

論文要旨

Reassessment of the utility of frozen sections in endometrial cancer surgery using tumor diameter as an additional factor

子宮内膜癌に対する腫瘍径を用いた術中迅速病理診断の有用性の再評価

築詰 伸太郎

【序論および目的】

子宮内膜癌に対する手術療法は、単純子宮全摘術+両側付属器摘出術が標準的手術である。骨盤および傍大動脈リンパ節郭清は進行期の決定と術後療法の決定に必要とされている。しかし、近年の報告では、早期子宮体癌（低リスク群）における系統的リンパ節郭清の延命効果は認められていない。リンパ節郭清に伴うリンパ浮腫などの合併症の軽減のため、早期症例においては手術の縮小化が図られるべきである。このために、術中迅速病理診断(FS)の試みもなされてきたが、FSによるリスク診断は必ずしも正確ではない。FSの精度の詳細に関する研究は比較的少ない。そこで今回我々は、子宮内膜癌において腫瘍径（摘出標本の肉眼所見）と術中迅速診断を組み合わせることにより、どのような条件ならリンパ節郭清が省略出来るかを検討した。

【材料および方法】

1997年10月から2007年12月までの期間に九州がんセンター婦人科で子宮内膜癌の診断で子宮全摘術を行った症例のうち、術前の画像診断で子宮外病変が除外出来た228例を対象とした。

検討項目は、腫瘍径（ $TD \leq 3\text{cm}$ 、 $3\text{cm} < TD \leq 6\text{cm}$ 、 $6\text{cm} < TD$ ）、迅速診断及び永久診断における組織型、分化度（G1-2、3）及び筋層浸潤（1/2未満、1/2以上）、リスク分類（低リスク群、中-高リスク群）、リンパ節転移（永久診断）（あり、なし）とした。過去の主要な報告に基づき、低リスク群は類内膜腺癌の筋層浸潤1/2未満かつ分化度1-2とし、中高リスク群はその他と定義した。

術中迅速組織診断は、手術時に摘出子宮の病巣中央部に縦切開を加え切片を切り出し、液体窒素法による凍結切片を用いて行った。肉眼的腫瘍の最長径を計測した。FSと永久診断の一致率の評価はKappa値による解析で行った。腫瘍径の精度の傾向分析にはJonckheere-Terpstraテストによる解析を行った。

【結 果】

- 1) 筋層浸潤1/2未満の診断に関して、腫瘍径3cm以下で正確度が97.9%、陽性的中率が97.8%であった。腫瘍径が大きくなるに従い正確度($P < 0.001$)、陽性的中率($P < 0.001$)が有意に低下した。
- 2) 分化度1-2の診断に関して、腫瘍径3cm以下で正確度が95.1%、陽性的中率が95.8%であったが、3cmを越えると分化度を予測できる正確性は極端に低かった。
- 3) 筋層浸潤及び分化度から定義した低リスク群を迅速診断で評価した場合、3cm以下の永久組織診断の正確度は94.7%と高い一致率を示した。しかし、腫瘍径3群間で比較すると、腫瘍径が大きくな

ればなるほど正確度($P=0.036$)と陽性的中率($P=0.004$ 、術中迅速診断で低リスク群と診断され永久診断で低リスクと診断された割合)は低下していった。

- 4) 腫瘍径とリンパ節転移の関連について、腫瘍径が2cm以下では、リスク評価に関わらずリンパ節転移を認めなかった。さらに、3cm以下では術中の診断で低リスクと判断した55例にリンパ節転移を認めなかった。しかし、中高リスク群と診断した10例中2例(20%)にリンパ節転移を認めた。一方、腫瘍径が3cmを越える症例に関しては、低リスク群であっても $3\text{cm} < \text{TD} \leq 6\text{cm}$ で52例中2例(約3.8%)、 $6\text{cm} < \text{TD}$ で36例中3例(8.3%)の転移を認めた。

【結論及び考察】

子宮内膜癌の術中迅速病理診断において、腫瘍径が3cm以下の場合、正確に子宮体癌低リスク群を抽出することができ、さらにリンパ節郭清を省略することが可能と考えられた。一方、腫瘍径が3cmを越える症例に関しては、低リスク群であってもリンパ節転移が認められ、また術中病理診断の精度が低くなり、リンパ節郭清の省略は困難であると考えられた。

(American Journal of Obstetrics and Gynecology 2011 ; 204 : 掲載)

