

論文の内容の要旨

論文題目

進行下部直腸癌における術前放射線療法と 術前化学放射線療法の臨床病理学的効果の比較

瀧山博年

第 1 章 進行下部直腸癌に対する術前放射線療法と術前化学放射線療法の 病理組織学的効果と予後への影響に関する比較検討

【背景と目的】

進行下部直腸癌 (cT3 または cT4, anyN) に対する世界的な標準治療は、術前化学放射線療法 (Chemoradiotherapy; CRT) ないし術前放射線療法 (Radiotherapy; RT) 後に全腸間膜切除 (Total mesorectal excision; TME) を行い、術後に補助化学療法を行うことである。対して、本邦では TME に加えて側方リンパ節の郭清を行うのが標準であり、欧米での治療と相違ない良好な成績が報告されている。東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科においては早期から欧米にて行われていた術前治療の有用性に着目し導入しただけではなく、側方リンパ節転移が疑われる症例に対しては術前治療 (RT または CRT) + TME + 側方郭清を独自に行ってきた経緯がある。ランダム化比較試験により、術前 RT+TME を施行した症例では側方郭清を追加しても無再発生存率、全生存率の改善は認めなかったと 2001 年に報告しているが、2003 年から導入された術前 CRT の効果と術前 RT の効果についての比較検討はなされていなかった。本章では、術前 RT 症例と術前 CRT 症例を比較し、病理組織学的効果と臨床予後に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

1986 年から 2014 年までに東京大学医学部附属病院ならびに帝京大学医学部附属病院にて進行下部直腸癌と診断され、術前 RT または術前 CRT ののちに根治的切除を施行された 474 症例を対象とした。術前治療の適応は、原発巣が腹膜反転部以下の直腸 Rb にかかり、その深達度が cT3 以上である症例で、リンパ節転移の有無は問わない。対象の全ての患者には、術前照射として総照射量 50.0Gy/25 分割ないし 50.4Gy/28 分割の多分割照射が週 5 日施行された。術前 RT は 1984 年より 2005 年まで行われた。一方で 2003 年より一部の症例で術前 RT に加えて 5-FU 系

製剤を同時投与する術前 CRT が行われ、2006 年以降 2014 年までは禁忌がない限り原則として術前 CRT が行われた。術前治療終了後 6～8 週間で開腹または腹腔鏡手術により標準的な TME が行われた。側方リンパ節の郭清は、術前治療による縮小・消失の如何にかかわらず、術前に転移が疑われた全症例に対して行われた。なお、治療選択に対する患者背景因子の不均衡の影響を調整するために、治療選択前の背景因子である年齢、性別、cT stage、cN stage を調整の対象として傾向スコア分析を利用した。

【結果】

Stabilized inverse probability of treatment weighting(S-IPTW)法を用いて個々の症例の重みづけを行ったのち、全症例での 5 年無再発生存率を算出した。術前 RT 群で 61.1%であったのに対して術前 CRT 群では 67.2%であり、統計学的な有意差は認めなかった ($p=0.13$)。局所再発率は術前 RT 群で 16.2%であったのに対して術前 CRT 群では 6.2%と有意に低下していた($p=0.003$)。遠隔転移率は術前 RT 群で 29.7%であったのに対して術前 CRT 群では 25.9%であり、有意差は見られなかった($p=0.34$)。

術前診断時のリンパ節転移の有無、すなわち cStage II と cStage III に分けてサブグループ解析を行うと、cStage III 症例における 5 年無再発生存率は、術前 RT 群で 48.3%であったのに対して術前 CRT 群では 64.2%であり、有意な差を認めたが($p=0.03$)、cStage II 症例では術前 RT 群で 70.5%であったのに対して術前 CRT 群では 69.4%であり二群間に差を認めなかった($p=0.95$)。再発様式別に検討すると、cStage II 症例における 5 年局所再発率は、術前 RT 群で 14.8%であったが術前 CRT 群では 3.0%と有意に低下していた($p=0.002$)。一方で、5 年遠隔転移率は術前 RT 群で 24.4%であったが術前 CRT 群では 20.6%と有意差を認めなかった($p=0.44$)。cStage III 症例では 5 年局所再発率については、術前 RT 群で 18.6%であったが術前 CRT 群では 10.6%と有意差を認めなかった($p=0.28$)。一方で、5 年遠隔転移率は術前 RT 群で 42.6%であったが、術前 CRT 群では 27.8%と有意に低下を認めた($p=0.04$)。

【考察】

cStage III 症例においては遠隔転移率の低下に起因すると考えられる無再発生存率の改善が認められ、cStage II 症例においても局所再発率の低下を認めたことから、術前 RT への同時化学療法の上乗せ効果は cStage II 症例における局所の増感剤としての効果だけでなく、cStage III 症例においては微小遠隔転移を制御する全身化学療法としての効果がある可能性が示唆された。

第2章 進行下部直腸癌の所属リンパ節に対する術前放射線療法ならびに 術前化学放射線療法による効果に関する検討

【背景と目的】

進行下部直腸癌の切除検体における所属リンパ節の評価について、現在の大腸癌取り扱いに関する UICC のガイドライン上では病期の過小評価を防ぐためにも 12 個以上の取得・評価が望ましいとされている。しかし、術前治療を行った症例ではリンパ節自体が縮小し、その基準を満たすことはしばしば困難であるとも報告されている。最近では、術前治療に対して極めて良好な反応を示し明らかなリンパ節転移の所見を認めない症例に対して、低侵襲手術としての局所切除あるいは経過観察のみという治療戦略が、一部の施設で行われることがある。これらの代替治療を選択する際に最も重要なことは正確に転移リンパ節の有無を評価することであるが、術前治療によりリンパ節が縮小・消失することもあり、転移の有無を画像から正確に診断可能であるかについては引き続き議論されている。

