

主論文

Dose-Volume Parameters Predict Radiation Pneumonitis after Surgery with Induction Concurrent Chemoradiotherapy for Non-small Cell Lung Cancer

(線量体積因子は非小細胞肺癌に対する導入同時併用化学放射線療法における術後の放射線肺臓炎を予測する)

【緒言】

局所進行期の非小細胞肺癌(NSCLC)に対する根治的放射線療法(CRT)は標準治療と考えられているが、局所制御率は満足できるものではなく、手術を含めた治療法も検討されている。術前化学療法による生存率の改善が示されているが、導入 CRT の試みもなされている。INT0139 試験において術前 CRT は根治的 CRT に対して総生存の有意な改善を示さなかったが、葉切除が行われたサブグループでは総生存の改善がみられた。豊岡らは導入化学放射線療法が導入化学療法に対して生存率が有意に向上することを示した。米国の National Comprehensive Cancer Network のガイドラインにおいては、導入同時併用 CRT は葉切除可能な IIIA 期に対して有効な治療オプションとされている。

症候性の放射線肺臓炎(RP)は临床上重要な有害事象である。放射線療法(RT)の線量体積ヒストグラム(DVH)因子と RP の関係についてはすでに多くの報告があり、20Gy 以上が照射された肺体積の割合(V20)や平均肺線量(MLD)などが代表的な DVH 因子である。最近、高橋らは導入 CRT が行われた NSCLC 患者における RP と DVH 因子の関係を調べた初の論文を発表した。単変量解析では手術後に残存している肺に対する V20 (V20r)と術式(葉切除)が有意な因子として示されたが、多変量解析ではいずれの因子も有意差を示さなかった。彼らの報告には、RP のリスク因子の一つである化学療法のレジメンが不統一である、手術とは無関係と考えられる術前発症の肺臓炎を含めて解析している、といった問題点がある。我々は同一レジメンの化学療法が施行された患者を対象とし、術後に発症した RP のみをアウトカムとして研究を行った。

【材料と方法】

患者

2003年1月から2011年12月までの期間に岡山大学病院にて導入 CRT が施行された NSCLC 患者 84名のデータをレビューした。導入 CRT は縦隔リンパ節転移または大きな肺門/肺内リンパ節転移を伴う、切除可能性を有する患者に対して施行された。術前に肺炎または肺臓炎を発症した患者は対象から除外された。この後方視的研究は 1989年のヘルシンキ宣言に即して行われた。導入 CRT を施行された患者への研究参加に対する告知は、患者外来でのポスター掲示およびウェブサイトにて行われた。この研究は岡山大学倫理委員会の承認を受けた(承認番号 2214)。

治療

放射線治療計画用の CT は、自由呼吸下・背臥位上肢挙上にて撮像された。肉眼的腫瘍体積(GTV)は原発巣および臨床的に診断された転移リンパ節とし、臨床的標的体積(CTV)は GTVより5-10mmのマーヅンを含めた範囲および同側肺門、気管分岐下リンパ節領域とした。計画標的体積(PTV)には CTVより5-10mmのマーヅンを含めた。治療計画には三次元治療計画装置(Xio, version 4.8.0 エレクタ社、スウェーデン)を使用し、不均質補正には superposition 法を用いた。RT は線形加速器(Mevatron KD2, キヤノン、日本)による 10MV X 線通常分割照射にて施行された。線量処方アイソセクターまたは線量評価点に対し行われ、1日1回2 Gy 週5回、計 46Gy が投与された。化学療法にはシスプラチンおよびドセタキセルを用いられ、RT と同時に投与された。外科手術は RT 終了から約1ヶ月後に施行された。術後補助療法は施行されなかった。

評価

気管、主気管支および GTV を含まない肺の輪郭を全肺とした。V20 および MLD は全肺および術後に残存している肺(術後肺)に対して計算された。術後肺に対する V20 および MLD (V20r および MLDr)については高橋らの論文の用語を用いた。術後肺の輪郭決定のため手術記録を参照した。

治療終了後、1-2ヶ月毎に主に外来にて経過観察を行った。RP のグレードは Common Terminology

Criteria for Adverse Events version 4.0 に従って決定された。グレード 2 以上の RP ($\geq G2$ RP)と DVH 因子、患者因子との関連を解析した。統計解析ソフトウェアには R version 3.2.0 (R Foundation for Statistical Computing)を用いた。単変量解析には Fisher の正確検定、多変量解析には Cox の比例ハザードモデルを用いた。連続変数については中央値にて 2 群に分けた後に Fisher の正確検定を行った。帰無仮説に対し、 p 値 0.05 未満を統計的に有意とした。

