

令和 2 年 9 月 24 日現在

機関番号：80126

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2019

課題番号：15K10739

研究課題名（和文）子宮体癌におけるセンチネルリンパ節生検を併用したリンパ節郭清個別化に関する研究

研究課題名（英文）A clinical study on sentinel lymph node navigation surgery in endometrial cancer

研究代表者

藤堂 幸治（Todo, Yukiharu）

独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター（臨床研究部）・臨床研究部・婦人科医長

研究者番号：90374389

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,800,000円

研究成果の概要（和文）：リンパ節転移は子宮体癌の重要な予後因子であり、転移例に対する適切な追加治療は進行症例の予後を改善してきた。一方リンパ節転移を診断するため現在標準的に行われている系統的リンパ節郭清は一部の患者に合併症を与えている。本研究で検討中のセンチネルリンパ節ナビゲーション手術は、系統的リンパ節郭清と同等のリンパ節転移診断力を有し、なおかつ合併症発生率を低下させると期待されている。

合併症発生に関する第2相試験を実施中で180例のサンプルサイズに対して既に130例の治療が終了した。中間解析結果は試験継続を支持し、残り1年で登録は完了する見込みである。リンパ節転移診断率も期待通りの結果が出ている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リンパ節転移は子宮体癌の重要な予後因子であり、転移例に対する適切な追加治療は進行症例の予後を改善してきた。一方、リンパ節転移を診断するため現在標準的に行われているリンパ節郭清は一部の患者に合併症を与えてきた。

本研究で検討中のセンチネルリンパ節ナビゲーション手術は、リンパ節郭清と同等のリンパ節転移診断力を有し、かつ合併症発生率を低下させると期待され、将来は保険診療として普及する可能性が期待される診断・治療法だが、これが実臨床で実施された場合に生じる問題についてはまだ詳細な検討がない。我々が実施している臨床第2相試験は最終結果はまだ出ていないものの、その有用性を支持する結果となりそうである。

研究成果の概要（英文）：Lymph node metastasis (LNM) is an important prognostic factor in endometrial cancer. Adjuvant treatment has helped improve prognosis of patients with LNM. Systematic lymphadenectomy has been performed for detecting LNM, however, some patients have suffered complication caused by lymphadenectomy.

Sentinel lymph node navigation surgery is expected to have ability to detect LNM equivalent to systematic lymphadenectomy and decrease incidence of complication. Although a phase II study for assessing incidence of complication is still on-going, results of the interim analysis substantiated a reason to continue the study. Recruitment of participants is expected to be completed within one year.

研究分野：婦人腫瘍学

キーワード：がん治療 手術 子宮体癌 センチネルリンパ節

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

リンパ節転移は子宮体癌の重要な予後因子であり、転移例に対する適切な追加治療は進行症例の予後を改善してきた。一方、リンパ節転移を診断するため現在標準的に行われている系統的リンパ節郭清は一部の患者に合併症を与えてきた。本研究で検討中のセンチネルリンパ節ナビゲーション手術(SNNS)は、系統的リンパ節郭清と同等のリンパ節転移診断力を有し、なおかつ合併症発生率を低下させると期待されている。

#### 2. 研究の目的

我々はSNNSの有用性を検証するために合併症、なかでも最も患者のQOLを下げる下肢リンパ浮腫の発生頻度をprimary endpointとした臨床第2相試験を計画した。

