

原 著

片側頸部を標的とした強度変調回転照射における線量制約の検討

工藤 隆治, 宮本 洋二

Evaluation of Dose Constraint for Contralateral Neck in Unilateral Neck Volumetric-modulated Arc Therapy

Takaharu Kudoh and Youji Miyamoto

This study aimed to estimate the prevalence and rate of contralateral neck metastasis following unilateral neck volumetric-modulated arc therapy (VMAT), and to determine the relevant dose constraints for at-risk organs in head and neck cancer patients undergoing unilateral neck VMAT. We enrolled 33 patients with head and neck cancer who underwent unilateral neck VMAT between 2015 and 2021. The prescribed dose to the high-risk planning target volume (PTV) was 60 to 70Gy, and the dose to the low-risk PTV was 50Gy₂ (biological equivalent dose of 2 Gy) with simultaneous integrated boost. Four patients had contralateral neck metastasis; however, these patients were salvaged. We evaluated the dose to the at-risk organs at virtual contralateral neck VMAT treatment planning, which allowed the effective dosage of PTV in all 33 patients. The average maximum doses to the spinal cord and brain stem were 12.8Gy and 11.1Gy, respectively. The average mean dose to the ipsilateral parotid gland of previously treated unilateral neck VMAT plan was 5.0Gy. The relevant dose constraints to the spinal cord, brain stem, and ipsilateral parotid gland of the unilateral neck VMAT plan were 32.2Gy, 42.9Gy, and 21.0Gy, respectively, in our department.

Dental Radiology 2023; 63(2) : 47-53

Key words : unilateral, neck, volumetric-modulated arc therapy, dose constraint / 片側, 頸部, 強度変調回転照射, 線量制約

緒 言

本邦の咽頭・口腔癌は2019年に新たに23,671例が、うち口腔癌は10,731例が診断されている¹。JASTROガイドライン2020年度版で、口腔癌を含む頭頸部扁平上皮癌(squamous cell carcinoma, SCC)は、根治的放射線治療の場合、原発巣と腫大リンパ節の総線量は70Gy/35回/7週、予防リンパ節領域は50Gy₂(1回線量2Gy換算の生物学的等価線量)/35回/7週、術後放射線治療の場合、術後残存病変や断端陽性などのハイリスク領域60~70Gy/30~35回/6~7週、予防リンパ節領域は50Gy₂/30~35回/6~7週の外部放射線治療が適応である²。

当院では、局所が正中を超えない口腔癌のN2b以下の症例や、片側性の中咽頭癌、上顎洞癌や唾液腺悪性腫瘍症例に対し、2015年までは局所を標的とするか否かにかかわらず、片側頸部three-dimensional conformal radiation therapy(3D CRT)を施行していた。近年、多施設でvolumetric-modulated arc therapy(VMAT)と呼ばれる

rotational IMRTが用いられており²、VMATがIMRTと同等の線量分布が得られればスルーブットに優れるVMATの適応があると考えられる。当院も2015年以降は片側頸部VMATを施行している。しかし、片側頸部VMAT後に対側頸部転移し、対側頸部放射線治療を要する症例を経験した。片側頸部VMAT後に対側頸部VMATを施行する場合、線量の累積による重篤な有害事象を避ける必要がある。特に脳幹と頸髄は累積線量が耐容線量を超えると、放射線脊髄症や脳幹壊死といった重篤な有害事象を引き起こす可能性がある。しかし、現在のところ、片側頸部VMATの線量制約値を報告した論文はない。

そこで、本研究では、当院における片側頸部VMAT施行例における対側頸部転移の有無の調査を行い、対側頸部VMATを用いる場合に備えて、片側頸部VMATにおける脳幹、頸髄や、他のリスク臓器の線量制約値を得ることを目的とした。

対象と方法

1. 対象

当院で2015年6月から2021年8月に片側頸部VMATを施行した頭頸部SCC31例、耳下腺原発の唾液腺導管癌と原発不明頸部リンパ節転移(腺癌)各1例の計33例を対象とした。放射線治療装置はTrueBeam(Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA)あるいはNovalis Tx(Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA and

Received November 28, 2023, revision accepted January 9, 2024.

