Spinal cord	D_{max}	<46	10.4	10.8	12.8	11.7	13.1
Brain	D_{max}	<70	59.7	54.8	55.3	52.9	55.3
Oral cavity	D_{mean}	<39	13.8	13.5	13.8	14.6	16.4

ロバスト評価

図 15 にロバスト評価により算出した DBW の初期治療計画からの差分を示す。Adapted-DDR の dDBW は 0.4％ ± 0.5％(平均 ± 標準偏差)であり、DDR により作成した適応治療計画は飛程誤差や位置誤差に対してロバストであることを確認した。一方で、Distorted および Adapted-rDR の dDBW は 0%から大きく増加しており、ロバスト性が低下した。

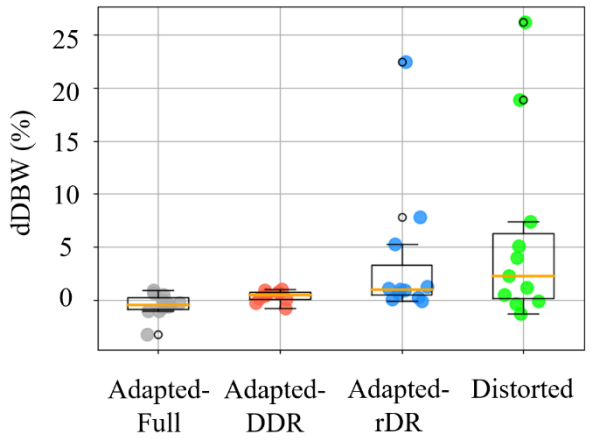


図 15　ロバスト評価により得た DBW の初期治療計画からの差分。0 を上回ると DBW が初期治療計画より増加したことを表す。

図 16 にケース 1、2、3 の、図 17 にケース 4、5、6 の DVH バンドを示す。初期治療計画、Adapted-DDR、Adapted-Full については全てのケースにおいて CTV の DVH バンド形状が類似しており、各治療計画が位置誤差、飛程誤差に対してロバストであることが確認できる。一方で、Adapted-DDR における OAR の DVH バンドは、特にケース 1 の脳幹とケース 5 の直腸と膀胱において悪化している。前述したようにこれらは腫瘍の増大や直腸・膀胱の体積変化に起因する。

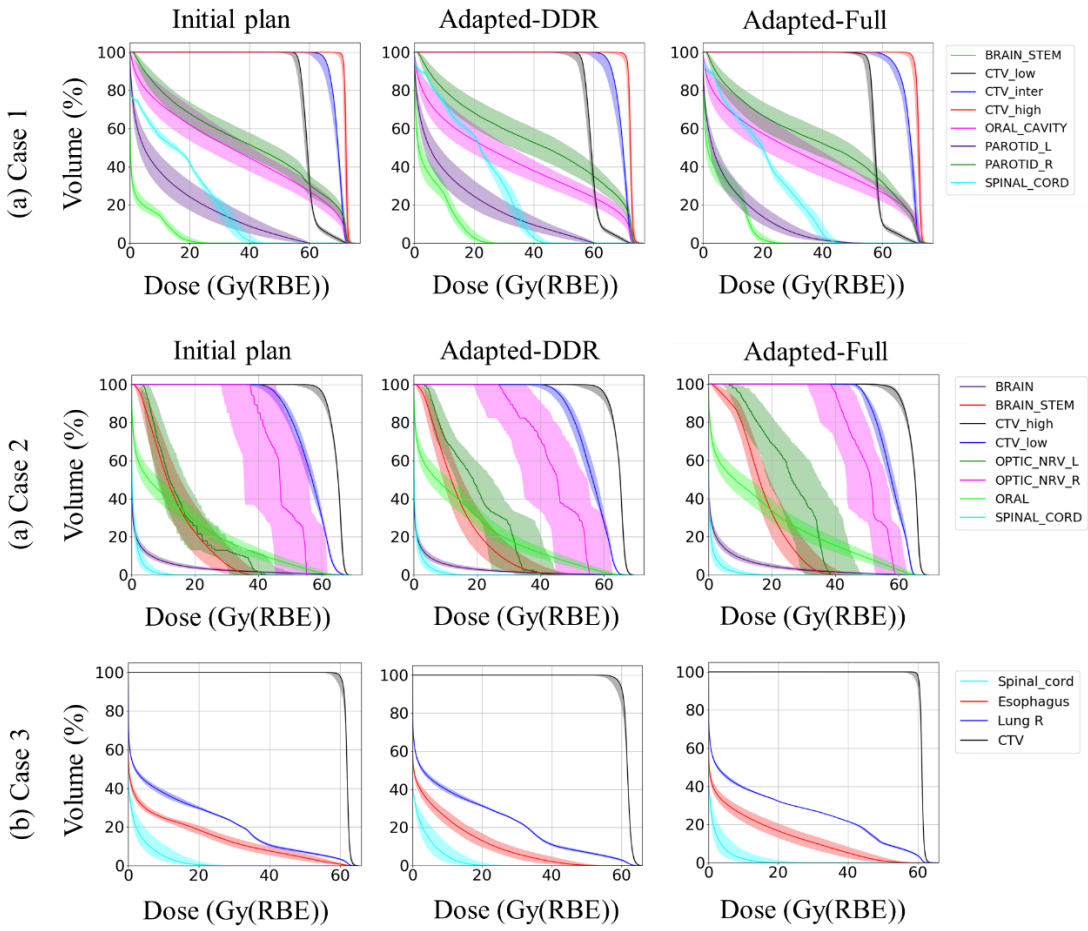


図 16　ケース 1、2、3 に対するロバスト評価の結果。ロバスト評価で得た 9 シナリオに対する DVH を DVH-band としてまとめて図示している。DVH-band の幅が狭いほど、誤差があった時の線量変化が少なくロバスト（頑強）であると言える。

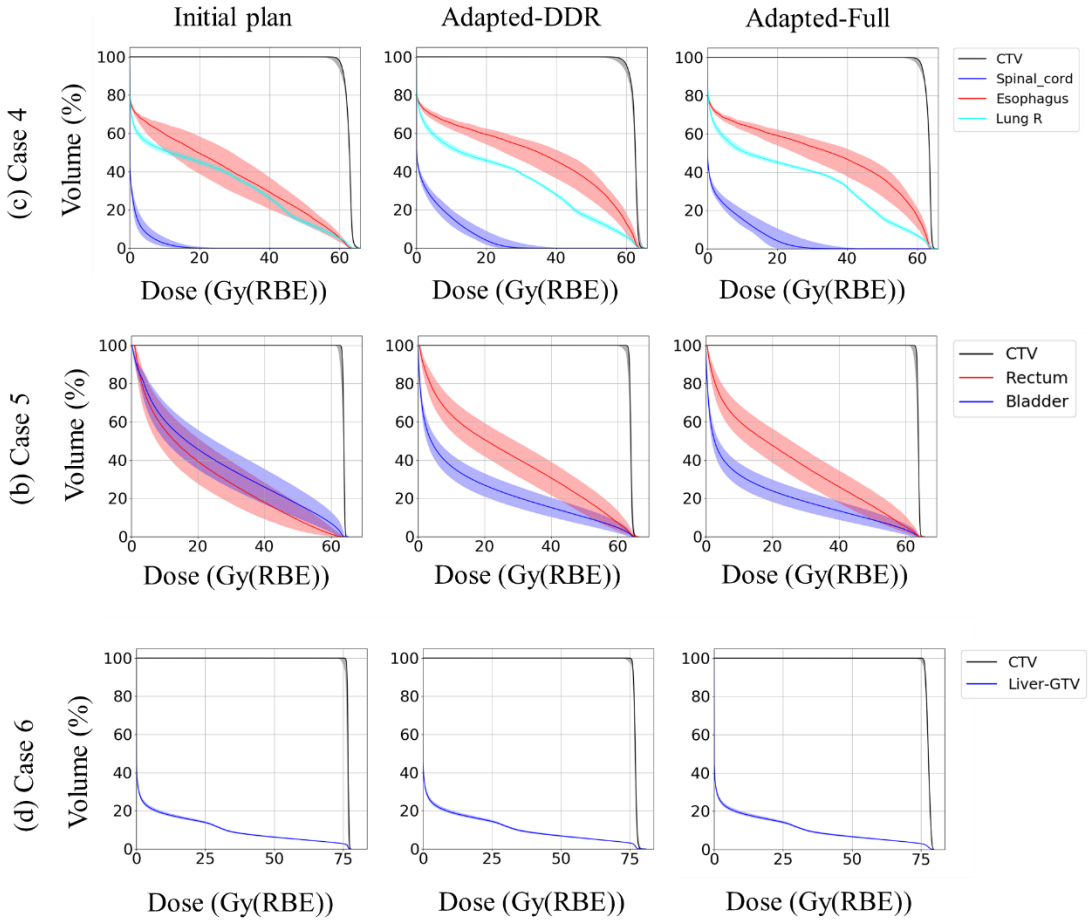


図 17　ケース 4、5、6 に対するロバスト評価の結果。ロバスト評価で得た 9 シナリオに対する DVH を DVH-band としてまとめて図示している。DVH-band の幅が狭いほど、誤差があった時の線量変化が少なくロバスト（頑強）であると言える。

計算時間

最後に表 5 に Adapted-DDR の計算時間を示す。今回の計算時間の評価には rCT の撮像と CTV の輪郭作成に要する時間は含まれていない。全ての計算は Intel Core i9-9920X、12 コア、3.5 GHz、および NVIDIA GeForce RTX 2080Ti を用いた。今回の 6 ケースでの平均計算時間は 8.1 分であり、ケース 1 以外では全て 10 分以内に適応治療計画を作成できた。一方でケース 1 では線量復元の計算に 18.7 分を要し、全体で 21.9 分かかった。ケースは照射方向が 3 つで SIB 照射、かつ CTV の体積が大きく、他のケースと比べて複雑であった。