#### 3. 研究の方法

病理学的に子宮体癌と診断された症例で、リンパ節転移スコア<sup>1-2)</sup>の最低リスク群および低リスク群に分類される患者を対象とする。センチネルリンパ節(SLN)の術中診断を行い転移陰性の場合に系統的リンパ節郭清を省略するスタディである。primary endpointは6か月以内に発生したリンパ浮腫、Secondary endpointはセンチネルリンパ節の同定率、リンパ節転移診断率である。SLNの同定には2種類のトレーサー(<sup>99m</sup>Tc フチン酸トインドシアニングリーン)を用い、術中診断はTRLBC (tissue rinse liquid-based cytology)法で行う。術中診断精度の検討については摘出リンパ節の永久標本における腫瘍径200 μm以上の腫瘍細胞集塊を認めた場合にリンパ節転移陽性と定義した。サンプルサイズはSimon 2-stage Phase II designで計算した。閾値非合併症率を0.92 (外鼠経節温存型の系統的リンパ節郭清による下肢リンパ浮腫発生頻度<sup>3)</sup>を参考)、期待非合併症率を0.97、エラー0.05、検出力90%とした結果178と計算された。目標症例数は180例とした。

#### 4. 研究成果

##### 【試験の登録進行状況】

2017年1月に臨床試験をスタートしてからの子宮体部悪性腫瘍患者数、および試験参加資格者数、および試験参加者数は2017年が89例、56例、23例、2018年が86例、44例、34例、2019年が101例、74例、62例、2020年第一四半期が23例、15例、14例である。試験参加者数を試験参加資格者数で除したものが患者リクルート率で、これを2017年、2018年、2019年、2020年第一四半期の順に並べると41%、77%、84%、93%であり、当初と比べてリクルート率が倍増している。試験開始当初でリクルートに苦心した理由は、SNNSが標準治療ではないために、標準治療を行わずに再発/死亡転帰をとった場合のことを、患者よりも医師の側が懸念していたためである。このため在籍中の医師および新加入の医師に向けた当該臨床研究の周知および教育、学会への参加を推進するなどの工夫が必要であった。

##### 【中間解析結果】

Stopping ruleは71例目で5人のリンパ浮腫が発生していることだったが、最初の71人でリンパ浮腫が観察されたのは1名のみであった。2020年第一四半期までの試験参加者実績は133名で、登録例におけるlymph node statusの最終診断はmacrometastasis(腫瘍径2mm以上)が8例、micrometastasis(腫瘍径200 μm以上2mm未満)が3例、孤立性腫瘍細胞(腫瘍径200 μm未満)が8例、腫瘍細胞なしが114例であった。SNNSのリンパ節転移検

出力(リンパ節転移診断率)はmicrometastasis を含めた場合で8.3% (11/133)、macrometastasis に限定した場合で6.0%(8/133)であった。系統的リンパ節郭清のmacrometastasis 検出力は既報で公表されている値6.2-6.8%<sup>1,4)</sup>とほぼ同等であった。

リンパ節同定率は両側成功84% (112/133)、片側成功12% (16/133)、失敗4% (5/133)であった。両側同定失敗例のうち20% (1/5)はバックアップのリンパ節摘出により肉眼転移が確認された。術中診断が行われた128 例中、陽性と診断された例は10% (13/128)、よう陰性と診断された例は90% (115/128)であった。TRLBC 法の感度は100%(10/10)と偽陰性例はなく、特異度は97%(115/118)つまり疑陽性率3%であった。最終的なリンパ節摘出手技についてはSLN 生検のみが78% (104/133)、骨盤領域のみの郭清が14% (18/133)、骨盤と傍大動脈領域に及ぶ郭清の実施に至ったものが8% (11/133)であった。SLN 生検のみを実施した例から2 例の再発を認めているが、いずれもリンパ節再発はない。死亡例もない。輸血や再手術を要した症例はない。下肢リンパ浮腫の発生頻度は2.3% (3/133)だが、発生した3 例はすべてSLN の術中診断結果が陽性のため引き続き郭清を実施した症例であった。

