

学位論文 全文要約

生物学的線量体積ヒストグラムを用いた食道癌根治的化学
放射線療法後の心毒性と心臓線量との相関の解析

学位申請者 竹内 有樹

広島大学医歯薬保健学研究科医歯薬学専攻

主指導教官 放射線腫瘍学 永田 靖

目次

1、 緒言

2、 対象と方法

① 適格基準

② 治療内容および経過観察

③ 解析

-コンツールリング

-BED変換および線量合算

-線量解析

-リスクファクター

-統計解析

3、 結果

① 患者背景

② 心毒性の発生状況

③ 線量解析

④ リスク解析

4、 考察

5、 参考文献

1、緒言

根治的化学放射線療法（C R T）は食道癌、特に切除不能食道癌に対する治療として重要な役割を担うようになった（1,2）。しかし、長期生存が得られる一方でC R Tによる晩期合併症が報告されるようになった（3,4）。特に心嚢水や心不全、狭心症、心筋梗塞といった晩期心毒性については指摘されるようになり、心臓への照射線量と心毒性との相関の報告は複数見られる（5,6）。これらの報告は心臓への総照射線量と心毒性の相関を解析したものである。食道癌の根治的放射線治療とは、原発巣および転移リンパ節に加えて所属リンパ節領域を含んだ範囲に40G y /20 分割を照射し、その後に原発巣および転移リンパ節にブースト照射として20-26G y /10-13 分割で照射する。その際の照射方法は前後対向2門や4門以上の多門照射など様々な照射方法が取られる。結果的に心臓等へのリスク臓器には様々な線量分割で照射されることを意味する。リスク臓器の晩期毒性はどのような線量分割で照射されたかが大きな影響を持つことが広く知られている。生物学的な影響は1回の照射でどれだけの放射線が照射されたかが重要であり、総照射線量で評価するのは誤解を生む可能性がある。

生物学的効果線量（B E D）とは、異なる線量分割での生物学的な影響の多寡を比較する指標として広く用いられているが、B E D換算を行って放射線の照射

線量と心毒性の相関について述べた報告は少ない。今回我々は食道癌根治的C R Tにおいて心臓線量をB E Dに変換し晩期心毒性との相関を解析した。

2、対象と方法

① 適格基準

2001年から2016年まで、359例の食道癌根治的C R T症例を抽出した。その内、C R T以外の影響を極力排除するため以下の適格基準を設けた。内視鏡手術を除いて過去に胸部の癌治療を行っていないこと、食道癌診断時に活動性重複癌がないこと、P S 0-2であること、総処方線量は50G yを超えていること、心臓が照射範囲に含まれる胸部上部～腹部食道であること、C R T後2年以内に転移再発および異時性重複癌を認めないこと、少なくとも2年以上の経過観察が得られていること。以上の適格基準を満たす83例を解析した。

② 治療内容および経過観察

全ての症例は3次元原体照射で照射した。放射線治療のプランニングに関しては以下の如く設定した。肉眼的標的体積(G T V)は原発巣(G T V p)および転移リンパ節(G T V n)として設定した。臨床的標的体積(C T V)は原発巣に関してはG T V pに食道上下2c mの範囲と周囲3-5mmの範囲を加えたものをC T V pとし、転移L Nに関してはG T V nの周囲3-5mmの範囲をC T V n

とした。所属リンパ節領域 (CTV subclinical) は原発巣の位置によって規定した。胸部上部食道癌は鎖骨上リンパ領域から中縦隔リンパ領域、胸部中部～下部食道癌では上～下縦隔リンパ領域および胃噴門部領域、腹部食道は中縦隔リンパ領域から腹腔動脈周囲リンパ領域までを設定した。ブースト照射用のCTV (CTV boost) はCTVp + CTVn と規定した。計画標的体積 (PTV) はCTV に 5-12mm のマージンを付加した領域とし、PTV initial は全てのCTVを含みマージンを付加した体積、PTV boost はCTV boost にマージンを付加した体積とした。

PTV initial に対しては前後対向あるいは多門照射で 40Gy/2fr まで照射した。引き続きPTVboost に対して斜入対向あるいは多門照射で 20-26Gy/10-13fr で照射した。

化学療法はプラチナ製剤をベースとしたレジメンとし、個々の患者の状況に即して適宜調整した。シスプラチン+5-FU、ネダプラチン+5-FU、その他で 52、20、11 例であった。進行癌のケースであればCRT後に補助化学療法を適宜追加した。

