

第2章

初回治療(特殊組織型を含む)

総説

子宮体癌は子宮頸癌に比べ放射線感受性が低いことや、卵巣癌ほど化学療法の効果が高いことなどから、外科手術が治療法の第一選択で、FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics)も1988年から手術進行期分類を採用してきた。本章では術前にI・II期と考えられる症例に対する初回治療を中心に解説する。

I 子宮摘出術式

子宮体癌の摘出術式を論ずる場合には、①各術式の内容自体に対する施設間差と、②各術式を適応とする症例選択の施設間差を考慮する必要がある。①に関して、本邦の広汎子宮全摘出術はかなり一致した術式で行われているが、拡大単純子宮全摘出術や準広汎子宮全摘出術などの術式は施設間で切除範囲や手技に差があると推測される。加えて、海外からの報告を参考にする場合には、本邦との術式の違いについて考慮する必要がある。欧米では子宮全摘出術をI型からV型に分類することが多い¹⁾が、名称上は同じ術式であっても切除範囲や手技が本邦と異なることがあり、海外のエビデンスをそのまま国内に当てはめることには慎重でなければならない。②に関しては、2005年に行った婦人科悪性腫瘍研究機構(Japan Gynecologic Oncology Group; JGOG)の調査研究²⁾で子宮体癌に対する各施設での基本術式を調査したところ、「単純子宮全摘出術を行う」、「拡大単純子宮全摘出術を行う」および「術前の推定進行期により術式を変更する」と答えた施設が、それぞれほぼ1/3ずつであった。約70%の施設は「子宮体癌に対しては広汎子宮全摘出術を施行しない」と答えた。このように国内でも、どのような症例にどの術式を選択するかに関する施設間差は大きい。

子宮体癌I期の再発のリスク因子としては、年齢、筋層浸潤の深さ、脈管侵襲、腫瘍サイズ、子宮頸部間質浸潤^{3,4)}などがあるが、術前にI期と考えられる症例に対する子宮の摘出術式は、国内外とも筋膜外単純子宮全摘出術が標準とされているのが現状で(CQ01)、開腹術式に加えて術後のquality of life(QOL)が良好な鏡視下手術の適用も広まりつつある⁵⁾(CQ12)。傍大動脈リンパ節の郭清(生検)を必要としない再発低リスクの術前推定I期症例を対象に、本邦でも2014年4月に腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術が、2018年4月にロボット支援下子宮悪性腫瘍手術が保険適用となった。今後は腹腔鏡あるいはロボットによる鏡視下手術^{6,7)}が急速に増えてくると思われる(CQ12)。

術前にII期と推定される症例の子宮の摘出術式に関しては、術後進行期との不一致例が少なからずあること⁸⁾に留意する必要がある(CQ02)。また、推定II期症例が子宮傍(結合)組織浸潤を有する率は比較的⁹⁾低く、子宮傍(結合)組織の十分な切除を特徴とする広汎子宮全摘出術の適用に関しては最近、否定的な報告もある^{9,10)}。以上から、術前推定II期の子宮摘

出術式としては準広汎子宮全摘出術を中心として、広汎子宮全摘出術に加え、筋膜外単純子宮全摘出術、拡大単純子宮全摘出術も考慮される(CQ02)。術前推定Ⅱ期に対する鏡視下手術に関してはまだ報告が少ないため、開腹手術と同等の根治性が証明されておらず、今後の検討が待たれる(GOG・LAP2 試験：NCT00002706)¹¹⁾。

Ⅱ リンパ節郭清

子宮体癌の正確な進行期決定のためには後腹膜リンパ節郭清(生検)が必要であるが、その範囲に関して統一した見解は得られていない。米国での婦人科腫瘍専門医に対するアンケート調査¹²⁾では、後腹膜リンパ節郭清を施行する割合は69%と推測され、65%の医師がリンパ節郭清は治療的意義があると判断していた。また45%が自分の手技を完全なリンパ節郭清と考えていたが、31%は傍大動脈リンパ節の生検を行っていなかった。欧州では多くの症例でのリンパ節の検索は視診と触診によってなされており¹³⁾、スコットランドではそのことが患者の予後不良の原因の一つと報告された¹⁴⁾。本邦では前述のJGOG調査研究²⁾で、骨盤リンパ節郭清はほぼ全施設で施行されていたが、全例に傍大動脈リンパ節郭清(生検)を施行する施設は13%であり、大多数の施設は条件付きで郭清(生検)を行っていた。このように骨盤リンパ節郭清が比較的行われる本邦においても、傍大動脈リンパ節郭清を併用するか否かに関しては施設間差が大きく、骨盤リンパ節(CQ03)や傍大動脈リンパ節(CQ04)の郭清を省略しうる対象を確立していくためには、リンパ節郭清の範囲や程度に関する施設間差を少なくした臨床試験を行っていく必要があると思われる。

リンパ節郭清の治療的意義に関しても未だ明確でない。米国国立がん研究所(National Cancer Institute；NCI)の多数登録例の解析では、再発中・高リスク群の子宮体癌の場合、郭清されたリンパ節の個数が予後の改善に寄与すると報告された¹⁵⁾が、イタリアと英国のグループによるランダム化比較試験(randomized controlled trial；RCT)では、骨盤リンパ節郭清は全生存期間や無再発生存期間の延長に寄与しないと報告された(ASTEC 試験：NCT00003749, PTC-CBM-15 試験：NCT00482300)^{16,17)}。ただし、後者の試験は再発低リスク症例を多く含んでおり、このような症例ではリンパ節郭清が省略可能であることを示唆したのかもしれない(CQ03)。一方、最近の本邦における比較的大規模な後方視的検討では、再発中・高リスク症例では傍大動脈リンパ節郭清の追加が予後改善に貢献するとしている¹⁸⁾(CQ04)。これを検証するために現在、リンパ節郭清法を多施設間で統一した上で骨盤リンパ節郭清に傍大動脈リンパ節郭清を加えることの意義を検証するランダム化第Ⅲ相試験(JCOG1412 試験)が行われている(CQ04)。このように子宮体癌に対するリンパ節郭清(生検)の意義や方法、範囲については世界的なコンセンサスが得られにくい状況にあり、国内でも議論が尽きない段階である。

Ⅲ 病理組織型

近年、子宮体癌は臨床病理学的、分子病理学的観点からⅠ型とⅡ型に区別されるように

なった¹⁹⁾。Ⅰ型はエストロゲン依存性の腫瘍で、類内膜癌と粘液性癌を含むのに対して、Ⅱ型は漿液性癌や明細胞癌に代表されるエストロゲン非依存性の特殊組織型腫瘍で、主に閉経後の高齢者の萎縮内膜を背景に *de novo* に発生する¹⁹⁾。日本婦人科腫瘍学会ガイドライン検証委員会が2017年に報告した国内症例の解析によると、特殊組織型の頻度は子宮体癌の10%以上を占め、漿液性癌が4.0%、明細胞癌が2.3%と、いずれも増加傾向を示している²⁰⁾。G3の類内膜癌と漿液性癌、明細胞癌はともに悪性度が高く予後不良であるため、同様に扱われる傾向にある。日本産科婦人科学会による報告では、全体の5年生存率がG1およびG2の類内膜癌では95%、90%と良好であるのに対して、G3では77%、漿液性癌および明細胞癌で60~65%²¹⁾と不良である。

【参考文献】

- 1) DiSaia PJ, Creasman WT. Chapter 3. invasive cervical cancer. In : DiSaia PJ, Creasman WT, eds. Clinical Gynecologic Oncology. Mosby, St. Louis, 1997, pp71-4 (レベルⅣ)
- 2) Watanabe Y, Aoki D, Kitagawa R, Takeuchi S, Sagae S, Sakuragi N, et al. Status of surgical treatment procedures for endometrial cancer in Japan : results of a Japanese Gynecologic Oncology Group survey. Gynecol Oncol 2007 ; 105 : 325-8 (レベルⅢ)
- 3) Creutzberg CL, van Stiphout RG, Nout RA, Lutgens LC, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, 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 : 530-9 (レベルⅡ)
- 4) SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, et al ; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer : a review and current management strategies : part II. Gynecol Oncol 2014 ; 134 : 393-402 (レベルⅢ)
- 5) Wright JD, Burke WM, Tergas AI, Hou JY, Huang Y, Hu JC, et al. Comparative Effectiveness of Minimally Invasive Hysterectomy for Endometrial Cancer. J Clin Oncol 2016 ; 34 : 1087-96 (レベルⅢ)
- 6) Ran L, Jin J, Xu Y, Bu Y. Song Comparison of robotic surgery with laparoscopy and laparotomy for treatment of endometrial cancer : a meta-analysis. PLoS One 2014 ; 9 : e108361 (レベルⅠ)
- 7) Coronado PJ, Fasero M, Magrina JF, Herraiz MA, Vidart JA. Comparison of perioperative outcomes and cost between robotic-assisted and conventional laparoscopy for transperitoneal infrarenal para-aortic lymphadenectomy (TIPAL). J Minim Invasive Gynecol 2014 ; 21 : 674-81 (レベルⅡ)
- 8) Creasman WT, DeGeest K, DiSaia PJ, Zaino RJ. Significance of true surgical pathologic staging : a Gynecologic Oncology Group Study. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 181 : 31-4 (レベルⅢ)
- 9) Takano M, Ochi H, Takei Y, Miyamoto M, Hasumi Y, Kaneta Y, et al. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement : is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? Br J Cancer 2013 ; 109 : 1760-5 (レベルⅢ)
- 10) Phelippeau J, Koskas M. Impact of Radical Hysterectomy on Survival in Patients with Stage 2 Type1 Endometrial Carcinoma : a Matched Cohort Study. Ann Surg Oncol 2016 ; 23 : 4361-7 (レベルⅢ)
- 11) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer : Gynecologic Oncology Group Study LAP2. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 5331-6 (レベルⅡ)
- 12) Naumann RW, Higgins RV, Hall JB. The use of adjuvant radiation therapy by members of the Society of Gynecologic Oncologists. Gynecol Oncol 1999 ; 75 : 4-9 (レベルⅣ)
- 13) Amadori A, Bucchi L, Gori G, Falcini F, Saragoni L, Amadori D. Frequency and determinants of lymphadenectomy in endometrial carcinoma : a population-based study from northern Italy. Ann Surg Oncol 2001 ; 8 : 723-38 (レベルⅢ)

- 14) Crawford SC, DeCaestecker L, Gillis CR, Hole D, Davis JA, Penney G, et al. Staging quality is related to the survival of women with endometrial cancer : a Scottish population based study. Deficient surgical staging and omission of adjuvant radiotherapy is associated with poorer survival of women diagnosed with endometrial cancer in Scotland during 1996 and 1997. *Br J Cancer* 2002 ; 86 : 1837-42 (レベルⅢ)
- 15) Chan JK, Urban R, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, et al. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging : how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients. *Cancer* 2007 ; 109 : 2454-60 (レベルⅢ)
- 16) Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial) : a randomized study. *Lancet* 2009 ; 373 : 125-36 (レベルⅡ)
- 17) Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma : randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 1707-16 (レベルⅡ)
- 18) 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 : 1165-72 (レベルⅢ)
- 19) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会 編. 子宮体癌取扱い規約 病理編 第4版. 金原出版, 東京, 2017 (規約)
- 20) Shigeta S, Nagase S, Mikami M, Ikeda M, Shida M, Sakaguchi I, et al. Assessing the effect of guideline introduction on clinical practice and outcome in patients with endometrial cancer in Japan : a project of the Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) guideline evaluation committee. *J Gynecol Oncol* 2017 ; 28 : e76 (レベルⅢ)
- 21) 榎本隆之. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 第59回治療年報. 日産婦誌 2018 ; 70 : 1372-444 <http://fa.kyorin.co.jp/jsog/readPDF.php?file=70/4/070041372.pdf> (レベルⅣ)

CQ 01

術前にI期と考えられる症例に対する子宮摘出術式は？

推奨

- ①単純子宮全摘出術あるいは拡大単純子宮全摘出術(筋膜外術式)を奨める(グレードB)。
- ②準広汎子宮全摘出術も提案できる(グレードC1)。

目的

術前に病変が子宮体部に限局したI期と考えられる症例に対する子宮摘出術式を検討する。

解説

術前推定I期症例に対する子宮摘出術式に関しては、筋膜外単純子宮全摘出術が基本とされているのが現状である。子宮体癌における広汎子宮全摘出術の意義を検討したレビューでは、単純子宮全摘出術でも予後は良好なので、侵襲の大きい広汎子宮全摘出術は不要であると結論付けられている¹⁾。実際に単純子宮全摘出術+両側付属器摘出術を施行した術前推定I期の5年生存率は90%をこえることが報告されている^{2,3)}。筋膜外単純子宮全摘出術を推奨する根拠として、2009年のILIADE studyがある。術前推定I期の子宮体癌520例に対するPiver-Rutledge class I(筋膜外術式の単純子宮全摘出術に相当すると考えられる)とclass II(拡大単純あるいは準広汎子宮全摘出術に相当すると考えられる)を比較したRCTの報告では、両群間に全生存率や無病生存率の差はなく、再発率も同等であったことから、術式拡大による治療成績の改善はないとしている。しかし、この臨床試験の単純子宮全摘出術は腔壁を中央値で15mm、子宮傍(結合)組織を中央値で5mm切除しているため、本邦の拡大単純または準広汎に相当する可能性がある⁴⁾。

