

〈原著論文〉

当院における胃粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫に対する放射線治療成績，ならびに放射線性肝障害と腎症のリスク因子の検討

釋舍 竜司¹⁾，渡邊 謙太¹⁾，池田 尚生¹⁾，河田 裕二郎¹⁾，神谷 伸彦¹⁾
清水 里紗²⁾，林 貴史¹⁾，松本 啓志³⁾，勝井 邦彰¹⁾

1) 川崎医科大学放射線腫瘍学,

2) 同 血液内科学,

3) 同 消化器内科学

抄録 目的：胃粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫 (extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue : MALT リンパ腫) の放射線治療成績の算出と，急性期肝障害例や晩期腎症例の線量評価とリスク因子の探索。

材料方法：2014-2021年に三次元原体放射線治療を受けた16例の腎疾患のないLugano分類I-II期の胃MALTリンパ腫を後方視的に検討した。成績は，3年全生存率と無病生存率で評価し，肝障害の評価はalanine aminotransferase (ALT) 値，aspartate aminotransferase (AST) 値をCommon Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0を用い，腎症はestimated glomerular filtration rate (eGFR) 値を用い，Kidney Disease Improving Global OutcomesのChronic Kidney Disease (CKD) 分類で評価した。また，計画標的体積，肝，腎や各重複部の線量分布，線量体積ヒストグラムより平均照射線量や最大照射線量を肝障害，腎症の有無の群にわけ検討し，さらに，年齢，性別などの患者因子と，総線量や照射門数などの治療因子を用いて，リスク因子を統計学的に解析した。

結果：観察期間中央値は46.5ヵ月。3年全生存率，無再発生存率は100%。治療後1ヵ月でGrade2のALTとAST値上昇を1例で認め，5-10 Gyの低線量が肝の広範に照射されていた。また，CKD分類Grade3a以上の4例では，多変量解析で年齢が有意な変数であった。

考察：急性期肝障害例は，低線量域が誘因と考えられ，また晩期腎症では，治療時の年齢がリスク因子であった。

doi:10.11482/KMJ-J202450043 (令和6年5月31日受理)

キーワード：胃MALTリンパ腫，放射線治療，放射線性肝障害，放射線性腎症，リスク因子

はじめに

胃粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫 (extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue : MALT リンパ腫) では，70~90%で*Helicobacter pylori* (*H.pylori*)

の感染が認められ，感染例には除菌治療が推奨され，約60~80%が除菌治療により治癒と言われている¹⁻³⁾。しかし，除菌に失敗した症例や*H.pylori*陰性症例では，限局期であれば根治的放射線治療が推奨されている⁴⁻⁶⁾。

別刷請求先

釋舍 竜司

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学放射線腫瘍学

電話：086 (462) 1111

ファックス：086 (462) 1199

Eメール：tokiya@med.kawasaki-m.ac.jp

胃 MALT リンパ腫の放射線治療について、International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) から2020年に Involved Site Radiation Therapy についてのガイドラインが発表されている⁷⁾。その照射範囲は、腫瘍が一部に局限しているように見えても胃全体に浸潤している可能性があることより、臨床標的体積 (Clinical Target Volume: CTV) は胃全体とし、計画標的体積 (Planning Target Volume: PTV) は、胃の動きを加味して、CTV にさらに10 mm 程度のマージンをとることが推奨され、また、胃周囲のリンパ節腫大が認められる症例ではさらにリンパ節を CTV に含めるとされている⁴⁾。このように胃全体への放射線治療は、治療時の蠕動、内容物による胃の伸縮や呼吸性移動を考慮して再現性を毎回担保するために、体積変化を見越した大きな PTV を設定する必要がある。そのため、放射線治療計画立案の際には、胃に複雑に隣接する肝、腎や小腸などのリスク臓器 (organs at risk: OAR) と標的臓器である胃との線量分布のバランスが重要となり、OAR への毒性を軽減する一方で、標的臓器への腫瘍抑制につながる最適な線量の処方しなければならないパラドクスがある。強度変調放射線治療や画像誘導放射線治療の際の On board imager を用いたセットアップが常時行えるようになった今でも、胃と OAR の線量分布を最適に保つため、胃の体積が最小となることが予想される起床後、絶食の状態で位置決め CT や照射行うことが、胃 MALT リンパ腫の一般的な治療スタイルである。しかし、最近、リニアックの稼働スケジュール、働き方改革や病棟業務の煩雑化に伴い、この治療スタイルを維持することが困難になりつつある。また、推奨される根治線量についても、総線量30~36 Gy/20~24回とする報告が多く認められていたが⁴⁻⁸⁾、近年、胃 MALT リンパ腫は稀な疾患ではあるものの症例の蓄積の増加とその臨床経過の解析により良好な治療効果が得られることが報告⁹⁾され、放射線治療後の長期生存例への晩期有害事象が患者の QOL を低下させてしまう可能性が懸念され、前述の画像

誘導法などの外部照射方法の高精度化により、胃 MALT リンパ腫に対する外部照射の総線量を減じる報告^{10,11)}もあり、ますます OAR への毒性を軽減しつつ、正確に PTV へ胃 MALT リンパ腫を制御しうる最適な線量の処方求められている。

そこで今回、我々は当院における根治的な三次元原体放射線治療を受けた胃 MALT リンパ腫患者の治療成績を明らかにするとともに、放射線治療の際の重要な OAR である肝と腎の線量を評価し、さらに年齢、性別、血液検査データなどの患者因子と、線量、照射門数、照射法などの治療因子を統計学的に検討し、急性期肝障害と晩期腎症のリスク因子を特定することを試みた。この試みにより、胃 MALT リンパ腫の放射線治療の際に肝と腎への線量制約を順守し、さらにリスク因子にも配慮しつつ胃への線量集中性をさらに高めることで、来るべき高精度放射線治療機を用いた低線量での胃 MALT リンパ腫への放射線治療の時代に備えることにした。

対象ならびに方法

1. 対象

対象は2014年11月から2021年11月までの間に、川崎医科大学附属病院で放射線治療を施行した腎疾患の既往のない Lugano 分類¹²⁾ I - II 期の胃 MALT リンパ腫を後方視的に検討した。治療効果判定は、放射線治療後の3~6ヵ月以内に、以後は6ヵ月~1年毎に上部内視鏡検査での肉眼所見と胃生検の病理組織診断結果を用いて胃 MALT リンパ腫の再発の有無を判定し、3年の全生存率と無病生存率を算出した。通常の臨床検査診断や経過観察の際に使用した血液生化学検査結果を用い、放射線治療直前1ヵ月以内 (コントロール)、治療終了1ヵ月以内 (急性期)、治療終了6ヵ月以上 (晩期) のタイミングで以下を診療録より抽出した。急性期肝障害の評価には alanine aminotransferase: ALT 値, aspartate aminotransferase: AST 値を、有害事象共通用語基準 version 5.0日本語

