

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Prognostic impact of pretreatment serum CYFRA status in 1047 patients with esophageal squamous cell carcinoma who underwent radical resection: A Japan Esophageal Society promotion research
別タイトル	根治的切除を受けた食道扁平上皮癌患者1047人における治療前血清CYFRAの予後因子としての検討:日本食道学会推進研究
作成者(著者)	石岡, 伸規
公開者	東邦大学
発行日	2022.03.16
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 岡住慎一 / タイトル: Prognostic impact of pretreatment serum CYFRA status in 1047 patients with esophageal squamous cell carcinoma who underwent radical resection: A Japan Esophageal Society promotion research / 著者: Nobuki Ishioka, Takashi Suzuki, Satoshi Yajima, Kentaro Murakami, Yu Ohkura, Takashi Fukuda, Koichi Yagi, Akihiko Okamura, Isamu Hoshino, Chikara Kunisaki, Yasuaki Nakajima, Kosuke Narumiya, Ryo Ogawa, Hideaki Shimada / 掲載誌: Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery / 巻号・発行年等: /
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1031号
学位記番号	甲第710号
学位授与年月日	2022.03.16
学位授与機関	東邦大学
DOI	10.5761/atcs.oa.21 00195
その他資源識別子	https://www.jstage.jst.go.jp/article/atcs/advpub/0/advpub_oa.2100195/ article
メタデータのURL	https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD76786127

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

石岡伸規より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第710号

学位申請者 : いし おか のぶ き
石 岡 伸 規

学位論文 : Prognostic impact of pretreatment serum CYFRA status in 1047 patients with esophageal squamous cell carcinoma who underwent radical resection: A Japan Esophageal Society promotion research

(根治的切除を受けた食道扁平上皮癌患者 1047 人における治療前血清 CYFRA の予後因子としての検討: 日本食道学会推進研究)

著者 : Nobuki Ishioka, Takashi Suzuki, Satoshi Yajima, Kentaro Murakami, Yu Ohkura, Takashi Fukuda, Koichi Yagi, Akihiko Okamura, Isamu Hoshino, Chikara Kunisaki, Yasuaki Nakajima, Kosuke Narumiya, Ryo Ogawa, Hideaki Shimada

公表誌 : Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery

論文内容の要旨 :

(目的)

食道癌における CYFRA 陽性の予後的意義に関しては明確な見解が得られていない。そこで我々は日本食道学会推進の多施設共同研究に基づいて、外科的に治療された食道癌患者 1,047 人における治療前 CYFRA 陽性の予後的意義を治療法毎に解析した。

(対象と方法)

多施設共同後ろ向きコホート研究として、2008 年から 2016 年の間に日本の 11 施設で登録された根治手術を受けた食道扁平上皮がん患者合計 1,047 人を対象とした。各治療法群における CYFRA 陽性の予後的意義を分析した。治療開始前の血清 CYFRA レベルを測定し、3.50 U / ml をカットオフとして使用して、患者を CYFRA 陽性群(3.50 U / ml 以上)と CYFRA 陰性群(3.50 U / ml 未満)に分類した。統計解析ソフトウェアを用いて CYFRA 陽性群と陰性群の臨床病理学的因子の比較、5 年生存率に関連する臨床病理学的因子の単変量解析・多変量解析を行った。

(結果)

Up-front surgery 群の臨床病理学的特徴

CYFRA 陽性率は、腫瘍の病期に応じて徐々に増加していた。(Fig. 1) table 1 は、CYFRA 陽性が腫瘍深達度と有意に相関していることを示している ($p < 0.001$)。

NAC 群および NACRT / RT 群の臨床病理学的特徴

CYFRA 陽性率は腫瘍臨床病期に応じて徐々に増加した。table 2 は、CYFRA 陽性が性別 ($p = 0.032$)、腫瘍深達度 ($p < 0.001$) およびリンパ節転移 ($p = 0.021$) と有意に相関していることを示している。多変量解析では、腫瘍深達度のみが CYFRA と相関していた ($p = 0.007$)。

治療法毎における CYFRA 陽性の予後因子としての検討 単変量および多変量解析

先行手術群においては、CYFRA 陽性群は CYFRA 陰性群よりも有意に予後不良であった ($p = 0.031$) (Fig. 2A)。しかし多変量解析では CYFRA 陽性は独立予後不良因子ではないことが示された ($p = 0.487$) (table 3)。NAC 群においては CYFRA 陽性群と CYFRA 陰性群の間で予後に差はなかった。 ($p = 0.254$) (Fig. 2B, table 4)。NACRT/RT 群において CYFRA 陽性群は CYFRA 陰性群よりも有意に予後不良であった ($p = 0.034$) (Fig. 2C)。多変量解析では CYFRA 陽性が独立予後不良因子であることが示された ($p = 0.036$) (table 5)。

(考察)

食道扁平上皮癌患者 1,047 人を対象に治療前血清 CYFRA 陽性の予後への影響を治療法毎 (Up-front surgery 群 ($n = 412$)、NAC 群 ($n = 486$) および NACRT/RT 群 ($n = 149$)) に評価した。

