

局所進行直腸腺癌の術前化学放射線療法がリンパ節に与える影響

放射線照射野内と照射野外における回収リンパ節の数とサイズの検討

岡田和丈

- ・この学位申請論文は、ANTICANCER RESEARCH に掲載された主要公刊論文を基に作成された。
- ・ANTICANCER RESEARCH に掲載された主要公刊論文の一部を学位申請論文に用いることに加えて、学位申請論文を機関リポジトリ [電子書庫システム] で公開することの承諾を得ている。

総括

【研究の背景】 結腸癌においては、正確なステージ診断のために 12 個以上のリンパ節を検索することが推奨されている。直腸癌では術前に化学放射線療法を行うことが国際的な標準治療であるが、回収されるリンパ節は化学放射線療法後には減少するため、必要な検索リンパ節個数は確立していない。化学放射線療法の照射野内のリンパ節へは、放射線および同時に用いる化学療法が影響し、照射野外のリンパ節には併用する化学療法のみが影響を与えられと考える。しかし、今までに術前化学放射線療法がリンパ節に与える影響について、照射野内、照射野外に分けて評価した研究はない。

【研究方法】 1991 年から 2010 年までの、術前診断が clinical Stage (cStage) II or cStage III の中下部直腸腺癌で根治手術を受けた 210 例を対象とした。手術単独群 (S 群) が 108 例 (S 群), 術前に 40 または 45Gy の放射線療法と同時に化学療法 (UFT または S-1) を用いた化学放射線療法群 (CRT 群) が 102 例 (CRT 群) だった。領域を照射野内: Inside the radiation field (直腸間膜内: Inside the mesorectum) と照射野外: outside the radiation field (直腸間膜外: outside the mesorectum) に分け、回収リンパ節の個数、転移リンパ節個数は病理組織検査のレポートから調査し、リンパ節のサイズ (長径, 短径, 面積) は hematoxylin - eosin (H-E) 染色標本で computer digitizer (adobe photoshop) を用いて測定した。

【結果】 S 群, CRT 群の 2 群間で、性別, 年齢, 直腸癌の組織型に差はなかった。CRT 群は S 群に比し、肛門縁から腫瘍までの距離が有意に短く、リンパ管侵襲, 静脈侵襲が有意に少なかった。CRT 群では術前化学放射線療法によって 40 例 (39%) が down stage した。評価したリンパ節個数は総計 2052 個, このうち転移リンパ節は 225 個 (11%) だった。回収リンパ節個数の平均は S 群 11 ± 8 個, CRT 群 9 ± 6 個で CRT 群が有意に少なかった ($p=0.04$)。照射野内の LN 個数は S 群 6 ± 6 個, CRT 群 4 ± 4 個で CRT 群が有意に少なかった ($p<0.01$) が、照射野外では各々 5 ± 4 個, 5 ± 4 個で差がなかった。リンパ節の長径は、照射野内で S 群 4.3 ± 2.3 mm, CRT 群 3.5 ± 1.9 mm ($p<0.01$)、照射野外で各々 4.3 ± 2.5 mm, 3.7 ± 2.1 mm ($p<0.01$) で、いずれの領域でも CRT 群が有意に小さかった。リンパ節の短径, 面積も同様の結果であった。生存解析では S 群においては Stage II 症例の

総回収リンパ節個数と直腸間膜内リンパ節個数が予後因子になったが、CRT 群では回収リンパ節個数は照射野内、照射野外いずれも予後と関連性は認められなかった。

【結論】 直腸癌への手術前の化学放射線療法により、手術単独治療例に比較して回収リンパ節の総数は減少した、これは照射野内のリンパ節数が減少したためであった。術前化学放射線療法の影響は照射野内と照射野外で異なるためリンパ節の腫瘍学的因子を検討する際は照射野内と照射野外とで別々に評価すべきである。

研究の背景

Stage II, III 結腸直腸癌において、手術で郭清し病理組織検査で検索するリンパ節の個数が多い症例は少ない症例に比べて予後が良いと報告され¹⁻⁸、Stage II の結腸癌では回収リンパ節個数 12 個未満は再発のリスク因子とされ術後補助化学療法^{9,10}の適応を考慮する条件に挙げられている^{9,10}。そして The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインでは結腸癌において、正確な病期分類のためには 12 個以上のリンパ節を検索するよう推奨されている^{11,12}。

局所進行直腸癌において 術前の放射線療法 Preoperative radiotherapy (RT) あるいは化学放射線療法 chemoradiotherapy (CRT) は手術単独症例に比べ局所再発を 約 20%から 数% に減らすため現在では国際的に標準治療となっている¹³⁻¹⁵。

