

pT1 卵巣明細胞腺癌における
不整巨核細胞の存在意義
および予後因子としての臨床的価値

東京慈恵会医科大学 産婦人科講座

松本直樹

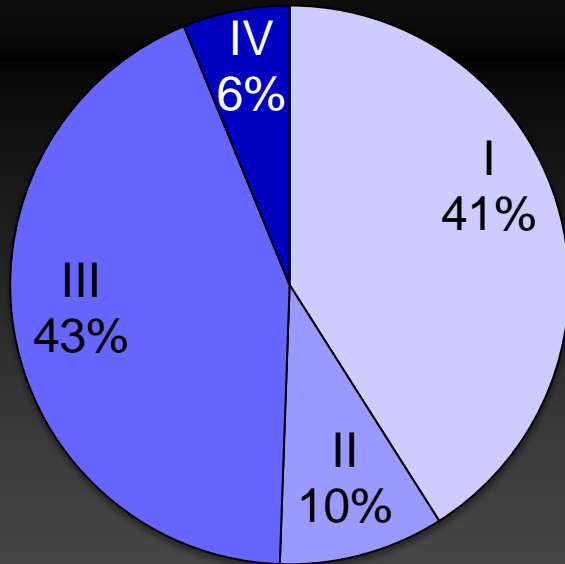
背景

卵巣明細胞腺癌の特徴

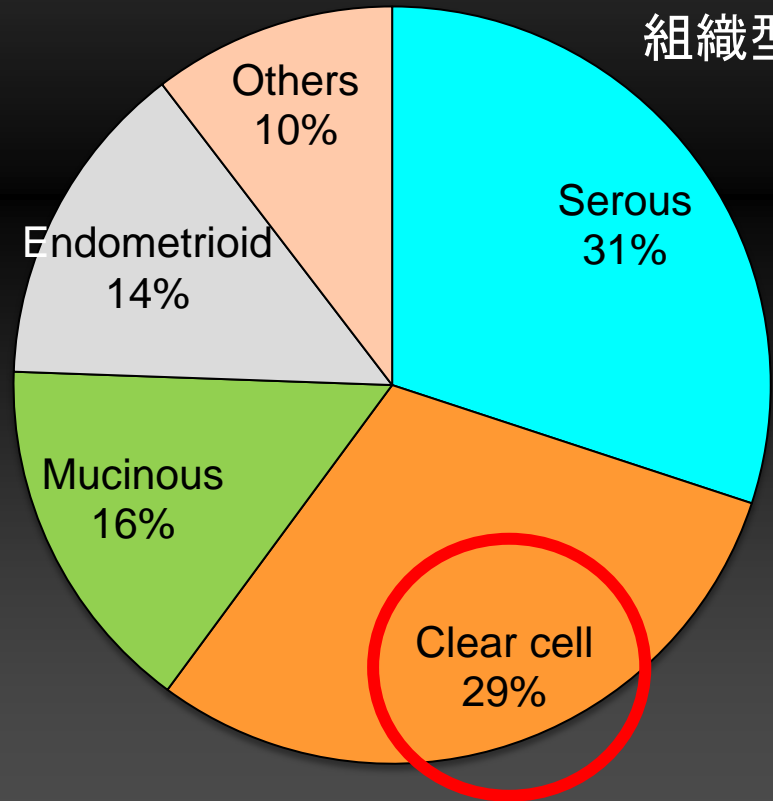
- 日本人・アジア人に多い
- 比較的若年
- 子宮内膜症に合併
- 初期症例が多い
- 化学療法に抵抗性である
- 予後が比較的不良
- 組織学的異型度分類(Grading system)と予後との関連が明らかになっていない