これら開腹術の報告に対し、海外のLAP2試験など腹腔鏡下手術と開腹手術との大規模RCTや、ロボット支援下手術の系統的レビューからは、開腹手術と比較し鏡視下手術における入院期間短縮・術中出血量の減少が報告されている⁵⁻⁸⁾(LAP2試験:NCT00002706, LACE試験:NCT00096408)。これらより海外では早期子宮体癌に対する鏡視下筋膜外単純子宮全摘出術が推奨されている。本邦でも2014年4月に早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術(K-879-2)が保険収載され、術前推定IA期の類内膜癌(G1またはG2)を腹腔鏡下で手術する施設が増加している。これら鏡視下手術に関する詳細はCQ12を参照されたい。

手術に際しては、術前に推定I期と診断しても術後進行期分類は15~20%の頻度で一致

しないことを念頭に置かなければならない。術前推定 I 期症例の 3.6%に、術後病理組織診断で子宮傍(結合)組織浸潤が認められたとの報告もあるが⁹⁾、術前推定 I 期(101 例)の術後再発率を検討した研究では¹⁰⁾、単純子宮全摘出術(66 例)vs. 拡大・準広汎子宮全摘出術(35 例)後の再発率はそれぞれ、9.1% vs. 2.9%で有意差はなかった。この研究では再発率や無病生存率は拡大・準広汎子宮全摘出術で改善する傾向がみられたが、症例数が少ないため統計学的有意差がなかったのではと考察している。手術進行期 I 期 277 例の後方視的検討において、筋層浸潤が浅い症例の場合は単純子宮全摘出術(87 例)に対する準広汎(95 例)・広汎子宮全摘出術(95 例)の予後向上を認めなかったが、筋層浸潤 1/2 以上・大きい腫瘍サイズの症例の場合は準広汎子宮全摘出術が単純子宮全摘出術よりも予後を向上させると報告している¹¹⁾。このように再発中・高リスク群(51 頁 図 1)と術前に推定される症例では、術式拡大により予後が向上する可能性があるものの、未だ十分な根拠となる臨床試験は行われていない。最近の本邦からの報告では、早期子宮体癌 I / II 期 247 例に対する準広汎子宮全摘出術(201 例)の必要性を后方視的に調査し、単純子宮全摘出術(46 例)と比較すると、全生存率と無病生存率には有意差がなく、手術時間の延長、輸血のリスクおよび合併症・リンパ浮腫が有意に増加したと結論付けている¹²⁾。I b~II 期(FIGO 1988 分類)192 例(I b 期 159 例)に対して Piver-Rutledge class I (143 例)と class II (46 例)切除後の両群間の腔壁再発率・全生存率・無病生存率を比較した海外の報告¹³⁾でも差はなかった。

子宮体癌 I 期の再発リスク因子としては、年齢、筋層浸潤の深さ、脈管侵襲、腫瘍サイズ、子宮頸部間質浸潤¹⁴⁻¹⁶⁾などがある。以上述べてきたように、リスク因子を有する術前推定 I 期に対しては、腔壁部分切除を含めた拡大単純あるいは準広汎子宮全摘出術も選択肢にはなるが、原則として筋膜外単純子宮全摘出術が推奨されるであろう。

【参考文献】

- 1) Rutledge F. The role of radical hysterectomy in adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1974 ; 2 : 331-47 (レベル III) 【旧】
- 2) Carey MS, O'Connell GJ, Jonhanson CR, Goodyear MD, Murphy KJ, Daya DM, et al. Good outcome associated with a standardized treatment protocol using selective postoperative radiation in patients with clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1995 ; 57 : 138-44 (レベル III) 【旧】
- 3) Belinson JL, Lee KR, Bardger GJ, Pretorius RG, Jarrell MA. Clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium-analysis of recurrences and the potential benefit of staging lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1992 ; 44 : 17-23 (レベル III) 【旧】
- 4) Signorelli M, Lissoni AA, Cormio G, Katsaros D, Pellegrino A, Sevaggi L, et al. Modified radical hysterectomy versus extrafascial hysterectomy in the treatment of stage I endometrial cancer : results from ILIADE randomized study. *Ann Surg Oncol* 2009 ; 16 : 3431-41 (レベル II) 【旧】
- 5) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer : Gynecologic Oncology Group study LAP2. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5331-6 (レベル II) 【旧】 NCT00002706
- 6) Janda M, Gebiski V, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, 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 : 772-80 (レベル II) 【旧】 NCT00096408
- 7) Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, et al. Safety of laparoscopy

- versus laparotomy in early-stage endometrial cancer : a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 763-71 (レベルⅡ) 【旧】
- 8) Nevis IF, Vali B, Higgins C, Dhalla I, Urbach D, Bernardini MQ. Robot-assisted hysterectomy for endometrial and cervical cancers : a systematic review. *Journal of Robotic Surgery*. March 2017 ; 11 : 1-16 (レベルⅢ) 【検】
 - 9) Watanabe Y, Satou T, Nakai H, Etoh T, Dote K, Fujinami N, et al. Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2010 ; 36 : 581-7 (レベルⅢ) 【旧】
 - 10) Han CH, Lee KH, Lee HN, Kim CJ, Park TC, Park JS. Does the type of hysterectomy affect the prognosis in clinical stage I endometrial cancer? *J Obstet Gynaecol Res* 2010 ; 36 : 581-7 (レベルⅢ) 【旧】
 - 11) Sun L, Sheng XG, Wei L, Gao F, Li X, Liu NF, et al. Which is the appropriate surgical procedure for stage I endometrial carcinoma? *Eur J Gynaecol Oncol* 2015 ; 36 : 637-42 (レベルⅢ) 【検】
 - 12) Miyamoto M, Takano M, Aoyama T, Soyama H, Kato M, Yoshikawa T, et al. Is modified radical hysterectomy needed for patients with clinical stage I/II endometrial cancers? A historical control study. *Oncology* 2016 ; 90 : 179-85 (レベルⅢ) 【検】
 - 13) Gadducci A, Cosio S, Landoni F, Maggino T, Zola P, Sostegni B, et al. Adjuvant treatment and analysis of failures in patients with high-risk FIGO stage Ib-II endometrial cancer : an Italian multicenter retrospective study (CTF study). *Gynecol Oncol* 2014 ; 134 : 29-35 (レベルⅢ) 【委】
 - 14) Simpkins F, Papadia A, Kunos C, Michener C, Frasure H, AbuShahin F, et al. Patterns of recurrence in stage I endometrioid endometrial adenocarcinoma with lymphovascular space invasion. *Int J Gynecol Cancer* 2013 ; 23 : 98-104 (レベルⅢ) 【検】
 - 15) Creutzberg CL, van Stiphout RG, Nout RA, Lutgens LC, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, 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 : 530-9 (レベルⅡ) 【委】
 - 16) SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, et al ; Society of gynecologic oncology clinical practice committee. Endometrial cancer : a review and current management strategies : part II. *Gynecol Oncol* 2014 ; 134 : 393-402 (レベルⅢ) 【委】

CQ 02

術前にⅡ期と考えられる症例に対する子宮摘出術式は？

推奨

準広汎子宮全摘出術あるいは広汎子宮全摘出術を提案する(グレードC1)。

明日への提言

術前推定Ⅱ期症例に対する子宮摘出術式に関する質の高いエビデンスはなく、後方視的研究のみである。単純子宮全摘出術(筋膜外術式)または拡大単純子宮全摘出術も考慮されうるが、Ⅱ期に対して単純子宮全摘出術を行う海外の施設は、術後に放射線治療を追加することを推奨している。術後放射線治療が0.1%¹⁾の本邦において、広汎、準広汎、拡大単純、筋膜外単純という4つの子宮摘出法のいずれに優位性があるのか、前方視的研究が今後必要である。

目的

臨床的に病変が子宮頸部間質に浸潤するⅡ期と考えられる症例に対する子宮摘出術式を検討する。

解説

子宮頸部間質浸潤は子宮体癌の予後不良因子の一つとして知られている。手術進行期Ⅱ期を対象にした後方視的研究では、初回治療として単純子宮全摘出術に放射線治療を追加するか、準広汎あるいは広汎子宮全摘出術を行うことを推奨する報告が多い²⁻⁸⁾。その理由の一つに、単純子宮全摘出術と比較して、準広汎あるいは広汎子宮全摘出術の方が有意に無病生存期間を延長する可能性が挙げられている。また、これらの多くは放射線治療を併用しているが、骨盤リンパ節転移のない手術進行期Ⅱ期では広汎子宮全摘出術なら放射線治療を追加しなくても十分であるとし、広汎子宮全摘出術の意義を強調する報告もある^{3,4)}。一方で、手術進行期Ⅱ期は子宮頸部間質浸潤の程度にかかわらず予後不良であることから、広汎子宮全摘出術による「予後改善は得られない」、「無病生存期間、再発率に差がない」とする報告^{6,9)}もあり、以前から、術前推定Ⅱ期症例に対する広汎子宮全摘出術に関しては真の有用性があるかが問われていた。

2013年頃から、術前推定Ⅱ期の子宮体癌に対して、子宮摘出法による予後の差はないとする報告が増えてきた^{10,11)}。術前推定Ⅱ期症例に対する広汎子宮全摘出術の有用性を後方視的に検討した本邦の報告(GOTIC-005試験)¹⁰⁾では、1995~2009年の7施設における300例に関して、広汎子宮全摘出術が74例、準広汎子宮全摘出術が112例、単純子宮全摘出術が114例に施行されていた。追跡期間47カ月で局所再発までの期間、無病生存および全生存

率はすべての群において有意差はなく、広汎子宮全摘出術は合併症のリスクが増加するデメリットのみで、施行する有用性はないと結論付けている¹⁰⁾。同様にI型のII期子宮体癌(FIGO 1988分類)に対して、SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results)を用いて1998～2012年の広汎子宮全摘出術(273例)vs.単純子宮全摘出術(546例)を検討した報告¹¹⁾では、cancer-related survival rate(がん関連生存率)および全生存率に有意差はなかった。術後放射線治療がそれぞれ65%と54%に施行されていたが、population matching法を用いた3年生存率においても有意差を認めず、広汎子宮全摘出術に有用性はないとしている¹¹⁾。

一方で術前推定II期の術式を決定する場合、手術進行期との不一致も大きな問題である。術前には子宮頸部の生検に加えてMRIが推奨されるが、頸部間質浸潤に関するMRIの正診率は感度69%、特異度96%、陽性的中率69%、陰性的中率95%で、特異度と陰性的中率に関して有用とした報告がある¹²⁾。また、他の300例のMRIの報告では78%の感度であった¹⁰⁾。別の報告では、術前推定II期の148例中、摘出子宮頸部に病理組織学的に浸潤があったのは66例(45%)のみで、そのうち31例は子宮外病変も認めため、結局、手術進行期もII期であったのは35例(24%)に過ぎなかった¹³⁾。さらに考慮を要するのは子宮傍(結合)組織浸潤の問題である。手術進行期(FIGO 1988分類)別の検討で、子宮傍(結合)組織浸潤の頻度はI期で0～4%、II期で6～14%、III期で17～53%と報告されている^{10,14-16)}。つまり、手術進行期II期の子宮傍(結合)組織浸潤の頻度はそう高くはないものの、10%前後に子宮傍(結合)組織浸潤が認められるため、広汎子宮全摘出術も考慮されうる。

海外では子宮体癌の術後放射線治療が一般的で、手術進行期II期に関しても腔内小線源治療±全骨盤照射を推奨している¹⁷⁾。本邦においては術後放射線治療を選択する施設が少なく、術前に子宮頸部間質浸潤が強く示唆される症例には準広汎あるいは広汎子宮全摘出術を選択し、術後化学療法の追加を検討する施設が多い。日本産科婦人科学会による報告では、子宮体癌症例10,119例中、II期の578例(5.7%)に対して術後放射線治療を選択したのはわずか12例(0.1%)¹⁾であった。

以上のように、手術様式を検討した質の高いエビデンスはなく、術前に頸部間質浸潤が疑われる症例には、従来通り準広汎または広汎子宮全摘出術の施行が検討される。しかしながら、術前推定II期症例における子宮頸部浸潤と子宮傍(結合)組織浸潤の術前診断の不確実性と、子宮摘出の術式は予後に影響がないとする最近の報告の多さから、筋膜外単純子宮全摘出術あるいは拡大単純子宮全摘出術も選択肢の一つとして考慮されるかもしれない。腹腔鏡下手術に関してはまだ症例数が少ないため、術前推定II期に対する腹腔鏡下手術が開腹手術と同等の有効性・安全性を有するかについてはまだ証明されておらず(LAP2試験:NCT00002706)¹⁸⁾、今後の検討が待たれる。

【参考文献】

- 1) 片瀨秀隆. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 2015年度患者年報. 日産誌 2017; 69: 1171-216
<http://fa.kyorin.co.jp/jsog/readPDF.php?file=69/3/069031171.pdf> (レベルⅣ) 【委】

