

A study on predictive markers for lymph node metastasis in patients with endometrial cancer.

子宮体癌におけるリンパ節転移予測指標の研究

あお やま ただし  
青 山 真

(産科婦人科学専攻)

防衛医科大学校

令和元年度

## 目 次

第1章	緒言	1 頁
第2章	末梢血好中球/リンパ球比（neutrophil to lymphocyte ratio : NLR） および血小板/リンパ球比（platelet to lymphocyte ratio : PLR）の リンパ節転移・患者予後との関連	
第1節	背景	7 頁
第2節	倫理的配慮	8 頁
第3節	対象と方法	8 頁
第4節	結果	10 頁
第5節	考察	12 頁
第3章	signal transducers and activator of transcription 3（STAT3）の発現と リンパ節転移・患者予後との関連	
第1節	背景	14 頁
第2節	倫理的配慮	15 頁
第3節	対象と方法	15 頁
第4節	結果	18 頁
第5節	考察	20 頁
第4章	vascular endothelial growth factor B（VEGFB）の発現とリンパ節転 移・患者予後との関連	
第1節	背景	22 頁
第2節	倫理的配慮	23 頁
第3節	対象と方法	23 頁
第4節	結果	25 頁
第5節	考察	27 頁

第5章	総括	29頁
第6章	結論	32頁
謝辞		33頁
単語・略語説明		34頁
引用文献		35頁
表		48頁
図		60頁

## 第1章 緒言

子宮体癌は主に子宮内膜に発生する悪性腫瘍であり、日本人女性が罹患する婦人科腫瘍の中では最多で、本邦では毎年約 15900 人が罹患し、約 2700 人が死亡しているとされる[1]。子宮頸癌と合わせた子宮癌としては日本人女性が罹患する悪性腫瘍の中で第 5 位の罹患数となっている。子宮体癌の特徴として、子宮内膜に腫瘍が限局している I 期症例が全体の約 7 割を占めること、I 期症例の 5 年生存率が 9 割を超え比較的予後良好な疾患であることが挙げられる[1]。

子宮体癌の初回治療は病期にかかわらず、子宮摘出術と両側付属器摘出術（卵巣と卵管をあわせて付属器という）が基本治療となっている。さらに正確な病期診断のために、予想される病期によって骨盤リンパ節郭清術や傍大動脈リンパ節郭清術、大網切除術が追加で行われる[2]。骨盤リンパ節郭清術が最初に考慮される追加術式であり、術前予想進行期 I 期の症例で再発リスク因子が低いと予想される症例のみ、骨盤リンパ節郭清術の省略が考慮される[2]。再発リスク因子が低い症例とは①組織型が類内膜癌の Grade 1 もしくは Grade 2 であること、②筋層浸潤が 1/2 未満であること、③子宮頸部間質浸潤がないこと、④脈管侵襲（lymphovascular space invasion : LVSI）がないこと、⑤子宮外病変（付属器やリンパ節含む）がないこと、が挙げられている[2-6]。これらの再発リスク因子の中には術前に評価困難なものもある。例えば術前の病期診断として局所を評価するうえで最も一般的な検査方法は骨盤造影 MRI（magnetic resonance imaging）であり、骨盤造影 MRI では筋層浸潤や子宮頸部間質浸潤などは陽性的中率 72～73%、陰性的中率 97% である。一方⑤の子宮外病変にあたる骨盤リンパ節転移については陽性的中率 40% で陰性的中率 92% とされ、リンパ節転移の診断が難しいことが報告されている

[7]。また術前の生検検体で組織型の推定はできるものの、LVSIは術後の手術検体による評価項目であり、術前にLVSIの有無を予測することは難しい。このようにすべての再発リスク因子を術前に評価することは難しいという現状がある。

骨盤リンパ節郭清術は、術後の quality of life (QOL) 低下を引き起こす可能性を含んだ術式であることがよく知られており、手術関連合併症として術後の下腿リンパ浮腫が重要である。子宮体癌における骨盤リンパ節郭清術施行患者の3人中1人程度に術後の下腿リンパ浮腫が生じるとされる[8-9]。術後3~5年での身体的QOL、精神的QOLについての報告について、リンパ浮腫を来さなかった症例に比べ、リンパ浮腫を来した症例は有意にQOLが低下していることが示された[10]。

骨盤リンパ節郭清術が予後の改善に寄与するかについては様々な報告がある。予後改善への寄与が示されたものとして、米国国立がん研究所の報告[11]と本邦からの報告[12]がある。米国国立がん研究所の後方視的研究の報告では、再発リスク因子をもつ子宮体癌の場合、郭清されたリンパ節の個数が多いほど予後の改善に寄与すると報告された[11]。また本邦の比較的大規模な後方視的検討である SEPAL (Survival Effect of Para-Aortic Lymphadenectomy) 試験では、再発リスク因子をもつ症例では傍大動脈リンパ節郭清を加えることで予後が改善すると報告された[12]。一方、イタリアと英国の各々のグループによるランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) である ASTEC (A Study in the Treatment of Endometrial Cancer) 試験[13]と PTC-CBM-15 試験[14]では骨盤リンパ節郭清術の有無は全生存期間 (overall survival : OS) や無増悪生存期間 (progression free survival : PFS) の延長に寄与しないと報告された。予後改善に寄与するとされた米国国立がん

研究所の報告[11]と本邦からの報告[12]は両方とも後方視的検討であり、予後改善に寄与しないとされた ASTEC 試験[13]と PTC-CBM-15 試験[14]は RCT であるため、後者の方がエビデンスレベルは高い。但しこの二つの RCT には再発リスク因子を有していない症例も多く含まれていることが指摘されており、対象となる患者背景が異なることから、米国国立がん研究所や本邦との結果と異なるものとなった可能性がある。現在これらの結果を踏まえリンパ節郭清術の予後改善効果を検証するべく、リンパ節転移リスクを有する患者を対象とした傍大動脈リンパ節郭清の意義について、第 III 相 RCT が本邦において進行中である (SEPAL-P3、jRCTs031180269)。このように標準治療となっているリンパ節郭清ではあるが、予後改善に寄与するか否かについては未だ確定されていない。

子宮体癌は I 期症例が多く比較的予後良好な疾患であり、癌治療としての予後延長を追及することは大前提であるものの、治療後の QOL を重視する時代となってきている。再発リスク因子のない術前推定 I 期症例を対象に行われた GOG-LAP2 試験[15]や LACE (Laparoscopic Approach to Cancer of the Endometrium) 試験[16]といった、鏡視下手術群と開腹手術群の PFS や QOL を比較した RCT において、両群間で PFS に差を認めず、鏡視下手術群が開腹手術群に比べ入院期間が短縮され術中出血量も減少すると報告された。3 年生存率においても鏡視下手術と開腹手術で差がないことが報告され[17]、海外においては早期子宮体癌に対する術式として鏡視下单純子宮全摘出術が推奨されるようになった。本邦においても 2014 年には腹腔鏡による鏡視下子宮悪性腫瘍手術が保険適応となった。鏡視下手術の適応は再発リスク因子がないと術前に推定される症例に限られている。したがって鏡視下手術の成績をより向上させる上でも、骨盤リンパ節転移を術前により確実に予測するこ

とは重要となる。

先に再発リスク因子の低い症例、つまりリンパ節転移の可能性が低い因子を列挙したが、逆にリンパ節転移の最も重要なリスク因子は LVSI が陽性であることが様々な報告で示されている。そのオッズ比は 3.5~15.9 と高く、多変量解析でも独立したリスク因子とされることが多い[18-30]。しかし LVSI については前述のように術前の判定は困難である。そのため術前評価可能な因子を用いた術前リンパ節転移予測法についての検討が様々な角度からなされてきた。Teixeria らの 329 例の報告では Grade が高いことや、筋層浸潤 1/2 以上であることに加え子宮頸部への間質浸潤の有無がリンパ節転移を予測する 3 因子として抽出された[31]。Milam らの 971 例の後方視的検討では「筋層浸潤 1/2 未満」、「組織型が類内膜癌 Grade 1 もしくは Grade 2」に加え、「腫瘍径が 2cm 以下」を加えた 3 つの因子がリンパ節転移陰性予測に有用であったとされている[32]。同様の手法で、Cox Bauer らは筋層浸潤を 1/2 ではなく 1/3 未満とし腫瘍径を 5cm とすると報告してきている[33]。これらの報告は術前生検検体にて組織型推定ができることや、造影 MRI によって筋層浸潤の程度や頸部間質浸潤が評価しやすいことなどから実際に応用可能と考えられる。

組織検体を用いた分子レベルの変化に着目したリンパ節転移予測の報告もある。asparaginase-like protein 1 の発現低下[34]や stathmin の過剰発現[35]、epidermal growth factor receptor の蛋白発現[36]などが多変量解析において、LVSI と独立したリンパ節転移予測因子として報告されている。p53 の発現[18]や HER-2/neu や bcl-2 の発現[19]、cathepsin D の高発現[37]、estrogen receptor と progesterone receptor の低発現[38]、estrogen receptor  $\beta$  と p53 の二重過剰発現[39]などの有用性も報告されているが、多変量解析では独立した予

測因子とはならなかった。

さらに別の観点から術前のリンパ節転移予測を試みた報告もある。血清腫瘍マーカーCA125が16~35 U/mL以上であること [40-43]や血清フィブリノゲンが380 mg/dL以上[44]などである。これらは血液検査により測定可能であるため簡易性、定量性にすぐれる点が挙げられる。その他 body mass index (BMI) が低いこと[45]があり、これは身長・体重のみで判断でき侵襲性が全くない点で優れている。しかし実際において血清CA125は日本の保険診療では月に1度しか測定できないこと、フィブリノゲン値は日常診療で必須な検査項目ではないこと、BMIのカットオフ値が30前後と高値であり日本人女性の体形に適切かといった問題もありまだ不十分であると考えられる。

以上まとめるとリンパ節転移の大きなリスク因子はLVSIであるが、LVSIは術前診断が困難なことから、LVSIとは別で術前に診断できる因子を発見していくことが重要と考える。簡便で有用性の高いリンパ節転移の予測因子を見つけ出すことができれば、術前のリンパ節転移予測の精度向上に寄与でき、術前にリンパ節郭清の省略可能な症例選択の一助となり得ると考えられる。

本研究では他の癌で予後や転移との関連性が示唆されている因子や、子宮増殖に必要とされる因子を基に以下の新たな3つを候補として検討を行った。すなわち、

- 1, 末梢血好中球/リンパ球比 (neutrophil to lymphocyte ratio : NLR)と血小板/リンパ球比 (platelet to lymphocyte ratio : PLR) の検討
- 2, チロシン残基およびセリン残基のリン酸化を受けた STAT3 の発現に関する免疫組織化学的検討
- 3, VEGFA, VEGFB, VEGFR1 の発現に関する免疫組織化学的検討



である。これらのリンパ節転移予測因子、あるいは予後因子としての意義について解析した。

## 第2章 末梢血好中球/リンパ球比（neutrophil to lymphocyte ratio : NLR）および 血小板/リンパ球比（platelet to lymphocyte ratio : PLR）のリンパ節転移・ 患者予後との関連

### 第1節 背景

近年様々な固形癌において、担癌患者末梢血における血球分画の異常は、宿主生体の防御反応、全身性炎症反応の指標として注目されている。その中で特に好中球/リンパ球比（neutrophil to lymphocyte ratio : NLR）や血小板/リンパ球比（platelet to lymphocyte ratio : PLR）が様々な癌腫の担癌患者の予後と関連することが報告されている[46-48]。NLR は好中球とリンパ球、PLR は血小板とリンパ球のそれぞれの絶対数を全血算から算出して計算される。血液検査のみでわかるため非常に簡便であり、再現性も高い。治療前に検査できるため様々な癌腫で予後や転移の予測となるとの報告がある。

肺癌[49]や乳癌[50]においては NLR 高値が、膵臓癌[51]と非小細胞肺癌[52]においては PLR 高値が各々の患者予後不良と関連することが報告されている。婦人科腫瘍においても卵巣癌[53-54]、子宮頸癌[55]、子宮体癌[56-57]において末梢血 NLR や PLR の高値が予後不良と関連すると報告されている。リンパ節転移予測については NLR が有用であるとする報告が乳癌[58]や、膵神経内分泌腫瘍[59]、子宮頸癌[60]などでみられる。子宮体癌においては、子宮頸部間質浸潤の予測因子として NLR と PLR が有用であるとの報告[61]があるが、リンパ節転移との関連の報告はない。子宮体癌においても他癌腫同様 NLR や PLR がリンパ節転移予測因子となる可能性は十分に考えられる。

そこで今回、子宮体癌患者における術前の末梢血 NLR と PLR について、リンパ節転移や予後の予測因子となり得るかを検証することとした。予測因

子となることが示されれば、リンパ節郭清を省略できる適切な症例選択の一助になり得る。

## 第2節 倫理的配慮

本研究について防衛医科大学校倫理委員会の承認（承認番号 2821）を得たのちに研究を開始した。

各々の研究はヘルシンキ宣言及び文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年 12 月 22 日、平成 29 年 2 月 28 日一部改正）に従って研究を実施した。

## 第3節 対象と方法

### 第1項 症例の選択

防衛医科大学校病院で 2007 年から 2013 年までの間に子宮体癌と診断され、初回治療として手術治療を行った症例 205 例を対象とした。手術前に抗癌剤治療などの術前補助療法を受けた 3 例と、他の癌を合併している 5 例は除外した。血液疾患の合併患者はおらず、計 197 例を検討対象とした。

### 第2項 データの収集方法

手術実施直前（前日から 5 日前の間）の血液検査から、白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数のデータを得た。好中球数をリンパ球数で割ったものを好中球/リンパ球比（neutrophil to lymphocyte ratio: NLR）とし、血小板数をリンパ球数で割ったものを血小板/リンパ球比（platelet to lymphocyte ratio: PLR）とした。患者背景として子宮体癌診断時の年齢、手

術直近の body mass index (BMI) を診療録より得た。臨床病理学的因子として、最終病理結果から International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 病期、組織型、筋層浸潤の深さが 1/2 以上か 1/2 未満か、頸部間質浸潤の有無、脈管侵襲 (lymphovascular space invasion: LVSI) の有無、リンパ節転移の有無、卵巣転移の有無、遠隔転移の有無、腹水もしくは腹腔洗浄細胞診が陽性か否か、の情報を得た。組織型については類内膜癌の Grade 1 もしくは Grade 2 を Type I とし、類内膜癌 Grade 3 と類内膜癌以外の組織型を Type II とした。再発の有無や生命予後については診断日より起算し 2017 年 12 月の段階で評価した。FIGO 病期については 2009 年の FIGO 病期に統一した。リンパ節転移を認めた症例と、認めなかった症例で群間比較し、receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用いて NLR と PLR のカットオフ値を算出した。算出されたカットオフ値を用いて、リンパ節転移の予測因子や予後予測因子となるかを検討した。

### 第 3 項 統計処理方法

統計処理は JMP Pro 14 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) ソフトを用いた。リンパ節転移の有無によって群間比較し、両群間の年齢や BMI、全血算の結果については Mann-Whitney の  $U$  検定を用いて解析した。両群間における各因子の頻度の差の検定には  $\chi^2$  検定もしくは Fisher 直接確率検定を用いた。リンパ節転移を予測する因子についてリンパ節転移の有無を目的変数とし、診断時年齢、BMI、組織型、筋層浸潤の深さ、頸部間質浸潤の有無、LVSI の有無、卵巣転移の有無、遠隔転移の有無、腹水細胞診の陽性・陰性、およびカットオフ値で群分けした NLR、PLR を各々説明変数としてロジスティック回帰分析による単変量解析を行い、単変量解析で有意