治療効果は胸腹部CT画像検査および上部内視鏡検査を用いて判定した。引き続き、身体診察を 3 カ月ごと、CTおよび内視鏡検査を 3-6 か月ごとに施行し経過観察した。

③ 線量解析

本研究では症候性の心毒性はCTCAE ver4.0 に準拠して集計した。イベント発生までの期間はCRT終了後より起算した。

3-1 コンツアーリング（輪郭描出）

心臓および心膜を個々の症例に関し新たにコンツアーリングした。心臓は心膜を含む心尖部を下端として、上端を右肺動脈下縁と設定した。心膜は心臓の3mm内側のリングとした。

3-2 BED変換および線量合算

晩期有害事象を評価するためのBEDに変換するにあたり、 α/β 比を3Gyと設定した。BEDは $nd \times (1 + n/\alpha/\beta)$ (n:分割回数、d:1回線量)で換算した。

個々の基の線量分布をVelocity®内のプログラミングを用いてBEDに換算した。

1つの症例に複数のプランが存在する場合 (initial + boost 等) は個々の線量分布をBED換算したのちに合算した。個々のプランが異なるCT画像を基に作成されている場合、でフォーマブルレジストレーションを行い合算を行った。

3-3 線量解析

心臓および心膜の、BEDをベースとした線量体積ヒストグラム (BEDVH) をBED換算した線量分布を基に作成する。各リスク臓器 (OAR) のV5からV100まで5Gy刻みで計測した。

3-4 リスクファクター

O A Rへの照射線量に加えて、晩期心毒性に関連する可能性のあるリスク因子として性別、年齢、飲酒喫煙、糖尿病、心肝疾患、臨床病期、P S、そのほか処方線量、照射方法や化学療法レジメンを集計し解析した。

3-5 統計解析

累積晩期心毒性発生率はカプランマイヤー曲線で描出した。心毒性発生群と非発生群の2群間の差の検定はログランク検定およびマンホイットニーU検定を用いた。複数の線量パラメータで有意差を生じた際にはROCカーブを用いて最も関連するパラメータを抽出した。データ解析ではp値<0.05を有意差ありとした。

3、結果

①患者背景 — Table1 に示した。

②心毒性発生状況

経過観察期間中央値は58ヵ月(26-116ヵ月)。症候性心嚢水を12例に認め、5年発症率は16.2%で(Figure1)、発症時期の中央値は治療終了後17.5ヵ月(5-52ヵ月)であった。他は狭心症が2例、不整脈が3例、弁不全が1例であった。今回、心毒性として症候性心嚢水を集計した。

③症候性心嚢水の線量解析

症候性心嚢水発生群と非発生群の2群に分け、各々の心臓および心膜のV5からV100までの平均値をfigure2aと2bに示す如くプロットした。心臓、心膜ともに、症候性心嚢水発生群は非発生群と比較してV5-V100において有意に多く照射されていることがわかる。心臓および心膜平均線量に関しても症候性心嚢水発生群が有意に高かった。ROCカーブによる解析はTable2a、2bに示す。心膜で最も症候性心嚢水の発生に関連する因子はV80、AUC値0.9108であった。カットオフ値は27.38%、感度75%、特異度91%であった。心臓では平均線量が最も症候性心嚢水に関連する因子であり、AUC値0.9073であった。カットオフ値は61.7Gyで感度75%、特異度89%であった。

④リスク解析

症候性心嚢水のリスク因子解析において単変量解析結果はTable1に示した。照射方法、心膜V80、心臓平均線量が各々有意因子であった。多変量解析においては心臓線量と心膜線量は互いに高い相関をもつため、各々で別に分けて多変量解析を行った。結果として、心膜V80と心臓平均線量が多変量解析において有意因子と結論つけられた(Table3)。心膜V80と心臓平均線量のカットオフ値を基にした累積症候性心嚢水の発生状況はFigure3a-bに示した。

