

特集 高精度放射線治療における画像の役割

総説

放射線治療における画像診断

幡野 和男、荒木 仁、酒井 光弘、遠山 尚紀、小玉 卓志、河内 徹、
今関 雅晴、清水 孝行、岩瀬 勉、篠塚 稔、石垣 秀世

千葉県がんセンター 放射線治療部

Diagnostic imaging for radiation therapy

Kazuo Hatano, Hitoshi Araki, Mitsuhiro Sakai, Naoki Tohyama, Takashi Kodama,
Tohru Kawachi, Masaharu Imazeki, Takayuki Shimizu, Tsutomu Iwase,
Minoru Shinozuka, Hideyo Ishigaki

Division of Radiation Oncology, Chiba Cancer Center

抄録

定位的外科的照射、強度変調放射線治療などの高精度放射線治療によりこれまで以上に腫瘍に局限した高線量照射と同時に、危険臓器への低線量投与が可能となった。これらの高精度放射線治療は正確な腫瘍の局在診断およびそれに応じた照射技術が必要となる。IGRTは高度な画像診断技術、日々の照射位置精度検証などをより改善しこれによって危険臓器への過線量照射を予防し、有害事象減少を図ることが可能である。機能的MRIの開発やDCE-MRIやMRSIにより特に前立腺がんでは前立腺内の腫瘍局在診断も可能となった。さらにPET/CTを用いることにより腫瘍局在のみならず治療後の腫瘍活性の評価も可能となりつつある。我々、放射線腫瘍医は高精度放射線治療において、こうした新たな画像診断法を活用するために画像診断医とこれまで以上に協力体制をとる必要がある。

Abstract

High-precision radiotherapy, such as SRS or IMRT, enables us to deliver better concave dose distribution with acceptable low dose to the organs at risks. These high-precision techniques require accurate tumor volume definition and dose delivery. IGRT, which focuses on the potential benefit of advanced imaging and image registration to improve accuracy, daily target localization and monitoring during treatment, thus reducing treatment related morbidity and allowing the safe delivery to the organs at risks. Functional MRI techniques have been developed. Dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) can visualize prostate cancer neovascularity. 1H-spectroscopic MRI (MRSI) has been shown to provide a high specificity for prostate cancer. Using PET/CT, we can detect not only more accurate tumor localization but also tumor response after radiation therapy. We radiation oncologists need to have much more cooperation with diagnostic aradiologists for high precision radiation therapy.

Key words | high precision radiation therapy, IGRT, IMRT, PET/CT

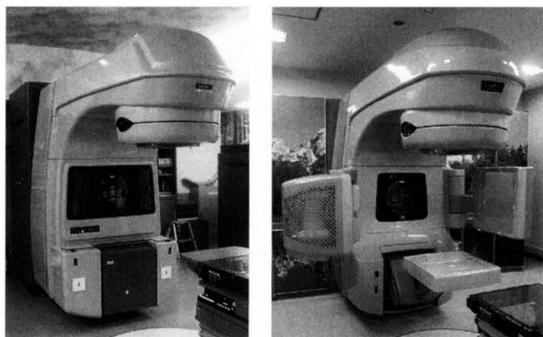
別刷請求先：〒260-8717 千葉市中央区仁戸名町666-2

千葉県がんセンター 放射線治療部 幡野 和男

TEL：043-264-5431 FAX：043-262-8680

はじめに

放射線治療は、この10数年で急速な進歩を遂げている。3次元原体照射 (3DCRT)、定位的放射線治療 (SRT, SRS)、強度変調放射線治療 (IMRT)¹⁾ などにより腫瘍に局限した照射が可能となった。これはCT、MRI、MRSI、PET-CTなど腫瘍の局在診断技術および照射技術の進歩、発展によるものといえる。放射線治療の基本は腫瘍の進展範囲をいかに的確に捉え、正確に照射していくかによる。最近ではこうした様々な画像診断を用いて腫瘍に局限した照射を行うことを画像誘導放射線治療 (Image Guided Radiation Therapy, IGRT^{2,3)}) という。ここでは、主として直線加速器 (図1) を用いた最近の高精度放射線治療における画像診断の有用性について述べる。



Clinac 21EX

Clinac iX with OBI

図1. Varian社製治療装置

iXではOBIによる正側2方向のX線画像とkV-CBCTによる断層像が取得可能。

どのような画像診断技術が有用か?