訳 JCOG 版 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAC v5.0-JCOG) を用い分類し¹³⁾, 晩期腎症の評価には estimated glomerular filtration rate : eGFR 値を用い, Kidney Disease Improving Global Outcomes の Chronic Kidney Disease : CKD 分類¹⁴⁾ で分類し, それぞれ急性期肝障害例と晩期腎症例の PTV, 肝, 腎への線量分布や線量体積ヒストグラムを用いて評価した. また, 患者因子 (年齢, 性別, Karnofsky Performance Status : KPS¹⁵⁾, Charlson comorbidity index : CCI¹⁶⁾, age-adjusted CCI¹⁷⁾, 生存期間, 全身化学療法の有無, 線量, 分割数, 照射門数, 照射前 ALT 値, 照射前 AST 値, 照射直後 ALT 値, 照射直後 AST 値, 照射半年後 ALT 値, 照射半年後 AST 値, 照射前 eGFR 値, 照射直後 eGFR 値, 照射 1 年後 eGFR 値, CKD 分類) や, 治療因子 [肝の体積, 肝の平均照射線量, 肝の最高照射線量, 肝に 5-45 Gy が照射された体積の割合 (V_{5-45}), 肝門部の平均照射, 肝から PTV との重なりを引いた部分の体積と平均線量, 肝から PTV との重なりを引いた部分の最高線量とさらに V_{5-45} , 肝と PTV との重なる部分の体積と平均線量, 肝と PTV との重なる部分の最高線量, 両腎の体積, 両腎の平均照射線量と最高照射線量, 左腎の体積, 左腎の平均照射線量と最高照射線量, 両腎から PTV との重なりをひいた部分の体積と平均線量, 両腎から PTV との重なりをひいた部分の最高線量とさらに 5-45 Gy 以上の照射を受ける

体積の V_{5-45} , 左腎と PTV との重なる部分をひいた体積, 平均線量, 最高線量と V_{5-45} を用い, それぞれ急性期肝障害と晩期腎症に関連するリスク因子を統計学的に解析した.

2. 位置決め・照射方法

治療計画の画像取得には, 胃の呼吸性移動, 蠕動運動や食物残渣による拡張を十分に配慮し, 平均的な体内標的体積 (Internal Target Volume : ITV) を決定する目的で自由呼吸下に 2 - 3 日間, 6 時間以上絶食して位置決め CT 撮影を行い, 平均的な胃の ITV を患者ごとに決定した. また, 当院では胃 MALT リンパ腫は多中心性発生すると考えており肉眼的腫瘍体積は決定せず, 胃全体 (食道吻門接合部 ~ 十二指腸球部) を CTV とした. 胃周囲リンパ節が腫大した症例はなかったため, 胃周囲リンパ節は含めなかった. PTV は, ITV に毎日の治療時における患者の位置再現誤差を各方向に三次元に 5 ~ 10 mm を加えて設定した. 毎回の照射位置の照合は, 椎体を目安にリニアックグラフィードで行い, 照射は自由呼吸下で行った. 蠕動や食物残渣による胃の拡張を少なくする目的で, 治療計画ならびに治療の際には前日の午後 9 時以降は絶食とし, 治療は午前 9 - 10 時までに行うことを原則とした. エックス線照射には PRIMUS-MD2 (キャノンメディカル システムズ社製) を用い, 治療計画は三次元治療計画システム (放射線治療計画プログラム XiO : エ

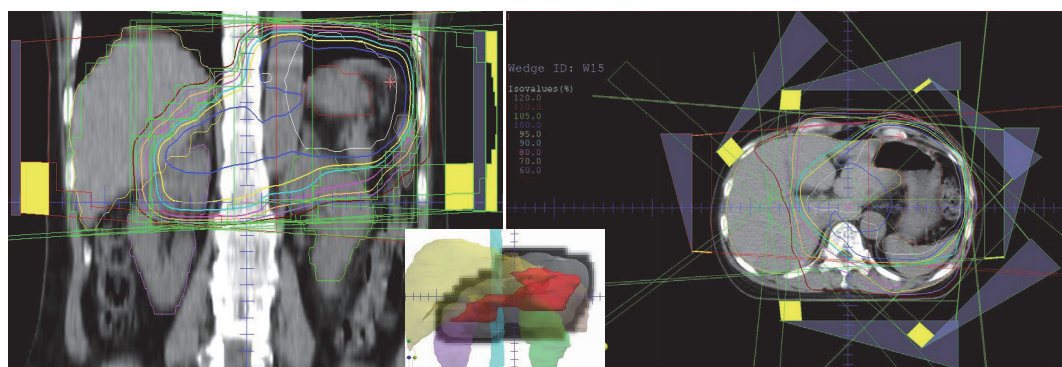


図 1 当院で行われた胃 MALT リンパ腫の照射野 (左: 冠状断像, 中: 三次元再構成処理画像, 右: 軸状断像), Wedge 15°, 7 門照射

レクタ株式会社)を用いて行い、照射法は多門の三次元原体照射、6と10 MVの高エネルギーX線を用い、PTV中心に対し線量(30.6 Gy/17 fr: 8人, 30 Gy/15 fr: 7人, 40 Gy/20 fr: 1)を処方した。図1に、当院で行われた胃MALTリンパ腫の照射野の一例を提示する。研究期間中は、Cone beam CTを用いるなどした画像誘導放射線治療が行えておらず、全胃がPTV内にあることを毎回照射前に確認することができなかつたため、患者に医療被ばくの得失説明した上で、照射期間中に位置決めCTを2-3回撮影し、初回の体表マーキングと胃の相対関係のずれが許容範囲であることを確認した。

3. 解析方法

経過観察期間は放射線治療完遂日から算出し、予後調査は2022年12月31日の時点で行った。放射線性肝障害の発生時期を明らかにすべく、放射線治療開始前と照射終了1ヵ月以内のALT値とAST値をCTCAC v5.0-JCOGのグレード2以上の障害を有する症例につき、患者因子と治療因子の単変量のロジスティック回帰分析を行い、相関が強く認められた項目についてはリスク因子として、さらに多変量解析のロジスティック回帰解析を行った。また、放射線腎症

の発生と腎への照射の因果関係を明らかにすべく、放射線治療開始前と照射終了6ヵ月以後のeGFR値を、CKD分類を用いてグレード3a以上の障害を有する症例につき、各項目と単変量のロジスティック回帰分析を行い、相関が強く認められた項目についてはリスク因子として、さらに多変量解析のロジスティック回帰解析を行った。解析に用いたソフトは、SPSS statistics ver. 22.0 (IBM Japan, Ltd., Tokyo, Japan)。

結果

胃MALTリンパ腫16例(男性11例, 女性5例)で、平均年齢は54.7歳(中央値51歳, 範囲: 43-78歳)であった。H.pylori感染は7例に認められ、除菌抵抗性例であった。また、非H.pylori感染例は9例に認められた。初発時、Lugano分類によるステージIが14例(うち2例は全身化学療法後の再発例)、ステージIIは2例に認められた。患者情報を表1, 2に示す。

