



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	甲第1634号
学位記番号	第1169号
氏名	服部 有希子
授与年月日	平成30年3月26日
学位論文の題名	<p>Chemoradiotherapy for Localized Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma, Nasal Type Using a Shrinking-Field Radiation Strategy: Multi-Institutional Experience.</p> <p>（節外性NK/T細胞リンパ腫，鼻型に対する照射野を縮小した化学放射線治療：多施設共同研究）</p> <p>Japanese Journal of Radiology Vol. 34 : P292-9 2016</p>
論文審査担当者	<p>主査： 飯田 真介</p> <p>副査： 稲垣 宏， 芝本 雄太</p>

## 論 文 内 容 の 要 旨

節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型(ENKTL)は稀な疾患で、欧米に比較すると東アジアや中南米において多く認められる。潰瘍や壊死を伴うEBVが関連した節外性悪性リンパ腫で、日本においては、悪性リンパ腫の中のうち2.6%を占めると報告されている。2000年代前半までの報告では、5年生存率が40%と予後不良であるが、最近ではCR率は約80%、2~3年全生存率80~85%前後が報告されている。80%が限局期(Ann Arbor Stage IE/II E)に発見される。予後不良因子として、IPIやLDH上昇、限局期に絞ると副鼻腔領域への浸潤、Stage II Eなどが報告されている。以前は放射線療法が化学療法に先行して行われていたが、現在はDeVIC(carboplatin、etoposide、ifosfamide、dexamethasone)を用いた同時併用が推奨されている。放射線治療は、総線量は50-50.4 Gy/25-28回が標準的とされる。眼、視神経や脳等が近接するため、これらのリスク臓器に配慮した治療が望まれる。3次元放射線治療計画が一般的であるが、intensity-modulated radiation therapy(IMRT)の使用も考慮される。

2000年1月から2013年7月にかけて、限局期ENKTLと診断され、当院または関連施設で放射線治療を行った15症例について、全生存率(OS)、無増悪生存率(PFS)、局所制御率(LC)、有害事象を検証した。生存率はKaplan-Meier法を用い、有害事象はNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Eventに基づいて評価した。

患者の平均年齢は56歳(38-82歳)で、男女比は7:8であった。Stage IEが13例、Stage II Eが2例であった。放射線治療の平均処方線量は総線量が50 Gy(48-60 Gy)であった。いずれも1回線量は2 Gyであった。Stage IEにおいては、肉眼的腫瘍体積(GTV)に十分なマージン(2-3-cm)をつけた臨床的腫瘍体積(CTV)に対して平均40 Gy(30-46 Gy)を照射した後に、GTVに対して0.5-1.0-cmに照射野を縮小して平均10 Gy(4-20 Gy)を照射する2-step法で行われた。Stage II Eに対しては、最初のCTVに頸部リンパ節領域を含めた。なお、2例は腫瘍の大きさから照射野の縮小は行われなかった。IMRTが施行されたのは2例であった。12例は化学放射線治療が施行され、うち5例において化学療法が放射線治療に先行された。3例は合併症などの理由により放射線治療単独で治療が施行された。放射線治療単独の1例において、皮膚炎により50Gyを予定していたところ、48 Gyで治療が中断された。化学療法はDeVICが10例、EPOCH(etoposide、prednisone、doxorubicin、vincristine、cyclophosphamide)が2例に施行された。

平均観察期間は62か月で、完全奏功が12例、部分奏功が3例に得られた。4例に転移・再発を認めた。5年OS、PFS、LCはそれぞれ80%、67%、93%であった。放射線治療単独群には転移・再発が認められなかった。化学放射線治療の2例は中枢神経に、2例は皮膚に転移・再発が認められた。1例は局所再発と睾丸に転移再発が認められた。うち、同種移植が施行された2例は以後に病変の進行を生じなかった。

急性期有害事象として、grade 2の皮膚炎を3例に認めた。化学放射線治療を受けた3例

に grade 3 の粘膜炎を生じたのに対して、放射線治療単独群では grade 2 以下であった。化学放射線治療を施行されたうちの 3 例に grade 4 の血液毒性を認めた。化学放射線治療を受けた 2 例に骨・軟部組織の障害が認められた。1 例は放射線治療から 5 か月後に鼻腔の完全閉塞であった。1 例は放射線治療から 3 か月後に後鼻甲介と鼻中隔の癒着であった。また、1 例に放射線治療後 6 年で grade 3 の白内障が認められたが、本症例は水晶体に対する平均線量が 3.4 Gy と閾値以下であり、加齢性変化に伴うものと考えられた。1 例に grade 2 のドライアイを認めたが、視神経障害はすべての症例において認められなかった。