- 2) Boente MP, Yordan EL Jr, McIntosh DG, Grendys EC Jr, Orandi YA, Davies S, et al. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1993 ; 51 : 316-22(レベルⅢ) 【旧】
- 3) Eltabbakh GH, Moore AD. Survival of woman with surgical stage II endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999 ; 74 : 80-5(レベルⅢ) 【旧】
- 4) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Role of wide/radical hysterectomy and lymph node dissection in endometrial cancer with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 2001 ; 83 : 72-80(レベルⅢ) 【旧】
- 5) Orezza JP, Sioletic S, Olawaiye A, Oliva E, del Carmen MG. Stage II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium : clinical implications of cervical stromal invasion. *Gynecol Oncol* 2009 ; 113 : 316-23(レベルⅢ) 【旧】
- 6) Lee TS, Kim JW, Kim DY, Kim YT, Lee KH, Kim BG, et al. Necessity of radical hysterectomy for endometrial cancer patients with cervical invasion. *J Korean Med Sci* 2010 ; 25 : 552-6(レベルⅢ) 【旧】
- 7) Sartori E, Gadducci A, Landoni F, Lissoni A, Maggino T, Zola P, et al. Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases : the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2001 ; 11 : 430-7(レベルⅢ) 【旧】
- 8) Cornelison TL, Trimble EL, Kosary CL. SEER data, corpus uteri cancer : treatment trends versus survival for FIGO stage II, 1988-1994. *Gynecol Oncol* 1999 ; 74 : 350-5(レベルⅢ) 【旧】
- 9) Homesley HD, Boronow RC, Lewis JL Jr. Stage II endometrial adenocarcinoma. Memorial Hospital for Cancer, 1949-1965. *Obstet Gynecol* 1977 ; 49 : 604-8(レベルⅢ) 【旧】
- 10) Takano M, Ochi H, Takei Y, Miyamoto M, Hasumi Y, Kaneta Y, et al. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement : is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? *Br J Cancer* 2013 ; 109 : 1760-5(レベルⅢ) 【検】
- 11) Phelippeau J, Koskas M. Impact of radical hysterectomy on survival in patients with stage 2 type I endometrial carcinoma : a matched cohort study. *Ann Surg Oncol* 2016 ; 23 : 4361-7(レベルⅢ) 【検】
- 12) Rockall AG, Meroni R, Sohaib SA, Reynolds K, Alexander-Sefre F, Shepherd JH, et al. Evaluation of endometrial carcinoma on magnetic resonance imaging. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 188-96(レベルⅢ) 【委】
- 13) Creasman WT, DeGeest K, DiSaia PJ, Zaino RJ. Significance of true surgical pathologic staging : a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 181 : 31-4(レベルⅢ) 【旧】
- 14) Yura Y, Tauchi K, Koshiyama M, Konishi I, Yura S, Mori T, et al. Parametrial involvement in endometrial carcinomas : its incidence and correlation with other histological parameters. *Gynecol Oncol* 1996 ; 63 : 114-9(レベルⅢ) 【旧】
- 15) Sato R, Jobo T, Kuramoto H. Parametrial spread is a prognostic factor in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003 ; 24 : 241-5(レベルⅢ) 【旧】
- 16) Watanabe Y, Satou T, Nakai H, Etoh T, Dote K, Fujinami N, et al. Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2010 ; 116 : 1027-34(レベルⅢ) 【旧】
- 17) Uterine Neoplasms (Version 2. 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp(ガイドライン) 【委】
- 18) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer : Gynecologic Oncology Group study LAP2. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5331-6(レベルⅡ) 【旧】

CQ 03

骨盤リンパ節郭清の意義と適応は？

推奨

- ①正確な手術進行期決定に必要である(グレードA)。
- ②再発中・高リスク群と推定される症例では郭清を提案する(グレードC1)。
- ③再発低リスク群と推定される症例の一部では郭清の省略を考慮する(グレードC1)。

目的

骨盤リンパ節郭清の診断・治療上の意義と適応について検討する。

解説

骨盤リンパ節郭清は正確な手術進行期の決定と術後療法の要否を決定するために考慮すべきである。骨盤リンパ節転移の頻度は筋層浸潤の深さと組織学的異型度(Grade)で異なり、GOG33 試験は筋層浸潤 2/3 未満の G1 と G2 では 4%，G3 では 7%，筋層浸潤 2/3 以上の G1 と G2 では 17%，G3 では 34%と報告している¹⁾。腫瘍の大きさも重要なリンパ節転移のリスク因子で、2 cm 以上の腫瘍径で 15%，2 cm 未満で 4~7%，子宮腔内全体を占める腫瘍で 35%のリンパ節転移を認めたと報告されている^{2,3)}。子宮頸部浸潤があると 15%のリンパ節転移を認め^{3,4)}、付属器転移があると 32%の骨盤リンパ節転移を認めたとの報告もある⁴⁾。

一方、G1 か G2 で筋層浸潤 1/2 未満かつ腫瘍径が 2 cm 以下の例や²⁾、筋層浸潤のない例では 1~2%にしかリンパ節転移はなかったとの報告があり^{5,6)}、このような症例には、骨盤リンパ節郭清を省略することが可能と推定されている。骨盤リンパ節郭清を省略するためには、リンパ節転移リスクの少ない症例を確実に術前診断するシステムの確立が望まれる。近年、リンパ節転移低リスク群を抽出するための術前評価に関して、MRI 所見(筋層浸潤、頸部浸潤、リンパ節腫大、子宮外病変、volume index)、CA125、組織学的異型度/組織型の組み合わせが有用であるとの報告が散見される⁷⁻¹⁰⁾。今後はこのような術前評価システムを用いてリンパ節転移の低リスク群を的確に抽出することで、リンパ節郭清を省略できると考えられる。また、本邦においても検討が進められているセンチネルリンパ節生検を日常臨床に導入することで、系統的な骨盤リンパ節郭清が省略可能な症例を的確に抽出することも今後期待される。

骨盤リンパ節郭清の治療上の意義に関しては、未だ明確ではない。リンパ節を摘出することによって良好な生存成績が得られたとする多くの報告が過去にあるが、いずれも RCT ではない。手術進行期 I 期 9,185 例、II 期 881 例を対象に骨盤リンパ節郭清の意義について検

討した報告は、I期類内膜癌G3ではリンパ節郭清が5年生存率を有意に改善したとしている¹¹⁾。腫大リンパ節がある場合にリンパ節郭清を行うと、明らかに予後の改善を認めたとする報告もある¹²⁾。類内膜癌G1で筋層浸潤がないか1/2未満の群に関してはリンパ節郭清の予後改善効果は認められなかったが、筋層浸潤1/2未満でもG3の場合や、筋層浸潤1/2以上またはII期以上の場合(どの組織学的異型度でも)には、リンパ節郭清範囲の拡大が予後を改善するとの報告もある¹³⁾。2008年以降、海外の2つのグループから骨盤リンパ節郭清の有無に関するRCTの結果が報告された(ASTECC試験:NCT00003749, PTC-CBM-15試験:NCT00482300)¹⁴⁾¹⁵⁾が、低リスク群のリンパ節郭清の治療的意義は見出せなかった。一方、本邦からは、系統的な骨盤リンパ節郭清と傍大動脈リンパ節郭清を行うことで、リンパ節転移の状態に応じた術後化学療法・放射線治療が可能となり、リンパ節転移例の生存率を改善したとの報告がある¹⁶⁾。

摘出リンパ節数については、手術進行期I・II期の類内膜癌G3、明細胞癌や漿液性癌では郭清したリンパ節の個数が重要な予後因子になるとする報告¹⁷⁾や、術前にI期と推定されるか、顕微鏡的頸部間質浸潤を有する症例では、骨盤リンパ節を12個以上摘出することによって生存率と無増悪生存率を有意に改善できたとし、特に再発高リスク群(筋層浸潤1/2超、類内膜癌G3、漿液性癌、明細胞癌)において骨盤リンパ節郭清の治療的意義を強調する報告がある¹⁸⁾。最近のSEERデータの解析でも、明細胞癌では郭清しない場合に比べると、1~10個、11個以上のリンパ節摘出を行う方が死亡リスクをそれぞれ32%、47%低下させることが示された¹⁹⁾。

Cochrane Libraryのメタアナリシス²⁰⁾では、骨盤リンパ節郭清について診断的意義は確立しているが、全生存期間と無再発生存期間の延長に寄与するという確証はなく、治療的意義は確立していないとされている。しかし、本邦における子宮体がん治療ガイドラインの検証論文²¹⁾によると、再発低リスク群のみならず中・高リスク群においても郭清を省略している症例の割合が本邦で増加しており、安易に骨盤リンパ節郭清を省略している施設の増加が示唆された。リンパ節転移の高リスク症例を確実に術前診断するシステムがない現状では、追加治療が必要な症例を適切に選別する意味でも、明らかにリンパ節転移の低リスク群と術前診断できない場合は、骨盤リンパ節郭清を行うべきであろう。

【参考文献】

- 1) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1987; 60: 2035-41(レベルⅢ)【旧】
- 2) Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 11-8(レベルⅢ)【旧】
- 3) Gilani S, Anderson I, Fathallah. Factors predicting nodal metastasis in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 1187-93(レベルⅢ)【検】
- 4) Disaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in stage I

- endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985 ; 151 : 1009-15(レベルⅢ)【旧】
- 5) Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer : clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984 ; 63 : 825-33(レベルⅢ)【旧】
 - 6) Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer* 2008 ; 18 : 269-73(レベルⅢ)【旧】
 - 7) Todo Y, Okamoto K, Hayashi M, Minobe S, Nomura E, Hareyama H, et al. 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(レベルⅢ)【検】
 - 8) Sadowski EA, Robbins JB, Guite K, Patel-Lippmann K, Munoz del Rio A, Kushner DM, et al. Preoperative pelvic MRI and serum Cancer Antigen-125 : selecting women with grade I endometrial cancer for lymphadenectomy. *Am J Roentgenol* 2015 ; 205 : W556-64(レベルⅢ)【検】
 - 9) Imai K, Kato H, Katayama K, Nakanishi K, Kawano A, Iura A, et al. A preoperative risk-scoring system to predict lymph node metastasis in endometrial cancer and stratify patients for lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2016 ; 142 : 273-7(レベルⅢ)【委】
 - 10) Kang S, Nam JH, Bae DS, Kim JW, Kim MH, Chen X, et al. Preoperative assessment of lymph node metastasis in endometrial cancer : a Korean Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2017 ; 123 : 263-72(レベルⅡ)【検】NCT01527396
 - 11) Trimble EL, Kosary C, Park RC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1998 ; 71 : 340-3(レベルⅢ)【旧】
 - 12) Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005 ; 99 : 689-95(レベルⅢ)【旧】
 - 13) Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer : a study of 12, 333 patients. *Cancer* 2006 ; 107 : 1823-30(レベルⅢ)【旧】
 - 14) 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 randomized study. *Lancet* 2009 ; 373 : 125-36(レベルⅡ)【旧】
 - 15) Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma : randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 1707-16(レベルⅡ)【旧】
 - 16) Onda T, Yoshikawa H, Mizutani K, Mishima M, Yokota H, Nagano H, et al. Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy. *Br J Cancer* 1997 ; 75 : 1836-41(レベルⅢ)【旧】
 - 17) Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, Secord AA, Calingaert B, Berchuck A, et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 92-7(レベルⅢ)【旧】
 - 18) Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3668-75(レベルⅢ)【旧】
 - 19) Mahdi H, Lockhart D, Moselmi-Kebria M. Prognostic impact of lymphadenectomy in uterine clear cell carcinoma. *J Gynecol Oncol* 2015 ; 26 : 134-40(レベルⅢ)【検】
 - 20) Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; (9) : CD007585(レベルⅢ)【検】
 - 21) Shigeta S, Nagase S, Mikami M, Ikeda M, Shida M, Sakaguchi I, et al. Assessing the effect of guideline introduction on clinical practice and outcome in patients with endometrial cancer in Japan : a project of the Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) guideline evaluation committee. *J Gynecol Oncol* 2017 ; 28 : e76(レベルⅢ)【委】

CQ 04

傍大動脈リンパ節郭清(生検)の意義と適応は？

推奨

- ①正確な手術進行期決定に必要である(グレードA)。
- ②再発中・高リスク群と推定される症例では郭清(生検)を提案する(グレードC1)。
- ③再発低リスク群と推定される症例では郭清(生検)の省略を提案する(グレードC1)。

目的

傍大動脈リンパ節郭清(生検)の診断・治療上の意義と適応について検討する。

解説

傍大動脈リンパ節転移は予後を左右する重要な因子であるため¹⁾、傍大動脈リンパ節郭清(生検)により正確な手術進行期を決定の上、追加治療の方針を決定することは重要であると考えられる。

