

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域 泌尿器腫瘍学教育研究分野 氏名 濱谷 智子
<p>(論文題目)</p> <p><b>Trends in the use of neoadjuvant chemotherapy and oncological outcomes for high-risk upper tract urothelial carcinoma: a multicenter retrospective study</b></p> <p>(高リスク上部尿路上皮癌に対する術前化学療法の使用の傾向と腫瘍学的転帰：多施設共同後ろ向き研究)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p><b>【諸言】</b></p> <p>上部尿路上皮癌は腎盂・尿管の尿路上皮より生じるが、同じ尿路上皮から生じる膀胱癌と比べて稀であり、全尿路上皮癌の 5～10%とされている。また、早期発見が難しく、約 60%が診断時には局所進行例であると報告されている。非転移性局所進行上部尿路上皮癌に対して根治的腎尿管切除術が標準治療であるが、5 年生存率は 50～60%と予後は改善されていない。筋層浸潤性膀胱癌では術前補助化学療法 (NAC) の有効性が示され推奨されているが、局所進行上部尿路上皮癌に対する NAC の有効性については画像診断による正確な Stage 診断が困難なことから見解が統一されず、ガイドライン上も推奨されていないのが現状である。一方、術後補助化学療法の有効性はランダム化比較試験で示されており、臨床で用いられている。術後片腎となった後より、腎機能が保たれている術前の方がより効果的な化学療法が施行できるため、NAC の有効性が示唆されてきたが、未だ不明である。本研究では、当院および関連施設における局所進行上部尿路上皮癌患者の NAC の傾向と腫瘍学的転帰を評価することを目的とした。</p> <p><b>【対象と方法】</b></p> <p>2000 年 1 月から 2020 年 9 月の間に弘前大学病院およびその関連医療機関 5 施設において、根治的腎尿管切除術を施行された 532 名のうち、NAC の適応である cT3 以上またはリンパ節転移を有する局所進行高リスク上部尿路上皮癌患者 289 名を対象とした。根治的腎尿管切除術を単独で施行した群 (Ctrl 群) とシスプラチンまたはカルボプラチンベースの NAC を 2～4 コース施行した群 (NAC 群) について検討した。</p> <p>上部尿路上皮癌に対する NAC の経時的変化を分析し、Ctrl 群と NAC 群で病理学的影響 (病理学的 downstage, pT≤1 率, LVI 陽性率), 無再発生存期間 (Visceral recurrence-free survival: VRFS), 癌特異的生存率 (cancer-specific survival: CSS) および全生存期間 (overall survival: OS) を比較した。また, chronic kidney disease (CKD) stage 3-4 の慢性腎臓病を有する症例, シスプラチンとカルボプラチンベースのレジメン間においても同様に比較検討した。VRFS, CSS および OS は逆確率重み付け (IPTW) モデルを用いた多変量 Cox 回帰分析を行った。IPTW モデルに含まれる変数は、年齢、性別、ECOG PS (0-4)、心血管疾患、糖尿病、喫煙状況、CKD Stage ≥3 および cT3 以上またはリンパ節転移陽性例とした。p 値 0.05 未満を統計的有意差とした。</p> <p><b>【結果】</b></p> <p>289 名のうち、Ctrl 群が 145 名、NAC 群が 142 名で患者背景に有意差はなかった。NAC 施行率に関して 2000-2005 年は 0%だったが、2006-2010 年は 19%, 2011-2015 年は 58%, 2016-2020 年には 79%へと大幅に上昇していた。また、Ctrl 群と比較し、NAC 群で有意に病理学的 downstage 率と pT≤1 率が高く、LVI 陽性率は低く、VRFS (HR 0.61, p=0.013), CSS (HR 0.50, p=0.004) および OS (HR 0.59, p=0.010) が有意に改善して</p>	

いた．CKD 患者においても同様の結果が得られた．シスプラチンとカルボプラチンベースのレジメン間の比較では，病理学的 downstage 率と LVI 陽性率はレジメン間の有意差はなかったが， $pT\leq 1$  率はカルボプラチンベースよりもシスプラチンベースのレジメンの方が有意に高かった (66% vs 33%,  $p < 0.001$ )．レジメン間で VRFS (HR 1.28,  $p=0.578$ )，CSS (HR 2.25,  $p=0.064$ )，および OS (HR 1.73,  $p=0.064$ ) に有意差はなかった．

#### 【考察】

本研究は，局所進行高リスク上部尿路上皮癌に対する NAC が 2010 年以降増加している傾向を明らかにし，プラチナベースのレジメンを用いた NAC が腫瘍学的転帰を改善する可能性を報告した最大規模の研究である．さらに，CKD 患者を含む上部尿路上皮癌患者における NAC による腫瘍学的転帰を評価した初の報告である．

高リスク上部尿路上皮癌における NAC 施行例の増加には，筋層浸潤性膀胱癌に対する NAC の有効性が報告されたことが影響している．多くのガイドラインでシスプラチンベースの NAC が強く推奨されていることから，本研究でも同様のレジメンを採用した．

またこれまで上部尿路上皮癌に対するカルボプラチンベースの NAC の有効性を評価した研究はなかった．カルボプラチンはシスプラチンに比べて効果が落ちると考えられているが，本研究では病理学的影響や腫瘍学的転帰において，カルボプラチンベースのレジメンに大きく不利な点は観察されなかった点も腎機能障害が併発しやすい上部尿路上皮癌において，カルボプラチンの有効性を示した本研究の意義は大きいと思われる．

本研究では，限られたサンプルサイズや後ろ向き研究であること，対象が根治的腎尿管切除術を受けている患者に限定されたことなど多くの制約がある．しかし，これらの制限を統計学的手法で調整することにより，局所進行高リスク上部尿路上皮癌に対する NAC の有効性を示すことができた．今後は前向きランダム化比較試験で本研究結果を検証する必要がある．

#### 【結論】

我々のコホートでは，高リスク上部尿路上皮癌における NAC 施行率は 2010 年以降大幅に上昇し，シスプラチン不適応のため患者の 70% がカルボプラチンベースの NAC を受けていた．高リスク上部尿路上皮癌のためのプラチナベースの NAC は腫瘍学的転帰を改善する可能性が示唆された．(2359 字)