1. 治療成績と生存率

観察期間中央値は46.5ヵ月、観察期間の最長は83ヵ月であった。観察期間中、全例が現在も生存中であり、3年の全生存率と無再発生存率は100%であった。

表1 症例一覧

患者番号	年齢/性別	KPS	CCI	aCCI	病期	全身化学療法の有無	照射法(門)	線量 Gy/分割数	生存期間	前ALT (U/L)	前AST (U/L)	直後ALT (U/L)	直後AST (U/L)	6ヵ月後ALT (U/L)	6ヵ月後AST (U/L)	前eGFR (mL/分/1.73m ²)	照射後eGFR (mL/分/1.73m ²)	最終eGFR (mL/分/1.73m ²)
No.1	70代/M	80	2	6	Lugano I	無	3DCRT(4)	30/15	4y1m	18	18	14	14	21	20	57.7	59.5	44.1
No.2	50代/M	100	2	4	Lugano I	無	3DCRT(6)	30.6/17	2y1m	-	-	30	21	46	28	-	75	73.2
No.3	50代/M	100	2	4	Lugano II	有	3DCRT(6)	30/15	5y8m	28	27	58	35	28	24	81.2	92.7	65.8
No.4	50代/M	100	2	4	Lugano I	無	3DCRT(6)	30.6/17	4y0m	23	21	65	45	26	26	82.2	68.6	69.9
No.5	70代/F	90	4	8	Lugano II	有	3DCRT(4)	40/20	3y7m	17	18	25	40	31	41	65.9	47.9	45.1
No.6	50代/F	100	2	2	Lugano I	無	3DCRT(7)	30/15	6y7m	19	26	165	110	32	32	123.2	90.4	67.7
No.7	40代/M	100	2	3	r-Lugano I	有	3DCRT(6)	30.6/17	6y6m	27	22	37	28	35	24	94.6	97	67.6
No.8	40代/F	100	2	3	Lugano I	無	3DCRT(6)	30/15	6y2m	19	18	58	38	24	22	101.8	110.5	88.5
No.9	40代/M	100	2	3	Lugano I	無	3DCRT(6)	30/15	4y0m	21	19	52	34	27	22	99.9	98.6	81
No.10	40代/M	100	2	3	Lugano I	無	3DCRT(5)	30/15	5y9m	16	35	47	41	29	42	72.2	77.2	72.6
No.11	40代/F	100	2	3	Lugano I	無	3DCRT(6)	30.6/17	2y2m	33	19	58	34	39	26	76.1	76.9	73.9
No.12	60代/M	80	5	8	Lugano I	無	3DCRT(6)	30.6/17	3y9m	40	33	13	15	21	20	80.6	70.2	60.2
No.13	50代/M	100	2	4	Lugano I	無	3DCRT(6)	30.6/17	4y3m	15	17	11	41	44	31	61.8	64.7	55.7
No.14	40代/M	100	2	3	Lugano I	無	3DCRT(6)	30/15	6y11m	33	21	42	29	48	29	73.9	83.2	64.6
No.15	70代/F	90	2	6	r-Lugano I	有	3DCRT(4)	30.6/17	1y1m	10	15	30	32	24	17	63.6	60.4	55.8
No.16	60代/M	100	2	5	Lugano I	無	3DCRT(4)	30.6/17	1y2m	19	28	11	21	-	-	76.8	-	79.5

M: 男性, F: 女性, KPS: Karnofsky Performance Status, CCI: Charlson Comorbidity Index, aCCI: age adjusted Charlson Comorbidity Index, r: recurrence, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, estimated glomerular filtration rate, -: 未測定

表2 患者背景と治療法

対象の患者数	16
性別 (人)	男: 11 女: 5
平均年齢 (範囲, 中央値)	54.7 (43~78, 51)
KPS スコア (人)	100: 12 90: 2 80: 2
Lugano 分類 (人)	ステージ I: 14 ステージ II: 2
<i>Helicobacter pylori</i> (人)	陰性: 9 除菌抵抗性で陽性: 7
CCI スコア (人)	0: 0 1~2: 14 3~4: 1 ≥5: 1
aCCI スコア (人)	0: 0 1~2: 0 3~4: 11 ≥5: 5
全身化学療法の有無 (人)	有り: 4 ※内再発2例 無し: 12
照射法	三次元原体照射: 全例
固定門数 (門)	4: 4 5: 1 6以上: 11
総線量 / 分割数 (人)	30.6 Gy/17回: 8 30 Gy/15回: 7 40 Gy/20回: 1

KPS: Karnofsky Performance Status,
CCI: Charlson Comorbidity Index,
aCCI: age adjusted Charlson Comorbidity Index

2. 有害事象

照射直後に, ALT 値と AST 値の上昇が10例で認められた. ALT 値と AST 値の両者の上昇が7例 (初発例: 6, 再発例: 1) あり, そのうち1例 (症例番号 No. 6: 表1) はグレード2の急性期肝障害例と診断した. いずれも放射線治療後6ヵ月には改善傾向を示した. 腎については, 急性腎症に相当する症例は治療後にはなく, CKDの重症度分類でGFR区分のG3a期に相当し, 3ヵ月以上継続する晩期腎症が4例 (初発例: 3, 再発例: 1) で認められた. 放射線肺炎を含め, その他のグレード2以上の有害事象は認められなかった. また, 二次がんの発症も経過観察期間中に認められなかった.

3. 放射線急性期肝障害例の発症要因に関する解析

表3aに, 照射直後にALT値とAST値がCTCAEバージョン5.0のグレード1以上の肝障

害を呈した症例に対するロジスティックス回帰分析の結果を示す. 単変量解析で有意な変数が認められなかったため, 多変量解析は施行しなかった. また, ALT値単独でCTCAEバージョン5.0のグレード1の肝障害を呈した症例に対するロジスティックス回帰分析を施行したが, 同様に単変量解析で有意な変数が認められなかったため, 多変量解析は施行していない (表3b). 肝からPTVとの重なりをひいた部分に, 5~45 Gyが照射された体積の割合を, 肝障害を発症した群と非発症群に分けて, 図2aに示した. グレード1以上の肝障害を発症した7例は, 5-10 Gyの低線量域が肝の体積の多くを占めていたが, 統計学的には有意な結果は得られなかった. また, 肝障害発症群と非発症群に分け, 各症例の肝とPTVが重なった領域の体積と平均線量の関係を散布図に示した (図2b).