4、考察

今回我々の検討では食道癌根治的CRT後の症候性心嚢水は83例中12例

(14.5%)に認めた。心膜V80、心臓平均線量、照射方法が単変量解析で有意因子であり、多変量解析では心膜V80、心臓平均線量が各々有意因子であった。

食道癌根治的C R Tは非手術治療として広く用いられており、長期生存が可能な例も多く認める。それ故、治療後の晩期毒性が重要視されるようになった。

Ishikura ら (3) は食道癌根治的C R T後の晩期心毒性について報告し、Beukema

ら (11) はシステマティックレビューにおいて、食道癌根治的C R Tでは心嚢水が最もよくみられる晩期心毒性であり、10.8%にのぼると報告した。Frandsen ら

(12) は食道癌治療における晩期心毒性において、放射線照射が独立したリスク因子であると報告している。症候性心嚢水の発症率は諸家の報告 4-16%であり

(2,5,10)、我々の結果と概ね同様である。心臓等のリスク臓器への照射線量と症候性心嚢水の発生状況を解析した報告は複数あるが、殆どは累積総線量を用

いた検討である。Ogino ら (6)、Tamari ら (10)、Fukada ら (5) は心臓や心膜への照射線量と心嚢水発生との相関を解析し、各々のリスク因子を同定してい

る。今回我々は累積線量ではなくBEDを用いて検討した。それは放射線晩期毒性とは1回あたりの照射線量が関連していると広く認知されているからである。

Stavrev ら (15) は食道癌放射線治療において、1回あたり1.8Gyで照射した群では心嚢水は認めなかったのに対し1回3.5Gyで照射した群では認めたことを

明らかにし、線量分割を加味した線量分布が重要であると報告した。したがって、

我々は 1 回線量の影響を加味した線量体積パラメータと症候性心嚢水との相関を明らかにした。

B E DとはL Qモデルに基づいて異なる線量分割スキームにおける物理線量を標準化し、治療効果を比較するというコンセプトに拠っている。B E Dを計算することは物理線量を、腫瘍や正常臓器の放射線による生物学的影響を現した線量に変換することを可能にする。Aly ら (8) は、乳癌術後照射においてシーケンシャルブースト法とS I B法の比較で、処方線量は同一ながらB E D換算した際にはO A RのB E D V Hは各々の照射法で有意な違いが生じたことを明らかにし、線量分割が異なる場合はB E D換算することが重要であると報告した。

B E D計算に必須な α/β 比の正確な値は今なお議論の残る部分ではある。我々は今回 α/β 比を3G yと設定した。それは放射線晩期毒性を評価する際に、しばしば採用される α/β 比の数値でもある。Gillete ら (7) は犬を用いた縦隔への放射線照射と晩期心嚢水発生の相関を解析し、心膜の α/β 比を2.5G y、心筋では3.2G yであると推定した。一方、Aly ら (8) は前述の検討において3G yを採用している。我々は今回の検討において、同様に3G yを採用した。これが最も放射線治療医にとってコンセンサスが得やすい、広く認知されている数値であると考えた。

そこで今回の我々の検討では心膜V80、心臓平均線量が最も症候性心嚢水に強い相関を示したことを明らかにし、線量低減が重要であるとした。強度変調放射線治療（IMRT）は標的体積への線量集中性を高める一方でリスク臓器への線量低減を図る技術であり、食道癌治療においては心臓心膜への線量低減を図れる。Xuら（13）はIMRTは3D-CRTと比較して有意に心肺への線量低減が可能になると報告した。Heら（9）はIMRTは3D-CRTと比較して有意に心嚢水および胸水の発生を低減できると報告した。Linら（16）は食道癌根治的CRT後の、非現病死亡率とくに心臓関連死亡率をIMRTは有意に低減できると報告した。IMRTは非常に複雑な線量分布を示すため、OARの晩期リスクを評価するためにはBEDVHを用いた評価がより重要になってくると思われる。

今回の研究において幾らかの制限がある。第一に後方視的検討であること、第二に比較的少数のサンプルサイズであること。そしてOARのコンツリーングに関してコンセンサスが必ずしも存在しないことである。Wuら（14）はIMRTコンツリーングガイドラインを発表したが、OARのコンツリーングに関しては言及していない。今回の検討ではFengら（17）のコンツリーングアトラスに準拠し心臓と心膜のコンツリーングを設定した。しかし、OARコンツリーングに関するコンセンサスは必要であろう。

以下に総括を述べる。症候性心嚢水の5年累積発症率は16.2%であった。心膜V80と心臓平均線量は有意因子であった。今回のような生物学的線量を用いた解析は現在の、そして今後の高精度放射線治療時代において重要であると考ええる。

