

学位論文審査結果の要旨

氏名	鶴岡 慎太郎
審査委員	主査 杉山 隆 副査 高田 泰次 副査 池田 宜央 副査 菊川 忠彦 副査 福田 信治

論文名 根治的放射線治療を施行した子宮頸癌患者における MRI 画像の増殖形態と予後との関連

審査結果の要旨

放射線療法(RT)は、手術療法とともに局所進行子宮頸癌の根治的治療法としての地位を確立している。RTを受けた子宮頸癌に関する予後因子として、病期(FIGO分類)、腫瘍サイズ、病理組織、リンパ節転移の有無、子宮体部浸潤、腫瘍の増殖形態、血中ヘモグロビン値などが知られている。腫瘍の増殖形態について検討した報告では、浸潤性増殖を示す腫瘍は膨張性増殖を示す腫瘍と比べて治療期間中の反応が不良な傾向があったとしているが、増殖形態と生命予後、局所制御率との関連にまで言及した報告は少ない。本論文では、RTを受けた子宮頸癌患者において原発巣の増殖形態が予後予測因子となり得るかを検討すべく、治療開始前MRI画像上の子宮頸癌原発巣の増殖形態と根治的RT後の予後との関連が検討された。

2006年4月から2015年3月の間、四国がんセンターで根治的RTを受けた子宮頸癌患者215例のうち、腔内照射を受けていない39例、傍大動脈領域リンパ節(PAN)転移以外の遠隔転移を有する11例、RT開始後1年以内に脱落した5例、RT前MRIが施行されていない45例、増殖形態の評価が困難な腫瘍径2cm未満の13例を除外し、最終的に102例(年齢中央値60歳、26-90歳)を対象とした。FIGO IB期、II期、III期、IV期は、それぞれ17例、39例、43例、3例であった。外照射の総線量中央値は50.4 Gy(45-61 Gy)であった。外照射の照射野は全骨盤を原則としたが、RT前にPAN転移を認めた11例ではPAN領域も照射野に含めた。さらに、子宮外の比較的大きな病巣には適宜ブースト照射を加えた(骨盤内リンパ節転移へのブースト照射2例、傍子宮組織へのブースト照射1例)。腔内照射の1回線量中央値は6Gy(4.5-6Gy)、施行回数中央値は4回(1-

5回)であった。59例が同時化学放射線療法(weekly CDDP 併用)を、43例が放射線単独療法を施行された。腫瘍の増殖形態の分類は、放射線治療医1名、画像診断医1名の計2名がRT前MRI T2強調像で行い、腫瘍の周囲組織への増殖形態を膨張性増殖(expansive type: Exp)群(71例)と浸潤性増殖(infiltrative type: Inf)群(31例)に分類した。

102例の経過観察期間中央値は47.7ヶ月(5.7-123ヶ月)であった。FIGO IB期、II期、III期、IV期の3年全生存率(OS)はそれぞれ87%、76%、74%、67%であった。Inf群はExp群よりも有意にOSが低かった(3年OS 70% vs 93%, $p=0.003$)。同様に、無病生存率(DFS)、無局所領域再発生存率(LRRFS)、無遠隔転移再発生存率(DMFS)も、Inf群とExp群の間で有意差がみられた(それぞれ、 $p=0.011$ 、 $p=0.001$ 、 $p=0.001$)。多変量解析では、増殖形態はOS (hazard ratio [HR], 3.81; 95% confidence interval [CI] 1.26-16.7; $p=0.015$)、LRRFS (HR, 4.27; 95% CI 1.43-18.5; $p=0.007$)で有意な予後因子であった。またRTを行った子宮頸癌患者において、RT前MRI画像で原発巣がInf群はExp群に比し、OS、LRRFSが有意に不良であった。増殖形態はRT後の予後予測因子となり得ると考えられた。浸潤性増殖を示す症例に対しては、局所効果をより強める工夫が必要と考えられ、子宮頸癌患者に対する個別化診療のひとつのオプションとなり得る可能性が示唆された。

なお、この研究は四国がんセンター倫理審査委員会に承認されている(臨 2016-79)。

本論文の公開審査会は令和2年2月14日に開催された。申請者は研究内容を英語で明確に口頭発表した。その後、審査委員より、本論文の対象者や研究方法に関する質問や今後の臨床応用などに関して多くの質疑がなされた。具体的には、検者間のMRI画像診断の妥当性、MRI機器の相違による診断への影響、MRI画像上の増殖形態と病理組織との関連、MRI画像上の増殖形態と再発・転移部位との関連、病理組織の相違と予後の関連、進行度分類とOSの関連、対象者における手術療法の有無と手術適応の関係、本研究におけるRT単独とCCRTの予後の相違に関する意義、AIへの応用性、具体的な個別化療法の内容、今回の研究に基づいた今後の研究の方向性、等の質問がなされた。申請者はそれらの質問に対する確に回答した。審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が博士(医学)の学位授与に値すると判定した。