

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：木部 優一

専攻分野：最新医学研究コース

指導教授：中村 直樹

主論文の題目：

Feasibility of Marker-less Stereotactic Body
Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma

(肝細胞癌に対するマーカー非使用体幹部定位放射線治療
の実行可能性の検討)

共著者：

Atsuya Takeda, Yuichiro Tsurugai, Takahisa Eriguchi,
Yohei Oku, Yuto Kimura, Naoki Nakamura

緒言

体幹部定位放射線治療(SBRT)は肝細胞癌(HCC)に対する有効な局所治療の一つである。HCCにSBRTを実施する際は、標的腫瘍の近くに金属マーカーを留置する、もしくは肝動脈化学塞栓療法(TACE)により標的腫瘍にリポドールを沈着させマーキングすることで標的を設定する事が一般的である。しかし、どちらの方法も合併症や労力、治療開始までの期間延長等が問題となる。大船中央病院では過去の物理データを検証し、HCCに対するマーカー非使用SBRTが可能と判断、実施するようになった。本研究の目的は、HCCに対してマーカー非使用で実施したSBRTの臨床成績を検討することにより、その実行可能性を明らかにすることである。

方法・対象

2005年7月から2018年12月の間に大船中央病院で局所未治療のHCC肝内病変にマーカー非使用SBRT 35-40 Gy/5回を実施された患者を解析対象とした。

放射線治療計画CT撮影ならびに放射線治療は吸引クッションと腹部圧迫による固定下で実施された。臨床的標的体積(CTV)は肉眼的腫瘍体積(GTV)と同じであった。CTVに対する体内標的体積(ITV)マージンは以下のように決定された。2010年以前に大船中央病院でHCC肝内標的病変に対してリピオドールによるマーキング下でSBRTが実施された40人のデータを用いて、横隔膜の呼吸性変動と沈着したリピオドールの呼吸性変動の相関を解析した(未発表データ)。その結果、各患者の横隔膜の各軸方向の呼吸性変動の大きさ(頭尾; CC, 左右; RL, 腹背; AP)を用いた以下の計算式から算出された各方向の数値が、沈着されたリピオドールの各方向の呼吸性変動の95%をカバーするとの結果となり、その数値をITVマージンとして用いた。頭側:

CC/4+2mm、尾側: $CC \times 3/4 + 2\text{mm}$ 、左右: $RL/2 + 1\text{mm}$ 、腹側: $AP/2\text{mm}$ 、背側: $AP/2 + 1\text{mm}$ 。ITVに対する計画標的体積(PTV)マージンは5mm(頭尾方向は6mm)であった。毎回の放射線治療前にはリニアック搭載型コーンビームCTを撮影し、標的腫瘍の周囲の解剖学的構成要素を参照して位置照合を実施した。

主要評価項目は3年累積局所進行割合とした(再発のない死亡を競合リスクとしたcumulative incidence法)。3年累積局所進行割合の95%信頼区間の上限が7.0%未満であった場合に、局所制御が良好であり、マーカー非使用SBRTが実行可能であると判断する事とした。この7.0%の閾値は、過去に大船中央病院でリピオドールによるマーキング下でSBRTが実施されたHCC患者の3年累積局所進行割合の点推定値が5.0%であったことに加え、マーカー非使用SBRTの非侵襲性やマーキングに必要な労力の省略等のメリットを考慮して決定された。局所

進行は modified RECIST で評価された。

なお本研究は、大船中央病院医学系研究倫理審査委員会（2020-006号）の承認を得たものである。

結果

180人が解析対象となった。観察期間中央値は32.3ヶ月（0.3-104ヶ月）であった。

局所再発を7人で認め、3年累積局所進行割合は3.0%（95%CI、1.1-6.5%）であり、同割合の95%信頼区間の上限は7.0%未満であった。3年全生存割合は71.6%（95%信頼区間、63.5-78.2%）であった。

急性血液毒性として grade 3 の低アルブミン血症と血小板減少がそれぞれ1人（0.6%）と5人（2.9%）に認められた。SBRTによる治療関連死は認められなかった。

84%（152/180）の患者においてSBRTは放射線治療計画CT撮影後、7日以内に開始された。

考察

本研究では、HCCに対するマーカー非使用SBRTが閾値を満たす良好な局所制御を達成した。本研究はHCCに対するマーカー非使用SBRTの臨床成績を初めて報告した研究である。

本研究におけるマーカー非使用SBRTの良好な局所制御は、その実行可能性を示唆している。本研究ではマーカー非使用SBRTは、横隔膜の呼吸性変動から算出されたITVマージンを用い、標的腫瘍の呼吸性移動対策として腹部圧迫を実施し、毎回の照射前にはコーンビームCTを撮影して照合を行う事で実施され、良好な局所制御を達成した。この事からマーカー非使用SBRTは適切なマージン設定と固定、照合下に実現可能であると考えられる。

マーカー非使用 SBRT は HCC に対する SBRT の準備期間を短縮し、治療成績を改善する可能性がある。HCC の診断から局所治療開始までの期間延長が臨床成績を悪化させる事が複数の報告で示唆されている。HCC に対する SBRT 実施時の金属マーカー留置、または TACE によるリポドール沈着によるマーキングはいずれも一般的に入院下で実施され、日数がかかる。本研究で実施されたマーカー非使用 SBRT では、マーキングに必要な日数が省略され、84% の患者で SBRT は放射線治療計画 CT 撮影後 7 日以内に開始された。したがってマーカー非使用 SBRT により治療開始までの期間を短縮し、腫瘍の増殖を最小限にする事で治療成績が改善される可能性がある。

結論

本研究では、HCC に対するマーカー非使用 SBRT により閾値を満たす良好な局所制御が達成された。この結果から、適切なマージン設定と固定、照合下でのマーカー非使用 SBRT は、局所制御を損なわず、マーキングによって引き起こされる合併症を回避し、迅速に開始可能な治療方法として実行可能であることが示唆された。