5、参考文献

1. Kato H, Sato A, Fukuda H et al. A Phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group (JCOG9708). *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:638-643.
2. Kato K, Muro K, Minashi K et al. Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for stage II-III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG9906). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:634-690.
3. Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A et al. Long term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol* 2003;21: 2697-2702.
4. Ito H, Itasaka S, Sakanaka K et al. Long-term complications of definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer using classical method. *J Radiat Res* 2017;58:106-113.
5. Fukada J, Shigematsu N, Takeuchi H et al. Symptomatic pericardial effusion after chemoradiation therapy in esophageal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:487-493.
6. Ogino I, Watanabe S, Iwahashi N et al. Symptomatic radiation-induced cardiac disease in long-term survivors of esophageal cancer. *Strahlenther Onkol* 2016;192:359-367.
7. Gillette SM, Gillette EL, Shida T et al. Late radiation response of canine mediastinal tissues. *Radiother Oncol* 1992;23:41-52.
8. Aly MM, Abo-Madyan Y, Jahnke L et al. Comparison of breast sequential and simultaneous integrated boost using the biologically effective dose volume histogram (BEDVH). *Radiat Oncol* 2016; 11:16.
9. He L, Chapple A, Liao Z et al. Bayesian regression analysis of radiation modality effects on pericardial and pleural effusion and survival in esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2016;121:70-74.
10. Tamari K, Isohashi F, Akino Y et al. Risk Factors for Pericardial Effusion in Patients with Stage I Esophageal cancer Treated with Chemoradiotherapy. *Anticancer Res* 2014;34:7389-7393.
11. Beukema JC, van Luijk P, Widder J et al. Is Cardiac Toxicity a relevant issue in the radiation

treatment of esophageal cancer? *Radiother Oncol* 2015;114:85-90.

12. Frandsen J, Boothe D, Gaffney DK et al. Increased risk of death due to heart disease after radiotherapy for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:516-523.

13. Xu D, Li G, Li H et al. Comparison of IMRT versus 3D-CRT in the treatment of esophagus cancer : A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7685.

14. Wu AJ, Bosch WR, Chang DT et al. Expert consensus contouring guidelines for intensity modulated radiation therapy in esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:911-920.

15. Stavrev P, Stavrev N. Fraction size and dose parameters related to the incidence of pericardial effusions: regarding Martel et al. *IJROBP* 40(1):155-161; 1998. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:611-613.

16. Lin SH, Wang L, Myles B et al. Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1078-1085.

17. Feng M, Moran JM, Koelling T et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:10-18.

Table 1

Characteristics	N = 83(%)	5-y incidence of symptomatic PE	Univariate analysis (p)
Age (year)	38 (45%)	19%	0.8564
<69	45 (55%)	13%	
≥69			
Sex	12 (15%)	16%	0.8478
Female	71 (85%)	16%	
Male			
Performance status	78 (94%)	14%	0.0765
0-1	5 (6%)	40%	
2			
Diabetes mellitus	9 (11%)	14%	0.6829
Yes	74 (89%)	16%	
No			
Alcohol	71 (85%)	17%	0.6027
Yes	12 (15%)	8%	
No			
Smoking	72 (87%)	15%	0.6088
Yes	11 (13%)	18%	
No			
Cardiovascular disease	12 (15%)	0%	0.1477
Yes	71 (85%)	18%	
No			
Liver disease	11 (13%)	29%	0.1922
Yes	72 (87%)	4%	
No			
Clinical stage	43 (52%)	12%	0.4716
I	40 (48%)	20%	
II-IV			
Radiation dose	43 (52%)	13%	0.4913
≤60 Gy	40 (48%)	18%	

>60 Gy			
Chemotherapy	52 (63%)	21%	0.0982
CDDP + 5-FU	31 (37%)	7%	
Others			
Irradiation method	32 (38%)	35%	0.0286
Two-portal group	51 (62%)	9%	
Multiportal group			
V80 _{-BED} of pericardium	67 (81%)	5%	<0.001
<27.3%	16 (19%)	58%	
≥27.3%			
Mean heart dose _{-BED}	66 (80%)	5%	<0.001
<61.7 Gy _{-BED}	17 (20%)	54%	
≥61.7 Gy _{-BED}			

