



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1916号
学位記番号	第1350号
氏名	今井 未来子
授与年月日	令和4年9月26日
学位論文の題名	<p>Survey of malignant pleural mesothelioma treatment in Japan: Patterns of practice and clinical outcomes in tomotherapy facilities (本邦における悪性胸膜中皮腫への根治的トモセラピー治療 : 遡及的解析)</p> <p>Journal of Radiation Research, Volume 63, Issue 2, March 2022, Pages 281-289, <a href="https://doi.org/10.1093/jrr/rrab127">https://doi.org/10.1093/jrr/rrab127</a></p>
論文審査担当者	主査 : 新実 彰男 副査 : 飯田 真介, 稲垣 宏

## 論文内容の要旨

### 【背景/目的】

悪性胸膜中皮腫は中皮細胞に由来する予後不良な希少癌である。近年、化学療法、胸膜肺全摘術および術後放射線治療を併用する三者併用療法が行われてきた。しかし、その評価については議論が分かれている。放射線治療においては、悪性胸膜中皮腫は早期から胸膜全体に広がっているため患側胸郭全体を照射範囲とせざるを得ない。しかし、従来型のリニアックによる放射線治療では、照射範囲が不足することが問題であった。トモセラピーは照射範囲が最大 130 cm であるため、三者併用療法に最適な放射線治療機械であると期待された。本研究の目的は、本邦における悪性胸膜中皮腫に対するトモセラピーによる放射線治療の現状と、その臨床成績を評価することである。

### 【方法】

トモセラピーを使用している本邦全 57 施設に匿名化した症例情報提供を依頼した。

解析対象は、1) 2008 年から 2017 年に根治的トモセラピー治療を受け、2) 病理学的に診断された悪性胸膜中皮腫、3) 臨床病期 III 期以下 (UICC TNM 第 8 版)、4) WHO パフォーマンスステータスが 2 以下、5) 処方線量が 40Gy 以上の条件を満たす症例とし、1) 重複癌症例、2) 胸部への再照射例は除外した。

症例情報として、1) 年齢、2) 性別、3) 既往歴、4) アスベスト曝露歴、5) 病理学的サブタイプ、6) 臨床病期、7) 手術日、術式、残存腫瘍状態、8) 化学療法およびその他の治療歴、9) 放射線治療の詳細、期間および放射線治療計画情報、10) 死亡日、11) 最終生存確認日、12) 照射部位からの再発確認日、13) 局所以外からの再発確認日および再発部位、を収集した。放射線治療計画情報は匿名化したデジタルデータを放射線治療計画機に取り込み解析した。

主要評価項目は、2 年全生存率である。副次的評価項目は 1) 2 年局所制御率、2) 2 年無増悪生存率、3) 照射後早期および晩期の有害事象である。生存率は初期治療開始日を起算日とし、局所制御率、無増悪生存率は放射線治療の初日からカプランマイヤー法で計算した。有害事象は CTCAE v5.0 で評価した。

【結果】 56 施設から回答が得られ、14 施設 31 例が解析された。31 例中 20 例が胸膜肺全摘術後に放射線治療を受け (第 1 群)、5 例が手術なしで放射線治療を受け (第 2 群)、6 例が局所再発の救済治療として放射線治療を受けていた (サルベージ群)。24 例が胸膜肺全摘術、1 例が胸膜切除・肺剥皮術、6 例は手術なしで放射線治療を受けていた。合計 8 例 (第 1 群 5 例、第 2 群 1 例、サルベージ群 2 例) が初期治療として温熱療法を受けていた。24 例に化学療法が施行され、23 例がペメトレキセドと白金系レジメンを受け、1 例がレジメン不明であった。

臨床成績としては、第 1 群と第 2 群の 2 年全生存率はそれぞれ 33% と 60%、2 年局所制御率は 53% と 67%、2 年無増悪生存率は 16% と 60% だった。局所制御率および無増悪生存率は、T ステージまたは TNM ステージが低い症例、またはリンパ節転移のない症例で良好だった ( $p < 0.05$ )。再発は第 1 群で 17 例、第 2 群で 3 例にみられ、放射線治療後早期 (中央値 8 ヶ月) に発生した。遠隔転移は、第 1 群では 15 例、第 2 群では 3 例であった。遠隔転移 18 例中 13 例は転移発生後 12 か月以内 (中央値 5.5 か月) に死亡した。サルベージ群では初期治療後および放射線治療後の全生存期間中央値は 67.5 ヶ月および 18 か月だった。また、放射線治療後 2 年局所制御