高精度放射線治療において次の5つの要素が重要である。

- 1) シミュレーション
- 2) 治療計画
- 3) 治療位置精度の検証
- 4) 実際の照射
- 5) 効果判定

このそれぞれにおいて、様々な画像診断技術が必要となる。ここでは実際の照射を除いた4点について述べる。

1) シミュレーション

シミュレーションは照射に必要な目印である皮膚あるいは固定具へのマーキングを行う作業である。

以前はX線シミュレータを用いた2次元のシミュレーションが行われていたが、最近では治療計画専用のCT-シミュレータが使用されるようになった。これは診断用X線CTに天井および左右にレーザーマーカを装備し座標系の位置情報を取得できるような構成となっている。CTシミュレーションにおいてはこれまでの2次元治療計画とは全く逆のステップとなる。通常、まず仮の中心点を示す表面マーカを患者の体表面上に貼付し、CT撮影を行う。これにより、仮の治療中心点 (仮のアイソセンター) を設定し、最後に治療計画装置において、実際の治療中心点 (真のアイソセンター) に移動させ、治療が行われる。CTシミュレータにより3次元情報が得られ、適正な照射範囲の同定が可能となる。この際、より正確な腫瘍進展範囲の同定にMRIの情報が組み合わされることになる。特に脳腫瘍ではCTよりもMRIにおいて空間分解能が良好なため、ターゲットの設定においてより正確な情報が得られる。治療計画においてはこれらの異なる画像情報をCT画像上に重ね合わせるいわゆるImage fusionが必須となる。さらに最近ではMRS (MR Spectroscopy)、PET-CTなどにより、腫瘍進展範囲の同定、放射線治療抵抗性な低酸素細胞の存在範囲の同定などがある程度可能となった。また、最近では肺、肝などの呼吸性移動をとまなう治療においては画像収集も呼吸同期でおこなう4次元シミュレーションも可能となってきた。

2) 治療計画

治療計画において、腫瘍進展範囲の同定がもっとも重要である。一般的にはCT、MRIが用いられる。これらの画像を用いてICRU62⁴⁾ に基づいてGTV (Gross Tumor Volume)、CTV (Clinical Target Volume)、PTV (Planning Target Volume) を設定し (図2)、それぞれに対してどのように放射線を集中していくかを考えるのである。さらにMRS、PET/CTなどにより腫瘍存在範囲に絞って高線量の照射も可能となってきた。

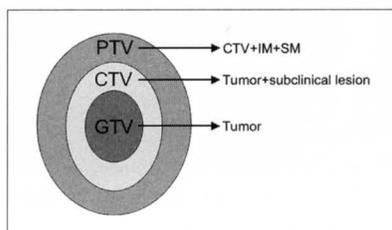


図2. Targetの定義

MRI & MRS

MRIは特に軟部組織における空間分解能が高く、また、多方向からの画像収集が可能であり、治療計画において有用である⁵⁾。特に中枢神経系腫瘍および頭頸部腫瘍において腫瘍進展範囲の同定に有用であり、中枢神経系腫瘍では腫瘍の容積評価においてCTに比し最大80%の向上が得られるとされている⁶⁾。前立腺がん放射線治療においてはMRIを用いて輪郭入力を行うことによりCTでの輪郭入力に比べ前立腺容積はおよそ27~43%減少しさらに直腸の被曝容積も減少したとの報告もある⁷⁾。骨盤部腫瘍特に子宮頸がん放射線治療でMRIにより腫瘍進展範囲および治療中の腫瘍サイズの変化がかなりよくわかるようになっている(図3)。外部照射よりも腔内照射において、MRIは必須となりつつある。我々の施設における腔内照射は計4回行われるが、初回、第3回腔内照射時にアプリケーションを挿入したままMRI(T2WI)を撮像し、これをもとに照射範囲を設定する(図4)。これにより局所制御率向上が得られ治療後の晩期有害事象である膀胱、直腸障害の頻度が格段に低下してきている⁸⁾。また、我々の施設では、脳腫瘍特に悪性神経膠芽腫においてMRIにより腫瘍進展範囲を3つに分け、それぞれに異なる線量を同時に照射するいわゆるsimultaneous integrated boost techniqueを用いたIMRTによる治療を行っ