となった因子を用いて多変量解析を行った。PFS や OS については ROC より導き出されたカットオフ値で NLR と PLR を群間比較し Kaplan–Meier 法を用いて生存曲線を記載し、曲線間の差を log-rank 法で検定した。各因子についての PFS や OS の比較は Cox 比例ハザードモデルを用いた。単変量解析を行い、有意となった因子について多変量解析を行った。 $p < 0.05$  を統計学的に有意と判定した。

#### 第 4 節 結果

##### 第 1 項 リンパ節転移の有無における各因子の解析

対象は 197 例であり、リンパ節転移は 25 例 (12.7%) に認められた。197 例にて検討された各患者背景因子、臨床病理学的因子の頻度をリンパ節転移の有無で群間比較した結果を表 1 に示す。リンパ節転移陰性群に対しリンパ節転移陽性群において有意に高頻度であった因子は、組織型 type II (30% vs. 60%,  $p = 0.003$ )、筋層浸潤 1/2 以上 (27% vs. 72%,  $p < 0.001$ )、頸部間質浸潤陽性 (8% vs. 32%,  $p = 0.002$ )、LVS1 陽性 (34% vs. 96%,  $p < 0.001$ )、腹水もしくは腹腔洗浄細胞診陽性 (3% vs. 39%,  $p < 0.001$ ) であった。全血算についてはリンパ節転移陽性群に白血球、好中球、血小板数がリンパ節転移陰性例に比べ有意に高値を認めた (いずれも  $p < 0.001$ )。一方、リンパ球数についてはリンパ節転移陰性群、陽性群の間で差はみられなかった。

各々の症例で NLR および PLR を算出し、リンパ節転移の有無をアウトカムとした ROC カーブを作成した。作成された ROC 曲線を図 1 に示す。NLR はカットオフ値を 2.18 とすることで、area under the curve (AUC) 0.71、感度 92%、特異度 44%、陽性的中率 19%、陰性的中率 97% の予測能

を持ち、PLR はカットオフ値 206 で AUC 0.67、感度 60%、特異度 73%、陽性的中率 25%、陰性的中率 93%の予測能を持つことが示された。

## 第 2 項 NLR、PLR を含む各因子のリンパ節転移予測に関する単変量解析 および多変量解析

リンパ節転移の予測に関する、NLR 2.18 以上/未満と PLR 206 以上/未満を含む各因子の意義についての単変量解析および多変量解析の結果を表 2 に示す。単変量解析では NLR 高値のオッズ比が 8.89、PLR 高値のオッズ比が 4.11 であり共に有意なリンパ節転移の予測因子であった。その他に単変量で有意な予測因子であった組織型、筋層浸潤、頸部間質浸潤、LVSI、卵巣転移、腹水もしくは腹腔洗浄細胞診を含む多重ロジスティック回帰分析によると、LVSI がオッズ比 32.6、 $p = 0.002$  と有意な因子であった。他に NLR 高値がオッズ比 6.11、 $p = 0.038$  と独立したリンパ節転移のリスク因子であることが示された。腹水もしくは腹腔洗浄細胞診も有意ではなかったが、リンパ節転移と関連する傾向を認めた ( $p = 0.055$ )。

## 第 3 項 NLR、PRL と予後との関連

PFS、OS について NLR 及び PLR を第 4 節第 1 項で求めたカットオフ値を用いて検討した。PFS の中央値は 60 ヶ月 (2~122 ヶ月)、OS の中央値は 61 ヶ月 (2~122 ヶ月) であった。NLR、PLR 各々の低値群、高値群の PFS、OS に関する Kaplan–Meier 曲線を図 2 に示す。NLR 高値群は NLR 低値群に比べ PFS が有意に短かったが (図 2-A ; log-rank  $p = 0.02$ )、OS に関しては NLR 低値群に比べ短い傾向を示したものの有意差は認められなかった (図 2-B ; log-rank  $p = 0.21$ )。PLR 高値群に関しては低値群に比べ PFS

は有意に短く（図 2-C ; log-rank  $p < 0.01$ ）、OS も有意に短かった（図 2-D ; log-rank  $p = 0.01$ ）。

Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析では、PFS については診断時年齢、FIGO 病期、組織型、LVSI、腹水もしくは腹腔洗浄細胞診のほか、NLR 高値、PLR 高値が増悪予測因子であった（表 3）。これら有意の増悪予測因子を含む多変量解析では診断時年齢、組織型、LVSI と並び PLR 高値が独立した有意な予測因子であった（表 3）。OS については単変量解析で FIGO 病期、組織型、LVSI、腹水もしくは腹腔洗浄細胞診と並び PLR 高値が有意な予測因子であったが、これらを含む多変量解析では FIGO 病期と組織型が有意に近い数値（ $p = 0.080$ ,  $p = 0.058$ ）を示したにとどまった（表 4）。

## 第 5 節 考察

全身性の炎症反応は固形癌患者において頻繁に活性化され、腫瘍浸潤や血管新生、転移を促進し得ると考えられている。また炎症反応は全身の免疫反応にも影響を与える。実際癌組織において、多数の炎症細胞の浸潤が観察されている。炎症細胞の中で、好中球は特に急性炎症の際に誘導され、血中でも増加を示す。またリンパ球は主として慢性炎症や細胞性免疫反応に関わっている。今回検討した NLR は様々な固形癌で上昇し、癌の進展や予後と関連することが示されており[46-48]、子宮体癌においても予後との関連を認めるとされる[56]。NLR 上昇の一因は広がった癌による癌自身や宿主組織の壊死などに伴う全身性炎症反応を反映していると考えられる。一方で、癌の転移巣では多数のケモカインレセプター発現が亢進しており[62]、したがって NLR の上昇はリンパ節転移などの局所的変化における不均衡な炎症状態を反

映している可能性がある。

今回の検討により NLR の上昇が子宮体癌においてリンパ節転移のリスク因子の 1 つであることが示された。多くの報告で LSVI がリンパ節転移のリスク因子であることが言われているが[18-30]、術前の組織診や画像診断で LSVI を評価することは困難であることが問題点である。腹水もしくは腹腔洗浄細胞診についても同じことが言える。NLR については全血算から算出され臨床的に簡便でかつ安価であり、術前評価がしやすいことが利点である。また肥満が発症リスク因子とされる子宮体癌において、肥満の影響を受けないとされる点[63]でも NLR は扱いやすいと考える。これは肥満と負の関連を認めるとされる CA125[64-65]とは異なる利点である。

今回の検討ではリンパ節転移をアウトカムとした ROC 曲線により NLR の最適カットオフ値は 2.18 であった。子宮体癌の腫瘍進展や転移をアウトカムとした NLR についての報告では、NLR のカットオフ値として 1.97 や 2.01 が示されており[61, 66]、今回のカットオフ値である 2.18 と大きく離れるものではなかった。

PLR も NLR と同様の意義をもつ全身性炎症反応や免疫反応の指標と考えられ、本研究では PLR の上昇は単変量解析にてリンパ節転移の有意な予測因子であることと、単変量・多変量解析のいずれにおいても無増悪生存期間短縮の予測因子であることが示された。これは肺癌[51]や膵臓癌[52]などの報告と同様の結果であった。過去の報告による PLR の最適カットオフ値は 160-300 と報告されているが、今回のカットオフ値 206 もその範囲に含まれており、離れているものではなかった。



### 第3章 Signal transducers and activator of transcription 3 (STAT3) の発現とリンパ節転移・患者予後との関連

#### 第1節 背景

Janus kinase 2/ Signal Transducers and Activator of Transcription 3 (JAK2/STAT3) 経路の活性化は、いくつかの固形癌における増殖、生存、分化および血管形成を含むいくつかの発癌過程において重要な役割を果たすことが報告されている[67-68]。Signal Transducers and Activator of Transcription 3 (STAT3) はキナーゼ活性を有する受容体で IL-6 などのサイトカインや epidermal growth factor によりチロシン残基あるいはセリン残基がリン酸化され活性化する (phosphorylation of STAT3 : pSTAT3)。チロシン残基がリン酸化された STAT3 (pSTAT3(Tyr 705)) は核内に移行し bcl2 や Cyclin D1 の転写活性を促進することで、抗アポトーシス効果を示すとされる[69-70]。セリン残基がリン酸化された STAT3 (pSTAT3(Ser 727)) は核内での影響は示されていないが、ミトコンドリア内に入り Warburg 効果に関与するとされている[71]。Warburg 効果とは癌細胞において、酸化的リン酸化ではなく主に解糖系でアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate : ATP) 産生を行うことである。これにより低酸素状態でも ATP 産生が行うことが可能となり、抗アポトーシス効果につながるとされている。

pSTAT3 の活性は胃癌[72]や肺癌[73]など様々な癌腫で予後と関連することが言われている。肥満がリスク因子の1つである子宮体癌にとって、レプチンによる STAT3 の活性化が発癌の原因につながるとの報告もある[74-75]。また子宮体癌については正常子宮内膜細胞と比較し、癌細胞において pSTAT3 発現が増加するとする報告[76]があるが、子宮体癌の進行期や患者予後との

関連についての報告はない。もし子宮体癌においても pSTAT3 の発現がリンパ節転移や予後と関連があれば、リンパ節郭清を省略できる症例の適切な選択の一助になり得ると考えられる。実際術前診断を行うとすると生検検体を用いることになるが、今回は確認のため手術検体を用いて pSTAT3 の発現とリンパ節転移の有無や予後との関連について検証することとした。

## 第 2 節 倫理的配慮

本研究について防衛医科大学校倫理委員会の承認（承認番号 2614）を得たのちに研究を開始した。

各々の研究はヘルシンキ宣言及び文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年 12 月 22 日、平成 29 年 2 月 28 日一部改正）に従って研究を実施した。

## 第 3 節 対象と方法

### 第 1 項 症例の選択

防衛医科大学校病院で 1990 年から 2010 年までの間に子宮体部類内膜癌と診断され、初回治療として手術治療を行った症例 320 例を対象とした。最終病理診断で類内膜癌以外の組織型であった 37 例、他癌腫の合併を認めた 9 例は除外した。最終的に 274 例を対象とし検討を行った。

### 第 2 項 データの収集方法

患者背景として子宮体癌診断時の年齢、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) による Performance Status (PS) のデータを得た。臨床病理学的因子として、最終病理結果から FIGO 病期、類内膜癌の Grade、筋層浸

潤の深さが 1/2 以上か 1/2 未満か、頸部間質浸潤の有無、LVSI の有無、リンパ節転移の有無、卵巣転移の有無、遠隔転移の有無、腹水もしくは腹腔洗浄細胞診が陽性か否か、の情報を得た。PFS や OS については診断日より起算し 2016 年の段階で評価した。FIGO 病期については 2009 年の FIGO 病期に統一した。

### 第 3 項 未染スライドの作製法、免疫組織染色のプロトコールと評価方法

対象症例の手術検体から切り出され、当施設検査部に保管されている日常診断後の癌組織のホルマリン固定パラフィン包埋組織ブロックを用いた。ヘマトキシリン・エオジン染色スライドを参照しながら、原発巣である子宮体癌組織を選定し、1 例あたり 2~3 か所（検体量が少ない症例は 1 か所）から 2mm 径のコアを組織マイクロアレイヤー（Beecher Instrument, Silver Spring, MD, USA）を用いて打ち抜き、tissue microarray（TMA）ブロックを作製した。

TMA で作製されたブロックを 4 $\mu$ m に薄切、スライドグラスに貼付して組織切片とした。組織切片に対しキシレンにて脱パラフィン化し、エタノールを用いて脱水処理を行った。その後 0.3%過酸化水素水で内因性ペルオキシダーゼ反応の不活化を行った。抗原賦活は 1mM EDTA（pH 8.0）を用いて 98 °C で 40 分熱処理し、その後室温となるまで放置した。その後ウサギ抗チロシンリン酸化 STAT3 (Tyr 705) (D3A7) 単クローナル抗体（#9145, Cell Signaling Technology, St Louis, MO, USA. 希釈率 1 : 100）とウサギ抗セリンリン酸化 STAT3 (Ser 727) ポリクローナル抗体（ab30647, Abcam, Cambridge, MA. 希釈率 1 : 100）をスライドグラスに乗せ 4°C で 1 晩おいて抗原抗体反応させた。2 次抗体は Vectastain ABC Elite kits (Vector

Laboratories, INC. , Burlingame, CA, USA)を用いて室温で 30 分放置した。特異的抗原抗体反応の可視化は 0.2% ジアミノベンジジン四塩酸塩と 5%過酸化水素水を用い、対比染色として Mayer のヘマトキシリン液を用いた。pSTAT3 (Tyr 705) の陽性コントロールとして卵巣癌組織を用い、陰性コントロールとして 1 次抗体による抗原抗体反応を行わないスライドガラスを用いた。pSTAT3 (Ser 727) の陰性コントロールも同様とした。

免疫染色による蛋白発現の評価は組織の形態が保たれ壊死やアーチファクトがない部分で行った。pSTAT3 (Tyr 705) は核内の免疫反応を評価し、pSTAT3 (Ser 727) は細胞質内の免疫反応を評価した。pSTAT3 (Tyr 705) は検体内の腫瘍細胞について 10%以上の核内発現を認めるものを陽性とし [77]、pSTAT3 (Ser 727) は検体内の腫瘍細胞の細胞質内の発現強度（陰性、0；弱陽性、1；強陽性、2）および陽性腫瘍細胞の割合（<5%、0；5～50%、1；>50%、2）とし双方の掛算で 2 点以上を陽性と定義した。

#### 第 4 項 統計処理方法

統計処理は JMP Pro 14 (SAS Institute Inc.) ソフトを用いた。pSTAT3 の陽性群と陰性群に分け群間比較を行った。2 群間の年齢については Mann-Whitney *U* 検定を用いて解析し、各因子の頻度の差の検定には  $\chi^2$  検定もしくは Fisher 直接確率検定を用いた。リンパ節転移を予測する因子については、リンパ節転移の有無を目的変数とし、診断時年齢、ECOG PS、組織型、筋層浸潤の深さ、頸部間質浸潤の有無、LVSI の有無、卵巣転移の有無、遠隔転移の有無、腹水細胞診陽性・陰性、pSTAT3 (Tyr 705) および pSTAT3 (Ser 727) 陽性・陰性を説明変数としてロジスティック回帰分析による単変量解析を行った。さらに、単変量解析で有意となった因子を用い

て多変量解析を行った。PFS や OS については pSTAT3 (Tyr 705) と pSTAT3 (Ser 727) の各々を陽性群と陰性群にわけて Kaplan-Meier 法で生存曲線を作成し、log-rank 法で曲線間の差の検討を行った。各因子についての PFS や OS の比較は Cox 比例ハザードモデルを用いた。単変量解析を行い有意となった因子について多変量解析を行った。 $p < 0.05$  を統計学的に有意と判定した。

