



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1516号
学位記番号	第1087号
氏名	竹中 蘭
授与年月日	平成 28年 3月 25日
学位論文の題名	<p>The Fate of Residual Tumor Masses That Persist After Stereotactic Body Radiotherapy for Solitary Lung Nodules: Will They Recur? (肺定位放射線治療後の残存腫瘍：その再発の可能性は?)</p> <p>Clinical Lung Cancer (accepted for publication)</p>
論文審査担当者	主査： 中西 良一 副査： 新実 彰男, 芝本 雄太

論文内容の要旨

<背景>

肺の体幹部定位固定照射(以下、SBRT)は、早期肺癌においてその治療成績および低侵襲性が評価され、その有用性が認められている。一方で、放射線治療後の経過観察中に、放射線性肺臓炎(以下、RP)や線維化が高頻度に見られ、腫瘍による腫瘍影を画像上で判別することが難しい。しかし中には、治療後のPRが軽度であり、長期間腫瘍が観察されるために再発が心配される場合がある。今回我々は、この残存腫瘍の継時的変化に注目し、その増大が再発に寄与する可能性、また異なる患者特性を持つ患者群間で再発の可能性を比較検討した。

<対象・方法>

対象患者は、1)2004年2月から2013年3月の間、名古屋市立大学附属病院および名古屋共立病院にてStage Iの原発性非小細胞肺癌または単発転移性肺癌に対してSBRTを行い、2)治療後2年以上の経過観察がなされており、3)画像上RPの影響が弱く1年以上残存腫瘍の観察が行える者とした。

2008年2月以前の治療は、腫瘍径<1.5 cm, 1.5-3 cm, および>3 cm に対して44Gy, 48Gy, および52Gyを、それ以降は<1.5 cm, および1.5-3 cm, に対して48Gy, および50Gyをisocenter処方とした。全症例6MVX線を用いて、週二回ずつの4回分割照射を行い、治療期間中央値は11日間であった。治療後、2, 4, 6ヶ月に、それ以降3年後までは3ヶ月おきに、その後は4ヶ月おきに経過観察目的のCTを施行された。対象となる腫瘍治療後の腫瘍様陰影において、50%以上の腫瘍面積の増大がみられた場合にPET-CTの情報を合わせて局所再発と判断した。

対象患者を、年齢、性別、肺気腫の有無、治療前腫瘍径、治療後2年間における最大腫瘍縮小率、病理組織型、および病理組織診断の有無を含む7項目について検討し、Kaplan-Meier法を用いて局所制御率グラフを作成した。両比較群に再発症例が認められた場合にはCox単変量解析および多変量比例危険モデル分析にて局所再発ハザード比率を求め、それ以外はlog-rank検定にて局所再発曲線の比較を行った。

<結果>

上記期間内に治療を行った382人中、50人が対象とされ、男女比は41対9、年齢中央値は78歳(54~86歳)であった。原発性肺癌は45人(腺癌22人、扁平上皮癌11人、基底細胞癌1人、11人は組織未確定)、局所再発2人、転移性肺腫瘍3人であった。腫瘍径は14mm~45mmで、治療後経過観察期間中央値は52ヶ月であった。奏効率はCR3人、PR32人、SD15人で、8例に再発を認めた。3年局所制御率は81%、5年局所制御率は73%であった。局所制御群と再発群ではともに腫瘍の縮小を認め、有意差を認めなかった。年齢、腫瘍径、奏効率、腫瘍縮小比、病理組織、および組織診断の有無で2群に分割比較した結果、局所制御率に有意差を認めなかった。肺気腫患者は、そうでない患者群に対して局所制御率の低下を認めた(P=0.044)。

<考察>

RPは高頻度に見られ、その炎症性変化が治療効果に寄与している可能性も考えられている。しかし、RPがみられなかった患者の局所制御率は、一般的な肺のSBRTの治療成績と相違を認めなかった。ホジキンリンパ腫やその他の腫瘍においても、放射線治療後に腫瘍陰影を残しつつ治癒している症例は多く報告されており、今回、肺腫瘍においても、腫瘍影の残存がみられても局所制御されている事が示された。これまで再発と肺の線維化の判別は困難と

されていたが、近年 Huang らにより提示された CT 上で再発を示唆する 6 つの特徴や、Mattonen らの提唱する radiomics という解析ソフトを用いての再発診断も報告されている。それらと合わせて今後の診断補助の一環となる可能性を示した。

また、縮小が緩徐であっても再発率が高い事もなく、縮小速度に差がある腺癌と扁平上皮癌も、両者の放射線感受性に有意差が見られなかった。つまりその縮小率や病理組織も局所制御率への影響を認めないことを示した。

肺気腫性変化もある患者では局所制御率の低下がみられた。この理由としては、肺気腫による低酸素状態や電子不均衡状態、ペンシルビーム法によるアルゴリズム計算では低密度な肺における実照射線量が低下する事等が考えられた。

.....

