



Title	子宮体癌の個別化治療を目指した臨床病理学的検討
Author(s)	朝野, 拓史
Description	配架番号 : 2500
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14038号
Issue Date	2020-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14038
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77860
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroshi_Asano.pdf



学位論文

子宮体癌の個別化治療を目指した
臨床病理学的検討

(Clinicopathological study on individualized treatment
for endometrial cancer)

2020 年 3 月

北海道大学

朝野 拓史

学位論文

子宮体癌の個別化治療を目指した
臨床病理学的検討

(Clinicopathological study on individualized treatment
for endometrial cancer)

2020 年 3 月

北海道大学

朝野 拓史

目次

発表論文目録および学会発表目録	1 項
要旨	2 項
略語表	5 項
緒言	6 項
研究の方法	1 3 項
結果	1 8 項
考察	3 8 項
結論	4 3 項
謝辞	4 4 項
利益相反	4 5 項
引用文献	4 6 項

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文にて発表した。

1. Hiroshi Asano, Kanako C Hatanaka, Ryosuke Matsuoka, Peixin Dong, Takashi Mitamura, Yosuke Konno, Tatsuya Kato, Noriko Kobayashi, Kei Ihira, Ayako Nozaki, Akira Oku, Yoshihiro Matsuno, Yutaka Hatanaka, Hidemichi Watari,

L1CAM predicts adverse outcomes in patients with endometrial cancer undergoing full lymphadenectomy and adjuvant chemotherapy.

Annals of Surgical Oncology. 2019 Dec 2. doi: 10.1245/s10434-019-08103-2. [Epub ahead of print], (2019 年)

本研究の一部は以下の学会・研究会にて発表した。

1. 朝野拓史, 小林由佳子, 井平圭, 野崎綾子, 三田村卓, 金野陽輔, 加藤達矢, 小林範子, 武田真人, 工藤正尊, 渡利英道
リンパ節転移低リスクの子宮体癌に対するリンパ節郭清省略の妥当性についての検討
第 71 回 日本産科婦人科学会学術講演会、2019 年 4 月 14 日、愛知県
2. 朝野拓史、畑中佳奈子、松岡亮介、小林由佳子、井平圭、野崎綾子、三田村卓、金野陽輔、加藤達矢、武田真人、小林範子、工藤正尊、畑中豊、松野吉宏、渡利英道
L1CAM 陽性子宮体癌の臨床病理学的検討
第 61 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会、2019 年 7 月 6 日、新潟県

要旨

【背景と目的】

子宮体癌は婦人科悪性腫瘍の中で罹患数が最も多い疾患である。子宮体癌に対する治療の第一選択は手術療法であり、基本術式は子宮全摘、両側付属器切除、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術である。術後病理学的再発中リスク群以上で補助療法が行われるが、日本では化学療法が推奨されているのに対し、欧米では放射線治療が中心である。子宮体癌の70%以上は子宮に局限する早期癌であり、術前にリンパ節転移リスクを評価しリンパ節郭清術を省略可能な症例を的確に抽出することは重要な課題である。当科ではLNM scoreを用いた術式決定を行っており、その妥当性を検証することを第一の目的とした(検討1)。術前診断に追加すべきバイオマーカーの検索として、L1 cell adhesion molecule (L1CAM)に着目した。L1CAMは、子宮体癌においてリンパ節転移やそのリスク因子であるリンパ管侵襲と相関する予後不良因子であることが報告されている。L1CAMに関する先行研究は欧米からの報告であり、治療方針が日本とは異なるため、日本での治療方針におけるL1CAM陽性症例の臨床病理学的特徴解析を行うことを第二の目的とした(検討2)。

【対象と方法】

2003年から2015年までに当科で手術療法を含む初回治療を行なった癌肉腫を含む子宮体癌症例のうち、検討1ではリンパ節郭清術を行わなかった110例を、検討2ではリンパ節郭清術を含む手術を行なった症例のうち観察期間36ヶ月以上の161例を対象とした。進行期はFIGO2008にて再分類した。LNM scoreはMRIでの腫瘍体積指数(<36 cm³)、組織型(類内膜癌G1/G2)、CA125(閉経前<70 IU/ml、閉経後<27 IU/ml)の3因子を評価し、原則的にこれら全てあるいはCA125以外を満たし、かつMRIで筋層浸潤が疑われないことをリンパ節郭清術の省略条件としている。検討1ではLNM score以外の術前評価システムであるKGOG score、KCC scoreについても検討した。検討2では原発巣の組織マイクロアレイを作成し、L1CAMの発現を免疫組織化学法(IHC)にて検討した。IHCの評価にはH-scoreを用い、カットオフ値はROC曲線を用いて決定した。L1CAMの発現と病理学的予後因子の関連はカイ二乗検定で、無増悪生存割合(PFS)および全生存割合(OS)はカプランマイヤー法で推定しログランク検定を行い、予後因子解析にはCox比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行った。結果の妥当性を公開データベースにて検証した。

【結果】

検討1：リンパ節郭清術を省略した110例を再評価したところ、当科での省略条件を満たす71例(A群)と省略条件を満たさない39例(B群)が存在した。A群とB群では、年齢、術式、進行期の分布、リンパ節郭清追加率、補助療法施行率に有意差を認めなかったが、術後再発リスク分類の分布に有意差を認め、A群では再発低リスク症例が有意に多かった：64例(90%) vs 20例(51%)、 $p < 0.0001$ 。累積再発率はA群で有意に低く5年累積再発率はA群1.96%だったのに対しB群では13.79%($p = 0.0345$)だった。術前診断では組織型・分化度の評価、MRIによる筋層浸潤の評価で、それぞれ7例(6.4%)、31例(39%)が過小評価となった。KGOG score、KCC scoreについて検討したところ、各スコアで省略条件を満たす症例のうち術後再発リスク低リスク群はそれぞれ91例中79例(86.8%)、40例中37例(92.5%)となり、いずれの基準でも約10%は再発中・高リスク群となった。

検討2：リンパ節転移陽性と関係する病理学的因子についてロジスティック解析にて検討し、独立危険因子として深い筋層浸潤およびリンパ管侵襲が抽出された。L1CAMの発現レベルは、これらと相関しなかった。そこで、再発の有無に対するROC曲線からカットオフ値をH-score 35と設定した(AUC = 0.78451)。161例中48例(30%)でL1CAM陽性を示し、累積再発率はL1CAM陽性例で有意に高かった($p = 0.0007$)。L1CAM陽性は、非類内膜癌($p < 0.001$)、静脈侵襲陽性($p = 0.015$)、腹腔洗浄細胞診陽性($p = 0.005$)例で有意に多かったが、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症例では、L1CAM陰性と比べL1CAM陽性の予後は有意に不良で、5年PFSは90% vs 62%($p = 0.0020$)、5年OSは99% vs 82%($p = 0.0029$)だった。再発パターンでは、L1CAM陽性例では遠隔転移再発が多く、再発治療後の累積再発率も有意に不良であった。多変量解析にてL1CAM陽性は傍大動脈リンパ節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、L1CAM陽性およびPANM+にて予後層別化が可能だった。公開データベースでも本研究同様に、L1CAM高発現は有意に予後不良だったことが確認できた。

【考察】

当科におけるリンパ節郭清術省略条件を満たす症例では累積再発率が低く、リンパ節再発も認めていないことから、概ね妥当な条件と考えられた。一方で、術前診断低リスク症例のうち10%は病理学的再発中・高リスク群であり、何らかの追加治療を検討する必要があった。KGOG score、KCC score、いずれの診断システムでも同様であり、術前診断における問題点として、組織型・分化度の評価、MRIにおける筋層浸潤の評価が困難なことが挙げられ、これに関連するバイオマーカーが必要と考えられた。

L1CAM の発現レベルはリンパ節転移、深い筋層浸潤、リンパ管侵襲と相関せず、リンパ節転移リスクのバイオマーカーとはならないと考えられた。一方で、漿液性癌など術前診断が困難な組織型では、L1CAM 陽性例が多く、特殊型の早期診断マーカーとなる可能性が考えられた。

L1CAM 陽性例では、静脈侵襲や遠隔転移再発が有意に多く、先行研究では L1CAM 陽性例に対する補助化学療法の効果期待されていたが、今回の検討から L1CAM 陽性症例では補助化学療法でも予後不良であり、今後、L1CAM 陽性子宮体癌に対する新規の治療戦略を開発する必要があると考えられた。

【結論】

本研究により以下の 3 項目について新知見が得られた。①早期子宮体癌に対する既存の術前リンパ節転移リスク評価方法では約 10%の症例で過小評価になる。②リンパ節郭清を含む手術を施行した子宮体癌症例において、補助化学療法を施行しても L1CAM 陽性症例の予後は改善されない。③L1CAM はリンパ節転移とは独立した予後不良因子である。今後、リンパ節転移に関連するバイオマーカーを検索するとともに、L1CAM の発現制御機構および L1CAM 陽性例に対する新規治療標的分子の検索を行っていく予定である。

略語表

AP 療法, Adriamycin/cisplatin combination therapy
ATH, abdominal total hysterectomy
AUC, Area under the ROC curve
BS, bilateral salpingectomy
BSO, bilateral salpingo-oophorectomy
CI, confidence interval
CSI, cervical stromal invasion
DC 療法, docetaxel/carboplatin combination therapy
DP 療法, docetaxel/cisplatin combination therapy
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group
ETH, expanded total hysterectomy
FFPE, formalin-fixed paraffin-embedded
FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics
GOG, Gynecologic Oncology Group
HE, hematoxylin and eosin
IHC, immunohistochemistry
JCOG, Japan Clinical Oncology Group
JGOG, Japanese Gynecologic Oncology Group
KCC, Kanagawa cancer center
KGOG, Korean Gynecologic Oncology Group
L1CAM, L1 cell adhesion molecule
MPA, Medroxyprogesterone Acetate
MSI, microsatellite instability
OS, overall survival
PFS, progression-free survival
pOMT, partial omentectomy
PS, performance status
QOL, quality of life
ROC, receiver operating characteristic
TCGA, The Cancer Genome Atlas
TC 療法, paclitaxel/carboplatin combination therapy
TLH, total laparoscopic hysterectomy
TMA, tissue microarray

緒言

1. 子宮体癌とは

子宮体癌は子宮内膜から発生する上皮性悪性腫瘍であり、罹患数は婦人科悪性腫瘍で最も多く、日本では女性が罹患する悪性腫瘍の中で7番目に多く(国立がん研究センター, 2019)、米国では4番目に多い疾患である(Henley et al., 2018)。日本を含め主に先進国では年齢調整罹患率および年齢調整死亡率のいずれも上昇している。日本における子宮体癌の年間罹患数は、1975年に892人であったが1999年に5725人、2015年には14909人まで増加した。今後も増加することが見込まれており、推計では2035-39年までに年間罹患数は29270人と現在の約2倍まで増加し、年齢調整罹患率では32.7(対人口10万)と2015年の13.2の約2.5倍となり、女性が罹患する悪性腫瘍では5番目に多い疾患になると推計されている(国立がん研究センター, 2019)。一方、子宮体癌は早期癌で診断されることが多く、死亡率は婦人科癌の中では最も低い。年間死亡数は1975年までは200人前後であったが、2015年には2322人に増加し、今後も罹患数の増加に比べ緩徐ではあるものの増加し、2030-2035年までには3350人で年齢調整死亡率は2.4(対人口10万)で2015年の約1.6倍に増加すると推計されている。このことは早期症例を含め現在の治療方法が奏効し良好な予後が得られる症例が多くなった一方で、食生活、少子化、高齢化が子宮体癌の罹患数増加の背景にあり、また難治症例の割合が低いことため新規治療方法の開発が遅れ、予後の不良な進行・再発症例の治療成績が改善していないことが関連していると考えられる。

2. 子宮体癌の分類

子宮体癌はエストロゲン依存性に発癌するType 1と非依存性に発癌するType 2に大別される(Bokhman, 1983)。Type 1は子宮体癌全体の約80%を占め、プロゲステロン拮抗のないエストロゲン曝露(unopposed estrogen)が発がん環境において重要であり、子宮内膜増殖症を経て、遺伝子異常が蓄積して発癌する。遺伝子異常としてはPTEN欠失、ミスマッチ修復遺伝子異常などが代表的であり、組織学的には高分化な類内膜癌(G1/G2)が大部分を占める。好発年齢は50-60歳の閉経前後であり、比較的早期から不正性器出血を来すため早期に診断されることが多く早期癌では5年生存率は95%以上であり予後良好である。危険因子は、肥満、未産婦、遅い閉経、糖尿病、タモキシフェン治療などであり、予防的因子としてプロゲステロンが高いホルモン環境となる妊娠、経口避妊薬の使用が挙げられる。一方、Type 2は子宮体癌全体の約20%でエストロゲン非依存性に発癌する。遺伝子異常としてはTP53の変異が強く関与しており、組織学的には、低分化な類内膜癌(G3)や、漿液性癌、明細胞癌などの特殊

型が多い。60 歳以上に好発し、初期には自覚症状に乏しく、診断時にはリンパ節転移や腹膜播種などを来した進行癌のことが多く、5 年生存率は早期癌で 80%前後、進行癌では 50%前後で予後不良である。

近年では、遺伝子解析技術の発展により、分子生物学的な特徴解析に基づく分類が試みられている (Cancer Genome Atlas Research et al., 2013)。TCGA 分類では、POLE ultramutated、microsatellite instability (MSI) hypermutated、Copy-number low (endometrioid)、Copy-number high (serous-like) の 4 つに分類し予後が異なることが示されている。

3. 子宮体癌に対する標準治療

子宮癌肉腫を含めた子宮体癌に対する治療の第一選択は手術療法であり、術後の病理学的再発リスク分類に基づいた術後補助療法が行われる (日本婦人科腫瘍学会, 2018)。子宮体癌では手術進行期分類が採用されているため、手術では子宮、両側付属器、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術が行われる。また術前検索にて子宮外病変が疑われる症例あるいは組織診にて特殊型・癌肉腫が疑われる症例では大網切除術が追加される。進行期は International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2008 分類に従って病理所見により決定され、表 1 に示すように、子宮体部に限局する I 期、子宮頸部間質浸潤を伴う II 期、子宮外に広がるが小骨盤腔を超えない、あるいは所属リンパ節へ広がる III 期、さらに、癌が小骨盤腔を超えているか、明らかに膀胱ならびに/あるいは腸粘膜を侵すもの、ならびに/あるいは遠隔転移のある IV 期に分類される。各進行期の分布は、I 期 : 72-73%、II 期 : 6-7%、III 期 : 13-15%、IV 期 : 7-8%である (日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会, 2019)。

近年では、早期の子宮体癌に対する低侵襲手術として腹腔鏡下手術が増加しており、LAP2 試験は開腹術と比較した第 3 相試験であり、腹腔鏡下手術の安全性、有効性が示された (He et al., 2013; Walker et al., 2012; Walker et al., 2009)。またロボット支援下手術の有効性が示され (Ran et al., 2014; Wright et al., 2016)、日本においても 2014 年 4 月に腹腔鏡下手術が、2018 年 4 月にロボット支援下手術が保険適用となった。日本における低侵襲手術は再発リスクが比較的低い症例で、かつ傍大動脈リンパ節郭清術を省略可能な深い筋層浸潤が認められない IA 期症例に限られている。

術後補助療法は表 2 に示す病理学的再発リスク分類に基づいて行われる。再発低リスクである類内膜癌 G1/G2 の IA 期 (筋層浸潤 1/2 未満) で、リンパ管侵襲・静脈侵襲のない症例では、手術療法のみで再発率は低く、補助療法の有効性は示されていない (日本婦人科腫瘍学会, 2018)。中リスク以上に対しては補助療法が行われ、日本では主に化学療法が施行されているが (Watanabe et al., 2009; Nomura et al., 2019)、欧米では中リスク群では腔内照射を中心とした放射線治療が、高リスク群に対しては化学放射線同時療法あるいは化学療法が推奨されている (Colombo et al., 2016)。

Gynecologic oncology group (GOG) は GOG 122 において、stage III および IV の進行子宮体癌症例を対象に術後放射線療法 (全腹部照射) と adriamycin/cisplatin 併用療法 (AP 療法) を比較し、AP 療法において無増悪生存期間 (PFS) および全生存期間 (OS) が有意に延長したことから (Randall et al., 2006)、高リスク群に対する術後補助療法として AP 療法が行われるようになった。Japanese gynecologic oncology group (JGOG) は JGOG 2043 において、再発中リスク群以上の症例に対する術後補助化学療法の至適レジメンを検討した (Nomura et al., 2019)。AP 療法を標準治療として、docetaxel/cisplatin 併用療法 (DP 療法) および paclitaxel/carboplatin 併用療法 (TC 療法) との 3 群のランダム化比較 3 相試験を行い、いずれのレジメンにおいても PFS、OS いずれも有意差がなく、日本における実地臨床で広く使用されている TC 療法 (Watanabe et al., 2009) が AP 療法の代替レジメンになりうると結論づけた。