Table2a

	AUC	Cutoff value	Sensitivity	Specificity
V 5 _{-BED}	0.8392	93.02%	92%	78%
V 10 _{-BED}	0.8504	86.92%	92%	76%
V 15 _{-BED}	0.8732	85.21%	92%	79%
V 20 _{-BED}	0.8873	83.29%	92%	83%
V 25 _{-BED}	0.8873	81.10%	92%	82%
V 30 _{-BED}	0.8873	78.28%	92%	79%
V 35 _{-BED}	0.8885	76.40%	83%	79%
V 40 _{-BED}	0.8521	73.82%	75%	83%
V 45 _{-BED}	0.8345	69.43%	75%	82%
V 50 _{-BED}	0.8322	63.97%	75%	80%
V 55 _{-BED}	0.8298	56.63%	75%	76%
V 60 _{-BED}	0.8592	54.56%	75%	82%
V 65 _{-BED}	0.8756	41.08%	92%	75%
V 70 _{-BED}	0.8803	34.24%	92%	73%
V 75 _{-BED}	0.9002	33.79%	75%	86%
V 80 _{-BED}	0.8950	31.45%	75%	86%
V 85 _{-BED}	0.8920	22.83%	83%	79%
V 90 _{-BED}	0.8873	20.21%	83%	80%

V 95 _{-BED}	0.8357	15.15%	92%	72%
V 100 _{-BED}	0.7523	10.17%	83%	73%
Mean heart dose	0.9073	61.65 Gy _{-BED}	75%	89%

Table2b

	AUC	Cutoff value	Sensitivity	Specificity
V 5 _{-BED}	0.8545	87.93%	91%	79%
V 10 _{-BED}	0.8773	82.16%	91%	79%
V 15 _{-BED}	0.8914	80.46%	83%	88%
V 20 _{-BED}	0.8838	74.76%	83%	81%
V 25 _{-BED}	0.8685	76.63%	75%	89%
V 30 _{-BED}	0.8509	74.37%	75%	89%
V 35 _{-BED}	0.8439	71.06%	75%	89%
V 40 _{-BED}	0.8122	65.2%	75%	86%
V 45 _{-BED}	0.7923	62.81%	66%	89%
V 50 _{-BED}	0.7969	59.7%	66%	89%
V 55 _{-BED}	0.7993	57.15%	66%	89%
V 60 _{-BED}	0.8181	41%	83%	72%
V 65 _{-BED}	0.8415	38.7%	83%	79%
V 70 _{-BED}	0.8756	30.37%	83%	77%
V 75 _{-BED}	0.8932	30.24%	75%	86%
V 80 _{-BED}	0.9108	27.38%	75%	91%
V 85 _{-BED}	0.9061	20.35%	100%	75%
V 90 _{-BED}	0.8991	19.03%	91%	79%
V 95 _{-BED}	0.8439	15.93%	91%	78%
V 100 _{-BED}	0.7441	11.14%	83%	75%
Mean pericardial dose	0.8897	55.56 Gy _{-BED}	75%	93%

Table3

Factor	HR (95% CI)	P-value
Series 1		
Irradiation method	2.17	0.2142
Two-portal group	(0.63-7.38)	
Multiportal group		
V80 _{BED} of pericardium	12.38	<0.001
<27.3%	(3.25-47.11)	
≥27.3%		

Series 2		
Irradiation method	0.46	0.4656
Two-portal group	(0.45-5.70)	
Multiportal group		
Mean heart dose _{BED}	13.35	<0.001
<61.7 Gy _{BED}	(3.60-49.45)	
≥61.7 Gy _{BED}		