過去17年間の慈恵柏病院・産婦人科 上皮性卵巣癌 356例の集計

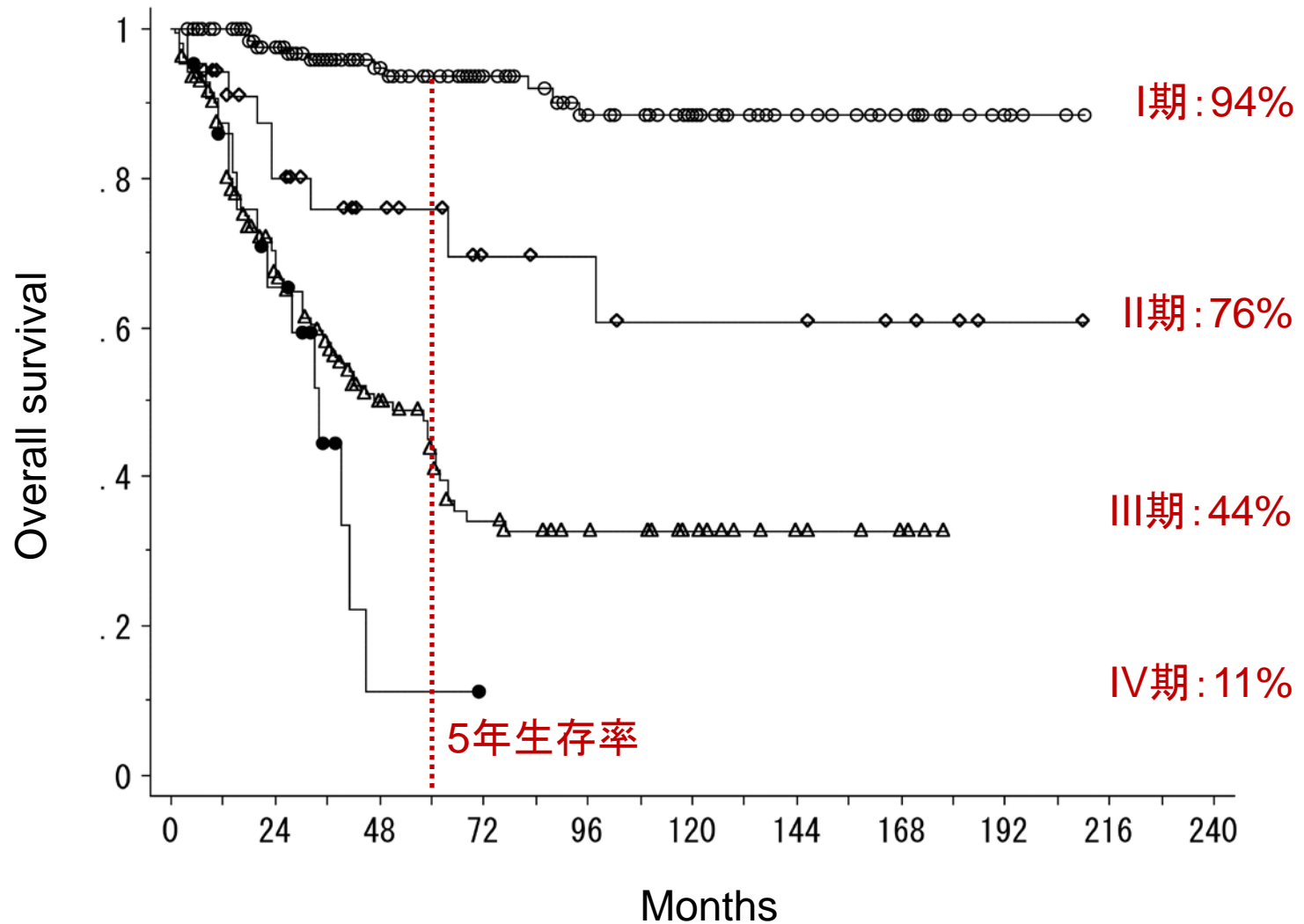
進行期



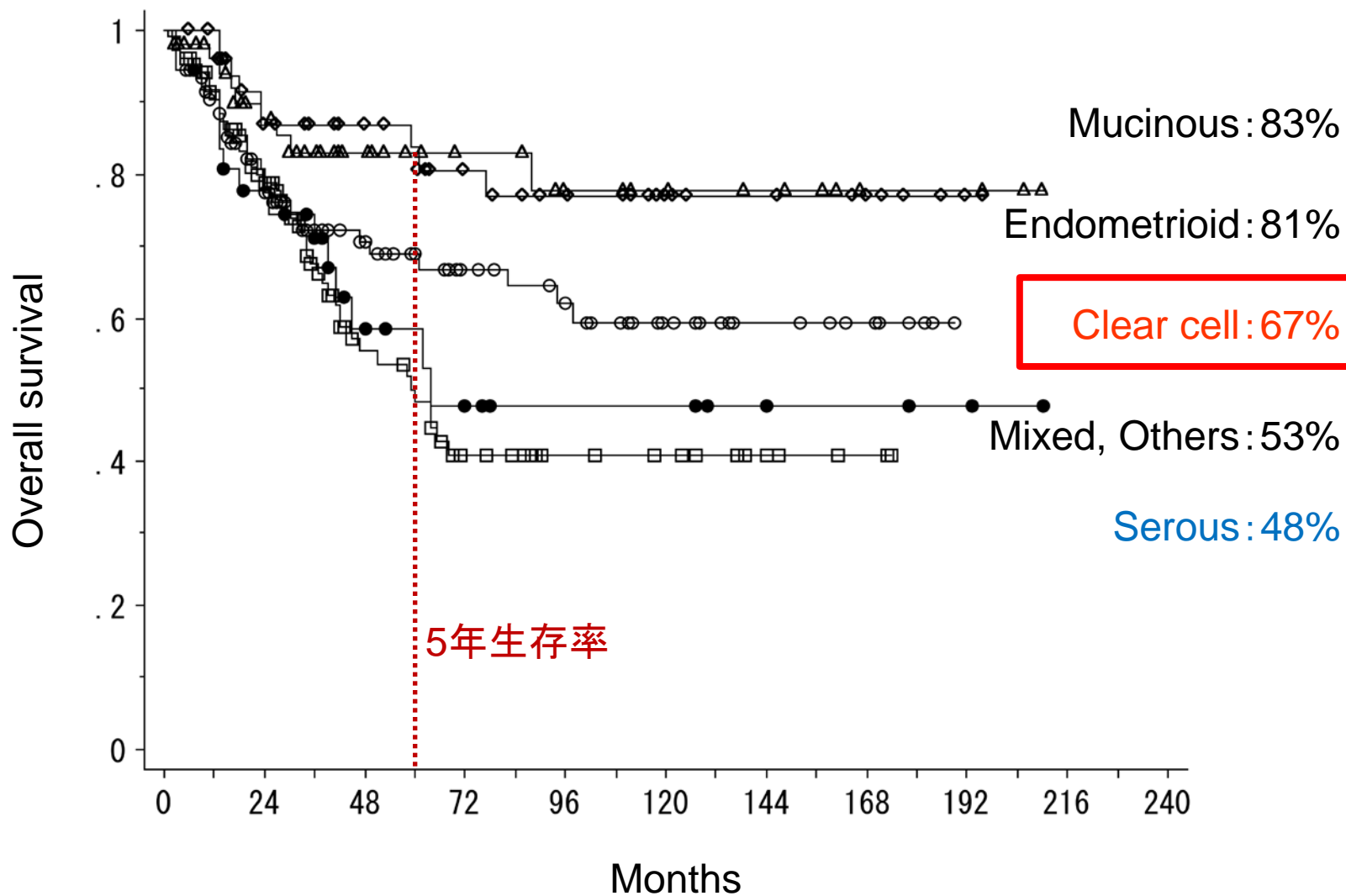
組織型



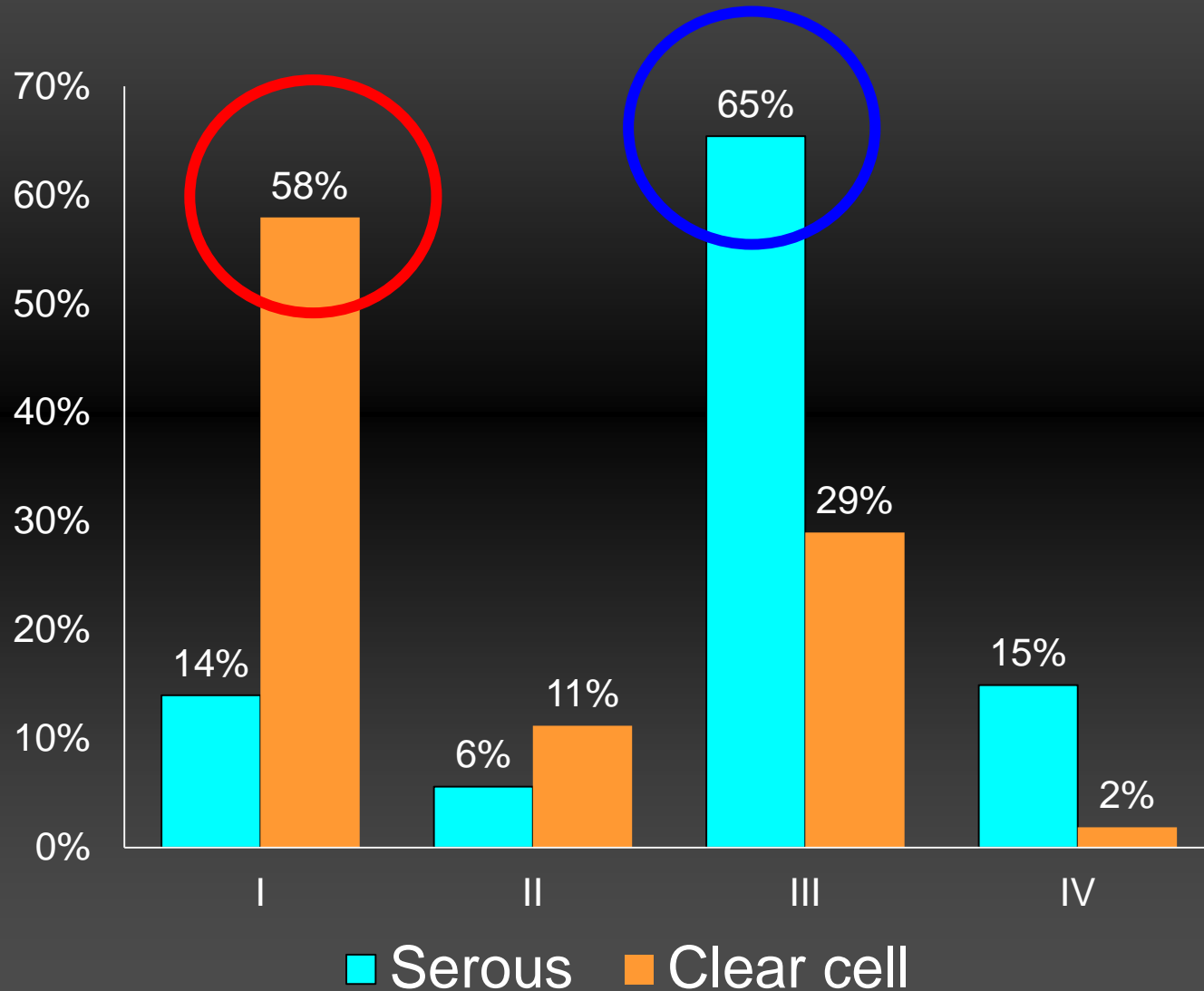
上皮性卵巢癌 進行期別の生存曲線



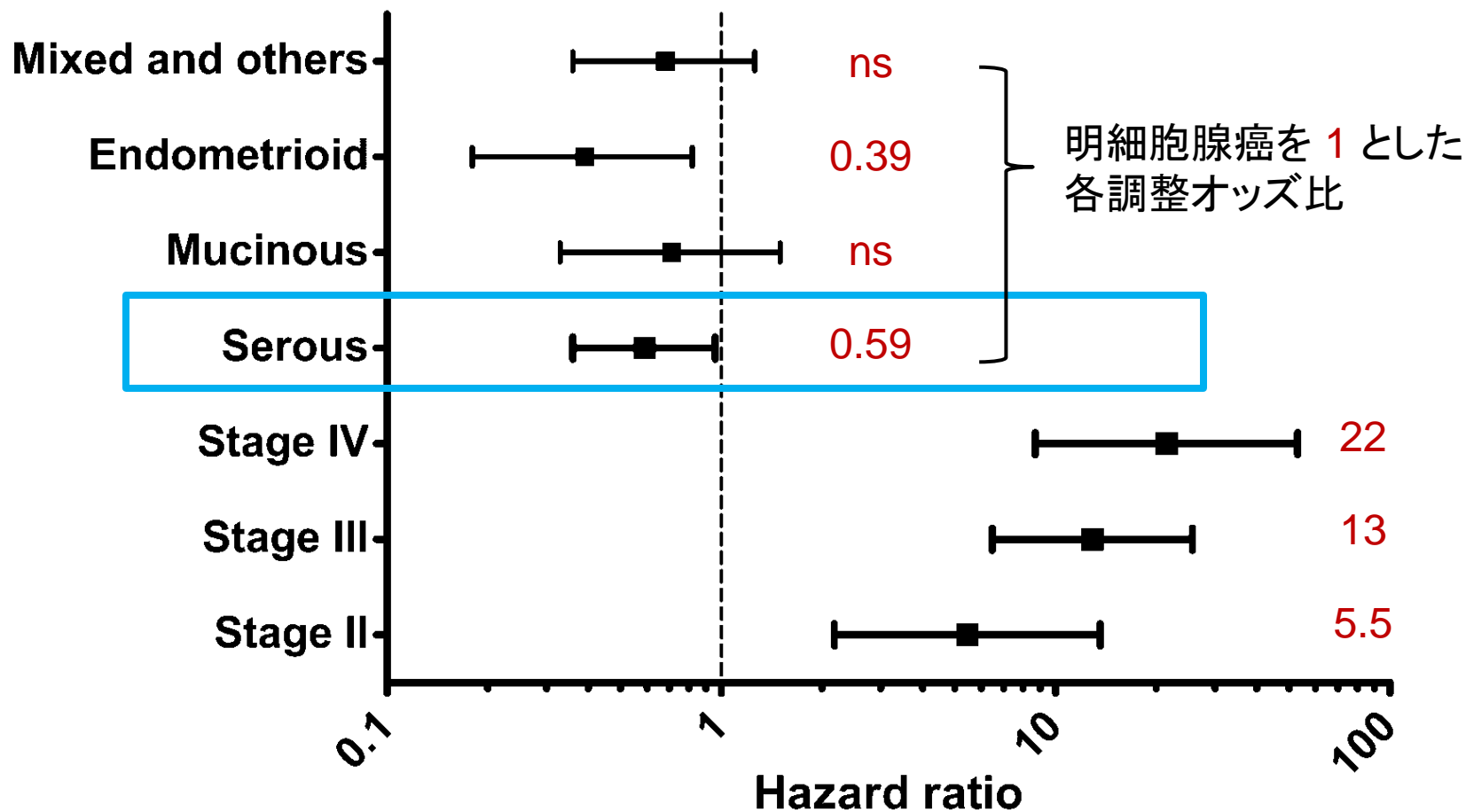
上皮性卵巢癌 組織型別の生存曲線



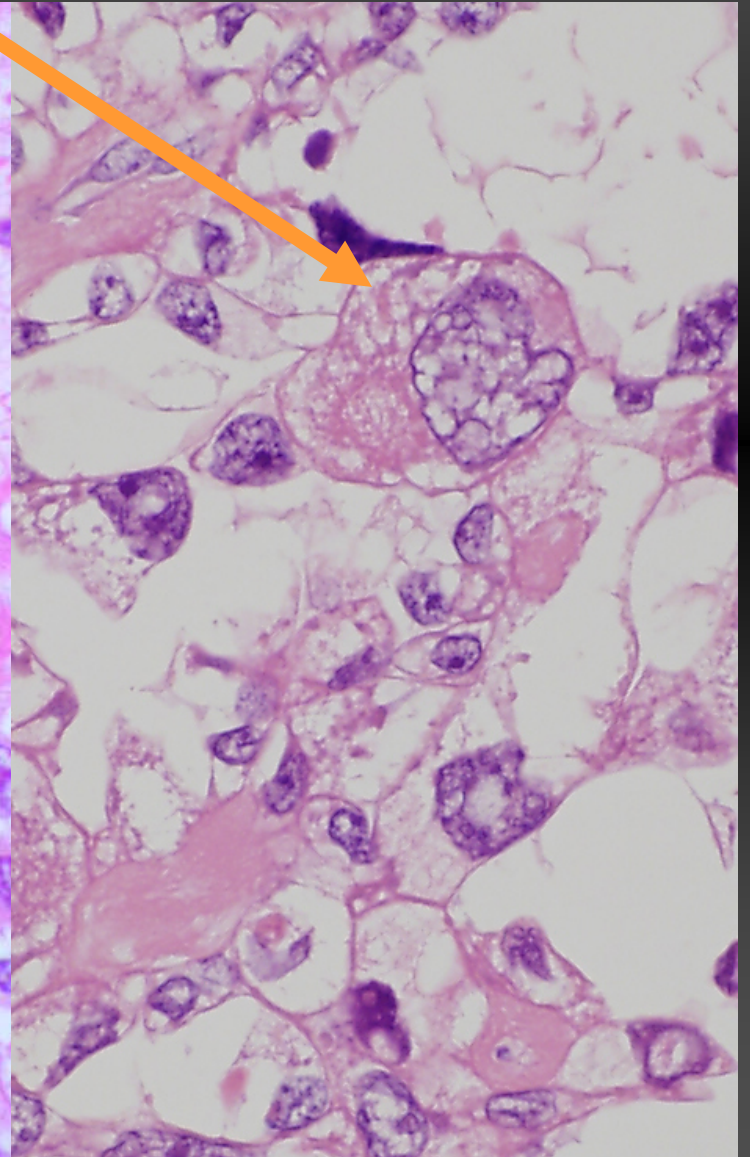
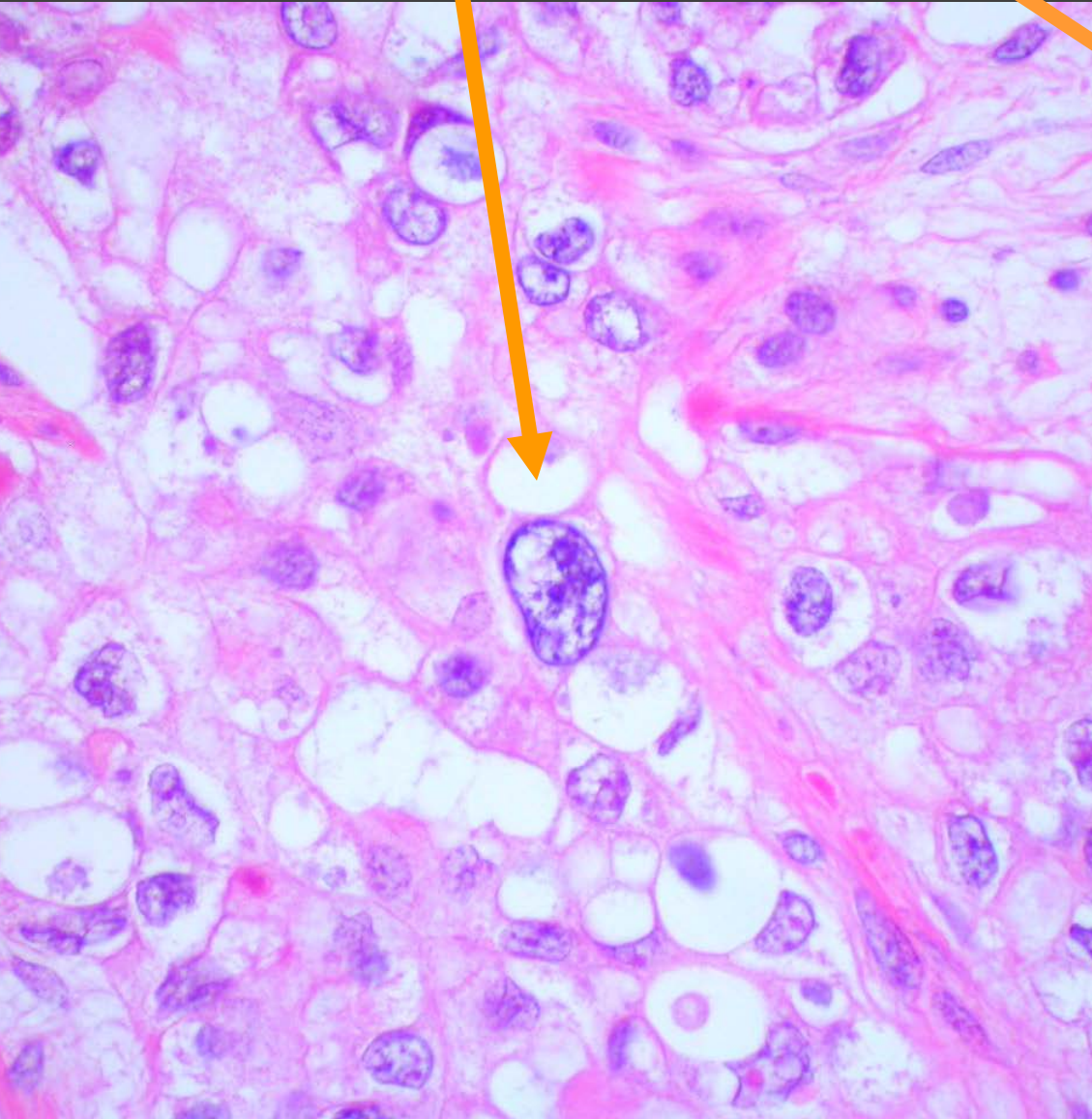
漿液性腺癌と明細胞腺癌の 進行期分布の違い



多変量解析 (Cox hazards model) による 組織型による生存率の差異



巨核の存在・核の不整形 と予後とに 関連？



