



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1667号
学位記番号	第1184号
氏名	小川 靖貴
授与年月日	平成 31年 3月 25日
学位論文の題名	Repeat stereotactic body radiotherapy (SBRT) for local recurrence of non-small cell lung cancer and lung metastasis after first SBRT. (体幹部定位照射後の非小細胞肺癌及び転移性肺癌に対する体幹部再定位照射) Radiation Oncology 2018; 13:136
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

体幹部定位照射 (SBRT) は I 期非小細胞肺癌 (NSCLC) や孤立性転移性肺癌の標準治療の一つとして確立されてきている。I 期 NSCLC の SBRT は生活の質を高く保ちつつ、3-5 年局所制御率が 70-90%程度という報告が多いが、一部の患者では再発や転移を起こし、照射野内の局所再発が問題の一つとしてある。SBRT 後の局所再発に対する治療法は確立していない。また、SBRT を行う前に手術不能例であると判断された患者が多いため、基本的には SBRT 後の局所再発時に手術適応は無い。晩期正常組織反応を考慮すると再照射はハイリスクであると考えられてきたが、最近では特に腫瘍が小さいものにおいては比較的 safely に再照射ができると報告されている。我々は、I 期 NSCLC や孤立性転移性肺癌においても、初回の SBRT と同程度の処方線量を用いることは安全に行えるのではないかと仮定のもとに、再照射を行い安全性と有効性の検討を行った。

方法

2004 年 7 月から 2017 年 2 月までに I 期 NSCLC や孤立性転移性肺癌の SBRT 施行例での照射野内の局所再発した NSCLC (23 例) または転移性肺癌 (8 例) の局所再発の 31 例に対して 2 次治療として再 SBRT を行った。局所再発は CT 検査や FDG-PET 検査を用いて胸部放射線診断医の協力のもと診断し、可能な症例では生検にて組織診断を行った。SBRT を行うために初回も 2 回目も患者の固定を行い、FDG-PET を参考に肉眼的腫瘍体積 (GTV) を決定し、呼気位相・吸気位相・安静呼吸時の 3 相の CT を重ね、体内標的体積 (ITV) を決定、ITV に腹背・左右測に 5mm、頭尾側に 10mm のマージンを加えた計画標的体積 (PTV) を決定した。治療機器は直線加速器で 6MV の X 線を用いた。同一平面 3 門、非同一平面 4 門を使用した。主な初回の照射スケジュールは 4 回の分割照射で、2 回目は 4 回の分割だけでなく 8 回の分割も多く用いられた。計算アルゴリズムは、初期はペンシルビームコンボリューションを用い、分析的異方性アルゴリズムに移行した。アイソセンター処方では PTV の 95% に最低でもアイソセンターの 80% をカバーした。評価は定期的に CT 撮影を行い、必要に応じて FDG-PET を行った。毒性は有害事象共通用語規準 (CTCAE v4.0) を用いた。全生存率 (OS)、無増悪生存期間 (PFS)、局所制御率 (LC) を Kaplan-Meier 法を用いて 2 回目の SBRT 開始から計算した。LC は Fine-Gray モデルを用いて死亡を競合リスクとして推定した。OS、PFS、LC を log-rank test を用いて中枢性の腫瘍と末梢性の腫瘍を比較し、その二群で Fisher's exact test を用いて毒性の発生率を比較した。

結果

追跡期間の中央値は全体で 26 か月 (5.5-111 か月)、生存している患者で 35.5 か月 (11.5-111 か月) であった。3 年経過時の OS : 36%、PFS : 31%、LC : 53% であった。23 例の NSCLC 例では OS : 30%、PFS : 27%、LC : 48% であった。NSCLC の中枢性腫瘍では OS : 27%、PFS : 40%、LC : 40%、末梢性腫瘍では OS : 31%、PFS : 25%、LC : 52% であった。毒性は再 SBRT 後に grade3 以上の毒性を発症した症例はなかった。放射線肺炎は grade0 が 8 例、grade1 が 19 例、grade2 が 4 例 (中枢性が 9 例中 3 例、末梢性が 22 例中 1 例) であった。再 SBRT 後に肋骨骨折が新規に 6 例発生した。その他、特記する有害事象は認めなかった。

考察

I 期 NSCLC と孤立性転移性肺癌は現在手術と放射線治療が主要な2つの根治的治療と考えられている。SBRT を行っている患者の大多数が医学的に手術不能であったため、局所再発となった時に手術は困難である。局所再発時の救済手術は好成績であると報告されているが今回の症例で手術可能ではないかと考えられた8名は手術を希望されなかった。このように手術適応でない場合、再 SBRT は局所再発時のよい治療選択肢であるかもしれない。

なお SBRT 後に再発する肺腫瘍の再治療における問題の1つに正確に再発の画像診断をすることが難しいことがある。偽陽性もあり得るため可能であれば組織学的な診断をおこないたいが、生検を行うことが危険である場合もあり、慎重な経過観察を行うことも選択肢となる。

結論

中枢性腫瘍の症例において放射線肺炎 Grade5 があつたとの報告もあるが、再 SBRT は初回 SBRT において Grade2 以上にならなかった症例において比較的安全な治療法と言える。局所再発の症例においては再 SBRT にて治癒の可能性はある。

