

シンポジウム 2 子宮体癌治療戦略の新展開

3) 子宮体癌における傍大動脈リンパ節郭清を含めた後腹膜リンパ節郭清の標準化とその適用の個別化による治療戦略

国立病院機構北海道がんセンター 藤 堂 幸 治

【目的】

骨盤および傍大動脈リンパ節はいずれも子宮体癌の所属リンパ節であり、正確な転移診断は治療戦略上重要である。しかし治療的意義を明らかにするにはリンパ節郭清についてその範囲と切除法の標準化ならびに前方視的に行われた治療成績の解析が必要である。最近子宮体癌の骨盤リンパ節郭清について2つのランダム化比較試験結果が報告された。どちらの試験も骨盤リンパ節郭清の治療的意義を証明できなかった。しかし骨盤リンパ節転移例の50%以上に傍大動脈リンパ節転移が伴っており、骨盤リンパ節郭清のみを行ってリンパ節郭清の生存率改善効果を検証することは不相当と言わざるを得ない。傍大動脈リンパ節郭清まで含めた系統的郭清が転移・再発リスクの高い子宮体癌の治療に含まれるべきか否かについてはこれらの試験は明らかにしておらず、この点を明確にすることが本研究の目的である。

【方法】

(1) 傍大動脈リンパ節郭清の生存率改善効果の検討 (SEPAL study)

対象は初回リンパ節郭清方針を異にする2施設(A, B)で子宮全摘出術、両側付属器摘出術、系統的リンパ節郭清を行った671例である。骨盤リンパ節のみを郭清した症例(PLX)が325例、骨盤および傍大動脈リンパ節を郭清した症例(PLX/PALX)が346例であった。術後病理学的所見に基づき症例を再発リスク(低リスク、中リスク、高リスク)別に分類し、それぞれにおけるPLX群とPLX/PALX群の生存期間をKaplan-Meier法およびLog-rank testで比較した。施設Aにおける郭清はルーチンの完全切除による骨盤+傍大動脈

領域全リンパ節の系統的郭清であり、施設Bにおける郭清はルーチンの完全切除による骨盤領域全リンパ節の系統的郭清である。

(2) 新FIGO3C1期症例の傍大動脈リンパ節微小転移に関する検討

骨盤内リンパ節転移陽性、傍大動脈リンパ節転移陰性症例において、陰性と診断されていた傍大動脈リンパ節を更に詳細に検討することによりmicrometastasisが発見される頻度を調べた。

(3) リンパ節転移リスクの術前評価に関する検討

まずpilot研究として、初回手術治療でルーチンに子宮全摘出術、両側付属器摘出術、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術を行った3施設の子宮体癌214症例を対象に、術前内膜組織生検所見、MRI所見、血清CA125値とリンパ節転移との関連を検討した。次にvalidation研究として、12施設で治療を受けた子宮体癌211症例を対象に同様の検討を行った。これら研究結果からリンパ節転移リスクスコア(LNMS)を提唱した。

(4) リンパ節転移リスクによるリンパ節郭清個別化の可能性の検討

上記pilot研究とvalidation研究の対象となった、初回手術治療で骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術を行った425例に初回手術治療で傍大動脈リンパ節郭清を含めないリンパ節郭清術を行った242例を加え、LNMS別の予後を術式別に比較検討した。

【成績】

(1) 再発の低リスクグループにおける5年生存率はPLX群94.2%、PLX/PALX群96.2%で差を認めなかった。再発の中リスク/高リスクグループにおける5年全生存率はPLX群72.6%、PLX/

PALX 群 83.2% で、後者が有意に良好であった ($p=0.0009$)。中/高リスクグループ 407 例の Cox 回帰分析の結果、傍大動脈リンパ節郭清 (PLX vs. PLX/PALX: HR = 0.48, $p=0.0049$) は、術後補助療法 (radiotherapy vs. chemotherapy: HR = 0.59, $p=0.047$) とは独立して予後を改善する因子と判明した。103 例の再発症例に関する検討では、PLX 群が PLX/PALX 群と比較し骨盤外再発、部位別では傍大動脈領域再発が有意に多く存在した。

(2) 8 例中 6 例 (75%) に傍大動脈節の micrometastasis が認められた。この結果は高リスク症例における傍大動脈リンパ節郭清の治療効果が micrometastasis の除去によるものである可能性を示唆した。

(3) pilot 研究および validation 研究のいずれにおいても分化度/組織型、腫瘍体積、血清 CA125 値が骨盤および傍大動脈を含めたリンパ節転移の独立リスク因子であった。リスク因子 (RF) を保有する数を LNMS とし、低リスク (RF = 0)、中リスク (RF = 1)、高リスク (RF = 2)、極高リスク (RF = 3) に分類した。リンパ節転移頻度は低リスク (3.3%)、中リスク (11.7%)、高リスク (36.7%)、極高リスク (75.0%) であった。低リスク群の傍大動脈リンパ節転移頻度は 0.5% であり、同群が傍大動脈リンパ節もしくはリンパ節郭清自体の省略が推奨される集団と考えられた。低リスク群に属する症例の割合は全体の 54% であった。LNMS によるリンパ節転移診断の基準を RF = 1 以上とした場合、感度 89.6%、特異度 57.0% であった。

(4) LNMS 低リスク (RF = 0) における 5 年生存率は PLX 群 94.6%、PLX/PALX 群 96.1% で差を

認めなかった。LNMS 中リスク以上 (RF = 1-3) における 5 年生存率は PLX 群 76.1%、PLX/PALX 群 86.7% で、後者が有意に良好であった ($p=0.0066$)。LNMS 中リスク以上 (RF = 1-3) ではリンパ節郭清術式の違いで治療効果に差がでる可能性が示唆された。

【独創点】

リンパ節郭清は術式の標準化が未だ不十分であり、その解決が無ければランダム化によっても術者、施設間におけるバイアスを除去することは困難と考えられる。むしろ限られた複数の施設が一貫した郭清手技と術後治療プロトコールに則って治療を行い、比較コホート試験を行う方が介入手段の均一化において利点がある。また、リンパ節郭清を個別化するために、術後病理検査結果で判明する因子ではなく術前に評価可能な因子を用いたリンパ節転移リスクスコアを提唱した。

リンパ節郭清の治療効果を検討したランダム化比較試験の結果は低リスク症例においてリンパ節郭清の治療的意義が認められないという点ではわれわれの SEPAL Study と矛盾するものではない。しかし転移・再発のリスク評価に基づき郭清を個別化することにより明らかに生存期間延長の利益を得る症例があるという点で決定的に異なっている。結論として子宮体癌はリンパ節郭清自体が不要な症例、骨盤節および傍大動脈節を所属リンパ節として郭清を行うべき症例に分けられる。骨盤節のみを郭清するという治療オプションの妥当性については今後再検討を要すると考えられる。