正確な術前画像診断や術後の病理診断のため、術前治療を受けた症例の転移リンパ節・非転移リンパ節の径についてその分布と頻度を明らかにすることは有用であるとされてはいたものの、リンパ節の回収・評価の方法に関しては統一された基準がなく国や地域・施設・病理医・外科医によって方法が様々であり、リンパ節径に関する大規模な研究を難しくさせている。本章では病理固定標本における直腸間膜リンパ節の径を全て測定し、リンパ節転移の有無という観点から術前 RT と術前 CRT の及ぼす効果の違いについて比較検討した。そして、転移・非転移リンパ節を予測するカットオフ値(径)を用いて対象を二群に分け、無再発生存に差が見られるか評価することを目的とした。

【対象と方法】

2001 年より 2014 年に東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科において進行下部直腸癌と診断され、術前 RT ないし術前 CRT を施行したのち、TME による手術を受けた 198 名を対象とした。直腸間膜リンパ節はパラフィンブロックより切り出されヘマトキシリン・エオジン染色されたスライド上にて、その長径・短径を 2 名の医師により別々に計測された。本研究では郭清された直腸間膜リンパ節(直腸傍リンパ節・下腸間膜幹リンパ節・下腸間膜根リンパ節)のみを対象とし、側方リンパ節については対象から除外した。

【結果】

198 症例から得られた 2291 個のリンパ節のうち、48 症例から得られた 138 個のリンパ節に転移を認めた。各リンパ節の長径と短径の分布について、転移リンパ節は長径・短径共に非転移リンパ節よりも大きくなる傾向があったが、両者の分布については互いに重なりが大きいことが示された。術前 RT 群と術前 CRT 群と比較すると、症例あたりの非転移リンパ節個数は術前 RT 群では 9.7

個、術前 CRT 群では 11.2 個であった。転移リンパ節個数は術前 RT 群では 2.2 個、術前 CRT 群では 3.1 個であり、いずれも二群間で有意な差を認めなかった (それぞれ $p = 0.19$, $p = 0.44$)。長径に関しては、術前 RT 群では非転移リンパ節の平均長径は 2.7 mm、転移リンパ節の平均長径は 6.3 mm であるのに対して、術前 CRT 群では非転移リンパ節の平均長径は 2.4 mm、転移リンパ節の平均長径は 5.4 mm であり、非転移リンパ節においてのみ有意差を認めた(それぞれ $p < 0.01$, $p = 0.23$)。短径に関しては、術前 RT 群では非転移リンパ節の平均短径は 1.9 mm、転移リンパ節の平均短径は 4.5 mm であるのに対して、術前 CRT 群では非転移リンパ節の平均短径は 1.7 mm、転移リンパ節の平均短径は 3.8 mm であり、長径と同様に非転移リンパ節においてのみ有意差を認めた(それぞれ $p < 0.01$, $p = 0.18$)。

転移リンパ節と非転移リンパ節を径で区別するための最適なカットオフ値について、術前 RT 群では長径で 4.0 mm (AUC 0.88)、術前 CRT 群においては長径で 3.5 mm (AUC 0.83)とすると最適であった。術前 RT 群では最適カットオフ値である長径 4.0 mm 以下の転移リンパ節のみを有する症例はわずか 1 例であったが、術後 287 日で再発を認めた。一方で、術前 CRT 群では最適カットオフ値長径 3.5 mm 以下の転移リンパ節のみを有する症例は 36 例中 7 例であり、5 年無再発生存率は長径 3.5 mm 以下の転移リンパ節のみを有する例では 71.4%であったのに対し、長径 3.5 mm を超える転移リンパ節を有する例では 45.1%であったが有意差を認めなかった($p = 0.59$)。また、転移リンパ節に限らず、全リンパ節についてカットオフ値を超えるリンパ節を有する症例とカットオフ値以下のリンパ節のみを有する症例の 5 年無再発生存率を比較検討したが、カットオフ値以下のリンパ節のみを有する例では 72.2%であったのに対し、カットオフ値を超えるリンパ節を有する例では 68.8%であり、有意差を認めなかった($p = 0.42$)。

【考察】

非転移リンパ節と転移リンパ節の分布は重なりが大きく、リンパ節径は転移の有無を予測するにあたって有用であるとは言えないと思われた。予後に関する解析では症例不足による統計学的な検出力不足は否定できず、引き続き小さな転移リンパ節のみを有する症例の予後に関しては研究の余地がある。

【結論】

術前 RT への同時化学療法の上乗せ効果は、cStage II 症例において局所制御率が向上した一方で、cStage III 症例においては遠隔転移率の低下によると考えられる無再発生存率の改善が認められ、cStage II 症例と cStage III 症例で異なる可能性が示唆された。

術前 RT に同時化学療法を上乗せすることによって、リンパ節径がより小さくなることが明らかとなった。しかしリンパ節径は転移の有無を予測するにあたって有用ではなく、手術検体においてくまなくリンパ節を検索することが肝要である。