Prognostic value of nuclear morphometry in patients with TNM stage T1 ovarian clear cell adenocarcinoma

Liu CQ, Sasaki H, et al. British Journal of Cancer, 1999

【対象】 pT1明細胞腺癌 40例

【方法】 腫瘍細胞核の形態をコンピュータ画像解析

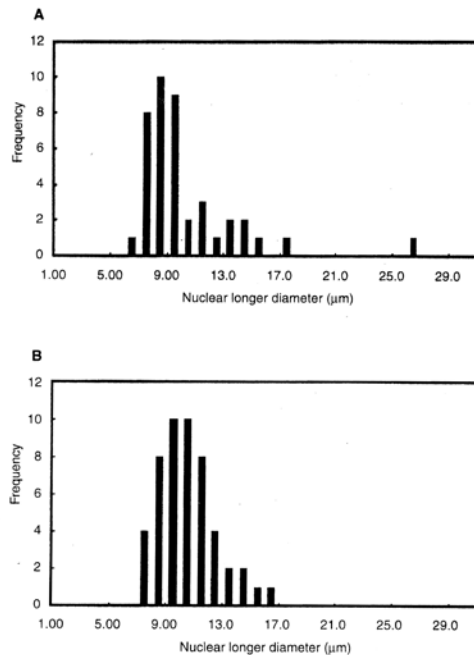


Figure 1 (A) Distribution of nuclear longer diameter from one patient with OCCA who died 862 days after primary surgery. (B) Distribution of nuclear longer diameter from one patient with OCCA who showed no evidence of recurrence 2124 days after the primary surgery