著者所属: 徳島大学大学院医歯薬学研究部口腔外科学分野

別刷請求先: 〒770-0042 徳島県徳島市蔵本町3-18-15

徳島大学大学院医歯薬学研究部口腔外科学分野 工藤隆治

From Department of Oral Surgery, Institute of Biomedical

Sciences, Tokushima University Graduate School, 3-18-15,

Kuramotocho, Tokushima-shi, Tokushima 770-0042, Japan

Address reprint requests to the author, Dr. T. Kudoh

版權: © 2023 日本歯科放射線学会

Brainlab, Munich, Germany) を、放射線治療計画システムは Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) を用いた。VMAT 治療計画には、腫瘍、予防リンパ節領域とリスク臓器を設定した^{2,3}。術後残存病変や断端陽性などのハイリスク領域 60 ~ 70Gy/30 ~ 35 回/6 ~ 7 週、予防リンパ節領域は 50Gy₂/30 ~ 35 回/6 ~ 7 週とした。リスク臓器として、脳幹は最大線量 54Gy、頸髄 45Gy、視神経と視交叉 54Gy、眼球 50Gy、顎骨 70Gy、蝸牛は平均 50Gy、口腔 35Gy、喉頭 30Gy、耳下腺 26Gy の線量制約値を設定し、D95 処方、2 arc にて、標的体積内同時ブースト (simultaneous integrated boost, SIB) とした。標的体積が脳幹や頸髄に近い場合は、次善の線量制約値として、脳幹の 1% 未満が 60Gy を超え、頸髄の 1 cc 未満が 50Gy を超えるものとした。

2. 方法

全 33 例の片側頸部 VMAT 後の対側頸部転移の有無と予後の調査を行った。右側上顎歯肉癌、pT2N2bM0 に対して上顎部分切除術と右側頸部郭清術施行後、患側頸部再発予防的に右側頸部術後 VMAT を施行した症例を示す (Figure 1, Figure 2)。初診時に頸部転移のあった部位 (シアン) は 66Gy、右側頸部レベル I b と II ~ V (青) は 50Gy₂。計画標的体積 (planning target volume, PTV) マージンは 5 mm とした。

片側頸部 VMAT 後、対側頸部転移に対して放射線治療が用いられる場合に備え、線量評価目的に対側頸部の仮想的な VMAT 治療計画を作成した。Figure 3 のように対側頸部のレベル I b (赤) を 70Gy、レベル II ~ V (紫) は 50Gy₂、PTV マージンは 5 mm、脳幹と頸髄は PTV の線量を損ねない範囲で最小となるよう線量制約値を設定し、70Gy/35 分割、D95 処方、2 arc の SIB とした (Figure 4)。他の臓器は通常の線量制約値を用いた。全 33 例の仮想的に作成した VMAT 治療計画による脳幹、頸髄、顎骨、視神経、視交叉の最大線量と、耳下腺、口腔、喉頭と蝸牛の平均線量を算出した。初回の片側頸部 VMAT 後に対側頸部 VMAT を施行しても、PTV に SIB で D95 処方を行い、脳幹は 54Gy、頸髄は 45Gy までに必ず収めるように線量制約値の設定を行った。加えて、耳下腺、顎骨、口腔、喉頭、視神経、視交叉、眼球と蝸牛の線量評価を行い、これらの線量について、性別や年齢で差があるか否かを検討した (徳島大学倫理委員会 承認番号 4079)。統計は対応のない t 検定を用いた。有意水準は 0.05 とした。

結 果

対側頸部転移の有無

33 例の内訳は、男性 21 例、女性 12 例、平均年齢は 65 歳 (41 ~ 88 歳) であった。患者特性を Table 1 に示す。原発部位は舌が最も多く 8 例、以下、中咽頭 7 例、頬粘

