

舌癌 pN0 リンパ節内リンパ管数による後発転移の予測

金沢大学附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
脇坂 尚宏

はじめに

口腔癌では、頸部リンパ節転移が予後を大きく左右し、その制御が治療の重要な要素となる。術前に臨床的に頸部リンパ節転移を認めない症例では初回治療を原発巣の切除のみの方針とする場合があるが、予防的頸部郭清術を行うべきとの報告が多い。

放射性医薬品や色素を腫瘍の周囲に注入すると、腫瘍からドレナージされる最初のリンパ節を同定できることが知られており、このリンパ節は腫瘍から最初に転移するリンパ節、すなわちセンチネルリンパ節 (SN) とみなされる。SN を精確に同定し、ここに転移がなければ他のリンパ節には転移がないものと推定され、理論上は頸部郭清術を行わなくてもよいと考えられる。しかし、国内外で行われた口腔癌における SN 生検で頸部郭清術の要否を判断してから原発巣切除のみか頸部郭清術も行うかを決定した臨床研究では、約 10% の頻度で後発リンパ節転移が発生することを報告しており、依然、十分に信頼できるものではなかった。

リンパ管新生とは、既存のリンパ管から新たにリンパ管が形成される過程で、発芽と過形成からなる。癌原発巣ではリンパ管新生が起こり、所属リンパ節への転移が促進される事がまず悪性黒色腫で示され、以後、腫瘍リンパ管新生とリンパ節転移の関連性が示されている。興味深い事に、病理標本として提出された SN が腫脹してリンパ管の拡張や炎症および免疫細胞の集積が見られても、癌細胞を認めず転移陰性と診断される事は珍しくない。近年、動物モデルにおいて SN におけるリンパ管新生が転移成立前に既に亢進しており、腫瘍原発巣におけるリンパ管新生因子の発現が深く関与している事が示された。さらに、ヒト直腸癌ではリンパ節におけるリンパ管新生が亢進した症例では無病生存率が低い事が示された。これらの事実は、SN 転移が成立してからリンパ管新生が始まるのではなく、SN への転移成立前に既にリンパ管新生が亢進していること、さらに、SN 内のリンパ管新生が予後と相関する事を示唆している。これらの国内外での研究結果の報告から、仮説：「転移陰性の SN であっても節内リンパ管新生が亢進した口腔癌症例では後発転移をきたしやすい」、が成立する。しかし、あらゆる癌腫において、この様な仮説を直接証明した報告は皆無である。

対象と方法

患者背景項目	症例数	割合 (%)	センチネルリンパ節 165個 (44症例)	
患者総数	44	100	転移陽性	18個 11%
性			転移陰性	147個 89%
	男	33 75		
	女	11 25		
年齢(歳)	中央値	63		
	範囲	30-85		
T	T2	39 89		
	T3	5 11		
切除範囲	部切	34 77		
	半切以上	10 23		
頸部郭清	片側	39 89		
	両側	5 11		
センチネルリンパ節転移	あり	13 30		
	なし	31 70		
頸部後発転移	あり	4 9		
	なし	40 91		

対象

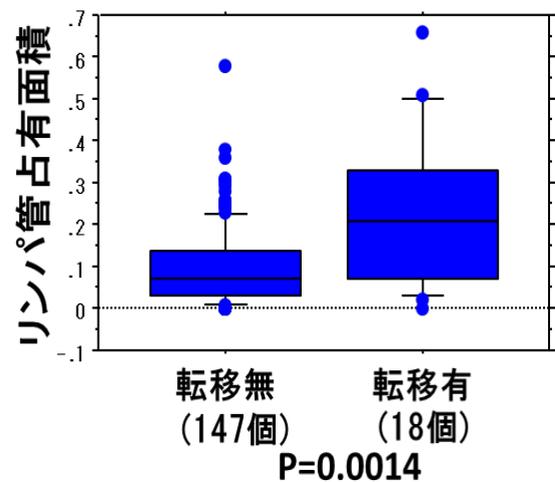
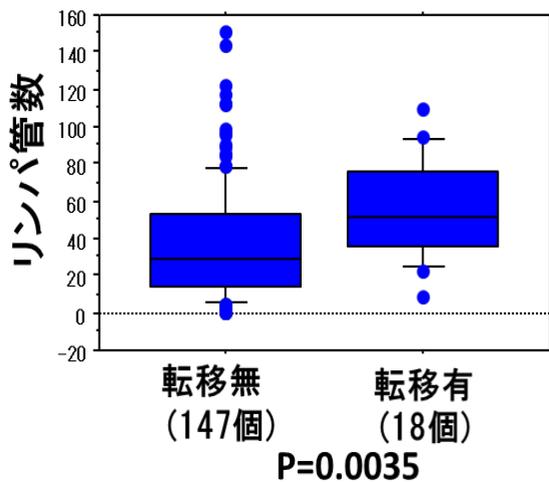
対象は、センチネルリンパ節44症例分165個である。センチネルリンパ節について、D2-40抗体とAE1/AE3抗体による免疫染色を行った。

前者により組織内におけるリンパ管を検出し、x100の視野におけるリンパ管数の計測と一視野においてリンパ管が占める面積の測定を行った。後者はpan-cytokeratinに対する抗体であり、リンパ節における転移巣の検出のために用いた。転移癌細胞を同定できたリンパ節は13症例18個であった。上記、計測・測定結果とセンチネルリンパ節転移の有無、頸部再発の有無について検討した。