Figure1

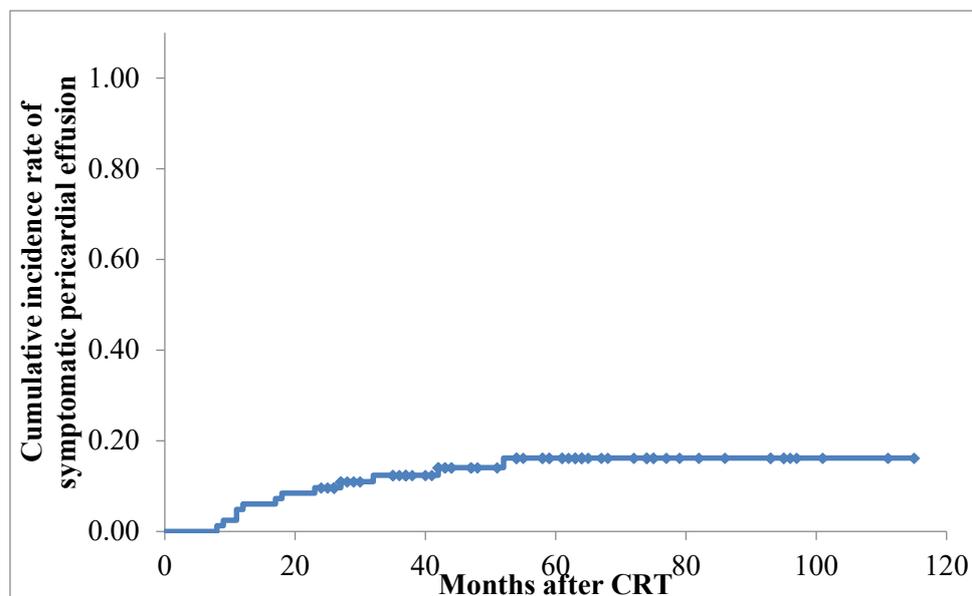


Figure2a

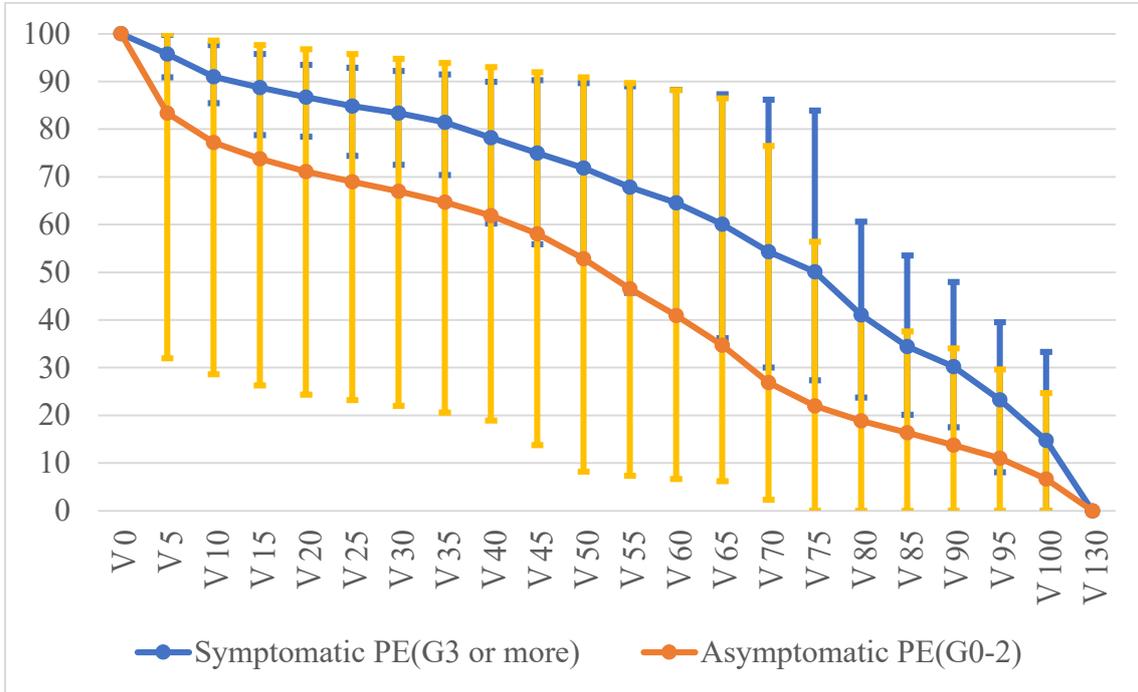


Figure2b