膜と上顎歯肉 4 例、耳下腺 3 例、上顎洞 3 例、下顎歯肉、口底、顎下腺と原発不明各 1 例であった。T 分類は 1 が 5 例、2 が 14 例、3 が 3 例、4a が 9 例、4b が 1 例、分類不能が 1 例であった。N 分類は 1 が 12 例、2a が 1 例、2b が 19 例、分類不能が 1 例であった。全例 M0 であった。術後 19 例、14 例が根治的放射線治療であった。総線量は 60Gy が 13 例、66Gy が 5 例、70Gy が 15 例であった。経過観察期間は平均 24.8 か月 (0.5 ~ 63.9 か月) であった。併用化学療法は同時 cisplatin が 21 例、同時 carboplatin と cetuximab が各 1 例、残る 10 例は VMAT 単独であった。33 例のうち、4 例 (12.1%) に片側頸部 VMAT

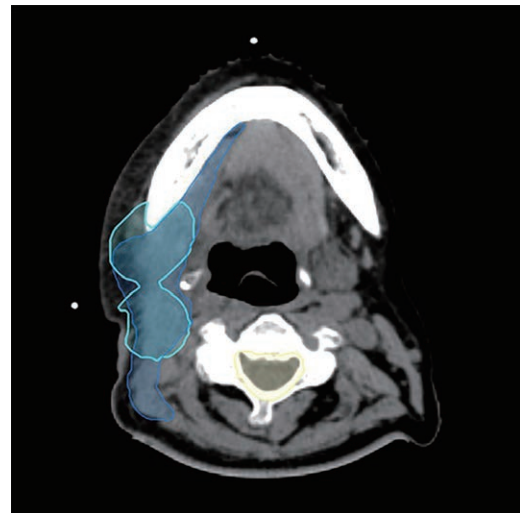


Figure 1 High and low risk area of the right neck Level I b and II (cyan) which had neck metastasis were 66Gy and level, II-V (blue) were 50Gy₂ dose description.

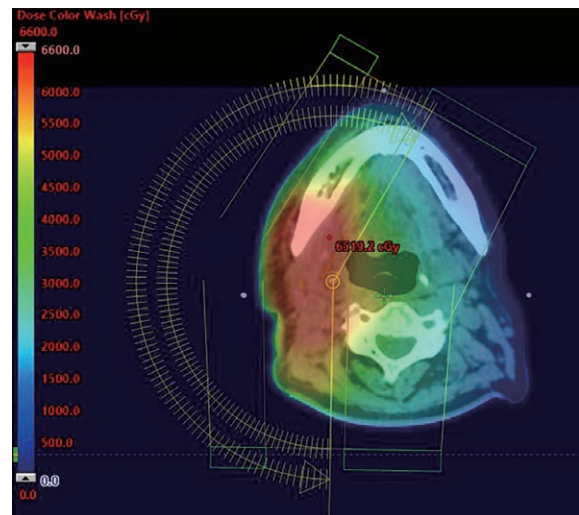


Figure 2 Dose distribution of the right neck for right upper gingival SCC using unilateral neck VMAT

後に対側頸部転移を認めた。

予後

対側頸部転移を認めた 1 例目の右側舌癌症例 (SCC, pT2N2bM0) は、片側頸部術後 VMAT 開始 6 か月後に対側頸部レベル II に転移を認め、対側頸部郭清術を施行して救済された。2 例目の右側上顎歯肉癌症例 (pT2N2bM0) は、片側頸部術後 VMAT 開始 4 か月後に対側頸部レベル II と III に転移を認めた。片側頸部 VMAT の頸髄の最大線量が 42.8Gy と高値のため頸髄をスペアした対側頸部 3D CRT (Figure 5) とし、頸部制御されたが他癌死された。

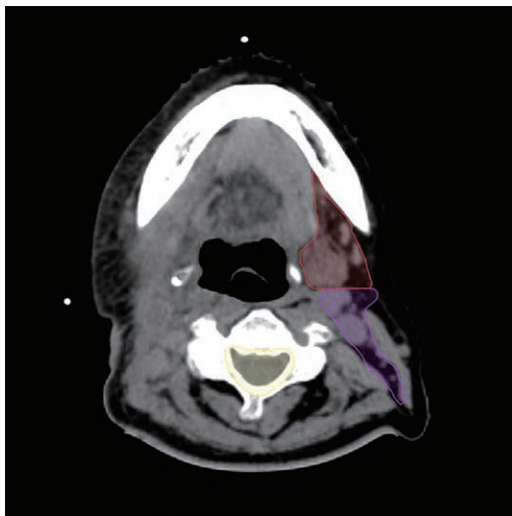


Figure 3 Level I b and level II of the contralateral neck
Level I b (red) was 70Gy and level II-V (purple) were 50Gy₂ dose description.

