

学位論文の要旨

A preoperative risk-scoring system to predict lymph node metastasis in endometrial cancer and stratify patients for lymphadenectomy.

(子宮体癌におけるリンパ節転移の予測およびリンパ節郭清を要する患者の識別のための術前スコアリングシステム)

March, 2023

(2023年3月)

Kazuaki Imai

今井一章

Department of obstetrics and Gynecology,
Yokohama City University Hospital

横浜市立大学 大学院医学研究科 生殖生育病態医学

(Research Supervisor : Hisamori Kato, Director)

神奈川県立がんセンター 婦人科部長

(研究指導教員：加藤 久盛 部長)

(Doctoral Supervisor : Etsuko Miyagi, Professor)

(指導教員：宮城 悦子 教授)

学位論文の要旨

A preoperative risk-scoring system to predict lymph node metastasis in endometrial cancer and stratify patients for lymphadenectomy.

(子宮体癌におけるリンパ節転移の予測およびリンパ節郭清を要する患者の識別のための術前スコアリングシステム)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.04.004>

キーワード：子宮体癌，リンパ節郭清，術前スコアリングシステム

1. 序論

日本において子宮体癌は年々増加傾向にあり、女性の罹患する悪性腫瘍では5位である。2007年の日本における子宮体癌の5年生存率は、International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage I, II, IIIでそれぞれ、95.3%, 89.8%, 75.6%で早期症例が多く、予後は比較的良好である。初回治療は外科的手術が第一選択であり、症例に応じて、後腹膜リンパ節郭清（骨盤・傍大動脈リンパ節）を施行する。しかしながら、子宮体癌におけるリンパ節郭清（Lymphadenectomy: LND）は、診断的意義はあるものの、治療的意義は確立されておらず、海外の2つのグループで、LNDにおけるランダム化比較試験の結果でも治療的意義は証明されなかった(Panici et al. 2008, Kitchener et al. 2009)。その為、LNDに関しては、各施設、各医師の経験に委ねられていることが現状である。神奈川県立がんセンター（Kanagawa Cancer Center: KCC）では、1998年から術前の臨床項目を用いた独自のスコアリングシステムを使用して、子宮体癌治療の個別化を実践してきた。本論文研究の目的は、KCCと横浜市立大学付属病院（Yokohama City University: YCU）の子宮体癌症例を比較検討した後方視的コホート研究により、KCCスコアリングが、臨床上、子宮体癌におけるリンパ節郭清の適応を層別化する妥当性のあるツールになり得るかどうかを明らかにすることである。

2. 方法

2005年1月から2011年12月までの7年間の間に、初回手術を施行した子宮体癌症例は、KCC、YCUにおいて、それぞれ485例、262例であった。その中から、FIGOIV期、肉腫、卵巣癌合併、他の癌による死亡、予後追跡不明、子宮外進展合併症例を除外したそれぞれ432例、221例を対象とした。KCCスコアリングでは、術前の臨床項目を用いた独自のスコアリングを用いて、子宮体癌の手術適応を実践してきた。(1)腫瘍体積(術前MRI検査による3方向の積)が6cm³超、(2)筋層浸潤が1/2以上(術前MRI検査または術中肉眼所見)、(3)術前子宮内膜組織検査で、類内膜腺癌G1以外の組織型、(4)血清CA125高値(閉経前70U/ml超、閉経後25U/ml超)、これら4項目を各々1点とし、4点満点の点数方法で、術式を決定する。0点群では、基本術式(腹式単純子宮全摘術+両側付属器摘出術)を行い、リンパ節郭清は省略する、1~2点では、基本術式に加えて骨盤領域までのリンパ節郭清を行い、3~4点では、基本術式に加えて骨盤から傍大動脈領域のリンパ節までの郭清を行う。このKCCスコアリングが、有用であるかを検証するべく、以下の検討を行った。0点群のKCCとYCU症例において、LNDを省略した群と施行した群のリンパ節転移(Lymph node metastasis: LNM)率や予後解析を施行した。またKCCにおいて、1~2点群に対して骨盤リンパ節までの郭清(Pelvic lymphadenectomy: PLX)を施行した症例の傍大動脈リンパ節(Para-aortic lymph node: PAN)への再発率の検討、KCCとYCUにおいて、LNDを施行した症例のLNM率の比較を行った。またYCUにおける傍大動脈リンパ節郭清(Para-aortic lymphadenectomy: PLAX)症例を、後方視的にKCCスコアリングに適応させ、LNMの診断がより改善されるかを検証した。本研究は、診療記録をもとに行い、神奈川県立がんセンター倫理委員会の承認のもとに行った(2016-27)。

3. 結果

2施設間の患者背景において、年齢、経産回数、BMIに有意な差は認めなかった。0点群においてLNDを省略した症例は、両施設で156例であった。一方でLNDを施行した22症例中、リンパ節転移は1例も認めなかった。またLND省略群とLND郭清群の予後はKaplan-Meier法による生存分析にて、統計学的に有意差は認めなかった($P=0.652$)。1~2点群に対してPLXを施行した症例の再発様式を示したが、PAN再発は1.3%と低率であった。両施設におけるLND症例とLNM診断率を比較すると、PLAX症例のPAN転移率は、KCC、YCUにおいて、それぞれ19.4%、6.3%と統計学的に有意にKCCの方が高かった($P=0.049$)。YCUにおけるPLAX症例を後方視的にスコアリングに適応させた結果、PLAXを施行した48例中、3~4点群は約半数の25例に絞られ、PAN転移の頻度は、6.3%から12.0%にまで上昇した($P<0.01$)。

