

京都大学	博士（医学）	氏名	石田 祐一
論文題目	Intensity-modulated radiotherapy for cervical esophageal squamous cell carcinoma without hypopharyngeal invasion: dose distribution and clinical outcome (下咽頭浸潤のない頸部食道癌に対する強度変調放射線治療の線量分布と臨床成績)		
(論文内容の要旨)			
<p>頸部食道扁平上皮癌（CESCC）に対する化学放射線療法は標準根治治療の1つである。下咽頭浸潤のないCESCCは上頸部リンパ節へは転移しない。そのため上頸部への予防照射(ENI)を省略した照射範囲が適切である可能性はあるが、CESCCは希少疾患であり、下咽頭浸潤のないCESCCに対する適切なENI範囲は確立していない。またCESCC周囲には脊髄などリスク臓器が存在するため、従来の3次元原体照射（3DCRT）ではリスク臓器を避け、計画標的体積（PTV）へ安全に適切な線量を投与できないため局所領域制御率は低かった。強度変調放射線治療（IMRT）は、リスク臓器線量を低減し、PTVへ安全に適切な線量を投与できる照射技術であり3DCRTでは克服できなかった放射線治療の問題を解決できる可能性がある。本研究では下咽頭浸潤のないCESCCを対象に上頸部を含まないENIを利用したIMRTと3DCRTの放射線治療計画にて、標的線量およびリスク臓器線量を比較し、IMRTの優越性を探索評価し、また上頸部を含まないENIを利用してIMRTを行った症例の治療成績、とくに再発形式を解析し、上頸部を含まないENI範囲の妥当性を探索評価した。</p> <p>(1) IMRTと3DCRTの線量分布の比較検討</p> <p>本研究は2009年3月～2015年3月に上頸部を含まないENIを利用してIMRTを実施した下咽頭浸潤のないCESCC 21名を対象とした。3DCRTによる放射線治療計画は上記21名で新たに作成し、IMRTの治療計画は21名の患者の治療で実際に用いた放射線治療計画を利用した。ただしIMRTの放射線治療計画はPTVに対する2つの線量処方方法により2群（それぞれPTVの95%、50%が60Gyとなるよう処方された放射線治療計画をSIB-IMRT-D<sub>95%</sub>とSIB-IMRT-D<sub>50%</sub>と定義する）を作成した。3DCRT、SIB-IMRT-D<sub>95%</sub>、SIB-IMRT-D<sub>50%</sub>の3つの異なる放射線治療計画においてPTV投与線量とリスク臓器（肺、脊髄、甲状腺、腕神経叢、PTV外の体輪郭）の被曝線量を比較した。PTV投与線量の定量的評価のためにPTVの98%、50%、2%の体積に照射された線量（D<sub>98%</sub>、D<sub>50%</sub>、D<sub>2%</sub>）、homogeneity index (HI)、およびconformation number (CN)を算出し、リスク臓器についてはそれぞれ両肺の10 Gy、15 Gy、20 Gyが照射された体積（V<sub>10 Gy</sub>、V<sub>15 Gy</sub>、V<sub>20 Gy</sub>）、脊髄の最大線量、2ccが照射された線量（D<sub>2cc</sub>）、甲状腺の平均線量、V<sub>50 Gy</sub>、V<sub>60 Gy</sub>、腕神経叢のV<sub>60 Gy</sub>、D<sub>2cc</sub>、PTV外の体輪郭の最大線量、D<sub>2cc</sub>を算出した。算出された3治療計画間の線量-体積指標はKruskal-Wallis testで検定した。PTVのD<sub>98%</sub>、D<sub>50%</sub>、D<sub>2%</sub>、HI、およびCNは3DCRTおよびSIB-IMRT-D<sub>50%</sub>に比して、SIB-IMRT-D<sub>95%</sub>で有意に改善した（<math>p &lt; 0.01</math>）。一方リスク臓器の線量指標には3治療計画間で有意差は認めなかった。下咽頭浸潤のないCESCCにおいてSIB-IMRT-D<sub>95%</sub>は3DCRTに比してリスク臓器線量を増加させず、PTVに対する線量集中度を向上させることが示された。</p> <p>(2) 臨床成績の検討</p> <p>上記21名の生存割合、局所領域無再発生存割合をKaplan-Meier法で算出し、本対象の予後因子をLog-rank検定で探索した。上頸部を含まないENI範囲の妥当性を探索評価</p>			

するため、21名の初回再発形式を解析した。21名の観察期間中央値は64.5か月で5年生存割合は53.4%、局所領域制御割合は66.7%であった。所属外リンパ節転移陽性と切除不能であることが予後不良因子、また切除不能であることは局所領域制御不良因子であった（ $p < 0.01$ ）。経過観察中8名が再発し、全例腫瘍床からの再発で、照射を省略した上頸部リンパ節領域に再発は認めていない。解剖学的根拠、及び本検討から下咽頭浸潤のないCESCCに対する化学放射線療法において上頸部へのENIを省略することは妥当である可能性があると考えられた。

本論文は、下咽頭浸潤のないCESCCを対象に適切なENIの範囲を探索し、3DCRTと比較してIMRTが有用であることを示した最初の論文である。この結果に基づき、現在京都大学医学部附属病院では下咽頭浸潤のないCESCCに対する放射線治療計画においては上頸部のENIを省略し、3DCRTではなく、IMRTを利用した化学放射線療法を実施している。

(論文審査の結果の要旨)

本研究は下咽頭浸潤のない頸部食道扁平上皮癌（Cervical esophageal squamous cell carcinoma: CESCC）に対して上頸部を含まない予防照射（Elective nodal irradiation: ENI）を採用した放射線治療計画において、強度変調放射線治療（Intensity-modulated radiotherapy: IMRT）は従来の3次元原体照射（Three-dimensional conformal radiotherapy: 3DCRT）と比べ、リスク臓器線量を損なわずに標的線量を改善させることを明らかにするとともに、上頸部を含まないENIの妥当性を初めて探索的に評価したものである。

下咽頭浸潤のないCESCC 21名を対象に、上頸部を含まないENIを採用した放射線治療計画において、標的体積やリスク臓器の線量分布、線量指標をIMRTと3DCRT間で比較した。その結果、3DCRTに比してIMRTはリスク臓器線量を増加させずに、標的体積の線量集中度と均一性を向上させることを示した。

次に、上頸部を含まないENIを採用したIMRTを受けた本対象21名の生存割合、局所領域無再発生存割合、初回再発形式を評価した。観察期間中央値は64.5か月で5年生存割合53.4%、局所領域制御割合66.7%と3DCRTによる諸家の既報告と比較して良好な結果であった。経過観察中、8名に再発がみられたが全例腫瘍床の再発であり、ENIを省略した上頸部リンパ節領域に再発は認めなかった。

以上より本対象への放射線治療においてIMRTは3DCRTより優れた照射技術であり、有効性を損なわずに上頸部へのENIは省略できうると考えられた。

本研究は下咽頭浸潤のないCESCCに対する放射線治療の至適な照射範囲の解明に貢献し、CESCCに対する放射線治療の発展に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和元年11月12日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降