

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）

（総合）研究報告書

がんの診療科 DB と Japanese National Cancer Database (JNCDB)の構築と運用に関する
研究

研究分担者 笠松 高弘 国立がん研究センター中央病院 婦人腫瘍科 科長

研究要旨：子宮頸癌の臓器癌登録に関して主として以下の3項目について報告した。子宮頸癌のFIGO国際臨床進行期分類が2008年に改訂され、IIA期亜分類について4cmを境とする腫瘍径の概念が加味された。その妥当性評価のため手術例において臨床病理学的観察研究を行ったが、病理学的腫瘍径(4cm)は強い予後因子ではなかった。日本産科婦人科学会の子宮頸癌登録の1983年から2011年までの動向について検討した。20年間で、0期患者、腺癌、IIB期の治療に占める放射線治療、のそれぞれの割合が増加したことが主たる変化であった。FIGO進行期分類(2008)には腫瘍径の概念が導入され、IB期はIB1期(≤4cm)とIB2期(4cm<)に分類されている。さらに2cmで細分類すると有用ではないかと考え、観察研究により検討した。2cm以下群は、2cm超群より予後が有意に良好で、病理学的予後不良因子であるリンパ節転移割合、子宮傍組織浸潤割合も有意に低率であったので、今後新たな細分類として採用するべきと考えた。

A. 研究目的

子宮頸癌の臓器癌登録に関して、1)新FIGO分類(2008)で改訂されたIIA期亜分類(IIA1期・IIA2期)の妥当性を検討した。2)日本における子宮頸癌治療患者の動向を検討した。3)子宮頸癌IB1期をさらに細分類することの意義を検討した。

B. 研究方法

- 1) IIA期亜分類の検討：単施設(国立がん研究センター中央病院)における診療録を用いた観察研究を行った。
- 2) 子宮頸癌登録の動向：日本産科婦人科学会の登録結果を用いた。
- 3) IB1期における腫瘍径2cm以下群の検討：上記1)に同じ。
(倫理面への配慮)：厚生労働省疫学倫理指針を遵守した。

C. 研究結果

- 1) IIA期亜分類の検討：広汎子宮全摘術を行ったpT2a期146例を対象とした。pT2a1期は93例、pT2a2期は53例であった。病理学的腫瘍径(pT2a1:≤40mm、pT2a2:40mm<)については、5年全生存割合(OS)と3年無再発生存割合(RFS)はそれぞれ、97.8%と84.8%(log rank, P=0.235)、96.8%と84.9%(log rank, P=0.058)と差がなかった。Coxモデル

ルを用いて、腫瘍径、筋層浸潤比 (<1/3、1/3-2/3、2/3<)、脈管侵襲 (none, few, several, many)、骨盤リンパ節転移個数 (0、1-4、5<)、組織型 (扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、腺癌)、卵巣転移 (無、有)、腔切除断端 (陽性、<5mm、5mm≤) の病理学的因子を変数として多変量解析を行った結果、OS (95%CI: 7.24-208.40)、RFS (95%CI: 3.43-45.17) とともにリンパ節転移個数 5 個以上のみが独立した予後因子であった。

2) 子宮頸癌登録の動向：1983 年と 2011 年で比較した結果、0 期の割合の増加(26%から 58%)、腺癌の割合の増加(6%から 19%)、IIB 期における放射線治療例の増加(36%から 56%)、が主たる特徴であった。

3) 子宮頸癌 IB1 期における腫瘍径 2cm 以下群の検討：対象は IB1 期の広汎子宮全摘術施行患者 461 例であり、病理学的腫瘍径は≤20mm;148 例、21-40mm;226 例、40mm<; 87 例、計 461 例であった。5 年 OS は、それぞれ 97%、90%、70%、で 2cm 以下群の予後は有意に良好であった(P<0.001)。5 年 RFS はそれぞれ 95%、88%、66%で、同様に 2cm 以下群の予後は有意に良好であった(P<0.001)。病理学的子宮傍組織浸潤割合はそれぞれ、2%13%、29%であり、リンパ節転移割合はそれぞれ 9%、24%、47%、で、2cm 以下群では有意に少なかった(P<0.001)。

