

氏名	溝口 信貴
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 840 号
学位授与年月日	令和 4 年 12 月 19 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	頭頸部腺様嚢胞癌に対する根治的放射線治療と術後放射線治療の臨床的検討：根治的放射線治療は治療選択肢となり得るか
論文審査委員	(委員長) 教授 金澤 丈治 (委員) 教授 森 壘 教授 小宮根 真弓

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

腺様嚢胞癌の年間の発生頻度は 100 万人あたり 3~4.5 人程度と非常に稀な疾患であり、全ての頭頸部悪性腫瘍の~1%、大唾液腺腫瘍の~10%を占める。腺様嚢胞癌は緩徐ではあるが進行性の経過を辿り、特に原発巣局所では浸潤性に進展し、神経周囲浸潤を起こしやすいことが知られている。希少癌であることから大規模な症例を対象とした臨床試験は行われていないが、外科切除及び術後放射線治療 (PORT: postoperative radiotherapy) が標準治療とされ、根治的放射線治療 (defRT: definitive radiotherapy) は効果が不十分とされている。この根拠となる研究は 1960 年代からの古典的な放射線治療技術に基づく症例が多く、defRT の有効性が過小評価されている可能性が高い。近年の放射線治療技術の発展は目覚ましく、正常組織への線量を抑えながら腫瘍に高線量を照射することが可能となり、現代の治療技術を用いた defRT の再評価が必要と考えられる。

本研究は、頭頸部腺様嚢胞癌に対する近年の放射線治療技術を用いた PORT および defRT の有効性および安全性を評価することが目的である。

### 2 研究方法

1993 年 8 月から 2017 年 8 月に神奈川県立がんセンターにおいて組織学的に頭頸部腺様嚢胞癌と診断され、放射線治療を行なわれた 44 例を解析対象とした。

治療効果は、RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ガイドライン (改訂版 version 1.1) を用いて、急性期および晩期有害事象は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 を用いて評価した。経過観察の起算日は放射線治療開始日とし、全生存率 (OS: overall survival rate)、局所制御率 (LC: local control rate)、無遠隔転移生存率 (DMFS: distant metastasis-free survival rate)、無増悪生存率 (PFS: progression free-survival rate) は Kaplan-Meier 法を用いて評価した。組織型、原発部位、Tumor stage、Nodal stage は OS と LC の潜在的リスク因子として評価した。Cox 比例ハザードモデルを用いて単変量解析を行い、0.05 未満の p 値は統計的に有意であると判断した。

### 3 研究成果

PORT 群は 24 例、defRT 群は 20 例であった。観察期間中央値は全症例で 76 か月（範囲 9-220 か月）、PORT 群で 60 か月（範囲 9-220 か月）、defRT 群で 91 か月（範囲 13-210 か月）であった。原発部位は大唾液腺 16 例、口腔 11 例、鼻腔または副鼻腔 10 例、咽頭 6 例、涙嚢 1 例であった。PORT 群の 16 例は顕微鏡的に切除断端陽性、3 例においては断端近接であったが、肉眼的腫瘍残存症例はなく、頸部郭清を行なった症例もいなかった。PORT 群の原発巣では大唾液腺癌が有意に多かった ( $p = 0.0014$ )。Tumor stage に関しては、T4 症例、IV 期症例ともに defRT 群で有意に多かった (それぞれ  $p = 0.0121$ ,  $0.0014$ )。処方線量中央値は、PORT 群で 60 Gy (範囲 : 60-80 Gy)、defRT 群で 66 Gy (範囲 : 50-80 Gy) であった。全症例において CT シミュレーションを用いた治療計画を行った。3 年および 5 年後の全生存率 (OS: overall survival rate) は、PORT 群で 95.7%、85.3%、defRT 群で 85.0%、79.7% であり、PORT 群と defRT 群の OS に統計学的な有意差は認められなかった ( $p = 0.4392$ )。3 年、5 年の LC は PORT 群でそれぞれ 82.5%、82.5%、defRT 群で 90.0%、83.1% であり、PORT 群と defRT 群で LC に有意差はなかった ( $p = 0.0904$ )。また同様に、DMFS、PFS においても defRT 群と PORT 群に明らかな違いはなかった。全症例において OS に関するリスク因子は、リンパ節転移陽性症例と IV 期症例 (それぞれ  $p < 0.0001$ ,  $0.0022$ )。LC に関するリスク因子は、T4 症例と IV 期症例であった (それぞれ  $p = 0.0121$ ,  $0.0062$ )。T1/2/3 症例においては、PORT 群は defRT 群と比較し有意に LC が良好であり ( $p = 0.0397$ )、T4 および IV 期症例では、defRT 群が PORT 群よりも有意に LC が優れていた (それぞれ  $p = 0.0004$ ,  $0.0193$ )。有害事象に関しては急性期の Grade 3 の粘膜炎が 5 例 (11.4%)、晩期の Grade 3 の角膜炎が 1 例 (2.3%) で認められた。Grade 4 以上の有害事象は明らかでなかった。