#### 第 4 節 結果

##### 第 1 項 STAT3 発現とリンパ節転移の有無との関連

対象は 274 例であり、リンパ節転移は 31 例 (11.3%) に認められた。pSTAT3 (Tyr 705)、pSTAT3 (Ser 727) の陽性例および陰性例のマイクロ写真を図 3 に示す。pSTAT3 (Tyr 705) は 221 例 (80.7%) で陽性となり、pSTAT3 (Ser 727) は 149 例 (54.4%) で陽性となった。患者背景因子、臨床病理学的因子毎の pSTAT3 の発現頻度を表 5 に示す。pSTAT3 (Tyr 705) については、陰性群が陽性例群に比べて LVSI 陽性症例が有意に多かった ( $p = 0.027$ )。pSTAT3 (Ser 727) については陰性群が陽性群に比べて有意に高頻度であった因子として、FIGO 病期の進行例 (陰性群では病期 I、II、III、IV において各々 64%、12%、19%、5%であったのに対し、陽性群では各々 73%、11%、13%、3%であった)、組織型が Grade 3 (29% vs. 3%,  $p < 0.001$ )、筋層浸潤 1/2 以上 (39% vs. 26%,  $p = 0.027$ )、LVSI 陽性 (53% vs. 27%,  $p < 0.001$ )、リンパ節転移陽性 (17% vs. 7%,  $p = 0.012$ )、遠隔転移あり (5% vs. 1%,  $p = 0.049$ ) であった。リンパ節転移の予測に関する各因子の意義についての単変量解析および多変量解析の結果を表 6 に示す。単変量解析では組織型が Grade 3 ( $p = 0.006$ )、筋層浸潤 1/2 以上 ( $p < 0.001$ )、頸

部間質浸潤陽性 ( $p < 0.001$ )、LVSI 陽性 ( $p < 0.001$ )、卵巣転移陽性 ( $p = 0.003$ )、遠隔転移あり ( $p = 0.002$ )、腹水もしくは腹腔洗浄細胞診陽性 ( $p < 0.001$ ) がリンパ節転移に有意に関連する因子であり、pSTAT3 (Ser 727) 陰性も有意に関連を認めた ( $p = 0.011$ )。pSTAT3 (Tyr 705) 陰性は関連する傾向を示したものの統計学的に有意ではなかった ( $p = 0.058$ )。単変量解析で有意であった因子を含む多重ロジスティック回帰分析によると、LVSI の他に頸部間質浸潤陽性、腹水細胞診陽性がリンパ節転移のリスク因子となったが (各々  $p = 0.019, p = 0.007, p = 0.010$ )、pSTAT3 (Ser 727) 陰性は独立したリスク因子とはならなかった ( $p = 0.19$ )。

## 第 2 項 pSTAT3 と予後との関連

対象例 274 例について、PFS の中央値は 64 カ月 (0~274 カ月) で、OS の中央値は 67 カ月 (1~274 カ月) であった。pSTAT3 (Tyr 705)、pSTAT3 (Ser 727) 各々陽性・陰性で群間比較を行った Kaplan–Meier 曲線を図 4 に示す。pSTAT3 (Tyr 705) については、PFS、OS ともに陽性群に比べ陰性群が、有意に短い結果であった (図 4-A ; log-rank  $p = 0.03$ 、図 4-B ; log-rank  $p = 0.03$ )。pSTAT3 (Tyr 705) について陰性群は陽性例の PFS に比べより短いことが示されたが (図 4-C ; log-rank  $p = 0.002$ )、OS については有意な差は認めなかった (図 4-D ; log-rank  $p = 0.18$ )。

PFS についての Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析では pSTAT3 (Tyr 705) 陽性および pSTAT3 (Ser 727) 陽性を含む検討した 8 因子全てで有意差を認めた (表 7)。これらの因子を含む多変量解析では、診断時年齢 ( $p = 0.001$ )、ECOG PS 不良 ( $p = 0.009$ )、進行した FIGO 病期 ( $p < 0.001$ )、腹水もしくは腹腔洗浄細胞診陽性 ( $p = 0.001$ ) のほかに pSTAT3 (Tyr 705) 陰性

( $p = 0.048$ ) が独立した増悪予測因子であった。OS についての Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析では診断時年齢、ECOG PS 不良、進行した FIGO 病期、LVSI の有無、腹水もしくは腹腔洗浄細胞診陽性が各々 OS と有意な関連を示し、これらの因子を含む多変量解析では、診断時年齢 ( $p = 0.035$ )、ECOG PS 不良 ( $p = 0.009$ )、進行した FIGO 病期 ( $p = 0.002$ )、腹水もしくは腹腔洗浄細胞診陽性 ( $p = 0.023$ ) が独立した予後因子であった (表 8)。

## 第 5 節 考察

pSTAT3 と子宮体部類内膜癌のリンパ節転移の有無を含む病理学的因子や予後との検討を行った。子宮体癌においては正常子宮内膜と比較して pSTAT3 の発現亢進が認められるという報告が多くみられることから [74-76]、STAT3 の活性化が発癌要因の 1 つであるとされている。今回 STAT3 を活性化するリン酸化の中で 705 番目のチロシン残基と 727 番目のセリン残基のリン酸化に分けて検討した。両方が陰性となった症例は 42 例 (15.3%) であり、子宮体部類内膜癌の約 85% にリン酸化 STAT3 を認めた。pSTAT3 (Tyr 705) と pSTAT3 (Ser 727) の発現はいずれも LVSI と負の関連を示し、後者はさらに Grade や FIGO 病期、筋層浸潤の深さやリンパ節転移などとも負の関連を示した。リンパ節転移の予測に関しては単変量解析では pSTAT3 (Tyr 705)、pSTAT3 (Ser 727) とともに発現因子が有意あるいは有意に近い予測因子であることが示された。ただし、多変量解析では腹水もしくは腹腔洗浄細胞診、LVSI、頸部間質浸潤といった古典的因子が独立したリンパ節転移予測因子であった。

予後との検討では pSTAT3 (Tyr 705) 陰性、pSTAT3 (Tyr 705) 陰性ともに増悪予測因子であり、後者は多変量解析でも独立した因子として残った。他癌

腫では pSTAT3 の発現は予後不良因子であることが報告されており[72-73]、通常の癌腫とは異なる結果となった。

子宮内膜の pSTAT3(Tyr 705)を検討したものとして、不妊症に pSTAT3 が関与するとする報告は多い[78-80]。不妊の一因として着床不全の原因に pSTAT3 の発現低下が報告されており、妊孕能のある正常子宮内膜では pSTAT3 の発現が必要とされている。他癌腫と異なり、月経という分化、増殖を繰り返す子宮内膜から発症する子宮体癌においては、pSTAT3 (Tyr 705) の過剰発現は細胞増殖や分化に関与する発癌早期のイベントであるものの、より後期に生じるとみられる浸潤や転移においては他の分子変化がより重要であるのかもしれない。

上述のように今回の検討で pSTAT3(Ser 727)と多くの臨床病理学的因子は負の関連を認めた。癌細胞における pSTAT3(Ser 727)はミトコンドリア内に流入し、Warburg 効果による抗アポトーシスに関与すると考えられている[71]。他臓器の癌において STAT3 と化学療法抵抗性や、転移との関連を示唆する報告は多いが、pSTAT3 (Ser 727) の発現と癌の関連性についての報告は少ない。また癌細胞において、どのようなカスケードでセリン残基のリン酸化が生じるかも明らかにはなっておらず、脱リン酸化の機序も不明である。pSTAT3 (Ser 727) の発現陽性率が病期の進行や Grade 増強、リンパ節転移や遠隔転移例でより低下しているデータからみて、pSTAT3 (Ser 727) についても子宮体癌発癌早期のイベントとして生じ、癌の進行に伴って何らかの影響による発現抑制がおき、他の分子変化がとってかわって癌の転移や悪性度増強を司るのかもしれない。



## 第4章 Vascular endothelial growth factor B (VEGFB) の発現とリンパ節転移・患者予後との関連

### 第1節 背景

Vascular endothelial growth factor (VEGF) は、血管内皮細胞の増殖因子群であり、生理学的および病理学的血管形成、リンパ管形成の開始において重要な役割を果たすとされる。VEGF ファミリーとして VEGFA、VEGFB、VEGFC、VEGFD、VEGFE、VEGFF、placental growth factor がある[81]。VEGF の効果は、特異的な受容体 VEGF Receptor 1 (VEGFR1)、VEGFR2 および VEGFR3 への結合を介して媒介され、VEGFR1 には VEGFA と VEGFB、placental growth factor が結合する[82]。その中で VEGFB は特異的に VEGFR1 のみに結合すると報告されている[83]。

VEGF は正常子宮内膜における月経との関連を認める因子としても報告されている[84]。VEGF 発現は主に子宮内膜腺上皮で起こり、増殖期では弱いが分泌期では強く、一方、子宮内膜間質細胞における VEGF 発現は増殖期内膜腺よりも弱いものの、月経周期を通して変化しなかったと報告されており、正常子宮内膜の増殖および血管新生に必要であると考えられている。子宮体癌と VEGF についての報告では、主に VEGFA と腫瘍組織内の微小血管濃度 (microvascular density : MVD) との関連が認められ、MVD の増加が予後や血行性転移、進行期などに関連するとされている[85-88]。一方で VEGFB や VEGFR1 と癌の関連性についての報告は少ない。卵巣癌において VEGFB プロモーター領域のメチル化が無増悪生存期間と関連すると言われているが[89]、子宮体癌と VEGFB を検討した報告はない。これらの従来知見に基づき、VEGFA の受容体である VEGFR1、および VEGFR1 に特異的に結合する

VEGFB が子宮体癌のリンパ節転移や予後と関連を有する可能性があると考え、VEGFA、VEGFB、VEGFR1 とリンパ節転移や予後との関連について検証することとした。

## 第2節 倫理的配慮

本研究について防衛医科大学校倫理委員会の承認（承認番号 2614）を得たのちに研究を開始した。

各々の研究はヘルシンキ宣言及び文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年 12 月 22 日、平成 29 年 2 月 28 日一部改正）に従って研究を実施した。

## 第3節 対象と方法

### 第1項 症例の選択

防衛医科大学校病院で 1990 年から 2010 年までの間に子宮体癌と診断され、初回治療として手術治療を行った症例 320 例を対象とした。骨盤リンパ節郭清術を受けていない 36 例、他癌腫の合併を認める 9 例は除外した。最終的に 275 例を対象とし検討した。

### 第2項 データの収集方法

患者背景として子宮体癌診断時の年齢、ECOG PS のデータを得た。臨床病理学的因子として、最終病理結果から FIGO 病期、組織型、筋層浸潤の深さが 1/2 以上か 1/2 未満か、頸部間質浸潤の有無、LVSI の有無、リンパ節転移の有無、卵巣転移の有無、遠隔転移の有無、腹水もしくは腹腔洗浄細胞診が陽性か否か、の情報を得た。組織型については類内膜癌の Grade 1

もしくは Grade 2 を Type I とし、類内膜癌 Grade 3 と類内膜癌以外の組織型を Type II とした。PFS や OS については診断日より起算し 2016 年の段階で評価した。FIGO 病期については 2009 年の FIGO 病期に統一した。

### 第 3 項 未染スライドの作製法、免疫組織染色のプロトコールと評価方法

対象症例の手術検体から切り出され、当施設検査部に保管されている日常診断後の癌組織のホルマリン固定パラフィン包埋組織ブロックを用いた。ヘマトキシリン・エオジン染色スライドを参照しながら、原発巣である子宮体癌組織を選定し、1 例あたり 2~3 か所（検体量が少ない症例は 1 か所）から 2mm 径のコアを組織マイクロアレイヤー（Beecher Instrument）を用いて打ち抜き、TMA ブロックを作製した。

TMA で作製されたブロックを 4 $\mu$ m に薄切、スライドグラスに貼付して組織切片とした。組織切片に対しキシレンにて脱パラフィン化し、エタノールを用いて脱水処理を行った。その後 0.3%過酸化水素水で内因性ペルオキシダーゼ反応の不活化を行った。抗原賦活は VEGFA および VEGFB については 10 mM sodium citrate (pH 6.0) を用いて 121 °C で 15 分熱処理を行った。VEGFR1 については 1mM EDTA (pH 8.0) を用いて 98 °C で 40 分熱処理を行った。その後室温となるまで放置した。その後ウサギ抗 VEGFA ポリクローナル抗体 (ab46154, Abcam. 希釈率 1 : 100) とウサギ抗 VEGFB ポリクローナル抗体 (ab185696, Abcam. 希釈率 1 : 100)、ウサギ抗 VEGFR1 モノクローナル抗体 (ab32152, Abcam. 希釈率 1 : 250) をそれぞれ 4°C で 1 晩おいて抗原抗体反応させた。2 次抗体は Vectastain ABC Elite kits (Vector Laboratories, INC.) を用いて室温で 30 分放置した。特異的抗原抗体反応の可視化は 0.2% ジアミノベンジジン四塩酸塩と 5%過酸化水素水を用い、対

比染色として Mayer のヘマトキシリン液を用いた。各々陰性コントロールとして 1 次抗体による抗原抗体反応を行わないスライドグラスを用いた。

免疫染色による蛋白発現の評価は組織の形態が保たれ壊死やアーチファクトがない部分で行った。VEGFA、VEGFB、VEGFR1 とともに検体内の腫瘍細胞の細胞質内の発現強度（陰性、0；弱陽性、1；中等度陽性、2；強陽性、3）および陽性腫瘍細胞の割合（<10%、1；10～50%、2；>50%、3）とし双方の掛算で 4 点以上を陽性と定義した。

#### 第 4 項 統計処理方法

統計処理は JMP Pro 14 (SAS Institute Inc.) ソフトを用いた。VEGF 別に陽性群と陰性群に分け群間比較を行った。2 群間の年齢については Mann-Whitney *U* 検定を用いて解析し、各因子の頻度の差の検定には  $\chi^2$  検定もしくは Fisher 直接確率検定を用いた。リンパ節転移を予測する因子についてはリンパ節転移の有無を目的変数とし、診断時年齢、ECOG PS、組織型、筋層浸潤の深さ、頸部間質浸潤の有無、LVI の有無、卵巣転移の有無、遠隔転移の有無、腹水細胞診陽性・陰性、各 VEGF の陽性・陰性を各々説明変数としてロジスティック回帰分析による単変量解析を行い、単変量解析で有意となった因子を用いて多変量解析を行った。PFS や OS については VEGFB 陽性群と陰性群にわけて Kaplan-Meier 法で生存曲線を作成し、log-rank 法で曲線間の差の検討を行った。 $p < 0.05$  を統計学的に有意と判定した。

### 第 4 節 結果

#### 第 1 項 VEGF とリンパ節転移の有無との関連

対象は 275 例であった。VEGFA、VEGFB、VEGFR1 の陽性および陰性例のミクロ写真を図 5 に示す。VEGFA 陽性例は 189 例 (68.7%)、VEGFB 陽性例は 172 例 (62.5%)、VEGFR1 陽性例は 174 例 (63.3%) であった。患者背景、臨床病理学的因子毎の VEGFA、VEGFB、VEGFR1 の発現頻度を表 9 に示す。VEGFA 陽性例は VEGFA 陰性例に比べ年齢の平均値が低く ( $57.8 \pm 8.6$  歳 vs.  $60.3 \pm 9.2$  歳,  $p=0.015$ )、VEGFB 陽性例は VEGFR 陰性例に比べリンパ節転移陽性の頻度がより多かった (20% vs. 9%,  $p=0.016$ )。VEGFR1 は臨床病理学的因子や年齢、PS との関連は認めなかった。

