

主論文の要旨

Is there any association between retroperitoneal lymphadenectomy and survival benefit in advanced stage epithelial ovarian carcinoma patients?

（ 進行性卵巣癌患者における後腹膜リンパ節郭清は
生存延長に寄与するか？ ）

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
発育・加齢医学講座 産婦人科学分野

(指導：吉川 史隆 教授)

境 康太郎

【緒言】

上皮性卵巣癌は、婦人科悪性腫瘍の中で最も予後不良な疾患の一つである。それは、卵巣癌は発症の初期において臨床症状に乏しく、診断時にはしばしば腹膜播種や遠隔転移を認める進行症例であるためである。進行性卵巣癌の治療で、重要な予後因子である残存腫瘍を可及的に減少させるために、化学療法とともに最大限腫瘍減量手術を施行する。進行性卵巣癌では初回手術の際、13%が骨盤リンパ節のみに転移を認め、また17%が骨盤リンパ節と傍大動脈リンパ節の両者に転移があるとの報告がある。系統的後腹膜リンパ節郭清（Systematic retroperitoneal lymphadenectomy: SRL）は卵巣癌の病期の評価に有用である。しかしながら実際には、SRLの有無が進行性卵巣癌の予後改善に有用か否かは意見が分かれているのが現状である。後方視的研究では、より広範囲のSRLが進行性卵巣癌の腫瘍学的予後を改善したという報告が確かに存在するものの、それでも治療効果的に確立した見解とは至っていない。今回我々は、オプティマル手術（最大残存腫瘍径が1 cm以下）を行った進行性卵巣癌症例を集積し、SRLの生存延長効果に関する後方視的解析を行った。

【対象および方法】

1986年から2009年の間に、名古屋大学医学部附属病院と名古屋大学関連協力病院からなる東海卵巣腫瘍研究会において集積された進行期FIGOⅢ-Ⅳ期の進行性卵巣癌患者で、オプティマル手術が達成できた180人を対象とした。すべての患者において、臨床病理学的情報および医学的経過は名古屋大学医学部産婦人科に集積され、病理診断はWHOの分類に従って中央病理診断によって行われた。なお、本研究は名古屋大学医学部の生命倫理委員会の承認を得て行ったものである。すべての患者を、子宮摘出、両側付属器切除、大網切除を基本術式として、以下の2群に分類した。Group A (N=93): オプティマル手術を施行し、SRL未施行群（リンパ節に関してはサンプリングを含む。長径1cm以上のリンパ節腫大は切除）、Group B (N=87): オプティマル手術を施行し、SRL施行群（SRLは骨盤リンパ節郭清および傍大動脈リンパ節郭清）と定義した。無病生存期間は手術から再発までの期間、そして全生存期間は手術から死亡までの期間と定義した。生存曲線はカプランマイヤー法で作成し、ログランク検定を行った。多変量解析はCoxハザードモデルにて行った。2群間の臨床病理学的因子の分布は χ^2 乗検定によって統計解析を行った。有意水準は $P<0.05$ 未満とした。

【結果】

症例背景

症例背景を表1に示す。2群の年齢の中央値（範囲）は、Group Aが53歳（37-79）、Group Bが57歳（37-79）と両群間に有意差を認めなかった。2群間の追跡期間の中央値は、Group Aが49.6ヶ月、Group Bが49.2ヶ月で、追跡不能患者はいなかった。卵巣癌の組織型は180人のうち、106人が漿液性腺癌、32人が明細胞癌、22人が類内膜腺癌、11人が粘液性腺癌、および9人が分類不能癌であった。Group Aに属する

93人のうち75人がpT3期、18人がpT4期であった。Group Bの87人のうち75人がpT3期、12人がpT4期であった(2群間に有意差なし)。白金製剤ベースの化学療法を受けた患者の割合はGroup Aで87.1%、Group Bで95.4%と、同様に両群間に有意差を認めなかった。