てきた(図5, 図6)。すなわち、MRIで造影される範囲+6mmのマージンをとったものをPTV1, さらに14mmのマージンをとりこれをPTV2, 最後にflare imageでhigh intensityとなる部位をPTV3としてこのそれぞれに1回8.5Gy, 5.0Gy, 4.0Gyを同時に照射し、計8回で終了するものであり、良好な治療成績を報告している⁹⁾。

MRIは解剖学的な存在診断には優れているが、腫瘍活性とは別問題となる。これに対しMRSは腫瘍活性をみる事が可能である。前立腺がんにおけるMRSのsensitivityは38.5%から77%であり、specificityは38.5%から78%と報告により差がみられる。しかしMRIとMRSを併用することによりsensitivityを100%まで向上させることが可能との報告がある¹⁰⁾。放射線治療においてはMRSを腫瘍局在診断に応用し、この情報から照射野を設定し、IMRTを行う方法が臨床応用され始めている。Picket¹¹⁾、Xiaら¹²⁾は前立腺がんにおけるMRS分析結果より、がん組織においてはcholin/citrate比が増加すること、およびこの増加がGleason scoreと相関することから、こうした部位へIMRTを用いて90Gyまで線量増加を行い、それ以外の前立腺組織には75.6Gyの照射を同時に行うことが可能であったと報告している。最近、van Linら¹³⁾はDCE-MRI (Dynamic contrast-enhanced MRI) と

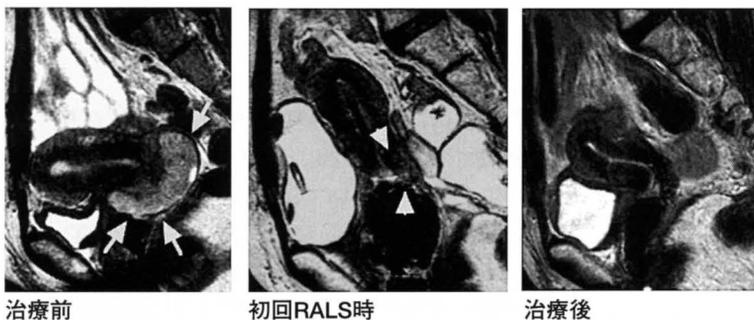


図3. 子宮頸がん放射線治療における腫瘍サイズの変化。

治療前、子宮頸部に巨大な腫瘍がHigh intensity areaとして認められるが、30Gyの外照射後、初回RALS時には著明な腫瘍縮小が認められ、治療終了1カ月の時点で腫瘍消失が確認された。治療中の腫瘍サイズの変化がMRIにてよく描出されている。