次にリンパ節転移予測に関する各因子の意義について単変量および多変量解析を行った。結果を表 10 に示す。単変量解析においては、PS 不良と各臨床病理学的因子に加えて VEGFB 陽性例がリンパ節転移陽性と有意に関連した ( $p=0.018$ )。単変量解析で有意であった因子を用いてリンパ節転移の有無を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析での結果、筋層浸潤 1/2 以上 ( $p=0.042$ )、LVI 陽性 ( $p=0.003$ ) の他に VEGFB 陽性 ( $p=0.048$ ) が独立した有意なリンパ節転移予測因子であることが示された。一方、VEGFA、VEGFR1 は単変量にて有意なリンパ節転移との関連を示さなかった。

## 第 2 項 VEGFB と予後との関連

検討した 275 例全例について、PFS の中央値は 64 カ月 (0~274 カ月) で、OS の中央値は 67 カ月 (3~274 カ月) であった。VEGFA、VEGFB、VEGFR1 のうち、唯一リンパ節転移との関連を示した VEGFB についての予後解析を実施した。VEGFB 陽性群・陰性群の PFS、OS に関する Kaplan-Meier 曲線を図 6 に示す。陽性群はわずかながら陰性群に比べ予後不良の傾

向を示したものの、PFS、OS いずれについても有意差を認めなかった。

(図 6-A ; log-rank  $p = 0.37$ , 図 6-B ; log-rank  $p = 0.19$ )。Cox 比例ハザードモデルでも同様に VEGFB は単変量解析にて PFS、OS との関連を認めなかった (data not shown)。

## 第 5 節 考察

今回の検討した 3 つの VEGF 関連分子の中で、VEGFB がリンパ節転移のリスク因子であることが示された。VEGFB については心血管系や糖尿病に関する報告は多いものの、癌との関連についての報告は少ない。進行期や転移との関連については肝臓癌での報告[90]や、乳癌での報告[91-92]があるがいまだ不明な点が多い。今回の結果から VEGFB が子宮体癌のリンパ節転移に何らかの影響を及ぼしていると考えられる。但し今回の解析では VEGFA や VEGFR1 はリンパ節転移と関連を認めておらず、VEGFB 特有のカスケードがあるのかもしれない。Olofsson らが当初に VEGFB を報告した段階では VEGFB は内皮細胞活性および血管新生を刺激することが示された[93]。しかしながら、後の研究はこれらの知見を支持せず、VEGFB が腫瘍血管形成を阻害するという反対の結果が報告されている[94-95]。さらに近年の報告では、子宮体癌株は含まれていないものの、様々な癌腫の細胞株を用いた *in vitro* の実験において VEGFB が VEGFA とは独立した腫瘍転移機構をもつことが示され、VEGFB は腫瘍増殖ではなく腫瘍転移への影響をもつと報告された[96]。今回の結果は VEGFB が転移を促進することを支持するものであり、既存の報告内容と矛盾しない結果であった。

VEGFB と予後については明らかな関連を認めなかった。リンパ節転移陽性例でより VEGFB 陽性率が高い割には予後との関連が見られなかったことか

ら、VEGFB 発現はより増殖速度や悪性度の低い癌細胞の転移や進展に関わっている可能性が考えられた。

## 第5章 総括

本研究では子宮体癌のリンパ節転移に関わる因子の候補として、末梢血の血液学的検査による NLR、PLR の検討、免疫組織化学法によるリン酸化 STAT3 発現の検討、ならびに免疫組織化学法による VEGFA、VEGFB、VEGFR1 の発現の検討を実施した。本研究で最も留意したのは術前評価可能な因子とリンパ節転移との関連性を明らかにしようとした点である。

末梢血の血液学的検討の結果、NLR、PLR の上昇がいずれも単変量ロジスティック回帰モデルにてリンパ節転移のリスク因子であることが示された。さらに最も強力なリンパ節転移予測因子とされる LVSI を含む多重ロジスティック回帰分析では NLR が独立したリンパ節転移のリスク因子であることが明らかにされた。術前評価困難な LVSI とは異なり、術前の採血で簡便に測定できる NLR は、実臨床において有用である可能性が高く、今後の臨床応用に向けた検討を進める価値があると考えられる。適切な NLR 高値のカットオフ値については症例を増やした検討が必要であるが、従来のお施設の検討結果から 2.0 前後である可能性は高い。リンパ節転移陽性症例で NLR が増加する原因として、原発巣や転移巣における癌細胞や宿主組織の壊死による炎症反応に加え、転移病巣でのケモカイン分泌増加などにより、不可避な炎症反応が生じ好中球が動員されていた可能性がある。今後 NLR が増加する分子機構を明らかにするためには、転移部位の組織学的・分子学的検討や血中サイトカインの測定などの追加検討が必要であると考えられる。また PLR についても単変量解析ではリンパ節転移予測因子であった。NLR、PLR は予後因子としても有用であることが示され、病巣における炎症反応状態が癌の生物学的ふるまいにも影響を及ぼすことが確認された。

子宮体癌の免疫組織化学的検討としては pSTAT3 と VEGF 群の発現について



検討した。pSTAT3 は pSTAT3 (Tyr 705) と pSTAT3 (Ser 727) について調べ、後者の発現が単変量解析においてリンパ節転移と負の関連が示された。pSTAT3 (Tyr 705)、pSTAT3 (Ser 727) いずれの発現についても発現低下群が予後不良な傾向を示した。他癌腫で言われているような pSTAT3 の高発現が予後不良であるとの報告とは逆の結果となった。pSTAT3 の発現頻度は子宮体癌においても高頻度であり、過剰な発現が癌化に影響することに矛盾しないが、今回の結果から予後や転移とはむしろ負の関連があることが示された。pSTAT3 は子宮体癌の発癌早期の細胞増殖や分化に関与すると思われるが、より後期の浸潤や転移、脱分化などを来す際には pSTAT3 の発現を低下させる因子が働き、他の分子が pSTAT3 にとって代わって悪性度増強に関わっていく可能性が推察された。

VEGF では VEGFB がリンパ節転移の独立したリスク因子であることが示された。腫瘍細胞における VEGFB の役割は不明なことが多いが、子宮体癌においてはリンパ節転移に VEGFB が何らかの役割を持っている可能性が高い。in vitro では VEGFB は腫瘍増殖ではなく腫瘍転移への影響をもつとの報告もあり、腫瘍の進行には VEGFB が大きな役割を持つ可能性がある。VEGFB 発現の術前評価可能かどうかについては、手術検体ではなく生検検体等を用いたさらなる検討が必要と考えられる。

本研究の限界として、レトロスペクティブな検討であること、免疫組織化学的検討では手術検体による検討であり、術前の生検検体での検討ではないこと、単一施設の症例による検討であることなどが挙げられる。それでも本研究で単変量で NLR 高値、PLR 高値、pSTAT3 (Ser 727) 発現低下、VEGFB 高発現が子宮体癌におけるリンパ節転移の予測因子であること、多変量でも NLR 高値と VEGFB 高発現は独立したリンパ節転移予測因子であること、を見出すことが出来た。今後の方向性として前向きな検討や術前の生検検体を用いた検

討、さらには多施設共同研究により、今回見出したリンパ節転移予測因子の実施臨床での有用性を明らかにしていきたい。

以上、子宮体癌のリンパ節転移との関連性において、術前血液検査における **NLR** が独立したリスク因子であることが示された。また組織学的検討では **VEGFB** についてリンパ節転移の独立したリスク因子であることが示された。

## 第6章 結論

### 第1節 好中球/リンパ球比 (neutrophil to lymphocyte ratio : NLR)や血小板/リンパ球比 (platelet to lymphocyte ratio : PLR)

子宮体癌において NLR の上昇はリンパ節転移の独立した予測因子であった。また PLR の上昇は独立した増悪予測因子であった。その簡便性と術前評価可能な点から予測因子として有用であると考えられた。

### 第2節 Signal Transducers and Activator of Transcription 3 (STAT3)

子宮体癌において pSTAT3 (Tyr 705) 陰性は無増悪生存期間短縮を予測する因子であった。

### 第3節 Vascular endothelial growth factor (VEGF)

子宮体癌において VEGFB がリンパ節転移の独立したリスク因子であることが示された。術前評価可能かどうかについて、術前の生検検体等を用いて予測できるかを検討していく必要がある。

## 謝 辞

論文の作成にあたり多大なる御指導を賜りました防衛医科大学校産科婦人科学講座前教授 古谷健一先生ならびに防衛医科大学校産科婦人科学講座教授 高野政志先生に深謝致します。また、本研究遂行にあたり全般的に御指導を賜りました防衛医科大学校産科婦人科学講座講師 宮本守員先生に深謝致します。また本研究遂行にあたり技術支援を賜りました防衛医科大学校産科婦人科学講座助教 鈴木亜矢子さんに深謝いたします。

本論文を作成するにあたり、大変有用な御助言を賜りました防衛医科大学校衛生学公衆衛生学講座教授 角田正史先生、防衛医科大学校病態病理学講座教授 津田均先生に深謝致します。

## 単語・略語説明

- ASTEC ... A Study in the Treatment of Endometrial Cancer (試験の名称)
- ATP ... adenosine triphosphate: アデノシン三リン酸
- AUC ... area under the curve: ROC 曲線下の面積
- BMI ... body mass index: ヒトの肥満度を表す体格指数
- ECOG ... Eastern Cooperative Oncology Group: 米国東海岸癌臨床試験グループ
- FIGO ... International Federation of Gynecology and Obstetrics: 国際産婦人科学会
- LACE ... Laparoscopic Approach to Cancer of the Endometrium (試験の名称)
- LVSI ... lymphovascular space invasion: 脈管侵襲
- MRI ... magnetic resonance imaging: 磁気共鳴画像
- MVD ... microvascular density: 腫瘍組織内微小血管濃度
- NLR ... neutrophil to lymphocyte ratio: 好中球/リンパ球比
- OS ... overall survival: 全生存期間
- PFS ... progression free survival: 無増悪生存期間
- PLR ... platelet to lymphocyte ratio: 血小板/リンパ球比
- PS ... performance status: 全身状態 (パフォーマンスステータス)
- QOL ... quality of life: 生活の質
- RCT ... randomized controlled trial: ランダム化比較試験
- ROC ... receiver operating characteristic: 受信者操作特性
- SEPAL ... Survival Effect of Para-Aortic Lymphadenectomy (試験の名称)
- STAT3 ... signal transducers and activator of transcription 3: シグナル伝達兼転写活性化因子 3
- VEGF ... vascular endothelial growth factor: 血管内皮増殖因子

## 引用文献

- 1) がんの統計編集委員会編、がんの統計’ 18、公益財団法人がん研究振興財団、2018年。  
[https://ganjoho.jp/data/reg\\_stat/statistics/brochure/2018/cancer\\_statistics\\_2018.pdf](https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2018/cancer_statistics_2018.pdf)
- 2) 日本婦人科腫瘍学会編、子宮体がん治療ガイドライン 2018年版、金原出版、2018年、p.31, p.64-66
- 3) Creutzberg CL, van Stiphout RG, Nout RA, Lutgens LC, Jürgenliemk-Schulz IM, Lambin P, et al. Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 91:530-539.
- 4) SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Shahin FA, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol.* 2014; 134:393-402.
- 5) Creasman WT, Miller DS. Adenocarcinoma of the uterine corpus. *Clinical gynecologic oncology.* 8th ed. Philadelphia; Elsevier. 2012; p. 141-174.
- 6) Tangjitgamol S, Amderdon BO, See HT, Lertbutsayanukul C, Sirisabya N, Kavanagh J, et al. Management of endometrial cancer in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit. *Lancet Oncol.* 2009; 10:1119-1127.
- 7) Teng F, Zhang YF, Wang YM, Yu J, Lang X, Xue FX, et al. Contrast-enhanced MRI in preoperative assessment of myometrial and cervical invasion, and lymph node metastasis: diagnostic value and error analysis in endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015; 94:266-273.
- 8) Bae HS, Lim MC, Lee JS, Lee Y, Nam BH, Park SY, et al. Postoperative lower extremity edema in patients with primary endometrial cancer. *Ann Surg Oncol.*

- 2016; 23:186-195.
- 9) Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Kato H, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2010; 119:60-64.
  - 10) Rowlands IJ, Beesley VL, Janda M, Hayes SC, Obermair A, Webb PM, et al. Quality of life of women with lower limb swelling or lymphedema 3-5 years following endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014; 133:314-318.
  - 11) Chan JK, Urban R, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Osann K, et al. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients. *Cancer.* 2007; 109:2454-2460.
  - 12) Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet.* 2010; 375:1165-1172.
  - 13) ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009; 373:125-136.
  - 14) Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Mangioni C, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100:1707-1716.
  - 15) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Sharma SK, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol.* 2009; 27:5331-5336.

- 16) Janda M, Gebski V, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Obermair A, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11:772-780.
- 17) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Sharma SK, et al. 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.* 2012; 30:695-700.
- 18) Inoue M, Okayama A, Fujita M, Enomoto T, Sakata M, Ueshima H, et al. Clinicopathological characteristics of p53 overexpression in endometrial cancers. *Int J Cancer.* 1994; 58:14-19.
- 19) Bell JG, Minnick A, Reid GC, Judis J, Brownell M. Relationship of nonstaging pathological risk factors to lymph node metastasis and recurrence in clinical stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1997; 66:388-392.
- 20) Tang X, Tanemura K, Ye W, Ohmi K, Tsunematsu R, Sonoda T, et al. Clinicopathological factors predicting retroperitoneal lymph node metastasis and survival in endometrial cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 1998; 28:673-678.
- 21) Watanabe M, Aoki Y, Kase H, Fujita K, Tanaka K. Low risk endometrial cancer: a study of pelvic lymph node metastasis. *Int J Gynecol Cancer.* 2003; 13:38-41.
- 22) Watari H, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Yamamoto R, Sakuragi N. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005; 96:651-657.
- 23) Taskiran C, Yuce K, Geyik PO, Kucukali T, Ayhan A. Predictability of retroperitoneal lymph node metastasis by using clinicopathologic variables in surgically staged endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2006; 16:1342-1347.



- 24) Lee KB, Ki KD, Lee JM, Lee JK, Kim JW, Kim KT, et al. The risk of lymph node metastasis based on myometrial invasion and tumor grade in endometrioid uterine cancers: a multicenter, retrospective Korean study. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16:2882-2887.
- 25) Chang SJ, Kong TW, Kim WY, Yoo SC, Yoon JH, Ryu HS, et al. Lymph-vascular space invasion as a significant risk factor for isolated para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer: a study of 203 consecutive patients. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18:58-64.
- 26) Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT, Zhang Q, Powell MA, Mutch DG, et al. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012; 124:31-35.
- 27) Zhang C, Wang C, Feng W. Clinicopathological risk factors for pelvic lymph node metastasis in clinical early-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2012; 22:1373-1377.
- 28) Vaizoglu F, Yuce K, Salman MC, Basaran D, Calis P, Usubutun A, et al. Lymphovascular space involvement is the sole independent predictor of lymph node metastasis in clinical early stage endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2013; 288:1391-1397.
- 29) Koskas M, Bassot K, Graesslin O, Aristizabal P, Barranger E, Rouzier R, et al. Impact of lymphovascular space invasion on a nomogram for predicting lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013; 129:292-297.
- 30) Sari ME, Yalcin İ, Sahin H, Meydanli MM, Gungor T. Risk factors for paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol.* 2017; 22:937-944.