表 1 手術進行期分類 (日本婦人科腫瘍学会, 2018) と各進行期の割合 (日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会, 2019)

I 期 (72-73%) : 癌が子宮に局限するもの	
	IA 期 : 癌が子宮筋層 1/2 未満のもの
	IB 期 : 癌が子宮筋層 1/2 以上のもの
II 期 (6-7%) : 癌が頸部間質に浸潤するが、子宮を超えていないもの	
III 期 : 癌が子宮外に広がるが小骨盤腔をこえない又は所属リンパ節へ広がるもの (13-15%)	
IIIA 期 : 子宮漿膜ならびに／あるいは付属器を侵すもの IIIB 期 : 膣ならびに／あるいは子宮傍組織へ広がるもの IIIC 期 : 骨盤リンパ節ならびに／あるいは傍大動脈リンパ節転移のあるもの IIIC1 期 : 骨盤リンパ節転移陽性のもの IIIC2 期 : 骨盤リンパ節への転移の有無にかかわらず、傍大動脈リンパ節転移陽性のもの	
IV 期 : 癌が小骨盤腔を超えているか、明らかに膀胱ならびに／あるいは腸粘膜を侵すもの、ならびに／あるいは遠隔転移のあるもの (7-8%)	
IVA 期 : 膀胱ならびに／あるいは腸粘膜浸潤のあるもの IVB 期 : 腹腔内ならびに／あるいは鼠径リンパ節転移を含む遠隔転移のあるもの。	

括弧内は各進行期の頻度

表 2 再発リスク分類 (日本婦人科腫瘍学会, 2018)

	筋層浸潤 なし	筋層浸潤 <1/2	脈管侵襲 あり	筋層浸潤 1/2≤	頸部間質 浸潤あり	子宮外 病変あり
G1/G2	低リスク					
G3	中リスク			高リスク		
特殊型						

G1/G2, 類内膜癌 grade 1 or grade 2; G3, 類内膜癌 grade 3; 特殊型, 漿液性癌 or 明細胞癌

4. 現在の標準治療の予後とその課題

子宮体癌の予後は、最も頻度の高い類内膜癌 G1/G2 では良好であり、5 年生存率は I 期で 95%以上、II 期で 90%前後、III 期でも 80%以上であるが、IV 期では 50%程度である (日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会, 2018)。一方、類内膜癌 G3、漿液性癌あるいは明細胞癌の予後は不良であり、I 期あるいは II 期の早期癌では 5 年生存率が 80-90%であるものの、III 期では 50-70%、IV 期では 20%程度である。すなわち、もっとも頻度の高い類内膜癌 G1/G2 の早期癌では現在の標準治療が有効であるものの、類内膜癌 G3、漿液性癌あるいは明細胞癌、進行癌では予後不良であり、早期癌に対する低侵襲化とともに予後不良な進行癌に対する有効な治療方法の開発が必要であると考えられる。

子宮体癌に対する手術療法に関しては、以下の課題が存在する。リンパ節郭清術の適応と郭清範囲、あるいは低侵襲下手術の適応を検討するための術前診断システムの高精細化である。所属リンパ節郭清術は、リンパ節転移の有無を病理学的に診断するために必要であるものの、実際にリンパ節転移を認める症例は 10%程度に過ぎず (日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会, 2018)、リンパ節郭清によって生じるリンパ浮腫は、予後良好な症例の多い子宮体癌では、治療後長期にわたって quality of life (QOL) を低下させる無視できない合併症である。一方でリンパ節転移の有無は重要な予後因子であり、不適切なリンパ節郭清術の省略や郭清範囲の縮小は再発リスクの過小評価につながり、術後補助治療に影響を与える危険性がある。近年普及してきたセンチネルリンパ節生検においても傍大動脈領域のリンパ節転移の検出率は低く、後腹膜腔を展開することが必要であるため、術後病理検査で再発リスク高リスク群であることが判明した場合に追加手術でリンパ節を郭清することは癒着等の影響から困難になる。したがって、術前にリンパ節郭清術を省略可能な症例、あるいはリンパ節郭清術を行うべき症例を適切に抽出するためには、既存の検査所見に加え、予後に影響するバイオマーカーを加味した診断システムの構築が必要であると考えられる。

5. L1CAM について

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り、腫瘍細胞において細胞増殖、浸潤あるいは転移の促進に関与していることが種々の癌腫で報告されている (Kiefel et al., 2012)。子宮体癌において L1CAM は予後不良を予測する因子の一つとしてほぼ確立されており、TCGA に基づく分子生物学的分類とは別の予後不良因子とも報告されている (Stelloo et al., 2016)。免疫組織化学 (IHC) 染色を用いた L1CAM 陽性は、PFS および OS における独立した予後不良因子であるとともに (Fogel et al., 2003; Zeimet et al., 2013)、リンパ節転移やリンパ管侵襲と関連することが報告されている (Suh et al., 2014)。

一方で子宮体癌における L1CAM に関する先行研究は欧州からの報告が多く、早期癌におけるリンパ節郭清術の位置付けおよび術後補助療法において日本の治療方針と異なる。早期癌を対象とした先行研究では 50%前後の症例でリンパ節郭清術が省略された早期癌の報告が主体である (Fadare et al., 2018; Vizza et al., 2019)。また、術後補助療法では日本と異なり放射線治療が推奨されており、PORTEC-1 および PORTEC-2 では、再発中高リスクの早期癌を対象とした術後補助療法における腔内照射と外照射の有効性を比較し、L1CAM 陽性例では遠隔転移再発が多く、予後不良となることが報告されており、L1CAM 陽性例における術後補助化学療法による予後の改善が測れないかが今後の検討課題であることが指摘されている (Bosse et al., 2014; Wortman et al., 2018)。日本においては術後補助療法には中リスク群以上から補助化学療法が行われているため、補助化学療法が L1CAM 陽性子宮体癌の予後を改善するかどうかを検討する価値があると考えられた。

6. 当科での治療方針

当科では、多くの日本の施設と同様に、子宮体癌症例に対して、手術療法を治療の中心とし、再発中リスク群以上の症例に対しては原則補助化学療法を施行している (日本婦人科腫瘍学会, 2018)。手術療法に関しては、傍大動脈リンパ節郭清に治療的意義がある可能性があることを報告し (Todo et al., 2010)、現在その検証のためのランダム化比較試験である JCOG1412 試験の研究代表施設として試験を牽引している (Watari et al., 2017)。また同時に、傍大動脈リンパ節転移リスクを評価するための術前評価システムとして LNM score を提案してきた (Todo et al., 2007)。これは、MRI における腫瘍体積指数 (volume index, VI, カットオフ: 36 cm³)、CA125 (カットオフ: 閉経前 70 IU/ml、閉経後 27 IU/ml)、術前組織型 (non-G1/G2) の三つのリスク因子をスコアリングしたリスク評価方法で、それぞれの有無を評価し、リスク因子のない低リスク、1 因子のみの中間リスク、2 因子認める高リスクおよびすべての因子を認める最高リスクの 4 つに分類する。このうち LNM score 0 の低リスク症例では傍大動脈リンパ節転移の頻

度が0%になることを示してきた (Todo et al., 2007)。さらに、LNM score で低リスクあるいは中間リスクの症例では、MRI による筋層浸潤が疑われない場合、リンパ節郭清術を安全に省略可能であることを報告してきた (Mitamura et al., 2014)。また、2014 年以降は早期子宮体癌に対する腹腔鏡下手術が、2019 年以降はロボット支援下手術が保険収載されたことから、経腔的に子宮を体外に摘出可能な症例では適宜これらの技術を取り入れた低侵襲化にも力を入れてきた。これらの検討から、現在の当科における術式決定は図1 のように行われている。すなわち、LNM score 低リスクあるいはCA125 上昇のみの中間リスクの症例で、MRI による筋層浸潤が疑われない症例では本人の希望があればリンパ節郭清術を省略し、子宮全摘術および両側付属器切除術を行い、術前低リスク・中間リスクの症例でMRI による筋層浸潤が疑われるものの1/2 は超えないと判断される場合は骨盤リンパ節郭清術を追加し、それ以外の症例では、傍大動脈リンパ節郭清術を追加している。また、術後補助化学療法に関しては、病理学的再発リスク分類に基づき、低リスク群では施行せず、中リスク・高リスク群に対しては、6 コースの化学療法を行なっている。化学療法レジメンは、TC 療法あるいはAP 療法を施行している。

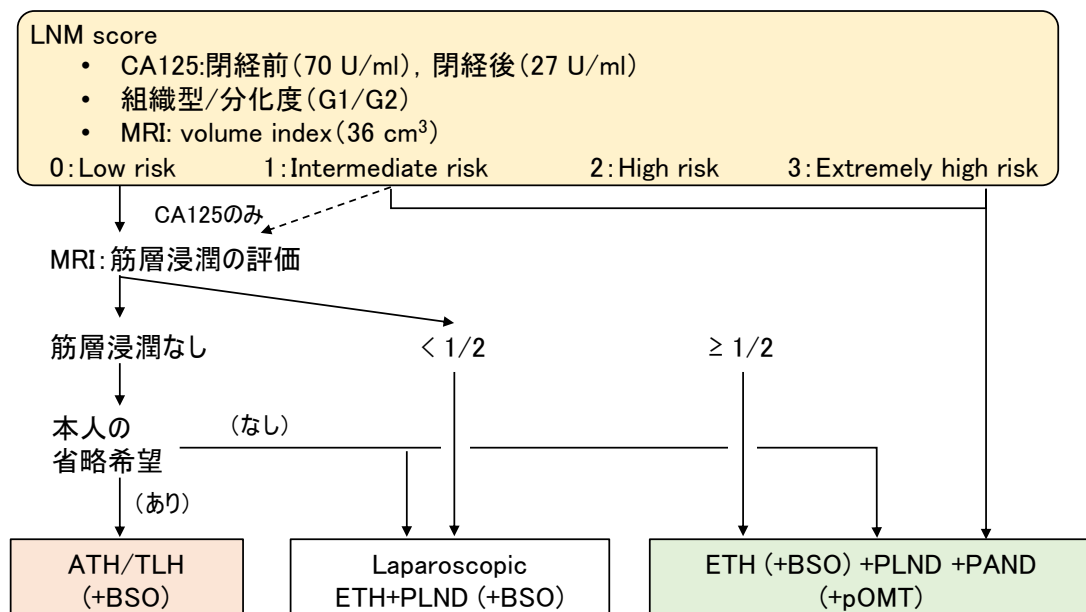


図1 当科における早期子宮体癌症例の術式決定方法

当科における子宮外病変を疑わない早期子宮体癌の術式決定方法を示した。ATH, abdominal total hysterectomy; TLH, total laparoscopic hysterectomy; BSO, bilateral salpingo-oophorectomy; ETH, expanded total hysterectomy; PLND, pelvic lymph nodes dissection; PAND, para-aortic lymph nodes dissection; pOMT, partial omentectomy。

7. 本研究の目的

本研究では、以下の二つのことを後方視的に検討することを目的とした。第一に、当科におけるリンパ節郭清省略条件の検証を行うこと【検討1】。第二に、傍大動脈リンパ節を含むリンパ節郭清施行症例において、再発中リスク群以上に補助化学療法を施行する治療方針においてIHCにおけるL1CAM陽性が予後に与える影響を検討することである【検討2】。これらに基づき、リンパ節郭清術の適否の個別化および治療抵抗性に関与するバイオマーカーを検索し、治療の適正化をはかるとともに新規治療標的を明らかにすることを本研究の目的とする。

研究の方法

1. 対象

2003年から2015年までに当科で治療した癌肉腫を含む子宮体癌症例 385 例を検討した (図 2)。24 例は若年の妊孕性温存希望症例でホルモン治療として 400 mg から 600 mg のメドロキシプロゲステロン酢酸 (MPA) 内服療法が行われ、9 例は緩和ケアのみが行われた手術未施行症例のため、解析から除外した。352 例の手術症例のうち、傍大動脈リンパ節を含むリンパ節郭清術を施行していない 143 例からリンパ節郭清術省略条件の妥当性を検証し、傍大動脈リンパ節を含むリンパ節郭清術施行した 209 例について、L1CAM の発現と臨床病理学的な相関を検討した。

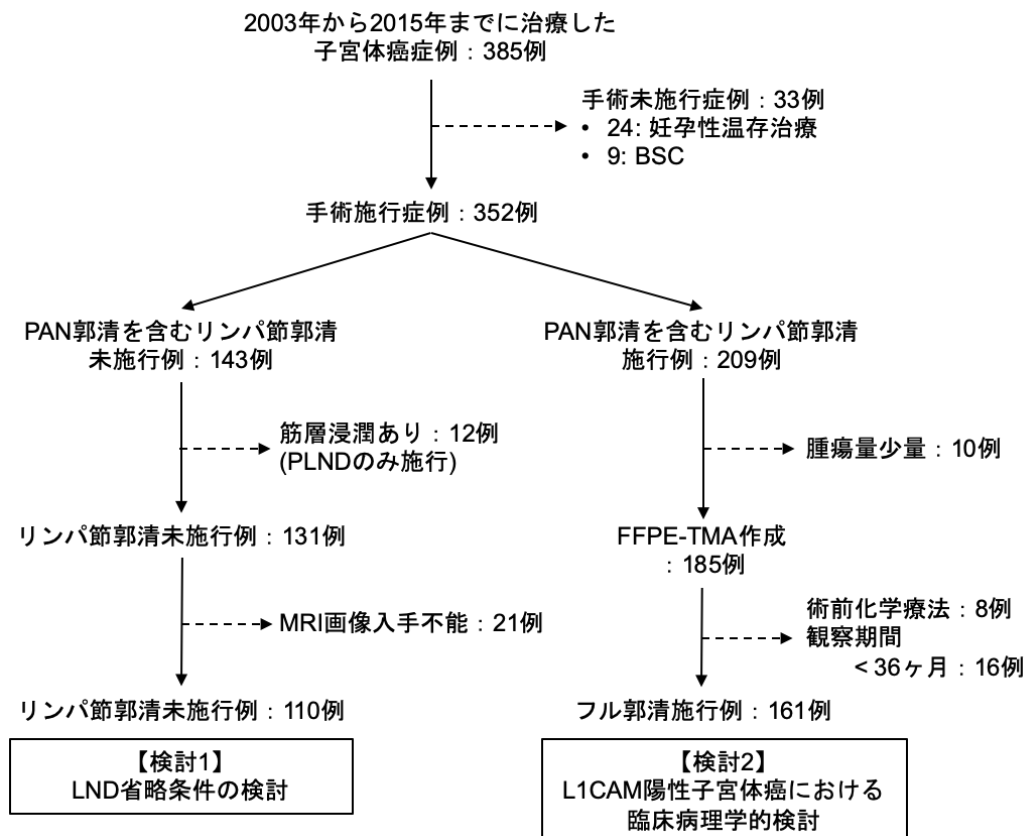


図2 研究デザイン

検討1ではリンパ節郭清術省略条件の妥当性を検証し、検討2では傍大動脈リンパ節を含むリンパ節郭清術施行症例においてL1CAM陽性子宮体癌の臨床病理学的検討を行った。BSC, best supportive care; PAN, paraaortic lymph node; LND, lymph node dissection; FFPE, formalin-fixed paraffin-embedded; TMA, tissue microarray。

リンパ節郭清術の省略条件の検証において、傍大動脈リンパ節郭清未施行の 143 例中 12 例は術前の MRI で筋層浸潤が疑われたため、骨盤リンパ節郭清術のみ施行され、また LNM score を再確認するため、術前 MRI 画像が入手不能な 21 例は除外し、リンパ節郭清術を施行しなかった 110 例を対象とした (検討 1)。

傍大動脈リンパ節郭清を含むリンパ節郭清術にて手術進行期を確定した 209 例に関しては、組織マイクロアレイ (TMA) を用いた免疫組織化学 (IHC) 染色を含む検討を行うため、腫瘍量が少なく TMA 作成が困難な 10 例、術前化学療法を施行した 8 例を解析から除した。さらに予後との関連を検討するため観察期間が 36 ヶ月未満の 16 例を除外し、161 例に関して検討した (検討 2)。

2. 術前リンパ節転移リスク評価

当科では、LNM score (Todo et al., 2007) を用いてリンパ節転移リスクを評価し、原則的にそれに基づいてリンパ節郭清術の適応および郭清範囲を決定している。LNM score 以外の術前評価スコアとして、KGOG score (Kang et al., 2017)、KCC score (Imai et al., 2016) が知られており、これらのスコアとの関連について検討した。LNM score、KGOG score、KCC score におけるリスク因子とその基準を表 3 に示した。本研究では、CA125 値は手術直前の値を使用した。組織型・分化度では、術前の子宮内膜組織診検体で検討した。類内膜癌 G1 と G2 は術前診断で必ずしも区別できないことが多いため、KCC score を含め高分化な類内膜癌 (G1/G2) と判断されるものとそれ以外として検討した。MRI による腫瘍体積指数は図 3 に示す方法で計測した。ただし早期症例が主体で腫瘍が明確でないことが多いため、腫瘍が明確でない場合は子宮内腔容積を用いて検討した。