論文審査の要旨

報告番号	医研第 691 号	氏名	築詰 伸太郎
審査委員	主 査	中川 昌之	
	副 査	夏越 祥次	古川 龍彦

Reassessment of the utility of frozen sections in endometrial cancer surgery using tumor diameter as an additional factor

(子宮内膜癌に対する腫瘍径を用いた術中迅速病理診断の有用性の再評価)

子宮内膜癌に対する手術療法では、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清は進行期の決定と後療法の決定に必要とされている。しかし、早期子宮体癌（低リスク群）における系統的リンパ節郭清の延命効果は認められていない。リンパ浮腫などの合併症の軽減のため、早期症例においては手術の縮小化が図られるべきである。このために、術中迅速病理診断(FS)の試みもなされてきたが、FS によるリスク診断は必ずしも正確ではない。そこで学位申請者らは、子宮内膜癌において FS と腫瘍径（摘出標本の肉眼所見）とを組み合わせることにより、リンパ節郭清が省略可能な条件について検討した。

1997 年 10 月から 2007 年 12 月までの期間に九州がんセンター婦人科で子宮全摘術を行った症例のうち、術前の画像診断で子宮外病変が除外出来た子宮内膜癌 228 例を対象とした。検討項目は、腫瘍径（ $TD \leq 3\text{cm}$ 、 $3\text{cm} < TD \leq 6\text{cm}$ 、 $6\text{cm} < TD$ ）、FS 及び最終病理診断における組織型、分化度（G1-2、3）及び筋層浸潤（1/2 未満、1/2 以上）、リスク分類（低リスク群、中-高リスク群）、リンパ節転移（あり、なし）とした。低リスク群は類内腺癌の筋層浸潤 1/2 未満かつ分化度 1-2 とし、中高リスク群はその他と定義した。FS は、手術時に摘出子宮の病巣中央部に縦切開を加え切片を切り出した。肉眼的腫瘍の最長径を計測した。FS と最終病理診断の一致率の評価は Kappa 値、腫瘍径の精度の傾向分析には Jonckheere-Terpstra テストによる解析を行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 筋層浸潤 1/2 未満の診断に関して、腫瘍径 3cm 以下で正確度が 97.9%、陽性的中率が 97.8%であった。腫瘍径が大きくなるに従い、正確度($P < 0.001$)、陽性的中率($P < 0.001$)が有意に低下した。
- 2) 分化度 1-2 の診断に関して、腫瘍径 3cm 以下で正確度が 95.1%、陽性的中率が 95.8%であったが、3cm を越えると分化度を予測できる正確性は極端に低下した。
- 3) 筋層浸潤及び分化度から定義した低リスク群を FS で評価した場合、3cm 以下での永久組織診の正確度は 94.7%と高い一致率を示した。しかし、腫瘍径 3 群間で比較すると、腫瘍径が大きくなればなるほど正確度($P = 0.036$)と陽性的中率 ($P = 0.004$)は低下した。
- 4) 腫瘍径とリンパ節転移の関連について、腫瘍径が 2cm 以下では、リスク評価に関わらずリンパ節転移を認めなかった。さらに、3cm 以下では術中の診断で低リスクと判断した 55 例にリンパ節転移を認めなかった。しかし、中高リスク群と診断した 10 例中 2 例（20%）にリンパ節転移を認めた。一方、腫瘍径が 3cm を越える症例に関しては、低リスク群で $3\text{cm} < TD \leq 6\text{cm}$ では 52 例中 2 例（約 3.8%）、 $6\text{cm} < TD$ では 36 例中 3 例（8.3%）に転移を認めた。

