

都島区医師會誌



No.114

2012年(平成24年)7月

転移性肺癌の体幹部定位放射線治療

—呼吸器有害事象と原発性肺癌症例における患者背景との比較—

都島放射線科クリニック
井上俊彦
塩見隆彦
正井浩範
三浦英彦
尚治

はじめに

前号でノバリスを使用した転移性肺癌に対する体幹部定位放射線治療 (stereotactic body radiotherapy: SBRT) による局所制御率と胸郭領域内転移非増悪率、予後リスク別生存率について報告した¹⁾。今回はその際の呼吸器有害事象について追加調査をした。本調査過程において、当院でSBRTを行った原発性肺癌²⁾と転移性肺癌の患者背景に明らかな違いが認められたので合わせて報告する。

症例と治療法

2007年4月から2011年3月の間に、都島放射線科クリニックでSBRTを行った転移性肺癌患者は87名であった。原発巣でみると腸癌が35例で最も多く、乳癌、

頭頸部癌、肝癌、腎癌、骨軟部肉腫が続き、これらの6部位で85%を占めた (表1)。患者背景を示す (表2)。

処方線量中央値はBED₁₀ ($\alpha/\beta=10$ とした生物学的等価線量)で106Gyであり、EQD₂ (1回2Gy通常分割照射での生物学的等価線量)で88Gyであった。線量分割様式は48Gy/4回/4日が最も多く (46%)、次いで60Gy/10回/12日 (11%)、52Gy/4回/4日 (8%)であった。累積V20 (20Gy以上照射される肺容積の全肺容積に対する割合)中央値は10%で、PTV(planning target volume: 計画標的体積)として治療計画された個数は中央値で2 (1~15)であった。肺以外の転移巣 (胸椎、肋骨、胸壁、縦隔リンパ節転移) に対する胸部照射例が29/87 (33%)にみられた。転移性肺癌症例

表1. 原発巣別症例数

腸管	35	精巣	3
乳房	12	膀胱	3
頭頸部	9	食道	2
肝	7	子宮	2
腎	6	甲状腺	1
骨軟部組織	5	卵巣	1
		皮膚悪性黒色腫	1

のため当然ではあるが化学療法歴のある例が75/87 (86%)を占めた。化学療法を受けなかった症例の多くは、腎機能低下による透析例と患者家族による抗癌剤治療拒否例が主であった (表3)。

多発肺転移例が63/87 (72%)を占め、PTV個数の中央値2 (1~15)で示されるように、計189部位 (右上葉35、右中葉12右下葉47、左上葉53、左下葉42部位)のSBRTを行った。

治療装置はNovalis[®]による6MV X

線で、治療計画はBrainScan[®]およびiPlanRT Image ver.3.0.1[®] (~2009年12月)、iPlan RT Dose ver.4.1.1[®] (2009年12月~)と塩見が開発したShioRIS2.0[®] (2010年3月~)を使用した。CTシミュレータはBrightSpeed[®]、MRIはSignaHDx[®]で、固定具はVacLok[®]、HipFix[®]、当院で開発したエアバッグ・システム[®] (2007年12月~)を使い、位置決め装置はExacTracシステム[®]と6軸ロボット制御治療寝台[®] (2007年10月~)を用いた²⁻⁴⁾。

表2. 患者背景

年齢	中央値(歳)	63 (34~88)
性別	男性:女性	51:36
全身状態(PS)	0:1:2:3	40:44:2:1
肺転移	単発:多発	24:63
他臓器転移	なし:あり	47:40
原発巣制御	制御:非制御	76:11
多重癌	0:1:2	74:11:2
原病診断~肺転移 定位放射線治療	中央値(月)	37 (5~229)

表3. 治療因子

処方線量 BED10	中央値(Gy)	106 (30~168)
処方線量 EQD2	中央値(Gy)	88 (25~140)
V20(EQD2)	中央値(%)	10 (1~56)
PTV個数	中央値	2 (1~15)
GTV個数	中央値	2 (1~20)
胸部照射(肺以外)	なし:あり	58:29
化学療法	なし:あり	12:75

