

氏 名 米岡 完

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士乙 455

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 2 項

学 位 授 与 年 月 日 令和 3 年 3 月 9 日

学 位 論 文 題 目 Treatment strategies for patients with advanced ovarian cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy: interval debulking surgery or additional chemotherapy?

(術前化学療法を行った進行卵巣癌患者に対する治療方針:
腫瘍減量術もしくは追加の化学療法か?)

審 査 委 員 主査 教授 九嶋 亮治

副査 教授 漆谷 真

副査 教授 江口 豊

論文内容要旨

※整理番号	459	(ふりがな) 氏名	よねおか ゆたか 米岡 完
学位論文題目	Treatment strategies for patients with advanced ovarian cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy: interval debulking surgery or additional chemotherapy? (術前化学療法を行った進行卵巣癌患者に対する治療方針: 腫瘍減量術もしくは追加の化学療法か?)		
<p>【目的】 手術により完全切除が望めない進行卵巣癌に対しては、術前化学療法とインターバル腫瘍減量手術が推奨されている。一方で、術前化学療法および術後化学療法の至適なサイクル数については未だコンセンサスを得られておらず、施設、主治医によって大きな隔りがある。また、手術で完全切除ができな否かが予後因子であるが、それを知る術前評価方法も確立されていない。 当院では術前化学療法を3サイクル施行した後にインターバル腫瘍減量手術を行い、術後化学療法を3サイクル施行する。インターバル腫瘍減量手術で完全切除が困難と判断する症例に対しては手術を行わず、追加で3サイクル化学療法を追加した後に腫瘍減量手術を行い、術後には化学療法を行わない。 本研究では、化学療法を3サイクル追加した後に手術を行う方針とした患者の予後を調査し、本治療法の有効性を検討する。また、完全切除の予知マーカーとして血清 CA125 値の有用性を検討する。</p> <p>【方法】 当院で2007年8月から2016年12月までに治療した卵巣・卵管・腹膜癌の患者を対象に診療録から情報を抽出した。IDS群は術前化学療法を3サイクル施行した後にインターバル腫瘍減量手術を行い、術後に3サイクル化学療法を施行した患者を対象とした。Add-C群は術前化学療法3サイクル後に手術が不可能と判断し、追加で化学療法3サイクル施行した群を対象とした。IDS群、Add-C群の患者背景および予後を後方視的に検討した。また、術前の血清 CA125 値と手術での完全切除の有無を Receiver operating characteristic curve (ROC) 曲線で示し、Youden index 法でカットオフ値を検討した。</p> <p>【結果】 IDS群は117名でAdd-C群は26名であった。両群間で無再発生存率(p=0.09)および全生存率(0.94)に有意差は認めなかった。多変量解析では、術後に残存病変がある症例は無再発生存率(hazard ratio [HR]=2.18; 95% confidence interval [CI]=1.45-</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。

(続紙)

3. 28) および全生存率 (HR=2.33; 95% CI=1.43-3.79) は有意に低く、施行した化学療法が 6 サイクル未満であった症例も無再発生存率 (HR=5.30; 95% CI=2.56-10.99) および全生存率 (HR=3.05; 95% CI=1.46-6.38) は有意に低かった。術前の血清 CA125 値と完全切除の関係を示した ROC 曲線の area under curve は 0.70 であり、Youden index 法で算出した術前 CA125 値のカットオフ値は 30U/ml であった。陽性的中率は 83.5%、陰性的中率は 41.4% であった。

【考察】

術前化学療法 3 サイクル施行後に、さらに 3 サイクルを追加し腫瘍減量術を行うという治療方針は、インターバル腫瘍減量術を行った後に 3 サイクル化学療法を行うのと同程度の効果があった。また、手術の時期に関わらず腫瘍の完全切除ができることと、化学療法を 6 サイクル以上行うことが予後因子となった。

卵巣癌に対する腫瘍減量手術は腸管切除や横隔膜切除、脾臓摘出などの侵襲の高い手術を要することがあり、その場合は術後合併症も少なくない。腫瘍の完全切除と 6 サイクル以上の化学療法が予後因子であるが、本研究でも IDS 群の 4 名に術後合併症のため術後に化学療法を行えなかった症例があった。つまり、化学療法で 3 サイクル施行後のインターバル腫瘍減量手術で高い侵襲を要すると判断される症例では、追加で 3 サイクル施行後に腫瘍減量手術を行う方が適しているのかもしれない。

術前には複数の医師が画像検査や内診などで完全切除ができると判断したにも関わらず、本研究では 37 人 (27.0%) が腫瘍減量手術で残存病変を認めた。CT 検査や MRI 検査で検出できないごく小さな腹膜播種結節が無数に腹膜や腸間膜に存在する症例も複数認めた。血清 CA125 値が 30U/ml をカットオフ値とした場合の完全切除の陽性的中率が 83.5% と高値であり、血清 CA125 値 \leq 30U/ml では完全切除できる可能性が高いと判断して良いと考える。

本研究の限界は、術前評価は医師の臨床判断に委ねられている点である。それゆえ本研究結果を一般化しにくい。また、Add-C 群が少数であり、さらに症例数を増やして本研究結果を再度検討する余地がある。

【結論】

進行卵巣癌に対する治療に関して、腫瘍減量手術での完全切除および 6 サイクル以上の化学療法が予後因子であり、血清 CA125 値 \leq 30U/ml は完全切除を予想する有用な因子である可能性がある。術前化学療法 6 サイクル後に腫瘍減量手術を行うという治療方針は、標準治療である術前化学療法 3 サイクル後にインターバル腫瘍減量手術を行い、術後に 3 サイクル化学療法を行うのと同程度の予後を望める可能性がある。それゆえ、術前化学療法 3 サイクル後に完全切除が困難と考える症例は、追加で 3 サイクル化学療法を行ってからの腫瘍減量手術が望ましい可能性がある。

博士論文審査の結果の要旨

整理番号	459	氏名	米岡 完
論文審査委員			
<p>(博士論文審査の結果の要旨)</p> <p>本論文では、進行卵巣癌(卵巣・卵管・腹膜癌)の患者を対象とし、術前化学療法を3サイクル施行後にインターバル腫瘍減量手術を行い、術後に3サイクルの化学療法を施行したIDS (interval debulking surgery) 群と術前化学療法3サイクル後に手術が不可能と判断し、3サイクルの追加化学療法を施行したAdd-C群について臨床情報、予後とcomplete surgeryの成否を後方視的に比較検討し、以下の点を明らかにした。</p> <p>1) IDS群(117名)とAdd-C群(26名)の間で無再発生存率と全生存率に有意差は認められなかった。</p> <p>2) 術後残存病変の有無と化学療法の施行数が予後因子となるが、IDSとAdd-Cの選択は予後を規定しない。</p> <p>3) 術前の血清CA125値が30 U/ml以下であれば、complete surgeryが完遂できる確率は83.5%であった。</p> <p>本論文は、術前化学療法を行った進行卵巣癌の治療方針について新たな知見を与えたものであり、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;">(令和3年1月28日)</p>			