子宮内膜癌の FS において、腫瘍径が 3cm 以下の場合、正確に子宮体癌低リスク群を抽出することができ、さらにリンパ節郭清を安全に省略することが可能と考えられた。一方、腫瘍径が 3cm を越える症例に関しては、低リスク群であってもリンパ節転移が認められ、また FS の精度が低くなり、リンパ節郭清の省略は困難であると考えられた。学位申請者らの研究は、低リスク群を抽出する FS の精度に関して、breakthrough をもたらす可能性がある有用な報告である。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	医 研 第 691 号	氏 名	築詰 伸太郎
審 査 委 員	主 査	中川 昌之	
	副 査	夏越 祥次	古川 龍彦
<p>主査および副査の3名は、平成23年11月1日、学位請求者 築詰伸太郎 君に対して、論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) 子宮体癌のリンパ節転移の頻度が本研究では低い、再発を来たす部位はどこか。</p> <p>回答) 膣断端及び骨盤リンパ節領域を含めた局所再発が50%、肺などの遠隔転移は29%、両方が21%である。</p> <p>質問2) 傍大動脈にリンパ節転移を来たす割合はどれくらいか。</p> <p>回答) 早期癌で骨盤リンパ節転移が9%であり、傍大動脈リンパ節転移は6%である。進行癌も含めた子宮体癌全体では20%である。</p> <p>質問3) 傍大動脈リンパ節転移があった場合の予後はどれくらいか。</p> <p>回答) 5年生存率で40%くらいである。</p> <p>質問4) 迅速診断と最終病理診断との精度の差は何が原因か。</p> <p>回答) 筋層浸潤に関しては、切り出し部位が最深部でないこと、分化度に関しては、充実性増殖の割合と核異型で決まるため迅速診断で腫瘍の全域を確認できないことが原因である。</p> <p>質問5) 筋層浸潤に関して、術前の超音波断層法の精度はどれくらいか。</p> <p>回答) 筋層浸潤の正確度は77%であり、MRIより劣る。</p> <p>質問6) 腫瘍径について、術中測定したものとホルマリン固定後での差はないのか？</p> <p>回答) 固定することにより多少は縮小すると思われるが、今回は検討していない。本研究の腫瘍径は摘出後早期に計測したものである。</p> <p>質問7) 腫瘍径が2cm以下で、frozenを出す意義はあるのか。</p> <p>回答) 2cm以下の中高リスク群は、今回の検討はわずか3例のみの検討であり、これらの群が省略可能か否かは判断できない。しかし、2cm以下であっても中高リスク群ではリンパ節転移が認められたとする報告があり、frozenを提出する意義はあると考えている。</p> <p>質問8) frozenで転移の判定に、特殊免疫染色をする方法やPCRを用いた検討はあるのか？</p> <p>回答) p53の発現を、迅速診断検体で検討した報告が1編ある。</p> <p>質問9) 迅速診断で、リンパ節郭清の範囲に違いがあるのか。何のために迅速診断をするのか。</p> <p>回答) 骨盤及び傍大動脈リンパ節郭清を省略するかどうか決定するために施行するものである。</p> <p>質問10) 婦人科の他の悪性腫瘍で迅速診断は行われているのか。</p> <p>回答) 卵巣腫瘍においては全例に施行されている。</p>			

質問11)子宮体癌での標準的郭清は、どこまでやるのか。

回答) 大部分の施設が骨盤リンパ節郭清は施行しているが、傍大動脈リンパ節郭清は施設により異なる。我々は通常は行っていない。

質問12)膀胱がんは、摘出後とその後でサイズが大分違うが、3 cm 超と2.8cmでは治療方針が全く違うが大丈夫なのか。

回答) 今回の研究は、症例対照研究であり有意差のある腫瘍径を cut-off 値として定めている。正確には、前向き研究をする必要がある。

質問13)腫瘍が多発する症例はどうしているのか。

回答) 腫瘍体積が予後因子であることは証明されており、したがって全ての腫瘍長径の和を用いている。

質問14)論文の grade の正確性に関する記事で、The impact of TD on intraoperative histological grading was then compared with the final pathology. Among patients with 3cm<TD, 12/111(10.8%) of the cases diagnosed as having Grade1-2 disease based on FS had Grade 3 or higher based on PS, whereas only 3/71(4.2%) patients with $TD \leq 3cm$ were upgraded on PS. の下線部は間違いではないか。

回答) ご指摘通り間違いであり、 $3cm > TD$ と訂正する。

質問15)現在、前向きに検証しているか？

回答)すでに、臨床において利用しているが研究としては行っていない。

質問16)術中所見でリンパ節を提出していないのか。

回答)術中迅速診断のリンパ節転移の診断精度はデータがない。しかし、子宮頸癌における迅速診断の精度は感度で60%であるため子宮体癌も同様に低いと考えられる。さらに、センチネルリンパ節は同定されていないため、どのリンパ節を提出するか確立していない。これらの理由により提出していない。

質問17)術前生検で、分子生物学的に接着分子（カドヘリンなど）などでの腫瘍の悪性度を類推する検討はあるのか。

回答) 予後のリスクファクターとして E-Cadherin 発現減弱が有用であるとした報告はあるが、リンパ節郭清省略を前提とした E-cadherin を検討した報告はない。

以上の結果から、3名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力・識見を十分に具備しているものと判断し、博士（医学）の学位を与えるに足る資格を有するものと認めた。