- 31) Teixeira AM, Ribeiro R, Schmeler KM, Herzog TJ, Nicolau SM, Marques RM. A preoperative and intraoperative scoring system to predict nodal metastasis in endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017; 137:78-85.
- 32) Milam MR, Java J, Walker JL, Metzinger DS, Parker LP, Coleman RL. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2012; 119:286-292.
- 33) Cox Bauer CM, Greer DM, Kram JJF, Kamelle SA. Tumor diameter as a predictor of lymphatic dissemination in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016; 141:199-205.
- 34) Fonnes T, Trovik J, Edqvist PH, Fasmer KE, Marcickiewicz J, Krakstad C, et al. Asparaginase-like protein 1 expression in curettage independently predicts lymph node metastasis in endometrial carcinoma: a multicentre study. *BJOG.* 2018; 125:1695-1703
- 35) Trovik J, Wik E, Stefansson IM, Marcickiewicz J, Tingulstad S, Salvesen HB, et al. Stathmin overexpression identifies high-risk patients and lymph node metastasis in endometrial cancer. *Clin Cancer Res.* 2011; 17:3368-3377.
- 36) Bou Zgheib N, Marchion DC, Bush SH, Judson PL, Wenham RM, Gonzalez-Bosquet J, et al. Molecular determinants for lymph node metastasis in clinically early-stage endometrial cancer. *Oncol Lett.* 2016; 11:323-329.
- 37) Inoue Y, Abe K, Obata K, Doh K, Ohmura G, Noda K, et al. Immunohistochemical studies concerning cathepsin D in endometrial carcinomas. *J Obstet Gynaecol Res.* 1999; 25:345-352.
- 38) Ballester M, Canlorbe G, Cortez A, Gonin J, Laas E, Daraï E, et al. Histological and immunohistochemical profiles predict lymph node status in women with low-

- intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013; 130:457-462.
- 39) Obata T, Nakamura M, Mizumoto Y, Iizuka T, Ono M, Fujiwara H, et al. Dual expression of immunoreactive estrogen receptor  $\beta$  and p53 is a potential predictor of regional lymph node metastasis and postoperative recurrence in endometrial endometrioid carcinoma. *PLoS One.* 2017; 12:e0188641.
- 40) Lee J, Kong TW, Paek J, Chang SJ, Ryu HS. Predicting Model of Lymph Node Metastasis Using Preoperative Tumor Grade, Transvaginal Ultrasound, and Serum CA-125 Level in Patients With Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2016; 26:1630-1635.
- 41) Ünsal M, Kimyon Comert G, Karalok A, Basaran D, Turkmen O, Turan T, et al. The preoperative serum CA125 can predict the lymph node metastasis in endometrioid-type endometrial cancer. *Ginekol Pol.* 2018; 89:599-606.
- 42) Anton C, E Silva AS, Baracat EC, Dogan NU, Köhler C, di Favero GM, et al. A novel model to estimate lymph node metastasis in endometrial cancer patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2017; 72:30-35.
- 43) Imai K, Kato H, Katayama K, Nakanishi K, Kawano A, Miyagi E, et al. A preoperative risk-scoring system to predict lymph node metastasis in endometrial cancer and stratify patients for lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2016; 142:273-277.
- 44) Ghezzi F, Cromi A, Siesto G, Giudici S, Serati M, Franchi M, et al. Prognostic significance of preoperative plasma fibrinogen in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 119:309-313.
- 45) Kadan Y, Calvino AS, Katz A, Katz S, Moore RG. Predictors for lymph nodes involvement in low risk endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol* 2017; 37:514-518.

- 46) Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, McMillan DC, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer*. 2011; 47:2633-2641.
- 47) Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 88:218-230.
- 48) Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Amir E, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106:dju124.
- 49) Wang L, Liang D, Xu X, Jin J, Li S, He Y, et al. The prognostic value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios for patients with lung cancer. *Oncol Lett*. 2017; 14:6449-6456.
- 50) Liu X, Qu JK, Zhang J, Yan Y, Zhao XX, Duan XY, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in breast cancer patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96:e8101.
- 51) Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Ghaneh P, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2009; 197:466-472.
- 52) Zhao QT, Yuan Z, Zhang H, Zhang XP, Wang HE, Duan GC, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: A meta-analysis including 3,720 patients. *Int J Cancer*. 2016; 139:164-170.
- 53) Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Lee K, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival

- after treatment. *Cancer Immunol Immunother.* 2009; 58:15-23.
- 54) Zhao Z, Zhao X, Lu J, Xue J, Liu P, Mao H. Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis of retrospective studies. *Arch Gynecol Obstet.* 2018; 297:849-857.
- 55) Zhang Y, Wang L, Liu Y, Wang S, Shang P, Chen X, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio before platelet-lymphocyte ratio predicts clinical outcome in patients with cervical cancer treated with initial radical surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24:1319-1325.
- 56) Cummings M, Merone L, Keeble C, Burland L, Grzelinski M, Orsi NM, et al. Preoperative neutrophil:lymphocyte and platelet:lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival. *Br J Cancer.* 2015; 113:311-320.
- 57) Haruma T, Nakamura K, Nishida T, Ogawa C, Kusumoto T, Hiramatsu Y, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is a predictor of prognosis in endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2015; 35:337-343.
- 58) Laohawiriyakamol S, Mahattanobon S, Laohawiriyakamol S, Puttawibul P. The Pre-Treatment Neutrophil-Lymphocyte Ratio: a Useful Tool in Predicting Non-Sentinel Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Cases *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017; 18:557-562.
- 59) Tong Z, Liu L, Zheng Y, Jiang W, Zhao P, Wang W, et al. Predictive value of preoperative peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio for lymph node metastasis in patients of resectable pancreatic neuroendocrine tumors: a nomogram-based study. *World J Surg Oncol.* 2017; 15:108.
- 60) Wang L, Jia J, Lin L, Guo J, Ye X, Chen Y, et al. Predictive value of hematological markers of systemic inflammation for managing cervical cancer. *Oncotarget.* 2017;

8:44824-44832.

- 61) Wang D, Yang JX, Cao DY, Wan XR, Feng FZ, Xiang Y, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *Onco Targets Ther.* 2013; 6:211-216.
- 62) Koizumi K, Hojo S, Akashi T, Yasumoto K, Saiki I. Chemokine receptors in cancer metastasis and cancer cell-derived chemokines in host immune response. *Cancer Sci.* 2007; 98: 1652-1658.
- 63) Bahadır A, Baltacı D, Türker Y, Türker Y, Iliev D, Sarıgüzel YC, et al. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome? *Anatol J Cardiol.* 2015; 15: 816-822.
- 64) Joo NS, Kim KN, Kim KS. Serum CA125 concentration has inverse correlation with metabolic syndrome. *J Korean Med Sci.* 2011; 26: 1328-1332.
- 65) Johnson CC, Kessel B, Riley TL, Ragard LR, Williams CR, Buys SS, et al; Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Project Team. The epidemiology of CA-125 in women without evidence of ovarian cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial. *Gynecol Oncol.* 2008; 110: 383-389.
- 66) Suh DH, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Park NH, Kang SB, et al. Pre-operative systemic inflammatory response markers in predicting lymph node metastasis in endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 162: 206-210.
- 67) Yu H, Jove R. The STATs of cancer--new molecular targets come of age. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4:97-105.
- 68) Kong H, Zhang Q, Zeng Y, Wang H, Wu M, Shi H, et al. Prognostic significance of

- STAT3/phosphorylated-STAT3 in tumor: a meta-analysis of literatures. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8:8525-8539.
- 69) Aaronson DS, Horvath CM. A road map for those who don't know JAK-STAT. *Science*. 2002; 296:1653-1655.
- 70) Furtek SL, Backos DS, Matheson CJ, Reigan P. Strategies and Approaches of Targeting STAT3 for Cancer Treatment. *ACS Chem Biol*. 2016; 11:308-318.
- 71) Yang R, Rincon M. Mitochondrial stat3, the need for design thinking. *Int J Biol Sci*. 2016; 12:532-544.
- 72) He S, Liao G, Liu Y, Huang L, Kang M, Chen L. Overexpression of STAT3/pSTAT3 was associated with poor prognosis in gastric cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8:20014-20023.
- 73) Tong M, Wang J, Jiang N, Pan H, Li D. Correlation between p-STAT3 overexpression and prognosis in lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12:e0182282.
- 74) Catalano S, Giordano C, Rizza P, Gu G, Barone I, Andò S, et al. Evidence that leptin through STAT and CREB signaling enhances cyclin D1 expression and promotes human endometrial cancer proliferation. *J Cell Physiol*. 2009; 218:490-500.
- 75) Wincewicz A, Koda M, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Sulkowski S. Comparison of STAT3 with HIF-1alpha, Ob and ObR expressions in human endometrioid adenocarcinomas. *Tissue Cell*. 2008; 40:405-410.
- 76) Chen CL, Hsieh FC, Lieblein JC, Brown J, Chan C, Lin J, et al. Stat3 activation in human endometrial and cervical cancers. *Br J Cancer*. 2007; 96:591-599.
- 77) Yoshikawa T, Miyamoto M, Aoyama T, Soyama H, Goto T, Takano M. JAK2/STAT3 pathway as a therapeutic target in ovarian cancers. *Oncol Lett*. 2018;

15:5772-5780.

- 78) Nakamura H, Kimura T, Koyama S, Ogita K, Tsutsui T, Murata Y, et al. Mouse model of human infertility: transient and local inhibition of endometrial STAT-3 activation results in implantation failure. *FEBS Lett.* 2006; 580: 2717-2722.
- 79) Pawar S, Starosvetsky E, Orvis GD, Behringer RR, Bagchi IC, Bagchi MK. STAT3 regulates uterine epithelial remodeling and epithelial-stromal crosstalk during implantation. *Mol Endocrinol.* 2013; 27: 1996-2012.
- 80) Dimitriadis E, Sharkey AM, Tan YL, Salamonsen LA, Sherwin JR. Immunolocalisation of phosphorylated STAT3, interleukin 11 and leukaemia inhibitory factor in endometrium of women with unexplained infertility during the implantation window. *Reprod Biol Endocrinol.* 2007; 5:44.
- 81) Tammela T, Enholm B, Alitalo K, Paavonen K. The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovasc Res.* 2005; 65:550-563.
- 82) Stuttfeld E, Ballmer-Hofer K. Structure and function of VEGF receptors. *IUBMB Life.* 2009; 61:915-922.
- 83) Lal N, Puri K, Rodrigues B. Vascular Endothelial Growth Factor B and Its Signaling. *Front Cardiovasc Med.* 2018; 5:39.
- 84) Zhang L, Scott PA, Turley H, Leek R, Lewis CE, Bicknell R, et al. Validation of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) antibodies for immunohistochemical localization of VEGF in tissue sections: expression of VEGF in the human endometrium. *J Pathol.* 1998; 185:402-408.
- 85) Topolovec Z, Corusić A, Babić D, Mrcela M, Sijanović S, Curzik D, et al. Vascular endothelial growth factor and intratumoral microvessel density as prognostic factors in endometrial cancer. *Coll Antropol.* 2010; 34:447-453.



- 86) Guşet G, Costi S, Lazăr E, Dema A, Cornianu M, Păiuşan L, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and assessment of microvascular density with CD34 as prognostic markers for endometrial carcinoma. *Rom J Morphol Embryol.* 2010; 51:677-682.
- 87) Wang J, Taylor A, Showeil R, Trivedi P, Horimoto Y, El-Bahrawy MA, et al. Expression profiling and significance of VEGF-A, VEGFR2, VEGFR3 and related proteins in endometrial carcinoma. *Cytokine.* 2014; 68:94-100.
- 88) Mahecha AM, Wang H. The influence of vascular endothelial growth factor-A and matrix metalloproteinase-2 and -9 in angiogenesis, metastasis, and prognosis of endometrial cancer. *Onco Targets Ther.* 2017; 10:4617-4624.
- 89) Dai W, Zeller C, Masrour N, Siddiqui N, Paul J, Brown R. Promoter CpG island methylation of genes in key cancer pathways associates with clinical outcome in high-grade serous ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19:5788-5797.
- 90) Kanda M, Nomoto S, Nishikawa Y, Sugimoto H, Kanazumi N, Nakao A, et al. Correlations of the expression of vascular endothelial growth factor B and its isoforms in hepatocellular carcinoma with clinico-pathological parameters. *J Surg Oncol.* 2008; 98: 190-196.
- 91) Mylona E, Alexandrou P, Giannopoulou I, Liapis G, Sofia M, Nakopoulou L, et al. The prognostic value of vascular endothelial growth factors (VEGFs)-A and -B and their receptor, VEGFR-1, in invasive breast carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007; 104: 557-563.
- 92) Gunningham SP, Currie MJ, Han C, Robinson BA, Scott PA, Fox SB, et al. VEGF-B expression in human primary breast cancers is associated with lymph node metastasis but not angiogenesis. *J Pathol.* 2001; 193: 325-332.

- 93) Olofsson B, Pajusola K, Kaipainen A, von Euler G, Joukov V, Eriksson U, et al. Vascular endothelial growth factor B, a novel growth factor for endothelial cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93: 2576-2581.
- 94) Albrecht I, Kopfstein L, Strittmatter K, Schomber T, Falkevall A, Pietras K, et al. Suppressive effects of vascular endothelial growth factor-B on tumor growth in a mouse model of pancreatic neuroendocrine tumorigenesis. PLoS One. 2010; 5: e14109.
- 95) Zhang F, Tang Z, Hou X, Lennartsson J, Li Y, Li X, et al. VEGF-B is dispensable for blood vessel growth but critical for their survival, and VEGF-B targeting inhibits pathological angiogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106: 6152-6157.
- 96) Yang X, Zhang Y, Hosaka K, Andersson P, Wang J, Cao Y, et al. VEGF-B promotes cancer metastasis through a VEGF-A-independent mechanism and serves as a marker of poor prognosis for cancer patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015; 112: E2900-2909.