率が 44%、2 年無増悪生存率が 33%だった。

放射線治療については、24 例が胸膜肺全摘術後の患側胸郭全体へ照射されていた（半胸郭照射）。そのうち 2 例が放射線治療を完遂できなかった。5 例が手術を行わず患側肺の線量を下げて胸膜に照射されていた（胸膜照射）。2 例は肉眼病変のみへの照射であった。平均肺線量は半胸郭照射群より胸膜照射群が高かった ( $p < 0.001$ )。対側正常肺線量も半胸郭照射群より胸膜照射群の方が高く ( $p = 0.02$ )、全ての胸膜照射症例で対側肺の V5Gy は 50%以上であった。Grade 3 および 5 の肺有害事象は 1 例ずつ認め、いずれも胸膜肺全摘術と半胸郭照射で治療されていた。胸膜照射群では Grade 3 以上の肺有害事象は認めなかった。

#### 【考察/結語】

今回の調査では、三者併用療法を受けた症例が最も多かった。現状で最適と思われる放射線治療を受けたにもかかわらず、遠隔転移の発生は多く、Grade 3 以上の肺毒性も目立つことから、その臨床成績は満足できないものであった。近年、胸膜肺全摘術後の合併症が多いこと、多くが治療を完遂できないことから、三者併用療法自体への疑義が呈されている。代替する局所治療として、胸膜切除・肺剥皮術や胸膜照射が提唱されている。本調査では 5 例が胸膜照射を施行され、半胸郭照射より胸膜照射の方が高い肺線量であるにも関わらず、肺毒性は許容できるものであった。現在進行中の海外無作為化比較試験の結果によっては本邦でも局所治療として選択肢になる可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景/目的】

悪性胸膜中皮腫は中皮細胞に由来する予後不良な希少癌である。近年、化学療法、胸膜肺全摘術および術後放射線治療を併用する三者併用療法が行われてきた。しかし、その評価については議論が分かれている。放射線治療においては、悪性胸膜中皮腫は早期から胸膜全体に広がっているため患側胸郭全体を照射範囲とする。しかし、従来型のリニアックによる放射線治療では、照射範囲が不足することが問題であった。トモセラピーは照射範囲が最大 130 cm であるため、三者併用療法に最適な放射線治療機器であると期待された。本研究の目的は、本邦における悪性胸膜中皮腫に対するトモセラピーによる放射線治療の現状と、その臨床成績を評価することである。

### 【方法】

トモセラピーを使用している本邦全 57 施設に匿名化した症例情報提供を依頼した。解析対象は、1) 2008 年から 2017 年に根治的トモセラピー治療を受け、2) 病理学的に診断された悪性胸膜中皮腫、3) 臨床病期 III 期以下 (UICC TNM 第 8 版)、4) WHO パフォーマンスステータスが 2 以下、5) 処方線量が 40Gy 以上の条件を満たす症例とし、1) 重複癌症例、2) 胸部への再照射例は除外した。

症例情報として、1) 年齢、2) 性別、3) 既往歴、4) アスベスト曝露歴、5) 病理学的サブタイプ、6) 臨床病期、7) 手術日、術式、残存腫瘍状態、8) 化学療法およびその他の治療歴、9) 放射線治療の詳細、期間および放射線治療計画情報、10) 死亡日、11) 最終生存確認日、12) 照射部位からの再発確認日、13) 局所以外からの再発確認日および再発部位、を収集した。放射線治療計画情報は匿名化したデジタルデータを放射線治療計画機に取り込み解析した。

主要評価項目は、2 年全生存率である。副次的評価項目は 1) 2 年局所制御率、2) 2 年無増悪生存率、3) 照射後早期および晩期の有害事象、4) 再発形式、5) 放射線治療計画である。生存率は初期治療開始日を起算日とし、局所制御率、無増悪生存率は放射線治療の初日からカプランマイヤー法で計算した。有害事象は CTCAE v5.0 で評価した。