米国における281例(類内膜癌で筋層浸潤なし、G1またはG2で筋層浸潤1/2以下、腫瘍径2cm以下を満たす低リスク群を含まない)の検討では、類内膜癌の16%、特殊組織型(82例)の40%にリンパ節転移を認めた²⁾。これら転移陽性例の62%(全体の14%)に傍大動脈リンパ節転移がみられ、骨盤および傍大動脈リンパ節の両方に転移のあったものが46%(全体の10%)、傍大動脈リンパ節にのみ転移がみられたものは16%(全体の4%)であった。この検討のように、多くの傍大動脈リンパ節転移は骨盤リンパ節転移を伴っているとする報告が多く、骨盤リンパ節転移高リスク群は同時に傍大動脈リンパ節転移高リスク群でもある。最近では、2個以上の骨盤リンパ節転移陽性を傍大動脈リンパ節転移陽性のリスク因子とする報告がある³⁾。一方、郭清した骨盤リンパ節に転移がなく腹腔細胞診が陰性であれば、傍大動脈リンパ節郭清は必要ないとする報告⁴⁾もある。しかし、傍大動脈リンパ節への単独転移は少ないながらも2~4%はあるため⁵⁾、骨盤リンパ節に転移がない場合に傍大動脈リンパ節郭清を省略できるかについては、未だコンセンサスが得られていない。

傍大動脈リンパ節転移のリスク因子に関しては、上記の骨盤リンパ節転移^{4,6,7)}をはじめとして筋層浸潤1/2以上で10~33%^{5,6,8)}、子宮頸部浸潤陽性で18~24%⁶⁻⁸⁾、腹腔細胞診陽性で20~30%^{8,9)}、組織学的異型度G3で15~50%^{5,6,8,10)}、リンパ管侵襲陽性で17~32%⁶⁻⁸⁾に転移がみられ、それぞれ重要な因子とされた。骨盤リンパ節転移の独立したリスク因子は血清CA125値とvolume indexであり、これらと1/2以上の筋層浸潤とG3、漿液性癌を再発り

スク因子とした場合、再発リスク因子のない症例では傍大動脈リンパ節郭清は不要との意見もある¹⁰⁾。以上の傍大動脈リンパ節転移のリスク因子から考えると、骨盤リンパ節郭清を省略し得る群(CQ03)と同様に、類内膜癌G1またはG2で、頸部間質浸潤を伴わない筋層浸潤1/2未満、術前画像検査や術中の観察で細胞診を含めた子宮外病変を認めない症例では、傍大動脈リンパ節郭清(生検)を省略することは可能かもしれない。

傍大動脈リンパ節転移のあった例のうち77%が下腸間膜動脈レベルより上(腎静脈下)に存在し、46%の例では下腸間膜動脈より下には転移がなかったとの報告をもとに²⁾、傍大動脈リンパ節郭清を施行すると決断した場合は腎静脈下まで行うべきとする論文が散見される^{3,11,12)}。

現在まで傍大動脈リンパ節郭清(生検)の治療的意義に関して、RCTによるエビデンスは得られていない。12個以上の骨盤リンパ節の摘出は早期癌の予後を改善するとしながらも、傍大動脈リンパ節郭清を施行することと予後とは関係しなかったとする報告もある¹³⁾。CQ03で骨盤リンパ節郭清が不要であると結論付けている論文では、当然、傍大動脈リンパ節郭清(生検)も不要としている。海外の2つのグループからのリンパ節郭清(生検)の有無に関するRCT(ASTECC試験：NCT00003749, PTC-CBM-15試験：NCT00482300)^{14,15)}では、傍大動脈リンパ節郭清(生検)も行われているがその症例数は少なく、傍大動脈リンパ節郭清(生検)の治療的意義に関して独立した解析はなされていない。再発低リスク群の子宮体癌におけるリンパ節郭清の治療的意義は少ないという結論から、この群では骨盤リンパ節はもとより、傍大動脈リンパ節の郭清(生検)の治療的意義も少ないと考えられる。一方、最近の671症例に対する比較的大規模な後方視的検討(SEPAL study)では、再発中・高リスク群では傍大動脈リンパ節郭清の追加が予後改善に貢献するとしている¹⁶⁾。別の1,502例における後方視的検討は、再発高リスク群では傍大動脈リンパ節郭清の追加が予後改善に寄与するが、再発中リスク群では予後改善にはつながらないと報告している¹⁷⁾。

以上のことをCQ03の解説と併せて考えると、再発低リスク群では傍大動脈リンパ節郭清そのものが省略可能であるが、術前に再発リスクが高いと評価された症例は、系統的に傍大動脈リンパ節までの郭清(生検)を考慮すべきであろう。この場合、術前に筋層浸潤、病理組織学的診断、子宮外病変の存在などの再発リスクを正しく評価する診断システムの開発も不可欠である。現在まで、術前にリンパ節転移リスクを評価するための予測モデル^{10,18,19)}が報告されているが(CQ03)、未だ標準的な方法は確立していない。傍大動脈リンパ節郭清(生検)の治療的意義に関しては、SEPAL study¹⁶⁾の結果に基づき日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group; JCOG)の婦人科腫瘍グループで登録が開始された第Ⅲ相試験(JCOG1412, SEPAL-P3試験：UMIN000025399)²⁰⁾で検証されることが期待される(付記)。

付記 リンパ節転移リスクを有する子宮体癌に対する傍大動脈リンパ節郭清の治療的意義に関するランダム化第Ⅲ相試験(JCOG1412 試験)²⁰⁾

SEPAL study¹⁶⁾の結果をもとにJCOG婦人科腫瘍グループにおいてリンパ節転移リスクを有する子宮体癌に対して、骨盤リンパ節郭清のみに比べて骨盤および傍大動脈リンパ節郭清を行うことの優越性を検証するランダム化第Ⅲ相試験(JCOG1412 試験)の登録が2016年12月より開始された。術前の画像診断(CT, MRI)でⅠB期からⅢC1期(複数部位のリンパ節腫大例を除く)と推定される患者を対象に、骨盤リンパ節郭清のみを行う群と骨盤+傍大動脈リンパ節郭清を行う群のどちらかにランダム割付される。術後再発リスク分類を行い、再発低リスク群では追加治療なし、再発中・高リスク群では化学療法(TC療法)を6サイクル行い、終了後は再発まで無治療で経過観察する。primary endpointは全生存期間である。リンパ節郭清の質を保証するため、術者規定(婦人科腫瘍専門医が責任医師として参加必須)を設け、すべての所属リンパ節郭清を必須とし、摘出リンパ節個数の下限の設定とともに手術終了時に撮影した郭清領域の写真提出を義務付けている。

【参考文献】

- 1) Kato T, Watari H, Endo D, Mitamura T, Odagiri T, Konno Y, et al. New revised FIGO 2008 staging system for endometrial cancer produces better discrimination in survival compared with the 1988 system. *J Surg Oncol* 2012 ; 106 : 938-41 (レベルⅢ) 【検】
- 2) Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer : a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008 ; 109 : 11-8 (レベルⅢ) 【旧】
- 3) Altay A, Toptas T, Dogan S, Simsek T, Pestereli E. Analysis of metastatic regional lymph node locations and predictors of para-aortic lymph node involvement in endometrial cancer patients at risk for lymphatic dissemination. *Int J Gynecol Cancer* 2015 ; 25 : 657-64 (レベルⅢ) 【検】
- 4) Faught W, Krepart GV, Lotocki R, Heywood M. Should selective paraaortic lymphadenectomy be part of surgical staging for endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 1994 ; 55 : 51-5 (レベルⅢ) 【旧】
- 5) Ayhan A, Tuncer R, Tuncer ZS, Yüce K, Küçükali T. Correlation between clinical and histopathologic risk factors and lymph node metastases in early endometrial cancer (a multivariate analysis of 183 cases). *Int J Gynecol Cancer* 1994 ; 4 : 306-9 (レベルⅢ) 【旧】
- 6) Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, Nishiya M, Makinoda S, Fujimoto S. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 1997 ; 65 : 82-7 (レベルⅢ) 【旧】
- 7) Solmaz U, Mat E, Dereli ML, Turan V, Tosun G, Dogan A, et al. Lymphovascular space invasion and positive pelvic lymph nodes are independent risk factors for para-aortic nodal metastasis in endometrioid endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015 ; 186 : 63-7 (レベルⅢ) 【検】
- 8) Gilani S, Anderson I, Fathallah L, Mazzara P. Factors predicting nodal metastasis in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2014 ; 290 : 1187-93 (レベルⅢ) 【検】
- 9) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer : a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1987 ; 60 : 2035-41 (レベルⅡ) 【旧】
- 10) Todo Y, Okamoto K, Hayashi M, Minobe S, Nomura E, Hareyama H, et al. 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 (レベルⅢ) 【検】
- 11) Odagiri T, Watari H, Kato T, Mitamura T, Hosaka M, Sudo S, et al. Distribution of lymph node metastasis sites in endometrial cancer undergoing systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy : a proposal of optimal lymphadenectomy for future clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2014 ; 21 : 2755-61 (レベルⅢ) 【検】
- 12) Alay I, Turan T, Ureyen I, Karalok A, Tasci T, Ozfuttu A, et al. Lymphadenectomy should be performed up to the renal vein in patients with intermediate-high risk endometrial cancer. *Pathol Oncol Res* 2015 ; 21 : 803-10 (レベルⅢ) 【検】

- 13) Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3668-75 (レベルⅢ) 【旧】
- 14) 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 randomized study. *Lancet* 2009 ; 373 : 125-36 (レベルⅡ) 【旧】
- 15) Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma : randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 1707-16 (レベルⅡ) 【旧】
- 16) 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 : 1165-72 (レベルⅢ) 【旧】
- 17) Eggemann H, Ignatov T, Kaiser K, Burger E, Costa SD, Ignatov A. Survival advantage of lymphadenectomy in endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016 ; 142 : 1051-60 (レベルⅢ) 【検】
- 18) Kang S, Kang WD, Chung HH, Jeong DH, Seo SS, Lee JM, et al. Preoperative identification of a low-risk group for lymph node metastasis in endometrial cancer : a Korean gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 1329-34 (レベルⅢ) 【検】
- 19) Sadowski EA, Robbins JB, Guite K, Patel-Lippmann K, Munoz del Rio A, Kushner DM, et al. Preoperative pelvic MRI and serum Cancer Antigen-125 : selecting women with grade 1 endometrial cancer for lymphadenectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2015 ; 205 : W556-64 (レベルⅢ) 【検】
- 20) Watari H, Katayama H, Shibata T, Ushijima K, Satoh T, Onda T, et al. Phase III trial to confirm the superiority of pelvic and para-aortic lymphadenectomy to pelvic lymphadenectomy alone for endometrial cancer : Japan Clinical Oncology Group study 1412 (SEPAL-P3). *Jpn J Clin Oncol* 2017 ; 47 : 986-90 (レベルⅢ) 【委】

CQ 05

大網切除術の適応は？

推奨

- ① 正確な手術進行期決定のために全例、慎重な大網の術中検索を行う(グレードA)。
- ② 術中に大網転移が疑われる場合には大網切除術を強く奨める(グレードA)。
- ③ 転移が疑われなくても、特殊組織型や類内膜癌 G3、深い筋層浸潤のいずれかが予想される場合、あるいは術中に子宮外病変や腹腔細胞診陽性を認める場合には大網切除術を提案する(グレードC1)。

目的

大網切除術の診断的・治療的意義と適応について検討する。

解説

病理組織学的に大網転移が確認された場合は手術進行期IVB期となり、術後の治療法を選択する上で重要な情報となる。このため surgical staging における大網切除術の重要性に関しては以前より多くの報告があり、近年、比較的多数例についての解析結果も報告されている。

大網切除術を施行した類内膜癌322例の後方視的検討の結果では、転移頻度は3% (11/322)であり、多変量解析の結果、腹腔細胞診陽性、付属器転移陽性、組織学的異型度G3が大網転移の有意なリスク因子であったが、脈管侵襲陽性、深い筋層浸潤、リンパ節転移陽性との間には有意な関連はなかったとしている¹⁾。同様に、大網切除術を施行した子宮体癌811例の後方視的検討の結果では、48例(6%)に大網転移を認めており(60%が肉眼的転移)、26例が類内膜癌であった。大網転移陽性例の中で、腹腔細胞診陽性は69%、付属器転移陽性は67%、リンパ節転移陽性は61%、頸部間質浸潤陽性は48%、漿膜浸潤陽性は29%、腹膜播種陽性は44%であった。その2年無病生存率は28%、2年全生存率は40%と予後不良であり、筋層浸潤、組織学的異型度、腹腔細胞診、リンパ節転移が無病生存に関連し、頸部浸潤、腹腔細胞診が全生存に関連していた²⁾。

一方、肉眼的に大網転移を疑わないI期が想定される症例において、顕微鏡的大網転移の頻度およびリスク因子を明らかにする目的で、2014年までに発表された10論文³⁻¹²⁾のメタアナリシスの結果が最近報告された¹³⁾。それによると、1,163名中22例(2%)に顕微鏡的大網転移を認め、すべての大網転移例に占める割合は27%であった。リンパ節転移陽性、付属器転移陽性、虫垂播種(インプラント)が顕微鏡的な大網転移と強く関連していたことから、これらのリスク因子を有する例には大網切除術が推奨されるとしている。深い筋層浸潤、腹腔細胞診陽性、類内膜癌G3については顕微鏡的大網転移との関連は認めるものの、有意

な因子とはならなかった。そのような症例に対しては個別に大網切除術の適応について検討する必要がある。一般的に類内膜癌よりも生物学的悪性度が高い漿液性癌、明細胞癌に対して大網切除術が考慮される^{14,15)}一方で、画像および臨床的に大網転移を疑わない39例の漿液性癌の症例においては、一例も大網転移を認めなかったとする報告もある¹⁶⁾。

