

学位論文題名

広汎性子宮全摘術および
傍大動脈リンパ節郭清施行子宮頸癌の
病理組織学的予後因子の多変量解析

学位論文内容の要旨

I. はじめに

子宮頸癌(以下頸癌)の臨床進行期は、0期は間質浸潤の欠如、I期では腫瘍浸潤の深さと広がり、II・III期では子宮傍結合組織浸潤・腔壁浸潤の有無、さらにIV期では、膀胱・直腸浸潤の有無、小骨盤腔を超える癌の広がり有無などにより規定されている。このうち、II・III期の子宮傍結合組織浸潤の有無は治療前に腔直腸双合診所見によって決定するとされている。このことは放射線治療例や化学療法治療例では妥当な取り扱いと考えられるが、双合診により判定された子宮傍結合組織浸潤と病理組織学的に診断された子宮傍結合組織浸潤とは必ずしも一致しない。またこの進行期分類にはリンパ節転移などの重要な予後因子が考慮されていない。これまでに報告されている頸癌の病理組織学的予後因子の研究では、傍大動脈節を含めた系統的リンパ節郭清の結果をもとに多変量解析を行った報告は少ない。手術後の病理組織学的検索の結果、再発リスクが高いと予測される場合には放射線による術後補助療法が行われる。しかし、重篤な合併症の発生とQOLを損なう可能性を考えると、広汎性子宮全摘術と放射線治療の併用は可及的に避けるべきである。本研究では、広汎性子宮全摘術施行頸癌の術後病理組織学的所見にもとづいて再発リスクの層別化を行い、それにより術後治療の個別化基準をより明確にすることを目的とした。

II. 対象と方法

本研究の対象は1982年から1995年の期間に広汎性子宮全摘術を施行した子宮頸癌187例である。臨床進行期の内訳はIb期86例、IIa期13例、IIb期88例である。年齢は24歳から77歳(平均48.2歳)である。深い頸部間質浸潤、傍結合組織浸潤、リンパ節転移、著明な脈管侵襲などを伴い再発のリスクが高いと考えられる症例に対しては術後に全骨盤照射(50Gy)を追加した。腔断端陽性、あるいはfree marginが不十分な場合にはRALSによる腔内照射(30Gy)を追加した。総腸骨節あるいは傍大動脈節転移症例には傍大動脈照射(40Gy)を行った。リスク因子があっても、術後補助療法に同意が得られない場合、術後合併症がある場合、高齢の場合には術後放射線治療を行わなかった。検討した病理組織学的因子は組織型(扁平上皮癌/腺扁平上皮癌、純粋腺癌)、腫瘍径($\leq 2\text{cm}$ 、 $2-4\text{cm}$ 、 $> 4\text{cm}$)、脈管侵襲、頸部間質浸潤($< 2/3$ 、 $\geq 2/3$)、傍結合組織浸潤、腔壁浸潤、子宮体部浸潤、骨盤リンパ節転移、傍大動脈節転移、卵巣転移の10項目である。生存曲線はKaplan-Meier法を用い、生存曲線の比較はlog-rank testを用いて行った。独立予後因子の検討はCox比例ハザードモデルを用いた多変量解析で行った。各因子間の関連はロジスティック回帰分析で解析した。P<0.05を統計学的有意差ありとした。

III. 結果

1. 病理組織学的予後因子の単変量解析

臨床進行期 (I b vs. II a/II b) は予後と有意 ($p=0.014$) に関連を示した。病理組織学的因子についての単変量解析にて純粋腺癌 ($p=0.034$)、腫瘍径 ($p=0.0036$)、深い頸部間質浸潤 ($p=0.005$)、体部浸潤 ($p=0.021$)、傍結合組織浸潤 ($p<0.0001$)、脈管侵襲 ($p<0.0001$)、骨盤リンパ節転移 ($p=0.002$)、傍大動脈節転移 ($p<0.0001$)、卵巣転移 ($p<0.0001$) が予後と有意に関連した因子であることが示された。