表 3 術前診断システム

	LNM score	KGOG score	KCC score
組織型	類内膜癌 G1/G2 以外	類内膜癌以外	類内膜癌 G1 以外
CA125 (IU/ml)	閉経前 : > 70 IU/ml 閉経後 : > 27 IU/ml	> 35 IU/ml (閉経前後で共通)	閉経前 : > 70 IU/ml 閉経後 : > 25 IU/ml
MRI			
腫瘍体積指数	> 36 cm ³	-	> 6 cm ³
筋層浸潤	(あり)*	> 1/2	> 1/2

LNM score、KGOG score、KCC score の各因子と陽性基準。*LNM score では筋層浸潤は考慮しないが、リンパ節郭清省略条件として筋層浸潤を疑わないことを追加。

3. MRIによる腫瘍体積指数および筋層浸潤の評価 (図3)

MRIによる腫瘍体積指数は水平断での子宮内腔の前後径および左右径、冠状断における内宮厚を測定し、それぞれの積 (前後径×左右径×内宮厚) を算出して評価した。なお、特に早期癌では正常内膜や内膜ポリープと腫瘍組織を画像上判定困難であることが多いため、子宮内腔に限局した病変では、子宮内腔の体積を腫瘍体積指数として計算した。筋層浸潤の評価は T2 強調画像における Junctional zone の断裂の有無、ガドリニウム (Gd) 造影 T1 強調画像における Subendometrial enhancement の途絶の有無、および Gd 造影 T1 強調画像における筋層への造影効果の均一性について評価し総合的に判断した。

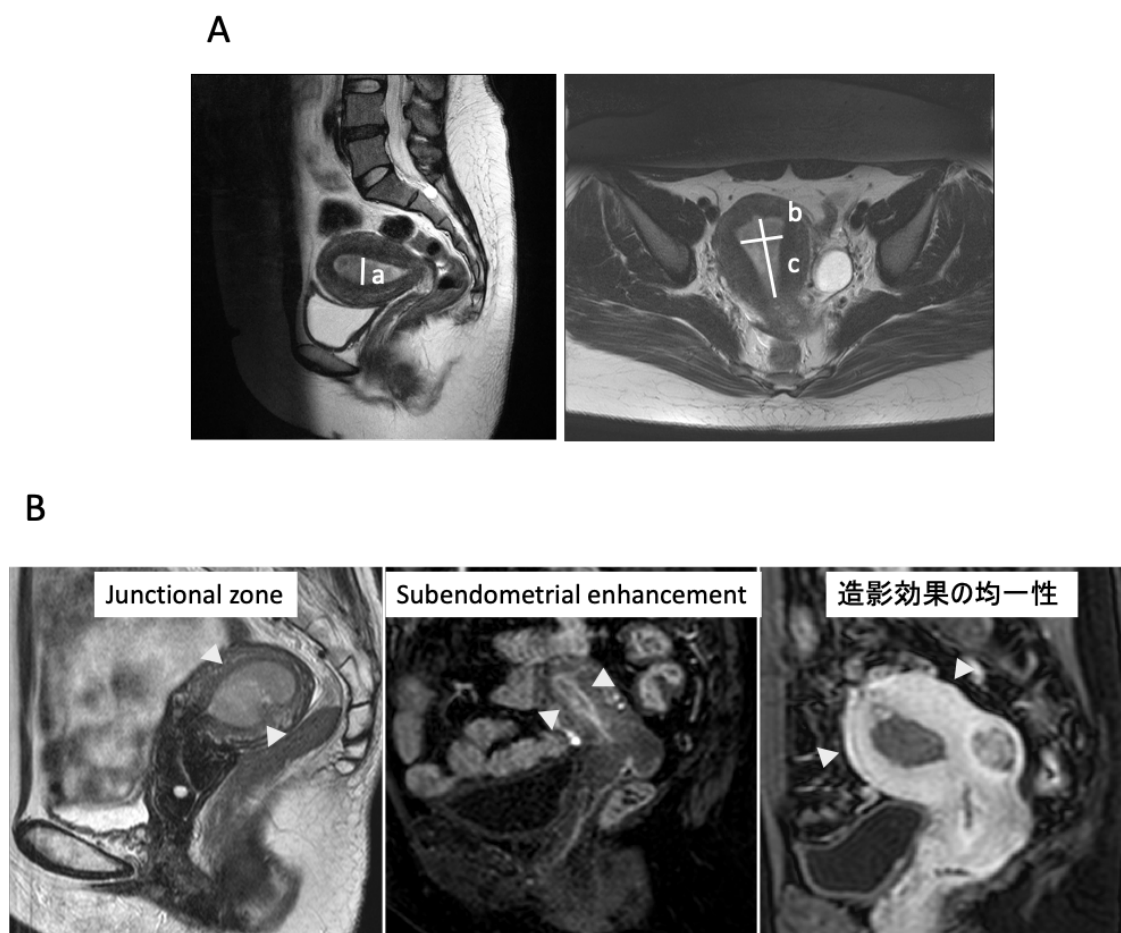


図3 MRIによる評価方法

A 腫瘍体積指数の測定方法。腫瘍体積指数= $a \times b \times c$ 。B 筋層浸潤の評価は Junctional zone、Subendometrial enhancement、筋層の造影効果の均一性を総合的に評価して行った。

4. 進行期分類と再発リスク分類

進行期分類は FIGO 2008 分類を用いて再分類し (表 1)、病理学的再発リスク分類は日本婦人科腫瘍学会ガイドライン 2018 を用いて再分類した (表 2)。

5. 術後補助療法

リンパ節郭清術を省略した症例では、子宮全摘後の病理組織にて再発高リスク群であった場合、一部の症例ではリンパ節郭清術を追加した。また、再発中リスク群以上の症例では、原則として術後補助化学療法を施行した。化学療法レジメンは、AP 療法 (adriamycin 60 mg/m²、cisplatin 50mg/m²)、又は TC 療法 (paclitaxel 175 mg/m²、carboplatin AUC=5) を用い、4 から 6 サイクル施行した。

6. 組織マイクロアレイ (TMA) の作成

原発巣の formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) ブロックを用いて FFPE-TMA を作成した。まず【検討 2】の 185 例について、hematoxylin and eosin (HE) 染色スライドを全例再評価し、組織型を確認するとともに、病変を代表する HE スライドを選択した。該当する FFPE ブロックから組織マイクロアレイヤー (JF-4; Sakura Finetek Japan, Tokyo, Japan) にて直径 1.5 mm の組織片を抜き出した。組織片は腫瘍部分 2 箇所と非腫瘍部分 1 箇所とし、抜き出した組織片を 8 行×12 列に配列しパラフィンブロックに再度固定して FFPE-TMA ブロックを作成した。4 μm に薄切しガラススライドに標本を作成した。組織学的評価は 2 人の病理専門医と行なった。

7. IHC 染色

IHC 染色には抗 L1CAM 抗体 (clone 14.10, BioLegend, CA, US) を用いた。薄切スライドをキシレンにて脱パラフィン処理し、段階的エタノール処理にて再水和を行なった。熱誘導性抗原賦活化は high-pH antigen retrieval buffer (BenchMark ULTRA; Roche, Basel, Switzerland) を用いて行なった。内因性の peroxidase は 3% H₂O₂ にて 36°C で 4 分間処理することで抑制し、horseradish peroxidase (HRP) 標識ポリマー法 (Ventana ultraView DAB Universal Kit; Roche) にて標識した (BenchMark ULTRA; Roche)。免疫染色切片をヘマトキシリンで対比染色し、エタノールで脱水し、キシレンで処理した。

8. IHC 染色の評価方法

免疫染色の評価は各抗体の特徴を踏まえ以下のように行なった。

L1CAM の評価は、細胞膜への染色性で評価した。既報では染色強度を考慮せず染

色される領域の割合で評価する方法が用いられていたが、染色強度は同一腫瘍片内でも非常に弱い部分から強い部分まで存在したため、染色強度で重み付けを行う H-score を用いて評価した。H-score では、染色強度を 0、1+、2+、3+ の 4 段階にわけ、各染色強度の占有割合を評価し、染色強度との積和にて H-score を計算した。すなわち、 $H\text{-score} = 1 \times (\% \text{ area } 1+) + 2 \times (\% \text{ area } 2+) + 3 \times (\% \text{ area } 3+)$ で算出した。腫瘍部分のスポット毎に評価し、腫瘍部分 2 スポットの H-score の平均値を解析に使用した。評価を行った後、1 人の病理専門医にてその確認を行った。

9. 公開データベースを用いた検証

UALCAN (<http://ualcan.path.uab.edu/index.html>) (Chandrashekar et al., 2017) および Kaplan-Meier plotter (<http://kmplot.com/analysis/>) (Nagy et al., 2018) を用いて、子宮体癌における L1CAM mRNA の発現レベルと組織型、進行期、および予後との関連を検証した。

10. 統計解析

本研究において、OS は手術施行日から原因を問わず死亡した日までと定義し、PFS は手術施行日から再発した日まで、また再発治療においては再発治療開始日から増大を認めた日までと定義した。二変量の解析にはカイ二乗検定を使用し多変量解析にはロジスティック回帰分析を用いた。連続変数の解析には Mann-Whitney U 検定および Spearman の相関検定を使用した。また、IHC 染色を用いた再発の予測における潜在的な変数の精度は、receiver operating characteristic (ROC) 曲線の曲線下面積 (Area under the ROC curve, AUC) で推定し Youden Index にてカットオフ値を決定した。OS および PFS はカプランマイヤー法で推定し、ログランク検定を行った。多変量解析は Cox 比例ハザードモデルを使用した。また全ての解析結果において、 $p < 0.05$ を有意差ありと定義した。統計解析には JMP Pro, version 14.3.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

11. 倫理的遵守事項

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の対象となり、あらかじめ北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て行った（自主臨床研究 017-0269）。文書による同意あるいは研究参加の同意を得ることが困難な場合は、オプトアウトにて拒否する機会を設けるため北海道大学病院ホームページにて情報公開を行った。

結果

検討 1：リンパ節郭清省略の妥当性に関する検討

1. 患者背景と再発率

当科では、術前の画像評価で子宮外病変を認めない症例では、原則として、LNM score で低リスクあるいは CA125 のみ基準値を上回る中間リスク症例で、MRI にて筋層浸潤が疑われないことをリンパ節郭清術省略の条件としている。しかし、リンパ節郭清術未施行 110 例中 39 例ではこの条件を満たしていなかった。Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 2 以上の全身状態不良あるいは 80 歳以上の高齢のためリンパ節郭清術が省略された 10 例、術前に組織診断が確定できず子宮全摘にて診断を確定した 6 例、MRI で筋層浸潤の可能性はあったものの子宮腺筋症合併で評価が困難であり、筋層浸潤があってもごくわずかと判断した 10 例、LNM score は高リスクであったがリンパ節郭清に同意が得られなかった 4 例、後方視的に術前所見を再検証した際に LNM score が中リスク以上だった 9 例が存在した。これらの症例は治療強度を上げることが困難な症例を含んでいるが、実際に治療強度が低いことが予後に与える影響は知られていないことから、本来の省略条件を満たす A 群 71 例と上記の何らかの理由で省略条件を満たさなかった B 群 39 例とを比較することで、当科における省略条件の妥当性を検証した。

表 4 に示すように、A 群と B 群を比較すると、年齢、術式、手術進行期分類には有意差を認めなかった。しかし、LNM score および術後病理学的再発リスク分類については、A 群は B 群と比べ有意に低リスク症例が多かった (LNM score 低リスク：A 群 64 例 (90%) vs B 群 20 例 (51%)、 $p < 0.0001$ ；再発リスク分類低リスク群：A 群 64 例 (90%) vs B 群 27 例 (68%)、 $p = 0.0086$)。再発症例は A 群 2 例 (3%) で B 群 3 例 (8%) で B 群に有意に多かった ($p = 0.0391$)。

表 4 検討 1 における患者背景

	A 群 (省略条件合致)	B 群 (省略条件不合致)	<i>p</i> 値
N	71 例	39 例	-
観察期間 (月) ≥ 36 ヶ月	65 [3 – 155] 51 例 (72%)	51 [6 – 158] 29 例 (74%)	0.1775
年齢	54 [22 – 79]	59 [34 – 82]	0.0518
アプローチ 開腹 腹腔鏡	50 (70%) 21 (30%)	29 (74%) 10 (26%)	0.6058
卵巣温存症例	8 例 (11%)	3 例 (8%)	0.5236
LNM score 0: 低リスク 1: 中間リスク 2: 高リスク	64 例 (90%) 7 例 (10%) 0 例 (0%)	20 例 (51%) 15 例 (38%) 4 例 (10%)	<0.0001
手術進行期 (FIGO2008) I 期 II 期 III 期 IV 期	68 例 (96%) 2 例 (3%) 1 例 (1%) 0 例 (0%)	35 例 (90%) 3 例 (8%) 1 例 (3%) 0 例 (0%)	0.4710
再発リスク分類 低リスク 中リスク 高リスク	64 例 (90%) 3 例 (4%) 4 例 (6%)	27 例 (68%) 7 例 (18%) 5 例 (13%)	0.0086
リンパ節郭清追加症例	2 例 (3%)	4 例 (10%)	0.1081
術後補助療法 化学療法 放射線治療	3 例 (4%) 0 例 (0%)	8 例 (21%) 2 例 (5%)	0.0076 0.0573
再発例	2 例 (3%)	3 例 (8%)	0.0391

データは中央値 [範囲]、症例数 (%) で表示した。

2. 術後の追加治療および補助療法

A 群では、再発高リスク群のうち、開腹症例 1 例および腹腔鏡症例の 1 例で傍大動脈リンパ節郭清を含むリンパ節郭清術を追加し、リンパ節転移がないことを確認した。開腹症例の 1 例は術後病理診断にて組織型が癌肉腫であったため、高悪性度子宮体癌に準じてリンパ節郭清術および大網切除術を追加し、術後補助化学療法として TC 療法 6 コースを追加した。腹腔鏡症例の 1 例は、仙骨子宮靱帯表面の腹膜に類内膜癌の所見を認めた。初回治療では卵巣を温存したものの温存の適応がないと判断し、追加治療として両側卵巣切除術、傍大動脈リンパ節を含むリンパ節郭清術、大網切除術を施行し、残存病変がないことを確認した上で、補助化学療法として TC 療法を 6 コース施行した。いずれも現在まで再発なく経過している。一方、開腹術で高リスク群だったその他の 2 例では、いずれもごくわずかな頸部間質浸潤を認めたのみであったため、追加治療・補助療法は施行せずに経過観察し、現在まで再発なく経過している。再発中リスク群は開腹症例の 3 例で認め、1 例は筋層浸潤を伴わない明細胞癌の症例でリンパ節郭清の追加は行わず、補助療法として TC 療法を 6 コース施行した。また残りの 2 例はいずれもリンパ管侵襲を 1 個のみ伴うわずかな筋層浸潤を認めた類内膜癌 G1 の症例で、リンパ節転移のリスクは低いと判断し、追加治療・補助療法は行わなかった。いずれも現在まで再発なく経過している。

一方、B 群では再発高リスク群および中リスク群のそれぞれ 2 例に対しリンパ節郭清術を追加し補助化学療法として AP 療法又は TC 療法を 6 コース施行した。リンパ節郭清を追加しなかった再発高リスク症例 3 例では 1 例を除き化学療法 6 コースを追加したが、1 例はリンパ節郭清、補助療法いずれも同意得られず、経過観察となった。さらに中リスク群 7 例中 4 例で化学療法を追加し、残り 2 例では放射線治療 (全骨盤照射 50.4Gy) を追加した。残る 1 例はリンパ管侵襲を 1 個認めたのみのため追加治療を行わず経過観察した。

3. 累積再発率の比較

観察期間が 36 ヶ月以上の A 群 50 例と B 群 29 例の累積再発率を比較した。予想されたように、B 群では A 群に比べ有意に再発率が高く、5 年累積再発率は 1.96% vs 13.79%、 $p=0.0345$ であった。

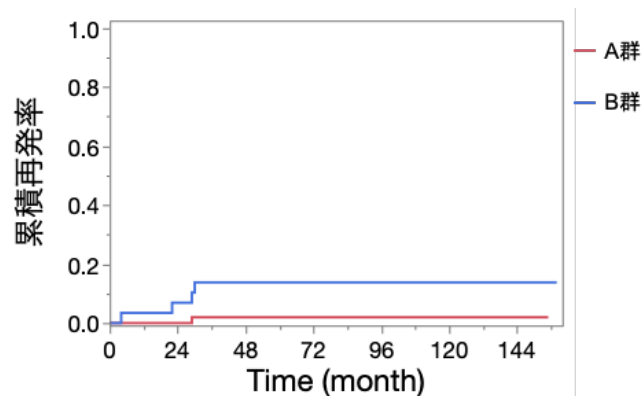


図4 累積再発率

A 群 (リンパ節郭清省略条件を満たし、省略した症例) と B 群 (リンパ節郭清省略条件を満たさないものの、種々の理由でリンパ節郭清を省略した症例) のうち観察期間が 36 ヶ月以上の症例 (A 群 50 例、B 群 29 例) の累積再発率をカプランマイヤー法で推定しログランク検定を行った ($p=0.0345$)。