BED10: $\alpha/\beta=10$ とした生物学的等価線量
EQD2: 1回2Gy通常分割照射での生物学的等価線量
V20: 20Gy以上照射される肺容積の全肺容積に対する割合
PTV: 計画標的体積
GTV: 肉眼的腫瘍体積

治療結果

全生存率、原病生存率中央値は2012年3月時点でそれぞれ22ヵ月、26ヵ月であった。転移性肺癌の胸郭内制御に関しては、2年標的制御率は81%、2年胸郭領域内転移非増悪率は40%であった。

放射線肺臓炎をDVH (dose volume histogram: 線量体積ヒストグラム) パラメータのV20を指標にして検討した。有害事象のグレード評価はNCI-CTC ver.4を使用した⁵⁾。呼吸器有害事象のグレード(G)別発症率はG0 14%、G1 66%、G2 13%、G3 6%、G4 1%であった。グレード別の累積V20 (EQD₂) の散布図を示す(図1)。G0~1の72例(83%)の累積V20は20%未満であった。G0~1群の累積V20が20%超の8例は早期死亡による短期観察例であった。G2~4の15例(17%)の中12例の累積V20は20%以上で

あった。累積V20が10%未満の2症例はそれぞれ、胸壁転移、あるいは胸骨、肋骨、胸椎、縦隔リンパ節に対して複数回の胸部照射歴があった。累積V20に上乘せ評価が必要であったが、他院照射例のため、線量を推定できなかった。死亡例(G5)はなかったが、5例中1例にみられたG4症例の累積V20は35%であった。

累積V20とPTVあるいはGTV(gross tumor volume: 肉眼的腫瘍体積)治療数の相関図で示されるように、PTV数6(あるいはGTV数7)が累積V20の30%に相当する(図2, 3)。したがって、転移性肺癌に対するSBRTの適応に対する安全治療個数はエアバッグ・システムによる呼吸性移動の制限条件下で、PTV数6(あるいはGTV数7)であった。

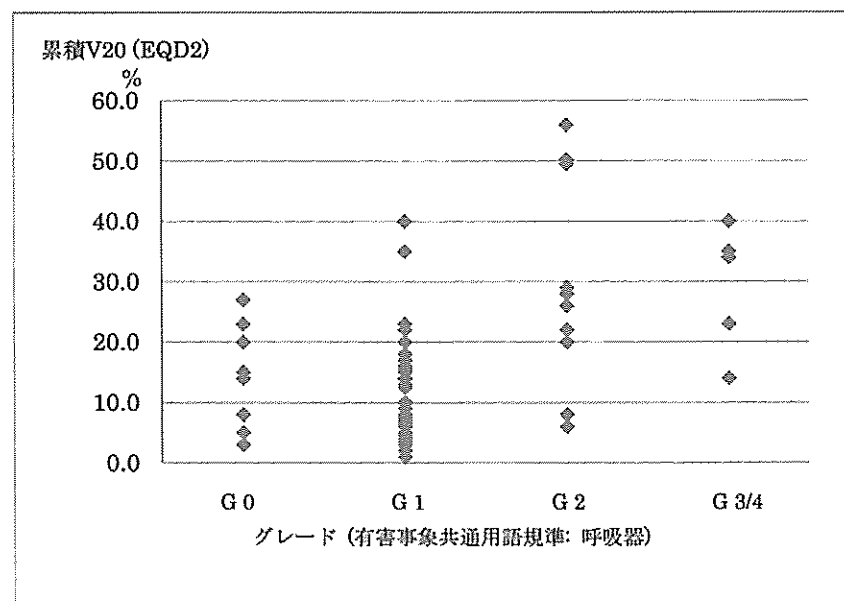


図1. 転移性肺癌に対する体幹部定位放射線治療後の呼吸器有害事象グレード別累積V20。V20: 20Gy以上照射される肺容積の全肺容積に対する割合。EQD₂: 1回2Gy通常分割照射での生物学的等価線量。

