

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791693

研究課題名(和文) 子宮頸癌センチネルリンパ節ナビゲーション手術におけるリンパ節微小転移の検索

研究課題名(英文) Detection of micrometastasis of lymphnodes in sentinel node navigation surgery for uterine cervical cancer

研究代表者

西野 幸治 (NISHINO, KOJI)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：70447598

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：子宮頸癌に対する広汎子宮全摘術における、センチネル(=見張り)リンパ節ナビゲーション手術において、色素法単独で外腸骨節・閉鎖節に存在するセンチネルリンパ節の同定に成功し、陰性的中率(センチネルリンパ節に転移がない場合に他のリンパ節にも転移がない確率)は100%であった。また、通常の病理学的検査で転移を認めたリンパ節は、すべてRT-PCR法においても同様に転移の検出が可能であった。病理学的検査のみではその検出が困難である微小転移をRT-PCRで検出することを試みたが、本研究では該当する微小転移を有する症例が存在しなかったため、さらなる症例集積と解析が望まれる。

研究成果の概要(英文)：In the current study, we achieved success to detect sentinel nodes (SN) at pelvic external iliac and obturator lesion in sentinel node navigation surgery by blue dye method for uterine cervical cancer cases received radical hysterectomy. There were no cases with non-SN metastasis in which case with SN metastasis, reached 100% negative predictive value. We could detect node metastasis by RT-PCR method of all involved nodes diagnosed by conventional pathological procedure, but we had no cases with micrometastasis of lymphnodes which we tried to detect only by RT-PCR but conventional pathological diagnosis in our study, so further investigations are recommended.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：子宮頸癌 センチネルリンパ節 微小転移

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍手術の際の「系統的リンパ節郭清」には、癌種により診断的/あるいは治療的意義が確立しているものが多い。しかしリンパ節郭清の影響で、術後に上肢/下肢のリンパ浮腫、リンパ嚢腫などの合併症が生じることがある。これらは生命予後に影響することは少ないものの、患者の QOL を著しく損なう可能性があり、また発症した場合にそれを根治し得る効果的な治療が確立されていないため、手術の根治性を損なわない一方で同時にその予防も求められる時代となってきた。

Sentinel Node Navigation Surgery ; SNNS とは、“Sentinel Node (=見張り役リンパ節; 腫瘍からのリンパ流が最初に到達するリンパ節) に転移がなければその下流のリンパ節転移はない” という概念に基づいた縮小手術である。すなわち、さまざまな手法を用い症例個々での Sentinel Node を同定する、Sentinel Node への転移を病理学的に判定する、という一連の作業によって、「Sentinel Node への転移が無い」=「その他の所属リンパ節への転移が否定的」である症例を適切に選択することにより、系統的リンパ節郭清の省略による縮小手術・個別化治療を目指すものである。

Sentinel Node についての研究は、1977 年 Cabanas RM らが陰茎癌において腫瘍から最初にリンパ流を受けるリンパ節を“Sentinel Node”と命名したことに端を発し、以後悪性黒色腫における色素法による Sentinel Node の同定(1992 年 Morton DL)、乳癌における Radioisotope 法による Sentinel Node の同定(1993 年 Alex JC, Krag DN ら)など、他科領域の悪性腫瘍手術においてその研究が進み、それにやや遅れて婦人科領域の悪性腫瘍についての検討が行なわれた。1994 年には Levenback C が外陰癌の、つづいて 1999 年には Rodier が膣癌の、そして Echt ML が子宮頸癌の Sentinel Node について報告を行なっている。現在では乳癌や悪性黒色腫のみならず、子宮頸癌をはじめとした婦人科悪性腫瘍領域においても、国内外の施設で既に臨床応用が開始されている。2004 年の Niikura らによる 9 報告 / 295 例の子宮頸癌に対する SNNS の review では、感度 93.0%、特異度 100%、陰性反応的中率 98.6% と非常に良好な成績を納めている。

子宮頸癌に対する SNNS は、副作用の減少ひいては医療コストの削減につながる非常に価値のある手法である。本手法の早急な臨床現場への普及が求められるが、現時点で SNNS を行なっている施設は限られているのが現状である。また術者の技量により Sentinel Node の検出率に差が生じたり、あるいは統一された詳細な対象症例の設定基準がないことなどから、未だ実験的治療と捉えられている感が否めないのもまた事実で

ある。そして最終的にはセンチネルリンパ節に転移がなければその他のリンパ節郭清の省略が行われることとなるため、その安全性、すなわち最重要課題として、いかにして“センチネルリンパ節に転移がない”ことを担保するか、という問題点があり、これに対する明確な回答は得られていない。

通常の病理学的検索では、しかもその制度・時間が制約される術中の迅速診断では「微小転移」を見落としかねない。各施設で切り出しの数を多くするなどの対策が取られているが、有効な手法は確立しておらず、この小さい転移をいかに見落とさないかがセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の鍵となる。リンパ節への「微小転移」は、micrometastases(MM; 径 0.2cm 以下の転移)、isolated tumor cells(ITC; 径 0.2mm 以下の転移または DNA レベルでの癌陽性)と規定されているが、その検索方法や意義は確立していない。大腸癌での研究において、通常のリンパ節郭清・病理診断では MM や ITC の見落としがあること、また ITC のみ陽性の群に対し追加治療を行った群での予後が追加治療を行わない群に比し良好であったなど、微小転移の有無が実際の患者の予後に結びつくことも示唆されている(2003 年 Anton J ら)。前述のようにその検査方法は一定していないが、消化器癌では RT-PCR 等による MM、ITC 同定の報告もなされている(国立がんセンター 笹子ら)。