術前に放射線療法、また化学放射線療法を行うと回収リンパ節個数が減少する¹⁶⁻²¹と報告されており、このため術前放射線療法、また化学放射線療法を行った局所進行直腸癌症例において、検索リンパ節個数としての必要個数は確立していない。術前化学放射線療法を行うと、放射線照射野内のリンパ節は放射線および同時に併用する化学療法、両者の影響を受けるが、照射野外のリンパ節は併用する化学療法²²のみの影響を受ける。

そこで本研究では、化学放射線療法がリンパ節に与える影響を明らかにすることを目的に、術前化学放射線療法を受けた症例における回収リンパ節の個数とサイズを照射野内と照射野外に分けて評価し、手術単独治療例と比較した。そして術前化学放射線療法を受け

た直腸癌症例において、回収リンパ節個数の予後予測因子としての意義を検討した。

考查と展望

直腸癌の治癒切除手術後の再発は骨盤内の局所再発が最も多く、最近の報告でも手術単独例では 20% に達する¹³。局所進行直腸癌への術前化学放射線療法は局所再発を 数% に減らし、大規模な第 III 相臨床試験でも手術単独例に対する優越性が証明されたため、現在国際的な標準治療となっている^{14,15}。局所進行直腸癌の術前治療において、術前化学放射線療法は放射線療法単独に比較して局所再発率が低いと報告されており^{27,28}、我々は放射線増感剤として経口の UFT または TS-1 を使用している。放射線照射は照射野内のリンパ節のみに影響を及ぼすが、化学療法は照射野内だけではなく照射野外のリンパ節にも影響を与えると考えられる。

放射線照射野内で回収リンパ節の個数とサイズは S 群に比べ CRT 群が有意に少なく小さかった。これは放射線療法と併用した化学療法の影響によるものと考えられた。放射線の照射野外では回収リンパ節の個数は 2 群間で差がなかったが、リンパ節のサイズは S 群に比べ CRT 群で有意に小さかった。これは併用した化学療法剤である UFT および TS-1 の影響と考えられたが、他に照射野外のリンパ節に影響を与える可能性がある因子として放射線療法の *abscopal effect* がある。*abscopal effect* は放射線療法が照射部位以外の癌病変を退縮させる珍しい現象であり、これには細胞性免疫が関与していると考えられている^{29,30}。本研究で明らかになった放射線照射野外のリンパ節の縮小は併用した化学療法の影響と考えられるが、*abscopal effect* を含めた他の因子も関与しているかもしれない。

リンパ節転移がない症例では、照射野内、照射野外ともに回収リンパ節の個数とサイズは、S 群に比べ CRT 群で有意に少なく、小さかった。これに対して、Stage III 症例では回収リンパ節個数と転移リンパ節個数は S 群に比べ CRT 群で有意に多かった。回収リンパ節個数は術前の放射線療法、または化学放射線療法によって減少する¹⁶⁻²¹と報告されているが、転移リンパ節個数の報告は様々である。Govindarajan らと Rullier らは術前化学放射線療法によって転

移リンパ節個数が減少したとし^{20,21}, Marijnen らは変化しないと報告している¹⁶. 一方, Fuente らは手術単独群に比べ, 術前化学放射線療法を行った症例では転移リンパ節個数が有意に増加したと報告した¹⁸. しかし, これらの相違の原因は分かっていない. 本研究では S 群より CRT 群での転移リンパ節個数が多かった. CRT 群の Stage III 症例は術前化学放射線療法によって down stage しなかった治療抵抗性の症例であり, もともと転移リンパ節個数が多かった可能性がある.

リンパ節の細胞は低用量の放射線暴露で急速に死に至る³¹. そして進行性にリンパ球が枯渇し間質が委縮し, さらに脂肪置換することによりリンパ節構造が認識できなくなることもある³². リンパ球は放射線照射から数時間以内に細胞分裂することなく死ぬが, 腫瘍細胞は死ぬまでにより多くの時間を要する¹⁶. In vitro でリンパ球は 2-5 rad の照射により cytotoxic effect を受けるのに対し³³, 大腸癌細胞の平均致死線量は 94 rad であり³⁴, 大腸癌細胞はリンパ球より放射線抵抗性である. 従って, 化学放射線療法の影響はリンパ節内でも正常組織と転移した癌組織では異なっている可能性がある. リンパ節転移がない症例とリンパ節転移がある Stage III 症例の間に見られた差から, 化学放射線療法後もリンパ節転移が陽性であった患者では, 転移陰性リンパ節の化学放射線療法への感受性が不良であることが示唆される. しかし, これらの患者でも転移陽性リンパ節のサイズは照射野内および照射野外いずれでも S 群よりも有意に小さく, 放射線照射および併用した化学療法による治療効果は認められた.