4. 術前診断と術後診断との一致率

次に、術前評価と最終診断との一致率を検証した。組織型に関しては、術前診断では A 群ではいずれも高分化な類内膜癌 (G1/G2) と診断され、B 群では 33 例は G1/G2 であったが、6 例は診断が確定していなかった。A 群と B 群を合わせて術前診断で G1/G2 と診断されたのは 104 例で、このうち最終診断で、G1 が 85 例 (82%)、G2 が 16 例 (15%) であり、合計 101 例 (97%) で一致した。不一致だった 2 例については、1 例は癌肉腫、もう 1 例は明細胞癌であった。また、術前に診断がついていなかった 6 例は、G1、G2、明細胞癌、未分化癌がそれぞれ 1 例で、2 例は漿液性癌だった。

表5 術前の組織型と最終診断

最終病理	術前 G1/G2 (n = 104)	術前 OT (n = 6)
類内膜癌 G1	85 例 (82%)	1 例 (17%)
類内膜癌 G2	16 例 (15%)	1 例 (17%)
類内膜癌 G3	1 例 (1%)	0 例 (0%)
漿液性癌	0 例 (0%)	2 例 (33%)
明細胞癌	1 例 (1%)	1 例 (17%)
癌肉腫	1 例 (1%)	0 例 (0%)
未分化癌	0 例 (0%)	1 例 (17%)

データは症例数 (%) を表示した。

次に、筋層浸潤に関して検討した (図 5)。MRI で筋層浸潤が疑われなかった症例は 79 例で、そのうち病理でも筋層浸潤を認めなかったのは 48 例 (61%) で 30 例 (38%) はわずかに筋層浸潤を認め、1 例 (1%) は子宮腺筋症合併例で 1/2 を超える深い筋層浸潤を伴っていた。一方、MRI で筋層浸潤なし又は筋層浸潤 1/2 未満と診断した症例 101 例では病理学的にも 100 例 (99%) で筋層浸潤は 1/2 未満だった。

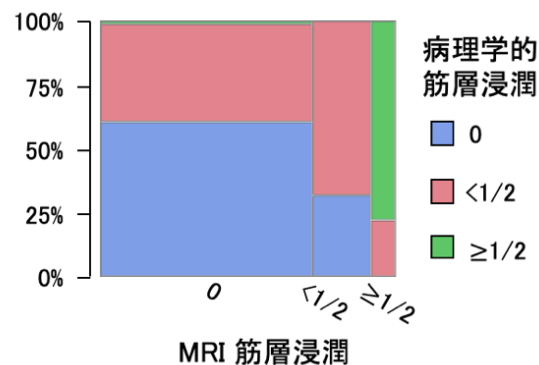


図 5 MRI による筋層浸潤と病理診断の一致率

5. 各術前診断システムと術後病理学的再発リスク

次に LNM score、KGOG score、KCC score を算出し、術後病理学的再発リスクとの関連について検討した。いずれのスコアも病理学的再発低リスク群の割合は術前評価の score が高値になるに従って減少し、再発中リスク群および高リスク群の割合は score が高値になるに従って増加した (図 6)。リンパ節郭清術省略には、術後再発低リスク群を確実に術前診断できる術前診断システムが必要と考えられるが、再発低リスク群の割合は、LNM score で 0 の 84 例中 76 例 (90.5%)、LNM score 0 又は 1 (CA125 のみ) かつ MRI で筋層浸潤を疑わない当科でのリンパ節郭清術省略条件で 71 例中 64 例 (90.1%)、KGOG score で 0 の 91 例中 79 例 (86.8%)、KCC score 0 では 40 例中 37 例 (92.5%) であり、いずれのシステムにおいても再発低リスク群は約 90% で予見できるにすぎず、10% 程度の症例では中リスク群以上になった。また、当科での省略条件と KGOG score および KCC score での省略条件との一致率を検討すると、当科および KGOG score いずれも省略条件に合致する症例は 64 例で、KGOG score のみで省略条件を満たす症例は 27 例存在し、当科および KCC score いずれでも条件を満たす症例は 33 例のみで、当科の条件のみ満たす症例は 38 例であり、KGOG score では最も多くの症例が省略条件を満たし、KCC score で省略条件を満たす症例数はその他の基準よりも少なかった。

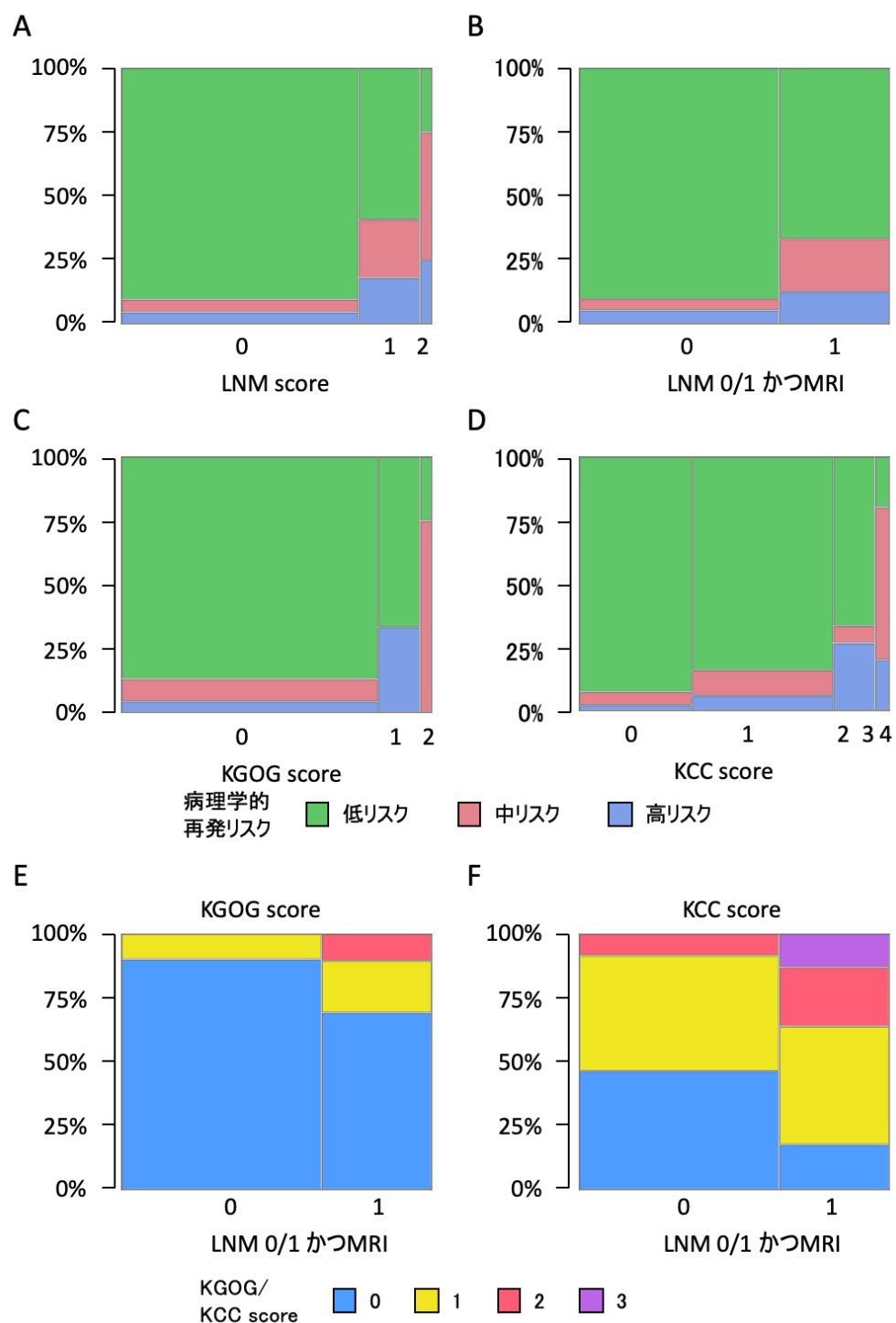


図6 各術前診断システムと術後病理学的再発リスク分類

LNM score (A)、当科におけるリンパ節郭清術省略条件 (B)、KGOG score (C)、KCC score (D) におけるスコアと再発リスク分類低リスク (緑)、中リスク (赤)、高リスク (青) の割合。KGOG score (E) および KCC score (F) と当科省略基準との関連。KGOG または KCC score における 0 (青)、1 (黄)、2 (赤)、3 (紫)。

6. 再発症例の検討

再発症例はリンパ節郭清術省略条件を満たす A 群 71 例中 2 例で、満たさない B 群 39 例中 3 例で認めた。再発症例の患者背景 (表 6) および臨床経過 (表 7) を検討した。

#1 および #2 はいずれも省略条件を満たし、#3 ではわずかな筋層浸潤が疑われた点を除き省略条件が満たされていた。一方、#4 では深い筋層浸潤が疑われたため省略条件は満たさず、標準治療をすすめたものの、ご本人の同意が得られずリンパ節郭清が省略された。また、#5 では術前の組織診で漿液性癌が鑑別にあがる腺癌の所見で、筋層浸潤も疑われ、CA125 も基準を上回っていたことから省略条件は満たしていなかったが、高齢で PS 2 で標準治療は困難と考えられたため、ご本人との相談でリンパ節郭清術が省略された。

これらの症例を LNM score、KGOG score、KCC score で評価した。LNM score および MRI の筋層浸潤の有無の評価を用いた場合、#1 および #2 では省略条件を満たしたが、KCC score ではほぼ同一の項目を評価しているものの、腫瘍体積指数 (Volume Index) のカットオフ値が 6 cm^3 で LNM score の 36 cm^3 の $1/6$ としているため、#5 を除き今回の評価方法ではこの項目が陽性になったため、いずれの症例も省略条件を満たさなかった。一方、KGOG score では、LNM score と筋層浸潤の組み合わせでの評価同様に #4 および #5 を除き省略条件が満たされていた。

表 6 再発例の患者背景

#	術前 評価	年 齢	術前 組織型	MRI MI	MRI VI (cm^3)	CA125 (IU/ml)	LNM score	KGOG score	KCC score
1	A 群	55	G1/G2	0	25.7	13.9	0	0	1
2	A 群	44	G1	0	20.3	14	0	0	1
3	B 群	35	G2	< 1/2	11.4	29.5	0	0	2
4	B 群	63	G1/G2	$\geq 1/2$	32.9	12.9	0	1	2
5	B 群	75	Adeno	< 1/2	0.8	28.2	2	1	3

A 群 : LNM score 0 又は CA125 のみで 1、かつ MRI で筋層浸潤疑わない; B 群 : A 群以外でリンパ節郭清省略。MI, myometrial involvement; VI, volume index。LNM score は VI、CA125、組織型を、KGOG score では CA125、MI を、KCC score では組織型、MI、VI、CA125 の各因子を検討した。

表 7 に臨床経過をまとめた。いずれの症例もリンパ節郭清術は省略され、#2 および #3 では卵巣を温存した。病理学的再発リスク分類では、#1-3 は低リスクで、いずれも筋層浸潤を認めなかったため、追加治療なく経過観察した。#4 および #5 はいずれも予想されたように再発高リスク群であった。#4 は追加治療を検討したものの本人の同意

が得られず、経過観察された。#5 ではリンパ節郭清術の施行は困難と判断し、TC 療法 6 コースを追加した。#3 のみ手術直後に右卵巢転移が疑われたが、そのほかは術後 22 から 30 ヶ月で再発した。#1 は術後 29 ヶ月で孤立性の肺転移を認め、胸腔鏡下に肺葉切除を施行し現在まで再発なく経過している。#2 は術後 22 ヶ月で骨盤内腹膜播種再発をきたした。内診で腔断端周囲に硬結を触れたものの腔断端細胞診は陰性で、試験腹腔鏡で両側卵巢および腹膜生検を施行した。病理学的に類内膜癌の再発と診断され、現在化学療法を施行中である。#3 では、手術後より徐々に右卵巢が腫大し、4 ヶ月の時点で再発と診断し、両側卵巢切除、PAN を含めたリンパ節郭清、大網切除、補助化学療法として TC 療法 6 コースが施行された。#4 および#5 は、省略条件を満たさなかった症例である。#4 では、術後 29 ヶ月で骨盤内再発を認め、放射線治療が行われたものの 57 ヶ月で原病死された。また#5 では術後 30 ヶ月で骨盤内リンパ節に多発転移を認め、手術による切除の後、化学療法が行われた。101 ヶ月で原病死された。

表 7 再発例の臨床経過

#	術式	組織型	再発リスク	追加治療	PFS	再発様式
1	ETH+BSO	G1	低リスク	なし	29 ヶ月	孤発肺転移
2	TLH+BS	G1	低リスク	なし	22 ヶ月	腹膜播種
3	TLH+BS	G1	低リスク	なし	4 ヶ月	卵巢転移
4	ETH+BSO	G1	高リスク	なし	29 ヶ月	骨盤内再発
5	ATH+BSO+OMT	SC	高リスク	化学療法	30 ヶ月	リンパ節転移

A 群：LNM score 0 又は CA125 のみで 1、かつ MRI で筋層浸潤疑わない；B 群：A 群以外でリンパ節郭清省略。LNM, lymph node metastasis; KGOG, Korean gynecologic oncology group; KCC, Kanagawa cancer center; ETH, expanded total hysterectomy; BSO, bilateral salpingo-oophorectomy; TLH, total laparoscopic hysterectomy; BS, bilateral salpingectomy; pOMT, partial omentectomy。

7. 小括

LNM score と MRI による筋層浸潤の評価を併用した術前のリンパ節郭清術省略条件の検証を行った。この基準に合致した A 群 71 例では、リンパ節再発を認めておらず、概ね妥当な基準と考えられた。当科での術前評価に加え、KGOG score、KCC score で検討したが、いずれの術前評価方法においても術後病理学的再発リスク分類で中リスク以上が約 10%存在した。当科での基準を含め術前診断システムでは、CA125、MRI による腫瘍体積指数および筋層浸潤の評価、術前組織診による組織型・分化度でスコア化されており、術前診断における筋層浸潤の評価、組織型・分化度の評価が困難な場合があり、これらの診断精度を向上するバイオマーカーが必要であると考えられた。

検討 2 : L1CAM 陽性子宮体癌の特徴解析

1. リンパ節転移に関連する病理学的リスク因子の検討

検討 2 では、L1CAM をリンパ節郭清術省略条件に加えるべきか否かを検討するために、L1CAM の臨床病理学的特徴を解析した。まず、このコホートにおけるリンパ節転移における病理学的リスク因子を検討した。

表 8 に示すように、単変量解析でリンパ節転移と関連する因子は、1/2 以上の深い筋層浸潤、リンパ管侵襲、静脈侵襲、頸部間質浸潤であり、ロジスティック解析にて、深い筋層浸潤とリンパ管侵襲がリンパ節転移陽性の独立危険因子として抽出された。

表 8 リンパ節転移に関わる病理学的リスク因子

	LNM なし	LNM あり	<i>p</i> 値	オッズ比	<i>p</i> 値
N	124 例 (76%)	37 例 (24%)			
筋層浸潤			<0.0001	5.747 [1.953 – 16.91]	0.0015
< 1/2	77 例 (62%)	5 例 (13%)			
> 1/2	47 例 (38%)	32 例 (86%)			
リンパ管侵襲			<0.0001	5.620 [2.191 – 14.41]	0.0003
なし	89 例 (72%)	8 例 (24%)			
あり	35 例 (28%)	29 例 (76%)			
静脈侵襲			0.0128	2.219 [0.625 – 7.882]	0.2176
なし	116 例 (93%)	29 例 (79%)			
あり	8 例 (7%)	8 例 (21%)			
頸部間質浸潤			0.0128	1.191 [0.719– 5.238]	0.1910
なし	103 例 (84%)	24 例 (62%)			
あり	20 例 (16%)	13 例 (37%)			
組織型			0.2722	-	-
G1/G2	89 例 (72%)	22 例 (41%)			
G3/non-endo	35 例 (28%)	15 例 (59%)			
腹腔細胞診			0.7612	-	-
陰性	113 例 (91%)	33 例 (89%)			
陽性	11 例 (9%)	4 例 (11%)			

