

## 別紙 4

報告番 -	※ -	第
----------	--------	---

## 主 論 文 の 要 旨

論文題目 I 期食道癌に対する炭素線スキャニング治療の治療計画立案方針に関する研究  
氏 名 菅 満喜人

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 1. 背景・目的

放射線治療において高い治療効果を得るためには、標的である腫瘍に放射線を集中させながら、正常臓器（OAR）への照射を最小限に抑える必要がある。粒子線治療の一種である炭素線治療は Bragg peak を有し、X 線治療に比べ線量集中性が高い。また電離密度が高いことから、陽子線など他の粒子線治療と比較して高い治療効果を得ることができる。しかし、炭素線治療はビーム経路上の密度変化に非常に敏感であり、飛程と呼ばれるビームの停止位置の変化により、標的線量（target coverage）の低下や OAR への高線量投与が問題となる。そのため、不確かさを考慮した治療範囲（PTV マージン）の算出および堅牢な治療計画を立案することは、より安全な高精度炭素線治療の実現に繋がる。I 期食道癌に対する炭素線治療は手術と同等の成績が得られており、今後更なる需要拡大が見込まれる。これまで、I 期食道癌に対する炭素線治療の PTV マージンを報告した研究はなく、臨床的経験則より得られた値が使用されているが、この値を適応する明確な根拠はない。また、PTV マージンで想定されていない密度変化に関しては、予期せぬ線量分布の崩れに繋がる危険性がある。本研究の目的は、I 期食道癌に対する炭素線スキャニング治療に適した PTV マージンを算出し、治療中の密度変化に堅牢な治療計画手法を提案することである。本研究では PTV マージンの算出後に、CT 値の置換処理による治療計画の堅牢性について検討した。

## 2. 方法

神奈川県立がんセンターにて、炭素線スキャニング治療を行った I 期食道癌患者を対象に、Setup error（治療時のセットアップ誤差）、Intra-fractional target motion（照射中での標的の動き）、Inter-fractional target motion（治療期間中での標的の動き）を評価した。計測データおよび照射装置の許容値をもとに、I 期食道癌に対する炭素線スキャニング治療の PTV マージ

ンを算出した。Setup error は、2D-3D 骨照合システムを使用して治療計画 CT から作成した DRR 画像と、最終的な患者のセットアップ X 線画像との位置誤差から計算された。Intra-fractional target motion は、自由呼吸下で撮影された X 線透視画像を用いて、腫瘍の呼吸性移動を相対的に推定できるよう体内に留置された金属マーカー (Clip) の最呼気での変位量を評価した。Inter-fractional target motion は、治療前に撮影される治療計画 CT 画像と治療期間中に撮影される In-room CT 画像を使用し、治療期間中における GTV 位置変位を評価した。次に、in-room CT 画像を用いた治療時の線量分布評価において、標的線量の低下が指摘された。これは PTV マージンに考慮できない要因による密度変化の原因であると考えられた。そこで、この要因について調査し、その対応策について検討した。まず原因調査として、治療期間中における体厚変化の影響および治療期間中における OAR の位置変化 (Inter-fractional OAR motion) を評価した。体厚変化の影響は、In-room CT 画像で仮想的に治療時の体厚を治療計画時と同じになるよう調整し、治療計画の照射情報 (スポット位置、各スポットの粒子数等) を用いて治療時の線量分布を計算した。その後、体厚調整の有無による標的線量の変化を評価した。Inter-fractional OAR motion は咽頭、気管に対して行われた。これらは一定の volume を持つ空気塊であり、位置変化により標的線量に影響すると考えたからである。解析は Inter-fractional target motion 同様、治療計画 CT 画像と In-room CT 画像を用いて、治療期間中における OAR の位置変位を評価した。最後に、堅牢な治療計画の立案手法として標的および OAR 近傍の空気層を当該部位と空気の平均 CT 値で置換する手法を検討した。①置換した治療計画と②置換しない治療計画を作成し、In-room CT 画像に両者の治療計画ビームを計算させることで治療時の標的線量を算出し、治療計画からの標的線量の変化を評価した。

### 3. 結果および考察

Setup error は 1.0 mm 以内であり、照合システムや寝台移動の位置精度を加味した上で、先行研究と比較しても本研究結果は良好なセットアップ精度であった。これより、Setup margin は 1.0 mm とした。Intra-fractional target motion は、各軸の最大変位量は約 2.8 mm であり、この値を採用した。Inter-fractional target motion は頭尾方向の移動が他の方向よりも大きく、最大変位量は約 5.0 mm であり、この値を採用した。これらの計測データおよび当院の炭素線スキャニング治療施設における照射装置の許容値をもとに、各方向のセットアップマージン (SM) および体内マージン (IM) が決定された。PTV マージンは、SM および IM の二乗和の平方根より各方向について算出され、垂直方向に 6.5mm、深さ方向に 6.8 mm であった。治療期間中の患者の体厚変化により、標的線量は CTV1 で-0.2%、CTV2 で-0.6%の変化であった。これより、体厚変化が標的線量に与える影響は非常に小さかった。治療期間中における OAR の位置変化は、全体として頭尾方向にやや大きく、標的的位置変化 (Inter-fractional target motion) とほぼ同等の傾向を示すことが分かった。これより、治療時の標的線量の低下は、標的および標的に近接した空気を含む OAR の位置変位による影響であると考えられた。これらの対策として、標的および OAR 近傍の空気層を当該部位と空気の平均 CT 値で置換処理を行った治療計画は、置換処理を行わなかった治療計画よりも、治療時における標的線量が大幅に改