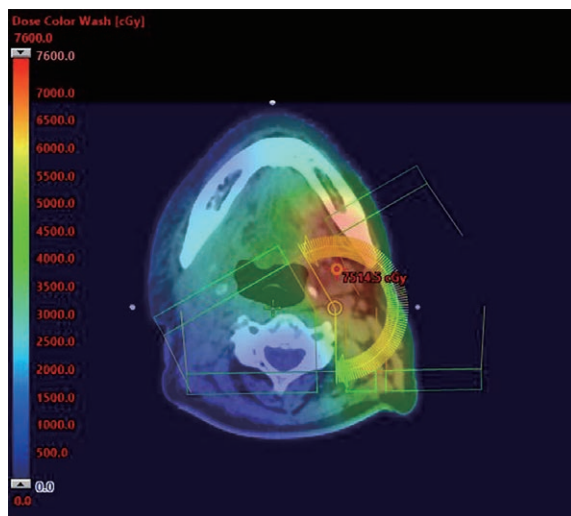


Figure 4 Dose distribution of the virtual contralateral neck VMAT
The brain stem and the spinal cord set up the dose constraint to become the minimum dose and did not spoil the dose of PTV.

Table 1 Characteristics of the patients

性別	男	21
	女	12
年齢 [歳]		65 (41 ~ 88)
原発部位	舌	8
	中咽頭	7
	頬粘膜	4
	上顎歯肉	4
	耳下腺	3
	上顎洞	3
	下顎歯肉	1
	口底	1
	顎下腺	1
	原発不明	1
T 分類	4b	1
	4a	9
	3	3
	2	14
	1	5
	不能	1
N 分類	2b	19
	2a	1
	1	12
	不能	1
M 分類	0	33
総線量 [Gy]	70	15
	66	5
	60	13

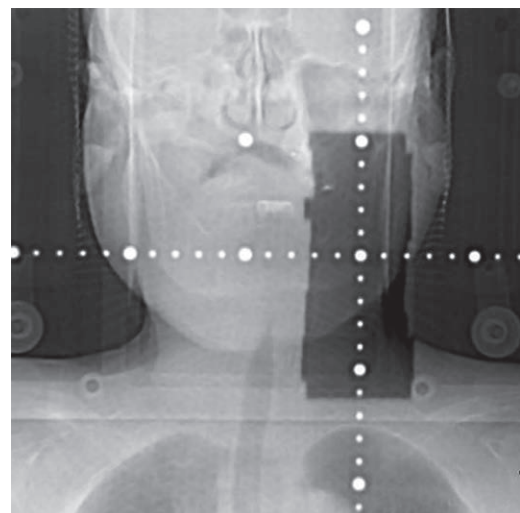


Figure 5 Liniacography of the contralateral neck 3D CRT spared the spinal cord because the maximum dose of the spinal cord was 42.8Gy at ipsilateral neck VMAT.

3 例目の左側中咽頭癌症例 (pT1N1M0, human papilloma virus 陽性) は, 片側頸部術後 VMAT 開始 8 か月後に対側ルビエールとレベル II に転移を認め, triweekly cisplatin 同時併用の対側頸部 VMAT を施行され, 完全寛解が得られた。Figure 6 に片側頸部 VMAT の線量分布図を示す。Figure 7-A に示す対側ルビエール領域と Figure 7-B のレベル II 領域にて, 脳幹と頸髄の近傍は急峻な線量分布となった。対側頸部 VMAT 治療計画では, 治療計画支援システムの Velocity™ (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) を用いて, 前治療と非剛体レジストレーション (deformable image registration : DIR) を行い⁴, 脳幹と頸髄の累積線量が次善の線量制約値となる確認を