論文審査の結果の要旨

【発表の概略】 肺の体幹部定位固定照射(以下、SBRT)は、早期肺癌に対する有用性は認められているが、経過観察中に放射線性肺臓炎(以下、RP)が高頻度に見られ、症例によっては治療後のRPが軽度で長期間腫瘍が観察されるために再発の懸念がある。今回我々は、この残存腫瘍の継時的変化に注目し、その増大が再発に寄与する可能性、また異なる患者特性を持つ患者群間で再発の可能性を比較検討した。

対象は、2004年2月から2013年3月の間、Stage Iの原発性非小細胞肺癌または単発転移性肺癌に対してSBRTを行い、治療後2年以上の経過観察がなされ、画像上RPの影響が弱く1年以上残存腫瘍の観察が行える患者とした。全症例6MVX線を用いて、週二回ずつの4回分割照射を行い、治療後2、4、6ヶ月、それ以降3年後までは3ヶ月おきに、その後は4ヶ月おきにCTを施行し、対象となる治療後の腫瘍様陰影において50%以上の腫瘍面積の増大がみられた場合にPET-CTの情報を合わせて局所再発と判断した。対象患者を年齢、性、肺気腫の有無、治療前腫瘍径、治療後2年間における最大腫瘍縮小率、病理組織型、および病理組織診断の有無を含む7項目について検討し、Kaplan-Meier法を用いて局所制御率グラフを作成した。両比較群に再発症例が認められた場合にはCox単変量解析および多変量比例危険モデル分析にて局所再発ハザード比率を求め、それ以外はlog-rank検定にて局所再発曲線の比較を行った。

上記期間内に治療を行った382人中50人が対象とされ、男女比は41対9、年齢中央値は78歳(54~86歳)であった。原発性肺癌は45人(腺癌22人、扁平上皮癌11人、基底細胞癌1人、11人は組織未確定)、肺癌局所再発2人、転移性肺腫瘍3人であった。腫瘍径は14mm~45mmで、治療後経過観察期間中央値は52ヶ月であった。奏効率はCR3人、PR32人、SD15人で、8例に再発を認めた。3年局所制御率は81%、5年局所制御率は73%であった。局所制御群と再発群ではともに腫瘍の縮小を認め、有意差を認めなかった。年齢、腫瘍径、奏効率、腫瘍縮小比、病理組織、および組織診断の有無で2群に分割比較した結果、局所制御率に有意差を認めなかった。肺気腫患者は、そうでない患者群に対して局所制御率の低下を認めた($P=0.044$)。RPは高頻度に見られ、その炎症性変化が治療効果に寄与している可能性も考えられるが、RPがみられなかった患者の局所制御率も一般的な治療成績と相違を認めなかった。放射線治療後に腫瘍陰影を残しつつ治癒している癌症例の報告も多く、肺癌においても腫瘍影の残存があっても局所制御されている事が示された。また縮小が緩徐であっても再発率は高くなく、縮小速度に差がある腺癌と扁平上皮癌もその放射線感受性に有意差が見られなかった。つまりその縮小率や病理組織も局所制御率への影響を認めないことを示した。肺気腫患者で局所制御率の低下がみられたのは、肺気腫による低酸素状態や電子不均衡状態、低密度な肺における実照射線量の低下等が考えられた。

【審議の内容】 主査の中西教授より、①組織未確定患者の研究登録の是非、②再発基準とそのコンセンサス、③再発診断、④再発におけるPETの集積分布、⑤肺気腫患者を含めた実臨床におけるSBRTの適応について、等の質問が挙げられた。次に副査の新実教授より、①study design、②生検未確定のNSCLCの診断意義、③CT検査の頻度、④多変量解析に肺気腫が入っていなかった理由、⑤SBRTと手術との治療比較、などの質問があった。同じく副査の芝本教授より、①粒子線治療の原理と臨床意義、②PET-CTの原理と臨床意義などに関する質問があった。いずれの質問に対しても十分な回答が得られ、本研究領域について深く理解するとともに、専攻分野に関する知識を習得しているものと判断された。よって本論文の著者には博士(医学)の学位を授与するに値すると判断した。