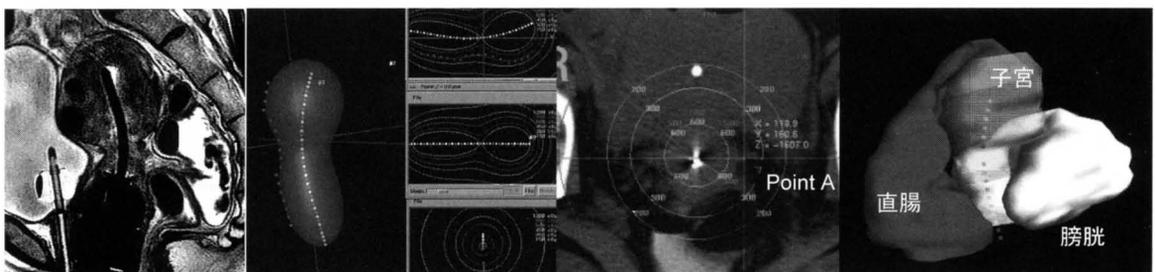


図4. 子宮頸がん腔内照射におけるMR画像を用いた線量計算最適化。子宮の形状に合わせて線量分布を作成する。

Narrow uterine cervix
Point A dose: 430cGy

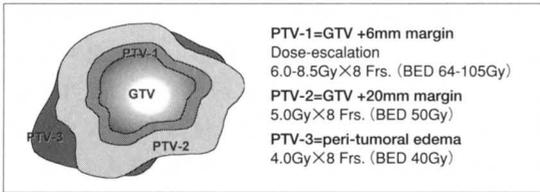


図5. IMRTによるGlioblastomaに対するPTVの設定。MRIの所見によりPTV1-PTV3を設定し、それぞれ異なる領域に、異なる線量を同時に照射可能。

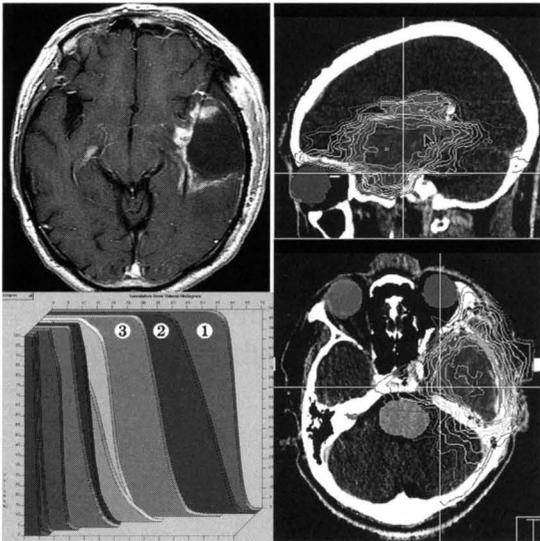


図6. IMRTによるGlioblastomaの線量分布およびDVH。PTV1 (①)、PTV2 (②)、PTV3 (③) それぞれに異なる線量が照射される。

1H-spectroscopic MRI (MRSI) を用いて前立腺内の腫瘍存在部位を同定し、この領域に90Gyを、それ以外の前立腺には70Gyを照射することが可能であるとしている(図7)。さらに前立腺全体に78Gy照射した治療計画と比較し、TCP (tumor control probability)、NTCP (normal tissue complication probability) をそれぞれ算出した。それによるとTCPはどちらの治療をおこなってもほぼ有意差はないが、直腸のNTCPにおいては腫瘍存在部位のみへの線量増加が、良好な結果となったとしている。

PET / CT

PET画像は細胞内の糖代謝、アミノ酸代謝、タンパク合成、DNA合成、細胞増殖、受容体発現や細胞の酸素状態などの変化を捉えることが可能である¹⁴⁾。特にがん治療においては、ガン細胞の糖代謝を指標

とする^{[¹⁸F] FDG}を用いたいわゆる^{[¹⁸F] FDG}-PETが一般的に行われている。これにより病期診断、予後判定、治療計画、治療後の効果判定などが行われている。特に非小細胞性肺がんの縦隔リンパ節転移の判定において、切除標本の病理診断との対比においてCT単独では75%の診断精度であったが、PET/CTでは89%であったとの報告がある¹⁵⁾。PET/CTを用いることにより、肺がんの放射線治療計画においてGTVの減少が可能となる。一方、ホジキン病においてはPETにより66%の症例でCTVが増大したとの報告もある¹⁶⁾。

頭頸部腫瘍ではDaisneら¹⁷⁾がCT、MRI、^{[¹⁸F] FDG}-PETの比較を行っている。それによると術後の病理所見との対比で次のように述べている。すなわち、どの手法を用いても、病理所見を正確に示すものはなかったが、^{[¹⁸F] FDG}-PETが最も病理所見に近く、CT、MRIでは腫瘍容積をそれぞれ、40~47%まで大きく見積もりすぎていたとしている。直腸がんや子宮がんでは^{[¹⁸F] FDG}-PETの有用性は不確定とされている。