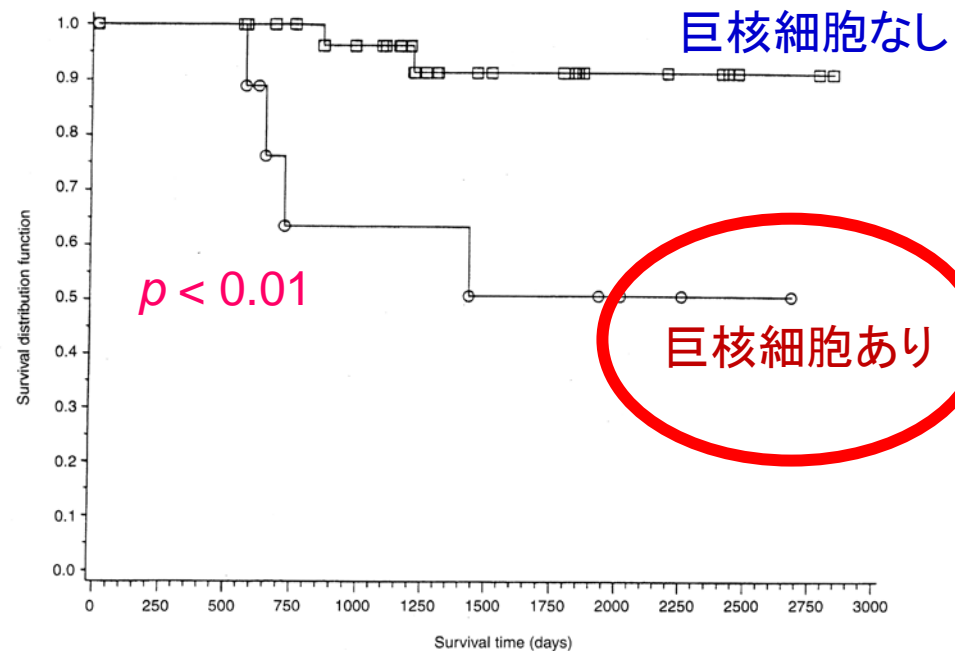
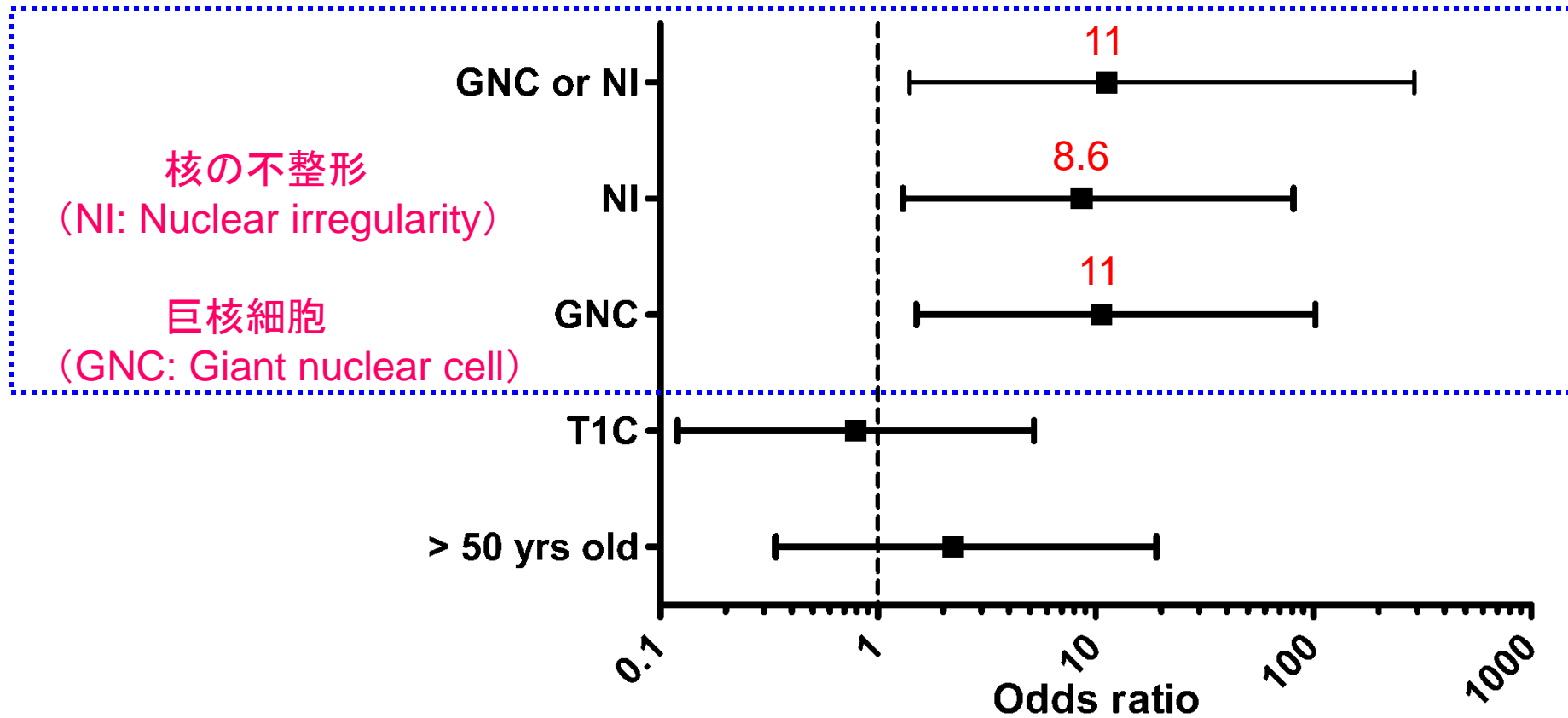


Figure 2 Survival of patients with or without GNC (giant nuclear cell) groups: \square no giant nuclear cell; \circ presence of one or more giant nuclear cell

Prognostic value of nuclear morphometry in patients with TNM stage T1 ovarian clear cell adenocarcinoma

Liu CQ, Sasaki H, et al. British Journal of Cancer, 1999.



単変量解析による各因子とアウトカム(癌死)との関連

<今回の研究テーマ>

pT1 卵巣明細胞腺癌における 不整巨核細胞の存在 および予後因子としての臨床的価値

Clinical and prognostic value of the presence of
irregular giant nuclear cells
in pT1 ovarian clear cell carcinoma

Pathology & Oncology Research (published online: 28 Jan 2011)

方法

研究デザイン： 後方視的コホート研究

対象： 14年間（1995～2008年）に慈恵医大柏病院で初回手術を受けた
pure ovarian clear cell carcinoma, pT1 症例（n = 87）