2. リンパ節転移部位数と転移部位が予後に及ぼす影響

リンパ節転移陽性症例の累積5年生存率は、61.8%であった。リンパ節転移陰性症例 ($n=141$)と一部位のみ陽性症例 ($n=20$)との間に生存率の差を認めなかった ($p=0.4$)。骨盤リンパ節転移部位数が増加あるいは総腸骨節/傍大動脈節転移が起こるにつれて生存率は低下した。3部位以上の骨盤リンパ節転移陽性症例 ($n=15$)の予後は極めて不良であり、傍大動脈節転移症例と同等であった。総腸骨節を除いた3部位以上の骨盤リンパ節転移陽性症例の累積5年生存率は20.2%であり、傍大動脈節転移陽性症例の累積5年生存率は16.7%であった。

3. 病理組織学的予後因子の多変量解析と予後の層別化

単変量解析で予後と有意な関連を示した因子について、forward stepwise 法を用いたCox 回帰分析を行った。卵巣転移症例の予後は極めて不良であり、本研究での転移症例全例が47か月以内に原病死している。しかし、例数が少数であるために多変量解析からは除いた。多変量解析の結果、リンパ節転移 (陰性 vs. 骨盤リンパ節のみ vs. 総腸骨節/傍大動脈節、 $p=0.016$)、純粋腺癌 ($p=0.012$)、傍結合組織浸潤 ($p=0.016$)、脈管侵襲 ($p=0.046$) が独立した予後因子として選択された。腫瘍の広がり因子と見なされるリンパ節転移と傍結合組織浸潤を組み合わせてCox 回帰分析で得られたハザード比をもとに頸癌症例の予後を腫瘍の子宮限局症例 (126例)、傍結合組織あるいは、骨盤リンパ節転移陽性症例 (44例)、総腸骨節/傍大動脈節転移陽性症例 (17例)の3群に分けることができた。これら3群の生存曲線は明確に区別された。子宮限局群の予後はさらに脈管侵襲により有意 ($p=0.0078$) に低下し、傍結合組織/骨盤リンパ節転移群の予後は純粋腺癌の組織型により有意 ($p<0.0001$) に低下した。総腸骨節/傍大動脈節転移群では脈管侵襲も組織型も予後に影響を及ぼさなかった。これらのことから、癌の広がり因子であるリンパ節転移所見と傍結合組織浸潤で分けられたリスクグループに腫瘍の細胞生物学的特徴を示す因子と考えられる脈管侵襲と組織型を加味することにより最終的に予後を3群に分けることが可能であった。

4. 子宮限局 (傍結合組織浸潤陰性、リンパ節転移陰性) 症例における病理組織学的因子と術後補助療法の影響

この群においては、組織型 ($p=0.54$)、腫瘍径 ($p=0.75$)、体部浸潤 ($p=0.9$)、腔壁浸潤 ($p=0.53$) は予後と関連を示さなかった。すでに述べたように脈管侵襲のみが予後と関連を示した。Cox 回帰分析にてこれらの因子の多変量解析を行い、脈管侵襲が子宮限局症例の唯一の予後因子であることが判明した ($p=0.0082$)。大きな腫瘍径 (>4 cm)、深い頸部間質浸潤 ($\geq 2/3$)、体部浸潤の有無に関わらず脈管侵襲陰性症例の予後は放射線治療を行わなくとも予後良好であった。この結果は臨床進行期 I b - II b 頸癌において病理組織学的に腫瘍が子宮に限局している場合には脈管侵襲所見のみが補助療法の適応であることを示している。

IV. 結論

広汎性子宮全摘術施行の頸癌症例の予後を規定する病理組織学的因子は傍結合組織浸潤、リンパ節転移、脈管侵襲、純粋腺癌であり、これらの因子の組み合わせにより頸癌症例を予後良好群、予後中間群、予後不良群に分けることが可能である。予後良好群においては術後放射線治療は省略可能と考えられる。予後不良群に対する術後放射線治療効果には限界があ

り新たな治療戦略が考慮されるべきである。予後良好群における術後放射線治療省略の妥当性は前方視的臨床試験により確認されるべきである。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 吉 木 敬

副 査 教 授 長 嶋 和 郎

副 査 教 授 藤 本 征 一 郎

学 位 論 文 題 名

広汎性子宮全摘術および

傍大動脈リンパ節郭清施行子宮頸癌の

病理組織学的予後因子の多変量解析

双合診により判定された所見と病理組織学的に診断された子宮傍結合組織浸潤とは必ずしも一致せず、また進行期分類にはリンパ節転移などの重要な予後因子が考慮されていない。広汎性子宮全摘術施行頸癌の術後病理組織学的所見にもとづいて再発リスクの層別化を行い、それにより術後治療の個別化基準をより明確にすることを本研究の目的とした。