さらに放射線腫瘍医にとって低酸素細胞の存在を視覚化することは非常に有用である。低酸素細胞は放射線抵抗性であり、これが局所制御率低下の原因となりうる。最近、Fluorine-18-labeled fluoromisonidazole (¹⁸F-FMISO)、Cu (II)-diacetyl-

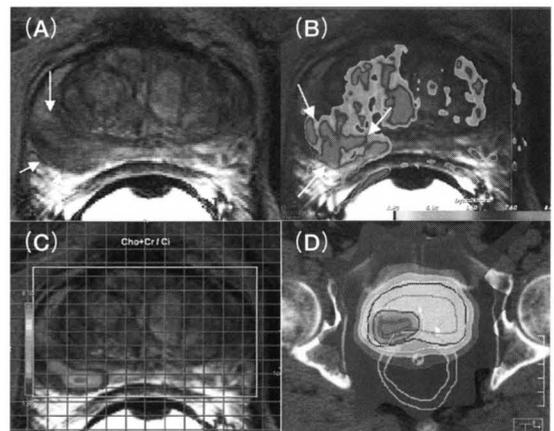


図7. MRSによる前立腺がんIMRT治療計画。腫瘍活性の高い部分のみに高線量照射を行うことが可能。
(A) T2WIでLIAが描出される。
(B) DCE-MRIで腫瘍存在を疑う。
(C) MRSにおける(choline + creatine) / citrate mapで腫瘍局在を示す。
(D) この部分に90Gyの高線量域の設定が可能。
(Van Linら¹³⁾の図を改変)

bis (N4-methylisemicarbazon) (Cu-ATSM) などいくつかの低酸素細胞用のPET tracerが検討されている。ChaoらはCu (II) -diacetyl-bis (N4-methylisemicarbazon) (Cu-ATSM) を使用して低酸素細胞群をPET画像として描出し、これをIMRTに応用する基礎的検討を行った。この時点ではPET/CTではなく、PETとCT画像をimage fusionすることにより治療計画を行ったが、ファントム実験で2mmの誤差でimage fusion可能であり、正常組織への線量増加を招くことなく、腫瘍組織への高線量照射が可能だったとしている¹⁸⁾。また、Leeら¹⁹⁾は¹⁸F-FMISOを用いて頭頸部がんにおける低酸素細胞の評価をこない、IMRT治療計画への応用の可能性を検討した。これによるとPET/CTを用い、10例の頭頸部がん患者に治療計画を行い、8人においてGTVに70Gy、低酸素細胞群に84GyまでのIMRT治療計画が安全に行うことが可能であり、2人では105Gyまでの線量増加が可能であったとしている。今後さらなる検討が必要であるが、興味深い研究である。

いずれにしてもPET/CTを放射線治療計画に応用するには、まず、PET/CTでの腫瘍容積の評価をSUVなどによりどのように行うかが今後の問題となる。

3) 位置精度検証

高精度放射線治療においては特に位置精度検証が重要である。これにはさまざま手法がある。簡単な

ものでは超音波断層を用いるものがあり、前立腺がんの照射において使用されている。また、体内に埋め込まれた金属マーカをkV-X線と同室設置CTを用いて検証する方法、治療装置に付属するkVまたはMV cone beam CT (CBCT) を用いるもの、あるいはサイバーナイフやトモセラピーのようにIGRT用に特別に開発された装置もある。我々の施設では、金マーカ、OBI、EPIDを使用しているが、前立腺がんにおけるセットアップエラーは3mm以内である。CBCTは撮像時間の問題もあり、実用性は低い。

4) 効果判定

これまではCTによる腫瘍サイズの変化を効果判定の指標としてきたが、これは腫瘍活性をみていないため抗腫瘍効果の正確な判定はできていない。今後はPET/CTによる判定が主体となっていくものと考えられる。^{[¹⁸F]FDG-PET}ではリンパ腫や頭頸部がん、肺がんなどでその有用性が報告されている²⁰⁾。また、^{[¹⁸F]FLT-PET}の有用性も報告されつつあり²¹⁾今後期待される。

