

マーカーレス放射線治療の歴史と今後の展望

エレクトラ株式会社 リサーチフィジックス | 依田 潔

Markerless radiotherapy (RT) techniques have been reviewed and future prospects are discussed. First, the history of marker-based RT was described, highlighting the first paper published in 1999. In contrast, the first image-registration-based paper was published in 1992. Then 4D CBCT-based markerless RT was developed for respiratory moving tumors. It was also underlined that a three-year local recurrence rate of 0.8% in markerless lung tumor RT was reported with abdominal compression and ITV techniques. It was finally argued that MR linac has a great potential to simultaneously monitor tumors and risk organs in real time and in 3D, thus possibly providing the best markerless solution in the coming years.

マーカーレス放射線治療の歴史を振り返り、今後を展望した。体内留置マーカーによる放射線治療の論文は1999年に北海道大学から発表された。他方、マーカーを用いない患者画像の照合による位置決め論文は1992年に東京大学から発表された。2005年にオランダのNKIで4D CBCTが開発され、呼吸性移動を有する腫瘍のマーカーレス放射線治療が高精度化した。他方、大船中央病院の腹部圧迫、ITV法による肺腫瘍放射線治療では、線量処方が最適化され、3年局所再発率0.8%が報告されている。今後、MR linacで実時間・3次元の腫瘍・注意臓器同時モニタリングが実現すれば、呼吸性移動を有する腫瘍に対して究極のマーカーレス治療が可能になると考えている。

はじめに

本題に入る前に、体内留置マーカーを用いた放射線治療の歴史を振り返ることにする。1999年、北海道大学で患部近傍に留置した金マーカーを2方向からX線透視して待ち受け照射する放射線治療システム real-time tumor-tracking radiotherapy

(RTRT) が開発された¹⁾。これが世界初の体内留置マーカーによる放射線治療の報告であり、三菱電機のリニアックに実装された。さらに脊椎、前立腺、肝臓、肺の腫瘍にマーカーを留置した場合の経時的安定性は留置部位、留置術に依存することが報告された²⁾。厚生連高岡病院では、金属マーカーを肺、脾臓などの腫瘍近傍に留置し、VMAT照射中に実時間透視する反復息止め手法が開発され臨床適用された^{3,4)}。実時間透視にはエレクト

ラ製リニアックに搭載されているkVビームが利用された。放射線治療用金属マーカー留置術は保険収載されており、透視画像で位置決めするリニアックや陽子線装置で広く用いられている。一方、マーカーを用いずに腫瘍を位置決めして照射する技術の原点を知るには、さらに時代を遡る必要がある。

IGRT (image guided radiotherapy) の起源

1992年に東京大学は三菱電機製リニアックに1次元配列したシンチレータとフォトダイオードを追加して構成されたMV CTを用いて、照射直前に肺腫瘍のMV CT画像を取得し、治療計画で用いたkV CTと比較することで、寝台を補正する手法を発表した^{5,6)}。さらに、本手法で転移性肺腫瘍を位置決めして1回大線量で照射した結果、治療成績は良好であったことも報告された⁷⁾。このように、計画画像と照射直前のCT画像を比較して寝台補正する世界で最初のIGRTの臨床は日本で開始されたが、論文が出版された当時はまだIGRTという用語は存在しなかった。

マーカーレス IGRTの歴史

現在のIGRTの原型は前述の通りであるが、歴史的には、X線透視で視認しにくい呼吸性移動を有する体幹部腫瘍の位置決めには、腹部圧迫による抑制呼吸の下、周囲の骨構造を利用することが多か

った。2014年に京都大学から、骨構造による位置決めを腹部圧迫と併用すると、位置決め誤差が増大して局所制御率が低下することが報告され、腹部圧迫下では腫瘍を直接視認する必要があると報告された⁸⁾。金沢大学では、エレクタ社のリニアックに備えられたkV cone-beam CT (CBCT) で透視した横隔膜位置を治療計画時のCTから計算したDRR画像の横隔膜位置と一致するように患者に息止め指示することで、反復息止めによる多門照射を実現した⁹⁾。他方、2005年にオランダがん研究所 (NKI) はエレクタ社のリニアックに備えられたkV CBCTで透視した横隔膜位置の時間特性を用いて4D CBCTを実現した¹⁰⁾。この結果、治療当日の腫瘍の時間平均座標がリニアックのアイソセンターに一致するように寝台を移動することが可能になった。この機能はSymmetryと命名され、エレクタ製リニアックで呼吸性移動を伴う腫瘍を治療する場合の標準ワークフローとなった。当初は主として肺腫瘍の位置決めを利用されたが、八女総合病院ではSymmetryを肝臓のinternal volume に対して適用する方法が考案され、検証の結果、リピオドールによる位置照合結果とよく一致することが報告された¹¹⁾。この手法は残留リピオドールを視認できない肝臓腫瘍に対してSymmetryを適用する場合に有効で、他施設でも導入されつつある。Symmetryは自由呼吸下、腹部圧迫による抑制呼吸下のいずれでも機能するが、東京大学は腹部圧迫による抑制呼吸下で、治療計画CT撮像、照射直前の4D CBCT撮像 (Symmetry) および照射中の4D CBCT撮像結果を比較し、呼吸軌跡が振幅を含めてよく再現することを報告した¹²⁾。なお、照射中の4D CBCTは当時東大のin-houseソフトウェアだったが、その後この機能は製品化された。抑制呼吸下のInternal Target Volume (ITV) 法の利点は、このような良好な呼吸軌跡の再現性である。

大船中央病院では、腹部圧迫によるITV法で肺腫瘍を治療し、3年局所制御率99.2%を達成している¹³⁾。PTV表面を60%処方としてPTV内部の最大線量を5分割100 Gyまで増大させる治療計画を