データは症例数 (%), オッズ比 [95%信頼区間]で記した。

2. IHC 染色を用いた L1CAM 発現の評価

次に、L1CAM 発現レベルの評価方法を検討した。まず、IHC 染色の妥当性を確認した。L1CAM は末梢神経に発現し、平滑筋には発現していないことが知られているため (Huszar et al., 2006)、TMA 上の非腫瘍部に存在する神経叢を陽性対照、子宮平滑筋を陰性対照とする internal control を用いて染色性を確認した (図 7)。スライド内の神経叢はいずれも強く染色され、子宮平滑筋は染色されなかった。非腫瘍部の子宮内膜腺は細胞質内に点状の染色を認めたが細胞膜には染色を認めなかった。

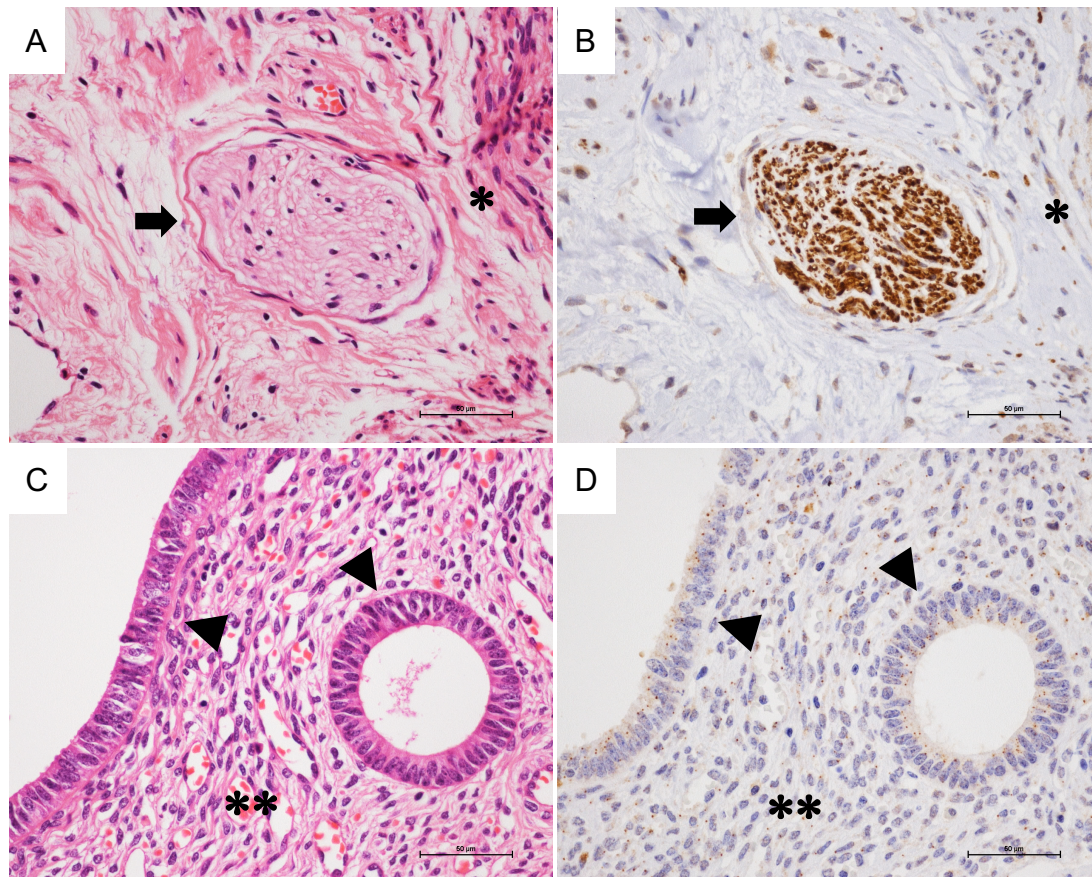
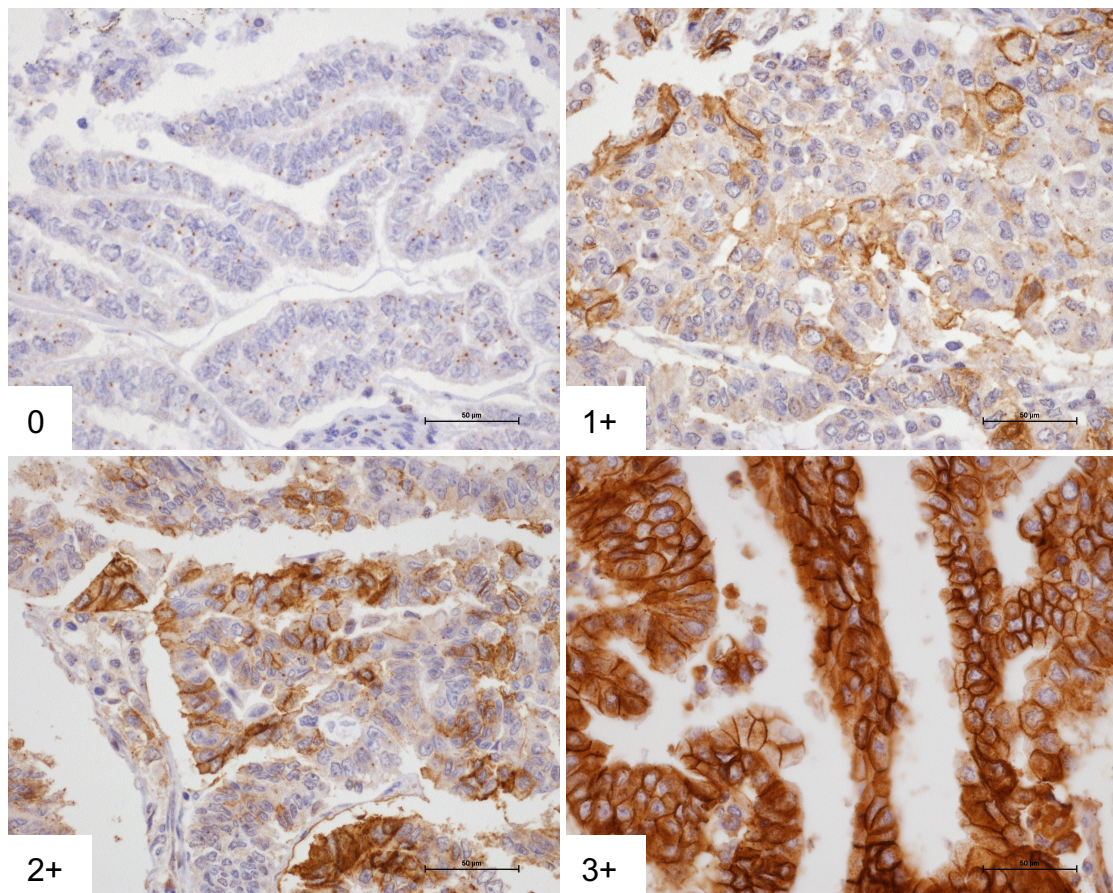


図 7 TMA 上の非腫瘍部に対する染色性
陽性対照：神経叢 (矢印)、陰性対照：子宮平滑筋 (*)、子宮内膜腺 (矢頭)、内膜間質 (**)。A、C：HE 染色。B、D：L1CAM に対する IHC 染色。Scale bar：50 μ m。

次に腫瘍部分の染色性を評価した。先行研究では L1CAM の染色性の評価は、染色強度によらず細胞膜に染色される細胞の領域で評価し、10%をカットオフ値としてそれより広い領域が染色された場合を陽性と評価している。しかし、染色強度は図 8A に示すように、淡く染色されるものから濃く染色されるものまで幅広く存在し、同一腫瘍中でも染色強度のばらつきが多いことがわかった。染色強度を考慮しない場合、どの程度の染色強度以上を陽性と判定すべきかが先行研究には明示されておらず、評価者間あるいは論文間での統一性がないと考えられた。

そこで、染色強度で重み付けを行った染色領域を評価する H-score を用いて検討した。全く染色されていない領域を 0、弱拡大で細胞膜が強く染色されていることが認識できる領域を 3+と判定し、弱拡大では明確には染色を確認できないものの強拡大では細胞膜が染色されていることを認識できる領域を 1+、その中間を 2+と評価した。各染色領域の割合を評価してスポット毎に H-score を算出し、腫瘍部分の 2 スポットの H-score の平均値を解析に使用した。H-score の平均値のヒストグラムは図 8B に示したように、H-score が低い症例が多く、中央値は 15 (範囲 : 0 - 300) で、最頻値は 0 で 46 例が 0 だった。

A



B

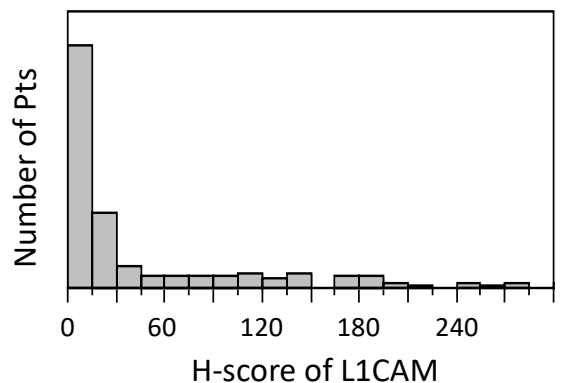


図 8 L1CAM の染色像の一例。
A : 染色強度。0 から 3+ の 4 段階で評価した。Scale bar : 50 μ m。
B : H-score のヒストグラム。

3. L1CAM のカットオフ値の検討

次に L1CAM のカットオフ値を検討した。L1CAM の H-score とリンパ節転移の有無、またリンパ節転移の独立危険因子である深い筋層浸潤およびリンパ管侵襲の有無について ROC 曲線を用いて検討した (図 9)。AUC は、リンパ節転移、深い筋層浸潤、またリンパ管侵襲それぞれ 0.55307、0.59563、0.56484 で、L1CAM の染色性でリンパ節転移やそのリスク因子の有無を予測は困難であると考えられた。

そこで、予後との関連について検討した。再発の有無との関連について ROC 曲線を用いて検討したところ、AUC は 0.74584 で比較的強く相関しており、Youden Index から H-score 35 をカットオフ値とした。L1CAM 陽性を H-score 35 以上、陰性を 35 未満と定義して以降の検討を行った。この定義で、L1CAM 陰性は 113 例 (70.2%)、陽性は 48 例 (29.8%) であり、累積再発率は L1CAM 陽性群で有意に高く、5 年累積再発率は陰性例 7.96% に対し陽性例は 30.28% だった ($p=0.0007$)。

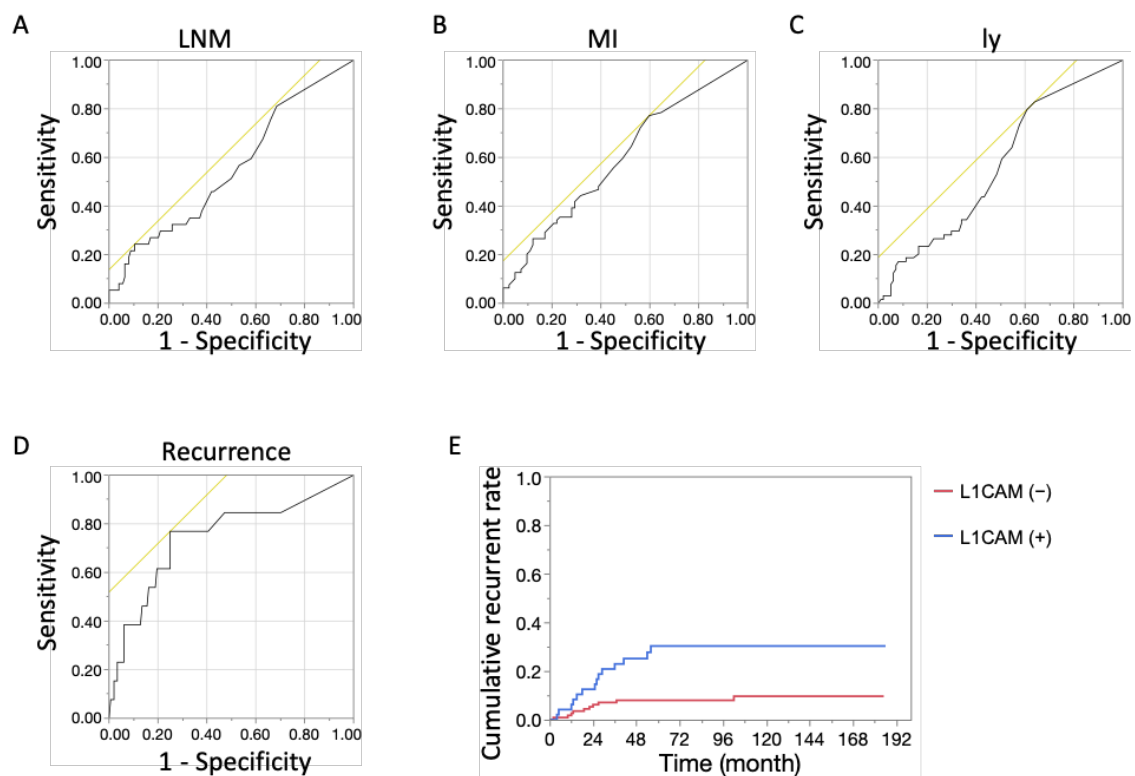


図 9 ROC 曲線と累積再発率

A : リンパ節転移 (LNM) 、B : 深い筋層浸潤 (MI) 、C : リンパ管侵襲 (ly) 、D : 再発の有無と L1CAM の H-score の ROC 曲線。再発の有無における ROC 曲線 (AUC = 0.74584) からカットオフ値を 35 に決定。E : L1CAM 陽性例 (青) と陰性例 (赤) の累積再発率を Kaplan-Meier 法で推定しログランク検定を行った ($p=0.0007$)。

4. 患者背景の比較

L1CAM の発現に基づく患者背景を表 9 にまとめた。L1CAM 陽性例では陰性例と比べ、年齢の中央値が高く (56 歳 vs 64.5 歳、 $p < 0.0001$)、閉経後症例の割合が高かった (74.3% vs 91.7%、 $p = 0.0078$)。一方で、打ち切り例の観察期間中央値 (97 months vs 95.5 months、 $p = 0.3095$)、進行期の分布 ($p = 0.4755$)、化学療法施行割合 (65.5% vs 68.8%、 $p = 0.6873$)、あるいは化学療法レジメン ($p = 0.6595$) には両群間に有意差を認めなかった。

表 9 患者背景

	L1CAM 陰性 (n = 113)	L1CAM 陽性 (n = 48)	p 値
患者数 (%)	113 例 (70.2%)	48 例 (29.8%)	
観察期間中央値 (月)	97 [38 – 185]	95.5 [39 – 186]	0.3095
年齢 (才)	56 [14 – 78]	64.5 [34 – 76]	<0.0001
閉経後	83 例 (74.3%)	44 例 (91.7%)	0.0078
FIGO 2008			0.4755
I	65 例 (57.5%)	30 例 (62.5%)	
II	16 例 (14.2%)	5 例 (10.4%)	
III	32 例 (28.3%)	13 例 (27.1%)	
補助療法			0.6873
なし	38 例 (33.6%)	15 例 (31.3%)	
化学療法	75 例 (66.4%)	33 例 (68.8%)	
補助化学療法レジメン			0.6595
Taxane-platinum	53 例 (70.7%)	25 例 (75.8%)	
Adriamycin-platinum	21 例 (28.0%)	7 例 (21.2%)	
Others	1 例 (1.3%)	1 例 (3.0%)	

データは症例数 (%) あるいは中央値 [範囲]で示した。

5. L1CAM の発現と病理学的リスク因子との相関

次に L1CAM の発現と種々の病理学的リスク因子との関連を検討した。表 10 に示すように、L1CAM 陰性群と比べ L1CAM 陽性群では類内膜癌 G3 と非類内膜癌 (G3/Non-endo) の割合 (20.4% vs 56.3%、 $p < 0.0001$)、静脈侵襲陽性率 (6.2% vs 18.8%、 $p = 0.0157$)、腹腔細胞診陽性率 (3.5% vs 22.9%、 $p = 0.0001$) が有意に高かった。しかし、再発リスク分類の分布 ($p = 0.3650$)、深い筋層浸潤の割合 (45.1% vs 58.3%、 $p = 0.1254$)、リンパ管侵襲陽性率 (39.8% vs 39.6%、 $p = 0.9773$)、頸部間質浸潤陽性率 (22.1%

vs 16.7%、 $p=0.4612$)、漿膜浸潤陽性率 (8.0% vs 12.5%、 $p=0.3551$)、リンパ節転移率 (22.1% vs 25.0%、 $p=0.6915$) には有意な差を認めなかった。