まとめ

高精度放射線治療により、腫瘍に局限した照射が可能となったが、これまで以上に腫瘍局在診断および腫瘍細胞の活性度などが判断できるPET/CTなどとの融合がより重要となってきている。今後のさらなる発展に期待したい。

参考文献

1. IMRT CWG: Intensity-Modulated Radiotherapy: Current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 (4): 880-914, 2001
2. Dawson LA, Sharpe MB. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits and limitations. *Lancet Oncol* 10:848-858, 2006
3. Jaffray D, Kupelian P, Djemil T, et al. Review of image-guided radiation therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 71:89-103, 2007
4. ICRU Report 62: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements. 167-177, 1999
5. Khoo VS, Joon DL. New developments in MRI for target volume delineation in radiotherapy. *Br J Radiol* 79: S2-15, 2006;
6. Thornton AF Jr, Sandler HM, Ten Haken RK., et al. The clinical utility of magnetic resonance imaging in 3-dimensional treatment planning of brain neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24:767-775, 1992
7. Heenan SD. Magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 7 (4): 282-288, 2004
8. Hatano K, Sakai M, Araki H., et al. IGRT for cervical cancer: Is it less toxic than non-IGRT? *Radiother Oncol* S326, 2006

9. Iuchi T, Hatano K, Narita Y, et al. Hypofractionated High-dose irradiation for the treatment of malignant astrocytomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64 (5):1317-1324, 2006
10. Zapotoczna A, Sasso G, Simpson J, et al. Current role and future perspectives of magnetic resonance spectroscopy in radiation oncology for prostate cancer. *Neoplasia* 96:455-463, 2007
11. Pickett B, Vigneault E, Kurhanewicz J. Static field intensity modulation to treat a dominant intra-prostatic lesion to 90 Gy compared to seven field 3-dimensional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 44 (4):921-929, 1999
12. Xia P, Pickett B, Vigneault E, Verhey LJ. Forward or inversely planned segmental multileaf collimator IMRT and sequential tomotherapy to treat multiple dominant intraprostatic lesions of prostate cancer to 90 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 51 (1) : 244-255, 2001
13. van Lin EN, Fütterer JJ, Heijmink SWIMRT boost dose planning on dominant intraprostatic lesions:gold marker-based three-dimensional fusion of CT with dynamic contrast-enhanced and ¹H-spectroscopic MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 65 (1) : 291-303, 2006
14. Zanzonico P. PET-based biological imaging for radiation therapy treatment planning. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 16 (1):61-101, 2006
15. Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, et al. The impact of (18) F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 55 (3):317-324, 2000
16. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. Clinical impact of FDG-PET/CT in the planning of radiotherapy for early-stage Hodgkins lymphoma. *Eur J Haematol* 78 (3):206-212, 2007
17. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma:comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimens. *Radiology* 233 (1): 93-100, 2004
18. Chao KS, Bosch WR, Mutic S, et al. A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance:Cu-ATSM-guided intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:1171-1182, 2001
19. Nancy Y Lee, James G, Sadek Nehmeh, et al. Fluorine-18-labeled fluoromisonidazole positron emission and computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer : A feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:2-13, 2008
20. Messa C, Di Mucio N, Picchio M, et al. PET/CT and radiotherapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 50:4-14, 2006
21. Molthoff CF, Klabbbers BM, Berkhof J, et al. Monitoring response to radiotherapy in human squamous cell cancer bearing nude mice:Comparison of 2'-deoxy-2'-[(18)F] fluoro-D-glucose (FDG) and 3'-[(18)F] fluoro-3'-deoxythymidine (FLT). *Mol Imaging Biol* 9 (6):340-347, 2007

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター((社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体)と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません(社外頒布目的の複写については、許諾が必要です)。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX : 03-3475-5619 E-mail : info@jaacc.jp

複写以外の許諾(著作物の引用、転載、翻訳等)に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619