子宮体癌における予後不良バイオマーカーとしてのL1CAM

朝野拓史、奥 聡、野崎綾子、井平 圭、三田村 卓、金野陽輔、加藤達矢
 小林範子、武田真人、渡利英道
 北海道大学大学院医学院 産婦人科学教室

【目的】L1 cell adhesion molecule (L1CAM) は免疫グロブリンファミリーに属する1回膜貫通型の膜蛋白である。種々の癌腫で予後不良因子であることが報告されており、腫瘍の増殖、浸潤、転移に関与することが知られている。子宮体癌においても予後不良因子として確立してきており、リンパ節転移や遠隔転移再発との関連が示唆されている。しかし先行研究では、必ずしも全例でリンパ節郭清術が施行されておらず、また術後補助療法に放射線治療が選択されている。そのため、病理学的に進行期が確定された症例に対し補助化学療法を行った場合の予後との関連は未解明である。そこで本研究では、傍大動脈リンパ節 (PAN) を含む系統的リンパ節郭清術 (full LND) を施行し、再発中リスクおよび高リスク群に対して術後補助化学療法を施行した症例におけるL1CAMの発現と予後との関連を検討した。

【方法】2003年から2015年までに当科で初回治療を行った子宮体癌症例のうち full LND を含む手術を行い、観察期間が3年以上の161症例について後方視的に検討した。L1CAMの発現は組織マイクロアレイを用い免疫組織化学法にて検討した。染色強度を0から3+までの4段階で評価し、各染色強度の領域からH-scoreを算出して評価し (0-300)、カットオフ値は再発に対するROC曲線から設定した (H-score = 35)。L1CAMの発現と各病理学的リスク因子との関係はカイ2乗検定で、無増悪生存割合 (PFS) および全生存割合 (OS) は Kaplan-Meier 法で推定しログランク検定で解析した。多変量解析にはCox比例ハザードモデルを用いた。

【結果】161例中48例 (30%) でL1CAM陽性を示した。L1CAM陽性群と陰性群で観察期間には有意差を認めなかったが、陽性群では、治療開始時年齢の中央値が有意に高く、閉経後症例が有意に多かった。また、L1CAM陽性は、非類内膜癌 ($p < 0.0001$)、静脈侵襲 ($p = 0.0157$)、腹腔洗浄細胞診陽性 ($p = 0.005$) と有意な関連を認めたが、進行期および再発リスク分類の分布には有意差を認めなかった。再発中・高リスク群で術後補助化学療法を施行した105例のうちL1CAM陽性33例の予後は陰性72例と比べ有意に不良で、5年PFSは陽性例62%、陰性例90% ($p = 0.0020$)、5年OSは陽性例82%、陰性例99% ($p = 0.0029$) だった。多変量解析では、L1CAM陽性はPAN転移を含むリンパ節転移陽性 (PANM) と並ぶ独立予後不良因子として抽出され、PANMおよびL1CAM陽性の2因子にて予後層別化が可能だった。

【結論】L1CAMは、full LNDを施行し再発リスクに応じた補助化学療法を施行した子宮体癌症例における独立予後不良因子であることが示唆された。