

平成 27 年 10 月 14 日現在

機関番号：80126

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592496

研究課題名(和文) 中リスク子宮体癌におけるリンパ節微小転移実態の解明

研究課題名(英文) Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in intermediate endometrial cancer

研究代表者

藤堂 幸治 (Todo, Yukiharu)

独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター(臨床研究部)・その他部局等・その他

研究者番号：90374389

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：中リスク子宮体癌とは再発危険因子(深い筋層浸潤、低分化癌、子宮頸部進展、腹腹腔細胞診陽性、脈管侵襲陽性など)を有するものの、ルーチンの病理検査でリンパ節転移陰性と診断された症例である。本研究では中リスク子宮体癌の14.8%にリンパ節微小転移が同定されることを明らかにした。リンパ節微小転移は骨盤外再発と有意に関連していた。リンパ節微小転移は予後不良因子である可能性も示唆されたが、症例数が少なく結論は出せなかった。センチネルリンパ節生検の普及に伴いリンパ節微小転移の取り扱いに近い将来問題となる。多施設共同研究でリンパ節微小転移の臨床的意義を引き続き検証していくことが望ましい。

研究成果の概要(英文)：Lymph node (LN) micrometastases were detected in 14.8% of patients with intermediate-risk endometrial cancer. LN micrometastasis was an independent risk factor for extrapelvic recurrence [hazard risk (HR) 17.9, 95% confidence interval (CI) 1.4-232.2]. There was no significant difference in overall survival (log-rank test, P=0.074) between the node-negative and LN micrometastasis groups. However, the 8-year overall survival (OS) was >20% lower in the LN micrometastasis group than in the node-negative group (OS: 71.4% vs. 91.9%). Unfortunately, there were too few patients in our study to provide conclusive results. It remains unclear whether LN micrometastasis have an adverse influence on prognosis of intermediate-risk disease. In the near future, with the popularization of sentinel node mapping, a problem concerning how to treat with patients with LN micrometastases will occur. A multicenter cooperative study is needed to clarify the clinical significance of LN micrometastasis.

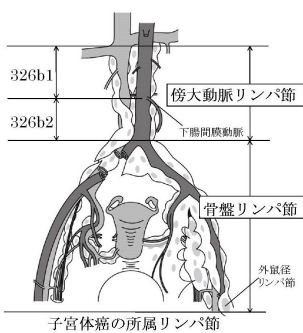
研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：子宮体癌 リンパ節転移 微小転移

1. 研究開始当初の背景

子宮体癌に行われる基本手術は子宮および卵巣の摘出である。これに加え所属リンパ節(骨盤リンパ節、傍大動脈リンパ節)の摘出を行うことが生存率改善に寄与するかが長年議論されてきた。この問題に関するランダム化比較試験(RCT)は欧州において初めて実施され、2008年と2009年に2つの試験結果が報告された。いずれも臨床進行期1期子宮体癌に骨盤リンパ節のみの郭清は治療的意義をもたないとの結論であった。これに対し欧州以外の地域から以下の批判が挙げられた。

(1) 臨床進行期1期とは低リスクを中心に



に一部の中リスク/高リスクを含む集団である。従って中リスク/高リスク症例の生物学的特徴が反映されにくい。この結論が

臨床の現場で適用された場合、中リスク/高リスク集団に対して適切な治療が行われなくなる危険性がある。

(2) RCT で行われたリンパ郭清は骨盤リンパ節のみを郭清しており、一次リンパ節である傍大動脈リンパ節を摘出した症例はごく一部である。つまり所属リンパ節をカバーする術式になっていない。従ってこの方法ではリンパ節郭清の治療効果が最大限に発揮されたとは言い難い。

こうした中申請者は SEPAL (Survival effect of para-aortic lymphadenectomy) study と呼称した研究報告を行い、骨盤リンパ節・傍大動脈リンパ節をいずれも摘出する術式が骨盤リンパ節のみを郭清する術式と比較して、中/高リスク症例の生存率を改善することを示した(Todo et al. Lancet 2010)。ここで問題となるのが治療効果と周

術期合併症のバランスである。治療効果の面では中リスクは日常の病理検査でリンパ節転移が証明されない集団であるため、中リスクの全てにリンパ節郭清が必要とは考えにくい。実際申請者は平成22年度の日本産科婦人科学会学術集会においてシンポジストに選出され講演を行い、そこで高リスク群に比べ、中リスク群でのリンパ節郭清の生存率改善効果が弱かったことが議論となった。結果的に中リスク群におけるリンパ節郭清の治療的意義については今後も検討が必要な課題だとしてまとめが行われている。