表1 子宮体癌患者の患者背景、臨床病理学的因子毎のリンパ節転移頻度の比較

		リンパ節転移		p 値
		症例数(%)		
		陽性群(25 例)	陰性群(172 例)	
診断時年齢	平均 ± SD	58.5 ± 10.8	59.6 ± 10.3	0.704
Body mass index	平均 ± SD	22.4 ± 4.2	23.7 ± 4.3	0.117
FIGO 病期	I	0 (0)	144 (84)	<b>&lt;0.001</b>
	II	0 (0)	11 (6)	
	III	23 (92)	12 (7)	
	IV	2 (8)	5 (3)	
組織型	*Type I	10 (40)	121 (70)	<b>0.003</b>
	Type II	15 (60)	51 (30)	
筋層浸潤	1/2 未満	7 (28)	126 (73)	<b>&lt;0.001</b>
	1/2 以上	18 (72)	46 (27)	
頸部間質浸潤	なし	17 (68)	158 (92)	<b>0.002</b>
	あり	8 (32)	14 (8)	
LVSI	なし	1 (4)	113 (66)	<b>&lt;0.001</b>
	あり	24 (96)	59 (34)	
卵巣転移	なし	22 (88)	167 (97)	0.066
	あり	3 (12)	5 (3)	
遠隔転移	なし	23 (92)	167 (97)	0.218
	あり	2 (8)	5 (3)	
腹水もしくは 腹腔洗浄細胞診	陰性	15 (60)	155 (90)	<b>&lt;0.001</b>
	陽性	10 (40)	17 (10)	
全血算				
白血球数 (/μl)	平均 ± SD	7036 ± 1709	5792 ± 1814	<b>&lt;0.001</b>
好中球数 (/μl)	平均 ± SD	5062 ± 1618	3798 ± 1535	<b>&lt;0.001</b>
リンパ球数 (/μl)	平均 ± SD	1480 ± 515	1527 ± 507	0.436
血小板数 (x10 <sup>4</sup> /μl)	平均 ± SD	29.8 ± 7.5	24.6 ± 6.4	<b>&lt;0.001</b>

SD : standard deviation

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics

LVSI : lymphovascular space invasion (脈管侵襲)

\*類内膜癌の Grade1 もしくは Grade2 を Type I、類内膜癌の Grade 3 と類内膜癌以外の組織型を Type II とした。

表2 子宮体癌患者における各因子のリンパ節転移予測に関するロジスティック回帰分析

各因子	単変量解析			多変量解析			
	オッズ比	95%信頼区間	p 値	オッズ比	95%信頼区間	p 値	
診断時年齢	60 歳以上 vs. 60 歳未満	0.96	0.42 - 2.23	0.932			
Body mass index	24 以上 vs. 24 以下	0.67	0.27 - 1.70	0.402			
組織型	*Type II vs. Type I	3.56	1.50 - 8.45	<b>0.003</b>	1.56	0.53 - 4.60	0.424
筋層浸潤	1/2 以上 vs. 1/2 未満	7.04	2.76 - 18.0	<b>&lt;0.001</b>	1.53	0.44 - 5.31	0.500
頸部間質浸潤	あり vs. なし	5.31	1.95 - 14.5	<b>0.002</b>	0.93	0.24 - 3.56	0.910
LVSI	あり vs. なし	45.97	6.07 - 348	<b>&lt;0.001</b>	33.5	3.85 - 292	<b>0.002</b>
卵巣転移	あり vs. なし	4.56	1.02-20.4	<b>0.047</b>	0.62	0.06 - 6.01	0.677
遠隔転移	あり vs. なし	2.90	0.53-15.85	0.218			
腹水もしくは 腹腔洗浄細胞診	陽性 vs. 陰性	6.08	2.37-15.62	<b>&lt;0.001</b>	3.70	0.97 - 14.1	0.055
NLR	高値 vs. 低値	8.89	2.03-38.90	<b>&lt;0.001</b>	6.11	1.11 - 33.7	<b>0.038</b>
PLR	高値 vs. 低値	4.11	1.72-9.79	<b>&lt;0.001</b>	2.43	0.74 - 7.97	0.142

LVSI : lymphovascular space invasion (脈管侵襲)

NLR : neutrophil to lymphocyte ratio (好中球/リンパ球比)

PLR : platelet to lymphocyte ratio (血小板/リンパ球比)

\*類内膜癌の Grade1 もしくは Grade2 を Type I、類内膜癌の Grade 3 と類内膜癌以外の組織型を Type II とした。

表3 子宮体癌患者における各因子の無増悪生存期間に対する Cox 比例ハザードモデル解析

各因子	単変量解析			多変量解析			
	ハザード比	95%信頼区間	p 値	ハザード比	95%信頼区間	p 値	
診断時年齢	60 歳以上 vs. 60 歳未満	3.11	1.59 - 6.53	<0.001	3.30	1.56 - 7.47	0.002
Body mass index	24 以上 vs. 24 以下	0.49	0.22 - 1.01	0.052			
FIGO 病期	II~IV 期 vs. I 期	7.24	3.78 - 14.6	<0.001	2.36	0.99 - 5.86	0.052
組織型	*Type II vs. Type I	4.99	2.61 - 10.0	<0.001	2.61	1.30 - 5.49	0.007
LVSI	陽性 vs. 陰性	6.68	3.22 - 15.6	<0.002	3.24	1.37 - 8.39	0.007
腹水もしくは 腹腔洗浄細胞診	陽性 vs. 陰性	3.05	1.45 - 5.97	0.004	2.03	0.87 - 4.55	0.101
NLR	高値 vs. 低値	2.36	1.16 - 5.27	0.016	1.10	0.44 - 2.85	0.837
PLR	高値 vs. 低値	2.73	1.45 - 5.16	0.002	2.50	1.19 - 5.53	0.016

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics

LVSI : lymphovascular space invasion (脈管侵襲)

NLR : neutrophil to lymphocyte ratio (好中球/リンパ球比)

PLR : platelet to lymphocyte ratio (血小板/リンパ球比)

\*類内膜癌の Grade1 もしくは Grade2 を Type I、類内膜癌の Grade 3 と類内膜癌以外の組織型を Type II とした。

NLR、PLR については各々 ROC で算出したカットオフ値(NLR: 2.18、PLR: 206)で高低を群分けした。

表 4 子宮体癌患者における各因子の全生存期間に対する比例ハザードモデル解析

各因子	単変量解析			多変量解析			
	ハザード比	95%信頼区間	p 値	ハザード比	95%信頼区間	p 値	
診断時年齢	60 歳以上 vs. 60 歳未満	1.41	0.47 - 4.38	0.535			
Body mass index	24 以上 vs. 24 以下	0.50	0.11 - 1.64	0.268			
FIGO 病期	II~IV 期 vs. I 期	17.1	4.58 - 110	<0.001	4.63	0.84 - 37.8	0.080
組織型	Type II vs. Type I	8.00	2.44 - 35.7	<0.001	3.38	0.96 - 15.9	0.058
LVSI	陽性 vs. 陰性	8.73	2.34 - 56.5	<0.002	2.32	0.48 - 17.9	0.320
腹水もしくは 腹腔洗浄細胞診	陽性 vs. 陰性	6.06	1.95 - 18.3	0.003	2.54	0.78 - 8.16	0.120
NLR	高値 vs. 低値	2.23	0.68 - 9.96	0.195			
PLR	高値 vs. 低値	3.84	1.28 - 12.7	0.017	2.21	0.71 - 7.52	0.170

51

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics

LVSI : lymphovascular space invasion (脈管侵襲)

NLR : neutrophil to lymphocyte ratio (好中球/リンパ球比)

PLR : platelet to lymphocyte ratio (血小板/リンパ球比)

\*類内膜癌の Grade1 もしくは Grade2 を Type I、類内膜癌の Grade 3 と類内膜癌以外の組織型を Type II とした。

NLR、PLR については各々 ROC で算出したカットオフ値(NLR: 2.18、PLR: 206)で高低を群分けした。

表 5 子宮体部類内膜癌患者における患者背景、臨床病理学的因子毎の pSTAT3(Tyr)と pSTAT3(Ser)の発現頻度の比較

	平均 ± SD	p-STAT3 (Tyr705)			p-STAT3 (Ser727)		
		症例数 (%)		p 値	症例数 (%)		p 値
		陽性群 (221 例)	陰性群 (53 例)		陽性群 (149 例)	陰性群 (125 例)	
診断時年齢		58.5 ± 9.5	57.3 ± 8.9	0.275	57.5 ± 9.5	59.2 ± 9.3	0.405
ECOG PS	0	206 (93)	52 (98)	0.324	143 (96)	115 (92)	0.199
	1~3	15 (7)	1 (2)		6 (4)	10 (8)	
FIGO 病期	I	162 (73)	35 (66)	0.379	117 (79)	80 (64)	<b>0.021</b>
	II	24 (11)	5 (9)		14 (9)	15 (12)	
	III	29 (13)	12 (23)		17 (11)	24 (19)	
	IV	6 (3)	1 (2)		1 (1)	6 (5)	
Grade	1 or 2	190 (86)	43 (81)	0.393	144 (97)	89 (71)	<b>&lt;0.001</b>
	3	31 (14)	10 (19)		5 (3)	36 (29)	
筋層浸潤	1/2 未満	151 (68)	35 (66)	0.746	110 (74)	76 (61)	<b>0.027</b>
	1/2 以上	70 (32)	18 (34)		39 (26)	49 (39)	
頸部間質浸潤	なし	196 (89)	45 (85)	0.481	136 (91)	105 (84)	0.092
	あり	25 (11)	8 (15)		13 (9)	20 (16)	
LVSI	陰性	143 (65)	25 (47)	<b>0.027</b>	109 (73)	59 (47)	<b>&lt;0.001</b>
	陽性	78 (35)	28 (53)		40 (27)	66 (53)	
リンパ節転移	なし	200 (91)	43 (81)	0.087	139 (93)	104 (83)	<b>0.012</b>
	あり	21 (9)	10 (19)		10 (7)	21 (17)	
卵巣転移	なし	209 (95)	48 (91)	0.337	141 (95)	116 (93)	0.618
	あり	12 (5)	5 (9)		8 (5)	9 (7)	
遠隔転移	なし	215 (97)	52 (98)	0.999	148 (99)	119 (95)	<b>0.049</b>
	あり	6 (3)	1 (2)		1 (1)	6 (5)	
腹水もしくは 腹腔洗浄細胞診	陰性	193 (87)	42 (79)	0.132	132 (89)	103 (82)	0.166
	陽性	28 (13)	11 (21)		17 (11)	22 (18)	

SD : standard deviation

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics

LVSI : lymphovascular space invasion (脈管侵襲)



表 6 子宮体部類内膜癌患者における各因子のリンパ節転移予測に関するロジスティック回帰分析

各因子	単変量解析			多変量解析			
	オッズ比	95%信頼区間	p 値	オッズ比	95%信頼区間	p 値	
診断時年齢	60 歳以上 vs. 60 歳未満	1.22	0.57 - 2.59	0.607			
ECOG PS	1~3 vs. 0	1.13	0.24 - 5.21	0.877			
組織型	Grade III vs. Grade I or II	3.26	1.40 - 7.56	<b>0.006</b>	0.77	0.25 - 2.38	0.653
筋層浸潤	1/2 以上 vs. 1/2 未満	5.52	2.47 - 12.3	<b>&lt;0.001</b>	2.24	0.84 - 5.93	0.105
頸部間質浸潤	あり vs. なし	6.68	2.85 - 15.6	<b>&lt;0.001</b>	3.86	1.45 - 10.3	<b>0.007</b>
LVSI	陽性 vs. 陰性	6.73	2.78 - 16.3	<b>&lt;0.001</b>	3.47	1.23 - 9.78	<b>0.019</b>
卵巣転移	あり vs. なし	5.06	1.72 - 14.9	<b>0.003</b>	1.37	0.30 - 6.33	0.685
遠隔転移	あり vs. なし	11.9	2.52 - 55.8	<b>0.002</b>	3.03	0.41 - 22.1	0.275
腹水もしくは 腹腔洗浄細胞診	あり vs. なし	5.05	2.21 - 11.5	<b>&lt;0.001</b>	3.66	1.36 - 9.88	<b>0.010</b>
pSTAT3 (Tyr705)	陽性 vs. 陰性	0.45	0.20 - 1.03	0.058			
pSTAT3 (Ser727)	陽性 vs. 陰性	0.36	0.16 - 0.79	<b>0.011</b>	0.54	0.21 - 1.38	0.198

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

LVSI : lymphovascular space invasion (脈管侵襲)

表7 子宮体部類内膜癌患者における各因子の無増悪生存期間に対するCox比例ハザードモデル解析

各因子	単変量解析			多変量解析			
	ハザード比	95%信頼区間	p値	ハザード比	95%信頼区間	p値	
診断時年齢	60歳以上 vs. 60歳未満	2.87	1.58 - 5.41	<0.001	2.86	1.51 - 5.61	0.001
ECOG PS	1~3 vs. 0	4.22	1.60 - 9.27	<0.001	4.30	1.51 - 10.7	0.009
FIGO 病期	II~IV期 vs. I期	5.20	2.87 - 9.70	<0.001	3.46	1.80 - 6.78	<0.001
組織型	Grade III vs. Grade I or II	3.43	1.79 - 6.27	<0.001	1.92	0.92 - 3.93	0.081
LVSI	陽性 vs. 陰性	4.04	2.19 - 7.85	<0.001	1.80	0.86 - 3.84	0.112
腹水もしくは 腹腔洗浄細胞診	陽性 vs. 陰性	3.33	1.71 - 6.15	<0.001	2.38	1.15 - 4.74	0.021
pSTAT3 (Tyr705)	陽性 vs. 陰性	0.50	0.27 - 0.96	0.039	0.48	0.24 - 0.99	0.048
pSTAT3 (Ser727)	陽性 vs. 陰性	0.39	0.20 - 0.70	0.002	0.81	0.39 - 1.66	0.566

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

LVSI: lymphovascular space invasion (脈管侵襲)

表 8 子宮体部類内膜癌患者における各因子の全生存期間に対する Cox 比例ハザードモデル解析

各因子	単変量解析			多変量解析			
	ハザード比	95%信頼区間	p 値	ハザード比	95%信頼区間	p 値	
診断時年齢	60 歳以上 vs. 60 歳未満	2.73	1.17 - 6.85	<b>0.020</b>	2.58	1.07 - 6.67	<b>0.035</b>
ECOG PS	1~3 vs. 0	6.98	1.99 - 19.0	<b>0.005</b>	6.04	1.66 - 17.5	<b>0.009</b>
FIGO 病期	II~IV 期 vs. I 期	6.66	2.79 - 17.5	<b>&lt;0.001</b>	4.57	1.76 - 12.8	<b>0.002</b>
組織型	Grade III vs. Grade I or II	2.47	0.89 - 6.02	0.080			
LVSI	陽性 vs. 陰性	2.94	1.25 - 7.38	<b>0.013</b>	1.75	0.71 - 4.56	0.227
腹水もしくは 腹腔洗浄細胞診	陽性 vs. 陰性	4.06	1.62 - 9.49	<b>0.004</b>	3.16	1.18 - 8.04	<b>0.023</b>
pSTAT3 (Tyr705)	陽性 vs. 陰性	0.46	0.19 - 1.16	0.096			
pSTAT3 (Ser727)	陽性 vs. 陰性	0.57	0.23 - 1.32	0.190			

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

LVSI: lymphovascular space invasion (脈管侵襲)

表9 子宮体癌患者における患者背景、臨床病理学的因子毎の VEGFA、VEGFB、VEGFR1 の発現頻度の比較

		VEGFA			VEGFB			VEGFR1		
		症例数(%)		p 値	症例数(%)		p 値	症例数(%)		p 値
		陽性群(189 例)	陰性群(86 例)		陽性群(172 例)	陰性群(103 例)		陽性群(174 例)	陰性群(101 例)	
診断時年齢	平均 ±SD	57.8 ± 8.6	60.3 ± 9.2	<b>0.015</b>	58.5 ± 9.0	58.7 ± 8.5	0.938	58.2 ± 8.9	59.2 ± 8.7	0.724
ECOG PS	0	181 (96)	84 (98)	0.729	165 (96)	100 (97)	0.748	167 (96)	98 (97)	0.750
	1~3	8 (4)	2 (2)		7 (4)	3 (3)		7 (4)	3 (3)	
FIGO 病期	I	137 (72)	59 (69)	0.132	118 (69)	78 (76)	0.149	122 (70)	74 (73)	0.665
	II	15 (8)	5 (6)		13 (7)	7 (7)		11 (6)	9 (9)	
	III	30 (16)	20 (23)		36 (21)	14 (13)		34 (20)	16 (16)	
	IV	7 (4)	2 (2)		5 (3)	4 (4)		7 (4)	2 (2)	
組織型	*Type I	148 (78)	60 (70)	0.132	125 (73)	83 (81)	0.149	130 (75)	78 (77)	0.665
	Type II	41 (22)	26 (30)		47 (27)	20 (19)		44 (25)	23 (23)	
筋層浸潤	1/2 未満	128 (68)	53 (62)	0.339	114 (66)	67 (65)	0.896	113 (65)	68 (67)	0.792
	1/2 以上	61 (32)	33 (38)		58 (34)	36 (35)		61 (35)	33 (33)	
頸部間質浸潤	なし	164 (87)	74 (86)	0.851	148 (86)	90 (87)	0.856	152 (87)	86 (85)	0.714
	あり	25 (13)	12 (14)		24 (14)	13 (13)		22 (13)	15 (15)	
LVSI	陰性	110 (58)	47 (55)	0.601	91 (53)	66 (64)	0.079	92 (53)	65 (64)	0.077
	陽性	79 (42)	39 (45)		81 (47)	37 (36)		82 (47)	36 (36)	
リンパ節転移	なし	160 (85)	72 (84)	0.859	138 (80)	94 (91)	<b>0.016</b>	142 (82)	90 (89)	0.121
	あり	29 (15)	14 (16)		34 (20)	9 (9)		32 (18)	11 (11)	
卵巣転移	なし	176 (93)	81 (94)	0.999	161 (94)	96 (93)	0.999	162 (93)	95 (94)	0.999
	あり	13 (7)	5 (6)		11 (6)	7 (7)		12 (7)	6 (6)	
遠隔転移	なし	182 (96)	84 (98)	0.725	167 (97)	99 (96)	0.732	167 (96)	99 (98)	0.493
	あり	7 (4)	2 (2)		5 (3)	4 (4)		7 (4)	2 (2)	