Up-front surgery 群と NACRT/RT 群では、CYFRA 陽性群・陰性群間の全生存期間に有意差を認めた。

Up-front surgery 群において CYFRA 陽性が単変量解析で有意に予後不良を示した。ただし CYFRA 陽性は、多変量解析における独立予後不良因子ではなかった。しかし Up-front surgery 群には、術後補助化学療法を受けた 99 人の患者が含まれており、術後化学療法の影響により多変量解析では独立した予後因子として特定されていない可能性がある。

NAC 群においては、単変量解析で CYFRA 陽性群と陰性群の予後に有意差はなかった。本研究は NAC 群における CYFRA の重要性を調査した初めての報告であり、さらなる検証が必要である。NACRT/RT 群では、CYFRA 陽性が多変量解析にて独立予後不良因子であった。これまでに NACRT/RT 群における CYFRA の重要性を分析した報告はないが、根治的放射線療法を受けた症例では CYFRA は独立予後不良因子であること、治療抵抗性であることが報告されている。したがって NACRT/RT 群では CYFRA 陽性群の治療反応が制限される可能性があり、NACRT/RT の有効性は小さい可能性がある。NAC 群と NACRT/RT 群の両群間における治療効果の差は化学療法の用量の違いが関与している可能性がある。NACRT/RT 群には術後補助化学療法が必要となる可能性がある。術後補助化学療法の頻度は、NACRT/RT 群よりも NAC 群の方が多く (NAC: 22% 対 NACRT/RT: 19%)、その差は統計的に有意ではなかった (no data)。これらの患者の実際の化学療法用量のデータが入手できなかったため、仮説を確認するための違いを評価することができなかった。

Limitation: (i) 根治的 CRT 症例に関するデータが入手できなかったため、検証することができなかった。(ii) 再発の特徴に関しては詳細なデータが不足しているため不明である。(iii) 多施設共同研究で、手術後の CYFRA 推移データが収集されなかったため、CYFRA の変化と再発/予後との関係を分析することができなかった。(iv) この多施設共同研究は他の腫瘍マーカーとの関連を分析することを意図していなかったため、他の腫瘍マーカーとの組み合わせなどを評価しなかった。(v) 治療前期間と術前補助治療後(術前)期間の間の CYFRA レベルの変化は、非常に興味深い問題であるが今回調査はしていない。この研究の質問を評価するにはさらなる研究が必要である。

結論として、CYFRA 陽性グループは腫瘍深達度と予後不良に関連していた。治療前 CYFRA 陽性は、先行手術群でも術前化学療法群でも予後不良の独立した危険因子ではなかった。治療前 CYFRA 陽性は術前化学放射線療法/放射線療法群のみで予後不良の独立した危険因子であった。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 710 号	氏 名	石 岡 伸 規
学位審査担当者	主 査	岡 住 慎 一
	副 査	伊 豫 田 明
	副 査	三 上 哲 夫
	副 査	片 桐 由 起 子
	副 査	松 田 尚 久

学位論文の審査結果の要旨 :

本研究は、日本食道学会推進の多施設共同研究として、外科的に治療された食道扁平上皮癌患者 1,047 例における治療前 CYFRA 陽性の意義を、Up-front surgery 群、NAC 群および NACRT / RT 群に分類し、臨床病理学的に解析したものである。治療開始前の血清 CYFRA 測定値の 3.50 U / ml をカットオフとして、陽性群と陰性群に分類し、各群の臨床病理学的因子を解析した結果、CYFRA 陽性率は臨床病期に応じて増加しており、腫瘍深達度と有意に相関した。陽性例の予後因子として評価を、治療法別に検討した結果、Up-front surgery 群においては、陽性群は陰性群よりも有意に予後不良であった ($p=0.031$)。NAC 群においては、陽性群と陰性群の間で予後に差はなかった。NACRT/RT 群においては、陽性群は陰性群よりも有意に予後不良であり ($p = 0.034$)、多変量解析にて CYFRA 陽性は独立予後不良因子であることが示された ($p = 0.036$)。

Up-front surgery 群 ($n=412$) において、陽性が単変量解析では有意に予後不良であるも、多変量解析における独立予後不良因子とならなかった理由として、術後補助化学療法を受けた 99 人の影響が考察された。NAC 群において、単変量解析で陽性群と陰性群の予後に有意差がなかったのは、陽性群における NAC の効果が考察された。NACRT/RT 群において、陽性群が独立した予後不良因子を示した理由としては、NACRT/RT 群では陽性群の治療反応が制限される可能性が示唆され、臨床病期に比して治療効果が乏しかったためと考察された。結論として、CYFRA 陽性群は腫瘍深達度と予後不良に関連した。一方、治療前 CYFRA 陽性は、先行手術群でも術前化学療法群でも独立予後不良因子とはならず、術前化学放射線療法/放射線療法群のみにおいて独立予後不良因子を示した。

学位審査会では、論文の内容についてのプレゼンテーションに引き続き、審査委員による質疑応答が行われた。その際、各群における治療法の選択基準とそれぞれの CYFRA 陽性例生存率の差異の解釈、各種腫瘍マーカーにおける CYFRA の優位性、測定絶対値の臨床的意義等について、多岐にわたる質問が寄せられたが、申請者はこれらに的確に回答した。本研究は、食道癌切除 1,047 例における CYFRA 値を臨床病理学的に解析し、腫瘍深度と予後不良に関連することを新たに示して臨床的有用性を示唆しており、学位に相応しい論文であると結論した。