

氏 名 中多 祐介

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士甲第 861 号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項

学 位 授 与 年 月 日 令和 2 年 3 月 1 0 日

学 位 論 文 題 目 Comparison between chemoselection and definitive radiotherapy for patients with cervical esophageal squamous cell carcinoma

(頸部食道扁平上皮癌に対する、ケモセレクションと根治的放射線治療の比較検討。)

審 査 委 員 主査 教授 扇田 久和

副査 教授 杉原 洋行

副査 教授 渡邊 嘉之

## 論文内容要旨

※整理番号	870	(ふりがな) 氏名	なかた ゆうすけ 中多 祐介
学位論文題目	Comparison between chemoselection and definitive radiotherapy for patients with cervical esophageal squamous cell carcinoma		
<p>&lt;研究の目的&gt;</p> <p>頸部食道は、食道入口部から胸骨切痕上縁までの食道で、解剖学的に下咽頭や喉頭と近接している。そこに発生する頸部食道癌は稀な癌腫で、従来その治療は解剖学的特徴から喉頭を含めた咽喉頭食道摘出術、遊離空腸又は胃管再建術を行っていた。しかし近年は、放射線治療の進歩により放線治療も行われている。放射線治療は喉頭温存が期待できる反面、腫瘍残存症例は救済手術が困難な事や、救済手術が可能であった症例でも腕頭動脈瘻等の致命的な周術期合併症が生じ易い事が問題点である。我々は、喉頭癌において喉頭温存治療として放射線治療に加えてChemoselectionを行っている。Chemoselectionは、根治治療前の化学療法奏功度により根治治療(放射線治療又は手術)を選択する治療法である。本治療は、化学療法奏功例は予後良好群と判断し放射線治療を選択し、化学療法不応例は予後不良例と判断し手術治療を選択する。これにより、根治性を損なうことなく可能な限り喉頭を温存した治療が可能と考えている。この治療経験を元に、頸部食道癌において我々はChemoselectionを行っている。しかし、頸部食道癌におけるChemoselectionの報告はない。その為、頸部食道癌に対する喉頭温存治療としてChemoselectionの有用性を検討する事を目的に、放射線治療例とChemoselection例の治療効果を比較検討する本研究をおこなった。</p> <p>&lt;実験方法&gt;</p> <p>(1)対象・研究デザイン</p> <p>2000年1月から2013年3月までに、愛知県がんセンター中央病院頭頸部外科において根治治療としてChemoselection又は放射線治療をおこなった頸部食道癌症例を、診療録をもとに、粗生存率、局所領域制御率、喉頭温存率について後方視的検討をおこなった。病期分類は食道癌取り扱い規約第8版に準じた。</p> <p>(2)治療方法決定のプロセス</p> <p>愛知県がんセンター中央病院頭頸部外科における頸部食道癌の基本的な治療方針は、手術又はChemoselectionであるが、症例に応じて放射線治療も行った。治療方法の選択は、頭頸部外科・放射線治療部・消化器外科医師で構成されるカンファレンスで検討した上で、患者・家族と話し合っ最終的に決定した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

### (3) 放射線治療

放射線治療は、3次元原体照射法または強度変調放射線治療で 60-66Gy を照射した。併用化学療法は、シスプラチン・5-FU(CF)、ネダプラチン・5-FU、weekly シスプラチン又はドセタキセル、weekly カルボプラチン等の各レジメンを症例に応じて行った。

### 4) Chemoselection

Chemoselection の化学療法として、weekly CF 又は Tri-weekly CF を行った。原則、化学療法により腫瘍が縮小した症例(Responder)は放射線治療を、腫瘍が縮小していない症例(Non-Responder)は手術加療をおこなった。内視鏡または CT で腫瘍が 30%以上縮小した症例を Responder と定義した。Chemoselection 後の放射線治療は、初回放射線治療群の治療法に準じておこなった。放射線治療後に腫瘍残存を認めた場合は、症例に応じて救済手術を行った。Chemoselection 後の手術治療は、咽喉頭摘出を含めた頸部食道摘出又は食道全摘を行った。

### (5) 統計学的解析

放射線治療症例・Chemoselection 症例の粗生存率、局所領域制御率、喉頭温存率を解析した。統計解析ソフト SPSS version 22.0 and R software version 3.0.2 を用い、解析を行った。粗生存率は Kaplan-Meier 法、差の比較は log rank 検定を行った。単変量・多変量解析には Cox 比例ハザードモデルを用い、 $p$  値が 0.05 未満の場合を統計学的に優位と判定した。

### (6) 倫理面への配慮

本研究は、愛知県がんセンター中央病院における自主臨床研究審査委員会の審査を受け承施行した(受付番号 2016-1-232)。また、本研究は「ヘルシンキ宣言」を遵守して実施した。

### <実験結果>

対象症例は、42 例であった。内訳は、群が 32 例、放射線治療群が 10 例であった。観察期間は、4-122 ヶ月でその中央値は 26 ヶ月であった。2 年生存率は、Chemoselection 群で 65.1%、放射線治療群では 40%で、Chemoselection 群が放射線治療群に生存率で上回った(HR, 2.870; 95%CI, 1.206-6.830;  $P=0.017$ )。また、2 年局所領域制御率は、Chemoselection 群で 68%、放射線治療群で 25%であった(HR, 6.375; 95%CI, 1.018-87.80;  $P=0.048$ )。2 年喉頭温存率は、初回放射線治療群では 83.3%、Chemoselection 群では 57.3%であった。生存率に関する多変量解析では、治療法の選択(Chemoselection 又は放射線治療)が独立した予後因子であった。

### <考察>

頸部食道癌に対する Chemoselection 群の予後は放射線治療群と比較し良く、また喉頭温存率は 68%であった。これは喉頭癌における Chemoselection の喉頭温存率の治療成績の報告と同等であった。本研究は、限られた症例における後方視研究で治療法選択において選択バイアスが生じている事を考慮しなければならないが、喉頭癌と同様に頸部食道癌においても Chemoselection が喉頭温存治療の一つとして有用であると考えられた。

### <結論>

頸部食道癌に対する Chemoselection は、喉頭温存治療として有用である。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	870	氏名	中多 祐介
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨)</p> <p>頭頸部と胸部の境界に発生する比較的まれな頸部食道癌の治療に関して、喉頭癌における喉頭温存治療として有用な Chemoselection 療法を応用できるかどうか検討し、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) 頸部食道癌に対する根治治療として Chemoselection または放射線治療を行った 42 症例を対象とし、診療録をもとに治療効果の後方視的解析を行った。対象症例の内、Chemoselection 群が 32 例、放射線治療群が 10 例であった。</li><li>2) Chemoselection 群において、腫瘍が 30%以上縮小した Responder は 24 例で、そうでない Non-responder は 8 例であった。</li><li>3) 2 年生存率は Chemoselection 群で 65.1%、放射線治療群で 40.0%であり、Chemoselection 群の方が有意に予後良好であった。また、Chemoselection 群における 2 年喉頭温存率は 57.3%であった。</li><li>4) 生存率に関する多変量解析では治療法の選択 (Chemoselection または放射線治療) が独立した予後因子であった。</li></ol> <p>本論文は頸部食道癌に対する Chemoselection 療法の有用性について新たな知見を得たものであり、また、最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 579 字)</p> <p style="text-align: right;">(令和 2 年 1 月 28 日)</p>			