検体： HE染色組織標本およびPapanicolaou染色細胞診標本

注目した因子： **不整巨核細胞**の存在確認による判定

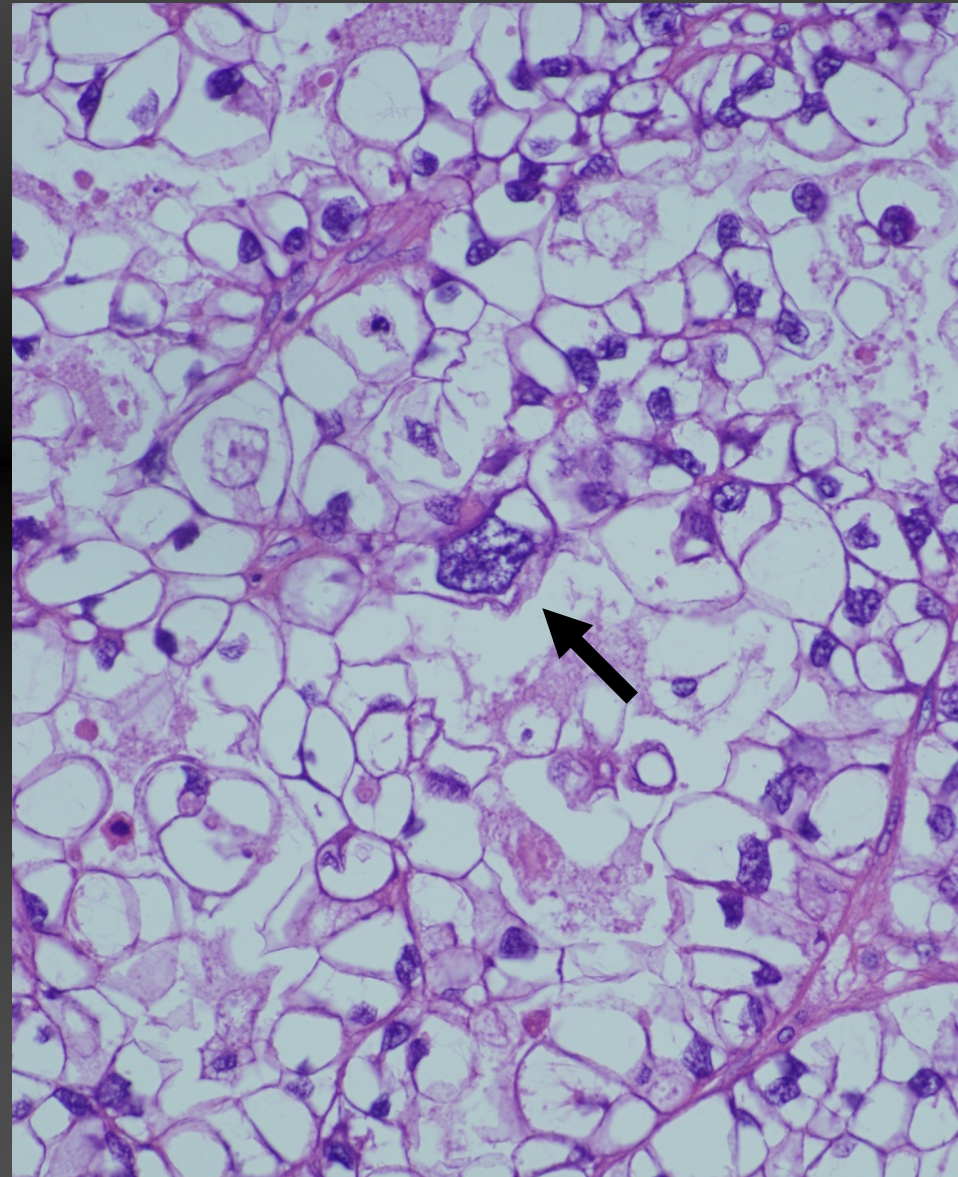
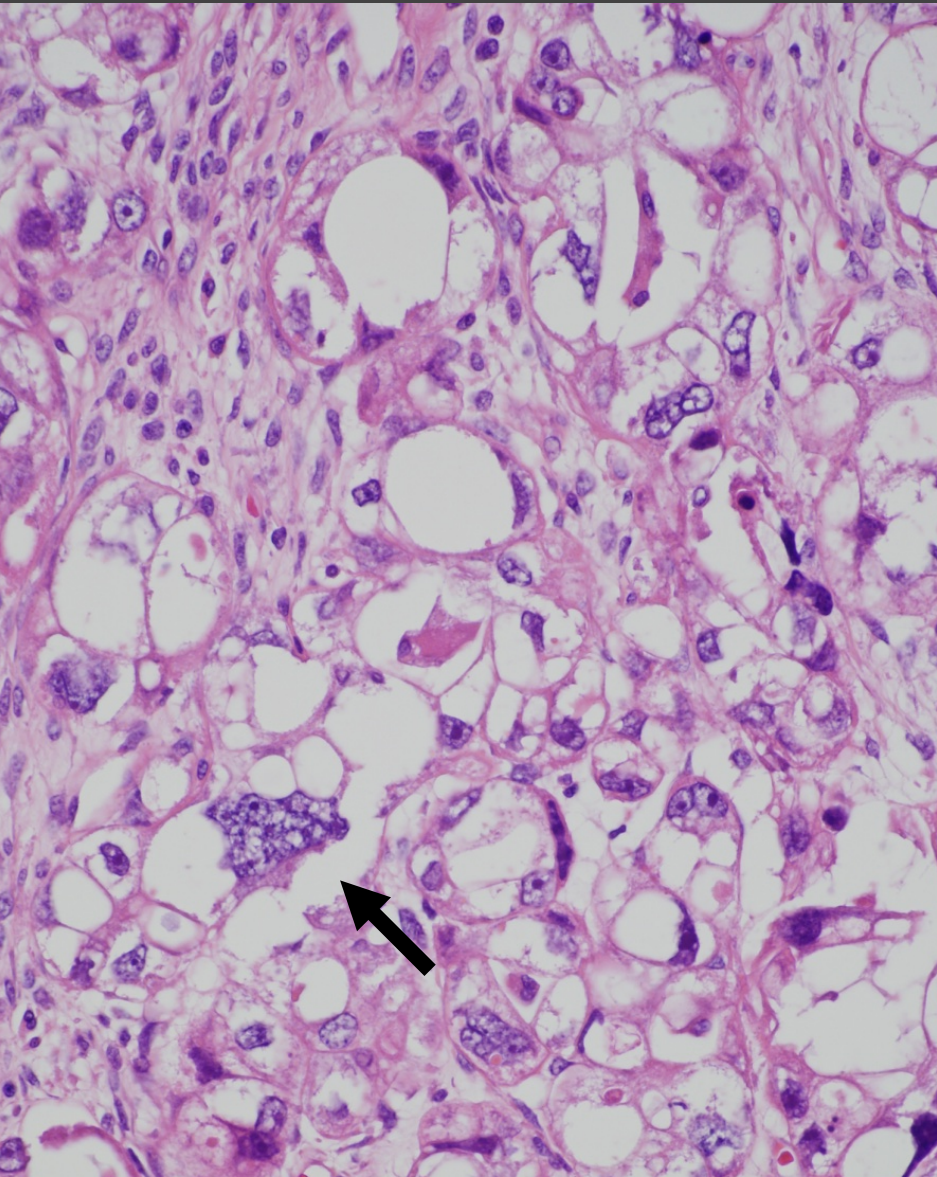
判定方法： **検鏡による判定**。巨核（中央値の2倍以上の核をもつ細胞）を認め、
かつその10%以上に不整形を認める場合を不整巨核細胞陽性と判定。