論文審査の結果の要旨

【背景】

体幹部定位照射 (SBRT) は I 期非小細胞肺癌 (NSCLC) や孤立性転移性肺癌の標準治療の一つとして確立されてきている。I 期 NSCLC の SBRT は生活の質を高く保ちつつ、3-5 年局所制御率が 70-90% 程度という報告が多い。しかし、一部の患者では再発や転移を起こし、照射野内の局所再発が問題となっており、未だにその治療法は確立していない。SBRT を受けた症例の多くは手術不能と判断されていたため、SBRT 後の局所再発時に手術適応はない。晩期正常組織反応を考慮すると再照射はハイリスクであるが、最近、小さな腫瘍では比較的安全に再照射ができるとの報告があった。我々は、I 期 NSCLC や孤立性転移性肺癌においても、初回の SBRT と同程度の処方線量を用いることは安全に行えるのではないかと仮定のもとに、再照射を行い、その安全性と有効性の検討を行った。

【方法】

2004 年 7 月から 2017 年 2 月までに I 期 NSCLC や孤立性転移性肺癌の SBRT 施行例での照射野内の局所再発した NSCLC (23 例) または転移性肺癌 (8 例) の局所再発の 31 例に対して 2 次治療として再 SBRT を行った。局所再発は CT 検査や FDG-PET 検査を用いて診断し、可能な症例では生検にて組織診断を行った。SBRT を行うために初回も 2 回目も患者の固定を行い、FDG-PET を参考に肉眼的腫瘍体積 (GTV) を決定し、呼気位相・吸気位相・安静呼吸時の 3 相の CT を重ね、体内標的体積 (ITV) を決定、ITV に腹背・左右側に 5mm、頭尾側に 10mm のマージンを加えた計画標的体積 (PTV) を決定した。治療機器は直線加速器で 6MV の X 線を用いた。同一平面 3 門、非同平面 4 門を使用した。主な初回の照射スケジュールは 4 回の分割照射で、2 回目は 4 回の分割だけでなく 8 回の分割も多く用いられた。計算アルゴリズムは、初期はペンシルビームコンボリューションを用い、分析的異方性アルゴリズム (AAA) に移行した。アイソセンター処方 PTV の 95% に最低でもアイソセンターの 80% をカバーした。評価は定期的に CT 撮影を行い、必要に応じて FDG-PET を行った。毒性は CTCAE v4.0 を用いた。全生存率 (OS)、無増悪生存期間 (PFS)、局所制御率 (LC) を Kaplan-Meier 法を用いて 2 回目の SBRT 開始から計算した。LC は Fine-Gray モデルを用いて死亡を競合リスクとして推定した。OS、PFS、LC を log-rank test を用いて中枢性の腫瘍と末梢性の腫瘍を比較し、その二群で Fisher's exact test を用いて毒性の発生率を比較した。

【結果】

追跡期間の中央値は全体で 26 か月 (5.5-111 か月)、生存している患者で 35.5 か月 (11.5-111 か月) であった。3 年経過時の OS : 36%、PFS : 31%、LC : 53% であった。23 例の NSCLC 例では OS : 30%、PFS : 27%、LC : 48% であった。NSCLC の中枢性腫瘍では OS : 27%、PFS : 40%、LC : 40%、末梢性腫瘍では OS : 31%、PFS : 25%、LC : 52% であった。毒性は再 SBRT 後に grade3 以上の毒性を発症した症例はなかった。放射線肺炎は grade0 が 8 例、grade1 が 19 例、grade2 が 4 例 (中枢性が 9 例中 3 例、末梢性が 22 例中 1 例) であった。再 SBRT 後に肋骨骨折が新規に 6 例発生した。その他、特記する有害事象を認めなかった。

【考察】

I 期 NSCLC と孤立性転移性肺癌は現在手術と放射線治療が主要な 2 つの根治的治療と考えられている。SBRT を行っている患者の大多数が医学的に手術不能であったため、局所再発となった時に手術は困難である。局所再発時の救済手術は好成績であると報告されているが今回の症例で手術可能ではないかと考えられた 8 名は手術を希望されなかった。このように手術適応でない場合、再 SBRT は局所再発時のよい治療選択肢であるかもしれない。なお SBRT 後に再発する肺腫瘍の再治療における問

題の1つに正確に再発の画像診断をすることが難しいことがある。偽陽性もあり得るため可能であれば組織学的な診断を行いたい、生検を行うことが危険である場合もあり、慎重な経過観察を行うことも選択肢となる。

【結論】

再 SBRT は、初回 SBRT において Grade2 以上にならなかった症例において比較的安全な治療法と言える。局所再発の症例においては再 SBRT により治癒の可能性がある。

【審査の内容】

上記の論文要旨が申請者より発表された後、主査の中西教授から、癌の再発でない場合の SBRT 後の変化、治療線量と治療間隔について、再 SBRT 以外の放射線療法（陽子線や重粒子線治療）の意義についてなど 11 項目の質問があった。第一副査の新実教授からは生検での組織診断の有無にて治療成績に差があるか、中枢型腫瘍の定義・喀血のリスクについて、肋骨骨折の原因など 8 項目の質問があった。また第二副査の芝本教授から人工知能 (AI) の放射線治療への応用についてとホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) についての専門領域に関する 2 項目の質問があった。これらの質問に対し、概ね満足すべき回答が得られ、学位論文の主旨を十分理解していると判断した。

本研究は SBRT 後の非小細胞肺癌及び転移性肺癌に対する再 SBRT が比較的安全に行うことができることを明らかにしたものであり、臨床的に意義があると考えられる。よって本論文の筆頭著者は博士 (医学) の学位を授与されるにふさわしいと判定された。

論文審査担当者 主査 中西良一 副査 新実彰男 芝本雄太