4. 腎臓の照射線量に関する解析

胃 MALT リンパ腫の放射線治療の OAR で最も問題となる腎への照射線量について解析したところ, PTV 内に含まれる左側腎臓の体積は 0~218.1 cc の範囲にあり, 平均体積ならびに標準偏差は, 23.89 (S.D.=58.16) cc であり, 各値にばらつきが多い傾向であった. PTV に含まれる左腎の体積と PTV の間には, 相関関係 ($r = -0.05$) は認められなかった. 表4に, 照射終了6ヵ月以後のeGFR値を, CKD分類を用いて分類し, さらにグレード3a以上の症例につき, 各項目と単変量のロジスティック回帰分析を行った結果を示す. 年齢 (OR:1.246, 95%CI:1.009-1.537, P-value:0.041), aCCI (OR:8.049, 95%CI:1.152-56.261, P-value:0.036) と照射門数 (OR:0.189, 95%CI:0.041-0.878, P-value:0.033) に相関が強く認められた. これらの項目についてはリスク因子として, さらに多変量解析のロジスティック回帰解析を行った結果も同表に示す. 結果, 年齢 (OR:1.246, 95%CI:1.009-1.537, P-value:0.041) のみが有意な変数であった. 腎症の発症率と門数, 年齢の関係を表すグラフを図3a, bに示す. 腎症を

表3a 照射直後に ALT 値と AST 値が CTCAE バージョン 5.0 のグレード 1 以上の肝障害を呈した症例に対するロジスティックス回帰分析の結果.

	単変量			P-value
	OR	95% CI		
年齢	0.865	0.722 , 1.036		0.114
性別_M (vs. F)	n.c.			
KPS	n.c.			
CCI	n.c.			
aCCI	0.291	0.060 , 1.410		0.125
全身化学療法_有 (vs. 無)	0.833	0.041 , 16.994		0.906
照射門数	3.317	0.530 , 20.746		0.200
線量	0.068	0.001 , 3.494		0.181
分割数	0.909	0.437 , 1.888		0.797
生存期間_年	1.286	0.691 , 2.395		0.427
前 ALT (U/L)	0.910	0.765 , 1.083		0.287
前 AST (U/L)	0.974	0.794 , 1.195		0.801
直後 ALT	n.c.			
直後 AST	n.c.			
1/2年後 ALT	0.934	0.812 , 1.076		0.347
1/2年後 AST	1.139	0.870 , 1.491		0.345
全肝 (cc)	1.003	0.998 , 1.009		0.245
全肝 men (Gy)	1.178	0.738 , 1.881		0.493
全肝 max (Gy)	0.329	0.059 , 1.829		0.204
肝門部 men (Gy)	1.045	0.838 , 1.304		0.695
肝-PTV (cc)	1.003	0.997 , 1.008		0.298
肝-PTVmen (Gy)	1.183	0.724 , 1.934		0.502
肝-PTVmax (Gy)	0.533	0.139 , 2.050		0.360
肝と PTV 重 (cc)	0.997	0.971 , 1.024		0.838
肝と PTV 重 Mean (Gy)	0.445	0.071 , 2.800		0.389
肝と PTV 重 Max (Gy)	0.370	0.068 , 2.004		0.249
全肝 V5	1.062	0.964 , 1.171		0.225
肝-PTV V5	1.058	0.966 , 1.159		0.226
肝 V10	1.009	0.944 , 1.078		0.793
肝-PTV V10	1.008	0.946 , 1.074		0.802
肝 V15	0.991	0.907 , 1.083		0.846
肝-PTV V15	0.986	0.901 , 1.078		0.751
肝 V20	1.049	0.902 , 1.219		0.535
肝-PTV V20	1.054	0.864 , 1.287		0.602
肝 V25	1.075	0.888 , 1.302		0.456
肝-PTV V25	1.175	0.887 , 1.559		0.261
肝 V30	0.903	0.725 , 1.125		0.362
肝-PTV V30	0.796	0.538 , 1.177		0.253
肝 V35	-			
肝-PTV V35	-			
肝 V40	-			
肝-PTV V40	-			
肝 V45	-			
肝-PTV V45	-			
前 eGFR	1.074	0.965 , 1.196		0.192
途中 eGFR	1.064	0.964 , 1.175		0.217
最終 eGFR	1.126	0.950 , 1.334		0.170

M : 男性, F : 女性, KPS: Karnofsky Performance Status, CCI: Charlson Comorbidity Index, aCCI: age adjusted Charlson Comorbidity Index, ALT: aspartate aminotransferase, AST: alanine aminotransferase, PTV: Planning Target Volume, Vx: percentage of irradiated volume receiving X Gy or higher (各リスク臓器全体のうち xx Gy 以上の照射を受ける体積の割合), eGFR: estimated glomerular filtrationrate, OR: オッズ比; 95% CI, 95% 信頼区間; n.c.: 計算不能; n.e., 非採用

表3b ALT 値が単独で, CTCAE バージョン 5.0 のグレード 1 の肝障害を呈した症例に対するロジスティックス回帰分析の結果.

	単変量			P-value
	OR	95% CI		
年齢	1.097	0.943 , 1.275		0.231
性別_M	n.c.			
KPS	1.000	0.844 , 1.185		1.000
CCI	1.153	0.326 , 4.082		0.826
aCCI	2.418	0.531 , 11.008		0.254
全身化学療法_有	10.000	0.399 , 250.419		0.161
照射門数	0.500	0.115 , 2.175		0.355
線量	n.c.			
分割数	2.724	0.529 , 14.018		0.231
生存期間_年	0.730	0.331 , 1.611		0.436
前 ALT (U/L)	n.c.			
前 AST (U/L)	n.c.			
直後 ALT	0.980	0.863 , 1.112		0.753
直後 AST	n.c.			
1/2年後 ALT	0.989	0.863 , 1.134		0.876
1/2年後 AST	1.118	0.892 , 1.402		0.334
全肝 (cc)	0.993	0.982 , 1.004		0.235
全肝 men (Gy)	10.696	0.266 , 430.192		0.209
全肝 max (Gy)	1.560	0.564 , 4.314		0.392
肝門部 men (Gy)	0.921	0.778 , 1.090		0.338
肝-PTV (cc)	0.993	0.982 , 1.004		0.224
肝-PTVmen (Gy)	2.270	0.657 , 7.840		0.195
肝-PTVmax (Gy)	1.731	0.448 , 6.691		0.426
肝と PTV 重 (cc)	1.004	0.960 , 1.049		0.874
肝と PTV 重 Mean (Gy)	1.938	0.562 , 6.689		0.295
肝と PTV 重 Max (Gy)	1.555	0.551 , 4.383		0.404
全肝 V5	1.074	0.943 , 1.222		0.282
肝-PTV V5	1.040	0.936 , 1.154		0.467
肝 V10	1.090	0.963 , 1.235		0.174
肝-PTV V10	1.077	0.967 , 1.198		0.177
肝 V15	1.067	0.959 , 1.187		0.236
肝-PTV V15	1.060	0.960 , 1.171		0.250
肝 V20	1.411	0.866 , 2.297		0.167
肝-PTV V20	2.444	0.703 , 8.500		0.160
肝 V25	1.740	0.778 , 3.892		0.178
肝-PTV V25	n.c.			
肝 V30	1.203	0.834 , 1.735		0.324
肝-PTV V30	1.370	0.786 , 2.386		0.267
肝 V35	n.c.			
肝-PTV V35	n.c.			
肝 V40	n.c.			
肝-PTV V40	n.c.			
肝 V45	-			
肝-PTV V45	-			
前 eGFR	0.841	0.652 , 1.085		0.184
途中 eGFR	0.793	0.556 , 1.131		0.201
最終 eGFR	0.876	0.727 , 1.055		0.164

