



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	第 1028 号
氏名	村井 太郎
授与年月日	平成 26 年 3 月 25 日
学位論文の題名	Progression of non-small-cell lung cancer during the interval before stereotactic body radiotherapy. (定位放射線治療前の待機時間における非小細胞肺癌の病期進行) International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics 2012 82:463-467
論文審査担当者	主査： 藤井 義敬 副査： 新実 彰男, 芝本 雄太

論文内容の要旨

【背景・目的】

近年、I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療は手術拒否例・標準手術不能例における根治的治療の選択肢として確立しつつある。日本において定位放射線治療の対象症例は増加しているものの治療可能な施設の不足や方針決定の遅れから治療までの待機時間が問題になる。待機期間の増加は病変の増大、病期の進行、予後の悪化をもたらすと考えられるため可能な限り短くすべきであるが、I期非小細胞肺癌において許容可能な待機期間について確立した基準は定まっていない。英国胸部学会は待機期間を4週間以下にするべきと提言しているもののエビデンスレベルはエキスパートオピニオンにとどまっている。そこで我々は許容できる待機期間を明らかにするため、I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療において待機期間中の病変の増大および病期の進行について検討を行った。

【方法】

2004年4月から2010年6月までに長径5cm以下のI期肺癌にて定位放射線治療をうけた319例中、組織学的に扁平上皮癌または腺癌と確定した201例を検討対象とした。定位放射線治療を行うにあたっては診断確定時および治療開始時に、肺尖部から上腹部までのComputed Tomography (CT)が撮影される。本検討においては病理診断確定日直近のCT撮影日から治療開始時までの期間を待機期間と定義した。また、それぞれのCT横断像にて病変の長径(a)とそれに直行する径(b)を測定し、体積(V)、体積増加率(VIR, volume increase rate)、体積倍加時間(VDT, volume doubling time)を、それぞれ下記の計算式①②③を用いて導出した。

$$V = \pi / 6 \cdot ab^2 \quad \dots\dots①$$

$$VIR = (V_f - V_i) / V_i \quad \dots\dots②$$

$$VDT = (T \cdot \ln 2) / [\ln (V_f / V_i)] \quad \dots\dots③$$

ここでTは待機期間、V_fは最終のCTでの体積、V_iは最初のCTでの体積である。またVDTは先行研究に基づき待機期間 ≥ 25 日以上 of 病変についてのみ計算した。病期はTMN分類6版を用い評価し、本邦における定位放射線治療の標準適応である長径5cmを超えた場合も病期の進行と定義した。

【結果】

腺癌 135例、扁平上皮癌 66例、合計201例が検討された。診断確定時のCTにて長径中央値は腺癌 22mm、扁平上皮癌 26mm、体積中央値は腺癌 32.2cm³、扁平上皮癌 54.5cm³例でそれぞれ扁平上皮癌が有意に大きかった。待機期間は中央値42日(5-323日)、4週未満が56例(28%)、4-8週が78例(39%)、8-12週が36例(18%)、12週以上が31例(15%)であった。待機期間とVIRにはいずれの組織型においても相関関係を認めなかった。VDTは156例について検討され、VDT中央値は腺癌170日、扁平上皮癌93日であった。156例中36例(23%)に体積の増加を認めなかった。扁平上皮癌と腺癌でVDTに有意差を認めなかった($p < 0.23$: Fisher's exact test)。病期の進行については全症例でリンパ節転移、遠隔転移例は認めず、T因子において201例中30例に病期の進行を認めた。T1-T2への病期の進行については、待機期間が4週以下の病変41例においては全く認めず、待機期間が4週を超える病変120例中25例に病期の進行を認めた($p < 0.003$: Fisher's exact test)。腺癌では110例中10例(9.1%)に進行を認め、扁平上皮癌では51例中15例(29%)に進行を認めた($p < 0.002$: Fisher's exact test)。T2の病変について待機期間に5cmを超えた病変は、待機期間が4週以下の病変15例においては全く認めず、待機期間が4週を超え

る病変 25 例中 5 例に病期の進行を認めた ($p = 0.14$: Fisher's exact test)。

【考察】

今回の検討では病理学的に確定した腺癌、扁平上皮癌いずれにおいても、4 週以下の待機期間の病変については病期の進行を認めなかった。これらの結果は、I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療において、待機期間は可能な限り短く最低でも 4 週間以下にすべきことを示唆している。