4. 考察

KCCスコアリングによるLND省略群の予後は非常に良好であり、郭清の省略は可能である。さらに不必要なPLAX症例を減少させ、LNDの範囲を決定する手段になり得ること

が示された。先行研究で、Mitamura et al. (2014) が、術前のスコア化を利用して LND 郭清省略の有効性を示している。この報告では、LND 省略の基準は、術前腫瘍容積が 36cm³ 未満と KCC の 6cm³ と比較すると大きいですが、その他の項目に関してはほぼ同様であった。この研究の対象症例は 51 例と少ないが、再発率は 1.8% と低かった。一方で本研究における LND 省略群の再発率は 0.6% と更に低率であった。また KCC では、スコアリングによる個別化を図ることで、PLAX を施行した 19.4% に PAN 転移を見出した。子宮体癌における PAN 転移率に関しては様々な報告があるが、日本の最近の大規模な後方視的検討を行った SEPAL study では、18% に PAN 転移を認めたと報告している (Todo et al. 2010)。また本研究では、YCU で PLAX を施行した症例を、スコアリングに適応させた結果、PLAX の不要な患者を半分に減少させ、その一方で、PAN 転移の診断率は、統計学的に有意な上昇を示した。しかし本研究では、予後の評価において、術後化学療法や放射線治療などの集学的治療に関して言及しておらず、また 1~2 点群に対する予後の解析を施行していないなどの問題点がある。本研究において、KCC スコアリングは子宮体癌における LND の適応を層別化する臨床的なツールになることが示されたが、前述した課題も含めて、今後も更なる検討を行う必要がある。

引用文献

ASTEC study group, Kitchener. H., Swart. A.M., Qian. Q., Amos. C., Parmar. M.K. (2009). Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 373:125-136.

Mitamura, H., Watari, H., Todo, Y., Kato, T., Konno, Y., Hosaka, M., Sakuragi, N. (2014). Lymphadenectomy can be omitted for low-risk endometrial cancer based on preoperative assessments. *J Gynecol Oncol* 25, 301-305.

Panici. P.B., Basile. S., Maneschi. F., Alberto Lissoni. A., Signorelli. M., Scambia. G., Angioli. R., Tateo. S., Mangili. G., Katsaros. D., Garozzo. G., Campagnutta. E., Donadello. N., Greggi. S., Melpignano. M., Raspagliesi. F., Ragni. N., Cormio. G., Grassi. R., Franchi. M., Giannarelli. D., Fossati. R., Torri. V., Amoroso. M., Crocè. C., Mangioni. C. (2008). Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 100, 1707-1716.

Todo. Y., Kato. H., Kaneuchi. M., Watari. H., Takeda. M., Sakuragi. N. (2010). Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*. 375, 1165-1172.

論文目録

I 主論文

A preoperative risk-scoring system to predict lymph node metastasis in endometrial cancer and stratify patients for lymphadenectomy.

Imai K, Kato H, Katayama K, Nakanishi K, Kawano A, Iura A, Konnai K, Onose R, Hirahara F, Miyagi E. : Gynecologic Oncology Vol.142, Page 273-277. 2016

II 参考論文

Combination of conservative treatment and temporary bilateral laparoscopic uterine artery clipping with hysteroscopic transcervical resection for cervical pregnancy: A retrospective study. Imai K, Fukushi Y, Nishimura M, Ohara Y, Suzuki Y, Ota H, Nakajima A, Wada S, Fujino T. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 50(4) 101735.2021

Analysis of risk factors of postlaparoscopic shoulder pain. Wada S, Fukushi Y, Nishimura M, Matsumoto S, Takimoto K, Imai K, Ota H, Tsuzuki Y, Nakajima A, Fujino T. J Obstet Gynaecol Res. 46(2) 310-313.2020

Laparoscopically Diagnosed and Treated Ruptured Metastatic Ovarian Tumor. Nishimura M, Matsumoto S, Ohara Y, Imai K, Wada S, Fujino T. Gynecol Minim Invasive Ther. 9(2) 88-90.2020

Complications Related to the Initial Trocar Insertion of 3 Different Techniques: A Systematic Review and Meta-analysis. Nishimura M, Matsumoto S, Ohara Y, Minowa K, Tsunematsu R, Takimoto K, Imai K, Tsuzuki Y, Ota H, Nakajima A, Fukushi Y, Wada S, Fujino T, Ito YM. J Minim Invasive Gynecol. 26(1) 63-70.2019

Laparoscopic Management of Cesarean Scar Pregnancy. Ohara Y, Wada S, Fukushi Y, Nishimura M, Imai K, Fujino T. J Minim Invasive Gynecol. 26(5) 798-799.2019

Negative peritoneal washing cytology during interval debulking surgery predicts overall survival after neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. Iura A, Takita M, Kawano A, Imai K, Konnai K, Onose R, Kato H. J Gynecol Oncol. 29(5) e70.2018