表 5　計算時間の評価結果。全 6 ケースの平均値と最大・最小値を示す。

Time (minutes)	Average（Min-Max）
Creation of expanded CTVs	0.3 (0.2-0.5)
DIR and deformed dose calculation	0.6 (0.4-0.9)
Restoration (optimization)	6.2 (2.1-18.7)
Final dose calculation	1.0 (0.6-1.9)
Total	8.1 (3.8-21.9)

2.4　考察

腫瘍の形状変化や位置変化がある典型的な 6 例について変形線量復元（DDR）の有効性を評価した結果、全てのケースで CTV 線量を改善できた。一方で、これらのケースに対して初期治療計画を継続した場合は CTV 線量の低下や OAR 線量の増加が見られた。またケース 1 およびケース 2 では、当院で用いる線量評価基準を評価した結果、DDR によって満たされた基準の数は初期治療計画のそれと同じであり、DDR が腫瘍の形状変化や位置変化が発生した場合でも初期治療計画と同等の品質を復元できることを確認した。オンライン適応陽子線治療の再計画において、高速に腫瘍の形状変化や位置変化に対応できる再計画手法は、治療効率の向上のために必須である。

一方、従来手法である線量復元（rDR）を用いた場合、ケース 1、2、4 において CTV 線量の増加や OAR 線量の増加が見られた。今回の評価では rDR に対する DDR の有効性を評価するため、rDR で対応が難しい腫瘍の形状変化や位置変化のあるケースを恣意的に選択して評価していることに注意したい。rDR は初期治療計画の線量分布が悪化する理由が主にビームパス上の密度変化にあると仮定していたが、ケース 1 のように CTV の一部の領域の位置が変化した場合や、ケース 2 や 4 のように CTV 体積が増加した場合はこの仮定が成り立たない。そのためこれらのケースにおいて rDR では線量悪化が見られた。一方で、ケース 3、5、6 は CTV 体積の縮小や CTV 全体の位置変化のみであったため前述の仮定が成立し、rDR でも CTV 線量が改善した。

続いて OAR 線量について考察する。DDR では、OAR に対する DVH 指標の初期治療計画からの偏差は±5 Gy（RBE）以内に収まっていた。しかし一部の OAR（ケース 1 の脳幹およびケース 4 の脊髄）では初期治療計画からの線量増加が見られた。これらのケースでは CTV 体積が増加したことにより、CTV とこれらの OAR との物理的な距離が近づいた。そのため、CTV に付与する線量の漏れが OAR にも付

与されてしまい、結果としてOAR線量が増加した。今回提案するDDRでは、変形線量分布を復元することのみを最適化中に考慮しており、従来の最適化で用いられるようなOARへの線量制約は設定していない。単純に考えると、変形線量復元の最適化の目的関数にOARへの線量制約を追加することでOAR線量を低減できると想定されるが、実際にこれを試してみると復元後の線量分布が崩れることがわかっている。これは変形線量分布の復元とOAR線量の低下とがトレードオフになってしまい、結果としてどちらの目的関数も満たせない中途半端な線量分布が算出されることに起因する。今後は目的関数にOARへの線量制約を設定するのではなく、変形線量分布の算出時にOARの影響を取り込む（CTVとOARとの距離が近づいた場合にはOAR付近の変形線量分布の値を低下させるなど）方法の検討が必要である。またDDRによるOARの線量増加については、今後評価ケース数を増加して、どのようなケースで影響が大きいかを統計的に評価する必要がある。

またDDRの位置誤差や飛程誤差に対するロバスト性について評価するため、DDRにより得た適応治療計画に対してロバスト評価を実施した。その結果、DDRは初期治療計画と同程度のロバスト性を維持していることを確認した。我々は治療計画のロバスト性は主に次の2つの要素で決まると仮定した。一つ目はCTVの外側の線量勾配であり、二つ目は各照射角度からの線量分布の重なり具合である。一つ目の要素を担保するため、変形線量分布の算出時にExpanded CTV-basedを開発し、変形線量分布のCTV外側の線量勾配が、初期治療計画の線量勾配と一致するように工夫した。また二つ目の要素を担保するために、変形線量分布の復元時に、各照射角度からの線量分布の復元性も目的関数に加えた。IMPT照射において、患者の位置誤差や飛程誤差に対するロバスト性は必須である。オンライン適応陽子線治療において、inter-fractionalな患者の位置誤差はある程度無視できるが、intra-fractionalな患者の位置誤差は依然として存在する。また治療計画にCT画像を用いる限り、陽子線の飛程誤差は存在する。これらの誤差による影響はX線治療で用いられるマージンによる照射体積の増加では防げない（Lomax, 2008）。一方で、今回のロバスト評価では位置誤差として3 mmを用いたが、intra-fractionalの患者の位置誤差は3 mmより小さいことが知られている（Petra Trnkova, 2023）。オンライン適応陽子線治療における位置誤差については今後更なる研究が必要である。

輪郭作成の必要性について、従来手法のrDRは最適化時にCTVおよびOARの輪郭情報を必要としなかった。これにより輪郭作成時間を省き、ワークフローの高速化を狙っていた。一方で、今回提案するDDRでは、rCT上に新しい標的輪郭（rCTV）を作成する必要があり、これはrDRと比較したときの明確な欠点となる。しかし腫瘍の形状変化や位置変化が生じた場合にその変化に対応するには、最適化アルゴリズムに変化した新しい腫瘍の輪郭情報を知らせることは必須であると考える。そうでなければ最適化アルゴリズムはrCT上のどの領域が標的であるかを認識できない。そのため腫瘍の形状変化や位置変化が生じた時に、新たにCTVの輪郭を作成することは避けられない。しかし、実際の臨床下で新しいCTV輪郭をオンラインという限られた時間の中で描写することは難しいステップである。特に肝臓がんなどがん部位と正常肝領域とのコントラストが低い場合にはCTV輪郭を作成すること

は難しい。したがって、オンライン適応放射線治療のワークフローの効率化に向けては、個々の患者の状況に応じてrDRとDDRの両方を適切に使い分けることが重要であると考える。例を挙げると、解剖学的な変化が時間的に遅いケース（例：腫瘍の緩やかな形状変化や体重減少）について毎回DDRを適用するのはやや労力過多となる可能性がある。そのため、これらのケースに対しては治療初期にはrDRを適用し、治療が進行して解剖学的な変化が治療に大きな影響を与えそうな時点でDDRを適用するなどの対処が考えられる。またDDRと従来の線量制約に基づく最適化を比較した場合、DDRは最適化時にOAR輪郭を必要としないため、再計画にかかる輪郭作成の時間を短縮できる。これは特に頭頸部がんなど多くのOARが存在する場合に重要となる。

本研究で想定したオンライン適応陽子線治療のワークフローではin-room CTが利用できると仮定した。しかし、実際にin-room CTを導入している陽子線治療施設は少なく、大半の施設はin-room CTではなく照射ガントリーに搭載されたCBCTを採用している。CT画像と比較するとCBCT画像の画質は一般的に低く、陽子線の線量計算をするのに不十分な画質である。しかし近年、CBCTの画質を改善する研究は複数報告されており（Yusuke Nomura, 2020) (Christopher Kurz, 2019)、今後CBCTの画質が改善されると期待できる。オンライン適応陽子線治療を多くの施設で実現するには、CBCTを用いた再計画に関して更なる研究が必要である。またオンライン適用陽子線治療を実現するには、再計画の高速化とCBCTの画質向上以外にも課題がある。一つはオンラインでの患者QA方法の確立である。従来の陽子線治療では患者QAを実測により実施していた。しかしオンライン適応陽子線治療では患者が治療台に載っている状態で患者QAを完了する必要があり、実測によるQAはできない。オンライン患者QAについては、モンテカルロ法を用いた独立線量計算による治療計画ソフトの線量計算精度の品質保証や、照射ログファイルの分析による照射後QAなどが考えられる（J E Johnson, 2019) (Mei Chen, 2020)。装置の不具合やヒューマンエラーによる治療計画の品質低下を防ぐと同時に、オンライン適応陽子線治療のワークフローを阻害しない患者QA手法はなにか、さらなる研究が必要である。

DDRのベースアイデアである、「ある線量分布を用意して、それを復元する照射パラメータを得る」というのはX線治療において広く研究されているDose mimickingのアイデアと類似している（Chris McIntosh, 2017)。Dose mimickingは、オンライン適用放射線治療に向けたものではなく、初期治療計画の自動作成を目的とした研究である。Dose mimickingでは機械学習ベースの予測モデルによって予測線量分布を生成し、その後予測線量分布を模倣する（mimicking）ような治療計画を作成する。DDRとDose mimickingの相違点は、参照する線量分布の生成方法である。Dose mimickingでは、線量分布の予測モデルを作成するのに機械学習を用いるため大規模なデータセットを必要とするが、DDRでは初期治療計画をもとに参照する線量分布を作成する。オンライン適応陽子線治療では初期計画を必ず作成するため、初期治療計画を用いて参照線量分布を得るというアイデアは合理的と考える。