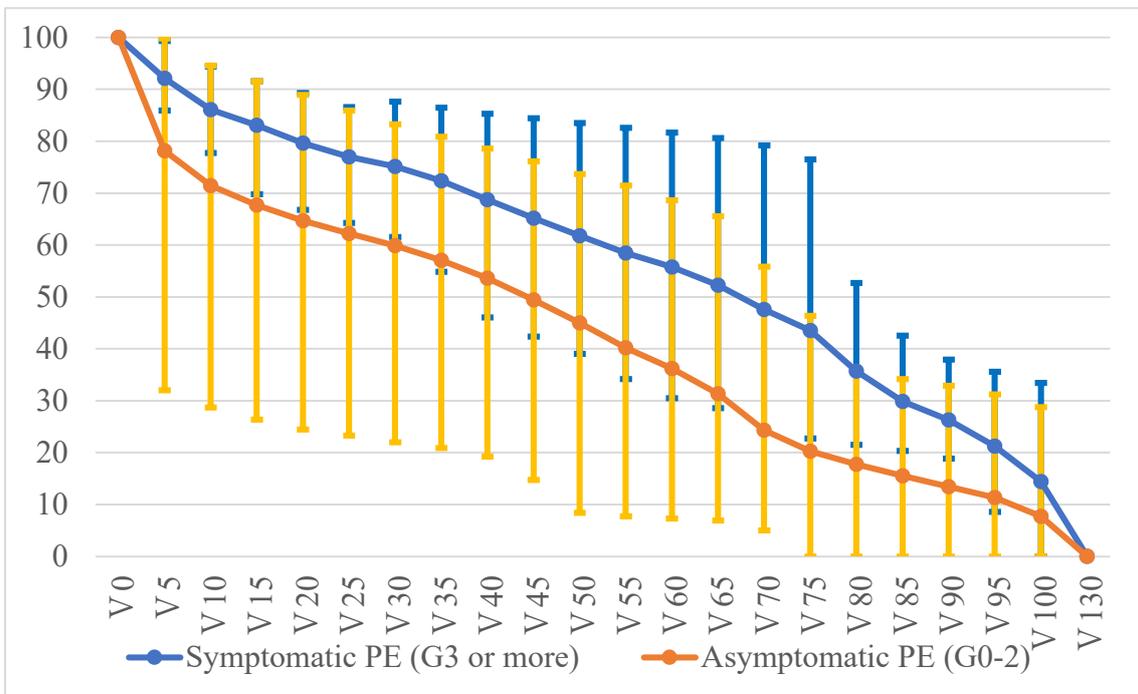


Figure3a

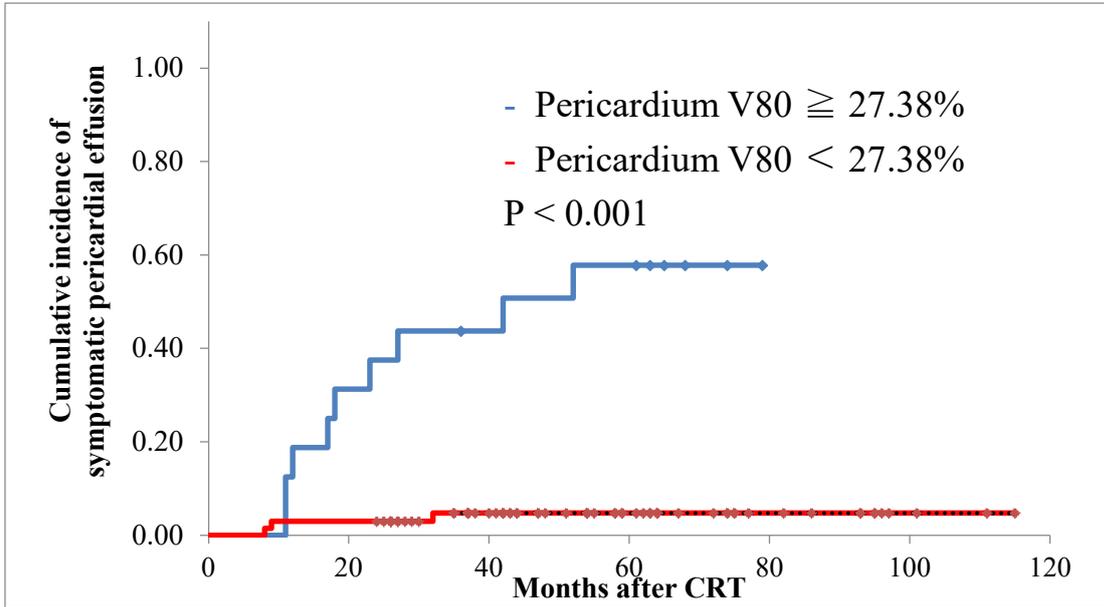


Figure3b