行った。Figure 8-A に示すルビエール領域と Figure 8-B のレベル II 領域の合算した線量分布図にて, 脳幹と頸髄がスペアされている。4 例目の左側頬粘膜癌症例 (pT2N-2bM0) は, 左側頸部術後 VMAT 開始 4 か月後に患側頸部再発と対側頸部転移を認め, 対側頸部郭清術と患側頸部の再発リンパ節摘出術後に補助化学療法され救済された。

片側頸部 VMAT 後に対側頸部転移のない 29 例のうち, 患側頸部リンパ節死が 2 例, 原発巣死が 5 例, 遠隔転移死 5 例の計 12 例が死亡し, 遠隔転移があり nivolumab 導入中の 1 例があるため, 最終的に 16 例に NED が得られた。

片側頸部 VMAT における線量制約値

全 33 例の, 仮想的に作成した対側頸部 VMAT プランのリスク臓器の線量評価を Table 2 に示す。頸髄の最大線量の平均は 12.8Gy, 脳幹の最大線量の平均は 11.1Gy であった。このため, 初回の片側頸部 VMAT において脳幹の最大線量 42.9Gy, 頸髄の最大線量 32.2Gy を線量制約値とすると, 後に対側頸部 VMAT を用いたとしても, DIR で線量合算せずとも脳幹は 54Gy, 頸髄は 45Gy までに収まることとなる。他, 最初の片側頸部 VMAT の治療側である患側耳下腺の平均線量の平均は 5.0Gy, 最初の片側頸部 VMAT の非治療側である対側耳下腺の平均線量の平均 26.0Gy, 顎骨の最大線量の平均 75.7Gy, 口腔の平均線量の平均 28.7Gy, 喉頭の平均線量の平均 27.4Gy であり, 視神経, 視交叉, 眼球と蝸牛は散乱線のみで考慮不要であった。これらリスク臓器の値に年齢や性別で有意差は認めなかった (Table 3)。最初の片側頸部 VMAT の治療側である患側耳下腺の線量制約値を 21Gy とすると, 累積線量が 26Gy までに収まることとなる。他のリスク臓器である対側耳下腺, 顎骨, 口腔と喉頭の全臓器については

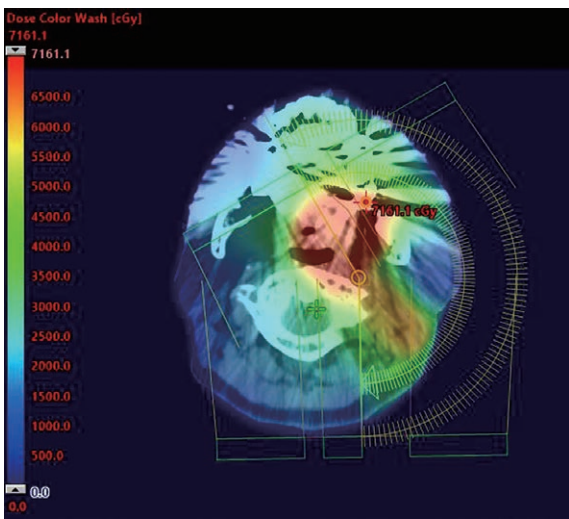


Figure 6 Dose distribution of the ipsilateral neck for left oropharyngeal SCC using unilateral neck VMAT