最後に計算時間について、ケース 1 を除くと計算時間は 7 分未満だったが、治療計画が複雑で CTV 体積も大きいケース 1 では 21.9 分であった。最適化に必要な計算時間は、主に照射角度の数とスポット数に依存して決まる。照射角度はケース 1 とケース 2 で同じで 3 角度であったが、ケース 1 はスポットの総数が約 16000 であり、ケース 2 の約 5000 と比べて 3 倍であった。そのためケース 1 の計算時間はケース 2 のほぼ 3 倍となった。評価に用いている患者例が異なるため、計算時間を他の先行研究と比較するのは難しいが、先行研究 (P Botas, 2018)では複数の CTV を持つ頭頸部がんに対する高速な再計画手法を開発しており、それらの計算時間は 8-22 分であった。これは DDR の計算時間とおおよそ同等であると言える。しかし実臨床においては、CTV 輪郭の作成と種々のデータ転送にかかる時間を考慮すると、更なる時間短縮が望まれる。本研究では DDR の最適化処理は CPU で実施したが、将来的には GPU による並列処理 (Michael Matter, 2019)を導入することで、最適化時間の更なる短縮が必要となる。

第3章　前立腺がんにおける適応治療計画の再利用の検討

3.1　緒言

研究背景

前立腺がんの陽子線治療では、標的である前立腺の周辺に直腸や膀胱といったOARが存在するため、CTVへの線量担保とともにこれらのOARへの線量低減が重要となる。しかし直腸や膀胱は腸内ガスや尿の充填率は日々変化することによるInter-fractionalな形状変化が大きいことが知られており（Yoshikazu Maeda, 2018)、形状変化に対応した治療法の確立が望まれる。

これに対処するため先行研究（Yoshikazu Maeda, 2018)では治療室に併設されたin-room CTにより撮像した日々のCT画像を用いて前立腺がんの腫瘍位置の日々の変化を評価し、10日目や20日目といった治療開始日から一定日数が経過した時点で治療計画を変更することを提案している。他にPlan library (Thyrza Z Jagt, 2019)のように前立腺の位置を変えた複数の治療計画（これをPlan libraryと呼ぶ）を治療開始前に作成し、治療時には位置決め画像やCBCT画像に基づき、その日に照射する治療計画を日々選択する手法が提案されている。また他の先行研究では日々治療計画をやり直すオンライン適応陽子線治療により、CTVへの線量改善やOAR線量の低減が実現できることを示している（Hiroshi Tamura, 2022)。

オンライン適応陽子線治療により患者の体形情報をその場で取得し、再計画を毎日実施することで最良の線量分布を得ることができる。一方で、適応治療計画を毎日作成することは医療負荷が大きい。第二章で説明した高速な再計画手法があったとしても、依然として再計画には10分程度を要することから、可能であれば再計画をせずに治療できることが望ましい。また適応治療計画を作成した場合は、適応治療計画の患者QAが必要であり、これらを毎回実施すると治療時間が増大すると考えられる。そのためオンライン適応陽子線治療の実現には線量改善効果と医療負荷のバランスを取る治療戦略が求められる。

本研究の目的

本研究の目的は、オンラインでの治療計画の線量分布評価と、適応治療計画の再利用を組み合わせることで、治療期間中の再計画回数を削減する治療フローを提案し、その有効性を評価することである。本治療フローは、腫瘍の形状変化が少なく、かつ腫瘍位置の日々変化がランダムに発生するような前立腺がんにおいて有効であると考える。また本治療フローを評価するには、日々の患者の体形情報を用いて、治療フローを後ろ向きにシミュレーションする必要がある。北海道大学病院の陽子線治療センターにはCBCTが搭載されているが、現時点では毎日CBCTを撮像していないため、日々の患者の体形情報がない。そこでin-room CTを保有する福井県立病院陽子線センターと共同で本研究を実施した。福井県立病院陽子線センターにて、毎日CTを撮像した23名の高リスク前立腺がん患者に対して本治療フローの有効性を評価した。本研究は福井県立病院（19-15）および北海道大学病院（20-014）の倫理審査委員会よ

り承認されている。

3.2　方法

提案する治療フロー

本研究では以下の 4 つの治療フローを比較する。1 つ目は従来の治療フローである NA（Non-Adaptive）である。NA では治療期間の全ての照射において初期治療計画を用いる。2 つ目はオンライン適応陽子線治療の治療フローの 1 つである DA（Daily Adaptive）である。DA では患者の体形変化の有無にかかわらず毎日再計画を実施する。3 つ目は DAA（Dose Assessment and daily Adaptive）である。DAA は今回提案する治療フローの 1 つであり、再計画の前に初期治療計画の線量評価を実施し、事前に定めた線量評価基準が満たされない場合に限り再計画する。初期治療計画で線量価基準が満たされる場合は、再計画ではなく初期治療計画で治療することで再計画の回数削減を狙う。4 つ目は DAAre（Dose Assessment and daily Adaptive with plan reuse）である。DAAre と DAA の違いは、DAAre では治療期間中に作成した適応治療計画も線量評価に加えることである。治療初期段階では、DAAre と DAA ではどちらも初期治療計画のみを線量評価するため、両者に差はない。しかし治療が進み、何度か適応治療計画が作成した場合、DDAre は初期治療計画に加えて複数の適応治療計画に対しても線量評価を実施する。そのため線量評価基準が満たされる治療計画のパターンが DAA に比べて増加し、再計画回数をさらに削減できると考える。DAA と DAAre の治療フローの違いを図 18 に示す。

これらの治療フローで再計画の回数は削減できるかもしれないが、一方で DA と比較して線量分布の悪化が懸念される。そのためこれらの治療フローを後ろ向きにシミュレーションすることで、それぞれの治療フローによる線量指標と再計画回数について評価した。

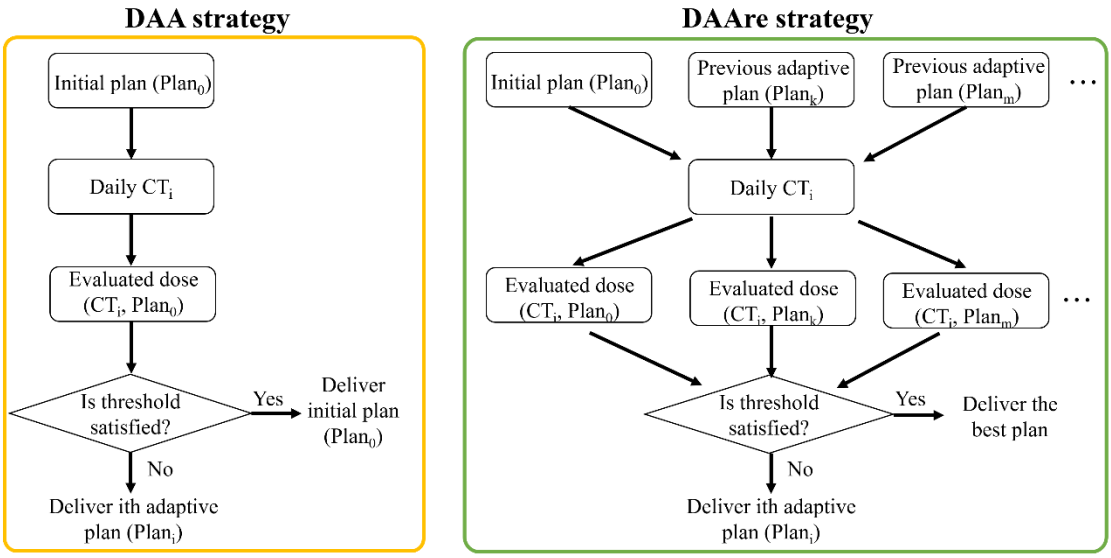


図 18　DAA と DAARe の違い。DAA では線量評価において初期治療計画のみ評価する。一方で DAARe は初期治療計画に加え、治療期間中に作成した適応治療計画も評価する。

研究対象

各治療フローをシミュレーションするため、福井県立病院陽子線治療センターで治療した 23 症例の前立腺がんの患者データを使用した（Yoshikazu Maeda, 2018)。全ての患者データには治療計画用 CT 画像（iCT：initial-CT）と毎回位置決め用に in-room CT により撮影された dCT（daily-CT） 画像が存在する。また各 CT 画像には放射線腫瘍科医または医学物理士が作成した輪郭情報が含まれる。これらのデータは先行研究（Hiroshi Tamura, 2022)で使用したものと同じである。本研究で用いた患者データには様々なリスク群の患者が含まれているが、本研究では全症例がより高精度な治療が求められる高リスク群と仮定し、CTV として前立腺と精嚢全体を設定した。

dCT は治療室内 CT 装置（Aquilion LB, Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan）を用いて取得された。福井県立病院で実際に治療した際は約 40 回の分割回数で治療したため dCT は 36～40 個存在した。本研究では将来的に標準となり得る寡分割照射を想定し、36~40 個の dCT のうち、治療初期の 21 個のみを使用した。全 23 症例で各症例に 21 個の dCT が存在するため、合計 483 個の dCT を本研究で使用した。CT の撮影時は、固定具として吸引型固定バッグとシェル（RSF-19Gl and ESS-25, ESFORM; Engineering System Co., Ltd., Nagano, Japan）を使用して仰臥位で撮像し、前処置として CT 撮影時の膀胱尿量は可能な限り溜めた状態で撮影した。また CT 撮影前に超音波装置で膀胱体積をモニタリングして、膀胱が十分に膨張していない場合には患者に飲水を指示している。撮影プロトコルに関しては、計画用 CT の管電圧、管電流は 120 kV、480 mA、daily CT は 120 kV、150 mA、ピクセルサイズは 1.07 ×1.07 mm^2 で 2 mm のスライス厚で再構成した。