善した。本手法により治療計画の段階で標的周囲における急激な密度変化を避ける治療計画を作成したことにより、治療時の空気の有無に関わらず標的線量が確保され、堅牢な治療計画を作成できたと考える。

#### 4. 結論

I 期食道癌に対する炭素線スキャニング治療に適した PTV マージンおよび CT 値の置換処理の併用により、治療中（照射中、治療期間中）の変化に堅牢な治療計画の立案手法を示した。この手法は、特定のソフトウェアや機器を必要とせず、どの施設でも臨床的に実施可能である。本研究で提案した手法は、標的線量を向上させ、臨床結果を高めることが期待できる。

## 1. Introduction

Carbon-ion radiotherapy is a type of particle therapy, that has Bragg peaks and is more dose-concentrated than photon radiotherapy. However, while carbon-ion radiotherapy offers many advantages, it is very sensitive to density changes in the beam path. This can lead to unexpected reductions in target coverage and high irradiation doses to organs at risk (OAR). Therefore, developing a treatment planning strategy that thoroughly evaluates uncertainties and accounts for them will lead to safer high-precision carbon-ion radiotherapy. Carbon-ion radiotherapy for stage I esophageal cancer has achieved results comparable to those of surgery, and demand is expected to grow further in the future. To date, no study has reported the PTV margin of carbon beam therapy for stage I esophageal cancer, and values obtained from clinical experience have been used, but there is no clear evidence to support the use of this value. Therefore, PTV margin should be set with firm consideration of changes during treatment (inter-fractional and intra-fractional). In addition, for density changes along the beam path that can not be considered in the PTV margin, there is a risk of the unexpected collapse of the dose distribution due to range changes. Therefore, it is necessary to make a robust treatment planning method for PTV margins and density changes on the beam path for carbon-ion radiotherapy for stage I esophageal cancer. In this study, we determined the PTV margin in carbon-ion scanning therapy (CIRTs) for stage I esophageal cancer. Furthermore, a robust planning method for density changes using CT value replacement was examined.

## 2. Materials and methods

The clinical data from seven patients treated with CIRTs for stage I esophageal cancer were used to analyze setup error, inter-fractional and intra-fractional motion error. Ultimately, the determination of the planning target volume (PTV) margin was based on the accuracy of the treatment system. The patient's positioning error was determined from the positional error between the digital reconstruction radiograph (DRR) image and the final patient setup X-ray image. To evaluate intra-fractional target motion, the clip's movement during maximum expiration using serial X-ray images were measured. To evaluate inter-fractional target motion, the GTV positions during maximum expiration were compared between treatment planning images and in-room CT images.

While assessing the dose distribution during treatment with in-room CT images, it was observed that the target coverage was insufficient. Changes in patient body thickness and shift in the OAR position near the target may have contributed to the reduced target coverage. First, we assessed the changes in the patient's body thickness during the treatment period affected target coverage. To match the body thickness in the in-room CT image with that in the treatment planning CT image, the body thickness in the in-room CT image was adjusted virtually using CT value replacement. Dose distributions were calculated from in-room CT images after body shape adjustment to evaluate changes in target coverage

due to changes in body thickness. Next, we evaluated the effect of inter-fractional OAR position variation on the pharynx and trachea. These are air masses with a constant volume, and we thought that changes in position would affect the target coverage. As with the Inter-fractional target motion, the analysis was performed using treatment planning CT images and in-room CT images to evaluate the displacement of the OAR position during the treatment period. Finally, to evaluate the robustness of the treatment plan with CT value replacement, we replaced the CT values in the air layer adjacent to the target with the average CT values of the target and air. Then, the change in target coverage resulting from replaced CT values was calculated using in-room CT.

### **3. Results and discussion**

The mean setup error was within 1.0 mm and, our study showed a good setup accuracy. The Intra-fractional target motion was approximately 2.8 mm. Inter-fractional target motion was larger in the SI direction than in the other directions, with a maximum value of approximately 5.0 mm. Consequently, the PTV margin calculated from the square root of the sum of the squares of the setup margin and the internal margin in each direction was 6.5 mm in the body axis direction and 6.8 mm in the depth direction.

Our results showed that the effect of changes in patient body thickness during the treatment period on target coverage was minimal. The inter-fractional OAR position variation was slightly larger in the SI direction, like the Inter-fractional target motion. Target coverage for treatment plans optimized with CT value replacement was significantly superior to treatment plans optimized without CT value replacement. This method can make robust treatment planning for density changes that can't be considered in the PTV margin.

### **4. Conclusion**

Our research has presented a method for determining the PTV margin and shown that density replacement can be used to develop a robust treatment plan for patients undergoing CIRTs for esophageal cancer. This approach is independent of specific software or equipment, making it feasible for implementation across diverse clinical settings without any specific prerequisites. Its adoption holds promise for elevating target coverage and advancing patient outcomes.