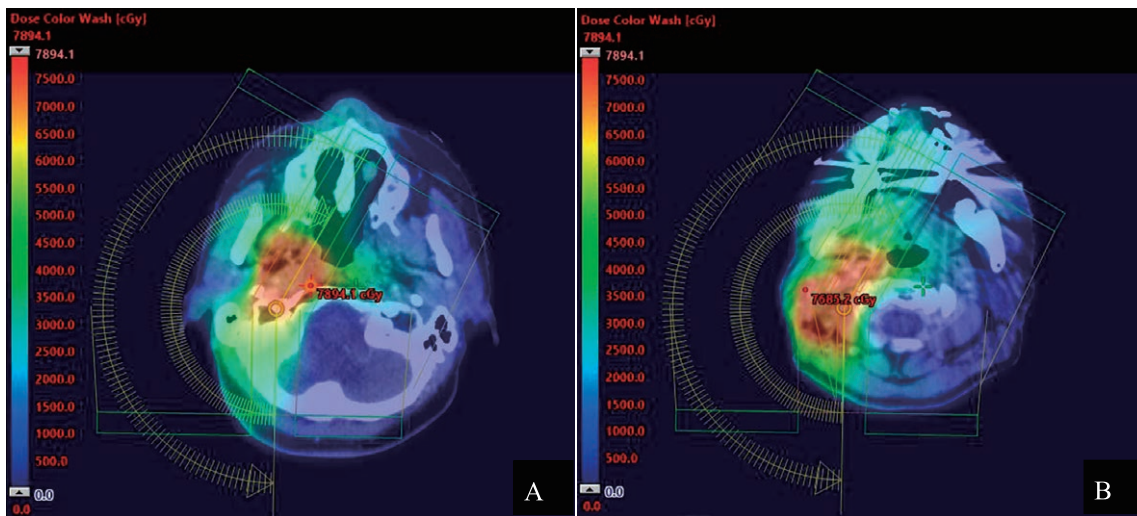


Figure 7 Dose distribution of the virtual contralateral neck VMAT Rouviere (A) and level II (B). Steep dose distribution near the brain stem and the spinal cord.

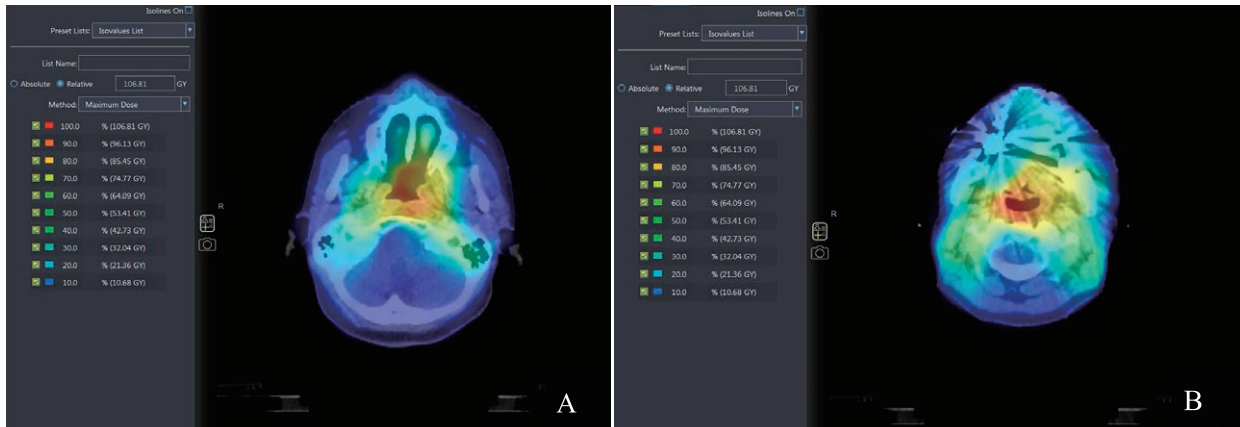


Figure 8 Dose distribution of the combination both the ipsilateral and the contralateral neck VMAT Rouviere (A) and level II (B). The brain stem and the spinal cord were spared.

Table 2 Dose evaluation of the risk organs at the virtual contralateral neck VMAT

リスク臓器		線量 [Gy]
脳幹		11.1 (8.9-13.0)
頸髄		12.8 (11.4-16.3)
耳下腺	患側*	5.0 (2.4-6.7)
	対側**	26.0 (25.2-28.1)
顎骨		75.7 (73.9-77.8)
口腔		28.7 (17.6-35.0)
喉頭		27.4 (19.9-38.5)

Maximum dose at the brain stem, the spinal cord and the mandible, mean dose at the other risk organs; *ipsilateral neck of previously treated unilateral neck VMAT, **contralateral neck of previously treated unilateral neck VMAT

Table 3 Dose evaluation of the risk organs at the virtual contralateral neck VMAT by age and gender