治療フローのシミュレーションのため、全ての dCT 画像は前処理として位置合わ

せを実施した。位置合わせには放射線治療計画支援ソフトウェア MIM (MIM Software Inc., Cleveland, OH) を用い、まず iCT に対して剛体位置合わせにより平行移動と回転移動させ、骨構造を一致させた。その後、当院で用いる金属マーカによる位置決めを再現するため、iCT と dCT の前立腺輪郭の中心が一致するよう dCT を平行移動した。

全ての iCT 及び、dCT に対して治療計画ソフト VQA (Hitachi, Ltd., Tokyo, Japan) を用いて初期治療計画及び適応治療計画をそれぞれ作成した。アイソセンタは全て前立腺の幾何学中心に設定した。また照射条件は全 CT で共通で、左右対向の 2 照射角度で、照射法は IMPT、処方線量は 63 Gy (RBE)、21 回分割とした。また全てのケースで位置誤差 3 mm、飛程誤差 3.5 %のロバスト最適化を用いた。CTV への線量制約は CTV $D_{99\%}$ > 63 Gy (RBE) および CTV D_{max} < 69.3 Gy (RBE) とした。ここで、$D_{99\%}$ は CTV の 99 %の体積が照射される最小線量である。また OAR への線量制約は、直腸 V_{50} < 20 %（厳しい症例は可能な限り低く）、直腸 V_{30} < 50 %、膀胱 V_{30} < 30 %とした。ここで V_{30} および V_{50} は直腸、膀胱に 30 Gy (RBE) および 50 Gy (RBE) 以上が照射される体積の割合である。

治療フローのシミュレーション方法

NA、DA、DAA、DAAre の有効性を評価するため、それぞれの治療フローをシミュレーションし、日々の線量分布を計算した。以下に各治療フローのシミュレーション方法を説明する。

(a) NA (Non-Adaptive)：

NA では 21 回の全ての照射に初期治療計画を用いる。そのため全ての dCT に対して初期治療計画を採用した際の線量分布を算出した。dCT のアイソセンタは前立腺の幾何学中心を設定した。その後、初期治療計画を採用した際の線量分布における CTV 及び OAR の線量指標を算出した。

(b) DA (Daily Adaptive)：

DA では 21 回の全ての照射でそれぞれの照射回で得た dCT に対して作成した適応治療計画を用いる。その後、適応治療計画の線量分布における CTV 及び OAR の線量指標を算出した。

(c) DAA (Dose Assessment and daily Adaptive)：

DAA では、各照射回で初期治療計画の線量評価を実施し、評価結果が基準を満たさない場合に限り再計画を実施する。そのため、各 dCT に対してまず初期治療計画の線量分布を計算し、CTV 及び OAR の線量指標を算出した。その後、線量評価として CTV $D_{99\%}$が処方線量の 95 %（=59.85 Gy (RBE)）を下回るか判定した。CTV $D_{99\%}$が処方線量の 95 %を下回らない場合は、初期治療計画の線量分布で得た CTV 及び OAR の線量指標を保存した。一方で、CTV $D_{99\%}$が処方線量の 95 %を下回る場合は、適応治療計画を採用したと仮定し、適応治療計画での CTV 及び OAR の線量指標を保存した。

(d) DAAre (Dose Assessment and daily Adaptive with plan reuse)：

DAAre では、各照射回で初期治療計画及び過去に作成した適応治療計画の線量評

価を実施し、評価結果が基準を満たさない場合に限り再計画を実施する。そのため DAAre では各照射回を時系列的にシミュレーションする必要がある。以下に具体例をもって説明する。図 19 に治療フローのシミュレーションのイメージ図を示す。まず 1 回目の照射においては線量評価として初期治療計画による線量分布を算出し、評価する。この時点で線量評価基準を満たさない場合は、1 回目の dCT に対する適応治療計画を採用する。仮に 1 回目の照射において適応治療計画を採用した場合、2 回目の照射においては線量評価として初期治療計画と 1 回目の適応治療計画を評価する。初期治療計画と 1 回目の適応治療計画のいずれも線量評価基準を満たさない場合は、2 回目の dCT に対する適応治療計画を採用する。一方、初期治療計画と 1 回目の適応治療計画のいずれかが線量評価基準を満たす場合は、線量評価基準を満たした治療計画で治療する。このように各症例において治療フローを時系列的にシミュレーションすることで DAAre による CTV と OAR の線量指標を評価した。

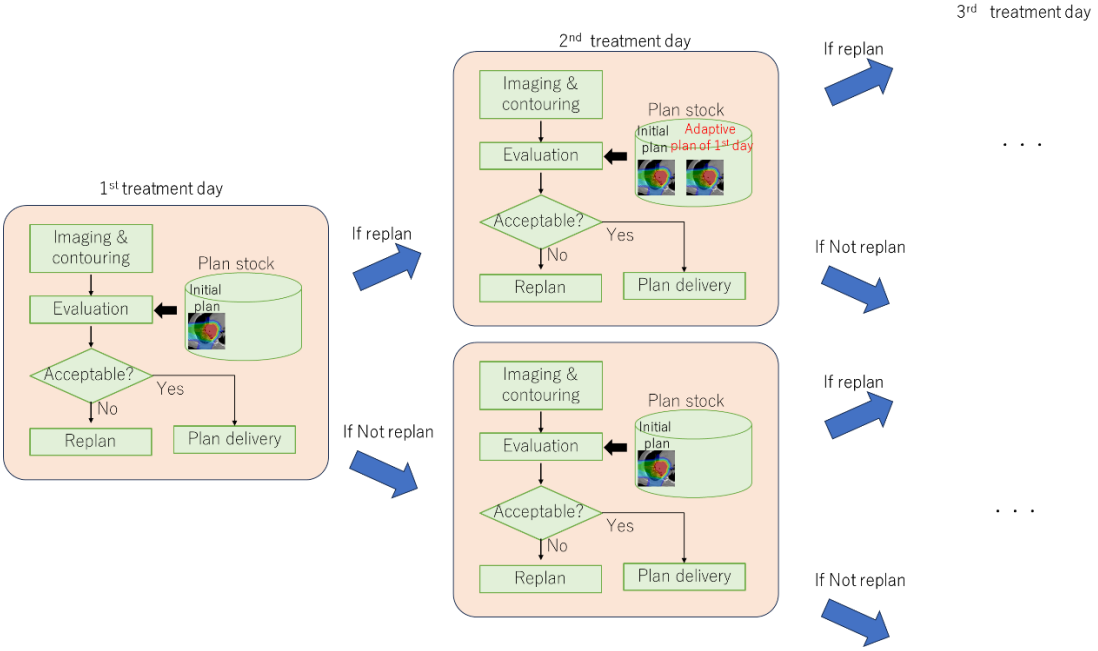


図 19　DAAre の治療フローのシミュレーションのイメージ図。まず治療 1 日目において、初期治療計画を線量評価し、再計画の判断をする。1 日目に再計画された場合、治療 1 日目の適応治療計画を保存する。仮に 1 日目に再計画した場合、治療 2 日目では初期治療計画と 1 日目の適応治療計画を線量評価する。一方、1 日目に再計画されなかった場合、2 日目の線量評価では初期治療計画のみを評価する。仮に 1 日目と 2 日目の両方で再計画した場合、3 日目の線量評価では初期治療計画と 1 日目の適応治療計画と 2 日目の適応治療計画の 3 つを評価する。

本研究では、DAA と DAAre での線量評価基準として、CTV $D_{99\%}$が処方線量の 95 %（=59.85 Gy (RBE)）を下回るか否かを用いた。OAR も含めたより複雑な線量評価基準も取り入れることが考えられるが、本研究ではなるべく単純なワークフローの確立を目標とし、CTV のみを考慮することとした。この指標では OAR が考慮されていな

い。しかし前立腺がんにおいて重要となる直腸と膀胱は CTV を挟む形で位置するため、CTV に十分な線量が入っている場合は、OAR の線量が低く抑えられるといった相関関係があると考えられる。実際、先行研究 (Sara Pilskog, 2020)では CTV 位置を変えた 3 パターンの治療計画を事前に作成し、治療時は事前に作った治療計画の中から実治療時の CTV 位置が最も合う治療計画を選択するという治療法を試している。その結果、CTV 位置が合う治療計画を選択することで、CTV への線量増加だけでなく、直腸や膀胱の線量低下も示された。このような経験の元、前立腺がんの放射線治療では CTV の線量を担保することが、直腸や膀胱の線量低減にも繋がると考える。

また DAAre においては、ある dCT に対して複数の治療計画が上記線量評価指標を見たす可能性がある。この場合も単純なワークフローを想定し、線量評価指標を満たす全ての治療計画の中で CTV $D_{99\%}$が最も高い治療計画を用いることとした。

評価方法

全 23 症例について NA、DA、DAA、DAAre のそれぞれの治療フローをシミュレーションし、DVH 指標を照射回毎に評価した。その後、各照射回の DVH 指標を 21 倍し、照射回毎の DVH 指標を治療計画単位に換算した。本研究で評価した DVH 指標は CTV $D_{99\%}$、 CTV D_{max}、前立腺 $D_{99\%}$、精嚢 $D_{99\%}$、直腸 D_{max}、直腸 V_{30}、直腸 V_{50}、膀胱 V_{30}、膀胱 V_{60} である。

また DVH 指標に加えて、NA、DA、DAA、DAAre のそれぞれについて、臨床時に許容される線量評価基準 (clinical goal) を満たす割合を評価した。clinical goal は、CTV $D_{99\%}$、前立腺 $D_{99\%}$、精嚢 $D_{99\%}$ のそれぞれについて$>$ 59.85 Gy (RBE)、直腸 V_{50} $<$ 20 %、直腸 V_{30} $<$ 50 %、膀胱 V_{30} $<$ 30 %、直腸 D_{max} $<$ 66 Gy (RBE) を設定した。最後に DAA と DAAre については、患者ごとに適応治療計画を作成した回数を評価した。