D. 考察

1) IIA 期亜分類の検討：手術においては腫瘍径 (4cm) は強い予後因子とはなっていないと推定される。手術の完全切除率が高いことが推測されるが、本研究では放射線治療例は分析していない。日本産婦人科学会の頸癌臓器癌登録は放射線治療例も含んでいるが、2012 年度より子宮頸癌取扱い規約 (第 3 版) に FIGO 臨床進行期(2008)が採用され、治療前の CT/MRI による腫瘍径の評価も合わせて登録することになったので、ある程度の分析が行える可能性がある。

2) 子宮頸癌登録の動向：0 期患者の増加は検診者数の増加または医療機関受診者の増加が要因かもしれない。検診者の増加を示す報告はないので、容易に医療機関を受診する患者が増加している可能性もある。腺癌の増加の理由は不明である。国によっては減少を示す統計もある。従来、欧米に比し、我が国においては IIB 期の治療に手術療法を用いることが多いこと指摘されていたが、2011 年度ではその割合が逆転していた。ガイドライン等で標準治療として両者が併記されるようになったことも原因の一つかもしれない。こういった動向を把握することは本疾患の治療において重要であり、日本産科婦人科学会の臓器癌登録と放射線治療の臓器癌登録が統合され、より詳細な分析が可能となるべきである。

3) IB1 期における腫瘍径 2cm 以下群の検討：1994 年より FIGO 国際臨床進行期分類の IB 期は 4cm を区分として IB1 期と IB 期 2 期に細分類され、登録が開始された。同様に 2008 年の改定では、II 期を IIA1 期と IIA2 期に細分類した。一方、IB 期及び IIA 期の標準術式

は依然として広汎子宮全摘術が採用されている。本術式は、局所の根治性を確保するため、子宮傍組織を広汎に切除することが特徴であるが、そのため術後障害として特有の神経因性排尿障害が必発し長期間患者の QOL が低下することが問題である。本研究から腫瘍径 2cm 以下群は予後が良好で、予後不良因子である子宮傍組織浸潤割合も極めて低いことがわかった。そこで、進行期分類にさらに 2cm 以下群の細分類を設けて臓器癌登録の集積を行えば、得られた結果から、縮小手術の可能性を検討することなど、有用な結果が得られる可能性は高いと考える。

E. 結論

- 1)手術（広汎子宮全摘）例では腫瘍径（4cm）は強い予後因子ではない。
- 2) 子宮頸癌治療患者の動向において、20 年間で、0 期患者、腺癌、IIB 期の治療に占める放射線治療、のそれぞれの割合が増加した。
- 3) 子宮頸部癌 IB1 期において、今後、腫瘍径 2cm 以下群の細分類を設定し登録をすることは今後の治療法の検討に有用である。

F. 論文

1. Murakami N, Kasamatsu T, Sumi M, Yoshimura R, Harada K, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Yoshio K, Inaba K, Morota M, Ito Y, Itami J. Vaginal tolerance of CT based image-guided high-dose rate interstitial brachytherapy for gynecological malignancies. *Radat Oncol* 9:31, 2014.
2. Eto T, Saito T, Shimokawa M, Hatae M, Takeshima N, Kobayashi H, Kasamatsu T, Yoshikawa H, Kamura T, Konishi I. Status of treatment for the overall population of patients with stage IVb endometrial cancer, and evaluation of the role of preoperative chemotherapy: a retrospective multi-institutional study of 426 patients in Japan. *Gynecologic oncology* 131(3): 574-80,2013.
3. Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, Saito T, Kuzuya K, Nakanishi T, Yasugi T, Yaegashi N, Yokota H, Kodama S, Mizunoe T, Hiura M, Kasamatsu T, Shibata T, Kamura T, Japan Clinical Oncology G. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *British journal of cancer* 108(10): 1957-63, 2013.
4. Matsubara A, Sekine S, Ogawa R, Yoshida M, Kasamatsu T, Tsuda H, Kanai Y. Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia Is a Neoplastic Entity With Frequent Activating GNAS Mutations. *The American journal of surgical pathology*, 2013 (in print).
5. Murakami N, Kasamatsu T, Morota M, Sumi M, Inaba K, Ito Y, Itami J. Radiation therapy for stage IVA cervical cancer. *Anticancer research* 33(11): 4989-94, 2013.