リスク臓器	年齢 [歳]		t 検定	性別		t 検定
	< 65	65 ≥		男	女	
脳幹	11.0 (8.9-12.4)	11.2 (10.5-13.0)	$P = 0.502$	11.1 (8.9-13.0)	11.1 (10.6-11.9)	$P = 0.811$
頸髄	12.7 (11.5-15.0)	13.0 (11.4-16.3)	$P = 0.544$	12.7 (11.4-15.0)	13.1 (11.5-16.3)	$P = 0.347$
耳下腺	患側*	26.0 (25.2-26.8)	$P = 0.809$	26.0 (25.2-26.8)	26.1 (25.7-28.1)	$P = 0.460$
	対側**	4.7 (2.4-9.3)	$P = 0.212$	4.8 (2.4-6.7)	5.5 (4.1-9.3)	$P = 0.253$
顎骨	75.8 (74.5-77.8)	75.6 (73.9-77.4)	$P = 0.548$	75.8 (73.9-77.8)	75.6 (74.5-77.5)	$P = 0.633$
口腔	28.5 (17.6-32.6)	29.1 (23.1-35.0)	$P = 0.686$	28.9 (17.6-35.0)	28.5 (23.1-32.6)	$P = 0.744$
喉頭	27.1 (22.0-35.1)	27.8 (19.9-38.5)	$P = 0.655$	26.4 (19.9-37.3)	28.9 (25.4-38.5)	$P = 0.160$

Maximum dose at the brain stem, the spinal cord and the mandible, mean dose at the other risk organs; *ipsilateral neck of previously treated unilateral neck VMAT, **contralateral neck of previously treated unilateral neck VMAT

累積線量における線量制約値の設定は困難であった。

考 察

口腔癌を含む頭頸部癌，ことに咽頭癌では，片側性の咽頭癌を除き，両側頸部照射が一般的である^{2,5}。JASTRO ガイドラインでは N2b 以上の舌癌症例は両側頸部照射を推奨され，口底癌や正中を超える硬口蓋癌は両側，頬粘膜・歯肉癌では患側のみでもよく，上顎洞癌や唾液腺悪性腫瘍などにも片側頸部治療の適応があるとされている²。口腔癌を含む頭頸部癌の対側頸部転移はある一定のリスクで発症する。本研究で多数を占める口腔癌において，栗田らは，対側頸部転移の発生率は 13.9%^{6,7}と報告し，原発部位は，原田らが上顎歯肉・硬口蓋癌で対側頸部転移は 8 例 (25.4%) に認めたとしている⁸。Sakamoto らの多施設研究では，患側頸部転移のあった 388 口腔癌症例のうち 62 例 (15.9%) に対側頸部転移を認めたと報告している⁹。

頸部の予防リンパ節領域について，Grégoire らは臨床的標的体積 (clinical target volume, CTV) は少なくとも手術床¹⁰，National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでは頸部転移リスクの有無は局所が正中を超えるか否かとしている¹¹。頸部の予防線量は 50Gy₂とされている^{2,12}。

International Commission of Radiological Protection (ICRP) では合計分割線量が 50Gy₂を上回る場合に口腔粘膜などに遅延型の変化が発生する可能性があるとしている¹³。片側頸部 VMAT を用いると対側頸部に恒久的な変化が発生しないというメリットがある。一方，対側頸部照射しないデメリットは頸部転移の予防効果が見込めないことである。本研究で 4 例 (12.1%) に対側頸部転移が発症した。2 例は手術で救済されたが，対側頸部 VMAT で頸髄が次善の線量制約値となった 1 例と VMAT ができずに 3D CRT とした 1 例があった。そこで，本研究の仮想的な VMAT 治療計画において，脳幹と頸髄に強い線量制約値を設定しても，PTV の線量を損ねず生存に寄与することと，耳下腺をスペアすることによる QOL の維持が図れることが示唆された。しかし，対側耳下腺，顎骨，口腔と喉頭については，線量分布をみて判断すべきと考えられた。頭頸部癌診療ガイドラインでは，再照射について初回照射の障害が多くは顕在化せずに存在しており，さらに再照射の分の障害が上乘せられるため，事前に十分検討を行い，致命的な有害事象に関して患者の十分な理解のもと実施し，慎重かつ長期の経過観察を要するとしている¹⁴。また，化学放射線療法における耐容線量はさらに低下すると予想される²。片側頸部 3D CRT において，化学療法併用の有無により頸髄の耐容線量を変更していた。片側頸部 VMAT だけでなく，両側頸部 VMAT を含めた検討が今後必要と