3.3 結果

DVH 指標

図 20 に各治療フローにおける CTV、前立腺、精嚢の線量指標の評価結果を示す。初期治療計画 (Initial) は 23 点、それ以外は 483 点を含む。初期治療計画 (Initial)、NA、DA、DAA、DAAre の DVH 指標の平均と標準偏差はそれぞれ、CTV $D_{99\%}$で 63.5 ± 0.2、58.3 ± 6.3、63.6 ± 0.3、62.7 ± 1.1、62.6 ± 0.9 Gy(RBE)、精嚢 $D_{99\%}$ で 63.4 ± 0.2、55.1 ± 9.0、63.4 ± 0.3、61.8 ± 2.3、61.5 ± 2.0 Gy(RBE)であった。初期治療計画を継続する NA では照射回毎に DVH 指標が大きくばらついた。一方、毎日適応治療計画を作成する DA では、DVH 指標のばらつきは小さく、初期治療計画とほぼ同等であった。また DAA と DAAre では、DVH 指標のばらつきは DA と NA の中間であった。また DA と比較すると DAA と DAAre は精嚢 $D_{99\%}$において、線量悪化が見られた。一方で、DAA と DAAre の間では大きな差は見られなかった。

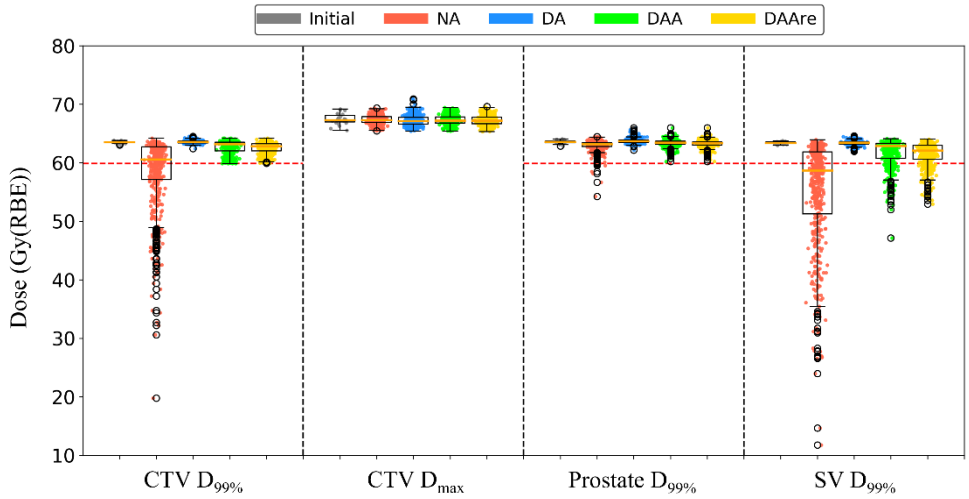


図 20　各治療フローにおける CTV の線量指標の評価結果。それぞれ初期治療計画時の値（Initial）、初期治療計画を継続した場合（NA）、日々再計画した場合（DA）、DAA、DAAre の 5 つを示す。Initial は全 23 名分、他は全 rCT（483 セット）に対して評価した結果を含む。

続いて図 21 に各治療フローにおける直腸、膀胱の線量指標の評価結果を示す。Initial、NA、DA、DAA、DAAre の平均と標準偏差は、直腸 V_{50} でそれぞれ 17.0 % ± 3.5 %、18.2 % ± 7.3 %、16.5 % ± 3.5 %、17.5 % ± 5.4 %、17.7 % ± 4.9 %であった。また膀胱 V_{30} でそれぞれ 18.2 % ± 7.5 %、 13.7 % ± 5.4 %、14.5 % ± 5.1 %、14.4 % ± 5.3 %、14.3 % ± 5.1 %であった。各 OAR に対する線量指標の平均値についてはどの戦略においても大きな差は見られなかったが、DA と比較すると DAA と DAAre は標準偏差がやや大きい結果となった。また DAA と DAAre の間では大きな差は見られなかった

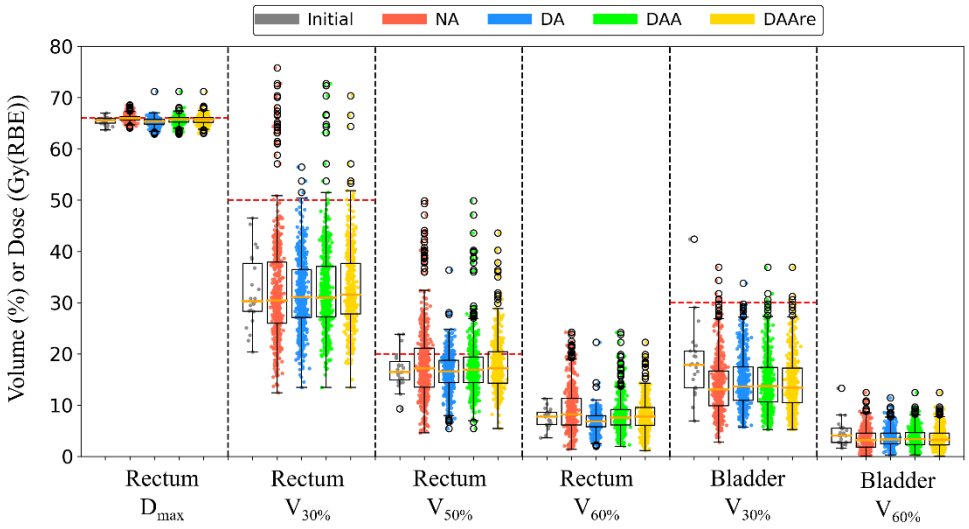


図 21　各治療フローにおける OAR の線量指標の評価結果。それぞれ初期治療計画時の値（Initial）、初期治療計画を継続した場合（NA）、日々再計画した場合（DA）、DAA、DAAre の 5 つを示す。Initial は全 23 名分、他は全 rCT（483 セット）に対して評価した結果を含む。

Clinical goal の達成率

表 6 に各治療フローにおける clinical goal の達成率を示す。 DAA 及び DAAre では CTV $D_{99\%}$ > 59.85 Gy(RBE)という判断指標を用いたため、当然ではあるが CTV $D_{99\%}$の Clinical goal を 100 %で達成した。一方で精嚢 $D_{99\%}$の Clinical goal の達成率は DAA、DAAre はそれぞれ 80.5 %、81.8 %であり、100 %にならなかった。NA と比較すると DAA、DAAre はすべての指標において Clinical goal の達成率が改善した。一方 DA と比較すると、特に精嚢、直腸において達成率が低下した。DAA と DAAre の比較では、直腸 V_{50} の達成率は 78.9 %と 73.7 %であり、DAA のほうが高かった。一方で、他の指標では大きな差は見られなかった。

表 6　各治療フローにおける Clinical goal の達成割合。P 値は DAA と DAAre に対してのみ計算した。

DVH metrics	Clinical goal (Gy(RBE) or %)	Initial	NA	DA	DAA	DAAre	p-value (DAA-DAAre)
CTV $D_{99\%}$	>59.85	100.0	58.4	100.0	100.0	100.0	1.000
Prostate $D_{99\%}$	>59.85	100.0	98.8	100.0	100.0	100.0	1.000
SV $D_{99\%}$	>59.85	100.0	39.1	100.0	80.5	81.8	0.550
Rectum D_{max}	<66	73.9	54.0	85.5	68.3	67.9	0.915
Rectum $V_{30\%}$	<50	100.0	95.0	99.2	97.3	97.5	1.000
Rectum $V_{50\%}$	<20	87.0	69.2	89.2	78.9	73.7	<0.001
Bladder $V_{30\%}$	<30	95.7	99.0	99.8	99.4	99.4	1.000

再計画の回数

図 22 に DAA と DAAre における、適応治療計画を作成した回数を 23 名の患者ごとに散布図で示す。4 名の患者では DAA、 DAAre での適応治療計画の作成回数が 0 回であったため、図中の合計の点の数は 23 より少なくなっている。DAA では全 21 回の照射回の中で、適応治療計画の作成回数は 8.7 ± 6.9 回（平均±標準偏差）であった。また患者内での作成回数の最大は 21 回で、全ての照射回において適応治療計画が必要となるケースも存在した。一方、DAAre では全 21 回の照射回の中で適応治療計画の作成回数は 2.0 ± 1.4 回（平均±標準偏差）まで減少した。また患者内での適応治療計画の作成回数は最大でも 5 回であった。

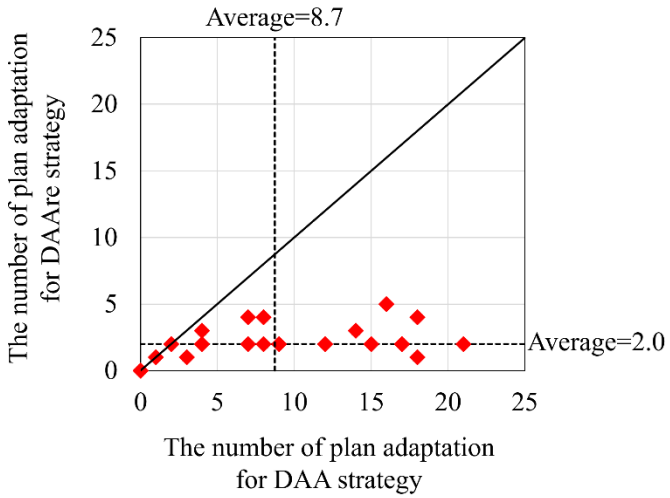


図 22　DAA と DAAre における適応治療計画の作成回数。各点が 1 つの患者ケースを表す。DAA と DAAre の両方において適応治療計画の作成回数が 0 となったのが 4 ケース存在したため、合計の点数は 19 点となっている。