### 4 考察

先行研究において、頭頸部腺様嚢胞癌に対する手術単独療法による 5 年 OS は 57~85%、LC は 56~86%、外科切除および術後放射線治療による OS は 75~80%、LC は 73~94% と報告されている。今回の解析では、PORT 群の 5 年 OS は 85.3%、LC は 82.5% であった。一方、defRT に関するこれまでの報告では、5 年 OS が 25%~56%、5 年 LC が 27%~55% であり、治療効果は十分でないとされているが、本研究では、defRT 症例では 5 年 OS が 79.7%、5 年 LC が 83.1% であり、直接の比較はできないものの諸家の報告と比較し良好な結果であった。

これまでの報告において defRT による治療効果が不十分とされる理由として、多くは 1960 年代からの古い症例が含まれた解析であり、古典的な放射線治療技術のため、正常組織を守りつつ腫瘍に十分な線量が処方できていなかったこと、defRT 症例の多くが切除不能あるいは切除困難な進行症例であったことが考えられる。頭頸部領域は解剖学的に非常に複雑な構造を有し、進行症例では適切なマージンを確保して根治的に切除することが困難な症例も少なくない。我々の研究においても既報と同様に進行した症例 (T3-4 期) が多かった (75%) が、IMRT (強度変量放射線治療: intensity-modulated radiation therapy) といった近年の照射技術も用いた症例も含まれ、脳、脳幹、脊髄などの重要臓器へ近接した症例においても正常組織を守りつつ、腫瘍への根治線量での照射が可能となったことが治療成績の改善につながったと考えられる。

本研究は単施設の遡求的な解析であるものの、頭頸部腺様嚢胞癌に対する defRT は近年の照射

技術を用いることにより、機能・整容性を担保した治療選択肢となり得ることを示唆するものである。

## 5 結論

頭頸部腺様嚢胞癌の標準治療は、外科切除及び PORT とされているが、本研究では、LC の層別化により、T1/2/3 症例では PORT が、T4 および IV 期症例では defRT が良好な成績であった。頭頸部腺様嚢胞癌に対する defRT は、切除不能例や切除拒否例など適切な症例を選択することにより、新たな治療選択肢になりうると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