アウトカム： 再発（無病生存期間）および死亡（総生存期間）

解析方法： 単変量（Kaplan-Meier法等）および多変量解析（Coxハザードモデル）

盲検化： 検鏡時に臨床情報を参照しない

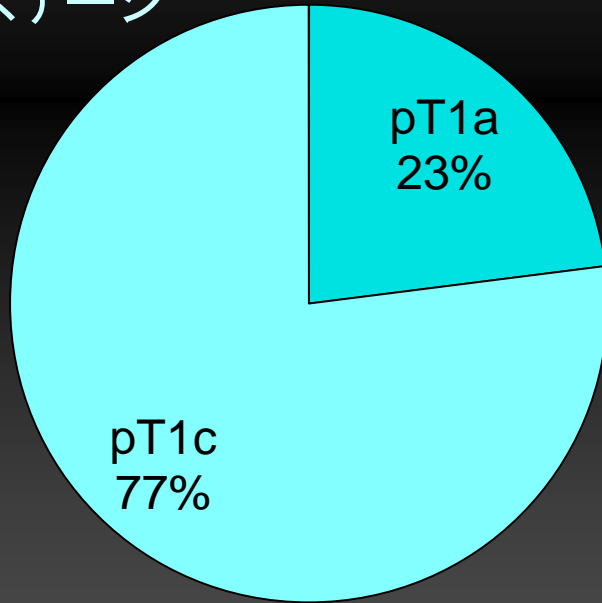
不整巨核細胞



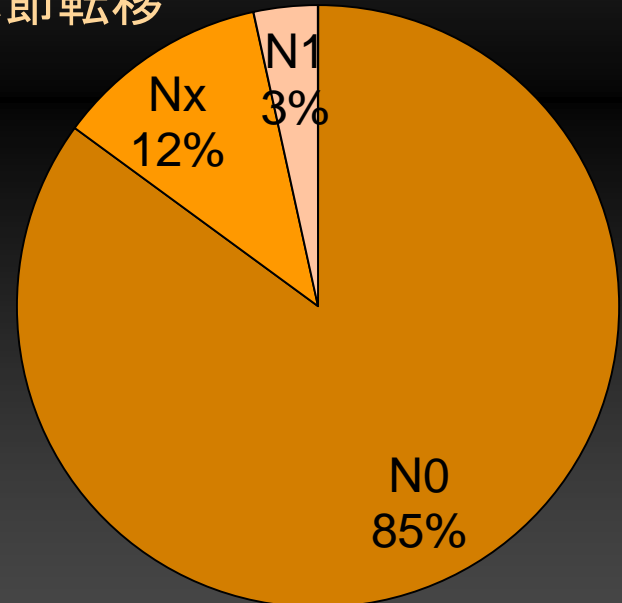
結果

明細胞腺癌 pT1

サブステージ



リンパ節転移



明細胞腺癌 pT1

妊孕性温存手術

FSS

7%

基本術式

Standard
93%

No sampling
12%

Biopsy
9%

Pelvic +
Paraaortic
22%

Pelvic
57%

リンパ節郭清

術後化学療法

CPT11+
Cisplatin
1%

Unknown
1%

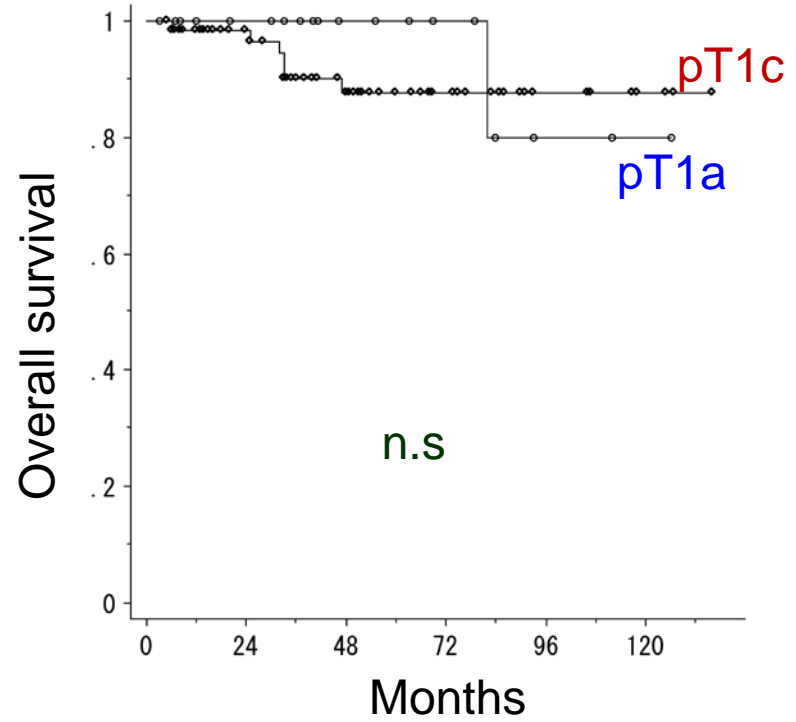
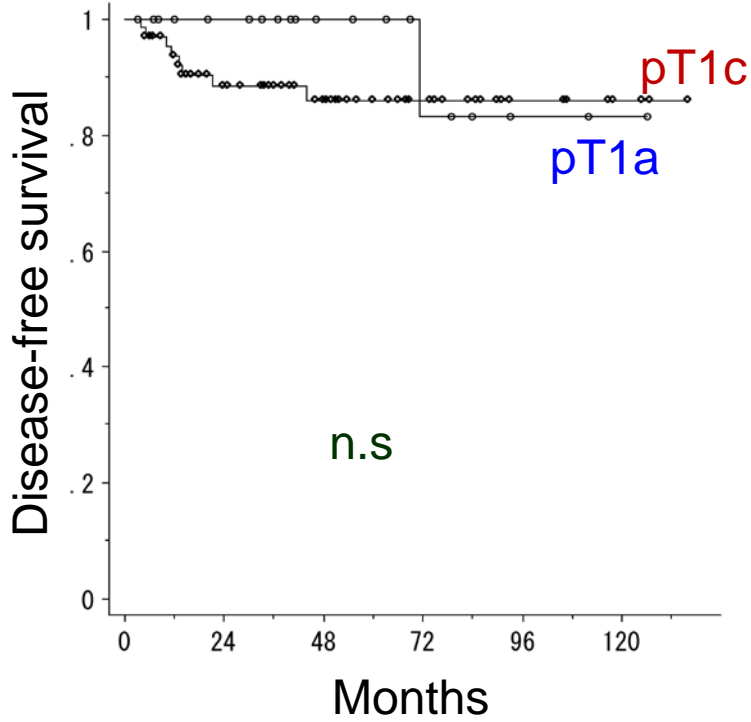
None
7%

Cisplatin-
based
14%

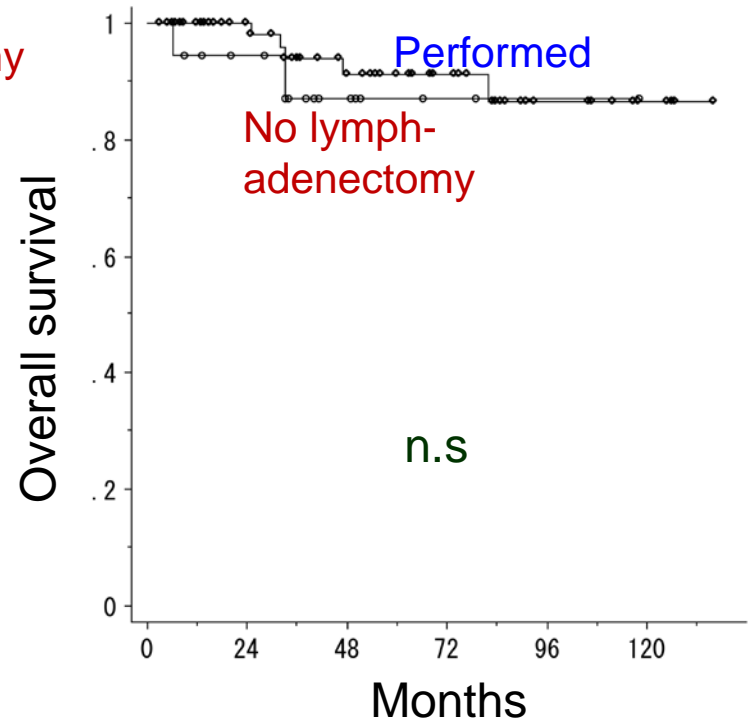
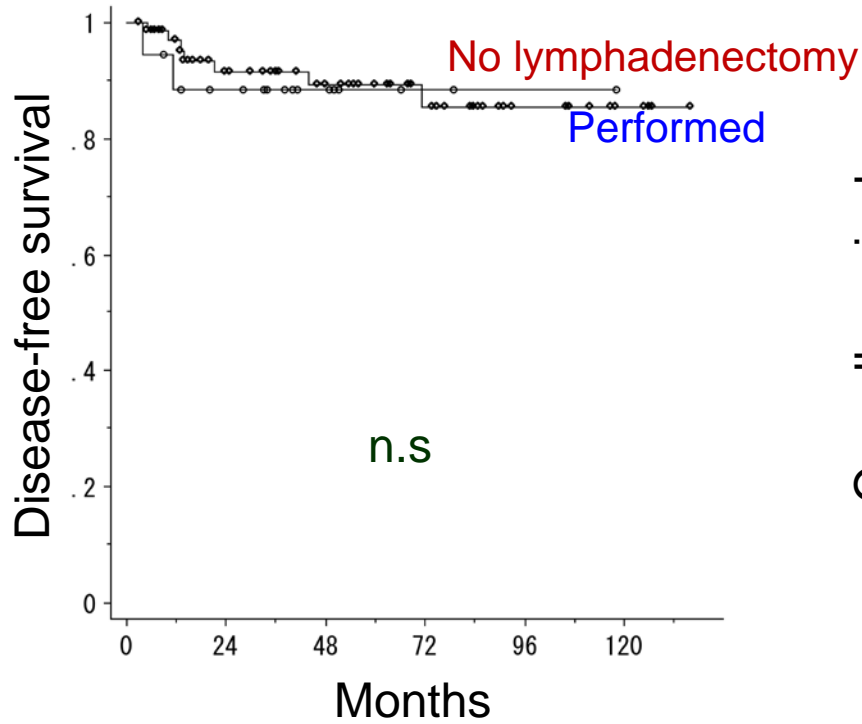
Docetaxel+
Carboplatin
21%

Paclitaxel +
Carboplatin
56%

サブステージ

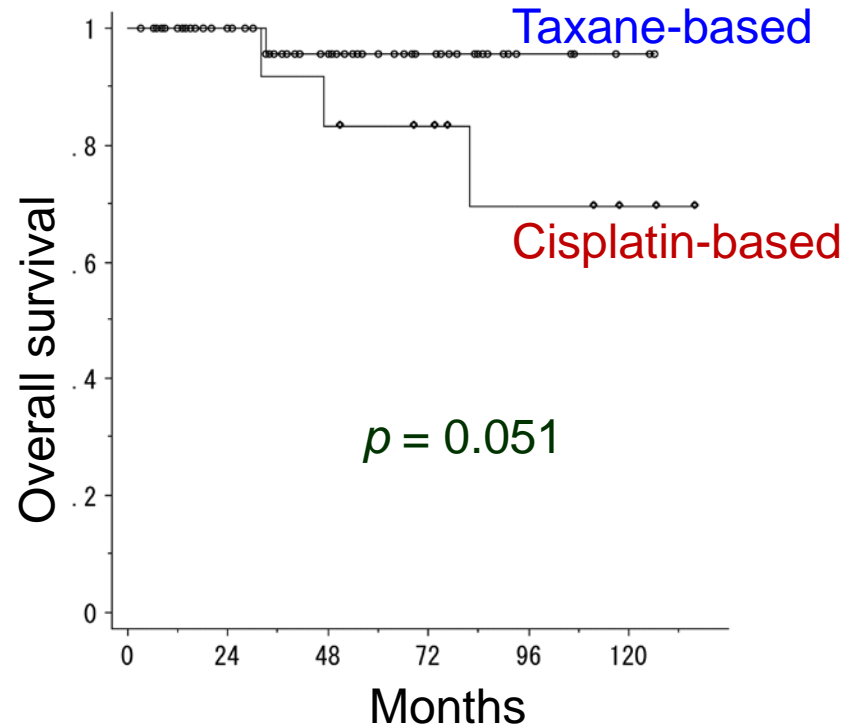
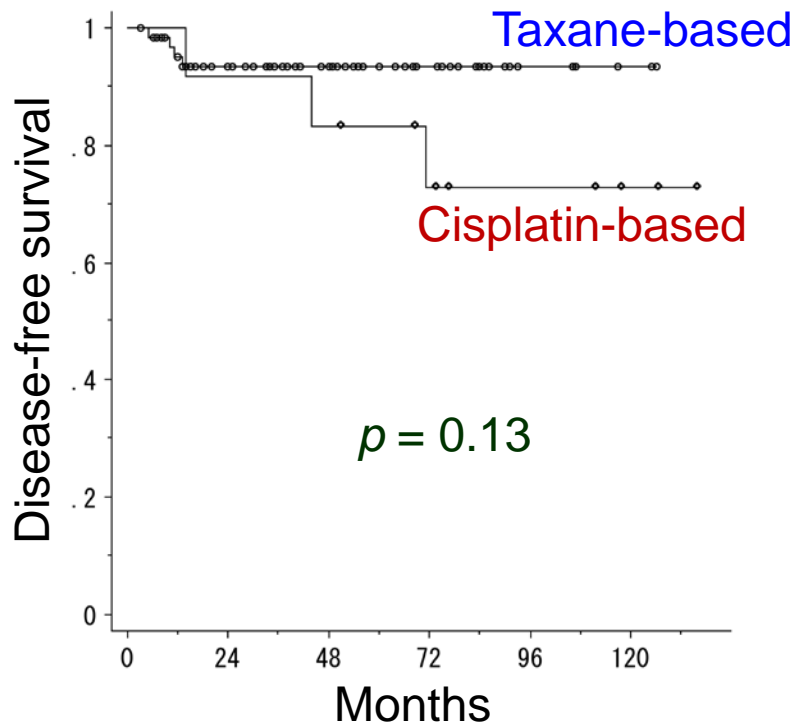