図 23 に DAAre における患者ごとの初期治療計画・適応治療計画の使用割合を示す。患者 ID=8、10、21、22 は全ての照射回において、初期治療計画で線量評価指標を満たすことができ、適応治療計画を一度も作成する必要がなかった。一方で、残る 19 名については最低 1 度以上、適応治療計画を作成する必要があった。また患者 ID=5、16、23 は初期治療計画が一度も使用されなかった。すべての患者をまとめると、初期治療計画（Initial）、1 つ目の適応治療計画（1st）、 2 つ目の適応治療計画（2nd ）、3 つ目の適応治療計画（3rd）、4 つ目の適応治療計画（4th）、5 つ目の適応治療計画（5th ）の使用割合はそれぞれ、44.5 %、26.5 %、20.5 %、3.9 %、4.3 %、0.2 %であった。

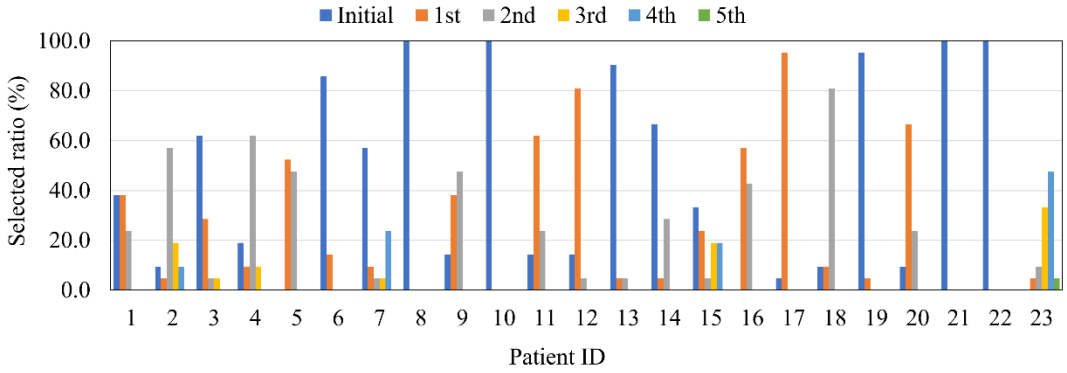


図 23　DAAre における患者毎の初期治療計画（Initial）と適応治療計画の使用回数。1st, 2nd, 3rd, 4th ,5th はそれぞれ 1 番目、2 番目、3 番目、4 番目、5 番目に作成した適応治療計画を指す。

3.4 考察

DAA 及び DAAre では、線量評価により線量悪化がみられる場合にのみ再計画することで、NA より全ての線量指標が改善した。膀胱や直腸の充填率が日々変化する前立腺がんにおいては、オンラインで線量評価し、必要に応じて再計画する治療フローが有効であると示された。一方で DAA 及び DAAre を DA と比較すると、CTV と前立腺における DVH 指標の差は小さいが、精嚢、直腸、膀胱では DA の方が DVH 指標は改善した。本研究では前立腺がんにおいて、CTV 線量が十分であるとき、直腸や膀胱の線量は逆に低減できていると仮定し、DAA 及び DAAre における再計画の判断基準として、CTV 線量しか評価していない。しかしいくつかのケースにてこの仮定が成立せず、OAR 線量が増加してしまったと考えられる。

Clinical goal の評価では、DAA と DAAre を比較すると大半の clinical goal の達成率には大きな差は見られなかった。ただし直腸 V_{50} の clinical goal の達成率は DAA のほうが統計的有意差をもって高かった。また DA では CTV、前立腺、精嚢の clinical goal の達成率は全て 100 %であったのに対し、DAA と DAAre では精嚢の clinical goal の達成率はそれぞれ 80.5 %と 81.8 %であった。前立腺がんにおいて精嚢の位置

が大きく変化することが知られており、精嚢への照射線量を十分担保するにはDAが必要となる。臨床的には精嚢への線量を十分担保することより、原発がんのある前立腺及びCTVへの線量を担保できれば十分であるという考え方もある。DAAとDAAreは前立腺及びCTVへのclinical goalの達成率は共に100 %であり、臨床的に許容できると考える。

DAでは適応治療計画の作成回数は21回となるが、DAAとDAAreではそれぞれ平均で8.7回と2.0回まで削減でき、医療負荷を大きく低減できることが示された。DAAreはDVH指標を見ると最良の結果を得られるわけではないが、再計画回数の少なさと、NAからのDVH指標の改善具合を考慮すると、医療負荷と線量分布の良さを両立できる戦略の一つとして有効と考えられる。また一部の患者は初期治療計画で十分なCTV線量を担保できるようなケースがあることが判明した。このようなケースにおいて、毎日適応治療計画を作成することは労力過多となる可能性がある。そのためDAAやDAAreのように日々線量評価をすることが医療負荷の軽減につながる。

本研究での線量評価は全て照射前に撮像したdCTに基づき実施した。そのため患者体内の治療中の動き（intra-fractional changes）は考慮していない。前立腺がん治療においても直腸の蠕動運動や膀胱への畜尿の変化により、前立腺や精嚢の位置が治療中にわずかに変化することが知られている（Seishin Takao, 2016）。本研究では治療中の前立腺や精嚢の位置の情報は得られなかったため、これらの影響はないと仮定した。また、仮に動きがあったとしても、本研究で用いた治療計画は全て位置誤差3 mm、飛程誤差3.5 %のロバスト最適化を実施しており、治療中の位置変化が生じたとしてもその影響は小さいと考える。

多くの患者について、初期プランを継続するだけでは線量低下が見られ、適切なタイミングで適応治療計画を作成する必要があった。図24に患者ID＝6、11、4、2、23について各照射回で使用された治療計画の推移を示す。それぞれ患者ID＝6、11、4、2、23では適応治療計画の作成回数が1、2、3、4、5回であった。患者ID=6では3回目の照射日に1つ目の適応治療計画が初めて作成され、その後7回目、9回目でも1つ目の適応治療計画が使用された。残りの照射回は全て初期治療計画が使用された。このケースのように前立腺がんにおいて初期治療計画が有効となるのは、必ずしも治療前半の照射回とは限らず、後半の照射回でも初期治療計画が有効となる場合があると判明した。このようなケースにおいて日々線量評価し、再計画の必要性を判断することは医療負荷の軽減に繋がる。また患者ID=23のように1回目の照射回から適応治療計画が必要なケースも存在した。初期治療計画の作成と照射開始までには1週間程度必要とするため、その間に患者体形の系統的な変化が生じた可能性がある。このようなケースに対応するためにもオンライン適応陽子線治療の実現が望まれる。

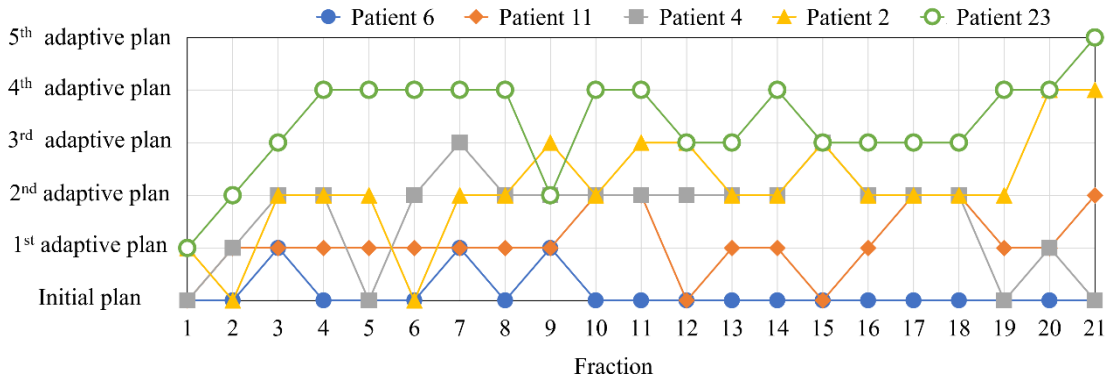


図 24　患者 ID＝6、11、4、2、23 における各照射回で使用した治療計画の推移を示す。

最後に DAAre が有効な症例について考察する。DAAre は前立腺がんのように、腫瘍形状はあまり変化せず、位置変化のみがランダムに発生するようなケースで有効となる。具体的には肺がんや肝臓がん等で腫瘍形状は変化しないが、深呼気時の腫瘍位置が日々変化ケースにおいて有効となる可能性がある。また膵臓がんのように、標的周辺の OAR の位置関係が日々ランダムに変わるケースでも有効となる可能性がある(Yusuke Uchinami, 2023)。ただし肺がんや膵臓がんでは腫瘍縮小や体重減少などの系統的な体形変化も大きいため、DAAre が有効となるかは今後研究が必要である。

日本国内において前立腺がんの陽子線治療は保険適応されており、前立腺がんの治療人数は多い。そのため前立腺がんを精度良くかつ効率的に治療できる DAAre の重要性は高いと考える。

総括及び結論

本研究では、第 2 章（高速・ロバストな再計画アルゴリズムの開発）及び第 3 章（前立腺がんにおける適応治療計画の再利用の検討）において、それぞれ以下の知見を得た。