表 10 L1CAM の発現と病理学的リスク因子との関連

	L1CAM 陰性 (n = 113)	L1CAM 陽性 (n = 48)	<i>p</i> 値
再発リスク分類			0.3650
低リスク	32 例 (28.3%)	9 例 (18.8%)	
中リスク	27 例 (23.9%)	11 例 (22.9%)	
高リスク	54 例 (47.8%)	28 例 (58.3%)	
組織型			
類内膜癌	102 例 (90.3%)	29 例 (60.4%)	<0.0001
Grade 1	53 例 (46.9%)	9 例 (18.8%)	
Grade 2	37 例 (32.7%)	12 例 (25.0%)	
Grade 3	12 例 (10.6%)	8 例 (16.7%)	
非類内膜癌	11 例 (9.7%)	19 例 (39.6%)	
漿液性癌	1 例 (0.9%)	6 例 (12.5%)	
明細胞癌	1 例 (0.9%)	4 例 (8.3%)	
癌肉腫	7 例 (6.2%)	7 例 (14.6%)	
その他	2 例 (1.8%)	2 例 (4.2%)	
筋層浸潤 $\geq 1/2$	51 例 (45.1%)	28 例 (58.3%)	0.1254
リンパ管侵襲	45 例 (39.8%)	19 例 (39.6%)	0.9773
静脈侵襲	7 例 (6.2%)	9 例 (18.8%)	0.0157
頸部間質浸潤	25 例 (22.1%)	8 例 (16.7%)	0.4612
漿膜浸潤	9 例 (8.0%)	6 例 (12.5%)	0.3551
リンパ節転移陽性	25 例 (22.1%)	12 例 (25.0%)	0.6915
転移リンパ節数	3 [1 – 51]	3 [1 – 40]	0.5748
骨盤リンパ節のみ	6 例 (24%)	3 例 (25%)	0.9046
傍大動脈リンパ節のみ	8 例 (32%)	3 例 (25%)	
骨盤+傍大動脈リンパ節	11 例 (44%)	6 例 (50%)	
腹腔洗浄細胞診	4 例 (3.5%)	11 例 (22.9%)	0.0001

データは症例数 (%) または中央値 [範囲] で示した。

6. L1CAM の発現と再発パターン

次に、L1CAM 陽性群と陰性群の再発様式を比較した。L1CAM 陰性群では 113 例中 10 例 (8.8%) が再発し、L1CAM 陽性群では 48 例中 14 例 (29.2%) が観察期間中に再発した。再発様式および再発部位、再発治療について表 11 にまとめた。L1CAM 陽性群では遠隔転移再発が有意に多かった (30% vs 71.4%、 $p = 0.0420$)。再発部位では、肺転移再発が最も多く、8 例 (57%) で多発肺転移をきたした。一方リンパ節転移再発は L1CAM 陰性では 4 例 (40%) で認めたが、L1CAM 陽性では 2 例 (14%) に過ぎなかった。L1CAM 陽性群では再発治療が奏効しにくく、再々発あるいは再燃までの期間の中央値は有意に短かった (24 ヶ月 vs 15 ヶ月、 $p = 0.0492$)。

表 11 再発部位と頻度・再発治療

	L1CAM 陰性 (n = 10)	L1CAM 陽性 (n = 14)
再発部位		
遠隔転移再発	3 例 (30%)	10 例 (71.4%)
肺	1 例 (10%)	8 例 (57%)
肝臓	1 例 (10%)	2 例 (14%)
脳	1 例 (10%)	0 例 (0%)
腹膜播種再発	2 例 (20%)	2 例 (14%)
骨盤内	2 例 (20%)	1 例 (7%)
腹腔内	0 例 (0%)	1 例 (7%)
リンパ節転移再発		
傍大動脈リンパ節	3 例 (30%)	1 例 (7%)
骨盤リンパ節	1 例 (10%)	1 例 (7%)
腔断端再発	1 例 (10%)	0 例 (0%)
再発治療		
化学療法単独	6 例 (60%)	8 例 (57%)
化学療法＋放射線治療	1 例 (10%)	4 例 (29%)
化学療法＋外科切除	0 例 (0%)	1 例 (7%)
放射線治療	2 例 (20%)	0 例 (0%)
外科切除	1 例 (10%)	0 例 (0%)
緩和ケア	0 例 (0%)	1 例 (7%)

データは症例数 (%) で示した。

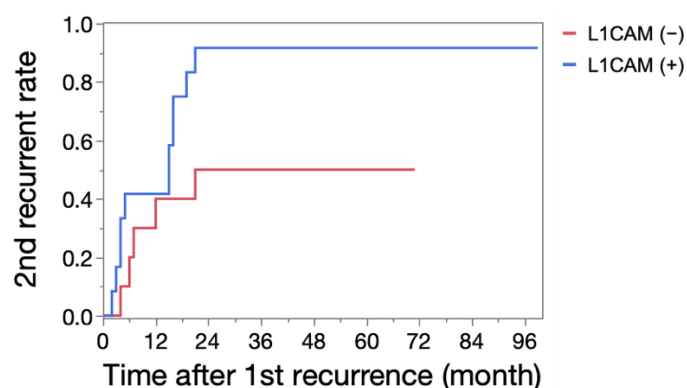


図 10 L1CAM の発現と初回再発後の累積再発率。

L1CAM 陰性 (赤) 、L1CAM 陽性 (青) の再発後、再再発または再燃までの期間を Kaplan-Meier 法にて推定しログランク検定をおこなった ($p=0.0492$)

7. L1CAM の発現が予後に与える影響

次に L1CAM の発現が PFS および OS に与える影響に関して検討した (図 11) 。まず、早期癌 (I 期および II 期) と進行癌 (III 期および IV 期) とに分けて検討した。早期癌患者では、L1CAM 陰性群と陽性群との間に PFS (A、 $p=0.1550$)、OS (B、 $p=0.0996$) とともに有意差は認められなかったが、進行癌では L1CAM 陽性群で PFS (C、 $p=0.0223$)、OS (D、 $p=0.0011$) とともに有意に不良であった。

次に、補助化学療法が予後に与える影響を検討するために、再発中リスク群・高リスク群で補助化学療法を施行した症例について L1CAM 発現の有無が予後に与える影響を検討した。再発中リスク群・高リスク群では原則補助化学療法を施行しているため、対照として補助化学療法を施行していない再発低リスク群の予後と比較検討した。L1CAM 陰性群では、補助化学療法を施行していない再発低リスク群と比較して補助化学療法を施行した再発中リスク群・高リスク群の予後に有意差はなく、5-year OS は 100% vs 98.6% ($p=0.1741$)、5-year PFS は 95.1% vs 90.3% ($p=0.2470$) だった。一方、L1CAM 陽性群では、補助化学療法を施行していない再発低リスク群と比較して補助化学療法を施行した再発中リスク群・高リスク群の予後は有意に不良で、5-year OS は 100% vs 82.1% ($p<0.0001$)、5-year PFS は 95.1% vs 62.2% ($p<0.0001$) だった。さらに再発中リスク群・高リスク群において、L1CAM 陰性群と L1CAM 陽性群を比較すると L1CAM 陽性群の OS ($p=0.0008$) および PFS ($p=0.0002$) とともに有意に不良であり、L1CAM 陽性群に対する補助化学療法が無効である可能性が示唆された。

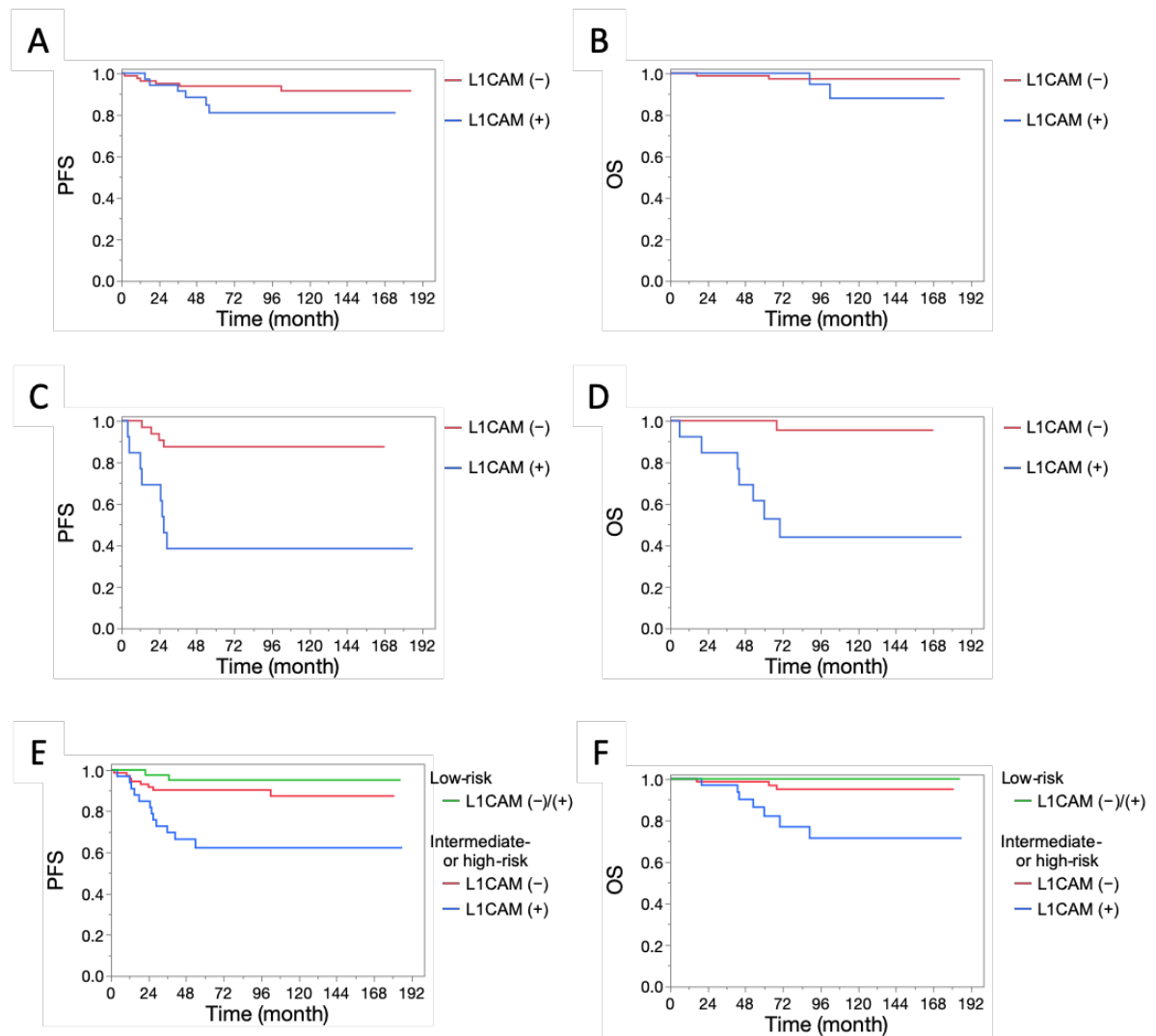


図 11 L1CAM の発現が予後に与える影響

A : 早期癌 PFS、B : 早期癌 OS、C : 進行癌 PFS、D : 進行癌 OS のそれぞれに関して L1CAM 陰性 (赤) と L1CAM 陽性 (青) を比較した。E (PFS) および F (OS) : 再発低リスク群で補助化学療法を施行していない症例 (緑) と中リスクあるいは高リスク群で補助化学療法を施行した L1CAM 陰性 (赤) と L1CAM 陽性 (青) を比較した。生存期間はカプランマイヤー法で推定し、log rank test にて検定した p 値は、A : $p = 0.1550$ 、B : $p = 0.0996$ 、C : $p = 0.0223$ 、D : $p = 0.0011$ 。E : 緑 vs 赤、 $p = 0.2470$; 緑 vs 青、 $p < 0.0001$; 赤 vs 青、 $p = 0.0002$ 。F : 緑 vs 赤、 $p = 0.1741$; 緑 vs 青、 $p < 0.0001$; 赤 vs 青、 $p = 0.0008$ 。

8. 多変量解析と予後層別化

最後に Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った (表 12)。手術進行期は単変量解析で PFS (HR = 2.836、95% CI : 1.273 – 6.318、 $p = 0.0107$)、OS (HR = 3.439、95% CI : 1.153 – 10.26、 $p = 0.0267$) とともに有意な予後不良因子であるが、多変量解析では、手術進行期はその他の病理学的リスク因子に強く影響するため除外して解析した。PFS では、単変量解析で有意な予後不良因子である組織型 (G3/Non-endo)、深い筋層浸潤 ($\geq 1/2$)、漿膜浸潤陽性、リンパ節転移陽性、傍大動脈リンパ節転移を含むリンパ節転移陽性 (PANM+)、腹腔細胞診陽性、L1CAM 陽性について多変量解析で検討した。これらのうち、筋層浸潤 $\geq 1/2$ (HR = 3.332、95% CI : 1.174 – 9.457、 $p = 0.0237$)、PANM+ (HR = 3.508、95% CI : 1.166 – 10.56、 $p = 0.0256$)、および L1CAM 陽性 (HR = 3.158、95% CI : 1.128 – 8.839、 $p = 0.0285$) が独立予後不良因子として抽出された。また OS では、単変量解析で有意な予後因子である組織型 (G3/Non-endo)、漿膜浸潤、リンパ節転移陽性、PANM+、腹腔細胞診陽性、L1CAM 陽性のうち、PANM+ (HR = 5.612、95% CI : 1.211 – 26.01、 $p = 0.0275$) および L1CAM 陽性 (HR = 7.987、95% CI : 1.654 – 38.58、 $p = 0.0097$) が独立予後不良因子として抽出された。

そこで L1CAM 陽性と PANM+により OS が層別化されることを確認するために、本研究コホートを L1CAM 陽性と PANM+の組合せで以下の 3 グループに分類した。すなわち、A : L1CAM 陰性、B : L1CAM 陽性かつ PANM(-) 、C : L1CAM 陽性かつ PANM(+) である。OS はこの 3 グループで層別化され、5-year OS は、A : 99.1% 、B : 94.1% 、C : 53.3% であり、各グループ間には統計学的に有意差を有していた (A vs B : $p = 0.0413$ 、B vs C : $p = 0.0008$ 、A vs C : $p < 0.0001$)。

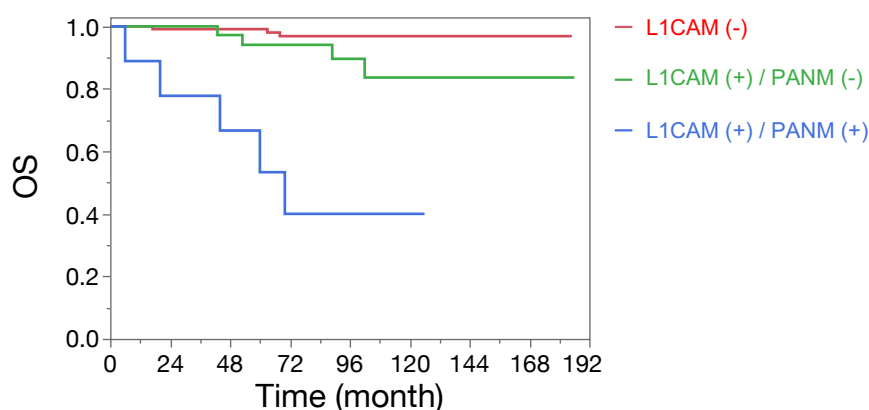


図 12 L1CAM および PANM+による予後層別化

本研究コホートを A: L1CAM 陰性 (赤)、B: L1CAM 陽性かつ PANM(-) (緑)、C: L1CAM 陽性かつ PANM(+) (青) に分類し、OS をカプランマイヤー法で分類シロログランク検定を行った (A vs B : $p = 0.0413$ 、B vs C : $p = 0.0008$ 、A vs C : $p < 0.0001$)。

表 12 単変量解析および多変量解析

	PFS		OS	
	HR [95%CI]	p 値	HR [95% CI]	p 値
(A) 単変量解析				
進行期	2.836 [1.273 – 6.318]	0.0107	3.439 [1.153 – 10.26]	0.0267
G3/Non-endo	2.053 [1.012 – 4.584]	0.0486	3.352 [1.064 – 10.57]	0.0389
MI ≥ 1/2	4.333 [1.617 – 11.61]	0.0035	2.493 [0.766 – 8.115]	0.1294
ly	1.644 [0.739 – 3.660]	0.2234	1.367 [0.459 – 4.073]	0.5741
v	2.815 [1.045 – 7.583]	0.0407	2.689 [0.586 – 12.34]	0.2034
CSI	1.379 [0.547 – 3.477]	0.4958	0.835 [0.184 – 3.785]	0.8146
SI	3.855 [1.528 – 9.725]	0.0043	3.757 [1.025 – 13.76]	0.0457
LNM	2.711 [1.203 – 6.107]	0.0161	3.365 [1.126 – 10.06]	0.0299
PANM+	2.665 [1.140 – 6.233]	0.0237	4.032 [1.270 – 12.81]	0.0180
PWC	3.675 [1.455 – 9.285]	0.0059	6.027 [1.842 – 19.72]	0.0030
L1CAM	3.701 [1.641 – 8.342]	0.0016	9.187 [2.522 – 33.48]	0.0008
(B) 多変量解析				
G3/Non-endo	1.115 [0.433 – 2.875]	0.8213	1.274 [0.341 – 4.753]	0.7183
MI ≥ 1/2	3.332 [1.174 – 9.457]	0.0237	-	-
v	1.439 [0.530 – 4.493]	0.5308	-	-
SI	1.551 [0.623 – 3.862]	0.3458	3.974 [0.943 – 16.75]	0.0601
PLNM alone	0.931 [0.289 – 2.999]	0.9051	1.401 [0.301 – 6.800]	0.6523
PANM+	3.508 [1.166 – 10.56]	0.0256	5.612 [1.211 – 26.01]	0.0275
PWC	1.564 [0.494 – 4.951]	0.4467	1.562 [0.341 – 7.168]	0.5659
L1CAM	3.158 [1.128 – 8.839]	0.0285	7.987 [1.654 – 38.58]	0.0097

単変量解析 (A) および多変量解析 (B) を Cox 比例ハザードモデルにておこなった。
PFS, progression-free survival; OS, overall survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval;
non-endo, non-endometrioid histological subtype; MI, myoendometrial involvement; ly,
lymphatic invasion; v, vascular invasion; CSI, cervical stromal invasion; SI, serosal invasion;
LNM, lymph node metastasis; PANM+, para-aortic lymph node metastasis with or without

pelvic LNM; peritoneal dissemination; meta, distant metastasis; PWC, peritoneal washing cytology.