M : 男性, KPS: Karnofsky Performance Status, CCI: Charlson Comorbidity Index, aCCI: age adjusted Charlson Comorbidity Index, ALT: aspartate aminotransferase, AST: alanine aminotransferase, PTV: Planning Target Volume, Vx: percentage of irradiated volume receiving X Gy or higher (各リスク臓器全体のうち xx Gy 以上の照射を受ける体積の割合), eGFR: estimated glomerular filtrationrate, OR: オッズ比; 95% CI, 95% 信頼区間; n.c.: 計算不能; n.e., 非採用

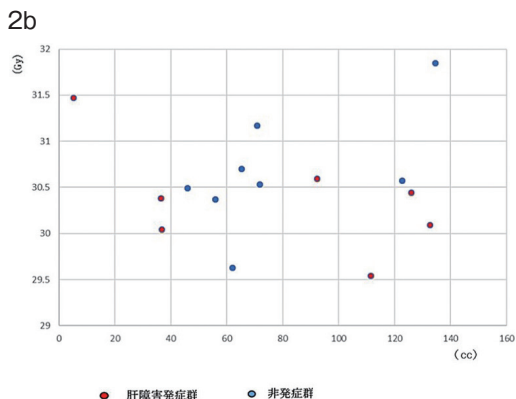
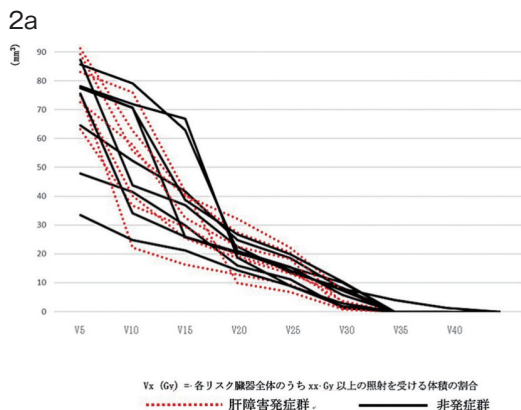


図2 a: 肝からPTVとの重なりを引いた部分に、5～45 Gyが照射された体積の割合を、肝障害発症群と非発症群に分け表示。

b: 肝障害発症群と非発症群に分け、各症例の肝とPTVが重なった領域の体積と平均線量の関係の散布図。

発症した4例中の3例は、4門照射であり、残り1例は6門照射であった。また、腎症を発症した4例中の3例は、70歳以上の高齢者であった。図4aに、腎症の発症群と非発症群に分け、各症例の両腎とPTVが重なった領域の体積と平均線量の関係を散布図に示す。図4bでは、左腎からPTVとの重なりをひいた部分に、5～45 Gyが照射された体積の割合を、腎症を発症した群と非発症群に分けて示した。グレード3a以上の腎症を発症した4例は、各線量域とは関係なく発症していた。

考察

治療成績と安全性

Limら¹⁸⁾の報告では、我々と同じ三次元原体放射線治療を受けたI-II期の胃MALTリンパ腫患者の照射後の5年の局所無増悪生存期間、無再発生存期間、全生存期間はそれぞれ100%、100%、97%と報告している。それと比べ、我々の観察期間は3年と短いですが、照射後の無再発生存率は100%、全生存率も100%であり治療成績は良好な結果であった。

当院で行われた胃MALTリンパ腫に対する放射線治療の安全性について述べると、放射線有害事象を抑制する基本的な考え方は、正常組織の照射容積を可能な限り縮小し、同時にOAR

の照射容積は必ず許容範囲内に収めた治療計画の作成を心がけていることである。具体的には、有害事象の発生は、しばしば、CTV線量よりPTV線量に影響されるため、PTVの設定範囲は、より狭いほうが良いが、胃MALTリンパ腫の放射線治療では、胃は内容物によってCTVが大きく変化するため、容易にPTVの拡大が予想されるため、照射中の形状が一定で体積がより小さい起床後、絶飲食での照射が良いとされている。また、胃MALTリンパ腫の放射線治療計画におけるOARは、腎(特に左腎)、肝、肺、心、脊髄と言われている⁴⁾。Reinartzら¹⁹⁾は、Involved fieldで治療を行った103症例の検討で、Grade 1と2の肝酵素の上昇が4.9%に、LENT SOMA (The Late Effects Normal Tissue Task Force-Subjective, Objective, Management and Analytic) で評価した肝障害が1.5%、腎障害が3.0%に認められたと報告しており、今回、我々の研究では、PTV、肝と腎との相対的な照射線量を解析するとともに、急性期肝障害と晩期腎症のリスク因子について検討した。

