

授与番号	甲第 1915 号
------	-----------

## 論文内容の要旨

Treatment Outcomes and Prognostic Factors of Concurrent Chemoradiotherapy With Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil in Advanced Head and Neck Cancer

(進行頭頸部癌に対するドセタキセル・シスプラチン・フルオロウラシル併用化学放射線療法の治療成績と予後因子について)

(日下尚裕, 志賀清人, 片桐克則, 齋藤大輔, 及川伸一, 池田文, 土田宏大, 宮口潤, 大橋祐生, 有賀久哲, 丹野高三)

(Anticancer Research 42 巻, 12 号 令和 4 年 12 月掲載)

### I. 研究目的

頭頸部扁平上皮癌に対する CDDP 併用化学放射線療法(CRT)と TPF 併用化学放射線療法(CRT)の治療成績の比較と予後予測因子の解明について検討する研究である。

TPF 併用 CRT は CDDP 併用 CRT に比べ使用頻度が少なく, 大規模な治療成績の評価や予後因子の解析はまだ行われていない。本研究の目的は, これら 2 種類の CRT の治療成績の差異を検討すると共に, 対象症例の治療前諸因子と生存率や副作用等, 治療成績との関連を比較する事で予後予測が可能かどうかを評価することである。

### II. 研究対象ならび方法

2014~2019 年に当科で TPF あるいは CDDP 併用 CRT を行った頭頸部扁平上皮癌進行例のうち, 導入化学療法例, 術後 CRT 例を除いた根治治療例を対象とした。CRT を施行した患者の臨床検査データを集積し, 副作用のグレードを明らかにした。治療前の採血データからリンパ球数( $/\mu\text{l}$ ), 血清アルブミン値(g/dl), CRP (C-reactive protein) 値(mg/dl) などを集積し, Glasgow Prognostic Score (GPS), modified Glasgow Prognostic Score (mGPS), Onodera Prognostic Nutritional Index (PNI)を計算し解析を行った。GPS と mGPS は, CRP 値とアルブミン値に基づいてスコア化された。PNI は, アルブミン値とリンパ球数で算出した。予後研究に基づく生存率は Kaplan-Meier 法を用いて算出し, 有意差は log-rank 検定で評価した。多変量解析は Cox 比例ハザードモデルを用いて, 患者の予後因子を検討した。

### III. 研究結果

CDDP 群（CDDP 併用 CRT を受けた患者）50 名, TPF 群（TPF 併用 CRT を受けた患者）72 名が対象である。

1. 有害事象のうち, 白血球減少, 好中球減少, リンパ球減少, 粘膜炎が両群間で有意差を認めた. (TPF 群の方がより多く認められた.)
2. TPF 群の方が進行例が多いにも関わらず, 各ステージにおける全患者の全生存率 (OS), 疾患特異的生存率 (DSS), 無増悪生存率 (PFS) は CDDP 群と有意差を認めなかった.
3. CDDP 群では, 治療前の CRP 値, GPS, PNI について生存率で有意差を認めた.
4. TPF 群では, 治療前のリンパ球数, アルブミン値, CRP 値, GPS, mGPS, PNI について生存率で有意差を認めた.
5. 多変量解析を行った結果, TPF 群と CDDP 群の OS, DSS に有意差を認めなかった. GPS, mGPS, PNI で調整しても, 同様の結果であった.
6. 多変量解析の治療群別の層別解析で, CDDP 群における OS, DSS に関連する因子は, PNI と GPS であった. TPF 群における OS, DSS に関連する因子は CRP 値, リンパ球数, PNI であった.

### IV. 結 語

栄養不良と免疫状態の低下は, 抗腫瘍療法への反応を低下させ, 生存率の低下と関連する可能性が報告されている. また, リンパ球数と血清アルブミン値は, がん患者の予後と有意に関連している. 多変量解析の結果, CDDP 併用 CRT 群も TPF 併用 CRT 群も共に PNI が予後に相関する可能性を示したため, CRT を行う下咽頭癌患者の予後予測因子として有用である可能性が示された.

我々の患者条件でも CDDP 併用 CRT と TPF 併用 CRT の治療効果は有意差がないことが示された. TPF を併用した CRT の有効性を明らかにするために, 今後前向き試験など大規模な多施設共同研究が必要である.

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授	新田 浩幸 (外科学講座)
副査 特任講師	及川 博文 (放射線腫瘍学科)
副査 講師	遠藤 史隆 (臨床腫瘍学講座)

頭頸部扁平上皮癌に対する化学放射線療法で用いる標準の抗癌剤はシスプラチン (CDDP) である。ドセタキセル・CDDP・5-FU (TPF) の3剤併用は毒性が強いため使用頻度は低いが、外耳道癌や鼻副鼻腔癌などで有用性が報告されており、本学では進行頭頸部扁平上皮癌で選択されることも多い。しかし、TPF 併用放射線療法はCDDP 併用放射線療法と比較して使用頻度が圧倒的に少ないことから治療成績の評価や予後因子の解析は行われていない。本論文では TPF 群と CDDP 群の治療成績を比較検討し、治療前予後予測因子についても評価した。TPF 群で進行癌を多く認めたが、全生存期間 (OS)、疾患特異的生存期間 (DSS)、無増悪生存期間 (PFS) のいずれも有意差を認めなかった。TPF 群における有意な予後因子として Onodera prognostic nutritional index (PNI) (リンパ球数とアルブミン値から算出)、CRP 値、リンパ球数が抽出され、CDDP 群における有意な予後因子として PNI と Glasgow prognostic score (GPS) (CRP 値とアルブミン値から算出) が抽出された。両群で抽出された PNI は、放射線化学療法を行う頭頸部扁平上皮癌患者の予後予測因子として有用である可能性が示唆された。

本論文は、頭頸部扁平上皮癌に対する化学放射線療法に新たな知見を与える可能性を示唆した有用な内容であり、学位に値する論文である。

### 試験・試問の結果の要旨

本研究方法、内容、結果に関する臨床への応用、今後の研究の方向性などについて試問を行い適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

### 参考文献

- 1) Preliminary Study of Chemoradiotherapy Using Modified Docetaxel, Cis-diaminodichloroplatinum, and 5-Fluorouracil for Sinonasal Squamous Cell Carcinoma (副鼻腔扁平上皮癌に対する修正ドセタキセル、シス-ジアミノクロロ白金および5-フルオロウラシルを用いた化学放射線療法の予備的検討) (片桐克典 他9名と共著) *OTO Open*, 21 巻, 5 号 (2021)
- 2) The Influence of Young Age on Difficulties in the Surgical Resection of Carotid Body Tumors (頸動脈体部腫瘍の外科的切除の困難さに及ぼす若年齢の影響について) (片桐克典 他14名と共著) *Cancers (Basel)*, 11 巻, 13 号 (2021) : p4565.