

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御領域腫瘍制御教育研究分野腫瘍内科学講座 氏名 齋藤 絢介
<p>(論文題目)</p> <p>Combined utility of maximum standardized uptake value and its change after neoadjuvant chemotherapy in predicting postoperative recurrence in esophageal cancer</p> <p>(PET-CT 検査の集積値と変化率を用いた食道癌術前化学療法後の再発予測についての解析)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>(序論)食道癌の標準的術式は食道術抜去術および拡大 3 領域リンパ節切除術であり、高侵襲の術式が施行される。しかしながら食道癌は術後再発も多く、術後 5 年生存率は 17-34%と報告されており、再発率を低下させる目的で Stage II/III の進行食道癌手術症例には術前化学療法 (NAC) を行うことが推奨されている。PET-CT 検査は固形腫瘍に対する化学療法の治療反応を評価する 1 つの方法であり、指標として画像から計測される放射能濃度を投与量と体重で補正した定量値、SUV (standardized uptake value) が使用される。対象領域内における 1pixel あたりの最大値、SUVmax を検討した過去の食道癌の研究で NAC 後の原発巣部の SUVmax が低値であることや NAC 前後の SUVmax 変化率が大きいことが術後予後に関与することが報告されている。しかし、術前化学療法後の SUVmax 値と術前化学療法前後の SUVmax 変化率を組み合わせ、臨床病理学的因子と NAC 後の組織学的治療効果を比較した研究はない。そこで本研究では、NAC 後の SUVmax と NAC 前後の SUVmax の変化率 (ΔSUVmax) を組み合わせ、患者を分類し、食道癌 NAC 後の組織学的治療効果に関連する臨床病理学的因子を評価することを目的とした。</p> <p>(方法)2010 年 1 月 1 日～2018 年 9 月 30 日の期間で弘前大学医学部附属病院消化器外科において進行食道扁平上皮癌根治手術が行われ、かつ NAC 前後に PET-CT 検査が行われた 96 例を対象とした。病理学的評価は UICC TNM 第 8 版に従い、病理学的治療効果判定は日本食道がん取り扱い規約第 12 版に則って Grade0～Grade3 と評価した。SUVmax と ΔSUVmax のカットオフ値は、ROC カーブを使用して測定した。SUVmax および ΔSUVmax と臨床病理学的特徴との関連性は、χ^2 検定およびフィッシャーの正確確率検定を使用した。生存分析は、Kaplan-Meier 法を使用し、無再発生存率 (RFS) を使用して log-rank 検定でグループ間の生存率を比較した。病理学的治療効果判定のグループ間の分布には Mann-Whitney U 検定を使用した。</p> <p>(結果)追跡期間中央値は 39.5 か月で、45 症例が再発をきたした。食道原発巣の SUVmax の中央値は、NAC 前後それぞれ、15.3(range 0～59.8)、6.10(range 0～30)であった。NAC 後 SUVmax、ΔSUVmax のそれぞれについて再発をイベントとしたカットオフ値は 6.8 と 47.5 であった。SUVmax を指標としたところ再発率は SUV-low グループ(SUVmax\leq6.8)で有意に低かった (P<0.01)。ΔSUVmax を指標としたところ再発率は ΔSUVmax-high グループ (ΔSUVmax>45.7) で有意に低かった (P<0.01)。SUVmax と ΔSUVmax のカットオフを使用して 4 グループ (Group A: SUVmax>6.8 かつ ΔSUVmax\leq 45.7、Group B: SUVmax>6.8 かつ ΔSUVmax>45.7、Group C: SUVmax\leq6.8 かつ ΔSUVmax\leq45.7、Group D: SUVmax\leq6.8 かつ ΔSUVmax>45.7) に分類したところ、再発率は Group D で最も低かった。ΔSUVmax-high の 2 グループ間の比較では、Group D で再発率が低い統計的な有意差は認めなかった (P=0.073)。SUV-low の 2 グループ間の比較では、Group D で再発率が有意に低かった (P<0.05)。Group D とその他の A、B、C をまとめた群</p>	

(Group A+B+C)の比較では全体群でも NAC 前 Stage II/IIIでも Group D での再発率が有意に低かった。NAC に対する組織学的応答の分布 (A+B+C 対 D) は組織学的治療効果を検討したところ、Grade 0/1a の反応不良は Group A+B+C で 69% (36/52) に認められたのに対し、Group D では 18% (8/44) のみであった。また Grade 3 判定は Group D でのみ観察され、組織学的治療効果判定と Group 間に有意差が認められた($P<0.0001$)。臨床病理学的要因について解析したところ、単変量解析ではリンパ管浸潤 ($P=0.007$)、リンパ節転移 (N0/N1 vs N2/N3) ($P=0.015$)、病期 (0/ I / II vs III/IV) ($P<0.001$)、組織学的治療効果判定(0/1a/1b vs 2/3) ($P<0.01$)および SUVmax/ Δ SUVmax (Group A+B+C vs D) ($P<0.001$)が RFS と有意に相関していた。しかし、多変量解析では、独立した再発因子は認められなかった。

(結論) SUVmax と Δ SUVmax を併用して評価することで、NAC 後食道癌患者の無再発生存期間良好群を拾い上げることができ、治療効果判定の予測に有用であると考えられた。