✓ 第 2 章（高速・ロバストな再計画アルゴリズムの開発）

・即時適応陽子線治療に向けた高速・ロバストな再計画法として、変形線量復元（DDR：Deformed Dose Restoration）を開発した。DDR では、まず初期治療計画の線量分布を新たな患者体形に合わせて変形する。その後、変形線量分布を新たな患者体形上で復元することで高速な再計画を実現する。

・開発手法を治療期間中に体形変化が生じた 6 ケースについて評価した。その結果、初期治療計画を継続した場合（Distorted）や先行手法（Dose Restoration）により再計画した場合と比べ、DDR では全てのケースにおいてに標的線量を改善することができた。また DDR により得た適応治療計画について、位置誤差・飛程誤差に対するロバスト評価を実施した結果、初期治療計画と同等のロバスト性を担保していることを確認した。

・DDR では平均 8.1 分で適応治療計画を作成することができ、治療時間の限られる即時適応陽子線治療における高速かつロバストな再計画手法として有用である。

✓ 第 3 章（前立腺がんにおける適応治療計画の再利用の検討）

・即時適応陽子線治療における適応治療計画の作成回数削減に向け、治療期間中に作成した適応治療計画を再利用する治療フローDAAre を提案した。DAAre では、日々の CT 撮像と輪郭作成後に、まず保存済みの治療計画を用いた線量評価を実施し、再計画の必要性を判断する。その後、全ての保存済み治療計画が予め定めた線量評価基準を満たさない場合に限り再計画を実施する。再計画前に線量評価を挟むことで、既存の治療計画で十分な線量を得られる場合に再計画をスキップする。

・提案した治療フローを in-room CT にて日々CT 画像を撮像した 23 名の前立腺がん患者に対して評価した。その結果、毎日再計画をする治療フローDA（Daily Adaptive）と比べ、DAAre では CTV 線量の若干の低下がみられた。ただし DAAre での CTV 線量は治療計画時に用いる線量評価基準を満たしており、臨床的に許容できると考えられる。一方、初期治療計画を継続する NA（Non-Adaptive）と DAAre を比較すると、CTV 線量・OAR 線量共に改善した。また DAAre では再計画回数を平均 2.0 回まで削減でき、再計画の労力と線量指標の両立ができる治療フローであると確認した。

近年、X 線治療において即時適応放射線治療に対応した治療装置が販売されたことを皮切りに、陽子線治療においても即時適応陽子線治療の実現が望まれている。一方で、即時適応放射線治療では医師・物理士が常に治療現場に立ち会い、その場で輪郭作成、再計画、適応治療計画の QA といった作業をする必要があり、医療従

事者への負担増加が指摘されている。またこれらの作業は従来よりかなり高速化されたとは言え、治療部位によっては患者が入室してから退出するまでに 1 時間以上かかるケースが存在する。X 線治療より複雑である陽子線治療においては、より一層時間がかかると考えられ、即時適応陽子線治療の実現に向けて治療フローの効率化・短時間化が望まれる。

第 2 章で開発した再計画手法 DDR は、陽子線治療で重要となるロバスト性と短時間化を両立した再計画手法であり、即時適応陽子線治療に用いる再計画手法として有用である。先行研究と比べ、腫瘍の形状変化や位置変化にも対応できることから、DDR を用いることで再計画のやり直しをする頻度が減り、治療フローの効率化が図れる。また通常数十分から数時間かかるロバスト最適化と同等のクオリティを 10 分以下で実現できることから、計算時間の短縮により治療が効率化できる。これらの点で、本研究は非常に意義があると言える。

また、第 3 章で提案した治療フローDAAre では、前立腺がんなどの腫瘍位置が日々ランダムに変化するケースにおいて、必ずしも毎日再計画をする必要はなく、オンラインでの線量評価をすることで再計画回数を削減できることを明らかにした。患者や治療部位によって、毎日の再計画により大きくメリットを得るケースと、得られるメリットが限定的であるケースが存在すると考えられる。即時適応陽子線治療による線量分布の改善効果と医療従事者の負荷を両立することは、即時適応陽子線治療の早期の実現に必要であると考える。

一方で、本研究は全て後ろ向きの研究であり、これらの研究の有用性を真に示すためには、今後前向き研究にて評価を進める必要がある。そのためにも即時適応陽子線治療の実現に向けた他の課題の解決が望まれる。特に広く普及している CBCT の画質向上と、輪郭作成の短時間化が今後の課題である。

謝辞

本研究の機会を与えて下さいました北海道大学大学院工学研究院応用量子科学部門量子ビーム応用医工学研究室 高尾聖心 准教授、松浦妙子 准教授、宮本直樹 准教授、元北海道大学大学院工学研究院量子理工学部門寄附分野（医工連携放射線医学物理学分野） 梅垣菊男 教授、北海道大学医学研究院放射線科学分野放射線治療学教室 青山英史 教授、元北海道大学大学院医学研究院放射線医理工学教室 清水伸一 教授（現 大阪大学大学院医学系研究科重粒子線治療学寄附講座）に深く御礼申し上げます。

特に高尾聖心 准教授、松浦妙子 准教授には、研究内容及び研究方針の相談から、論文の執筆方法まで日頃からご熱心にご指導いただき心より感謝申し上げます。また臨床的な観点からのご指摘や、治療計画の作成方法・評価方法など医学物理的な観点からのご助言を多数頂けたことは本研究を進めるうえで大変助かりました。

また本研究を遂行するにあたり日頃から貴重なご意見・ご助言を頂きました北海道大学大学院医学研究院放射線医理工学教室 橋本孝之 准教授、西岡健太郎 助教、北海道大学病院 安田 耕一 助教、北海道大学大学院医学研究院医理工学グローバルセンター 小橋啓司 特任准教授、北海道大学病院 金平孝博 助教に深く感謝いたします。

特に小橋啓司 特任准教授には、研究アイデア創発のための議論に多数ご協力頂いき、直面している課題について様々な観点からご助言を頂きましたこと、深く感謝いたします。また金平孝博 助教には、研究論文の英語添削や、研究内容の妥当性など本研究に対してフラットなご助言いただけましたこと感謝いたします。

本論文の第三章の研究を進めるうえで、大変貴重なデータを提供して頂きました福井県立病院陽子線がん治療センター 前田嘉一先生、佐々木誠先生、山本和高先生、玉村裕保先生に厚く御礼申し上げます。

さらに本研究を共に進めていただいた（株）日立製作所 ライフ事業統括本部 藤井裕介 主任技師、（株）日立製作所 研究開発グループ 山田貴啓 主任研究員に深く感謝いたします。藤井裕介 主任技師、山田貴啓 主任研究員がいなければ本研究を開始することもできませんでした。深く感謝いたします。

そして日頃の臨床業務から研究内容のご助言、ご協力を頂きました北海道大学病院陽子線治療センター、北海道大学病院医学物理部の皆様に心より感謝申し上げます。特に医学物理部の松尾勇斗 線量測定士、松本拓也 線量測定士、中里慧二 線量測定士、菅野敦子 様には日頃の研究のみならず、雑談や外食など北大での楽しい時間を共に過ごさせて頂いたことに感謝いたします。

最後に、本論文を作成するにあたり、ご指導・ご協力頂いた全ての皆様に重ねて感謝申し上げます。

引用文献

Arthur Lalonde, Mislav Bobić, Brian Winey, Joost Verburg, Gregory C. Sharp, Harald Paganetti, 2021. Anatomic changes in head and neck intensity-modulated proton therapy: Comparison between robust optimization and online adaptation. Radiother Oncol, pp. 159:39-47.

Chris McIntosh, Mattea Welch, Andrea McNiven, David A Jaffray, Thomas G Purdie, 2017. Fully automated treatment planning for head and neck radiotherapy using a voxel-based dose prediction and dose mimicking method. Phys Med Biol, pp. 62(15):5926-5944.

Christopher Kurz, Matteo Maspero, Mark H F Savenije, Guillaume Landry, Florian Kamp, 2019. CBCT correction using a cycle-consistent generative adversarial network and unpaired training to enable photon and proton dose calculation. Phys Med Biol, p. 64(22):225004.

D Pflugfelder, J J Wilkens, U Oelfke, 2008. Worst case optimization: a method to account for uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy. Phys Med Biol, p. 53 1689.

Di Yan, Frank Vicini, John Wong and Alvaro Martinez, 1997. Adaptive radiation therapy. Phys Med Biol, p. 42(123).

Emily Neubauer, Lei Dong, David S Followill, Adam S Garden, Laurence E Court, R Allen White, Stephen F Kry, 2012. Assessment of shoulder position variation and its impact on IMRT and VMAT doses for head and neck cancer. Radiat Oncol, p. 7:19.

Evy Bossuyt, Reinhilde Weytjens, Daan Nevens, Sarah De Vos, Dirk Verellen, 2020. Evaluation of automated pre-treatment and transit in-vivo dosimetry in radiotherapy using empirically determined parameters. Phys Imaging Radiat Oncol, pp. 16:113-129.

Geoffrey D Hugo, Elisabeth Weiss, William C Sleeman, Salim Balik, Paul J Keall, Jun Lu, Jeffrey F Williamson, 2017. A longitudinal four-dimensional computed tomography and cone beam computed tomography dataset for image-guided radiation therapy research in lung cancer. Med Phys, pp. 44(2):762-771.

Gilles Delahaut, Stéphane Témam, Jérôme Ambroise, Yungan Tao, Francois Janot,

Sébastien Van der Vorst, 2019. Prognostic impact of tumor growth velocity in head and neck squamous cell carcinoma treated by radiotherapy: A pilot study. Head Neck, pp. 41(9):3041-3048.