6. Murakami N, Kasamatsu T, Sumi M, Yoshimura R, Takahashi K, Inaba K, Morota M, Mayahara H, Ito Y, Itami J. Radiation therapy for primary vaginal carcinoma. *Journal of radiation research* 54(5): 931-7, 2013.
7. Koga Y, Katayose S, Onda N, Kasamatsu T, Kato T, Ikeda S, Ishikawa M, Ishitani K, Hirai Y, Matsui H. Usefulness of Immuno-Magnetic Beads Conjugated with Anti-EpCAM Antibody for Detecting Endometrial Cancer Cells. *Journal of Cancer Therapy* 4:1273-82, 2013.
8. Togami S, Kasamatsu T, Sasajima Y, Onda T, Ishikawa M, Ikeda S, Kato T, Tsuda H. Serous adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of 12 cases and a review of the literature. *Gynecologic and obstetric investigation* 73(1): 26-31, 2012.
9. Togami S, Sasajima Y, Oi T, Ishikawa M, Onda T, Ikeda S, Kato T, Tsuda H, Kasamatsu T. Clinicopathological and prognostic impact of human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) and hormone receptor expression in uterine papillary serous carcinoma. *Cancer science* 103(5): 926-32, 2012.
10. Uehara T, Onda T, Togami S, Amano T, Tanikawa M, Sawada M, Ikeda S, Kato T, Kasamatsu T. Prognostic impact of the history of breast cancer and of hormone therapy in uterine carcinosarcoma. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 22(2): 280-5, 2012.
11. Eto T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Yokota H, Satoh T, Nogawa T, Yoshikawa H, Kamura T, Konishi I. Clinicopathological prognostic factors and the role of cytoreduction in surgical stage IVb endometrial cancer: a retrospective multi-institutional analysis of 248 patients in Japan. *Gynecologic oncology* 127(2): 338-44, 2012.
12. Kuroda Y, Murakami N, Morota M, Sekii S, Takahashi K, Inaba K, Mayahara H, Ito Y, Yoshimura R, Sumi M, Kagami Y, Katsumata N, Kasamatsu T, Itami J. Impact of concurrent chemotherapy on definitive radiotherapy for women with FIGO IIIb cervical cancer. *Journal of radiation research* 53(4): 588-93, 2012.
13. Ikeda S, Yoshimura K, Onda T, Kasamatsu T, Kato T, Ishikawa M, Sasajima Y, Tsuda H. Combination of squamous cell carcinoma-antigen, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9 predicts positive pelvic lymph nodes and parametrial involvement in early stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 38(10): 1260-5, 2012.
14. Uehara T, Onda T, Togami S, Amano T, Tanikawa M, Sawada M, Ikeda S, Kato T, Kasamatsu T. Safety and efficacy of a splenectomy during debulking surgery for Mullerian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011;32: 269-73.
15. Toita T, Ohno T, Kaneyasu Y, Kato T, Uno T, Hatano K, Norihisa Y, Kasamatsu T, Kodaira T, Yoshimura R, Ishikura S, Hiraoka M. A consensus-based guideline defining clinical target volume for primary disease in external beam radiotherapy for intact uterine cervical cancer.

Jpn J Clin Oncol 2011;41: 1119-26.

16. Togami S, Kato T, Oi T, Ishikawa M, Onda T, Ikeda S, Kasamatsu T. A rare case of recurrent ovarian cancer presenting as a round ligament metastasis. World J Surg Oncol 2011;9: 144.
17. Sawada M, Tochigi N, Sasajima Y, Hasegawa T, Kasamatsu T, Kitawaki J. Primary extraskeletal myxoid chondrosarcoma of the vulva. J Obstet Gynaecol Res 2011;37: 1706-10.
18. Koga Y, Yasunaga M, Kajikawa M, Shimizu E, Takamatsu R, Kataoka R, Murase Y, Sasajima Y, Kasamatsu T, Kato T, Onda T, Ikeda S, Ishikawa M, Ishitani K, Ohta H, Matsumura Y. Novel virtual cytological analysis for the detection of endometrial cancer cells using autoscan fluoromicroscopy. Cancer Sci 2011;102: 1068-75.

G. 知的所有権の獲得状況

無。