また、扁平上皮癌のほうが腺癌よりも病期が進行する頻度が高かった。これは、腺癌よりも扁平上皮癌において待機期間が重要な意味を持つ可能性を示唆しているかもしれない。

今回の検討では病理学的に悪性が確定しているにも関わらず、VDT が長く VIR の低い病変が散見されたが、解釈には注意が必要である。放射線生物学においては、VDT は真の腫瘍の増殖能を示す Potential doubling time から Cell loss factor を加味した値であるため、今回の VDT を用いた評価では真の腫瘍の増殖能が過小評価されている可能性がある。また未治療の I 期非小細胞肺癌患者を対象とした先行観察研究においても 5 年生存率はアメリカで 5%、日本で 7%であり進行の遅い肺癌は稀であることが示唆されている。従って、病理学的に悪性が確定している場合においては長い待機期間を許容できないと考える。なお、今回の検討では待機期間による局所制御利率、全生存率が解析されておらず今後の検討が必要である。

Progression of non-small-cell lung cancer during the interval before stereotactic body radiotherapy.

【背景・目的】

近年、I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療（SBRT）は手術拒否例・標準手術不能例における根治的治療の選択肢として確立しつつある。治療開始までの待機期間の増加は病変の増大、病期の進行、予後の悪化をもたらすと考えられるため可能な限り短くすべきであるが、I 期非小細胞肺癌において許容可能な待機期間について確立した基準は定まっていない。

【方法】

2004 年 4 月から 2010 年 6 月までに長径 5cm 以下の I 期肺癌にて定位放射線治療をうけた 319 例中、組織学的に扁平上皮癌または腺癌と確定した 201 例を検討対象とした。本検討においては病理診断確定日直近の CT 撮影日から治療開始時までの期間を待機期間と定義した。また、それぞれの CT 横断像にて病変の長径(a)とそれに直行する径(b)を測定し、体積(V)、体積増加率(VIR, volume increase rate)、体積倍加時間(VDT, volume doubling time)を計算式を用いて導出した。

【結果】

腺癌 135 例、扁平上皮癌 66 例、合計 201 例が検討された。診断確定時の CT にて長径中央値は腺癌 22mm、扁平上皮癌 26mm、体積中央値は腺癌 32.2cm³、扁平上皮癌 54.5cm³ 例でそれぞれ扁平上皮癌が有意に大きかった。待機期間は中央値 42 日(5-323 日)、4 週未満が 56 例(28%)、4-8 週が 78 例(39%)、8-12 週が 36 例(18%)、12 週以上が 31 例(15%)であった。待機期間と VIR にはいずれの組織型においても相関関係を認めなかった。VDT は 156 例について検討され、VDT 中央値は腺癌 170 日、扁平上皮癌 93 日であった。156 例中 36 例(23%)に体積の増加を認めなかった。扁平上皮癌 と腺癌で VDT に有意差を認めなかった ($p < 0.23$: Fisher's exact test)。病期の進行については全症例でリンパ節転移、遠隔転移出現は認めず、T 因子において 201 例中 30 例に病期の進行を認めた。T1-T2 への病期の進行については、待機期間が 4 週以下の病変 41 例においては認めず、待機期間が 4 週を超える病変 120 例中 25 例に病期の進行を認めた ($p < 0.003$: Fisher's exact test)。腺癌では 110 例中 10 例(9.1%)に進行を認め、扁平上皮癌では 51 例中 15 例(29%)に進行を認めた ($p < 0.002$: Fisher's exact test)。

これに対し主査および第一副査からは、1. 手術でなく SBRT と選ぶことになった理由は何か 2. 腺癌の亜分類での検討は行ったか 3. CT 撮影の間の期間でなく、治療方針が決定してから実際に SBRT の始まる期間を使うべきでないか 4. 扁平上皮癌の方がもともと大きいので倍加時間も短いのではないかなど等の質問があった。第二副査からは 1. 腫瘍の再増殖について 2. 粒子線治療について述べよ 等の質問があった。これらに対して申請者は概ね良好な答えをし、論文内容を充分把握しているとともに、大学院修了者としての知識を充分修得していると判断した。

本研究では 4 週以下の待機期間では病期の進行を認めなかった。この結果は、I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療において、許容される待機時間が約 4 週であることを示唆しており、今後の治療のスケジュール管理などに重要な貢献をした。よって本論文の著者には博士(医学)の学位を授与するに相応しい、と判断した。