Gregory C. Sharp, Rui Li, John Wolfgang, George TY Chen, Marta Peroni, Maria Francesca Spadea, Shinichro Mori, Junan Zhang, James Shackleford, Nagarajan Kandasamy, 2010. Plastimatch: an open source software suite for radiotherapy image processing. Proceedings of the XVI'th International Conference on the use of Computers in Radiotherapy (ICCR).

Hiroshi Tamura, Keiji Kobashi, Kentaro Nishioka, Takaaki Yoshimura, Takayuki Hashimoto, Shinichi Shimizu, Yoichi M Ito, Yoshikazu Maeda, Makoto Sasaki, Kazutaka Yamamoto, et al, 2022. Dosimetric advantages of daily adaptive strategy in IMPT for high-risk prostate cancer. J Appl Clin Med Phys, p. 23(4):e13531.

J E Johnson, C Beltran, H Wan Chan Tseung, D W Mundy, J J Kruse, T J Whitaker, M G Herman, K M Furutani, 2019. Highly efficient and sensitive patient-specific quality assurance for spot-scanned proton therapy. PLoS One, p. 14(2):e0212412.
Jolien Heukelom, Clifton David Fuller, 2019. Head and Neck Cancer Adaptive Radiation Therapy (ART): Conceptual Considerations for the Informed Clinician. Semin Radiat Oncol, pp. (3):258-273.

Kenneth Clark, Bruce Vendt, Kirk Smith, John Freymann, Justin Kirby, Paul Koppel, Stephen Moore, Stanley Phillips, David Maffitt, et al, 2013. The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and Operating a Public Information Repository. J Digita Imaging, p. 26(6): 1045–1057.

Kia Busch, Benjamin Dahl,Stine E. Petersen,Heidi S. Rønde,Lise Bentzen,Sara Pilskog, Ludvig P. Muren show, 2021. Anatomically robust proton therapy using multiple planning computed tomography scans for locally advanced prostate cancer. Acta oncol, pp. 60(5):598-604.

Kinga Bernatowicz, Xavier Geets, Ana Barragan, Guillaume Janssens, Kevin Souris, Edmond Sterpin, 2018. Feasibility of online IMPT adaptation using fast, automatic and robust dose restoration. Phys Med Biol, p. 63(8):085018.

Kristin Stützer, Annika Jakobi, Anna Bandurska-Luque, Steffen Barczyk, Carolin Arnsmeyer, Steffen Löck, Christian Richter, 2017. Potential proton and photon dose degradation in advanced head and neck cancer patients by intratherapy changes. J Appl Clin Med Phys, pp. 18(6):104-113.

Lomax, A. J., 2008. Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 2: the potential effects of inter-fraction and inter-field motions. Phys Med Biol, pp. 53(4):1043-56.

Mai Lykkegaard Schmidt, Lone Hoffmann,Maria Kandi,Ditte S. Møller, Per Rugaard, 2013. Dosimetric impact of respiratory motion, interfraction baseline shifts, and anatomical changes in radiotherapy of non-small cell lung cancer. Acta Oncol, pp. 52(7); 1490-1490.

Mei Chen, Pablo Yepes, Yoshifumi Hojo, Falk Poenisch, Yupeng Li, Jiayi Chen, Cheng Xu, Xiaodong He, G Brandon Gunn, Steven J Frank, et al, 2020. Transitioning from measurement-based to combined patient-specific quality assurance for intensity-modulated proton therapy. Br J Radiol, p. 93(1107):20190669.

Michael Matter, Lena Nenoff, Gabriel Meier, Damien C Weber, Antony J Lomax, Francesca Albertini, 2019. Intensity modulated proton therapy plan generation in under ten seconds. Acta Oncol, pp. 58(10):1435-1439.

Oliver J Gurney-Champion, Dualta McQuaid, Alex Dunlop, Kee H Wong, Liam C Welsh, Angela M Riddell, Dow-Mu Koh, Uwe Oelfke, Martin O Leach, et al, 2018. MRI-based Assessment of 3D Intrafractional Motion of Head and Neck Cancer for Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, pp. 100(2):306-316.

P Botas, J Kim, B Winey, H Paganetti, 2018. Online adaption approaches for intensity modulated proton therapy for head and neck patients based on cone beam CTs and Monte Carlo simulations. Phys Med Biol, p. 64(1):015004.

Petra Trnkova, Ye Zhang, Toshiyuki Toshito, Ben Heijmen, Christian Richter, Marianne C. Aznar, Francesca Albertini, Alessandra Bolsi, Juliane Daartz g, Antje C. Knopf b h, Jenny Bertholet, 2023. A survey of practice patterns for adaptive particle therapy for interfractional changes. Phys Imaging Radiat Oncol, p. 26;100442.

Sara Pilskog, Bonny Abal, Kaja S Øvrelid, Grete May Engeseth, Kristian S Ytre-Hauge, Liv B Hysing, 2020. Plan Selection in Proton Therapy of Locally Advanced Prostate Cancer with Simultaneous Treatment of Multiple Targets. Int J Radiat Oncol Biol Phys, pp. 106(3):630-638.

Seishin Takao, Naoki Miyamoto, Taeko Matsuura, Rikiya Onimaru, Norio Katoh, Tetsuya Inoue, Kenneth Lee Sutherland, Ryusuke Suzuki, Hiroki Shirato, Shinichi Shimizu, 2016. Intrafractional Baseline Shift or Drift of Lung Tumor Motion During Gated Radiation Therapy With a Real-Time Tumor-Tracking System. Int J Radiat Oncol Biol Phys, pp. 94(1):172-180.

Shinichi Shimizu, Naoki Miyamoto, Taeko Matsuura, Yusuke Fujii, Masumi Umezawa, Kikuo Umegaki, Kazuo Hiramoto, Hiroki Shirato, 2014. A proton beam therapy system dedicated to spot-scanning increases accuracy with moving tumors by real-time imaging and gating and reduces equipment size. PLoS One, p. 9(4):e94971.

Stephanie Lim-Reinders, Brian M Keller, Shahad Al-Ward, Arjun Sahgal, Anthony Kim, 2017. Online Adaptive Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, pp. 99(4):994-1003.

Suk Whan Yoon, Hui Lin, Michelle Alonso-Basanta, Nate Anderson, Ontida Apinorasethkul, Karima Cooper, Lei Dong, Brian Kempsey, Jaclyn Marcel, James Metz, et al, 2020. Initial Evaluation of a Novel Cone-Beam CT-Based Semi-Automated Online Adaptive Radiotherapy System for Head and Neck Cancer Treatment - A Timing and Automation Quality Study. Cureus, p. e9660. doi: 10.7759/cureus.9660.

Thyrza Jagt, Sebastiaan Breedveld, Steven van de Water, Ben Heijmen, Mischa Hoogeman, 2017. Near real-time automated dose restoration in IMPT to compensate for daily tissue density variations in prostate cancer. Phys Med Biol, pp. 62(11):4254-4272.

Thyrza Z Jagt, Sebastiaan Breedveld, Rens van Haveren, Remi A Nout, Eleftheria Astreinidou, Ben J M Heijmen, Mischa S Hoogeman., 2019. Plan-library supported automated replanning for online-adaptive intensity-modulated proton therapy of cervical cancer. Acta Oncol, pp. 58(10):1440-1445.

Trine Juhler-Nøttrup, Stine S Korreman, Anders N Pedersen, Gitte F Persson, Lasse R Aarup, Håkan Nyström, Mikael Olsen, Nikolai Tarnavski, Lena Specht, 2008. Interfractional changes in tumour volume and position during entire radiotherapy courses for lung cancer with respiratory gating and image guidance. Acta Oncol, pp. 47(7):1406-13.

U Schneider 1, E Pedroni, A Lomax, 1996. The calibration of CT Hounsfield units

for radiotherapy treatment planning. Phys Med Biol, pp. 41(1):111-24.

Valentina Giacometti, Alan R. Hounsell, Conor K. McGarry, 2020. A review of dose calculation approaches with cone beam CT in photon and proton therapy. Physica Medica, pp. 76;243-276.

Yoshikazu Maeda, Yoshitaka Sato, Satoshi Shibata, Sayuri Bou, Kazutaka Yamamoto, Hiroyasu Tamamura, Nobukazu Fuwa, Shigeyuki Takamatsu, Makoto Sasaki, Yuji Tameshige, et al, 2018. Positioning accuracy and daily dose assessment for prostate cancer treatment using in-room CT image guidance at a proton therapy facility. Med Phys, pp. 45(5):1832-1843.

Yoshikazu Maeda, Yoshitaka Sato, Hiroki Minami, Yutaka Yasukawa, Kazutaka Yamamoto, Hiroyasu Tamamura, Satoshi Shibata, Sayuri Bou, Makoto Sasaki, Yuji Tameshige, et al, 2018. Effects of organ motion on proton prostate treatments, as determined from analysis of daily CT imaging for patient positioning. Med Phys, pp. 45(5):1844-1856.

Yusuke Nomura, Qiong Xu, Hao Peng, Seishin Takao, Shinichi Shimizu, Lei Xing, Hiroki Shirato, 2020. Modified fast adaptive scatter kernel superposition (mfASKS) correction and its dosimetric impact on CBCT-based proton therapy dose calculation. Med Phys, pp. 47(1):190-200.

Yusuke Uchinami, Takahiro Kanehira, Keiji Nakazato, Yoshihiro Fujita, Fuki Koizumi, Shuhei Takahashi, Manami Otsuka, Koichi Yasuda, Hiroshi Taguchi, Kentaro Nishioka, et al, 2023. Predicting the daily gastrointestinal doses of stereotactic body radiation therapy for pancreatic cancer based on the shortest distance between the tumor and the gastrointestinal tract using daily computed tomography images. BJR Open, p. 5(1):20230043.