結果

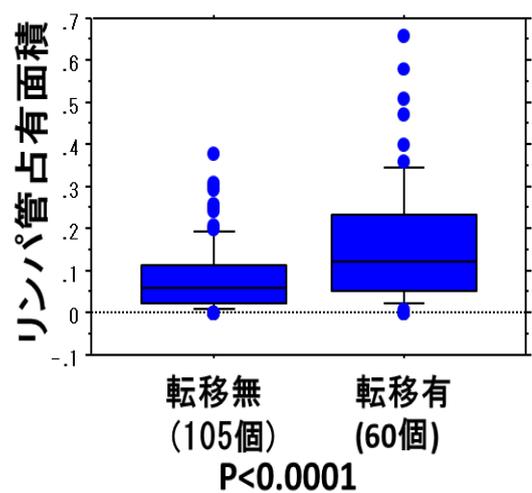
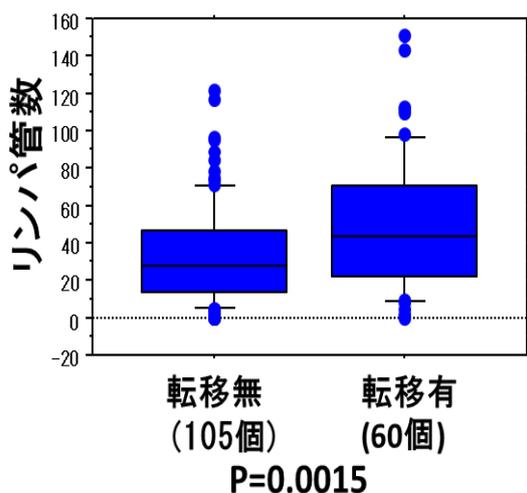
1. 全リンパ節（165個）における転移を有するリンパ節（18個）と転移を有さないリンパ節（147個）のリンパ管新生の比較

転移を有するリンパ節では、有さないリンパ節と比較して有意にリンパ管新生が亢進していた。



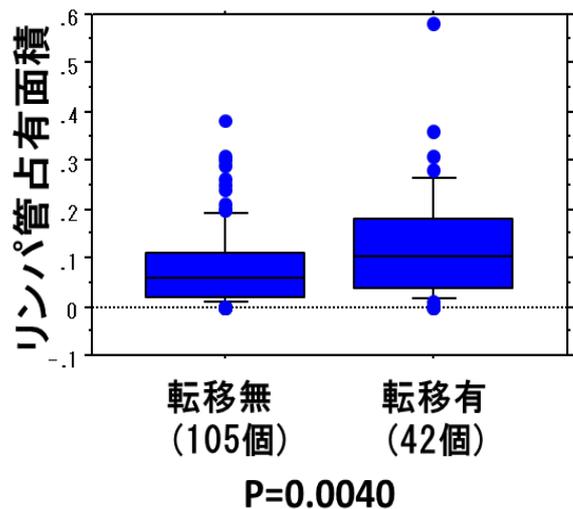
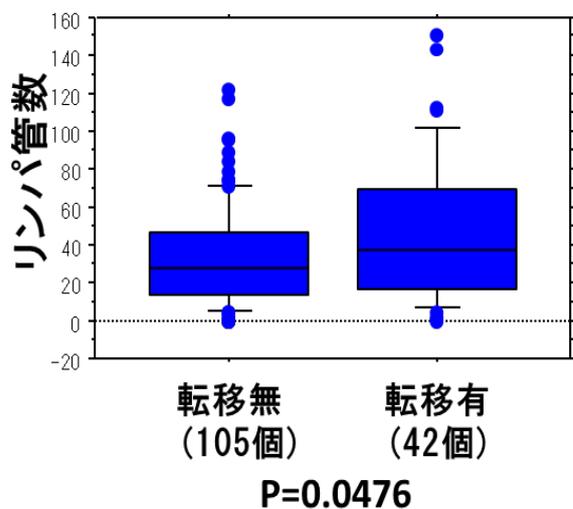
2. 全リンパ節（165個）における転移を有する症例のリンパ節（13症例60個）と転移を有さない症例のリンパ節（31症例105個）のリンパ管新生の比較

転移を有する症例のリンパ節では、有さない症例のリンパ節と比較して有意にリンパ管新生が亢進していた。



3. 転移陰性リンパ節（147個）における転移を有する症例のリンパ節（13症例42個）と転移を有さない症例のリンパ節（31症例105個）の比較

転移を有さないリンパ節でも、転移を有する症例では有さない症例と比較して有意にリンパ管新生が亢進していた。



4. 頸部再発の有無とリンパ管新生について

今回は今の所、再発症例が少なかったため、検討不可能であった。

考察

以上の結果から、転移を既に来していた症例では、「転移を有しないリンパ節でもリンパ管新生が亢進していたこと」、が判明した。本結果は、リンパ管新生が亢進した症例では、「リンパ節転移を受け入れる準備が進んでいること」を間接的に示している。すなわち、転移を来しやすい症例では、予めリンパ管新生が亢進していることを示している。これらの結果は、前転移ニッチの構築という一連の減少の中のリンパ管新生に着目した結果得られた結果であるが、ほぼ期待通りのものであった。

本研究はセンチネルリンパ節におけるリンパ管新生の程度でリンパ節再発を予測出来るかどうかを検討する予定であったが、現時点では再発症例が4例と極めて少なかったため、検討できなかった。今後、時間の経過とともに再発症例がさらに出現してくる可能性があり、もうしばらく経過を見守りたい。

参考論文

該当なし