肝障害に対するリスク因子

肝細胞は分裂能が低く放射線感受性は高くないとされ²⁰⁾、さらに肺や腎と同様に、並列臓器

表4 照射終了6カ月以後のeGFR値が、CKD分類を用いてグレード3a以上の症例につき、各項目と単変量のロジスティック回帰分析結果。

	単変量			多変量 Model 1： 有意な変数を強制投入			多変量 Model 2： 有意な変数を変数増加法： 尤度比で投入		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
年齢	1.246	1.009 , 1.537	0.041	2.365	0.496 , 11.269	0.280	1.246	1.009 , 1.537	0.041
性別_M (vs. F)	0.333	0.032 , 3.515	0.361	-			-		
KPS	0.852	0.714 , 1.018	0.078	-			-		
CCI	1.362	0.407 , 4.550	0.616	-			-		
aCCI	8.049	1.152 , 56.261	0.036	0.002	0.000 , 1937.365	0.383	n.e.		
全身化学療法_有 (vs. 無)	5.000	0.419 , 59.657	0.203	-			-		
照射門数	0.189	0.041 , 0.878	0.033	1.012	0.076 , 13.426	0.993	n.e.		
線量	3.184	0.040 , 250.731	0.603	-			-		
分割	1.323	0.661 , 2.648	0.430	-			-		
生存期間_年	0.670	0.343 , 1.308	0.240	-			-		
前ALT (U/L)	0.411	0.128 , 1.322	0.136	-			-		
前AST (U/L)	n.c.			-			-		
直後ALT	0.914	0.828 , 1.009	0.075	-			-		
直後AST	0.983	0.914 , 1.057	0.644	-			-		
1/2年後ALT	0.968	0.840 , 1.115	0.653	-			-		
1/2年後AST	1.009	0.858 , 1.186	0.916	-			-		
前eGFR	n.c.			-			-		
途中eGFR	n.c.			-			-		
最終eGFR	n.c.			-			-		
両腎 cc	0.944	0.873 , 1.020	0.143	-			-		
両腎 men Gy	0.858	0.572 , 1.287	0.459	-			-		
両腎 max Gy	0.909	0.728 , 1.136	0.402	-			-		
左腎 cc	0.898	0.792 , 1.020	0.097	-			-		
左腎 men Gy	0.877	0.649 , 1.184	0.390	-			-		
左腎 max Gy	0.924	0.776 , 1.101	0.378	-			-		
両腎-PTV cc	0.988	0.968 , 1.008	0.223	-			-		
両腎-PTV men Gy	0.945	0.687 , 1.298	0.725	-			-		
両腎-PTV max Gy	0.953	0.762 , 1.192	0.673	-			-		
左腎とPTVの重なり cc	0.965	0.831 , 1.121	0.645	-			-		
左腎とPTVの重なり Mean Gy	0.958	0.878 , 1.046	0.340	-			-		
左腎とPTVの重なり Max Gy	0.956	0.882 , 1.036	0.272	-			-		
両腎-PTV V10	0.998	0.987 , 1.010	0.774	-			-		
両腎-PTV V15	1.036	0.950 , 1.131	0.425	-			-		
両腎-PTV V20	0.969	0.842 , 1.114	0.656	-			-		
両腎-PTV V25	1.023	0.869 , 1.205	0.786	-			-		
両腎-PTV V30	1.232	0.848 , 1.790	0.273	-			-		
両腎-PTV V35	-			-			-		
両腎-PTV V40	-			-			-		
左腎-PTV V5	1.019	0.964 , 1.077	0.502	-			-		
左腎-PTV V10	1.013	0.962 , 1.067	0.622	-			-		
左腎-PTV V15	1.022	0.964 , 1.083	0.465	-			-		
左腎-PTV V20	1.019	0.949 , 1.094	0.606	-			-		
左腎-PTV V25	1.040	0.945 , 1.145	0.421	-			-		
左腎-PTV V30	1.122	0.918 , 1.371	0.262	-			-		
左腎-PTV V35	-			-			-		
左腎-PTV V40	-			-			-		

多変量モデル係数の χ^2 検定：P=0.011 [Model 1]，多変量モデル係数の χ^2 検定：P=0.001 [Model 2]

M：男性，F：女性，KPS：Karnofsky Performance Status，CCI：Charlson Comorbidity Index，aCCI：age adjusted Charlson Comorbidity Index，ALT：aspartate aminotransferase，AST：alanine aminotransferase，PTV：Planning Target Volume，Vx：percentage of irradiated volume receiving X Gy or higher（各リスク臓器全体のうちxx Gy以上の照射を受ける体積の割合），eGFR：estimated glomerular filtrationrate，OR：オッズ比；95% CI，95%信頼区間；n.c.：計算不能；n.e.，非採用

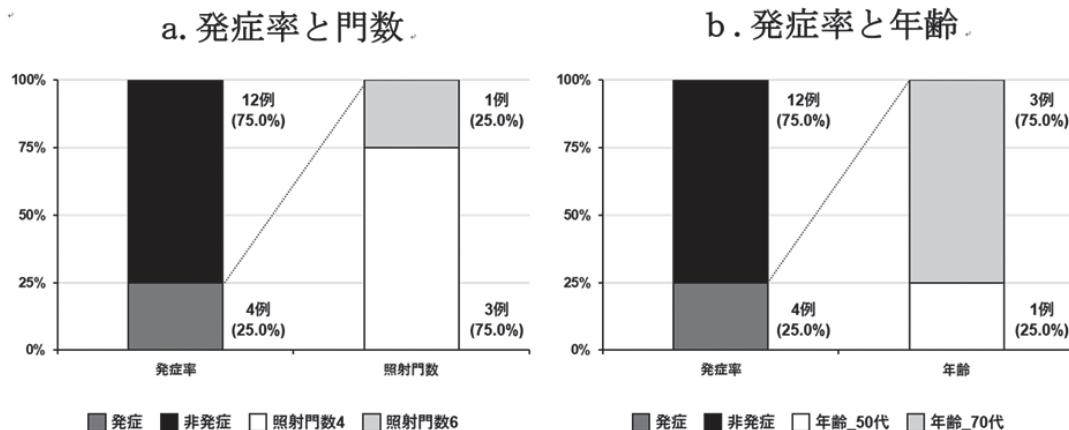


図3 a, b: 腎症の発症率と門数, 年齢の関係を表すグラフ.

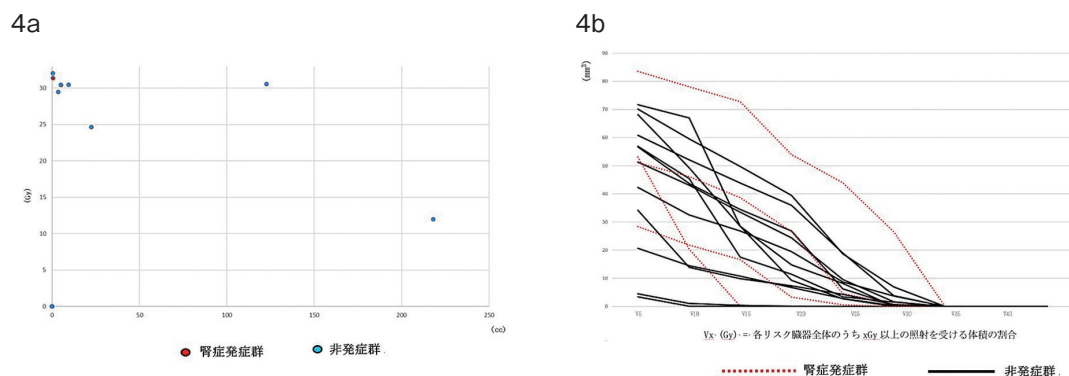


図4 a: 腎症の発症群と非発症群に分け, 各症例の両腎とPTVが重なった領域の体積と平均線量の関係の散布図. b: 左腎からPTVとの重なりをひいた部分に, 5~45 Gyが照射された体積の割合を, 腎症を発症した群と非発症群に分け表示.

であるため局所的に強い放射線のダメージを受けても, ある程度までは障害が許容できると考えられてきた. また, 過去において肝に対する放射線治療は, 耐容線量が低いことを理由に, 緩和照射のみが行われてきた. しかし, 近年の照射技術の発展に伴い, 肝病変に対する放射線治療の適応が拡大し, radiation-induced liver disease の概念²¹⁾ が確立した. 例えば, 肝の耐容線量は2 Gy 分割で総線量30 Gy と低線量での障害を発症する事が明らかになり, Choiら²²⁾ は, 具体的な耐容線量について肝の V_{30Gy} は30%未満, 腎の V_{20Gy} は20%未満であると報告した. また, Panら²³⁾ は, 肝癌の三次元原体放射線治

療での正常肝臓平均線量および分割回数は, 28 Gy/14回, 転移性肝癌の場合に32 Gy/16回とし, さらに, ベースに肝炎や肝硬変などの基礎疾患があれば, 必然的に肝の耐容線量は低下すると報告している.