9. 公開データベースを用いた検証

UALCAN を用いて、TCGA に登録された子宮体癌症例における L1CAM mRNA 高発現症例の臨床的特徴を検証した。図 13 に示したように、L1CAM mRNA 発現レベルは III 期および IV 期の進行症例、漿液性癌あるいは漿液性癌と類内膜癌の混合癌で有意に高発現であった。UALCAN および Kaplan-Meier plotter において、L1CAM の発現と予後との関連を検討した。L1CAM mRNA 高発現症例は低発現症例と比べ、有意に予後不良であった。

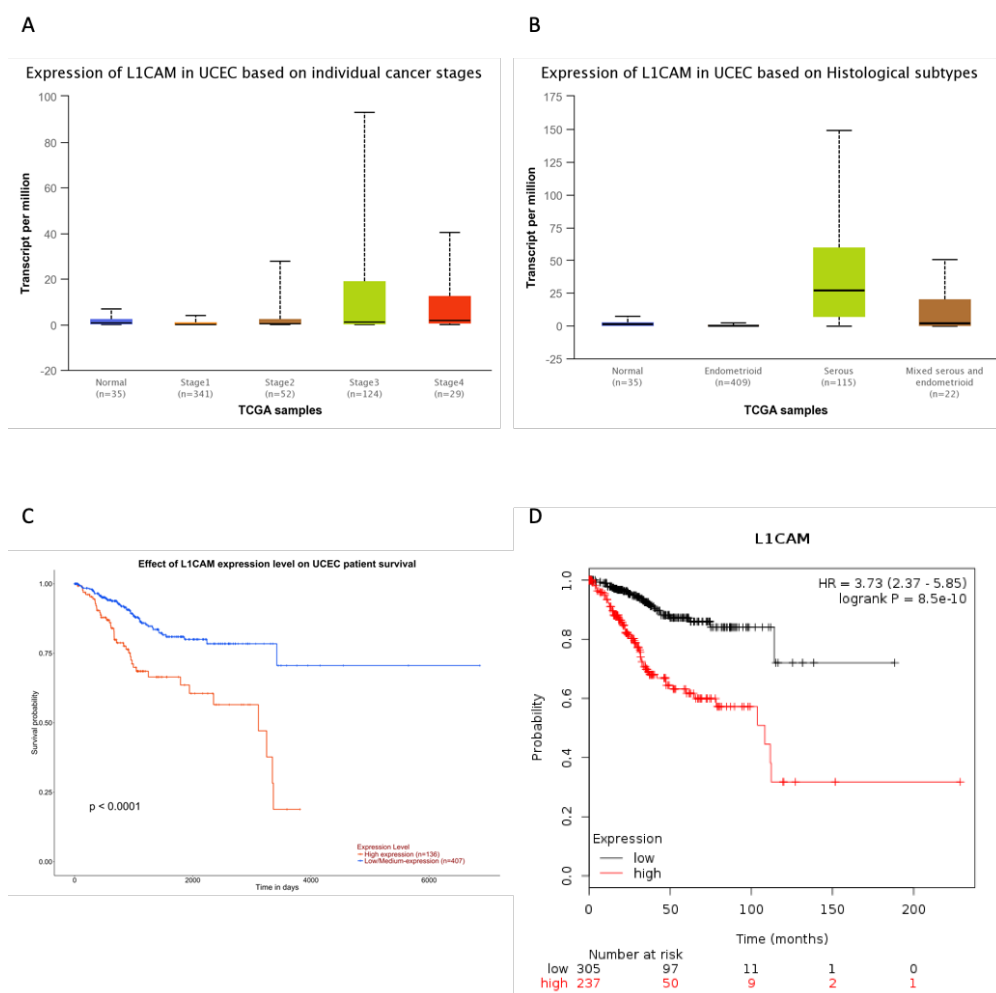


図 13 公開データベースを用いた検証

UALCAN データベースにおける進行期 (A)、組織型 (B) による L1CAM の発現レベル。L1CAM 高発現症例と低発現症例の OS の比較 (C: UALCAN, D: Kaplan-Meier plotter)。

考察

1. 術前リンパ節転移リスクの評価方法について

本研究では、検討1においてリンパ節転移リスクが低い子宮体癌症例におけるリンパ節郭清術省略条件の妥当性について検討した。当科におけるリンパ節郭清術省略条件を満たす群では累積再発率が低く概ね妥当な条件であると考えられた。一方で、術前診断における問題点として、組織型・分化度の評価、あるいはMRIにおける筋層浸潤の評価が困難なことがあり、術前診断低リスク症例のうち10%は病理学的再発中・高リスク群であり、何らかの追加治療を検討する必要がある。そこで、他の術前評価システムであるKGOG score、KCC scoreで再評価した。

LNM score、KGOG score、KCC scoreは、いずれも術前リンパ節転移リスク評価のためのスコアリングシステムであり、術前の組織型・分化度、MRI所見、CA125の値からリンパ節転移リスクを評価している。LNM scoreでは特に腫瘍体積指数を重視しており、子宮筋腫や子宮腺筋症合併例で術前評価が困難なMRIにおける筋層浸潤の評価を含まないリスク分類であり、複数の異なるコホートでその有用性が示されている(ToDo et al., 2013)。一方で、KGOG scoreでは腫瘍体積指数は評価せずにMRIにおける筋層浸潤が1/2以上かどうかを評価するリスク分類であり、KCC scoreではそのいずれも評価するリスク分類である。今回の検討で、いずれの診断システムを用いても、術前評価で低リスク症例の約10%が術後病理学的再発中・高リスク群となることが示された。その原因として、術前のMRIによる筋層浸潤の評価、組織型・分化度の評価、また術後にしか評価できないリンパ管侵襲や静脈侵襲の有無の評価が挙げられる。したがって、既存の評価システムにこれらのリスク因子の存在を示唆するバイオマーカーを加えることで、診断精度の向上を図る必要があると考えられる。

リンパ節転移に関連する病理学的リスク因子について、検討2において傍大動脈リンパ節郭清を含むリンパ節郭清術を施行し手術進行期を確定した症例で検討し、その独立危険因子として深い筋層浸潤およびリンパ管侵襲が抽出された。このことは、先行研究で指摘されている子宮体癌におけるリンパ節転移の病理学的リスク因子である組織型・分化度と筋層浸潤の程度(Creasman et al., 1987)、またリンパ管侵襲(Watari et al., 2005)と一致する結果だった。GOG33(Creasman et al., 1987)では、臨床的にI期と診断された621例に対し、子宮、両側付属器切除および傍大動脈リンパ節郭清を含むリンパ節郭清術を施行し手術進行期を確定し、その病理学的特徴を前方視的に解析された。臨床的には子宮外病変が疑われない症例が対象であったものの、病理学的には144例(22%)に子宮外病変が存在し、手術進行期分類を行う必要があること示唆された。リンパ節転移に関する解析では、類内膜癌G1症例では、筋層浸潤が1/3未満であればリンパ節転移を認めず、筋層浸潤が1/2未満をカットオフとした場合、G1であっ

でも骨盤リンパ節転移および PAN 転移はそれぞれ 4%の症例で認めた。一方で、G2 あるいは G3 の類内膜癌では、1/3 未満の筋層浸潤でも 6%の骨盤リンパ節転移および 2%の傍大動脈リンパ節転移を認めたことを報告している。すなわち術前診断で筋層浸潤が否定できるか、あるいは筋層浸潤が 1/3 未満かつ類内膜癌 G1 であることが診断できることが必要となる。

今回の検討で、MRI で筋層浸潤が疑われなかった症例の約 40%で病理学的には筋層浸潤が認められたことから、画像的に筋層浸潤を確実に否定することは困難と考えられた。しかし、MRI で筋層浸潤が疑われない症例では 1 例を除きわずかな筋層浸潤にとどまっていたことから、MRI で筋層浸潤を疑う所見がないことは、病理学的には筋層浸潤が 1/3 未満であることを示唆する所見になると考えられた。

一方で、組織型・分化度の術前評価は必ずしも容易ではない。類内膜癌の分化度は構造異型と細胞異型から評価され、構造異型は充実性増殖の占める割合での評価であり、腺癌成分の 5%以下であれば G1、6%～50%だと G2 と評価される。細胞異型が強い場合は構造異型によらず up grade されるが、腫瘍組織全体での評価が必要となるため、腫瘍の部分像である術前の子宮内膜組織診では診断が困難あるいは術後に変更されることがありうる。また、検討 1 において術前に G1/G2 と診断した 85 例中 3 例 (表 5) では術後病理診断で G3、明細胞癌、癌肉腫であったこと、術前診断が困難だった 6 例中 4 例では術後病理診断で漿液性癌、明細胞癌、未分化癌であったことから、これらの組織型を術前評価で確実に除外するためのバイオマーカーが必要と考えられる。

今回の検討では、LNM score と MRI による筋層浸潤の評価を併用した術前診断によるリンパ節郭清術省略条件に合致した A 群 71 例と、省略条件に合致しなかったものの種々の理由でリンパ節郭清術を施行しなかった B 群 39 例の経過を比較した。B 群の患者背景は均一ではないが、39 例中 19 例 (49%) はリンパ節郭清術省略条件を満たさないもののリンパ節転移リスクが低いと臨床判断された症例だった。残り 20 例では本来標準治療が必要であるものの、PS 不良などのために標準治療を施行できなかった症例だった。予想されたように、B 群では A 群と比べ有意に累積再発率が高かったが、B 群の再発例 3 例中 2 例は、術前評価の段階からリンパ節郭清術省略条件を満たさないリスクの高い症例で、PS 不良などのために標準治療を行えなかった症例である。日本におけるガイドラインの検証論文では、再発中・高リスク群においてもリンパ節郭清術省略症例が増加していることが報告されている (Shigeta et al., 2017)。今後、高齢化の中で子宮体癌は罹患数が増加することが予想される疾患であり、PS 不良などのために標準治療が行えない症例における代替治療を検討することは重要になると考えられた。

2. 術前診断システムに追加すべきバイオマーカーの検討

今回検討1で、LNM score、KGOG score、KCC score を検討した。KCC score では再発症例はいずれもリンパ節郭清術省略条件を満たしていなかったものの、KCC score で省略条件を満たす症例は110例中40例のみであり、本来省略可能な症例でも省略できない症例が多くなると考えられた。一方、当科での方針や、KGOG score では、省略条件を満たす症例はそれぞれ71例、91例であったものの、予後不良な症例も省略可能と判断される場合がある。したがって、LNM score やKGOG score では主にリンパ節転移リスク低リスク群から予後不良症例を抽出するマーカーが必要であり、KCC score では中・高リスク群から予後良好症例を抽出するマーカーが必要であると考えられる。

検討1において漿液性癌や明細胞癌は術前診断困難な場合があったが、L1CAMは、非類内膜癌、特に漿液性癌および明細胞癌といった高悪性度の組織型で陽性症例が有意に多かった。これらの組織型を術前に抽出するバイオマーカーとしてL1CAMを用いることが考えられる。Tangen らの検討ではL1CAMは子宮内膜掻爬検体においてもIHCでの評価が可能で、摘出子宮の評価とも一致し、予後不良症例の抽出が可能とされている(Tangen et al., 2017)。ただし、本検討ではL1CAMはリンパ節転移とは独立した予後不良因子であり、リンパ節転移リスクに関連する分子の同定が必要である。Yoshida らはリンパ節転移がないこと示唆する新規バイオマーカーとして *SEMA3D* mRNA と *TACC2* isoforms を報告している (Yoshida et al., 2017)。これらのバイオマーカーを既存の術前診断システムに付加することで予後の改善が測れるのかは検討する必要があると考えられた。

3. L1CAM 陽性子宮体癌の臨床病理学的特徴について

子宮体癌におけるL1CAMの検討に関する先行研究は多いものの、早期の類内膜癌における予後不良因子であり、術後放射線療法が無効で遠隔転移再発が多いことから (Bosse et al., 2014; Wortman et al., 2018)、化学療法が予後の改善に寄与する可能性が指摘されてきた (Stelloo et al., 2016)。一方で、多くの日本の施設同様に我々は、再発中リスク以上の症例に対して術後補助化学療法が施行されており、この治療方針の違いに着目した検討が必要と考えられた。

JGOG2033 試験は (Susumu et al., 2008)、再発中リスク群および高リスク群症例に対する術後補助放射線療法と化学療法を無作為に比較した3相試験であり、385例が解析された。GOG122 (Randall et al., 2006) 同様、再発高リスク群では化学療法群で有意にOSは良好であったが (HR = 0.24; 95%CI, 0.09 – 0.69; $p = 0.006$)、再発中リスク群では両群間に有意差を認めなかった (HR = 2.54; 95%CI, 0.71 – 9.04; $p = 0.281$)。サブセット解析では、深い筋層浸潤、70歳以上の高齢者、頸部間質浸潤を伴う症例では化学療

法群で有意に予後が良好であり、中リスク群の中に補助化学療法が有効な症例が存在する可能性が示唆された。一方で欧米では子宮体癌に対する補助療法は放射線治療が中心であるため (Colombo et al., 2016)、L1CAM に関する先行研究は補助放射線療法を施行した際の特徴と考えられる。

先行研究同様に、今回の検討において、L1CAM 陽性は非類内膜癌、静脈侵襲陽性、腹腔細胞診陽性例で有意に多く (Dellinger et al., 2016; Kommoss et al., 2018)、遠隔転移再発の頻度が有意に高かった。また、再発中・高リスク群における検討で、補助化学療法は L1CAM 陽性症例では無効である可能性が示唆された。一方で、先行研究と異なり、リンパ節転移と相関せず、また PFS および OS についても、進行癌において有意に短かったが、早期癌では 2 群間に有意差を認めなかった。

今回の検討では、L1CAM はリンパ節転移とは独立した予後不良因子であり、リンパ管侵襲や深い筋層浸潤とは相関せず、静脈侵襲陽性と相関し、遠隔転移再発が有意に多かった。このことから L1CAM 陽性腫瘍細胞と血管内皮との親和性が関与していると考えられた。本研究では TMA を用いたため、腫瘍血管における L1CAM の発現レベルについては評価できなかったが、種々の固形腫瘍の腫瘍血管において L1CAM が発現していることが報告されており (Angiolini and Cavallaro, 2017)、L1CAM 陽性腫瘍細胞が腫瘍血管に発現する L1CAM、integrin、neuropilin-1 と相互作用することで腫瘍細胞が血行性に転移することが示唆されている (Issa et al., 2009)。腫瘍血管の L1CAM 発現は VEGF-A を含む血管増生および炎症性サイトカインにより制御されていることから (Issa et al., 2009)、抗 VEGF 抗体である Bevacizumab の追加が予後改善に寄与する可能性が考えられる。

今回の解析で、L1CAM 陽性症例では標準化学療法レジメンである TC 療法や AP 療法で補助化学療法を施行した再発中・高リスク群の予後を改善せず、これらの薬剤に抵抗性である可能性が示唆された。L1CAM と化学療法抵抗性に関しては、子宮体癌以外の腫瘍細胞でより詳細な検討が行われており、上皮間葉転換が関連している可能性が報告されている (Chen et al., 2018)。L1CAM の発現は、TGF- β シグナルを介した Slug あるいは TWIST-1 依存性に促進される。L1CAM の発現は細胞増殖、腫瘍の転移、浸潤、シスプラチンおよびパクリタキセル耐性と関連していると報告されている EMT、AKT、JNK (Kim et al., 2017) および ERK シグナル (Ito et al., 2014) と関連することが示唆されている。

本研究は、小規模な後方視的検討であること、また既報とは異なる選択バイアスが存在する点で結果の解釈に注意が必要であると考えられる。本研究ではリンパ節転移リスクが中間リスク以上の症例が主体で全例に対し傍大動脈リンパ節を含むリンパ節郭清術が施行されている。術後病理に基づく再発低リスク群が解析に含まれている点が先行研究と異なる。先行研究では必ずしもリンパ節郭清術を含む手術を行うことは