本学位論文は、稀少癌である頭頸部腺様嚢胞癌に対する現在の標準治療の手術および術後放射線治療と根治的放射線治療の治療効果を後方視的に検討したものである。腺様嚢胞癌の年間の発生頻度は 100 万人あたり 3-4.5 人程度と非常にまれな疾患であり、全ての頭頸部悪性腫瘍の～1%、大唾液腺の～10%を占める。本症は緩徐ではあるが進行性の経過を辿り、特に原発巣局所では浸潤性に進展し、神経周囲浸潤を起こしやすいことが知られている。希少癌であることから大規模な症例を対象とした臨床試験は行われていないが、外科切除及び術後放射線治療が標準治療とされ、根治的放射線治療は効果が不十分とされてきた。今回の研究は、頭頸部腺様嚢胞癌に対する近年の放射線治療技術の進歩を考慮し、術後放射線治療と比較した場合の根治的放射線治療の有用性および安全性を評価するために行われた。その結果、術後放射線治療群は大唾液腺癌が有意に多く、根治的放射線治療群では T4 症例、IV 症例など進行例が多かったものの検討された全生存率、局所制御率、無遠隔転移生存率、無増悪生存率で両者に有意差は認めなかった。また、全症例の全生存率に関するリスク因子はリンパ節転移陽性症例と IV 期症例であり、局所制御率に関するリスク因子は T4 症例と IV 期症例であった。T1/2/3 症例において術後放射線治療群では根治的放射線治療群よりも有意に局所制御率が優れていた。この一方、T4 および IV 期症例では根治的放射線治療群の方が有意に局所制御率が優れていた。このように、両者において、各生存率に明らかな差はなかったものの、根治的放射線治療は、手術が不能な比較的進行した症例に対して行われており、今後、更なる放射線照射技術の進歩により根治的放射線治療が頭頸部腺様嚢胞癌の治療選択と成り得ることを示唆している。

本学位論文は、用語の使用法や統計解析法など臨床的立場から追加が望ましいデータなどはあるものの、この研究内容自体は高く評価すべきものであり、本学医学博士論文審査において合格に値するという結論で審査員全員の意見が一致した。

## 試問の結果の要旨

学位審査会は 2022 年 10 月 24 日午後 6 時 30 分より Zoom オンライン開催で行われた。まず、申請者の溝口信貴氏より自己紹介に引き続き研究内容に関して、スライドによるプレゼンテーションが行われた。続いて、審査委員から以下のような質問および指摘がなされた。

## 審査委員 A

### ●全体講評

希少癌で大規模症例数の前向き臨床研究が無い中、後方視研究ながらも貴重な比較研究だと思います。学位論文としての価値が十分にあると考えます。

### ●各論

#### ・p2-3.はじめに

学位論文が専門外の読者からも読まれるということを想定した自己完結性への配慮が望まれます。具体的には、序論のところでの背景知識として治療法や腺様嚢胞癌に関する説明の追加が必要です。

#### ・p6/p20 原発巣に関して

原発部位による各種解析の有意差が無かった理由の考察が足りません。先行研究では大唾液腺原発の方が予後が良かったのですから、本研究で差が出なかった理由を考察すべきです。例えば IMRT で治療精度が上がったので、原発部位による発見され易さの影響が少なくなった、など。

#### ・p14 3.8.急性期及び晩期有害事象

有害事象がきちんとカウントされているのか信頼性の担保に関する記載が必要です。定期的にチェックリストを用いた追跡ではないことを limitations として述べなければいけないかも知れません。

#### ・p7 患者背景、特に IMRT に関して

IMRT 群 (PORT 9 例, defRT 4 例) が含まれている影響についての統計学的処理や考察が望まれます。IMRT 群と non-IMRT 群のサブ解析を追加し、IMRT による高精度治療が本研究にどのように寄与したか調べてみる必要があるかも知れません。

#### ・p8 T4/StageIVに関して

素朴な感覚として、多くの癌腫や臓器で Stage が低い方が放射線治療の成績が良くなる傾向にあると思いますが、今回の研究は StageIVの方が PORT より根治的 RT の成績が良いのは違和感があります。やはり PORT 群で T4 2 例, StageIV 2 例と症例数が少ない統計学的な影響が大きいのと考えられます。または IMRT の比率も影響しているのかも知れません。このあたりのパワー解析や考察を十分に加える必要があるようです。