生存分析

両グループの生存曲線を図1に示す。5年全生存率はGroup Aが62.9%、Group Bが59.0%と両群間に有意差を認めなかった($P=0.853$)、5年無病生存率もGroup Aが46.7%、Group Bが41.9%と有意差を認めなかった($P=0.653$)。加えて、残存腫瘍のない症例に限局した解析においても、SRL施行の有無で層別化した全生存期間と無病生存期間の比較では両群間に有意差を認めなかった(図2)。さらに、組織型で層別化した再解析でも(漿液性腺癌および非漿液性腺癌)、同様に両群の生存期間に有意差を認めなかった(図3)。年齢(55歳以上 vs. 55歳未満)、pT進行期(pT3 vs 4)、組織型(漿液性腺癌 vs 非漿液性腺癌)、SRL(有 vs 無)などの臨床病理学的因子を含んだ多変量解析を行った。結果として全生存期間および無病生存期間の両者において、SRLの有無による有意なハザード比の上昇を認めなかった{無病生存期間(Present vs absent): HR (95% CI), 0.904 (0.598-1.365), $P=0.630$, 全生存期間(Present vs absent): HR (95% CI), 0.902 (0.552-1.476), $P=0.683$ } (表2)。

再発部位解析

再発症例の再発部位の分布を表3に示す。結果的としてGroup Aの46例(49.5%)、Group B(60.9%)の53例に再発を認めた。両群の再発部位の分布(A vs B)は、リンパ節領域を含まない骨盤内(28% vs 34.5%)、リンパ節領域を含まない遠隔臓器(12.9% vs 12.6%)、リンパ節領域を含むすべての部位(4.3% vs 9.2%)、および再発部位不明(4.3% vs 4.6%)であった。再発部位の分布は両グループで有意差を認めなかった($P=0.759$)。

【考察】

今回の研究では、オプティマル手術が施行できた進行卵巣癌患者に対するSRLの有用性を後方視的に解析したが、結果的に全生存期間、無病生存期間とも有意差を認めないという結論に至った。SRLの有用性に関する他研究によると、Paniciらは全生存期間に差が観察されないものの、無病生存期間はコントロール群にくらべ、平均7ヶ月の延長を認めたと報告した。しかしながら、この研究は、コントロール群にIV期の患者、残存腫瘍がある患者、さらに化学療法が効きにくいとされている明細胞癌や粘液性腺癌の患者が多いことが指摘された。したがって、コントロール群の予後不良バイアスが相対的にSRL群の生存延長効果に寄与した可能性がある。さらに筆者らは全生存率において有意差が観察されなかった原因として、生存追跡期間が不十分であった点を考察しているが、化学療法の施行が手術自体による効果を薄めた可能性についても言及している。さらにChanらは13918症例の上皮性卵巣癌における、SRL

と予後についての大規模後方視的研究の結果を報告した。その研究によると、広範囲なリンパ節郭清によって化学療法抵抗性のミクロなリンパ節転移が切除されることが予後の改善に寄与する可能性を指摘している。しかしながら、この研究は残存腫瘍の拡がり、リンパ節切除の部位、および化学療法の記載に欠けている。おそらく、より広範囲なリンパ節郭清による残存腫瘍の最小化が、予後の改善につながったと考えられる。Bois らも SRL 施行症例における生存期間の有意な延長が観察されたと報告しているが、本研究でもリンパ節郭清の範囲や程度が不明瞭である。また著者らはこの結果にもかかわらずリンパ節郭清を薦めておらず、無作為化された前方視的研究が必要と結論づけた。実際に多くの研究によると、確かにリンパ節転移を有する患者の予後は有しないものより明らかに不良である。だが、はたしてミクロな病変を除去するために行われる広範囲な SRL 施行が患者の予後を真の意味で改善するのであろうか？ある研究者は、リンパ節転移という事象そのものが、腫瘍のもつ潜在的悪性度を反映しており、切除したら腫瘍が存在したということと切除が予後改善に寄与したということは別と指摘している。少なくとも、我々は治療的意義と診断における有用性を分けて考える必要がある。

【結語】

我々は今回の限られた後方視的研究の結果から、直ちにリンパ節郭清を省略可能であるという結論に達してはいない。系統的後腹膜リンパ節郭清には確かにそれに伴う有害合併症もあれば予後を改善する可能性もあり、未だ議論の余地がある。したがって我々は近い未来にさらなる大規模前方視的研究が行われることを期待する。