遠隔転移のない結腸直腸癌において, 回収リンパ節個数が予後に関連すると報告され^{1-5,7,8}, UICC (Union for International Cancer Control) と AJCC (American Joint Committee on Cancer) の TNM classification は結腸癌では正確な N staging 診断のために少なくとも 12 個のリンパ節を検索するべきであると勧告している^{35,36}. 本研究では S 群の Stage II では総回収個数と直腸間膜内のリンパ節個数が予後因子になり, 個数が多いと予後が良好であった. しかし S 群の Stage III では逆に総回収個数が多いと予後不良であった. この 1 因として Stage III では転移リンパ節個数が多いと予後が悪く, 転移リンパ節個数が増えると総回収個数が増えるためと考えられた.

回収リンパ節個数が少ないと予後が不良である原因として, under

stagingや、腫瘍免疫との関連性^{5,37}が示唆されている。リンパ節転移は 5mm 未満の小さいリンパ節にも検出され³⁸⁻⁴³、転移リンパ節のサイズで予後は変わらないため⁴⁴、1-2mm の小さいリンパ節でも検索することは重要である¹。しかし、5mm 未満の小さなリンパ節を見逃すことによって起こる under staging の確率は 2-5%⁴³、3mm 未満ではわずか 1.3% と推定され⁴⁵、under staging だけが予後不良の原因ではなさそうである。腫瘍免疫と回収リンパ節個数の関連については未だ不明であるが、結腸直腸癌では 腫瘍へのリンパ球浸潤 (Tumor infiltrating lymphocyte) が多いと回収リンパ節個数が増加し⁴⁶、予後が良いと報告されている^{6,47-50}。

直腸癌では術前化学放射線療法によって回収リンパ節個数が減少するため¹⁶⁻²¹、推奨される適切な回収リンパ節個数は不明のままである⁵¹。Pan らは、手術のみで治療された直腸癌では 回収リンパ節が 12 個以上の症例は予後が良好であるが、術前化学放射線療法を受けた症例では、回収個数が 7-11 個の症例で最も予後が良好であったと報告している⁵²。そして Tsai らは術前化学放射線療法を行った直腸癌症例において、回収リンパ節個数が 7 個以上の症例は 7 個未満の症例に比し予後が良いと報告した⁵¹。しかし、本研究では CRT 群で回収リンパ節個数は予後予測因子にならなかった。CRT 群では 組織学的効果が顕著である TRG 1-2 の症例は、効果が軽度である TRG3-5 の症例に比べ、リンパ節の個数には差がなかったが、長径が小さくなり予後が良かった。予後が良好な症例は治療前の所属リンパ節個数が多くても、化学放射線療法への感受性が高いためリンパ節が縮小し、回収個数が減る可能性が考えられた。そのため CRT 群では回収リンパ節個数が予後因子にならないのかもしれない。しかしこれらの結果は本研究での症例数が少ないため、さらに症例数を増やして検討する必要がある。

私達はリンパ節のサイズを H-E 染色標本で測定した。リンパ節のサイズは 切除直後に比し、ホルマリン固定後 H-E 染色標本では 長径で 52.8%、短径で 61.8% 縮小することが報告されている⁵³。従って、私達のリンパ節の測定値は、生体内でのサイズよりも 1/2 以下に収縮した値であると考えられる。

本研究の結果、リンパ節の化学放射線療法に対する反応は放射線の照射野内と照射野外で異なることが示された。放射線照射野外のリンパ節には、併用した化学療法である UFT または TS-1 の効果

がみられた。

本研究の結果から，以下のことが示唆される。

転移リンパ節を有する症例のうち，化学放射線療法に高感受性の症例では，転移陽性リンパ節は陰性化し **down staging** となり，転移陰性リンパ節はより縮小する．これにより回収リンパ節個数は予後因子にならない可能性がある⁵⁴．化学放射線療法に低感受性の症例では転移陽性リンパ節は縮小するが転移は残存し，転移陰性リンパ節の縮小効果は少ない⁵⁴．

今後は症例数を増やし，術前化学放射線療法を受けた直腸癌患者において回収リンパ節個数およびリンパ節のサイズと **oncological outcomes** との関連性を，照射野内と，照射野外のリンパ節を分けて検索する必要がある．

結論

局所進行直腸腺癌症例における術前化学放射線療法の効果は 放射線照射野の内と外で異なった．リンパ節の回収個数と **oncological outcomes** を評価する際は照射野内，照射野外に分けて評価する必要がある．