腹水もしくは	陰性	154 (81)	72 (84)	0.735	139 (81)	87 (84)	0.516	139 (80)	87 (86)	0.252
腹腔洗浄細胞診	陽性	35 (19)	14 (16)		33 (19)	16 (16)		35 (20)	14 (14)	

SD : standard deviation

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics

LVSI : lymphovascular space invasion (脈管侵襲)

\*類内膜癌の Grade1 もしくは Grade2 を Type I、類内膜癌の Grade 3 と類内膜癌以外の組織型を Type II とした。

表 10 子宮体癌患者における各因子のリンパ節転移予測に関するロジスティック回帰分析

各因子	単変量解析			多変量解析			
	オッズ比	95%信頼区間	p 値	オッズ比	95%信頼区間	p 値	
診断時年齢	≥59 vs. <58	1.38	0.71 - 2.65	0.338			
ECOG PS	1-3 vs. 0	3.86	1.04 - 14.3	<b>0.043</b>	2.43	0.33 - 17.7	0.381
組織型	*Type II vs. Type I	4.35	2.20 - 8.60	<b>&lt;0.001</b>	1.51	0.65 - 3.54	0.336
筋層浸潤	1/2 以上 vs. 1/2 未満	6.06	2.97 - 12.3	<b>&lt;0.001</b>	2.44	1.03 - 5.76	<b>0.042</b>
頸部間質浸潤	あり vs. なし	4.39	2.03 - 9.47	<b>&lt;0.001</b>	2.14	0.82 - 5.57	0.121
LVSI	陽性 vs. 陰性	9.41	4.01 - 22.1	<b>&lt;0.001</b>	4.50	1.66 - 12.2	<b>0.003</b>
卵巣転移	あり vs. なし	5.07	1.87 - 13.7	<b>0.001</b>	2.13	0.47 - 9.72	0.328
遠隔転移	あり vs. なし	7.50	1.93 - 29.2	<b>0.004</b>	1.09	0.15 - 8.14	0.930
腹水もしくは 腹腔洗浄細胞診	陽性 vs. 陰性	4.67	2.29 - 9.54	<b>&lt;0.001</b>	2.45	0.97 - 6.20	0.059
VEGFA	陽性 vs. 陰性	0.93	0.47 - 1.87	0.843			
VEGFB	陽性 vs. 陰性	2.57	1.18 - 5.61	<b>0.018</b>	2.53	1.01 - 6.33	<b>0.048</b>
VEGFR1	陽性 vs. 陰性	1.84	0.88 - 3.84	0.102			

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

LVSI : lymphovascular space invasion (脈管侵襲)

\*類内膜癌の Grade1 もしくは Grade2 を Type I、類内膜癌の Grade 3 と類内膜癌以外の組織型を Type II とした。

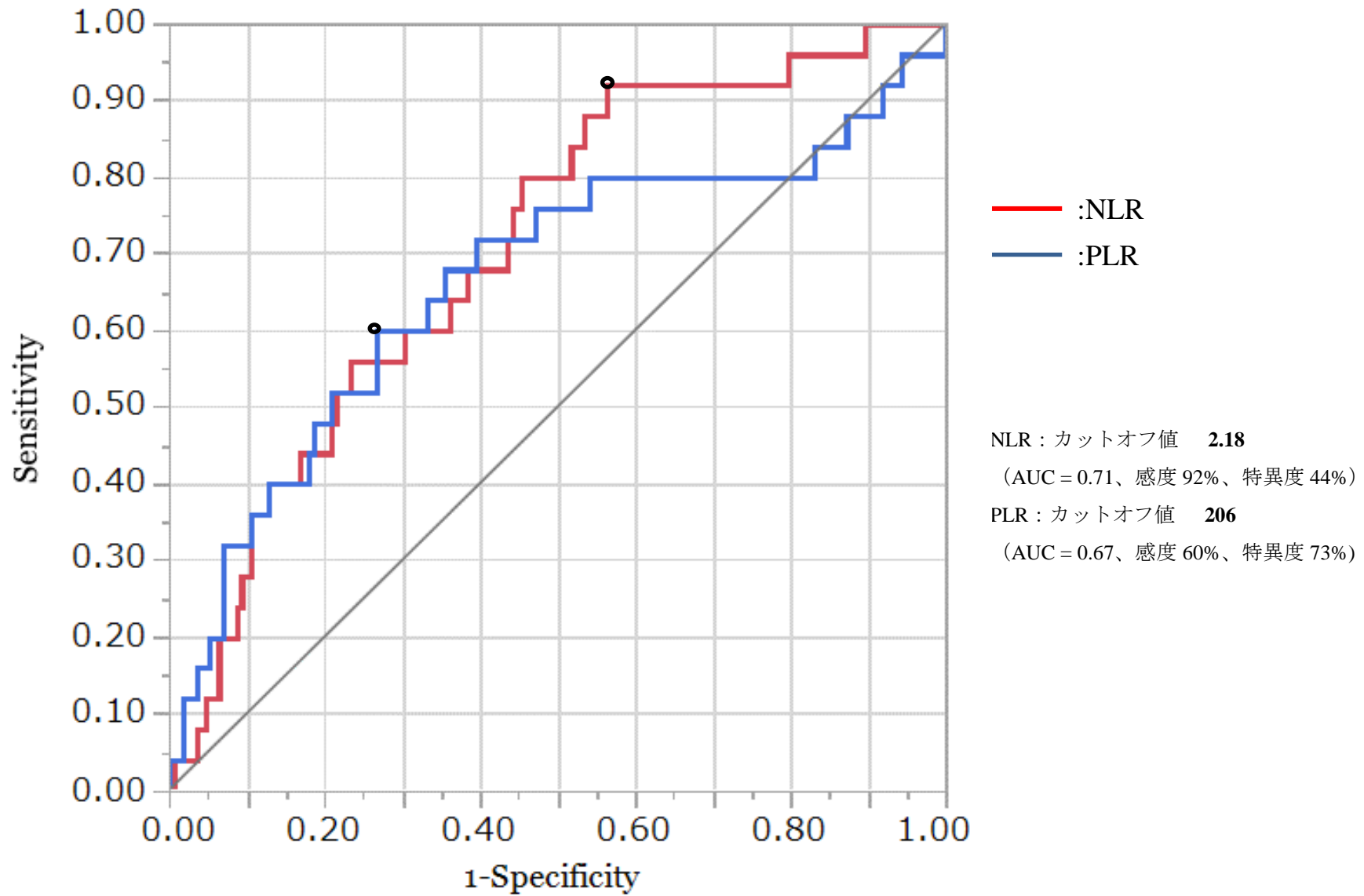


図1 子宮体癌患者におけるリンパ節転移の有無に対するNLRとPLRのROC曲線

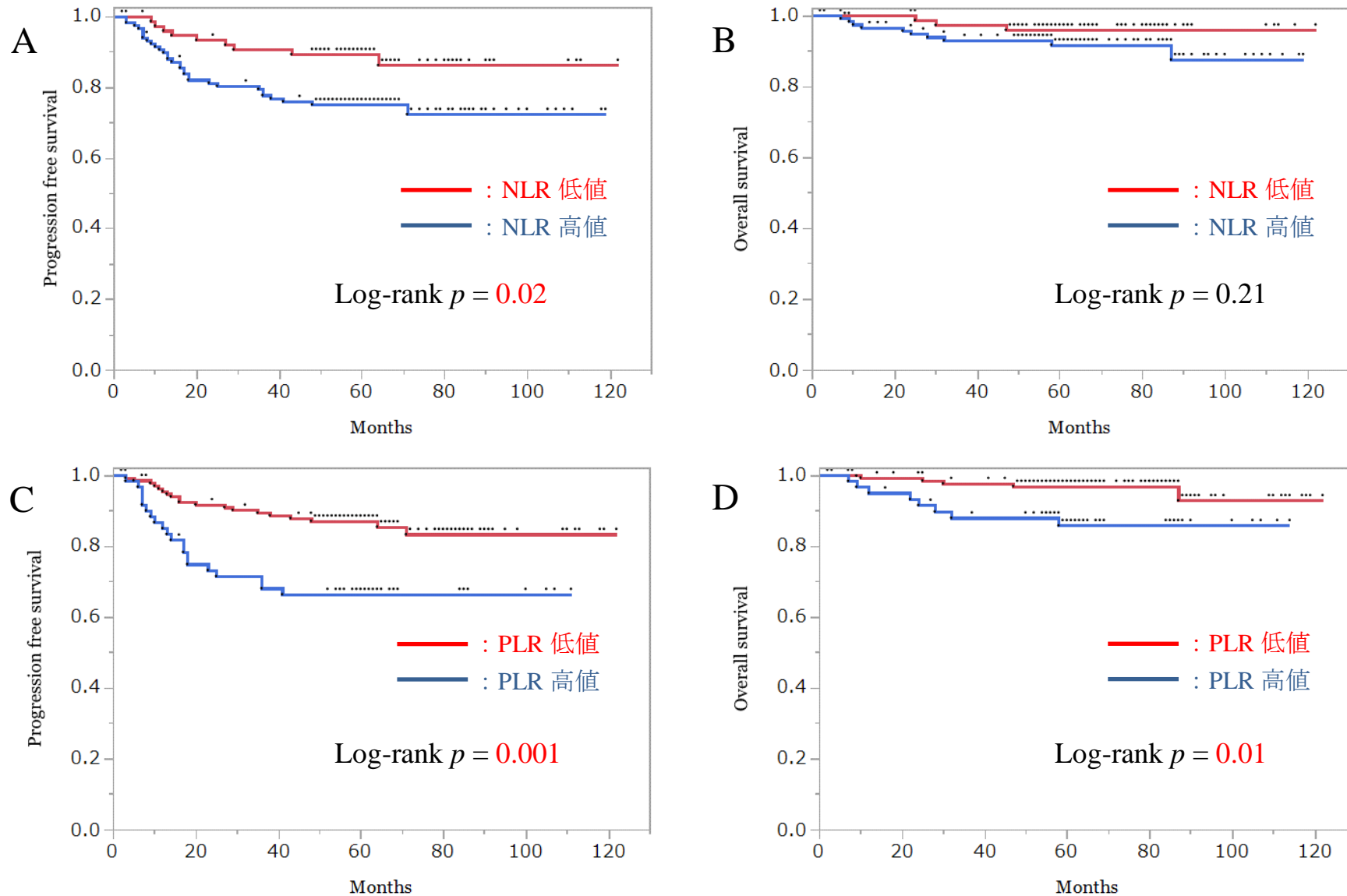


図2 子宮体癌患者における NLR および PLR の高値群と低値群の予後比較

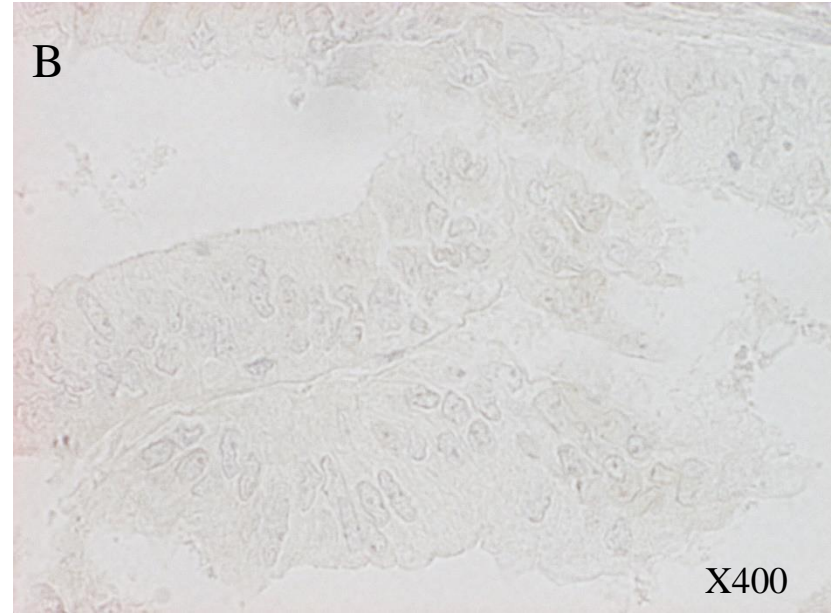
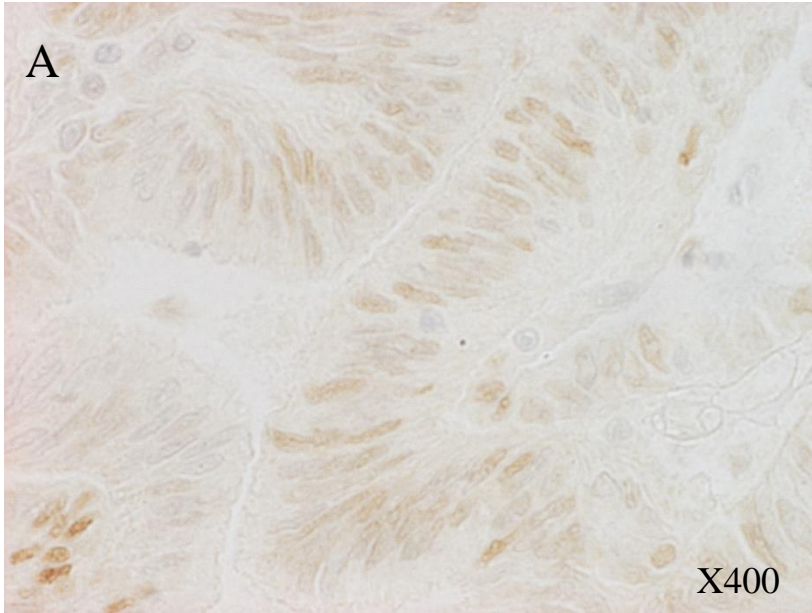
上段図：NLR の高低による Kaplan-Meier 曲線。A: 無増悪生存期間 (PFS) ,B: 全生存期間 (OS)

下段図：PLR の高低による Kaplan-Meier 曲線。 C: 無増悪生存期間 (PFS) ,D: 全生存期間 (OS)

各図の dot は打ち切り例を示す。



pSTAT3  
(Tyr 705)



pSTAT3  
(Ser 727)