大網の検索方法については、肉眼的に大網に異常所見を認めない顕微鏡的転移陽性44名の婦人科腫瘍患者(子宮体癌16名、卵巣癌21名、境界悪性卵巣腫瘍7名)において、顕微鏡的転移陽性を診断するために必要な切り出し断面数について検討した結果が報告されている。その診断感度について、5個では82%、10個で95%であったことから、大網転移の顕微鏡的検索を行う場合には10個以上を検索する必要があるとしている¹⁷⁾。したがって肉眼的腫瘍のない大網でも、顕微鏡的転移検索を行うためには十分数の組織サンプリングを行うことが重要である。

NCCNガイドライン2017年版¹⁴⁾では、臨床的I期の漿液性癌、明細胞癌症例に対して大網切除術が推奨されており、ESMOガイドライン2013年版¹⁵⁾でも同様の推奨となっている。一方で、ESMO-ESGO-ESTROコンセンサス・カンファレンス(2016年報告)¹⁸⁾では、腹膜播種をしばしば認める漿液性癌に対しては大網切除術が推奨されるが、明細胞癌、未分化癌、癌肉腫では必ずしも推奨されないとされた(CQ07)。術前診断で類内膜癌と診断され、最終病理診断で漿液性癌と診断された52例の検討で、大網切除術を施行した30例のうち3例しか大網転移を認めず、大網切除術の有無で予後に有意な差異を認めなかったことから、最終病理診断で漿液性癌と判明した場合でも大網切除術を追加する意義は少ないとする報告もある¹⁹⁾。

以上の結果をまとめると、肉眼的に大網転移を疑う場合には大網切除術を行って病理学的に確認することで、適切な補助療法を選択すべきと考えられる。肉眼的に大網転移を疑わない場合でも、肉眼的な子宮外病変(付属器転移、リンパ節転移、腹膜播種病変)の存在、術中迅速腹腔細胞診陽性、組織型が特殊組織型(漿液性癌、明細胞癌)や類内膜癌G3、深い筋層浸潤がある場合には、大網切除術を行うことが考慮されるが、大網切除術を子宮体癌のsurgical stagingにルーチンに組み入れるべきかについては議論の余地があると考えられる。

【参考文献】

- 1) Ulker V, Tunca A, Numanoglu C, Akbayir O, Akyol A, Erim A, et al. Should omentectomy be a part of surgical staging in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *Gynecol Obstet Invest* 2014 ; 77 : 58-63(レベルⅢ) 【検】
- 2) Turan T, Ureyen I, Karalok A, Tasci T, Ilgin H, Keskin L, et al. What is the importance of omental metastasis in patients with endometrial cancer? *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014 ; 15 : 164-72(レベルⅢ) 【検】
- 3) Freij M, Burbos N, Mukhopadhyay D, Lonsdale R, Crocker S, Nieto J. The role of omental biopsy in endometrial cancer staging. *Gynecol Surg* 2009 ; 6 : 251-3(レベルⅢ) 【検】
- 4) Fujiwara H, Saga Y, Takahashi K, Ohwada M, Enomoto A, Konno R, et al. Omental metastases in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2008 ; 18 : 165-7(レベルⅢ) 【旧】
- 5) Dilek S, Dilek U, Dede M, Deveci MS, Yenen MC. The role of omentectomy and appendectomy during

- the surgical staging of clinical stage I endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 : 795-8(レベルⅢ)【旧】
- 6) Metindir J, Dilek GB. The role of omentectomy during the surgical staging in patients with clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008 ; 134 : 1067-70(レベルⅢ)【旧】
 - 7) Chen SS, Spiegel G. Stage I endometrial carcinoma. Role of omental biopsy and omentectomy. *J Reprod Med* 1991 ; 36 : 627-9(レベルⅢ)【旧】
 - 8) Gehrig PA, Van Le L, Fowler WC Jr. The role of omentectomy during the surgical staging of uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2003 ; 13 : 212-5(レベルⅢ)【委】
 - 9) Marino BD, Burke TW, Tornos C, Chuang L, Mitchell MF, Toltolero-Luna G, et al. Staging laparotomy for endometrial carcinoma : assessment of peritoneal spread. *Gynecol Oncol* 1995 ; 56 : 34-8(レベルⅢ)【委】
 - 10) Nieto JJ, Gornall R, Toms E, Clarkson S, Hogston P, Woolas RP. Influence of omental biopsy on adjuvant treatment field in clinical stage I endometrial carcinoma. *BJOG* 2002 ; 109 : 576-8(レベルⅢ)【委】
 - 11) Saygili U, Kavaz S, Altunyurt S, Uslu T, Koyuncuoglu M, Erten O. Omentectomy, peritoneal biopsy and appendectomy in patients with clinical stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2001 ; 11 : 471-4(レベルⅢ)【委】
 - 12) Usubutun A, Ozseker HS, Himmetoglu C, Balci S, Ayhan A. Omentectomy for gynecologic cancer : how much sampling is adequate for microscopic examination? *Arch Pathol Lab Med* 2007 ; 131 : 1578-81(レベルⅢ)【委】
 - 13) Joo WD, Schwartz PE, Rutherford TJ, Seong SJ, Ku J, Park H, et al. Microscopic omental metastasis in clinical stage I endometrial cancer : a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015 ; 22 : 3695-700(レベルⅢ)【検】
 - 14) Uterine Neoplasms (Version 1, 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp(ガイドライン)【検】
 - 15) Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013 ; 24 (Suppl 6) : vi33-8(ガイドライン)【検】
 - 16) Touhami O, Trinh XB, Gregoire J, Sebastianelli A, Renaud MC, Grondin K, et al. Is a more comprehensive surgery necessary in patients with uterine serous carcinoma? *Int J Gynecol Cancer* 2015 ; 25 : 1266-70(レベルⅢ)【検】
 - 17) Skala SL, Hagemann IS. Optimal sampling of grossly normal omentum in staging of gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Pathol* 2015 ; 34 : 281-7(レベルⅢ)【検】
 - 18) Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer : diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 ; 27 : 16-41(ガイドライン)【検】
 - 19) Peled Y, Aviram A, Krissi H, Gershoni A, Sabah G, Levavi H, et al. Uterine papillary serous carcinoma pre-operatively diagnosed as endometrioid carcinoma : is omentectomy necessary? *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2015 ; 55 : 498-502(レベルⅢ)【検】

CQ 06

卵巣温存は可能か？

推奨

- ①初回治療において原則として両側付属器摘出術を行い、手術進行期を決定する(グレードA)。
- ②類内膜癌(G1相当)で筋層浸潤の浅い若年症例では、卵巣温存に伴う危険性を十分に説明した上で温存が考慮される(グレードC1)。

目的

子宮体癌症例における卵巣温存の問題点と温存の適応について検討する。

解説

卵巣を温存する場合に問題となるのは、卵巣への転移の危険性、卵巣癌重複の危険性などである。若年症例も増加しつつある今日、両側付属器摘出術後の卵巣欠落症状に加え、心血管系疾病、骨粗鬆症などの病態が若年から生じうることを鑑みると、若年症例における卵巣温存の可否は一つの大きな問題である。

術前にI・II期と推定された症例の卵巣転移率は、それぞれ5%¹²⁾、17~20%³⁻⁵⁾と報告され、臨床的に無視できない頻度である。そのため進行期にかかわらず一般に両側付属器摘出術が選択されているが、早期癌におけるこの治療的意義を前方視的に検討した報告はみられない。術前推定II期では卵巣転移の頻度が高いので、両側付属器摘出術が選択されるべきであろう。なお、卵巣温存が問題となる若年症例における卵巣転移については、45歳以下と46歳以上の2群で差がないと報告されている^{6,7)}。米国SEERのデータベースを用いて、45歳以下の手術進行期I期子宮体癌3,269例を後方視的に検討した報告が発表された⁸⁾。それによると、卵巣温存群と摘出群で生存率に有意差がないこと、最も予後に影響する因子は組織学的異型度と筋層浸潤であることが示された。同じくSEERデータベースを用いて40歳以下の筋層浸潤のない類内膜癌G1例489例を対象を絞って解析した結果、子宮摘出時の卵巣温存の有無にかかわらず、いずれも癌関連死亡例は認められなかった⁹⁾。韓国の多施設による後方視的検討では¹⁰⁾、卵巣を温存した子宮体癌症例175例において、中央値55カ月の観察期間で5年無再発生存率は94%、5年全生存率は93%であり、I期の類内膜癌症例では再発を認めていない。卵巣温存は再発率上昇に関与しないと結論付け、卵巣温存の条件として、①卵巣機能温存の強い希望、②術中観察にて子宮外進展がない、③肉眼的に両側卵巣が正常である、④転移が疑われるリンパ節が迅速病理組織検査で陰性である、⑤術前の組織学的検索で類内膜癌である、⑥乳癌・卵巣癌の家族歴がない、ことを挙げている。最近、同

じ韓国の後方視的研究で、同時期に閉経前で両側付属器摘出術を施行した手術進行期Ⅰ・Ⅱ期類内膜癌 319 例と長期予後を比較した結果が報告され¹¹⁾、5 年全生存率は卵巢温存群で 95%、切除群で 98%であり、10 年時でもそれぞれ 95%、91%であった。再発に関しては、卵巢温存群で 176 例中 4 例(2.3%)に再発し、うちⅠA 期 1 例で 18 カ月目に両側付属器再発を認めた。一方、切除群での再発率は 2.5%であった。全生存率と無再発生存率のいずれも有意差はなかった。なお有意ではないものの、35 歳未満では、41 歳以上に比較して、温存群の方が全生存期間において予後良好な傾向を示していた。

子宮体癌と卵巢癌の重複の頻度については、若年症例では高いとする報告が多い^{9,12)}。45 歳以下の子宮体癌 17 例中 5 例(29%)¹²⁾に、また閉経前の子宮体癌 102 例中 26 例(25%)¹³⁾に卵巢腫瘍(23 例は重複卵巢癌、3 例は転移、15%は肉眼的異常なし)を認めたという報告がある。スウェーデンでの 1961~1998 年に登録されたほぼすべての子宮体癌(19,128 例)と卵巢癌(19,440 例)における検討¹⁴⁾では、子宮体癌と卵巢癌が強い相関を示すことが明らかにされている。特に、40 歳以下の類内膜癌では卵巢癌を合併する頻度が非常に高くなることが指摘されている。本邦では、子宮体癌における卵巢癌の重複の頻度は 2~10%と報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾が、いずれも年齢に関する検討はなされていない。最近、韓国からの多施設後方視的調査研究¹⁸⁾において、少なくとも子宮全摘出術と両側付属器摘出術が施行された子宮体癌 3,240 例のうち、卵巢に悪性腫瘍を認め重複癌と判定されたのは 40 歳未満では 4.5%、40 歳以上では 3.7%であり、従来の報告よりは低頻度であると報告された。なお、子宮体癌の組織型は類内膜癌が 20 例、漿液性癌が 1 例で、全例が術前 CA125 値 40 IU/mL 以上、画像検査で卵巢に悪性所見を疑う、筋層浸潤が 1/2 以上、組織学的異型度が G2 以上のうち、いずれかを満たしていた。術前にこれら 4 項目すべてが該当しない低リスク例では摘出卵巢に重複癌を認めなかった。しかしながら、卵巢を温存した後に生じる異時性重複癌については検討されていない。

以上を踏まえると、明らかに類内膜癌 G1 で筋層浸潤の浅い若年症例では卵巢温存が考慮されるが、現時点では慎重に対応する必要がある。海外では温存卵巢からの卵子を用いた代理懐胎の選択肢を残すというメリットがあり得るが、日本では代理懐胎は認められていない。卵巢摘出後のホルモン補充療法(hormone replacement therapy ; HRT)の安全性と有効性の検討結果(CQ23)は卵巢温存の議論にも影響を与えるであろう。なお、卵巢転移の有無を確認するために施行されることがある卵巢楔状切除術に関しては、その有用性を示す報告はみられない。

【参考文献】

- 1) Takeshima N, Hirai Y, Yano K, Tanaka N, Yamauchi K, Hasumi K. Ovarian metastasis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998 ; 70 : 183-7(レベルⅢ) 【旧】
- 2) Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, DiSaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer : clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984 ; 63 : 825-32(レベルⅢ) 【旧】