後腹膜リンパ節郭清

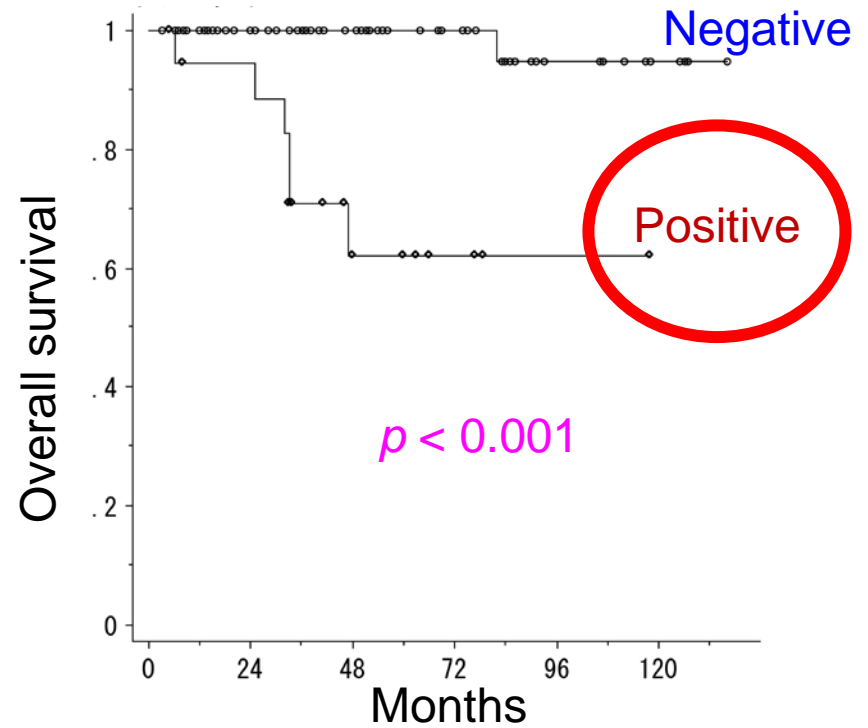
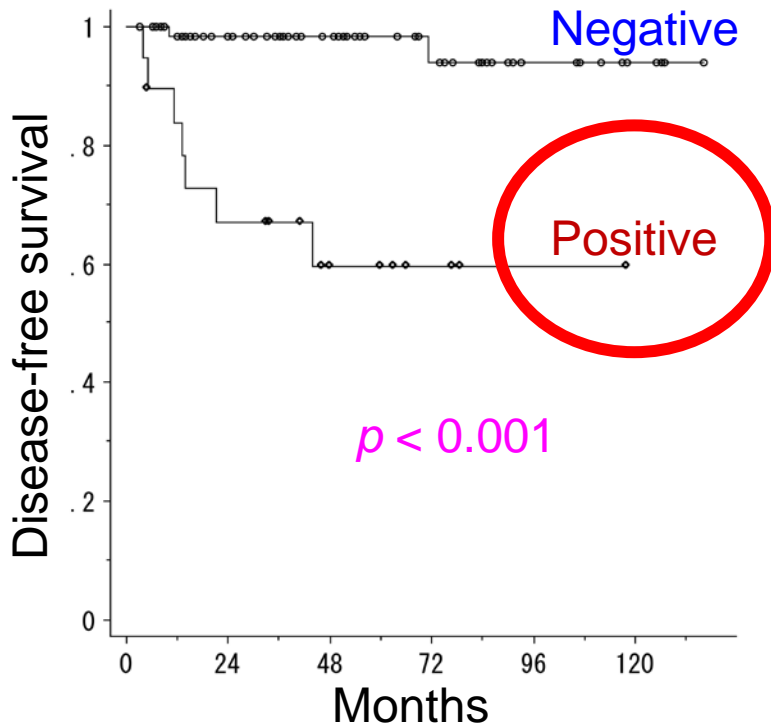


術後化学療法

(タキサンベース VS シスプラチンベース)

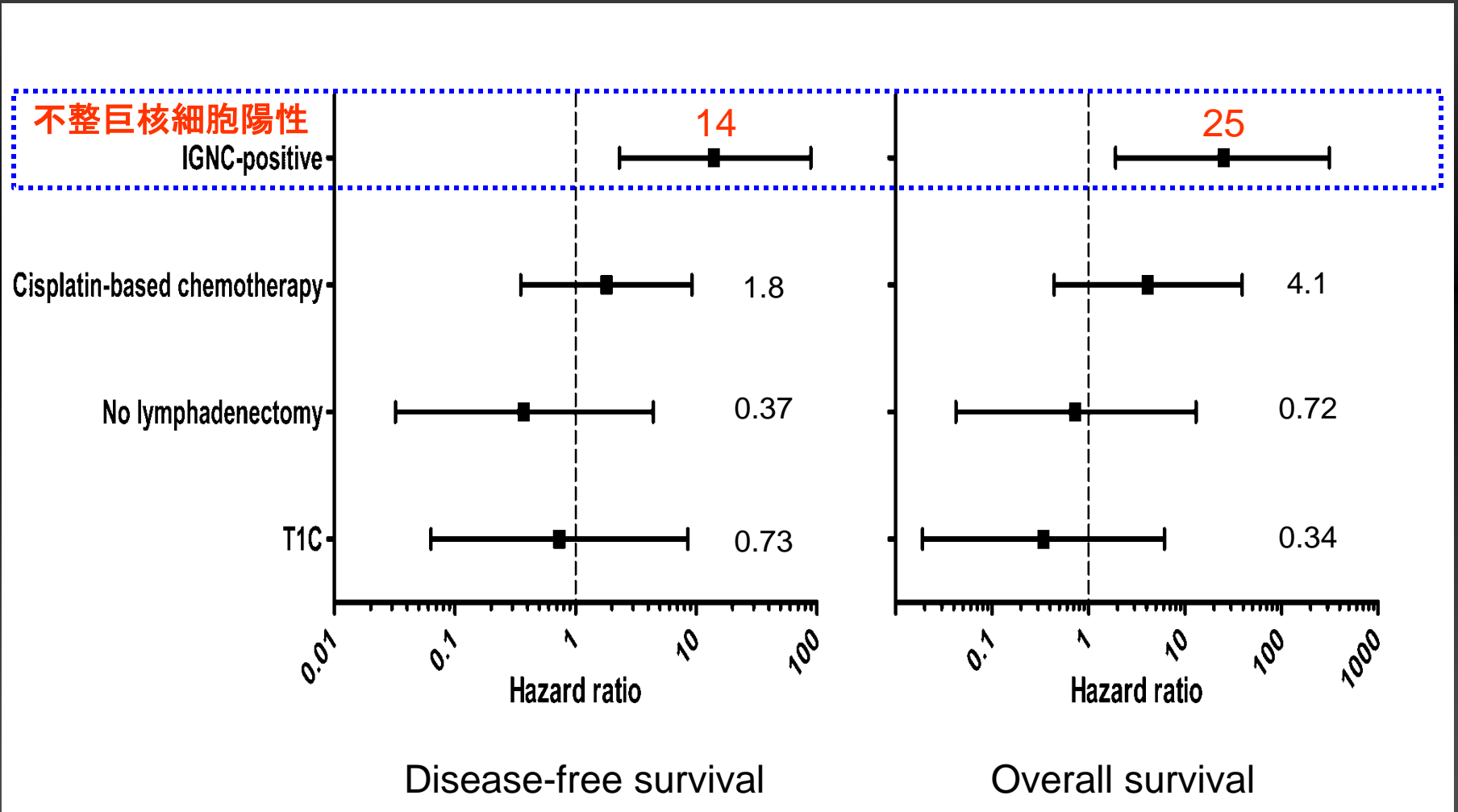


不整巨核細胞



明細胞腺癌 pT1

多変量解析 (Cox hazards model) による リスク因子の同定



不整巨核細胞 (IGNC) によるリンパ節転移の予測

Lymph node involvement

		N1	N0	Total
IGNC	Positive	2	10	12
	Negative	1	56	57
Total		3	66	69

$p = 0.08$

Sensitivity (感度)	67%
Specificity (特異度)	85%
Positive predictive value (陽性的中度)	17%
Negative predictive value (陰性的中度)	98%
Likelihood ratio (尤度比)	4.4