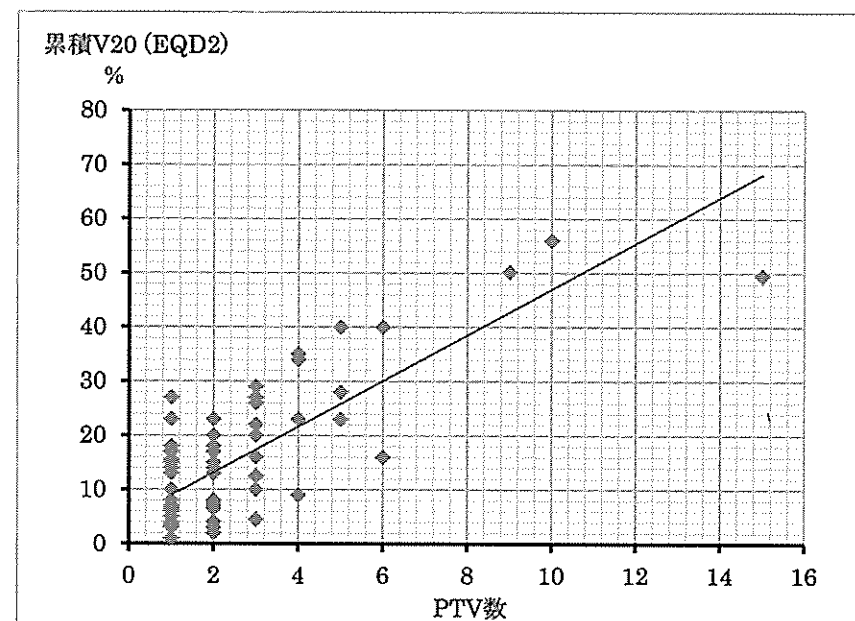


図2. 転移性肺癌に対する体幹部定位放射線治療の計画標的体積 (PTV) 数別累積V20。V20: 20Gy以上照射される肺容積の全肺容積に対する割合。EQD₂: 1回2Gy通常分割照射での生物学的等価線量。

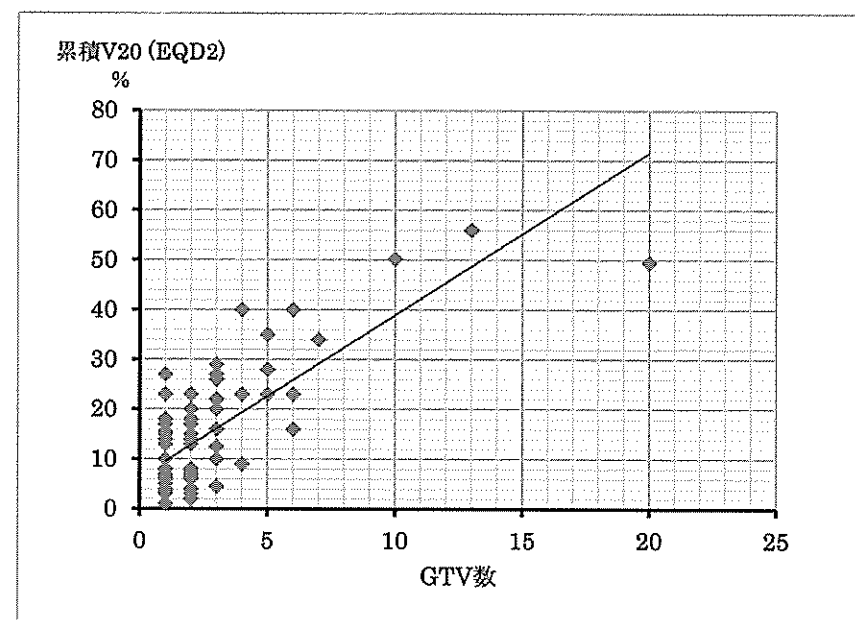


図3. 転移性肺癌に対する体幹部定位放射線治療の肉眼的腫瘍体積 (GTV) 数別累積V20。V20: 20Gy以上照射される肺容積の全肺容積に対する割合。EQD₂: 1回2Gy通常分割照射での生物学的等価線量。

