

論 文 要 旨

Effect of Neoadjuvant Chemoradiotherapy on Lymph Node Micrometastases in Thoracic Esophageal Cancer

【 胸部食道癌のリンパ節微小転移に対する術前化学放射線治療効果の検討 】

柳 政行

【序論及び目的】

食道癌ではリンパ節転移の有無は重要な予後因子である。また、我々はリンパ節転移の有無のみならず、リンパ節転移個数と予後との関連も報告してきた。さらに、リンパ節転移陰性症例で免疫組織学的にリンパ節微小転移(LNM)を検索し、LNMの臨床的意義を報告してきた。最近、大規模な無作為化比較試験の結果から、食道癌に対する術前化学放射線療法(nCRT)が広く行われるようになってきている。nCRTは微小転移を制御することにより手術単独に比べ予後を改善するという仮定で行われるが、食道癌のLNMに対するnCRTの効果と意義に関する報告はほとんどない。本研究では、食道癌でnCRTがリンパ節微小転移におよぼす影響と臨床的意義について検討した。

【材料及び方法】

対象は1997年から2001年に当科で前向きに無作為に割り付けられ治療が行われた進行食道癌患者45例(手術単独群:23例, nCRT群:22例)である。手術単独群でLNMの評価が出来なかった2例と、nCRT後に遠隔転移が出現し手術ができなかった2例は除外した。nCRTは低用量CF療法(CDDP 7mg/body, 5-FU 350mg/body)を併用し、40Gyの放射線治療を行った。nCRTに対する組織学的治療効果は4段階で評価した(Grade 0:効果なし, Grade 1:1/3以上の腫瘍残存, Grade 2:1/3未満の腫瘍残存, Grade 3:組織学的完全奏効)。Grade 2/3を奏効, Grade 0/1を非奏効とした。摘出されたすべてのリンパ節は、最大断面でスライスし、HE染色と抗サイトケラチン抗体による免疫組織学染色(IHC)を行った。HE染色で指摘しえた最大径0.5mm以上のリンパ節転移は組織学的転移とした。IHCにより同定された0.5mm以下の転移巣を微小転移(micrometastasis:MM)、単一細胞転移をmicroinvolvement(MI)とした。2群間の比較はカイ二乗検定で行い、生存曲線はKaplan-Meier法を用いた。

【結 果】

- 1) 術前のリンパ節転移診断では、手術単独群の23例中21例に、平均 4 ± 3.6 個のリンパ節転移が認められた。一方、nCRT群では20例中17例に、平均 3.9 ± 2.7 個のリンパ節転移が認められた。
- 2) 病理組織学的リンパ節転移は、手術単独群の21例中15例(71.4%)に、nCRT群の20例中12例(60%)に認められた。
- 3) HE染色によるリンパ節転移陽性個数は、手術単独群では132/1078個(12.2%)、nCRT群では41/663個(6.2%)であった。リンパ節転移率と個数には有意差はなかった。リンパ管および血管侵襲の頻度

は nCRT 群で有意に低かった。

4) IHC による検索では、手術単独群で MM が 28 個、MI が 9 個で計 37/1078 個 (3.4%) にみられ、nCRT 群では MM が 4 個、MI が 11 個で計 15/663 個 (2.3%) に認められた。手術単独群の MM±MI の頻度は 16/21 例 (76.2%) で、nCRT 群の 6/20 例 (30%) より有意に高かった($p=0.0025$)。

5) 手術単独群の MI のみの発現率は 19% であり、nCRT 群の 0% より明らかに高かった($p=0.0164$)。nCRT 群での MM±MI の発現率は、奏効例が非奏効例より低かった($p=0.083$)。MM±MI と TNM 分類の関連性は、手術単独群と nCRT 群の双方とも進行症例に MM±MI が多い傾向があった。

6) 10 年生存率は、手術単独群の 19.1% に比べて nCRT 群では 48.8% であり、高い傾向にあったが有意差はみられなかった($p=0.172$)。nCRT 群では、奏効例と非奏効例の 10 年生存率を比較すると、63.5% と 36.4% で、前者で高い傾向にあった。

7) 術前の治療にかかわらず、リンパ節転移の点からみると、組織学的転移陽性 27 例の 10 年生存率は、陰性 14 例より低く (23.7% vs 42.9%; $p=0.063$)、また、組織学的転移かつ LNM 陽性の 15 例の 10 年生存率は、LNM 陰性 26 例より有意に低かった (5.9% vs 45.9%; $p=0.001$)。

8) nCRT 群の 10 年生存率は、組織学的転移陰性 8 例は、陽性 12 例より高かった (62.5% vs 38.9%; $p=0.290$)。また、組織学的転移かつ LNM 陽性 5 例の 10 年生存率は 0% で、LNM 陰性 15 例では 61.4% で有意差 ($p=0.011$) が認められた。

【結論及び考察】

申請者らの以前の研究で、MM±MI の存在に関しては術前化学療法 (nCT) 群と手術単独群では有意差はなかった。本研究結果から、LNM 減少に関しては、nCRT が nCT より効果がある可能性が示唆された。

nCRT だけでなくすべての症例で、組織学的リンパ節転移陽性の存在は有意な予後因子ではなかったが、組織学的転移かつ LNM の同時陽性は有意な予後因子であった。組織学的転移陽性と LNM を評価することは食道癌の予後予測の正確性を高めると考えられた。また、これまでの食道癌の LNM の予後への影響を評価した研究は、手術単独例を対象として、リンパ節転移陰性例の研究に制限される場合が多かった。本研究結果は、リンパ節転移陰性例のみならず、転移陽性例でも LNM の術前制御に有用であることが示された。

食道癌患者で、nCRT はリンパ節微小転移の制御に有効であった。したがって組織学的リンパ節転移とリンパ節微小転移を同時に評価することは予後予測に有用と考えられた。

(Anticancer Research 38:893-900,2018)