- 3) Boente MP, Yordan EL Jr, McIntosh DG, Grendys EC Jr, Orandi YA, Davies S, et al. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1993 ; 51 : 316-22(レベルⅢ)【旧】
- 4) Creasman WT, DeGeest K, DiSaia PJ, Zaino RJ. Significance of true surgical pathologic staging : a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 181 : 31-4(レベルⅢ)【旧】
- 5) Yura Y, Tauchi K, Koshiyama M, Konishi I, Yura S, Mori T, et al. Parametrial involvement in endometrial carcinomas : its incidence and correlation with other histological parameters. *Gynecol Oncol* 1996 ; 63 : 114-9(レベルⅢ)【旧】
- 6) Yamazawa K, Seki K, Matsui H, Kihara M, Sekiya S. Prognostic factors in young women with endometrial carcinoma : a report of 20 cases and review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2000 ; 10 : 212-22(レベルⅢ)【旧】
- 7) Evans-Metcalf ER, Brooks SE, Reale FR, Baker SP. Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998 ; 91 : 349-54(レベルⅢ)【旧】
- 8) Wright JD, Buck AM, Shah M, Burke WM, Schiff PB, Herzog TJ. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1214-9(レベルⅢ)【旧】
- 9) Koskas M, Bendifallah S, Luton D, Darai E, Rouzier R. Safety of uterine and/or ovarian preservation in young women with grade 1 intramucous endometrial adenocarcinoma : a comparison of survival according to the extent of surgery. *Fertil Steril* 2012 ; 98 : 1229-35(レベルⅢ)【委】
- 10) Lee TS, Kim JW, Kim TJ, Cho CH, Ryu SY, Ryu HS, et al ; Korean Gynecologic Oncology Group. Ovarian preservation during the surgical treatment of early stage endometrial cancer : a nation-wide study conducted by the Korean Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115 : 26-31(レベルⅢ)【旧】
- 11) Lee TS, Lee JY, Kim JW, Oh S, Seong SJ, Lee JM, et al. Outcomes of ovarian preservation in a cohort of premenopausal women with early-stage endometrial cancer : a Korean Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013 ; 131 : 289-93(レベルⅢ)【検】
- 12) Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 1995 ; 85 : 504-8(レベルⅢ)【旧】
- 13) Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005 ; 106 : 693-9(レベルⅢ)【旧】
- 14) Hemminki K, Aaltonen L, Li X. Subsequent primary malignancies after endometrial carcinoma and ovarian carcinoma. *Cancer* 2003 ; 97 : 2432-9(レベルⅢ)【旧】
- 15) 笹川 基, 田村 希, 塚田清二, 本間 滋, 高橋 威. 子宮体癌における重複癌. *日産婦誌* 2000 ; 52 : 756-60(レベルⅢ)【旧】
- 16) Kamikatahira S, Jobo T, Kuramoto H. Endometrial carcinoma with synchronous ovarian malignancy-differentiation between independent and metastatic carcinomas. *Int J Clin Oncol* 1996 ; 1 : 100-8(レベルⅢ)【旧】
- 17) Nishimura N, Hachisuga T, Yokoyama M, Iwasaka T, Kawarabayashi T. Clinicopathologic analysis of the prognostic factors in women with coexistence of endometrioid adenocarcinoma in the endometrium and ovary. *J Obstet Gynaecol Res* 2005 ; 31 : 120-6(レベルⅢ)【旧】
- 18) Song T, Seong SJ, Bae DS, Suh DH, Kim DY, Lee KH, et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary in young women : a Korean Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2013 ; 131 : 624-8(レベルⅢ)【検】

CQ 07

漿液性癌または明細胞癌に対して推奨される手術術式は？

推奨

- ①子宮全摘出術，両側付属器摘出術を行う(グレードA)。
- ②上記術式に加えて，骨盤・傍大動脈リンパ節郭清(生検)と大網切除術を提案する(グレードC1)。

目的

転移・再発リスクの高い漿液性癌ならびに明細胞癌において推奨される手術術式を検討する。

解説

漿液性癌や明細胞癌は，類内膜癌に比較して予後不良であることが知られている¹²⁾。漿液性癌では14～18%の症例で上腹部に顕微鏡的病巣がみられ³⁾，26～44%にリンパ節転移が認められる^{3,4)}。さらに，傍大動脈リンパ節への転移も12～31%と報告されており^{3,4)}，手術時に高頻度に子宮外病変を認めることが予後不良の原因の一つに挙げられる。子宮筋層浸潤の程度と子宮外病巣の有無の間に相関が強くないことは，漿液性癌のもう一つの特徴である。漿液性癌では病理組織学的に筋層浸潤がない症例であっても，リンパ節転移が6～36%に，卵巣転移や大網転移を含む腹腔内病巣が19～43%に認められる^{3,5)}。また漿液性癌や明細胞癌を含む非類内膜癌では，類内膜癌に比べ大網転移の頻度が高い傾向にあり，大網切除術を含めた手術を行った98例の報告で，大網転移を認めた9例中8例(89%)が非類内膜癌であったとの報告がある⁶⁾。手術術式を決定するときには，漿液性癌におけるこれらの臨床的特徴を考慮する必要がある。後方視的に術式を検討している報告に共通した結論として，手術時に子宮外病巣の有無を把握し手術進行期を決定することが追加治療の選択の上でも非常に重要であるという点で，子宮全摘出術，両側付属器摘出術に加え，骨盤・傍大動脈リンパ節郭清(生検)，大網切除術を推奨している。

骨盤・傍大動脈リンパ節郭清(生検)ならびに大網切除術の予後への貢献については，今後さらなるエビデンスの集積が必要である。系統的リンパ節郭清施行群においては，未施行群に比較し再発率が低下する傾向がみられ，さらに系統的リンパ節郭清を行った手術進行期I期34例にリンパ節再発を認めなかったこと⁷⁾，ⅢC期においてリンパ節の摘出個数が多い症例で生存率の改善がみられたこと⁸⁾から，リンパ節郭清には治療的意義があり，予後改善に寄与する可能性が示唆されている。同様に，手術進行期I期でリンパ節郭清ならびに大網切除術まで行い完全なステージングが行われた症例の5年生存率は95%に達したのに対し，不完全なステージング手術例では45%であったという報告があるが⁹⁾，一方，進行期

を限定しない62例の報告や、I期に限った279例の報告では、完全なステージング手術例と不完全なステージング手術例で生存率に差がなかったとしている^{10,11)}。

大網転移に関して、肉眼的病巣がない症例には顕微鏡的レベルの転移も認められなかったことから、肉眼的播種がない場合の大網切除術は省略してもよいとする意見もある^{7,12)}。一方で、腹膜転移については肉眼的病巣がない症例でも14%が陽性であったとの報告がある³⁾。大網切除術が単独で予後を改善させるという明らかなエビデンスは現在までなく、漿液性癌52例中30例に大網切除術を行い、施行例と未施行例で全生存率、無再発生存率に有意差を認めなかったとの報告があるが¹³⁾、I期の漿液性癌84例のうち子宮、付属器摘出に加え骨盤リンパ節(+傍大動脈リンパ節)の摘出と大網切除術が施行された症例では全生存期間の中央値が16.4年であったのに対し、子宮と付属器のみを摘出した症例では2.8年であったとの報告もある¹⁴⁾。また、GCIIG(Gynecologic Cancer InterGroup)の漿液性癌についてのコンセンサス・レビュー¹⁵⁾、ESMO-ESGO-ESTRO コンセンサス・カンファレンス¹⁶⁾、NCCN ガイドライン 2017年版¹⁷⁾は漿液性癌に対して大網切除術を推奨している。

大網転移の高い頻度と大網切除術の低侵襲性を考慮すると、手術時に大網を摘出し病理組織学的に転移の有無を検索することは臨床上有用であると考えられる。

特に、進行した漿液性癌では子宮全摘出術、両側付属器摘出術に、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清、大網切除術ならびに転移・播種巣の切除を加えて病巣をできるだけ残さないことが重要で、卵巣癌と同様の最大残存腫瘍径を1cm未満とするoptimal surgeryが予後改善に貢献すると報告されている。漿液性癌119例の検討では、optimal surgeryが施行された症例で未施行例に対し全生存期間におけるハザード比が0.40であった⁴⁾。また別の報告では、Ⅲc~Ⅳ期(FIGO 1988分類)の肉眼的に残存のないoptimal surgery症例で全生存期間中央値52カ月に対し未施行例は16カ月との報告がある¹⁸⁾。後者の報告ではⅢ期(FIGO 1988分類)の3年生存率も75% vs. 5%と大きな差があった¹⁸⁾(CQ24)。

明細胞癌に関する99例の報告では、子宮外病巣を有する症例は67%に達しており、術中評価で肉眼的病巣が子宮体部に限局していると判断された症例でもその52%が術後の病理組織学的検索により進行期が上がっている¹⁹⁾。この中には20%のリンパ節転移症例と11%の腹水細胞診陽性例が含まれており、正確な進行期を決定する手術術式が必須であると結論付けている。この文献はGCIIGの明細胞癌におけるコンセンサス・レビューでも引用され同様の推奨がなされており²⁰⁾、またNCCNガイドライン2017年版¹⁷⁾でも同様の結論となっている。しかしESMO-ESGO-ESTRO コンセンサス・カンファレンスでは、明細胞癌、未分化癌、癌肉腫に対して大網切除術は必ずしも推奨されないとされており¹⁶⁾、また大網切除術が生存率を改善させるエビデンスは存在しない。明細胞癌は漿液性癌よりも頻度が少ないために術式と予後に関する報告が限られているが、手術進行期別分布、5年生存率や子宮外病巣の頻度が両者で類似していることから¹²⁾、明細胞癌に対しても漿液性癌と同じ手術術式が望ましいと考えられている。ただし、子宮全摘出術の術式については、いずれの組織型においても広汎子宮全摘出術が単純子宮全摘出術に比べて予後を改善するという報告はない。

【参考文献】

- 1) Sakuragi N, Hareyama H, Todo Y, Yamada H, Yamamoto R, Fujino T, et al. Prognostic significance of serous and clear cell adenocarcinoma in surgically staged endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 ; 79 : 311-6(レベルⅢ) 【旧】
- 2) Maggino T, Zola P, Sartori E, Fuso L, Papadakis C, Gadducci, A, et al. Clear cell endometrial cancer : a CTF multicentre Italian study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015 ; 36 : 428-31(レベルⅢ) 【検】
- 3) Ayeni TA, AlHilli MM, Bakkum-Gamez JN, Mariani A, McGree ME, Weaver AL, et al. Distribution and volume of extrauterine disease in uterine serous carcinoma : is minimally invasive surgery a suitable approach? *Int J Gynecol Cancer* 2015 ; 25 : 87-91(レベルⅢ) 【検】
- 4) Huang C-YY, Tang Y-HH, Chiang Y-CC, Wang K-LL, Fu H-CC, Ke Y-MM, et al. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer- a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecol Oncol* 2014 ; 133 : 221-8(レベルⅢ) 【検】
- 5) Chan JK, Loizzi V, Youssef M, Osann K, Rutgers J, Vasilev SA, et al. Significance of comprehensive surgical staging in noninvasive papillary serous carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2003 ; 90 : 181-5(レベルⅢ) 【旧】
- 6) Sakai K, Yamagami W, Susumu N, Nomura H, Kataoka F, Banno K, et al. Pathological factors associated with omental metastases in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015 ; 36 : 397-401(レベルⅢ) 【検】
- 7) Thomas MB, Mariani A, Cliby WA, Keeney GA, Podratz KC, Dowdy SC. Role of systematic lymphadenectomy and adjuvant therapy in stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007 ; 107 : 186-9(レベルⅢ) 【旧】
- 8) Lin J, Muñoz K, Sukumvanich P, Gehrig P, Beriwal S, Kelley JL, et al. Survival advantage associated with multimodal therapy in women with node-positive (stage-IIIC) uterine papillary serous carcinoma : a National Cancer Database study. *BJOG* 2016 ; 123 : 1846-52(レベルⅢ) 【検】
- 9) Turner BC, Knisley JP, Kacinski BM. Effective treatment of stage I uterine papillary serous carcinoma with high dose-rate vaginal apex radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 40 : 77-84(レベルⅢ) 【旧】
- 10) Black C, Feng A, Bittinger S, Quinn M, Neesham D, McNally O. Uterine papillary serous carcinoma : a single-institution review of 62 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2016 ; 26 : 133-40(レベルⅢ) 【検】
- 11) Putten L, Hoskins P, Tinker A, Lim P, Aquino-Parsons C, Kwon J. Population-based treatment and outcomes of Stage I uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014 ; 132 : 61-4(レベルⅢ) 【検】
- 12) Touhami O, Trinh XB, Gregoire J, Sebastianelli A, Renaud MC, Grondin K, et al. Is a More Comprehensive Surgery Necessary in Patients With Uterine Serous Carcinoma? *Int J Gynecol Cancer* 2015 ; 25 : 1266-70(レベルⅢ) 【検】
- 13) Peled Y, Aviram A, Krissi H, Gershoni A, Sabah G, Levavi H, et al. Uterine papillary serous carcinoma pre-operatively diagnosed as endometrioid carcinoma : Is omentectomy necessary? *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2015 ; 55 : 498-502(レベルⅢ) 【検】
- 14) Growdon W, Rauh-Hain J, Cordon A. Prognostic determinants in patients with stage I uterine papillary serous carcinoma : a 15-year multi-institutional review. *Int J Gynecol Cancer* 2012 ; 22 : 417-24(レベルⅢ) 【委】
- 15) Sgae S, Susumu N, Viswanathan A, Aoki D, Backes FJ, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) consensus review for uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014 ; 24 : S83(レベルⅢ) 【検】
- 16) Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer : diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 ; 27 : 16-41(ガイドライン) 【委】
- 17) Uterine Neoplasms (Version 1. 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp(ガイドライン) 【委】
- 18) Thomas MB, Mariani A, Cliby WA, Keeney GA, Podratz KC, Dowdy SC. Role of cytoreduction in stage III and IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007 ; 107 : 190-3(レベルⅢ) 【旧】
- 19) Thomas M, Mariani A, Wright JD, Madarek EO, Powell MA, Mutch DG, et al. Surgical management