#### 【研究開始後に問題となった課題とその解決方法】

SLN の術中迅速診断法は標準化されていない。TRLBC 法は多切片を隈なく検索できるため偽陰性がほとんどないとうを利点がある一方で、軽度/少数の異型細胞を拾い上げるため、必要のない系統的リンパ節郭清を増加させてしまう懸念もある。リンパ節郭清を受ける症例が増えればそれだけ下肢リンパ浮腫の発生頻度が増加するため、疑陽性が増えることは本研究の結果に直接的な悪影響をもたらすことになる。当初、ごくわずかな異型細胞が認められただけで術中診断陽性として系統的リンパ節郭清を行っていたわけだが、そうした症例は最終診断が転移陰性もしくは孤立性腫瘍細胞(ITC)であった。ITC は乳がん領域では転移陰性に区分され、臨床的に追加治療の必要性はないとされている。我々はTRLBC 法で陰性/ITC と微小/肉眼転移を区別するための所見を明らかにすることを目的とした後方視的検討を別途実施した。以下にその方法と結果を記述する。

-----  
(方法): SLN の術中転移診断が行われた婦人科癌214 例から得られた465 枚の細胞診スライドを再検討した。標本中に異形細胞が認められた36 枚において、cluster (3 個以上の腫瘍細胞集団)とsingle cell (単一の腫瘍細胞もしくは2 個の腫瘍細胞集団)の数をカウントした。SLN は短軸に沿って2mm 厚で連続切片を作成した。全ての切片はCytoRich Red®(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA)でリンスされ、回収液を細胞診検体として用いた。切り出された切片はすべてホルマリンで固定された後、組織学的永久標本としての検討を受け、陰性、ITC、微小転移、肉眼転移のいずれかに診断された。cluster あるいはsingle cell の数によって陰性/ITC と微小/肉眼転移を区別できるかを検証するためにROC 曲線を作成した。

(結果): 21 枚 (4.3%)が真陽性、15 枚 (3.1%)が偽陽性で454 枚は真陰性であった。偽陰性はなかった。陰性/ITC と微小/肉眼転移を区別するための指標としてcluster 数はsingle cell数よりも有用であった (area under the ROC curve: 0.86 vs. 0.67,  $P = 0.032$ ). 両者を区別するためのcluster 数のcut-off 値は5 個であった。

(結論): TRLBC 法で陰性/ITC と微小/肉眼転移を区別することはcluster 数をカウントすることで可能となり得る。  
-----

この結果を得てのちはTRLBC 標本中に異型細胞を認めても、即座に転移陽性とするこ  
はせず、cluster 数をカウントしてから判断するようにしたこの方針に変更後、TRLBC 標  
本中に異型細胞を認めるものの術中診断は陰性としたものが2例あった。この2例はい  
ずれも永久標本ではITC レベルの異型細胞も確認されなかったため、最終診断はリンパ節  
転移陰性とされた。

【研究終了および結果の見込み】

第2 相試験のサンプルサイズ180 例に対して既に133 例の治療が終了しているため、残り  
57 例のリクルートが必要である。これは当院の症例数規模で1 年以内に到達可能な数字  
である。Primary endpoint は中間解析結果で述べた通り、期待値に近い結果が出る可  
能性は高い。Secondary endpoint であるリンパ節転移診断力に関してもこれまでのところ  
系統的リンパ節郭清のそれとほぼ同等と考えられ、総合的にSNNS の有用性を支持する結  
果となる公算が強いと考えている。

1. Todo Y, Okamoto K, Hayashi M, Minobe S, Nomura E, Hareyama H, Takeda M, Ebina Y, Watari H, Sakuragi N. 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* 2007; 104: 623-8.
2. Todo Y, Choi HJ, Kang S, Kim JW MD, Nam JH, Watari H, Tamakoshi, A, Sakuragi N. Clinical significance of tumor volume in endometrial cancer: A Japan-Korea cooperative study. *Gynecol Oncol* 2013; 131; 294-8
3. Todo Y, Okamoto K, Hayashi M, Minobe S, Nomura E, Hareyama H, Takeda M, Ebina Y, Watari H, Sakuragi N. 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*. 2007; 104: 623-8.
4. Todo Y, Okamoto K, Takeshita S, Sudo S, Kato H. A patient group at negligible risk of para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 155-9. \_\_