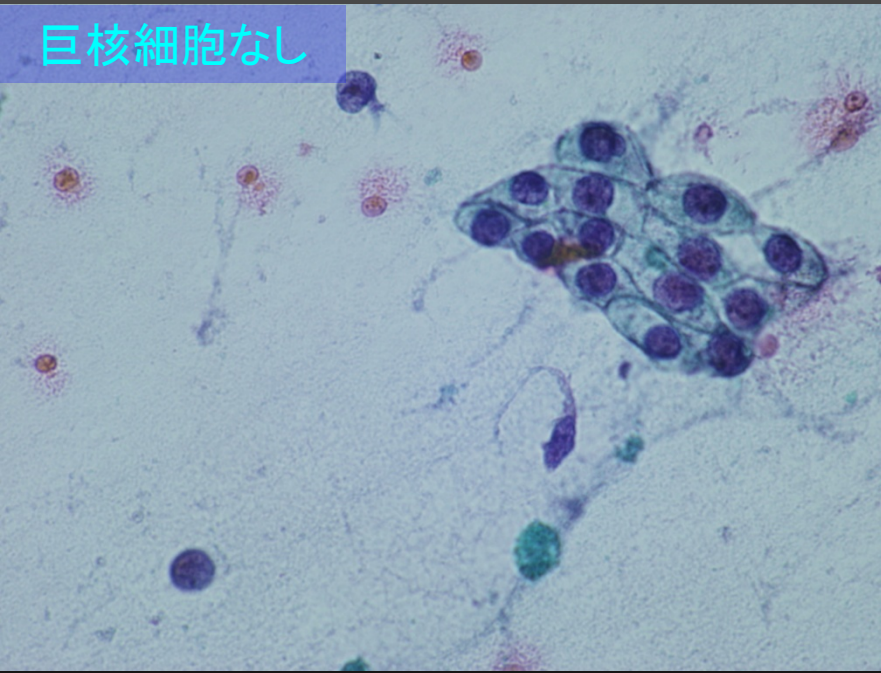
リンパ節郭清実施 69例中の
リンパ節転移陽性率 = 4.3%



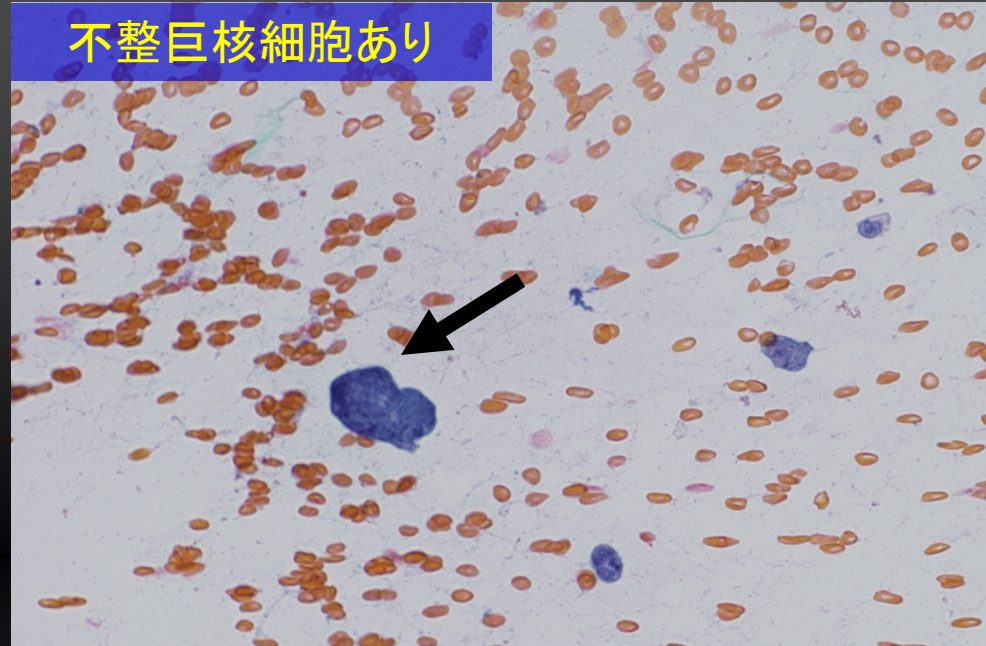
IGNC positive → 16.7%
IGNC negative → 1.8%

腫瘍捺印細胞診 (Touch smear) による不整巨核細胞の判定

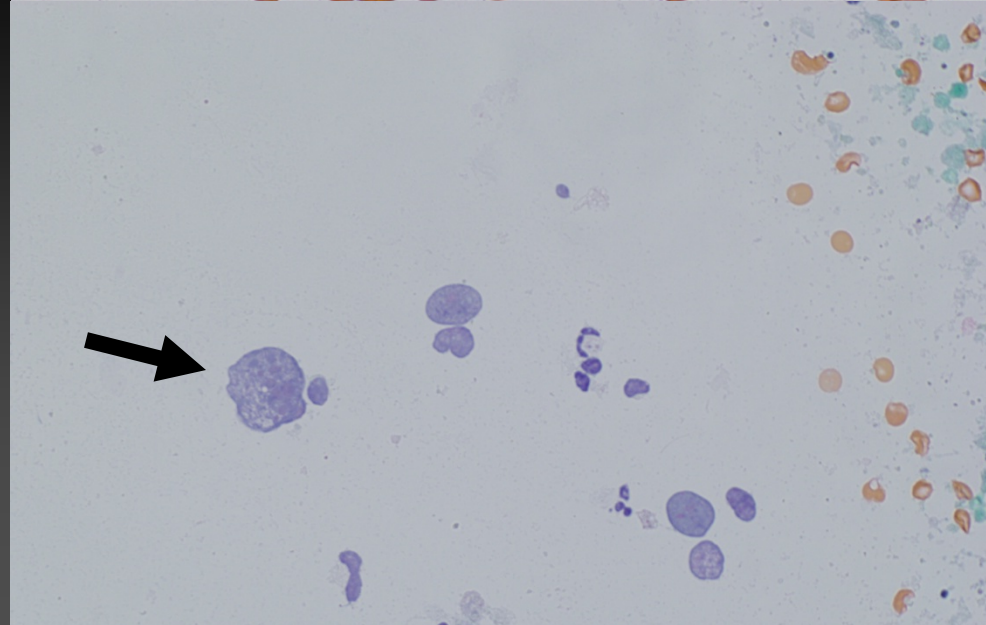
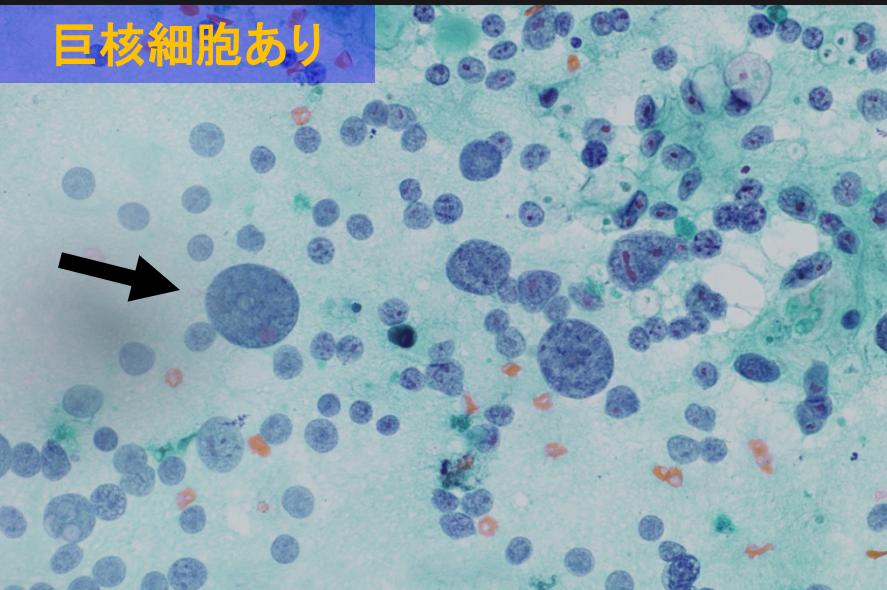
巨核細胞なし



不整巨核細胞あり



巨核細胞あり



腫瘍捺印細胞診 (Touch smear) による 不整巨核細胞 (IGNC) の判定

IGNC on paraffin tissue section

		Positive	Negative	Total
IGNC on touch smear	Positive	3	0	3
	Negative	3	22	25
Total		6	22	28

$p = 0.013$

Sensitivity (感度)	50%
Specificity (特異度)	100%
Positive predictive value (陽性的中度)	100%
Negative predictive value (陰性的中度)	88%

捺印細胞標本のあった 28例中の
組織診上 IGNC陽性率= 21%



細胞診でIGNC positive → 100%
細胞診でIGNC negative → 12%

考察

➤ 組織学的な Grading system が確立していない。



● 臨床的にシンプルな手法によって、卵巣明細胞腺癌の予後を予測するリスク因子(不整巨核細胞の存在)を判定できることを示した。

考察

- 初期症例 (pT1a-b) であっても予防的な術後化学療法が行われている。
- 標準レジメンのパクリタキセル+カルボプラチン療法の効果は疑問である。



- IGNC陰性例は予後良好であり、術後化学療法の省略も検討し得る。
- IGNC陽性例は予後不良であり、効果的な化学療法の導入が待たれる。

考察

- 初期の明細胞腺癌のリンパ節転移率は低く(5-8%), リンパ節郭清の治療的意義は明らかではない。
- 明細胞腺癌はハイリスク癌とされ, 妊孕性温存術やリンパ節郭清の省略はためられる傾向にある。



- IGNC陰性例のリンパ節転移は1.8%で, 低侵襲手術も考慮されるべきである。
- 捺印細胞診でのIGNC判定も可能であり, 術中迅速診断などへの応用が将来に期待される。

まとめ

- 臨床的にシンプルな手法によって、卵巣明細胞腺癌の予後を予測するリスク因子(不整巨核細胞の存在)を判定できることを示した。
- 不整巨核細胞による予後判定の実用化のためには、検査者間誤差の検討も含めた前方視的研究が必要である。