今回, 我々が経験した胃 MALT リンパ腫症例の総線量は30-40 Gy であり, 肝の V_{30Gy} は30%を超える症例は認められなかった. また, Liangらの報告²⁴⁾ する, 全肝からPTVを引いた体積への平均線量23Gyを許容範囲とした場合も, その値を超えた症例は今回の我々の検討症例中には認められなかった. しかし, 照射直後にALT値とAST値の異常な上昇が16例中7

例に認められ、その出現時期は治療終了時直前から終了1-2週間にピークがあり、症例はいずれもCTCAE v5.0-JCOGでGrade 1の有害事象を示し、肝障害を発症した群は図2aで示したように低線量域に集中しており、今回の検討では、肝の低線量域と肝障害の間に、統計学的な有意差を証明するには至らなかったが、今後、症例数を積み重ねれば、有意な因子となる可能性があると思われる。

腎症に対するリスク因子

腎は晩期反応のOARの中で最も感受性の高い臓器の一つであり、非可逆的な変化が予想される。近年、がん患者に見られる腎臓に関する複雑な問題を理解し、対処するための新領域、Onco-Nephrology²⁵⁾が注目され、その対象に放射線腎症が含まれている。腎は、化学療法をはじめ多くの薬剤の排泄臓器であり、がん自体の直接的な影響だけでなく、特定の抗がん剤、抗菌薬、非ステロイド性抗炎症剤、放射線造影剤などに対して脆弱である。すなわち、腎症はがんとその治療の重要な結果であり、最適な治療を提供する能力を制限し、持続する場合は、長期生存者の罹患率と死亡率を増加させ、生活の質を低下させる可能性がある。Luxtonら²⁶⁾は、放射線腎症の臨床経過は、照射後6ヵ月間は臨床徴候なく、照射後6~13(平均8.5)ヵ月で最初の臨床徴候を呈し、さらに18ヵ月以上経過した段階で、高血圧、蛋白尿や貧血などの臨床的に明らかな症状を呈することを、最初に説報告した。しかし、この報告は50 Gy以上の高線量のデータをもとにしたものであり、実際に臨床の現場で使用される胃MALTリンパ腫症例に対する総線量は、50 Gyより少ない線量であり、また、線量や腎の体積に応じて重症度が変わってくるのが近年報告²⁷⁻²⁹⁾されている。それらによると部分的な体外照射での線量制約は、腎毒性を制限するために、両腎の平均線量を18 Gy未満に保つことが推奨されており、1回線量が2 Gyで、15-17 Gyは安全であると考えられている。しかし、20 Gyが腎に照

射された場合2%が腎症を発症し³⁰⁾、23 Gyの場合5%、28 Gyでは50%で腎症を引き起こすとされている³¹⁾。このように腎への線量制約や体積を放射線治療計画立案時には順守する必要があるが、放射線腎症を一度発症させてしまうと、回復なく進行性で線量依存的な機能障害の進行することが齧歯類においては確認されており^{32, 33)}、耐容線量以下の照射であっても、腎の照射線量の決定には細心の注意が必要と思われる。

今回、我々は、Bianciaらの³⁴⁾4門の三次元原体放射線治療が著明に腎の線量を低下させる報告を受け、全例で4門照射以上の三次元原体放射線治療を行い、また、両腎の平均線量は18 Gyを大きく下まわるように計画した。しかし、左腎とPTVとの重なる部分をひいた体積への線量評価では、V28 < 20%に達しない症例も16例中1例認められCKD分類でグレード3aを呈していたが、同様にグレード3a以上の晩期腎症にいたった4例を統計的に解析したが、年齢を除いた全身化学療法の有無や他の患者・治療因子に、リスク因子と言える結果は得られず、結果、腎臓も他臓器と同様に加齢変化を免れ得ない³⁵⁾ことを証明する結果となった。

リミテーション

胃MALTリンパ腫は、他の非ホジキンリンパ腫と比べ稀な疾患であり、かつ、自験例は単施設での短期間の後方視的な検討であるためサンプルサイズが小さくなり、放射線治療前後のALT値、AST値やeGFR値の採取時期のばらつきや、データの欠損が、統計結果に大きく影響する可能性があった。今後、さらなる検討の継続の際には、多施設による前方視的研究が不可欠であると思われる。また、腎毒性のある薬剤の使用による腎症への影響について分析できていないことや、腎機能の評価を、Cr eGFR値で評価しており、イヌリンクリアランスによるGFR値が測定できていないことも今後の課題と思われた。

結 論

当院の胃 MALT リンパ腫に対する三次元原体放射線治療は、有効で安全な治療法であった。また、放射線治療計画を作成する際は、肝臓への低線量域の広がり配慮し、高齢者の治療計画を行う際には、晩期腎症の発症を想定しながら左腎への線量を配慮しつつ立案する必要がある。

利益相反

本論文発表は、学内のプロジェクト研究費（R03基-065, R04基-080, R05基-052）からの助成を受けて行われた。

謝 辞

本論文の要旨の一部を日本放射線腫瘍学会第34回学術大会で発表した。また、英文校正に関し、株式会社翻訳センターの協力を、データ解析については、株式会社サティスタの協力を得た。

引用文献

- 1) Montalban C, Norman F: Treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Helicobacter pylori eradication and beyond. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6: 361-371.
- 2) Park JB, Koo JS: Helicobacter pylori infection in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2751-2759.
- 3) Thieblemont C, Zucca E: Clinical aspects and therapy of gastrointestinal MALT lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2017; 30: 109-117.
- 4) Yahalom J, Illidge T, Specht L, *et al.*: Modern radiation therapy for extranodal lymphoma field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 11-31.
- 5) Zelenetz AD, Gondon LI, Wierda WG, *et al.*: Non-Hodgkin lymphoma. Version 4. 2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 1282-1303.
- 6) Ruskoné-Fourmestreaux A, Matysiak-Budnik T, Fabiani B, *et al.*: Exclusive moderate-dose radiotherapy in gastric marginal zone B-cell MALT lymphoma: Results of a prospective study with a long term follow-up. *Radiother Oncol* 117: 178-182, 2015.
- 7) Wirth A, Mikhaeel NG, Aleman BMP, *et al.*: Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 107: 909-933.
- 8) Enke CA: Times not to forget radiotherapy when treating patients with lymphoma. *J Oncol Pract* 2020; 15: 167-173.
- 9) Wirth A, Gospodarowicz, Aleman AMP, *et al.*: Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study. *Annals Oncol* 2013; 24: 1344-1351.
- 10) Teckie S, Qi S, Lovie S, Navarrett S, Hsu M, Noy A, Portlock C, Yahalom J. Long-term outcomes and patterns of relapse of early-stage extranodal marginal zone lymphoma treated with radiation therapy with curative intent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 92: 130-137.
- 11) Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, Linch D, Robinson M, Jack A, Hoskin P. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2011; 100: 86-92.
- 12) Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, *et al.*: Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 32: 3059-3068, 2014.
- 13) Common toxicity criteria. version 5.0. [Cited September 1, 2022]. Available from: CTCAEv5J_20220901_v25_1.pdf (jcog.jp)
- 14) 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 東京医学社, 2018.
- 15) Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncology*. 1984; 2: 187-193.
- 16) Maezawa Y, Aoyama T, Kano K, *et al.*: Impact of the age-adjusted Charlson comorbidity index on the short- and long-term outcomes of patients undergoing curative gastrectomy for gastric cancer. *J Cancer* 2019; 10 (22): 5527-5535.
- 17) Kahl A, du Bois A, Harter P, *et al.*: Prognostic value of the age-adjusted Charlson comorbidity index (ACCI) on short- and long-term outcome in patients with advanced primary epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2017; 24 (12): 3692-3699.