考察

転移性肺癌に対する初回SBRTを受けた87例を対象に、呼吸器有害事象について検討した。本検討過程で、過去に調査した原発性肺癌に対するSBRT例²⁾と転移性肺癌に対するSBRT例の患者背景に明らかな相違のあることが認められた(表4)。転移性肺癌では多発転移例を含むので、症例数に対するPTV件数の割合が大きく異なることは当然のことである。年齢とPS(全身状態)に極端な相違がみられた。すなわち、原発性肺癌でSBRTの適応例は高齢であるとともに、長期喫煙歴による低肺機能(COPD)例が多くみられたことにその原因が求められた²⁾。これが年齢中央値で16.5歳、最高齢で10歳の差につながった。多重癌、循環器疾患と重症合併症の併発頻度にも原発性肺癌例に悪条件が重なっていることが分かった。

肺癌や肝癌では腫瘍の呼吸性移動が通常2 cm程度、頭尾方向で最も大きく横

隔膜直上では最大3~4 cmの場合もある。したがって、種々の呼吸性移動対策がとられる⁶⁾。エアバッグ・システムの応用の利点は4D CT撮像とその解析がより容易に精度よくでき、圧迫固定により腫瘍の呼吸性移動を制限することができることである。2010年10月~2011年10月の間の連続する肺癌SBRT 94例の解析で、腫瘍の呼吸性移動がエアバッグ・システムによって4.8±4.1mmに抑えられることが分かった(図4)⁷⁾。ShioRIS2.0により異なる時間での累積線量分布を求めることができる⁴⁾。今回はEQD₂に置換えたV20の単純加算で累積V20(EQD₂)を求めた。

転移性肺癌に対する積極的な外科切除とこれに代わりうるSBRTを前号で紹介した¹⁾。保険収載されている転移性肺癌のSBRT適応条件は、転移巣が5 cm以下、3個以下、他病巣がない、ことである⁸⁾。

表4. 転移性肺癌と原発性肺癌に対する体幹部定位放射線治療の患者背景

		転移性肺癌	原発性肺癌
症例数(PTV 件数)		87 例(189 件)	102 例(107 件)
期間		2007/04~2011/03	2007/04~2010/08
年齢	中央値	63(34~88)	79.5(55~98)
性別	男:女	51:36	75:27
PS	0:1:2:3	40:44:2:1	46:36:15:9
重複癌	0:1:2:3:4	74:11:2:0:0	54:40:8:3:1
部位	上:中:下:肺門	88:12:89:0	62:8:36:1
低肺機能		4	52
併発循環器疾患		7	32
重症合併症		7	28

PTV: 計画標的体積

PS: 全身状態 (performance status)

3次元治療計画が主流になった肺癌放射線治療における有害事象としての放射線肺臓炎はDVHパラメータで予測がある程度可能になってきた。種々のパラメータの中で、V20が最もよく相関する⁹⁾。非小細胞肺癌の照射単独例ではV20が32%超で重症放射線肺臓炎の発症例が見られ、40%超で高くなり、17例中3例の死亡例が報告された⁹⁾。同時化学放射線療法例ではさらに発症率が高く、31%超で7例中2例に死亡例が報告されている¹⁰⁾。転移性肺癌では第一次治療としての化学療法後の残存・再燃例が多いので、線量制約としてV20で30%とするのが妥当である。

今回の検討で、転移性肺癌のSBRTの有害事象の一つである放射線肺臓炎は、G0 14%、G1 66%、G2 13%、G3 6%、G4 1%であった。現時点では、G3~4は多発転移例における6例(7%)であっ

た。しかし、G2にみられる累積V20が50%以上の3例では今後の経過観察でG3~4に移行する確率が高いと推定される。累積V20とPTV治療数の相関図で示されるように、PTV数6が累積V20の30%に相当する。したがって、エアバッグ・システムによる呼吸性移動の制限条件下で転移性肺癌のSBRTにおける適応に対する安全PTV数は6とされた。これはGTV数で7に相当する。上述のように、現行の保険収載されている転移性肺癌のSBRT適応3条件の一つは、3個以下である。しかし、当院の検討ではエアバッグ・システムによる呼吸性移動の制限条件下で転移性肺癌のSBRTにおける適応に対する安全PTV数は6(GTV数は7に相当)であった。すなわち、累積V20が30%以下であれば、転移腫瘍として7個まで適応が広げられる。