適格基準に含まれていないため、進行期および病学的リスク因子が過小評価される可能性があるが、解析対象は術後病学的再発リスクが中リスクであった (Fadare et al., 2018; Vizza et al., 2019)。再発低リスク群はIA期の類内膜癌であり、脈管侵襲などのその他の再発リスク因子を有さない症例であり、再発低リスク群ではL1CAMの発現はOSおよびPFSに影響しなかったため、本研究における早期癌の予後は再発低リスク群により修飾されている可能性が考えられる。しかし、本研究により傍大動脈リンパ節郭清を含むリンパ節郭清術にて手術進行期を確定した再発中高リスク群に対して補助化学療法を施行することで、L1CAM陰性群では再発低リスク群と同程度の予後が得られたのに対し、L1CAM陽性群では有意に予後不良になったことから、L1CAM陽性子宮体癌には既存の化学療法が無効である可能性が示唆された。

結論

本研究全体より以下に示す主な3項の新知見が得られた。

1. 早期子宮体癌に対する既存の術前リンパ節転移リスク評価方法 (LNM score、KGOG score、KCC score) ではいずれも 10%程度の症例で過小評価になる。
2. リンパ節郭清を含む手術を施行した子宮体癌症例において、L1CAM 陽性症例の予後は補助化学療法でも改善しない。
3. L1CAM はリンパ節転移とは独立した予後不良因子である。

本研究により、既存の術前リンパ節転移リスク評価方法では約 10%の症例で過小評価となり、その精度向上には、特殊組織型の早期診断、リンパ節転移、予後と関連するバイオマーカーを追加する必要があることが示唆された。

本研究コホートにおけるリンパ節転移陽性に対する病理学的な独立危険因子として、深い筋層浸潤とリンパ管侵襲が抽出された。しかし、L1CAM の発現は、リンパ節転移やその独立危険因子である筋層浸潤やリンパ管侵襲とは相関しなかった。今後、リンパ節転移に関連するバイオマーカーを検索する予定である。現在までにこれらの危険因子の有無とリンパ節転移の有無からコホート全体を4群にわけ、各群から遺伝子発現解析可能な FFPE ブロックの選定を行った。今後、網羅的遺伝子発現解析によりリンパ節転移および予後に関連する遺伝子群を抽出し、本研究で作成した TMA を用いて validation を行うことで、既存の術前評価システムに追加すべき新規のバイオマーカーを同定していく予定である。

一方、L1CAM はリンパ節転移とは独立した予後不良因子であることが本研究で明らかになった。既報から L1CAM 陽性例では術後補助放射線療法では予後が不良であり、遠隔転移再発が多いことから補助化学療法の効果が期待されたものの、本研究結果から補助化学療法を行っても依然として予後不良であったことから、L1CAM 陽性は治療抵抗性のバイオマーカーとなる可能性が考えられた。今後、L1CAM 陽性症例における分子生物学的な特徴解析について、臨床検体ならびに子宮体癌株化細胞を用いて行い、L1CAM の発現制御機構および L1CAM 陽性例に対する新規治療標的分子の検索を行っていく予定である。

術前診断システムにこれらのバイオマーカーを追加することで、個々の症例に合わせた治療選択が行えるような診断システムへ発展させていく必要があると考える。

謝辞

本研究全体においてご指導をいただきました北海道大学大学院医学院 生殖・発達医学講座 産婦人科学教室 渡利英道教授に深謝いたします。

本研究における病理学的評価をはじめ研究方法に関してご指導いただきました北海道大学病院生体試料管理室 特任助教 畑中佳奈子先生、北海道大学病院ゲノム・コンパニオン診断研究部門 特任講師 畑中豊先生、国際医療福祉大学病理部 助教 (元北海道大学病院がん遺伝子診断部 医員) 松岡亮介先生に深く御礼申し上げます。

また研究全体にわたりご協力いただきました北海道大学病院病理部 松野 吉宏教授、婦人科 三田村卓先生、金野陽輔先生、加藤達矢先生、小林範子先生、井平圭先生、野崎綾子先生、奥聡先生、ならびに組織マイクロアレイの作成、免疫染色についてご協力いただきましたゲノム・コンパニオン診断研究部門および生体試料管理室技術員の方々に心より厚く御礼申し上げます。

本研究の実施にあたり、ご協力いただきました北海道大学病院婦人科で治療をされた患者さま方に、この場をお借りして深謝申し上げます。

利益相反

この研究発表の内容に関する利益相反事項はありません。

引用文献

Angiolini, F., and Cavallaro, U. (2017). The Pleiotropic Role of L1CAM in Tumor Vasculature. *Int J Mol Sci* 18.

Bokhman, J.V. (1983). Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology* 15, 10-17.

Bosse, T., Nout, R.A., Stelloo, E., Dreef, E., Nijman, H.W., Jurgenliemk-Schulz, I.M., Jobsen, J.J., Creutzberg, C.L., and Smit, V.T. (2014). L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: pooled PORTEC trial results. *Eur J Cancer* 50, 2602-2610.

Cancer Genome Atlas Research, N., Kandoth, C., Schultz, N., Cherniack, A.D., Akbani, R., Liu, Y., Shen, H., Robertson, A.G., Pashtan, I., Shen, R., *et al.* (2013). Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 497, 67-73.

Chandrashekar, D.S., Bashel, B., Balasubramanya, S.A.H., Creighton, C.J., Ponce-Rodriguez, I., Chakravarthi, B., and Varambally, S. (2017). UALCAN: A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses. *Neoplasia* 19, 649-658.

Chen, J., Gao, F., and Liu, N. (2018). L1CAM promotes epithelial to mesenchymal transition and formation of cancer initiating cells in human endometrial cancer. *Exp Ther Med* 15, 2792-2797.

Colombo, N., Creutzberg, C., Amant, F., Bosse, T., Gonzalez-Martin, A., Ledermann, J., Marth, C., Nout, R., Querleu, D., Mirza, M.R., *et al.* (2016). ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27, 16-41.

Creasman, W.T., Morrow, C.P., Bundy, B.N., Homesley, H.D., Graham, J.E., and Heller, P.B. (1987). Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 60, 2035-2041.

Dellinger, T.H., Smith, D.D., Ouyang, C., Warden, C.D., Williams, J.C., and Han, E.S. (2016). L1CAM is an independent predictor of poor survival in endometrial cancer - An analysis of The Cancer Genome Atlas (TCGA). *Gynecol Oncol* 141, 336-340.

Fadare, O., Roma, A.A., Desouki, M.M., Gwin, K., Hanley, K.Z., Jarboe, E.A., Liang, S.X., Quick, C.M., Zheng, W., Hecht, J.L., *et al.* (2018). The significance of L1CAM expression in clear cell carcinoma of the endometrium. *Histopathology* 72, 532-538.

Fogel, M., Gutwein, P., Mechttersheimer, S., Riedle, S., Stoeck, A., Smirnov, A., Edler, L., Ben-Arie, A., Huszar, M., and Altevogt, P. (2003). L1 expression as a predictor of progression and survival in patients with uterine and ovarian carcinomas. *The Lancet* 362, 869-875.

He, H., Zeng, D., Ou, H., Tang, Y., Li, J., and Zhong, H. (2013). Laparoscopic Treatment of Endometrial Cancer: Systematic Review. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 20, 413-423.

Henley, S.J., Miller, J.W., Dowling, N.F., Benard, V.B., and Richardson, L.C. (2018). Uterine Cancer Incidence and Mortality - United States, 1999-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67, 1333-1338.

Huszar, M., Moldenhauer, G., Gschwend, V., Ben-Arie, A., Altevogt, P., Fogel, M. (2006). Expression profile analysis in multiple human tumors identifies L1 (CD171) as a molecular marker for differential diagnosis and targeted therapy. *Human Pathology* 37, 1000-1008.

Imai, K., Kato, H., Katayama, K., Nakanishi, K., Kawano, A., Iura, A., Konnai, K., Onose, R., Hirahara, F., and Miyagi, E. (2016). A preoperative risk-scoring system to predict lymph node metastasis in endometrial cancer and stratify patients for lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 142, 273-277.

Issa, Y., Nummer, D., Seibel, T., Muerkoster, S.S., Koch, M., Schmitz-Winnenthal, F.H., Galindo, L., Weitz, J., Beckhove, P., and Altevogt, P. (2009). Enhanced L1CAM expression on pancreatic tumor endothelium mediates selective tumor cell transmigration. *J Mol Med (Berl)* 87, 99-112.

Ito, T., Yamada, S., Tanaka, C., Ito, S., Murai, T., Kobayashi, D., Fujii, T., Nakayama, G., Sugimoto, H., Koike, M., *et al.* (2014). Overexpression of L1CAM is associated with tumor progression and prognosis via ERK signaling in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 21, 560-568.

Kang, S., Nam, J.H., Bae, D.S., Kim, J.W., Kim, M.H., Chen, X., No, J.H., Lee, J.M., Kim, J.H., Watari, H., *et al.* (2017). Preoperative assessment of lymph node metastasis in endometrial cancer: A Korean Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 123, 263-272.

Kiefel, H., Bondong, S., Hazin, J., Ridinger, J., Schirmer, U., Riedle, S., and Altevogt, P. (2012). L1CAM: a major driver for tumor cell invasion and motility. *Cell Adh Migr* 6, 374-384.

Kim, H., Hwang, H., Lee, H., and Hong, H.J. (2017). L1 Cell Adhesion Molecule Promotes Migration and Invasion via JNK Activation in Extrahepatic Cholangiocarcinoma Cells with Activating KRAS Mutation. *Mol Cells* 40, 363-370.

Kommoss, F.K., Karnezis, A.N., Kommoss, F., Talhouk, A., Taran, F.A., Staebler, A., Gilks, C.B., Huntsman, D.G., Kramer, B., Brucker, S.Y., *et al.* (2018). L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer* 119, 480-486.

Mitamura, T., Watari, H., Todo, Y., Kato, T., Konno, Y., Hosaka, M., and Sakuragi, N. (2014). Lymphadenectomy can be omitted for low-risk endometrial cancer based on preoperative assessments. *Journal of Gynecologic Oncology* 25.

Nagy, A., Lanczky, A., Menyhart, O., and Gyorffy, B. (2018). Validation of miRNA prognostic power in hepatocellular carcinoma using expression data of independent datasets. *Sci Rep* 8, 9227.

Nomura, H., Aoki, D., Michimae, H., Mizuno, M., Nakai, H., Arai, M., Sasagawa, M., Ushijima, K., Sugiyama, T., Saito, M., *et al.* (2019). Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 5, 833-840.

Ran, L., Jin, J., Xu, Y., Bu, Y., and Song, F. (2014). Comparison of robotic surgery with laparoscopy and laparotomy for treatment of endometrial cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 9, e108361.

Randall, M.E., Filiaci, V.L., Muss, H., Spirtos, N.M., Mannel, R.S., Fowler, J., Thigpen, J.T., and Benda, J.A. (2006). Randomized Phase III Trial of Whole-Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 24, 36-44.

Shigeta, S., Nagase, S., Mikami, M., Ikeda, M., Shida, M., Sakaguchi, I., Ushioda, N., Takahashi, F., Yamagami, W., Yaegashi, N., *et al.* (2017). Assessing the effect of guideline introduction on clinical practice and outcome in patients with endometrial cancer in Japan: a project of the Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) guideline evaluation committee. *Journal of Gynecologic Oncology* 28.

Stelloo, E., Nout, R.A., Osse, E.M., Jurgenliemk-Schulz, I.J., Jobsen, J.J., Lutgens, L.C., van der Steen-Banasik, E.M., Nijman, H.W., Putter, H., Bosse, T., *et al.* (2016). Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res*.

Suh, D.H., Kim, M.A., Kim, H.S., Chung, H.H., Park, N.H., Song, Y.S., and Kang, S.B. (2014). L1 cell adhesion molecule expression is associated with pelvic lymph node metastasis and advanced stage in diabetic patients with endometrial cancer: a matched case control study. *J Cancer Prev* 19, 231-239.

Susumu, N., Sagae, S., Udagawa, Y., Niwa, K., Kuramoto, H., Satoh, S., and Kudo, R. (2008). Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 108, 226-233.

Tangen, I.L., Kopperud, R.K., Visser, N.C., Staff, A.C., Tingulstad, S., Marcickiewicz, J., Amant, F., Bjorge, L., Pijnenborg, J.M., Salvesen, H.B., *et al.* (2017). Expression of L1CAM in curettage or high L1CAM level in preoperative blood samples predicts lymph node metastases and poor outcome in endometrial cancer patients. *Br J Cancer* 117, 840-847.

Todo, Y., Choi, H.J., Kang, S., Kim, J.W., Nam, J.H., Watari, H., Tamakoshi, A., and Sakuragi, N. (2013). Clinical significance of tumor volume in endometrial cancer: a Japan-Korea cooperative study. *Gynecol Oncol* 131, 294-298.

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

Todo, Y., Okamoto, K., Hayashi, M., Minobe, S., Nomura, E., Hareyama, H., Takeda, M., Ebina, Y., Watari, H., and Sakuragi, N. (2007). A validation study of a scoring system to estimate the risk of lymph node metastasis for patients with endometrial cancer for tailoring the indication of lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 104, 623-628.

Vizza, E., Mancini, E., Laquintana, V., Loria, R., Carosi, M., Baiocco, E., Cicchillitti, L., Piaggio, G., Patrizi, L., Sperduti, I., *et al.* (2019). The prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer and its correlations with L1-CAM biomarker. *Surg Oncol* 28, 151-157.

Walker, J.L., Piedmonte, M.R., Spirtos, N.M., Eisenkop, S.M., Schlaerth, J.B., Mannel, R.S., Barakat, R., Pearl, M.L., and Sharma, S.K. (2012). Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 30, 695-700.

Walker, J.L., Piedmonte, M.R., Spirtos, N.M., Eisenkop, S.M., Schlaerth, J.B., Mannel, R.S., Spiegel, G., Barakat, R., Pearl, M.L., and Sharma, S.K. (2009). Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 27, 5331-5336.

Watanabe, Y., Kitagawa, R., Aoki, D., Takeuchi, S., Sagae, S., Sakuragi, N., and Yaegashi, N. (2009). Practice pattern for postoperative management of endometrial cancer in Japan: A survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Gynecologic Oncology* 115, 456-459.

Watari, H., Katayama, H., Shibata, T., Ushijima, K., Satoh, T., Onda, T., Aoki, D., Fukuda, H., Yaegashi, N., Sakuragi, N., *et al.* (2017). Phase III trial to confirm the superiority of pelvic and para-aortic lymphadenectomy to pelvic lymphadenectomy alone for endometrial cancer: Japan Clinical Oncology Group Study 1412 (SEPAL-P3). *Jpn J Clin Oncol* 47, 986-990.

Watari, H., Todo, Y., Takeda, M., Ebina, Y., Yamamoto, R., and Sakuragi, N. (2005). Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 96, 651-657.

Wortman, B.G., Creutzberg, C.L., Putter, H., Jurgensliemk-Schulz, I.M., Jobsen, J.J., Lutgens, L., van der Steen-Banasik, E.M., Mens, J.W.M., Slot, A., Kroese, M.C.S., *et al.* (2018). Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer* 119, 1067-1074.

Wright, J.D., Burke, W.M., Tergas, A.I., Hou, J.Y., Huang, Y., Hu, J.C., Hillyer, G.C., Ananth, C.V., Neugut, A.I., and Hershman, D.L. (2016). Comparative Effectiveness of Minimally Invasive Hysterectomy for Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 34, 1087-1096.

Yoshida, E., Terao, Y., Hayashi, N., Mogushi, K., Arakawa, A., Tanaka, Y., Ito, Y., Ohmiya, H., Hayashizaki, Y., Takeda, S., *et al.* (2017). Promoter-level transcriptome in primary lesions of endometrial cancer identified biomarkers associated with lymph node metastasis. *Sci Rep* 7, 14160.

Zeimet, A.G., Reimer, D., Huszar, M., Winterhoff, B., Puistola, U., Azim, S.A., Muller-Holzner, E., Ben-Arie, A., van Kempen, L.C., Petru, E., *et al.* (2013). L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation. *J Natl Cancer Inst* 105, 1142-1150.

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」, 国立がん研究センター, ed. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html. Accessed November 12, 2019.

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」, 平成 28 年度科学研究費補助金基盤研究(B) (一般)日本人におけるがんの原因・寄与度:最新推計と将来予測, 国立がん研究センター, ed. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html. Accessed November 12, 2019.

日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会，患者年報．
<http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-go/new5.html>. Accessed November 12, 2019.

日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会 (2018). 第60回治療年報(2012年治療開始例)..
<http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-go/new5.html>. . Accessed November 12, 2019.

日本婦人科腫瘍学会, ed. (2018). 子宮体がん治療ガイドライン 2018 年版, 第 4 版 edn
(金原出版株式会社).