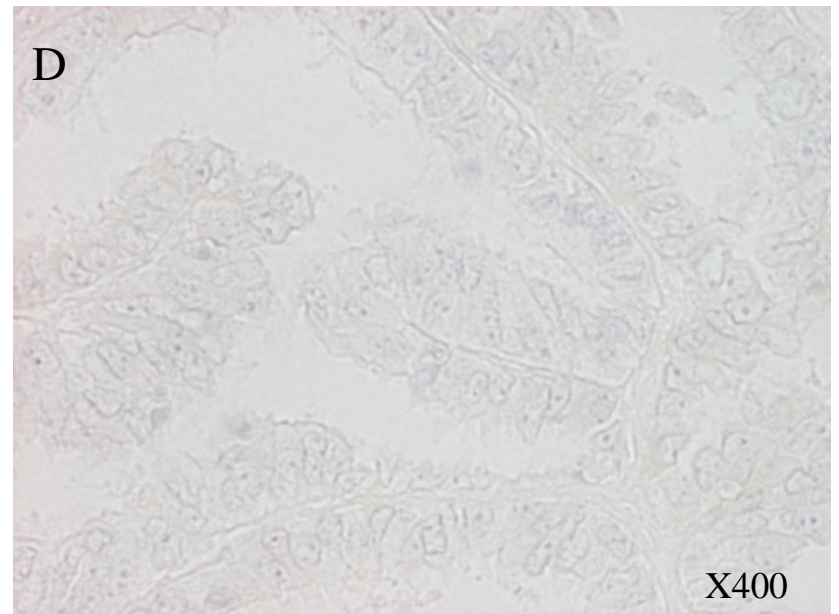
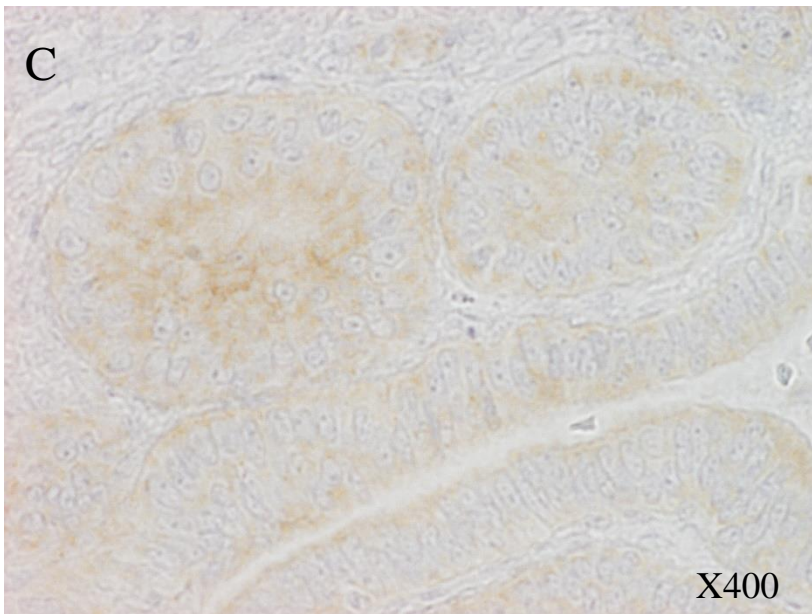


図3 子宮体癌患者の pSTAT3(Tyr 705)および pSTAT3(Ser 727)

A: pSTAT3(Tyr 705)陽性, B: pSTAT3(Tyr 705)陰性

C: pSTAT3(Ser 727)陽性, D: pSTAT3(Ser 727)陰性

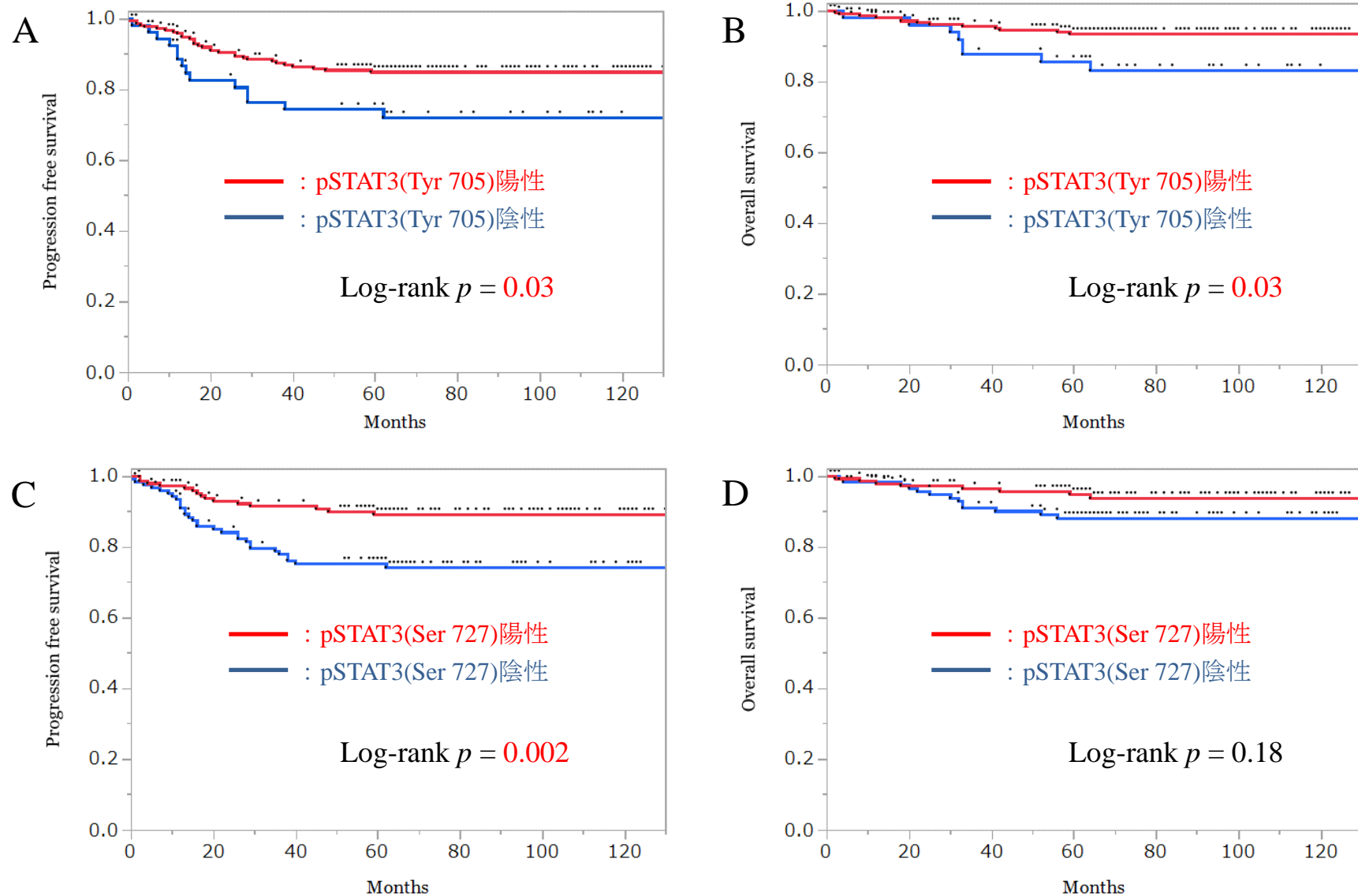


図4 子宮体部類内膜癌患者における pSTAT3(Tyr 705)発現および pSTAT3(Ser 727)発現の陽性群と陰性群の予後比較

上段図：pSTAT3(Tyr 705)陽性・陰性別 Kaplan-Meier 曲線。A: 無増悪生存期間 (PFS), B: 全生存期間 (OS)

下段図：pSTAT3(Ser 727)陽性・陰性別 Kaplan-Meier 曲線。C: 無増悪生存期間 (PFS), D: 全生存期間 (OS)

各図の dot は打ち切り例を示す。

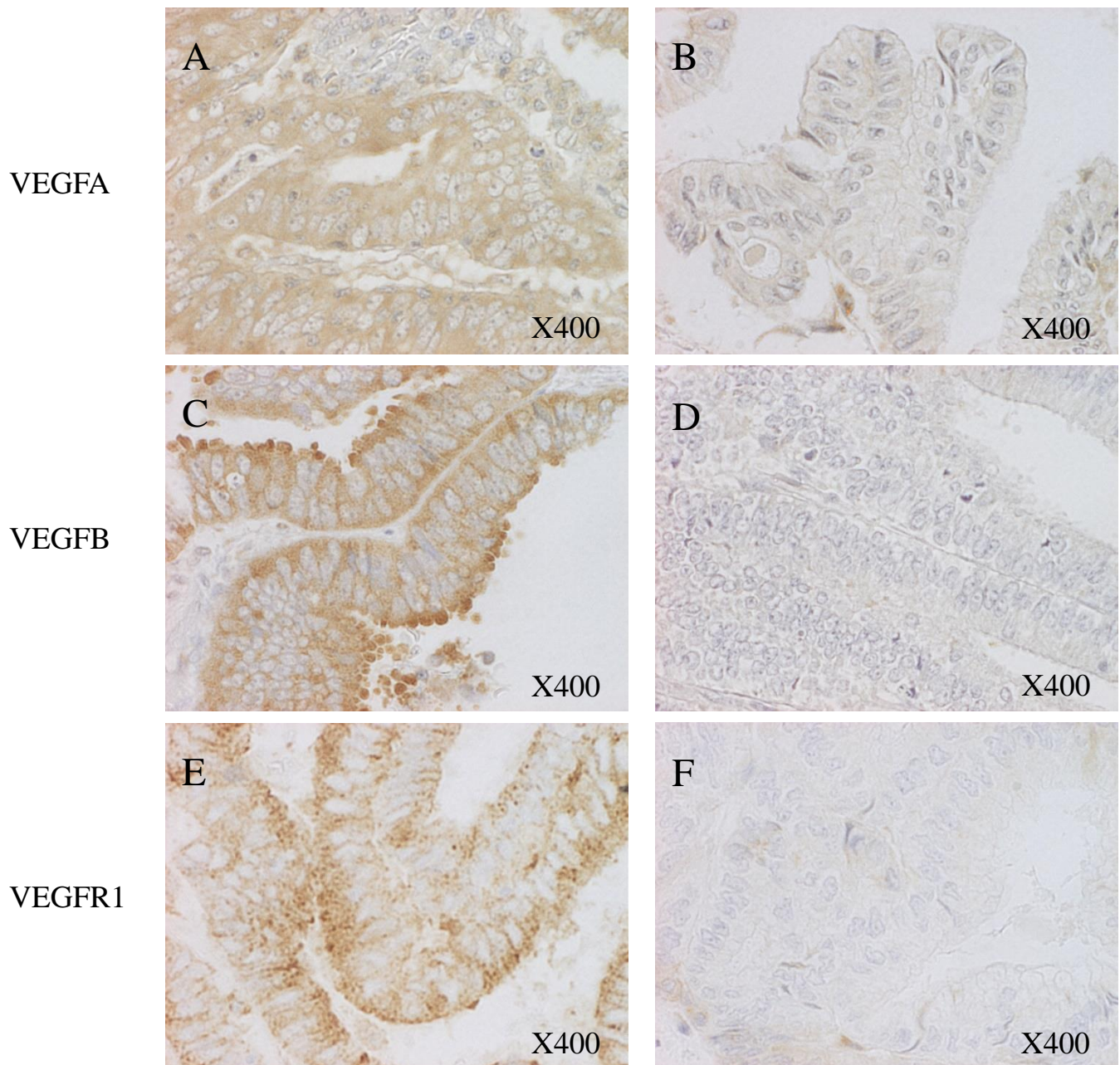


図5 子宮体癌患者の VEGFA、VEGFB および VEGFR1 の陽性例

A: VEGFA 陽性, B: VEGFA 陰性  
 C: VEGFB 陽性, D: VEGFB 陰性  
 E: VEGFR1 陽性, F: VEGFR1 陰性

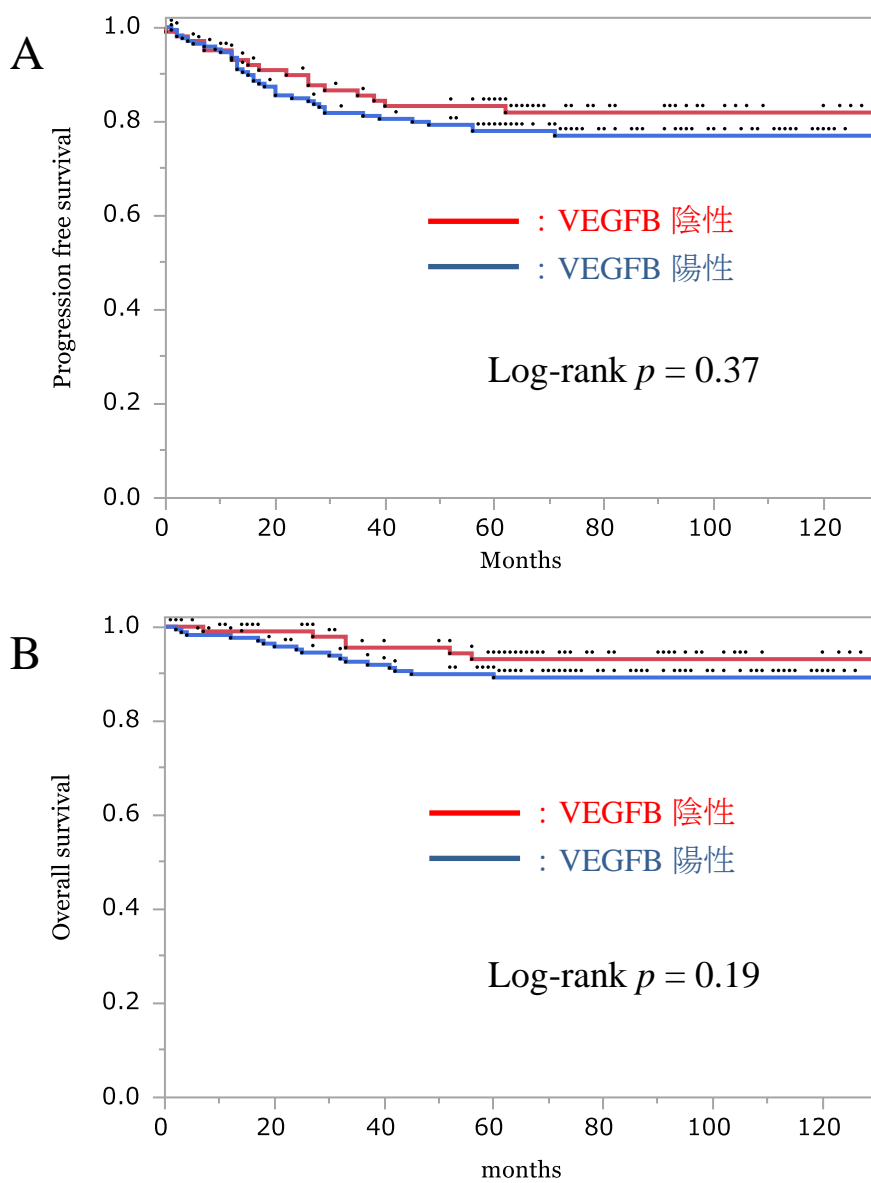


図6 子宮体癌患者における VEGFB 発現の陽性群と陰性群の予後比較

A : VEGFB の陽性・陰性別における無増悪生存期間 (PFS) の Kaplan-Meier 曲線

B : VEGFB の陽性・陰性別における全生存期間 (OS) の Kaplan-Meier 曲線

各図の dot は打ち切り例を示す。