- and adjuvant therapy for patients with uterine clear cell carcinoma : a multi-institutional review. Gynecol Oncol 2008 ; 108 : 293-7(レベルⅢ)【旧】
- 20) Hasegawa K, Nagao S, Yasuda M, Millan D, Viswanathan AN, Glasspool RM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) consensus review for clear cell carcinoma of the uterine corpus and cervix. Int J Gynecol Cancer 2014 ; 24 : S90(レベルⅢ)【検】

CQ 08

進行期推定に有用な画像検査は？

推奨

- ①筋層浸潤・子宮頸部間質浸潤を MRI で評価することを強く奨める(グレード A)。
- ②リンパ節転移・遠隔転移を CT, MRI, PET/CT など で評価することを強く奨める(グレード A)。

目的

術前に画像評価を行い、正確に筋層浸潤、子宮頸部間質浸潤を評価し進行期を推定できれば、手術術式を決定するのに役立つ。経膈超音波断層法検査、CT、MRI、PET/CT について、その有用性と可能性を検討する。

解説

1999 年の 47 の論文によるメタアナリシスでは、筋層浸潤の評価に対して造影 MRI が単純 MRI や経膈超音波断層法検査よりも有意に有用であり、CT に対してもより有用である傾向が示された¹⁾。その後、MRI は深部に及ぶ筋層浸潤に対しては有用であるが、筋層浸潤がないか浅い症例に対しては有用性が低下するという報告^{2,3)}がなされた。MRI が子宮頸部浸潤に対して有用であるとする報告⁴⁾がみられる一方で、その反対を述べた論文⁵⁾もある。

ダイナミック造影を加えることで T1 強調画像による筋層浸潤深達度の正診率が 78% から 92% まで有意に向上したという報告⁶⁾もある。最近の前方視的多施設共同研究⁷⁾で、1/2 以上の深い筋層浸潤があるか否かの判定について、経膈超音波断層法検査、MRI および PET/CT で比較検討され、感度は PET/CT と MRI が、特異度は経膈超音波断層法検査が、陽性的中率は経膈超音波断層法検査が、陰性的中率は MRI が、診断精度では経膈超音波断層法検査が、それぞれ最も優れていると報告された。リンパ節郭清の必要性を判断するには術前の感度が最も重要であるが、PET/CT と MRI が 89% であるのに対して、経膈超音波断層法検査は 70% と低値であった。同じ報告⁷⁾は頸部浸潤に対しても検討しており、感度、陽性的中率、陰性的中率、診断精度では PET/CT が、特異度は MRI と経膈超音波断層法検査が、それぞれ最も優れていた。感度は PET/CT が 39%、MRI が 27%、経膈超音波断層法検査は 19% であり、頸部浸潤については総合的には PET/CT が最も優れていた。しかしながら比較的少数例の検討であり、3つの検査法にはそれぞれ一長一短があるため、複合的に用いることが望ましいと思われる。

筋層浸潤評価に関する MRI の有用性について 9 文献のメタアナリシスが行われ、拡散強

調画像とダイナミック造影MRI検査において感度と特異度に有意差がなく、ガドリニウムを使用できない症例においてはT2強調画像と拡散強調画像を併用して判定する方法が代替検査法になりうるとしている⁸⁾。

経膣超音波断層法検査に関しては検査費用の面からも注目されるが、最近24文献のメタアナリシスが報告され⁹⁾、深い筋層浸潤の判定について感度82%、特異度81%であった。前壁と後壁の著明なasymmetryがあれば50%以上の筋層浸潤と判定するsubjectiveな方法およびGordon法、Karlsson法という2種の判定法の間には差異は認められないものの、いずれも深い筋層浸潤の判定に有用であるとしている¹⁰⁾。

経膣超音波断層法検査、CT、MRIはリンパ節の腫大を転移の根拠としている。画像上、通常は短径1cmがリンパ節転移の測定限界と考えられているが、1cm未満のリンパ節にも組織学的転移が認められることがあり、画像検査でリンパ節転移を評価する限界となっている¹¹⁾。それに対して、FDG-PET/CTは糖代謝をターゲットにした転移検出法であり、リンパ節転移に対して従来の画像検査より有用とする論文が多い^{7,12)}。2004年から2011年にかけての7文献のメタアナリシス¹³⁾によると、FDG-PETまたはPET/CTによる後腹膜リンパ節転移診断の感度は63%、特異度95%、正診率90%であった。感度がやや低いため、PET/CTでFDG異常集積がない場合に系統的リンパ節郭清の省略を保証するものではないと思われる。転移リンパ節の大きさについて、小さな顕微鏡的転移はPET/CTでも検出しにくく、転移リンパ節の転移巣の長径ごとのFDG異常集積検出率は4mm以下では17%、5~9mmでは67%、10mm以上では93%であったと報告されている¹³⁾。また、転移を認めたリンパ節の部位別の検討では、FDG異常集積検出率は、閉鎖リンパ節で41%、総腸骨リンパ節で40%、外腸骨リンパ節で25%に対し、内腸骨リンパ節と基靱帯リンパ節は0%であり、子宮内腔の強いFDG集積像の影響で内腸骨リンパ節や基靱帯リンパ節のFDG集積は捉えにくい可能性が指摘されている¹⁴⁾。PET/CTとMRIによるリンパ節転移の診断について、感度、陽性的中率、陰性的中率、診断精度ではPET/CTが、特異度はMRIが、それぞれ優れていた⁷⁾。最近の前方視的RCT¹⁵⁾(ACRIN6671/GOG0233試験:NCT01836484)では、造影CTに比較してPET/CTでは傍大動脈リンパ節転移に関する感度が50%から65%へ、骨盤リンパ節転移に関する感度は48%から65%へと、ともに有意に上昇した。

遠隔転移に対してもFDG-PET/CTを推奨する論文がある¹²⁾。MRIにおいては増感剤の使用¹¹⁾、機器の性能の向上¹⁶⁾によって診断精度が上がる可能性が示唆される。NCCNガイドライン2017年版では、子宮外進展が疑われる場合にMRI、PET/CT施行を推奨している¹⁷⁾。

【参考文献】

- 1) Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer : a meta-analysis. *Radiology* 1999 ; 212 : 711-8(レベルⅡ) 【旧】
- 2) Nakao Y, Yokoyama M, Hara K, Koyamatsu Y, Yasunaga M, Araki Y, et al. MR imaging in endometrial

- carcinoma as a diagnostic tool for the absence of myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 343-7 (レベルⅢ) 【旧】
- 3) Cade TJ, Quinn MA, McNally OM, Neesham D, Pyman J, Dobrotwir A. Predictive value of magnetic resonance imaging in assessing myometrial invasion in endometrial cancer : is radiological staging sufficient for planning conservative treatment? *Int J Gynecol Cancer* 2010 ; 20 : 1166-9(レベルⅢ) 【旧】
 - 4) Nagar H, Dobbs S, McClelland HR, Price J, McCluggage WG, Grey A. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting cervical involvement in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 431-4(レベルⅢ) 【旧】
 - 5) Ortashi O, Jain S, Emmanuel O, Henry R, Wood A, Evans J. Evaluation of the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of preoperative magnetic resonance imaging for staging endometrial cancer. A prospective study of 100 cases at the Dorset Cancer Centre. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 ; 137 : 232-5(レベルⅢ) 【旧】
 - 6) Sala E, Crawford R, Senior E, Shaw A, Simcock B, Vrotsou K, et al. Added value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting advanced stage disease in patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 141-6(レベルⅢ) 【旧】
 - 7) Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer-a multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol* 2013 ; 128 : 300-8(レベルⅢ) 【検】
 - 8) Andreano A, Rechichi G, Rebora P, Sironi S, Valsecchi MG, Galimberti S. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer : a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2014 ; 24 : 1327-38(レベルⅠ) 【検】
 - 9) Alcázar JL, Orozco R, Martinez-Astorquiza Corral T, Juez L, Utrilla-Layna J, Mínguez JA, et al. Transvaginal ultrasound for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrial cancer : a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015 ; 46 : 405-13(レベルⅠ) 【検】
 - 10) Alcazar JL, Pineda L, Martinez-Astorquiza Corral T, Orozco R, Utrilla-Layna J, Juez L, et al. Transvaginal/transrectal ultrasound for assessing myometrial invasion in endometrial cancer : a comparison of six different approaches. *J Gynecol Oncol* 2015 ; 26 : 201-7(レベルⅢ) 【検】
 - 11) Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani MG, Babar SA, Singh N, Jeyarajah AR, et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 2813-21(レベルⅢ) 【旧】
 - 12) Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Fukasawa I, Inaba N, Kaji Y, et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008 ; 190 : 1652-8(レベルⅢ) 【旧】
 - 13) Chang MC, Chen JH, Liang JA, Yang KT, Cheng KY, Kao CH. 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer : a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012 ; 81 : 3511-7(レベルⅠ) 【委】
 - 14) Nogami Y, Banno K, Irie H, Iida M, Kisu I, Masugi Y, et al. The efficacy of preoperative positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) for detection of lymph node metastasis in cervical and endometrial cancer : clinical and pathological factors influencing it. *Jpn J Clin Oncol* 2015 ; 45 : 26-34(レベルⅢ) 【検】
 - 15) Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, Lee SI, Marques H, Ali S, et al. Utility of PET/CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in high-risk endometrial cancer : results of ACRIN 6671/GOG 0233 trial. *Radiology* 2017 ; 283 : 450-9(レベルⅡ) 【委】
 - 16) Torricelli P, Ferraresi S, Fiocchi F, Ligabue G, Jasonni VM, DiMonte I, et al. 3-T MRI in the preoperative evaluation of depth of myometrial infiltration in endometrial cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008 ; 190 : 489-95(レベルⅢ) 【旧】
 - 17) Uterine Neoplasms (Version 3. 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf(ガイドライン) 【委】

CQ 09

子宮摘出標本の術中迅速病理組織学的検査は術式決定に有用か？

推奨

- ①リンパ節郭清(生検)や大網切除術を考慮する上で有用な場合もある(グレードC1)。
- ②組織型, 組織学的異型度, 筋層浸潤の確定診断をする目的では奨められない(グレードC2)。

目的

術中迅速病理組織学的検査が術式を決定するのに有用か検討する。

解説

術前の病理組織学的診断による組織型, 組織学的異型度や画像診断による筋層浸潤の程度を考慮した再発リスク分類で, リンパ節郭清や大網切除術の必要性が判断されているが(CQ03, CQ04, CQ05, CQ07), これらの術前診断は, 術後の確定病理診断と完全には一致しない。術前の子宮内膜搔爬も麻酔下で全面搔爬すれば, 高い正診率で組織学的診断を得ることは可能であるが, 全例に施行することは現実的ではない。そこで, 術中迅速病理組織学的検査の有用性が問題となる。術中病理診断による類内膜癌異型度診断の正診率に関する報告¹⁻⁴⁾では, G1で93~97%, G2で66~92%, G3で40~86%, 全体では84~92%であり, 組織学的異型度が上がるほど正診率が低く, 問題が残る。最近の報告でも, 類内膜癌G3, 明細胞癌, 癌肉腫, 漿液性癌の術中診断の感度はそれぞれ57%, 20%, 74%, 32%で類内膜癌G1, G2に比して低く, 術前病理診断以上の結果は得られないとしている⁵⁾。

筋層浸潤診断は術中の肉眼的診断でも64~90%の正診率で行えるとの報告があるが⁶⁻¹⁰⁾, 類内膜癌G3では59%と低い。一方, 病変が2cm以下の類内膜癌G1の診断は89~99%と正確性が高いことが報告されている^{9,11)}。また, 肉眼的診断は多発病変や漿液性癌などの特殊組織型の場合には過小評価され, 筋層内筋腫や腺筋症の合併時は過大評価される可能性も指摘されている。また, 筋層浸潤の程度は, 外向(隆起性)発育部分を除いて内向(浸潤性)発育部分の厚さを子宮壁の厚さと比較するが, 広範囲に病変が存在する場合は, 本来の壁の厚さが明らかでないこともある。術中迅速病理組織学的診断での筋層浸潤程度の正診率は87~91%(内膜限局, 内側1/3, 中1/3, 外側1/3に分類した場合)¹²⁾, 95%(1/2未満, 1/2以上に分類した場合)⁴⁾とされる。しかしながら, 術中診断によるG3例の筋層浸潤診断は永久標本を用いた診断と33%で不一致であったとされる¹²⁾。35の研究を対象としたメタアナリシスでは, 肉眼的診断よりも術中迅速病理組織学的診断による筋層浸潤の程度の診断の方が

正確な診断がなされるとの報告もある¹³⁾。また、筋層浸潤の評価に関するMRIの有用性は指摘されているものの¹⁴⁾、術中迅速診断に代わりうるか否かについての評価は一定していない。