【結果】

V20r および MLDr が術後の $\geq G2$ RP と有意に関連した

49 名の患者が最終的な解析対象となった。国際対癌連合 (UICC) TNM 分類第7版による臨床病期は、IIA が 2 名、IIB が 3 名、IIIA が 26 名、IIIB が 18 名であった。組織型は腺癌が 24 名、扁平上皮癌が 17 名であり、残り 8 名が非小細胞肺癌であった。放射線治療終了から手術までの期間の中央値は 5 週間であった。術式は葉切除が 37 名、二葉切除が 7 名、片肺切除が 5 名であった。

経過観察期間の中央値は 28.9 ヶ月であった。グレード別の RP の発症数は、グレード 0 が 16 名、グレード 1 が 15 名、グレード 2 が 17 名、グレード 3 が 1 名であった。RT 終了から $\geq G2$ RP 発症までの期間の中央値は 8.1 週であった。6ヶ月時点での $\geq G2$ RP の累積発症率は 37%であった。単変量解析の結果、V20、V20r、MLD、MLDr が有意な因子となった。多変量解析では V20r および MLDr が有意な因子として残った。6ヶ月時点での $\geq G2$ RP の累積発症率は、V20r < 10%および $\geq 10\%$ に対してそれぞれ 8%および 62%、MLDr < 5.6 Gy および ≥ 5.6 Gy に対してそれぞれ 13%および 60%であった。

【考察】

NSCLC に対する術前 CRT において、術後の RP はしばしば経験される。V20 や MLD などの DVH 因子は根治的 RT における RP の有用な予測因子である。術前の導入 CCRT と RP の関連については最近高橋らが初めて報告を行った。単変量解析では V20r および術式(葉切除)が有意な因子となったが、多変量解析では有意な因子は示されなかった。一方我々の研究では多変量解析において V20r および MLDr が有意な因子として同定された。Palma らや Barriger らはタキサン製剤を含む化学療法が RP の発症と関連していると述べた。我々の研究では全例にてシスプラチンおよびドセタキセルが使用されているが、高橋らの報告に述べられている化学療法の中にはタキサン製剤を使用しないレジメンも含まれており、このことが彼らの研究で有意な因子が示されなかった原因かもしれない。また、彼らの研究では $\geq G2$ RP の発症は 16 名であるが、そのうちの 9 名は手術前に発症していた。RP は典型的には放射線照射野内で起こり、線量依存性がある。術前の RP は高線量が照射される腫瘍周囲の正常肺で起こりやすいと考えられるが、手術によってその大部分は切除される。V20r や MLDr の計算に切除された肺は用いられず、術前発症の RP に対して V20r や MLDr との関連を検討することは誤った結論を招く恐れがある。高橋らの報告では葉切除群と二葉切除/片肺全摘群において RP の発症率はそれぞれ 40%および 14%であり、単変量解析で有意差を認めた。我々の研究ではそれぞれ 30%および 58%であり、有意差は見られなかった。この結果の違いも彼らの研究が術前発症の RP を含めていたことに起因するかもしれない。

根治的 CRT では $\geq G2$ RP の発症率は 7-35%と報告されている。我々の研究では放射線の総線量は 46Gy と比較的少なく、高線量が照射された肺の大部分は切除されているが、RP の発症率は 36%と上記の報告より高い。INT0139 試験では導入 CRT を受けた患者の 6%が術後に重篤な呼吸器関連有害事象にて死亡した。我々の研究での $\geq G2$ RP の発症率の高さには手術侵襲が影響している可能性がある。

RP はたいてい RT 終了後 6ヶ月以内に出現する。根治的 RT における RP 発症までの期間の中央値については 41 日や 2.7 ヶ月などの報告がある。我々の研究では 8.1 週であり、上記の報告に近い。高橋らの報告の 5.5 週とくらべてやや長いですが、これは我々の研究では術前発症の RP が除外されていることによるのかもしれない。

我々の研究の限界として、後方視的研究であること、RP のグレード決定が時に困難であったことなどがあげられる。Kocak らは 28%の症例で RP のスコアリングが困難であったと報告しており、我々の研究においても RP のグレードの不確かさが結果に影響を与えた可能性がある。

【結論】

V20r および MLDr は NSCLC に対する導入化学療法における術後の RP の予測因子であることが示された。術後の RP の発症を抑えるには、放射線治療計画時に V20r および MLDr を十分考慮することが重要であると考えられる。