2. 研究の目的

・子宮頸癌手術におけるセンチネルリンパ節ナビゲーション手術によるリンパ節郭清省略の安全性向上を目的として、リンパ節内の微小転移について、従来の病理診断のみならず分子生物学的手法を用いた微小転移の検索を行うこと。

・さらに、微小転移と予後との関連を追跡することで、より精度、安全性の高いセンチネルリンパ節ナビゲーション手術を確立すること。

3. 研究の方法

・子宮頸癌の手術症例を集積
・センチネルリンパ節ナビゲーション手術への参加同意を得る

・色素法にてセンチネルリンパ節を同定、通常の病理学的検索による転移の検索、そしてさらにその際に採取した組織を RT-PCR で解析し微小転移の有無を確認する

当初はラジオアイソトープ(RI法)の併用を予定していたが、施設の RI 取り扱い状況から今回使用が不可能となり、止むを得ず色素法単独で解析を行うこととした

・従来の病理学的検査で転移が判明するもの、

病理学的検査では判明せず RT-PCR という分子生物学的手法のみにより転移が明らかになるもの、あるいはいずれによっても転移が見られないもの、それぞれの群における臨床病理学的パラメータの解析を行い、検査の妥当性を検証する

4. 研究成果

期間内に計7例の子宮頸癌症例から文書同意を取得し、本研究の解析対象とした。7例中5例(71.4%)で色素法単独によるセンチネルリンパ節(SN)の同定が可能であった。同定が不可能であったのは、画像診断で骨盤内に複数個のリンパ節転移が強く疑われ、術前化学療法後に広汎子宮全摘術を行ったところ摘出物病理診断でpN0であったIIB期症例と、乳癌を合併し、一般診療として色素法によるSN生検を行った後、同時に広汎子宮全摘術を行ったIB1期症例であった。同定したSNの個数は5症例で計9個、1症例あたり1~3個(平均1.8個)であり、その部位はすべて外腸骨節と閉鎖節であった。

病理学的な検索において、5例中2例(40%)でリンパ節転移が確認された。2例ともSN転移のみで他の骨盤リンパ節転移は認めず、また微小転移も確認されなかった。SN転移陰性で、他の骨盤リンパ節転移を認めた症例(偽陰性例)は存在しなかった。

分子生物学的な検索においては、サイトケラチンをマーカーとして用いたRT-PCRにより、病理学的転移を認めた2個のSNはともにサイトケラチンの増幅が確認され、逆に病理学的転移を認めなかったリンパ節についてはすべて増幅が見られず、RT-PCRのみで転移陽性と診断しうるリンパ節は存在しなかった(図1)。

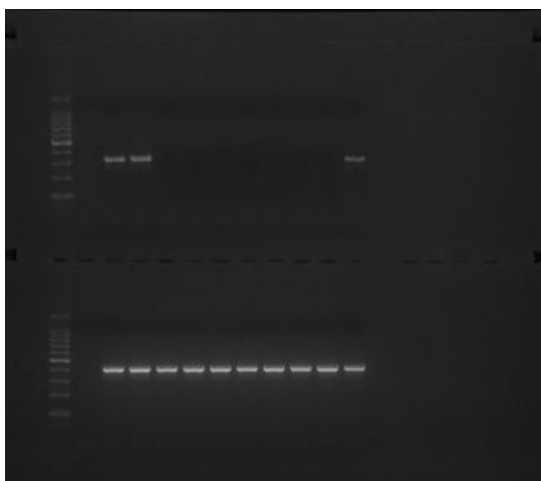


図1. RT-PCR 結果
上段; サイトケラチン 19
下段; ACTB
上段左より、ネガティブコントロール(生理

食塩水) 症例1のSN(病理学的転移陽性)、症例2のSN(陽性)、症例3のSN(陰性)、症例4のSN3個(すべて陰性)、症例5のSN3個(すべて陰性)、ポジティブコントロール(子宮頸癌原発腫瘍からのcDNA)。product sizeは316bp, 100bp ladderを用いている。template 10ngで30cycleのRT-PCR産物を電気泳動したもの。

今回の検討では、SN以外のリンパ節転移を有する症例がみられず、一般的なSN生検の感度等を評価することはできなかったが、少なくとも偽陰性例は存在せず陰性的中率は100%(3/3)であった。また、リンパ節微小転移症例が存在しなかったため、その検出におけるRT-PCRの有効性を検討することはできなかったが、本研究において、本手法は少なくとも病理学的検査と同様にリンパ節転移の検出が可能であることが証明された。病理学的な確認が困難である微小転移をRT-PCRで検出することは理論上可能かつ高い期待が持たれるところであり、今後のさらなる症例集積によって、RT-PCRと病理学的なアプローチ、それぞれによる微小転移の検出率やその差異を検討する意義があると思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:

国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者
西野 幸治 (NISHINO KOJI)
新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：70447598

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：