## 審査委員 B

### ●全体講評

稀少な癌について多くの症例を集積し、丁寧に解析しており、学位論文にふさわしい内容と考えます。下記に、気が付いた点を記載します。

## ●各論

1) 学位論文としては、はじめに、の内容が少ないと思います。特に、放射線について専門外のものにとっては、1960年代から最近にかけて、どのような技術的な進歩があったのか等について、もう少し詳しく説明があったほうがより分かりやすいと感じました。さらに、今回この研究を実施するに至った経緯というのを、ご自身のバックグラウンドと関連させて記載することで、より学位論文としての内容がレベルアップすると思います。

2) スライド発表では説明されていましたが、従来の放射線療法と重粒子線との相違点、IMRTとの相違点などの記載もあったほうがより分かりやすいと思います。

3) IMRTという手法の異なる治療が含まれていることで、結果の解釈がやや難しくなっていると思いました。IMRT症例を除いた場合に結果が異なるようであれば、その点についても記載があったほうがよいように思います。

金澤丈治 委員長

## ●全体講評

頭頸部の腺様嚢胞癌という稀な癌の治療経過を44症例も蓄積し検討したことは注目に値します。また、放射線治療が著しい進歩を遂げるなか放射線治療の評価は重要であり、この点からも学位論文の値する内容であったと思います。しかしながら、以下の点につき加筆が必要と考えました。

## ●各論

#1 提出論文では、局所制御に関する記述が主要な位置を占めています。このため術後放射線治療(PORT)と根治的放射線治療(defRT)それぞれの死因をT死か、N死か、M死かを明らかにしてください。発表では示されていたので、その図を挿入して頂ければ良いと思われます。

#2 論点として、PORTと比較してdefRTの方が進行例が多いにも関わらず生存率に有意差がなかった。このためdefRTには有意性があるか、または劣勢が否定できないという意味になるのかと思います。この場合、検定力が大きな意味を持つものと思います。そのため何らかのパーワー解析をしてください。また、多重比較の問題を解決するためにPrimary endpointを決定してください。

#3 p4 PORTのところでは処方線量が断定的に記載してあります。24年の経過で一定だったのでしょうか？ある程度幅があった場合は平均とした方が良いと思います。defRTに関しても同様です。

#4 p7 IMRTの併用はdefRTで少ないのですが、これは本症の治療がPORTからdefRTに移行して時代背景を表しているのでしょうか？もし、そうならその旨を記載して下さい。また、化学療法の併用は同時併用と考えて宜しいのでしょうか？もし、異なる場合はその旨を記載してください。

#5 p14 3.7では、局所制御率(LC)はT4においてPORTよりdefRTの方が優れているとの

ことですが、T4 での手術の意義を考察してください。

#6 p14 3.8 古い症例もあったかと思えます。どの程度記載があったかと、晩期有害事象は何時頃に認められたかを記載してください。

#7 p18 IMRT などの放射線技術の進歩により defRT の効果が上昇することは理解できます。この考察を支持する結果、つまり古い症例では、2群間の生存率には差があったが、最近、その差は縮まっているといったデータはありますか？

#8 p20 “腺様嚢胞癌は体細胞変異が少なく、また、変異の多様化が高く“という文章がありますが、意味が分かりにくいので別な表現での表記をお願いいたします。

#9 p21 “化学療法や分子標的治療に関する... 判断する必要がある“との記載がありますが、これは緩和化学療法が有効であるという意味でしょうか？ もしそのなら、例えば”症状に改善に対する奏効率は良好であるとの報告もあり、緩和的化学療法の施行を否定するものではない“などの表現に変更してください。

これを受け審査委員会では溝口氏はその場で答えられる範囲で丁寧な考察を行い即答可能な事項に関しては適切な回答を行った。検討すべき問題点を再確認した後、溝口氏は委員からの質問に真摯に回答するかたちで論文の改訂を申し出た。2022年11月7日に提出された改訂版では質問や修正が要求された全ての点に関して丁寧な修正がなされていることが確認できた。以上の結果により全ての審査委員が学位論文としての適格性を確認した。