

氏 名	VU HONG NAM
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医工農博4甲 第46号
学 位 授 与 年 月 日	令和4年3月18日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
専 攻 名	医学専攻
学 位 論 文 題 名	Tumor volume shrinkage during stereotactic body radiotherapy is related to better prognoses in patients with stage I non-small-cell lung cancer (I期非小細胞肺癌患者における体幹部定位照射中の腫瘍の縮小は良好な予後と関連する)
論 文 審 査 委 員	委員長 教授 桐戸 敬太 委 員 准教授 松原 寛知 委 員 講 師 松岡 伴和

学位論文内容の要旨

Objectives: The tumor volumetric change during treatment may reflect biological sensitivity and could be used as a predictive factor for patients' prognoses. The purpose of the study was to investigate the association between tumor volume changes during stereotactic body radiation therapy (SBRT) and prognoses in stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Materials and methods:

- *Patients and study design:* Patients diagnosed stage I non-small cell lung cancer, treated by SBRT from January 2006 to December 2008, were retrospectively reviewed. Eligibility criteria of the study were as follows: (1) histologically confirmed primary NSCLC; (2) T1N0M0 or T2N0M0 disease (3) greatest tumor dimension ≤ 5 cm; (4) World Health Organization performance status (PS) ≤ 2 ; (5) no prior chest radiotherapy for the NSCLC.
- *Treatment Methods:* SBRT was performed with a total dose of 48.0–50.5 Gy in 4–5 fractions. The tumor's volumes were calculated with a treatment planning system (MIM 6.6.8 Image

analysis soft-wear) and compared between the simulation CT and the CT taken at the last treatment session using CT-on rail system.

- *Contouring Protocol:* Target delineation (GTV) was performed by the attending physician using MIM 6.6.8 treatment planning system with a standard CT lung window.
- *Tumor volume change (%)* = $(\text{Volume}_{\text{last day}} - \text{Volume}_{\text{simulation day}}) / \text{Volume}_{\text{simulation day}}$
- *Statistical analysis:* Kaplan-Meier with the log-rank test to compare the curves of Overall Survival (OS), Local Control (LC), Lymph-Node metastasis (LN), and Distant Metastatic (DM). Cox proportional hazards model for multivariate analysis.

Results: A total of 98 patients with a mean age of 78.6 years were enrolled in the study. The T-stage was T1a in 42%, T1b in 32%, and T2a in 26% of the cases.

- *Tumor volume change during SBRT period:* The gross tumor volume (GTV) shrank and increased $\geq 10\%$ in 23 (23.5%) and 36 (36.7%) of the cases, respectively.
- *Clinical outcomes:* Median follow-up was 74 months (0.1-119 months). Five-year estimated outcomes were overall survival, 57.9% (95% CI, 56.1% - 73.2%); local control, 77.2% (95% CI, 58.6%-85.2%).
- *Correlation between volume tumor changes and clinical outcomes:* The 5-year local control and overall survival rates in the group of tumor shrinkage more than 10% were significantly higher than those in the group of tumor shrinkage less than 10%, e. g 94.7% vs 70.8%; 85.4% vs 47.6% respectively with the p-value < 0.05 in all the categories.
- *Univariate and multivariate analyses for OS and local control:* Medical operability and tumor volume change significantly ($P < 0.05$) relative to OS, whereas tumor volume, tumor volume change, and BED are related to local control in univariate analysis. However, in multivariate analysis, medical operability, and tumor volume change significantly relative to OS, while only tumor volume changes are related to local control.

Discussion: The tumor shrinkage rapidly during short course of SBRT could be explained by the tumor sensitivity to radiation, especially due to tumor cell apoptosis. There is evidence that cohort of patients with adenocarcinoma subtype of NSCLC and tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) has better prognoses over other cohorts of NSCLC. These cells are radiosensitive and easily undergo apoptosis. Therefore, loss of tumor cells and lymphocytes could induce the decrease of tumor volume during SBRT period. Besides, the cut-off value of 10% was chosen based on many articles relating tumor change with SBRT treatment, and it could be simple in clinical application. Furthermore, tumor enlarged more than 10% during treatment due to edema could lead insufficient of GTV dose coverage and result in worse outcomes. In contrary, tumor remarkably decreased in size may receive better dose coverage and get higher rates of OS and Local control.

Conclusions: Half of cases have the change of tumor volume at least 10% during SBRT period. Tumor's shrinkage more than 10% during SBRT period may have better prognosis (Overall survival, Local Control) in early-stage NSCLC patients.

論文審査結果の要旨

1. 学位論文研究テーマの学術的意義

本研究では、stage I の非小細胞肺癌 (NSCLC; non-small-cell lung Cancer) に対して、体幹部定位照射 (SBRT; Stereotactic body radiation therapy) を行い、治療前後の腫瘍系の変化について CT を基に計測し、この変化が臨床的パラメーターや予後とどのように関連しているかについて解析がなされている。98 症例が登録され、治療前後での腫瘍量の変化に基づいて、10%以上の縮小を認めた群 (Group A; 23 例、23.5%) および縮小が 10%未満もしくは増大した群 (Group B; 75 例、76.5%) に群分けがなされ解析が進められた。その結果、Group B では、Group A と比較し biological effective dose (BED) が優位に高い ($P=0.003$) ことが分かった。臨床経過への影響については、全生存率 (OS; Overall survival) および 5 年間の局所コントロール率を指標として解析が行われている。5 年時

点での OS は、Group A で 85.4% に対して Group B では 47.6% であった。局所コントロール率は、Group A では、70.8% であるのに対して、Group B では 70.8% であった。Log-rank テストにより、有意に A 群がまさることも確認されている。多変量解析においても腫瘍系の変化は、OS に優位に影響することが確認された。一方、局所コントロールとの統計的な関連性は確認できなかった。

2. 学位論文及び研究の争点, 問題点, 疑問点, 新しい視点等

先行研究では、NSCLC に対する放射線治療後の局所コントロールや予後と関連する因子として、腫瘍系、放射線治療の does あるいは腫瘍の SUV (standard uptake value) などが報告されている。これに対して、本研究では、新たな予後予測の指標として治療前後での腫瘍系変化が有効であることを明らかにした。腫瘍系変化は、CT を用いて評価可能なパラメーターであり、実臨床への還元という視点からも意義は大きいと判断できる。一方、ground glass opacity など肺癌の画像のタイプによっては、CT での大きさの変化の測定が困難な場合も想定される。今回の研究では、このような症例は含まれておらず、このような症例に対しても有効な方法を探ることも重要と考えられた。

3. 実験及びデータの信頼性

本研究は、単施設で行われた後ろ向きの臨床研究であるが、98 例と比較的多くの症例が登録されている。CT 画像を用いての腫瘍量の計測には、自動化されたプログラムが用いられており、データの正確性は高いと評価できる。統計解析の方法およびその結果の解釈についても、適切に行われていると判断された。また、計測上の誤差の可能性や、後ろ向き研究でありいくつかのデータの欠落があることなどの研究の限界点および課題についても、論文の中で適切に議論がなされており、評価できる。

4. 学位論文の改善点

論文そのものは、すでに peer review journal (Journal of Radiation Research) にも掲

載されており、改善点の追加はないと判断した。本論文の中でも議論されていることであるが、本研究で得られた治験が臨床的に意義があるかについては、前向きを検証試験を行うことが望ましいと考えられた。