採用しているが、第1相臨床試験でグレード3以上の放射線性肺臓炎が発生しないことを確認している¹⁴⁾。さらに、代表的な8例の肺腫瘍患者画像を用いて、正常肺のDVHパラメータ (mean dose, V5, V10, V15, V20, V25, V30) を最小にするPTV表面の線量処方が60%処方となることを見出している¹⁵⁾。大船中央病院が達成した3年局所再発率0.8%は肺腫瘍に対するゲーティング法の意義を再考させるものであろう。なお、最近脚光を浴びているマーカーレス放射線治療の1つに、体表面座標を用いて位置決めする技術 (surface guided radiotherapy, SGRT) がある。SGRTに関しては本誌で別途詳細に報告されるため、本稿では省略する。

マーカーレス 放射線治療の 今後の展望

呼吸性移動する体内腫瘍と近接重要臓器の3次元位置を実時間モニタリングできれば、最も高精度で安全な放射線治療が可能になるが、これはMR linac で実現されつつある。現在のMR linacでは、2次元スライス画像を実時間に近い速度で表示することが可能になっており¹⁶⁾、今後のMR撮像技術の発展で3次元画像を実時間提示できるようになると予想される。したがって、腹部腫瘍に対する今後のマーカーレス放射線治療は、MR linac上で大きく発展していくことは間違いないが、その技術の一部は通常のリニアック治療にもフィードバックされるであろう。なお、MR linacの今後の展望については、本誌で別途報告される。並行して、通常リニアックにおいても、例えば深呼吸または深吸気などの所定の位相で息止めを再現性良く反復してマーカーレスでVMAT照射する技術が開発されていくと予想される。自由呼吸下のゲーティングに比べて、反復息止めは照射を完了するまでの時間を大幅に短縮できるが、腹部圧迫しても呼吸性移動量が大きい肝臓がんなどに対して再現性よく息止めを反復する技術はまだ改善の余地があると考えている。

<文献>

- 1) Shirato H et al: Real-time tumour-tracking radiotherapy. Lancet 353 (9161) :1331-1332.1999 doi: 10.1016/S0140-6736 (99) 00700-X.
- 2) Shirato H et al: Feasibility of insertion/implantation of 2.0-mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56 (1) :240-247.2003 doi: 10.1016/S0360-3016 (03) 00076-2.
- 3) Takanaka T et al: Multiple breath-hold segmented volumetric modulated arc therapy under real-time fluoroscopic image guidance with implanted fiducial markers: preliminary clinical experience. BJR Case Rep 3 (1) :20160087.2016 doi: 10.1259/bjrcr.20160087.
- 4) Takanaka T et al: Multiple Breath-hold Volumetric Modulated Arc Therapy Under Fluoroscopic Image Guidance with an Implanted Fiducial Marker: An Advanced Technique. Cureus 10 (4) :e2499.2018 doi: 10.7759/cureus.2499.
- 5) 中川恵一 ほか: 超高圧X線CTを用いた位置決め
の照合法 日放医会誌4 (4) :249-258.1992
- 6) Nakagawa K et al: Technological features and clinical feasibility of megavoltage CT scanning. European Radiology 2:184-189.1992 doi:10.1007/BF00595825
- 7) Nakagawa K et al: Megavoltage CT-assisted stereotactic radiosurgery for thoracic tumors: original research in the treatment of thoracic neoplasms. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48 (2) :449-457.2000 doi: 10.1016/S0360-3016 (00) 00617-9.
- 8) Mampuya WA et al: The impact of abdominal compression on outcome in patients treated with stereotactic body radiotherapy for primary lung cancer. J Radiat Res 55 (5) :934-939.2014 doi: 10.1093/jrr/rru028.
- 9) Takamatsu S et al: Reproducibility of diaphragm position assessed with a voluntary breath-holding device. Jpn J Radiol 31 (5) :357-363.2013 doi: 10.1007/s11604-013-0199-3.
- 10) Sonke JJ et al: Respiratory correlated cone beam CT. Med Phys 32 (4) :1176-1186.2005 doi: 10.1118/1.1869074.
- 11) Mizukami N et al: Markerless Liver Tumor Localization Using Internal Liver Volume Delineated By Four-Dimensional Cone-Beam CT. Cureus 3 (4) :e14465.2021 doi: 10.7759/cureus.14465.
- 12) Nakagawa K et al: Lung tumor motion reproducibility for five patients who received four-fraction VMAT stereotactic ablative body radiotherapy under constrained breathing conditions: a preliminary study. J Radiat Res 55 (6) :1199-1201.2014 doi: 10.1093/jrr/rru055.
- 13) Tsurugai Y et al: Stereotactic body radiotherapy for patients with non-small-cell lung cancer using RapidArc delivery and a steep dose gradient: prescription of 60% isodose line of maximum dose fitting to the planning target volume. J Radiat Res 60 (3) :364-370.2019 doi: 10.1093/jrr/rry112.
- 14) Takeda A et al: Feasibility study of stereotactic body radiotherapy for peripheral lung tumors with a maximum dose of 100 Gy in five fractions and a heterogeneous dose distribution in the planning target volume. J Radiat Res. 55 (5) :988-995.2014 doi: 10.1093/jrr/rru037.
- 15) Oku Y et al: Analysis of suitable prescribed isodose line fitting to planning target volume in stereotactic body radiotherapy using dynamic conformal multiple arc therapy. Pract Radiat Oncol 2 (1) :46-53.2012 doi: 10.1016/j.prro.2011.06.001.
- 16) Brown KJ et al: White Paper: Elekta Unity for Magnetic Resonance Radiation Therapy (MR/ RT) . <https://ux.nu/9Qobf>