一方合併症に関してリンパ節郭清が抱える最大の問題は下肢リンパ浮腫を発生させることである。低リスク：中リスク：高リスクの患者比はおよそ4：4：2である。40%もの症例に骨盤リンパ節に加えて傍大動脈リンパ節を郭清するのは手術時間の延長や周術期合併症頻度の点で非効率的であり、治療効果が確かなものでなければそれを行うべきではないとする批判がある。

以上のように手術治療の個別化、適正化を進めるうえで一番のターゲット集団は中リスクである。中リスクにおけるリンパ節微小転移の実態の解明がリンパ節郭清適応の個別化につながる可能性がある。

2. 研究の目的

子宮体癌におけるリンパ節郭清の生存率改善効果は、現在婦人科腫瘍学で最も議論が活発に行われている領域の一つである。これまでのハイレベルジャーナルによる文献考察では、低リスクには無効であるが、中/高リスクにおいて有効であると示唆されている。しかし日常の病理検査でリンパ節転移が証明されない中リスクすべてにリンパ節郭清が必要とは考えにくい。申請者は中リスク症例において詳細な検討(Ultra-staging)で初めて証明されるリンパ節微小転移の実態を解明する。最終的に

は当該症例において不要なリンパ節治療を省き、真にリンパ節治療が必要な患者を限定することを目的とする。

3. 研究の方法

SEPAL study で既に予後解析が行われた中リスク症例を対象とし、保存されているパラフィン包埋標本を利用した。転移陰性と診断されていたリンパ節全てを対象とし、リンパ節ブロックから4ミクロンのヘマトキシリン-エオジン染色とその隣り合わせの免疫組織化学(サイトケラチン)染色標本のpairを、120ミクロンずつ空けて5組作成、つまり約500ミクロンを深切りして5つのレベルで検索した。染色標本はすべてを鏡検することにより微小転移を診断した。この一連の過程をUltrastagingと定義した。転移状況は1. 転移なし、2. isolated tumor cells (200ミクロン未満)、3. micrometastasis (200ミクロン以上2ミリ未満)、4. macrometastasis (2ミリ以上)に分け評価した。

リンパ節微小転移の予後に与える影響の検討を行った。リンパ節微小転移の有無と全生存期間、無再発生存期間との関連をCox回帰分析およびKaplan-Meier法で検討した。

4. 研究成果

1997年から2004年に治療を行った中リスク子宮体癌63例の解析が終了した。2例においてリンパ節のパラフィン固定標本が得られなかったため、61例に対してUltrastagingが実施された。

これらは全例ルーチンの病理検査でリンパ節転移陰性と診断されていたわけだが、実際には9例(14.8%)でリンパ節微小転移が同定された。リンパ節微小転移の危険因子は筋層浸潤の深さ(1/2以上)であった。

リンパ節微小転移は骨盤外再発に関する独立危険因子であった。(adjusted RR: 17.9,

95% CI 1.4-232.2)。再発部位は傍大動脈リンパ節が多く、また当該期間は傍大動脈リンパ節を摘出することは稀であったため、傍大動脈リンパ節郭清を実施しない場合、同部位の再発の危険が高まると解釈された。

リンパ節微小転移群(n=9)とリンパ節転移陰性群(n=52)で生存分析比較を行ったが、両群間に有意差は認めなかった(全生存期間, log-rank test, P=0.074, 再発生存期間, log-rank test, P=0.066)。しかしながらリンパ節微小転移群の生存率はリンパ節転移陰性群のそれと比べて20%以上も低かった(8年全生存率: 71.4% vs. 91.9%, 8年無再発生存率: 55.6% vs. 84.0%)。

サンプルサイズが小さいために結論は出せないが、リンパ節微小転移は中リスク子宮体癌の予後因子となる可能性がある。センチネルリンパ節生検の普及に伴い、リンパ節微小転移の取り扱いが将来的に問題となる。多施設共同研究でその意義を明らかにする必要がある。

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1件) Todo Y, Kato H, Okamoto K, et al. Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in FIGO stage I-II endometrial cancer. J Gynecol Oncol (in Press)

[学会発表](計3件)

1. 第56回日本婦人科腫瘍学会 シンポジウム 2014年7月17日(宇都宮)
子宮体癌における傍大動脈リンパ節郭清の意義
2. 第65回日本産科婦人科学会 2013年5月11日(札幌)
Yukiharu Todo (Presidential symposium) Tailoring lymphadenectomy according to the

risk of lymph node metastasis

3. 第2回 Network Gynecologic Cancer

2012年11月16日(東京)

藤堂幸治 特別講演 リンパ節郭清:

術式の適正化・適用の個別化

〔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

藤堂幸治(TODO, Yukiharu)

独立行政法人国立病院機構

北海道がんセンター・臨床研究部

研究者番号: 90374389

(2) 研究分担者

櫻木範明(SAKURAGI, Noriaki)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)教授

研究者番号: 70153963