1982年から1995年の期間に広汎性子宮全摘術を施行した子宮頸癌187例（I b期86例、II a期13例、II b期88例）を対象とした。深い頸部間質浸潤、傍結合組織浸潤、リンパ節転移、著明な脈管侵襲などを伴い再発のリスクが高いと考えられる症例に対しては術後に全骨盤照射（50Gy）を追加した。腔断端陽性、あるいはfree marginが不十分な場合にはRAISによる腔内照射（30Gy）を追加した。総腸骨節あるいは傍大動脈節転移症例には傍大動脈照射（40Gy）を行った。検討した病理組織学的因子は組織型（扁平上皮癌/腺扁平上皮癌、純粋腺癌）、腫瘍径（ $\leq 2\text{cm}$ 、 $2-4\text{cm}$ 、 $> 4\text{cm}$ ）、脈管侵襲、頸部間質浸潤（ $< 2/3$ 、 $\geq 2/3$ ）、傍結合組織浸潤、腔壁浸潤、子宮体部浸潤、骨盤リンパ節転移、傍大動脈節転移、卵巣転移の10項目である。

単変量解析で予後と有意な関連を示した10因子（臨床進行期、純粋腺癌、腫瘍径、深い頸部間質浸潤、体部浸潤、傍結合組織浸潤、脈管侵襲、骨盤リンパ節転移、傍大動脈節転移、卵巣転移）について多変量解析をした結果、リンパ節転移（陰性 vs. 骨盤リンパ節のみ vs. 総腸骨節/傍大動脈節、 $p=0.016$ ）、純粋腺癌（ $p=0.012$ ）、傍結合組織浸潤（ $p=0.016$ ）、脈管侵襲（ $p=0.046$ ）が独立した予後因子として選択された。腫瘍の広がり因子と見なされるリンパ節転移と傍結合組織浸潤を組み合わせるCox回帰分析で得られたハザード比をもとに頸癌症例の予後を腫瘍の子宮限局症例（126例）、傍結合組織あるいは骨盤リンパ節転移陽性症例（44例）、総腸骨節/傍大動脈節転移陽性症例（17例）の3群に分けることができた。これら3群の生存曲線は明確に区別された。子宮限局群の予後はさらに脈管侵襲により有意（ $p=0.0078$ ）に低下し、傍結合組織/骨盤リンパ節転移群の予後は純粋腺癌の組織型により有意（ $p<0.0001$ ）に低下した。総腸骨節/傍大動脈節転移群では脈管侵襲も組織型も予後に影響を及ぼさなかった。これらのことから、癌の広

がりの因子であるリンパ節転移所見と傍結合組織浸潤で分けられたリスクグループに腫瘍の細胞生物学的特徴を示す因子と考えられる脈管侵襲と組織型を加味することにより最終的に予後を3群に分けることが可能であった。

子宮限局（傍結合組織浸潤陰性、リンパ節転移陰性）症例における病理組織学的因子と術後補助療法の影響については、脈管侵襲のみが予後と関連を示し、大きな腫瘍径（>4 cm）、深い頸部間質浸潤（ $\geq 2/3$ ）、体部浸潤の有無に関わらず脈管侵襲陰性症例の予後は放射線治療を行わなくとも予後良好であった。

公開発表に際し、副査の長嶋教授より、腺癌の予後が極めて不良な理由、リンパ節転移陰性群とリンパ節転移1部位陽性群の予後とに差が無い理由、脈管侵襲の判定が困難な場合の対処について、また、副査の藤本教授からは、頸癌の手術進行期が採られない理由、総腸骨節、傍大動脈節転移陽性の場合の傍大動脈節照射の意義、脈管侵襲をリンパ管侵襲と血管侵襲とに分けて検討する意義について、それぞれ質問があった。主査の吉木教授よりは、腺癌と扁平上皮癌における脈管侵襲とリンパ節転移の頻度の差異について、予後不良群に対する治療の具体的展開について、リンパ管侵襲を判定する際にリンパ管を特異的に染色する染色法について、質問があった。

いずれの質問に対しても、申請者は、対象症例のデータ解析結果、内外のこれまでの文献的知見、自身の臨床経験などをもとに概ね妥当な回答をなした。

審査員一同は、本研究の成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。