考えられる。

本研究群にて局所と患側頸部再発による死亡例が 5 例と 2 例あったが，この理由として，進行症例が多かったことがあげられる。

本研究の限界として，仮想的に作成した対側頸部 VMAT プランの検討であることが挙げられる。今後，本研究結果が臨床に寄与するか否かを検討していく必要がある。対側頸部転移を早期検出し，対側頸部照射を未然に防ぐ目的で，密な経過観察が望まれるとともに，症例の蓄積により，口腔癌の対側頸部転移の階層別リスク判定を図る必要がある。

結 語

口腔癌を含む頭頸部癌に対して片側頸部 VMAT を施行した全 33 例中 4 例 (12.1%) に対側頸部転移を認めた。片側頸部 VMAT を施行時には，後に対側頸部 VMAT を用いる場合に備えて，当院では，頸髄と脳幹の最大線量はそれぞれ 32.2Gy と 42.9Gy，患側耳下腺の平均線量は 21Gy の線量制約値を設定すべきことが示唆された。

謝 辞

本研究の遂行にあたり，ご助言を頂きました。徳島大学大学院 医歯薬学研究所放射線治療学分野 生島仁史教授に心より感謝いたします。

本論文に関して，開示すべき利益相反状態はない。

文 献

1. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/3_oral.html
2. 吉村亮一. 頭頸部. 浅井佳央里, 内田伸恵, 他 編著. 放射線治療計画ガイドライン 2020 年版. 東京: 金原出版; 2020.
3. Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, Lee A, Le QT, Maingon P, Nutting C, O'Sullivan B, Porceddu SV, Lengele B. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol.* 2014; 110: 172-181.
4. <http://www.innervision.co.jp/sp/ad/varianreport/202207>
5. Chronowski GM, Garden AS, Morrison WH, Frank SJ, Schwartz DL, Shah SJ, Beadle BM, Gunn GB, Kupferman ME, Ang KK, Rosenthal DI. Unilateral radiotherapy for the treatment of tonsil cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83: 204-209.
6. 栗田 浩, 小林啓一, 大塚明子, 小池剛史, 倉科憲治, 田村稔, 峯村俊一. 口腔扁平上皮癌における対側頸部リンパ節転移の検討. *日本口腔外科学会雑誌.* 2003; 49: 186-191.
7. 栗田 浩, 小林啓一, 中塚厚史, 成川純之助, 小池剛史, 倉科憲治, 田村 稔, 峯村俊一. 舌扁平上皮癌における対側頸部リンパ節転移の検討. *日本口腔外科学会雑誌.* 2003; 49: 649-653.
8. 原田浩之, 小村 健. ガイドラインに沿った上顎癌治療 上顎歯肉・硬口蓋扁平上皮癌の治療. *頭頸部癌.* 2010; 36: 383-387.
9. Sakamoto Y, Otsuru M, Hasegawa T, Akashi M, Yamada S,

- Kurita H, Okura M, Yamakawa N, Kirita T, Yanamoto S, Umeda M, Kojima Y. Treatment and Prognosis of Oral Cancer Patients with Confirmed Contralateral Neck Metastasis: A Multicenter Retrospective Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 ; 19 : 9229.
10. Grégoire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiother Oncol*. 2006 ; 79 : 15-20.
 11. http://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
 12. Duprez F, Bonte K, Neve WD, Boterberg T, De Gersem W, Madani I. Regional relapse after intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 ; 79 : 450-458.
 13. https://www.icrp.org/docs/P118_Japanese.pdf
 14. 本間明宏, 安藤瑞生, 小川武則, 他 編著. 頭頸部癌診療ガイドライン 2022 年版. 東京: 金原出版; 2022.