- 18) Lim HW, Kim TH, Choi J, Kim CG, Lee JY, Cho SJ, Eom HS, Moon SH, Kim DY.: Radiation therapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma dose-volumetric analysis and its clinical implications. *Radiat Oncol J.* 2016; 34: 193-201.
- 19) Reinartz G, Pyra RP, Lenz G, *et al.*: Favorable radiation field decrease in gastric marginal zone lymphoma. *Strahlenther Onkol* 2019; 195: 544-557.
- 20) 青山喬ほか:放射線基礎医学改訂12版. 金芳堂, 京都, 2013.
- 21) Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, Bagshaw MA: Radiation Hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1965; 93: 200-208.
- 22) Choi KH, Lee HH, Jung SE, Park KS, O JH, Jeon YW, Choi BO, Cho SG.: Analysis of the response time to involved-field radiotherapy in primary gastrointestinal low-grade B-cell lymphoma. *Radiat Oncol.* 2020; 15: 210-217.
- 23) Pan CC, Charlie CP, Brian DK, Laura AD, X Allen Li, Shiva KD, Moyed M, Randall KTH : Radiation associated liver injury *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 1: 76: 94-100.
- 24) Liang SX, Zhu XD, Xu ZY, Zhu J, Zhao JD, Lu HJ, Yang YL, Chen L, Wang AY, Fu XL, Jiang GL: Radiation-induced liver disease in the three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. *Int J Radiat Oncol Bio Phys.*2006; Jun 1; 65: 426-434.
- 25) Kenar DJ, Abdulla KS.: *Onconeurology.* 和訳 和田健彦. 『オンコロジー—がんと腎臓病学・腎疾患と腫瘍学—』2017; メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京.
- 26) Luxton RW, Kunkler PB.: Radiation nephritis. *Acta Radiol Ther Phys Biol.*1964; 2: 169-178.
- 27) Muller WE, Pedigo NW Jr.: Brain aging a risk factor of neurodegenerative disorders and a target for therapeutic intervention. *Life Sci.*1994; 55: 1975-1976.
- 28) Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO.: Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: 10-19.
- 29) Cohen EP, Robbins ME.: Radiation nephropathy. *Semin Nephrol.* 2003; 23: 486-499.
- 30) Park JS, Yu JI, Lim DH, *et al.*: Impact of radiotherapy on kidney function among patients who received adjuvant treatment for gastric cancer: logistic and linear regression analyses. *Cancers (Basel).* 2020; 13: 59.
- 31) Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M.: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21: 109-122.
- 32) Stewart FA, Luts A, Lebesque JV: The lack of long-term recovery and reirradiation tolerance in the mouse kidney. *Int J Radiat Biol.* 1989; 56: 449-462.
- 33) Stewart FA, Oussoren Y, van Tinteren H, Bentzen SM: Loss of reirradiation tolerance in the kidney with increasing time after single or fractionated partial tolerance doses. *Int J Radiat Biol.* 1994; 66: 169-179.
- 34) Biancia CD, Hunt M, Furhang E, Wu E, Yahalom J.: Radiation treatment planning techniques for lymphoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62: 745-751.
- 35) 柏原直樹, 佐藤稔, 佐々木環:腎臓と老化. 日内会誌. 2012; 101: 1332-1339.

〈Regular Article〉

Identifying the risk factors for radiation-induced liver disease and radiation nephropathy in radiation therapy for gastric extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.

Ryoji TOKIYA¹⁾, Kenta WATANABE¹⁾, Naoki IKEDA¹⁾, Yujiro KAWATA¹⁾
 Nobuhiko KAMITANI¹⁾, Risa SHIMIZU²⁾, Takafumi HAYASHI¹⁾
 Hiroshi MATSUMOTO³⁾, Kuniaki KATSUI¹⁾

1) Department of Radiology,

2) Department of Hematology,

3) Department of Gastroenterology and Hepatology, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Purpose: This study was aimed to evaluate the clinical outcomes of radiotherapy using overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) rates and to identify the risk factors for acute radiation-induced liver disease (RILD) and late radiation nephropathy (RN) in patients with gastric extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma).

Methods and Materials: Data of 16 patients diagnosed with gastric MALT lymphoma between 2014 and 2021 and treated with three-dimensional conformal radiation therapy were gathered. Three-year OS and DFS rates were analyzed. We classified alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels in patients with acute RILD using the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0. We also evaluated the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in patients with late RN using the Chronic Kidney Disease (CKD) classification. Based on dose volume histogram (DVH), we compared the planning target volume (PTV), the volume of the liver, the mean and maximum doses of the kidneys (D mean and D max), the volume of PTV intersecting with the liver, the volume of PTV intersecting with the kidneys, and percentage of the PTV receiving 5-45% of the prescription dose (V_{5-45}) in patients with and without disorders. Furthermore, we statistically analyzed the risk factors associated with acute RILD and RN based on age, sex, eGFR, total dose, number of radiation ports, mean dosage, and ALT and AST values before and after radiotherapy.

Results: The median age of the patients at diagnosis was 52.5 years. At a median follow-up of 46.5 months, 3-year OS and DFS rates were 100%. Adverse effects of radiation therapy were Grade 2 radiation-induced transient increase in liver aminotransferase level (one patient) and Grade 3a RN (four patients), based on CKD classification. The mean liver volume or DVH was not significantly different between patients with and without acute RILD. However, low-dose areas, 5-10 Gy or less over a wide area of the liver were observed in patients with acute RILD. Multivariate analysis revealed a significant difference in the ages at initial diagnosis of patients with late RN.

Conclusions: The onset of acute RILD is related to the low-dose areas of the liver. In addition, age can be a risk factor for late onset of RN within the tolerated dose for the kidneys. However, Additional follow-up of patients and more cases are required to confirm equivalent disease control.

(Accepted on May 31, 2024)

Key words : **Gastric MALT, Radiation therapy, Radiation-induced liver disease, Radiation nephropathy, Risk factor**

Corresponding author

Ryoji Tokiya

Department of Radiology, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki 701-0192, Japan.

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 1199

E-mail : tokiya@med.kawasaki-m.ac.jp