### 【結果】

56 施設から回答が得られ、14 施設 31 例が解析された。31 例中 20 例が胸膜肺全摘術後に放射線治療を受け (第 1 群)、5 例が手術なしで放射線治療を受け (第 2 群)、6 例が局所再発の救済治療として放射線治療を受けていた (サルベージ群)。24 例が胸膜肺全摘術、1 例が胸膜切除・肺剥皮術、6 例は手術なしで放射線治療を受けていた。合計 8 例 (第 1 群 5 例、第 2 群 1 例、サルベージ群 2 例) が初期治療として温熱療法を受けていた。24 例に化学療法が施行され、23 例がペメトレキセドと白金系レジメンを受け、1 例がレジメン不明であった。

臨床成績としては、第 1 群と第 2 群の 2 年全生存率はそれぞれ 33% と 60%、2 年局所制御率は 53% と 67%、2 年無増悪生存率は 16% と 60% だった。局所制御率および無増悪生存率は、T ステージまたは TNM ステージが低い症例、またはリンパ節転移のない症例で良好だった ( $p < 0.05$ )。再発は第 1 群で 17 例、第 2 群で 3 例にみられ、放射線治療後早期 (中央値 8 ヶ月) に発生した。遠隔転移は、第 1 群では 15 例、第 2 群では 3 例であった。遠隔転移 18 例中 13 例は転移発生後 12 か月以内 (中央値 5.5 か月) に死亡した。サルベージ群では初期治療後および放射線治療後の全生存期間中央

値は 67.5 ヶ月および 18 か月だった。また、放射線治療後 2 年局所制御率が 44%、2 年無増悪生存率が 33%だった。

放射線治療については、24 例が胸膜肺全摘術後の患側胸郭全体へ照射されていた（半胸郭照射）。そのうち 2 例が放射線治療を完遂できなかった。5 例が手術を行わず患側肺の線量を下げて胸膜に照射されていた（胸膜照射）。2 例は肉眼病変のみへの照射であった。平均肺線量は半胸郭照射群より胸膜照射群が高かった（ $p < 0.001$ ）。対側正常肺線量も半胸郭照射群より胸膜照射群の方が高く（ $p = 0.02$ ）、全ての胸膜照射症例で対側肺の V5Gy は 50%以上であった。Grade 3 および 5 の肺有害事象は 1 例ずつ認め、いずれも胸膜肺全摘術と半胸郭照射で治療されていた。胸膜照射群では Grade 3 以上の肺有害事象は認めなかった。

#### 【考察/結語】

今回の調査では、三者併用療法を受けた症例が最も多かった。現状で最適と思われる放射線治療を受けたにもかかわらず、遠隔転移の発生は多く、Grade 3 以上の肺毒性も目立つことから、その臨床成績は満足できないものであった。近年、胸膜肺全摘術後の合併症が多いこと、多くが治療を完遂できないことから、三者併用療法自体への疑義が呈されている。代替する局所治療として、胸膜切除・肺剥皮術や胸膜照射が提唱されている。本調査では 5 例が胸膜照射を施行され、半胸郭照射より胸膜照射の方が高い肺線量であるにも関わらず、肺毒性は許容できるものであった。現在進行中の海外無作為化比較試験の結果によっては本邦でも局所治療として選択肢になる可能性が示唆された。また、サルベージ照射も治療選択肢のひとつとなるうる可能性がある。

#### 【審査の内容】

公聴会では上記の論文要旨が申請者より発表された後、主査の新実教授より悪性胸膜中皮腫の発生の背景や近年の動向、症例の具体的な経過、腫瘍の部位による違いや影響など計 18 項目、第一副査の飯田教授より三者併用療法での化学療法施行のタイミングや、放射線治療計画時のバーチャルブロックについて、今後より有効な治療開発のためにすべきことなど計 11 項目、第二副査の稲垣教授よりアスベストが胸膜や腹膜で中皮腫を引き起こすメカニズムや、3 群を比較する統計方法、統計学における尺度など計 11 項目の質問があった。本論文の著者はこれらの質問に概ね満足のいく回答を行い、学位論文の主旨を十分に理解していると判断した。

本研究は本邦における悪性胸膜中皮腫に対するトモセラピーを用いた根治的放射線治療の現状を報告し、臨床的に意義があると考えられた。よって、本論文の著者は博士（医学）の学位を授与するにふさわしいと判定した。

論文審査担当者 主査 新実 彰男 副査 飯田 真介、稲垣 宏