当院と関連病院で施行された ENKTL に対する 2-step 法による放射線治療は良好な OS、LC を示し、有害事象は許容範囲内と考えられた。よって照射野を縮小した化学放射線治療の有用性が示唆された。本研究は症例数が少ないため、今後さらなる症例の蓄積が望ましい。

## 論文審査の結果の要旨

節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型 (ENKTL) は稀な疾患で、欧米に比較すると東アジアや中南米において多く認められる。現在は DeVIC (carboplatin、etoposide、ifosfamide、dexamethasone) と放射線治療を用いた同時併用が推奨されている。放射線治療は、総線量は 50-50.4 Gy/25-28 回が標準的とされる。眼、視神経や脳等が近接するため、これらのリスク臓器に配慮した治療が望まれる。3 次元放射線治療計画が一般的であるが、intensity-modulated radiation therapy (IMRT) の使用も考慮される。

2000 年 1 月から 2013 年 7 月にかけて、限局期 ENKTL と診断され、当院または関連施設で放射線治療を行った 15 症例について、全生存率 (OS)、無増悪生存率 (PFS)、局所制御率 (LC)、有害事象を検証した。生存率は Kaplan-Meier 法を用い、有害事象は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event に基づいて評価した。

患者の平均年齢は 56 歳 (38-82 歳) で、男女比は 7:8 であった。Stage IE が 13 例、Stage IIE が 2 例であった。放射線治療の平均処方線量は総線量が 50 Gy (48-60 Gy) であった。Stage IE においては、肉眼的腫瘍体積 (GTV) に十分なマージン (2-3 cm) をつけた臨床的腫瘍体積 (CTV) に対して平均 40 Gy (30-46 Gy) を照射した後に、GTV に対して 0.5-1.0 cm に照射野を縮小して平均 10 Gy (4-20 Gy) を照射する 2-step 法で行われた。Stage IIE に対しては、最初の CTV に頸部リンパ節領域を含めた。IMRT が施行されたのは 2 例であった。12 例は化学放射線治療が施行され、うち 5 例において化学療法が放射線治療に先行された。3 例は合併症などの理由により放射線治療単独で治療が施行された。化学療法は DeVIC が 10 例、EPOCH (etoposide、prednisone、doxorubicin、vincristine、cyclophosphamide) が 2 例に施行された。平均観察期間は 62 か月で、完全奏効が 12 例、部分奏効が 3 例に得られた。4 例に転移・再発を認めた。5 年 OS、PFS、LC はそれぞれ 80%、67%、93% であった。放射線治療単独群には転移・再発が認められなかった。急性期有害事象として、化学放射線治療を受けた 3 例に grade 3 の粘膜炎を生じたのに対して、放射線治療単独群では grade 2 以下であった。化学放射線治療を受けた 2 例に骨・軟部組織の障害が認められた。1 例は放射線治療から 5 か月後に鼻腔の完全閉塞であった。1 例は放射線治療から 3 か月後に後鼻甲介と鼻中隔の癒着であった。ENKTL に対する 2-step 法による放射線治療は良好な OS、LC を示し、有害事象は許容範囲内と考えられた。よって本論文によって、照射野を縮小した化学放射線治療の有用性が示唆された。今後はさらなる症例の蓄積が望まれた。

学位論文審査公聴会では、主査の飯田真介教授より、鼻腔領域での extended-field radiotherapy の extended の定義について、PFS のイベントとして何を規定しているのか、IMRT の利点と展望について等の質問があり、第 1 副査の稲垣宏教授からは、NK/T という表記に T 細胞が含まれる理由や鼻型の意味、NK 細胞の表面抗原、NK-PI の定義、2-step 法の長所と短所について等の質問があった。第 2 副査、芝本雄太教授からは、今後の放射線治療の展望と画像診断領域における人工知能についての専門領域の質問があった。これらの質問に対して、申請者は一部回答に窮したが、それ以外ではほぼ適切な回答が得られ、学位論文の内容に対する理解も十分であると判断した。したがって、本申請者は博士 (医学) の学位を授与するに値すると判定された。

論文審査担当者 主査 飯田真介 教授、副査 稲垣宏 教授、芝本雄太 教授