

# 複数の腫瘍に対する放射線療法の数理的考察

水田 正弘 大学統計教員育成センター 特任教授

- はじめに  
転移などにより複数の悪性腫瘍(がん)が同時に存在することが少なくない。放射線療法では、複数回の照射(例えば、30回)を実施する。複数の腫瘍をターゲットにした場合の放射線療法では、同時に全てのターゲットに照射する方法と、腫瘍ごとに別の日に照射する方法が考えられる。通常、前者の方法が使われることが多い。しかし、前者の方法と後者の方法との比較・評価は、臨床的にも、理論的にも明確になっていない。本報告では、数理モデルに基づいて両者の比較を実施する。
- 放射線療法の数理モデル  
放射線療法の基本的考えは、対象とした腫瘍には十分な影響(Effect)を与えるという条件下で、それ以外の臓器(特に危険臓器:OAR)への影響(Damage Effect)を可能な限り低くすることである。腫瘍および臓器への放射線の影響についてLQ modelが広く利用されている。これは、照射線量 $d$ Gyに対して、腫瘍や正常臓器の生存率を $e^{-\alpha d - \beta d^2}$ によりモデル化するものである。ここで、 $\alpha, \beta$ はパラメータであり、腫瘍と正常組織、さらには、部位によって異なる。 $-\alpha d - \beta d^2$ によりEffectを定義することができる。腫瘍が1つの場合には、腫瘍への計画した照射線量 $d$ Gyおよび、OARへLeakした線量 $\delta d$ Gyによる腫瘍とOARへのEffectを考えればよい。具体的には、腫瘍へのEffectを制約条件として、OARへのDamage Effectを目的関数とする制約条件付き最適化問題で表現できる[2][3]。腫瘍が複数ある場合には、腫瘍に対応する複数の制約条件の下でのOARへのDamage Effectの最小化問題となる。このような定式化により、同時照射と個別照射のどちらが、Damage Effectが少ないかを検討できる。
- 複数の腫瘍をターゲットとする治療計画  
典型的な状況として、末梢肺がんおよび中枢リンパ節付近に肺がんが発生することがある。末梢肺がんにおける腫瘍については、危険臓器からの距離があるため、比較的少数回の照射で対応できるのに対し、中枢リンパ節付近の肺癌については、多数回の照射(例えば、30回)が必要であるとのイメージを有する放射線科医が多い。しかし、現実には毎回同一の照射分布を用いて、治療することが一般的である。
- 数学的考察と数値シミュレーション  
上記の治療計画について、数理モデルに基づく、比較・評価を実施した。いくつかの条件下で、個別照射計画の優位性を数学的に証明できた。さらに、対象とする腫瘍が2つの場合における数値シミュレーションを実施したが、理論と矛盾する結果は起きなかった。つまり、LQ modelのパラメータを一般に使われている値に設定した場合、各腫瘍への線量に対するOARへの線量の割合 $\delta$ によらず、常に個別照射のほうがDamage effectが小さくなった。
- おわりに  
以上の考察は、LQ modelおよび、照射の重ね合わせに関する仮定のもとでの理論的な成果であるが、これと一致する臨床的な報告もある[4]。本研究は、北海道大学ディステイングイッシュト・プロフェッサーで放射線科医の白土博樹先生、第2期大学統計教員育成研修生の深作亮也先生、第1期大学統計教員育成研修した加葉田 雄太郎先生と共同で推進している。

## 参考文献

- [1] 水田正弘: 複数の腫瘍に対する放射線療法に関する制約条件付き最適化問題, 2022年度統計関連学会連合大会講演報告集
- [2] M. Mizuta, S. Takao, H. Date, N. Kishimoto, K.L. Sutherland, R. Onimaru, H. Shirato (2012) A Mathematical Study to Select Fractionation Regimen Based on Physical Dose Distribution and the Linear-Quadratic Model. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, Vol.84, No.3, pp.829-833, doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.004
- [3] Y. Sugano, M. Mizuta, S. Takao, H. Shirato, K. L. Sutherland, H. Date (2015) Optimization of the fractionated irradiation scheme considering physical doses to tumor and organ at risk based on dose-volume histograms. *Medical Physics* vol.42 pp.6203-6210, doi: 10.1118/1.4931969
- [4] Jan Unkelbach, et al. (2017) Spatiotemporal fractionation schemes for liver stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2017 November; 125(2): pp.357-364, doi: 10.1016/j.radonc.2017.09.003

複数の腫瘍をターゲットとする治療計画

常に同時に照射

前半 右のみ

後半 左のみ

腫瘍が2つあるとき...  
同時に照射  
別々に照射  
どちらがいい?

Jan Unkelbach, PhD, et al. (2018) Spatiotemporal fractionation schemes for liver stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2017 November; 125(2): 357-364

腫瘍が2つあるとします。T1 T2  
危険臓器への影響が最小となる照射計画はどちら?

プラン1 60Gy/30Fra  
T1: 2.0Gy, 2.0Gy, 2.0Gy, ..., 2.0Gy  
T2: 2.0Gy, 2.0Gy, 2.0Gy, ..., 2.0Gy  
30 times

典型的計画

プラン2  
T1: 2.5Gy, 2.5Gy, ..., 2.5Gy, 0.0Gy, 0.0Gy, ..., 0.0Gy  
T2: 0.0Gy, 0.0Gy, ..., 0.0Gy, 6.3Gy, 6.3Gy, ..., 6.3Gy  
23 times 7 times

分割した照射計画

制約条件付き最適化問題

制約条件 2つの腫瘍に十分な線量

Effect on the T1:  $\sum_{i=1}^n (\alpha_1 d_1^{(i)} + \beta_1 d_1^{(i)2}) = c_1$   
Effect on the T2:  $\sum_{i=1}^n (\alpha_1 d_2^{(i)} + \beta_1 d_2^{(i)2}) = c_2$

危険臓器への影響→最小化

Damage Effect on the OAR:  
 $\sum_{i=1}^n [\alpha_0 (\delta_{10} d_1^{(i)} + \delta_{20} d_2^{(i)}) + \beta_0 (\delta_{10} d_1^{(i)} + \delta_{20} d_2^{(i)})^2]$