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Chisa Shimada, Yukiharu Todo, Hiroyuki Yamazaki, Sho Takeshita, Kazuhira Okamoto, Shinichiro Minobe, Katsushige Yamashiro, Hidenori Kato	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 A feasibility study of sentinel lymph node mapping by cervical injection of a tracer in Japanese women with early stage endometrial cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 藤堂幸治	4. 巻 71
2. 論文標題 子宮体がん：傍大動脈リンパ節郭清の意義と省略の可能性	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床婦人科産科	6. 最初と最後の頁 322-327
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Todo Y, Yamazaki H, Takeshita S, Ohba Y, Sudo S, Minobe S, Okamoto K, Kato H.	4. 巻 139
2. 論文標題 Close relationship between removal of circumflex iliac nodes to distal external iliac nodes and postoperative lower-extremity lymphedema in uterine corpus malignant tumors	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 160-164
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ygyno.2015.07.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Todo Y, Okamoto K, Takeshita S, Sudo S, Kato H.	4. 巻 141
2. 論文標題 A patient group at negligible risk of para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 155-159
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ygyno.2016.01.024.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 嶋田知紗、藤堂幸治
2. 発表標題 子宮体癌における腹腔鏡下センチネルマッピングおよびナビゲーション手術
3. 学会等名 第58回日本産科婦人科内視鏡学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎博之、藤堂幸治
2. 発表標題 子宮体癌センチネル節生検の術中迅速診断におけるTissue rinse liquid-based cytologyの有用性
3. 学会等名 第57回日本臨床細胞学会秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chisa Shimada, Yukiharu Todo
2. 発表標題 A feasibility study of laparoscopic sentinel lymph node mapping by cervical tracer injection in endometrial cancer.
3. 学会等名 ESGO 2018 (European Society of Gynaecological Oncology) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎博之、藤堂幸治
2. 発表標題 子宮体癌におけるセンチネルリンパ節の術中迅速診断に基づくナビゲーション手術の前方視的研究
3. 学会等名 第58回北海道癌化学療法談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎博之、藤堂幸治
2. 発表標題 子宮体癌におけるセンチネルリンパ節の術中迅速診断に基づくナビゲーション手術の前方視的研究
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松宮寛子、藤堂幸治
2. 発表標題 子宮体癌センチネル節生検の術中迅速診断におけるTissue rinse liquid-based cytologyの有用性
3. 学会等名 第60回日本臨床細胞学会春季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松宮寛子、藤堂幸治
2. 発表標題 子宮体癌におけるセンチネルリンパ節の術中迅速診断に基づくナビゲーション手術の前方視的研究
3. 学会等名 第61回日本婦人科腫瘍学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤堂幸治
2. 発表標題 子宮体癌におけるセンチネルリンパ節の術中迅速診断に基づくナビゲーション手術の前方視的研究
3. 学会等名 第59回日本産科婦人科内視鏡学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukiharu Todo
2. 発表標題 Management of lymph nodes in endometrial cancer
3. 学会等名 The 5th biennial meeting of the Asian Society of Gynecologic Oncology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yukiharu Todo
2. 発表標題 A patient group at negligible risk of para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer
3. 学会等名 16th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yukiharu Todo
2. 発表標題 Relationship between removal of circumflex iliac nodes to the distal external iliac nodes and postoperative lower-extremity lymphedema in uterine corpus malignant tumors
3. 学会等名 4th Biennial Meeting of the Asian Society of Gynecologic Oncology (国際学会)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	加藤 秀則  (Kato Hidenori)  (60214392)	独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター(臨床研究部)・臨床研究部・副院長   (80126)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	櫻木 範明  (Sakuragi Noriaki)  (70153963)	北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・特任教授     (10101)	