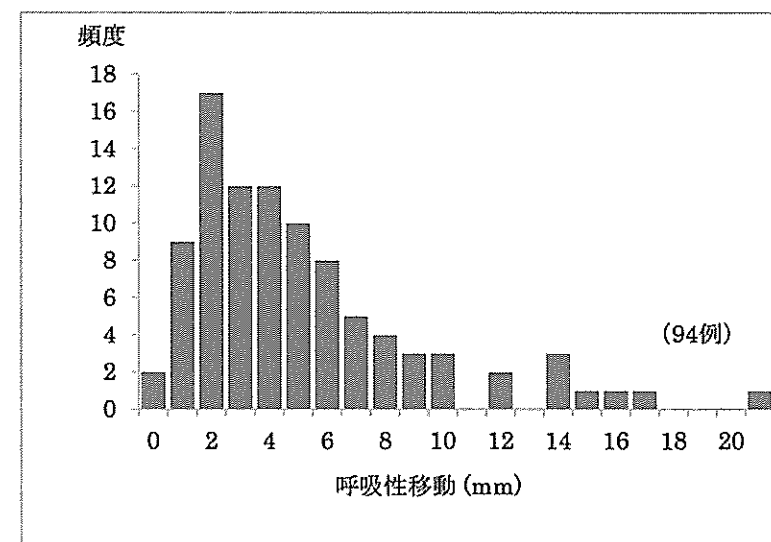


図4. エアバッグ・システムによる肺癌定位体幹部放射線治療例における肺内腫瘍呼吸性移動の抑制。

おわりに

転移性肺癌に対するSBRTによるG3以上の重篤な肺の有害事象は7%と少数であった。エアバッグ・システムによる呼吸性移動の制限条件下で転移性肺癌のSBRTの適応は累積V20が30%以下であれば、転移腫瘍として7個まで適応が広げられる。前回の局所制御率と胸郭領域内転移非増悪率の検討結果も考慮すると、転移性肺癌のSBRTは化学療法後の残存再発病巣に対して有効な局所治療の一選択肢であることが明らかになった。同じ肺腫瘍に対するSBRTであっても、原発性肺癌と転移性肺癌では患者背景に大きな隔たりが見られる。治療計画の際に注意を払う必要がある。

参考文献

- 1) 井上俊彦、呉隆進、塩見浩也：ノバリスを使用した転移性肺癌に対する体幹部定位放射線治療。都島区医師会誌, 113:17-25, 2012.
- 2) 井上俊彦、呉隆進、塩見浩也、正井範尚、三浦英治:変貌する肺癌の放射線治療。都島区医師会誌, 111:10-17, 2011.
- 3) Oh R, Masai N, Shiomi H, et al. : The "Air-bag System" : A novel respiratory monitoring device collaborated with RPM system. Phys Med Biol 78:824-825, 2010.
- 4) 塩見浩也, 他: DICOM-RT Doseを用いた線量分布の重ね合わせ. 第21回日本高精度放射線外部照射研究会(熊本), 2010. 1. 30(口述発表).
- 5) 有害事象共通用語基準v4.0日本語訳 JCOG版(略称: CTCAEv4.0-JCOG) 2011.12.17.(<http://www.jcog.jp/doctor/>

tool/CTCAEv4J_20111217_version.pdf)

6) 大西洋、佐野尚樹：第6章 放射線療法と方法、6-10. 呼吸性移動対策. 大西洋,唐沢久美子,唐沢克之編著,がん・放射線療法2010. 篠原出版新社(東京), pp.507-513, 2010.

7) Miura H, Masai N, Oh R-J, Shiomi H, Sasaki J, Inoue T.: Approach to dose definition of the gross tumor Volume for lung cancer with respiratory tumor motion. J Radiat. Res (accepted).

8) 医科診療報酬点数表(平成24年4月版). 社会保険研究所(東京), p.578, 2012.3.26.

9) Graham MV, et al.: Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 45: 323-329, 1999.

10) Tsujino K, et al.: Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55: 110-115, 2003.4