術前生検のみでの組織学的異型度と、術中の肉眼所見による筋層浸潤の2点をリンパ節郭清実施の判断基準とした前方視的検討では、11%に誤った判断がなされていたという⁶⁾。術前生検での組織学的異型度と、術中の筋層浸潤の肉眼所見は、進行期決定には有用でないとの報告もある¹⁵⁾。診断の不正確さから基準は一定していないものの、術中の組織型、組織学的異型度、筋層浸潤の程度あるいは腫瘍径により、リンパ節郭清の適応を決定する方法の妥当性を検証する報告もみられる。前方視的検討で、術中迅速標本での組織学的異型度と筋層浸潤の診断を、永久標本のそれぞれと比較すると、一致率はそれぞれ58%、67%で、多くは過小評価され、適切な治療が行われない危険性が指摘された¹⁶⁾。術中迅速で組織学的異型度と筋層浸潤を診断して低・中・高リスク群に分類すると、16%が過小評価された¹⁷⁾。一方で、永久標本での診断結果と比較しても不適当な治療が行われた例はわずかで、術中迅速病理組織学的診断に基づいたリスク評価による術式の選択の有用性を示す報告もある¹⁸⁻²⁰⁾。また、腫瘍径が3cmをこえると術中迅速病理組織学的診断の精度が落ちることを報告した論文もある²¹⁾。

婦人科病理に精通する病理医の術中診断によるリスク判定に基づいて系統的にリンパ節郭清をした場合と、系統的郭清および術中迅速診断はせずに術後の病理診断に基づいて術後追加放射線照射を行った場合で、生存率に差はないとする後方視的検討はある²²⁾。しかしながら、術中迅速病理組織学的検査を用いて、予後が改善するか否かを前方視的に検討した研究は未だ報告されていない。

【参考文献】

- 1) Zorlu CG, Kuscu E, Ergun Y, Aydogdu T, Cobanoglu O, Erdas O. Intraoperative evaluation of prognostic factors in stage I endometrial cancer by frozen section : how reliable? Acta Obstet Gynecol Scand 1993 ; 72 : 382-5(レベルⅢ)【旧】
- 2) Kayikcioglu F, Boran N, Meydanli MM, Tulunay G, Köse FM, Bülbül D. Is frozen-section diagnosis a reliable guide in surgical treatment of stage I endometrial carcinoma? Acta Oncol 2002 ; 41 : 444-6(レベルⅢ)【旧】
- 3) Kucera E, Kainz C, Reinthaller A, Sliutz G, Leodolter S, Kucera H, et al. Accuracy of intraoperative frozen-section diagnosis in stage I endometrial adenocarcinoma. Gynecol Obstet Invest 2000 ; 49 : 62-6(レベルⅢ)【旧】
- 4) Quinlivan JA, Petersen RW, Nicklin JL. Accuracy of frozen section for the operative management of endometrial cancer. BJOG 2001 ; 108 : 798-803(レベルⅢ)【旧】
- 5) Kanis MJ, Rahaman J, Moshier EL, Zakashansky K, Chuang L, Kolev CV. Detection and correlation of pre-operative, frozen section, and final pathology in high-risk endometrial cancer. Eur J Gynaecol Oncol 2016 ; 37 : 338-41(レベルⅢ)【検】
- 6) Traen K, Hølund B, Mogensen O. Accuracy of preoperative tumor grade and intraoperative gross examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer. Acta Obstet Gynecol Scand 2007 ; 86 : 739-41(レベルⅢ)【旧】
- 7) Sato S, Itamochi H, Shimada M, Fujii S, Naniwa J, Uegaki K, et al. Preoperative and intraoperative

- assessments of depth of myometrial invasion in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 884-7(レベルⅢ)【旧】
- 8) Yahata T, Aoki Y, Tanaka K. Prediction of myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma : comparison of magnetic resonance imaging, transvaginal ultrasonography, and gross visual inspection. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007 ; 28 : 193-5(レベルⅢ)【旧】
 - 9) Fotiou S, Vlahos N, Kondi-Pafiti A, Zarganis P, Papakonstantinou K, Creatsas G. Intraoperative gross assessment of myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer : role of tumor grade and size. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 517-20(レベルⅢ)【旧】
 - 10) Mao Y, Wan X, Chen Y, Lv W, Xie X. Evaluation of the accuracy of intra-operative gross examination for the surgical management of endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 ; 141 : 179-82(レベルⅢ)【旧】
 - 11) Marcickiewicz J, Sundfeldt K. Accuracy of intraoperative gross visual assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011 ; 90 : 846-51(レベルⅢ)【旧】
 - 12) Altintas A, Cosar E, Vardar MA, Demir C, Tuncer I. Intraoperative assessment of depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999 ; 20 : 329-31(レベルⅢ)【旧】
 - 13) Alcazar JL, Dominguez-Piriz J, Juez L, Caparros M, Jurado M. Intraoperative gross examination and intraoperative frozen section in patients with endometrial cancer for detecting deep myometrial invasion : a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2016 ; 26 : 407-15(レベルⅢ)【検】
 - 14) Gallego JC, Porta A, Pardo MC, Fernandez C. Evaluation of myometrial invasion in endometrial cancer : comparison of diffusion-weighted magnetic resonance and intraoperative frozen sections. *Abdom Imaging* 2014 ; 39 : 1021-6(レベルⅢ)【検】
 - 15) Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, Smith DH, Wertheim I, Resnik E, et al. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004 ; 95 : 463-8(レベルⅢ)【旧】
 - 16) Case AS, Rocconi RP, Straughn JM Jr, Conner M, Novak L, Wang W, et al. A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2006 ; 108 : 1375-9(レベルⅡ)【旧】
 - 17) Papadia A, Azioni G, Brusacà B, Fulcheri E, Nishida K, Menoni S, et al. Frozen section underestimates the need for surgical staging in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 1570-3(レベルⅢ)【旧】
 - 18) Wang X, Li L, Cragun JM, Chambers SK, Hatch KD, Zheng W. Assessment of the role of intraoperative frozen section in guiding surgical staging for endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016 ; 26 : 918-23(レベルⅢ)【検】
 - 19) Sala P, Morotti M, Menada MV, Cannavino E, Maffeo I, Abete L, et al. Intraoperative frozen section risk assessment accurately tailors the surgical staging in patients affected by early-stage endometrial cancer : the application of 2 different risk algorithms. *Int J Gynecol Cancer* 2014 ; 24 : 1021-6(レベルⅢ)【検】
 - 20) Acikalin A, Gumurdulu D, Bagir EK, Torun G, Guzel AB, Zeren H, et al. The guidance of intraoperative frozen section for staging surgery in endometrial carcinoma : frozen section in endometrial carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2015 ; 21 : 119-22(レベルⅢ)【検】
 - 21) Yanazume S, Saito T, Eto T, Yamanaka T, Nishiyama K, Okadome M, et al. Reassessment of the utility of frozen sections in endometrial cancer surgery using tumor diameter as an additional factor. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 : 531. e1-7(レベルⅢ)【検】
 - 22) Egle D, Grisseemann B, Zeimet AG, Müller-Holzner E, Marth C. Validation of intraoperative risk assessment on frozen section for surgical management of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008 ; 110 : 286-92(レベルⅢ)【旧】

CQ 10

センチネルリンパ節生検結果によるリンパ節郭清の省略は可能か？

推奨

病理医の協力体制の整った施設で手技に習熟したチームにより試験的位置付けで行う原則のもと、センチネルリンパ節転移陰性例でのリンパ節郭清の省略を考慮する(グレードC1)。

明日への提言

センチネルリンパ節転移陰性例に対する系統的リンパ節郭清の省略は、臨床試験としてバックアップ郭清とともにセンチネルリンパ節生検を十分に行って安全性を確認した施設が、倫理審査を受けた上で行うべきである。今後、一般診療となり得るかについては、安全性や有用性に対する各施設のデータの集積、多施設での検証結果を踏まえて議論されるべきで、センチネルリンパ節に対する詳細な病理学的検索の意義を確立するための検証も必要である。

目的

センチネルリンパ節生検が推奨されるか否かを検討する。

解説

リンパ節転移を含む明らかな子宮外病変を認めず、子宮に病変が限局している症例に対し、系統的リンパ節郭清と比較したセンチネルリンパ節生検の有用性が検証されている。センチネルリンパ節を同定するトレーサーの種類には、パテントブルーなどを用いる色素法¹⁻³⁾、^{99m}Tcテクネチウムなどを用いるRI (radioisotope)法⁴⁾があり、それぞれの単独法あるいは併用法⁵⁻⁷⁾が報告されているが、多施設の前方視的検討(SENTI-ENDO試験：NCT00987051)でも併用法の方がより高い検出率が得られ、有用であると報告されている⁸⁾。近年、インドシアニングリーン(indocyanine green：ICG)による蛍光法でのセンチネルリンパ節検出の有用性が報告されてきている⁹⁾。多施設の前方視的検討(FIRES試験：NCT01673022)でもロボット支援下手術時のICGによるセンチネルリンパ節生検の有用性が報告された¹⁰⁾。ロボット支援下手術や腹腔鏡下手術で使用しやすく、検出率の高さ、簡便性からも今後汎用されていく可能性があるが、十分な習熟まではRI法との併用を考慮すべきである。

トレーサーをどの部位に投与するかは議論のあるところである。これまでに子宮鏡下に子宮内腔の粘膜下に投与する方法、直視下(または腹腔鏡下)に子宮漿膜下筋層に投与する方法²⁾、直視下(経腔的)に子宮頸部に投与する方法などが報告されている⁸⁾。子宮体部の腫瘍周囲内膜にトレーサーを投与することで生理的なリンパ流を検出し得ると考えられ、最初の

報告では子宮鏡下に^{99m}テクネチウムを投与方法が試みられた⁴⁾。この報告では28例中23例に平均3.1個のセンチネルリンパ節を同定でき、リンパ節転移に対する感度、特異度ともに100%であったとしている。最近の国内からの報告でも、子宮鏡下のトレーサー投与では下腸間膜動脈より頭側の傍大動脈リンパ節にもセンチネルリンパ節が検出され、検出率、感度、陰性的中率とも100%であったとされる¹¹⁾。腫瘍周囲に直接投与する方法は傍大動脈リンパ節領域の検出には優れているが、骨盤内のセンチネルリンパ節については子宮頸部への投与でも同様なリンパ節が検出可能であるため、手技の煩雑さや患者への侵襲の点が課題とされる¹²⁾。55の研究を対象としたメタアナリシスでは投与方法による検出率の違いについても検討しているが、子宮体部への投与に比べ子宮頸部へのトレーサー投与は、骨盤領域のセンチネルリンパ節検出率と両側検出率が有意に上昇する一方、傍大動脈領域のセンチネルリンパ節の検出率は有意に低下した¹³⁾。フランスで行われた多施設の125例を対象とした前方視的検討も子宮頸部投与(色素+RI)で実施されており⁹⁾、簡便で再現性に優れている点が長所であるが、傍大動脈リンパ節領域の検出には適当とは考えられず、骨盤内のセンチネルリンパ節検出に限定した投与方法と考えるべきである。

センチネルリンパ節生検により、リンパ節転移の詳細な検索(ultrastaging)が可能となり、リンパ節転移の発見率が上昇することが期待されるが¹⁴⁾、検出したセンチネルリンパ節の病理組織学的評価方法によっても、転移の検出率は大きく異なってくる¹⁵⁾。検索する断面を増やすことにより検出率が上昇し、また、サイトケラチンの免疫組織化学的染色を加えることで微小な転移の検出率が上昇することも報告されている^{16,17)}。子宮体癌における最初が多施設研究では、陰性的中率97%、感度84%と比較的良好な成績が得られているが、高リスク群における転移の的中率が悪く、術中迅速病理組織学的診断では微小転移(micrometastasis)が検出されにくいなどの問題が指摘されている⁸⁾。迅速診断の精度向上や病理医の負担軽減につながる分子生物学的診断法の導入も報告されている¹⁸⁾。

子宮体癌に対するセンチネルリンパ節生検の妥当性については多数の報告が蓄積され、多施設前方視的検討の結果も報告される段階にきたが、センチネルリンパ節生検の結果により適切な追加治療が選択できることに起因する予後の改善はまだ示されていない。また、系統的リンパ節郭清を省略したセンチネルリンパ節生検のみによる治療の有用性はRCTでは示されていない。他方、センチネルリンパ節が検出されない側についてはリンパ節郭清を施行し、腫大などで転移が疑わしいリンパ節はセンチネルリンパ節と認識されなくても摘出し、センチネルリンパ節についてはultrastagingを施行するというアルゴリズムに従うことで、傍大動脈リンパ節領域のみの単独転移以外のリンパ節転移は検出可能とする報告もある¹⁹⁾。既にNCCNガイドライン2017年版においては、明らかに子宮に限局した腫瘍に対する外科的病期診断に、アルゴリズムに従ったセンチネルリンパ節生検が推奨されている²⁰⁾。治療個別化への可能性を検討していく上でも、トレーサーの種類や投与方法、リンパ節転移の評価方法を統一したプロトコルを作成して、本邦における妥当性の評価が必要である。既に日本婦人科腫瘍学会でセンチネルリンパ節関連委員会が設置され、安定したセンチネルリン

パ節の生検と精度の高い病理学的診断のもとでの転移陰性例に対するリンパ節郭清省略の妥当性を検証する多施設前方視的検討が計画されている。

【参考文献】

- 1) Holub Z, Jabor A, Kliment L. Comparison of two procedures for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer : a pilot study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002 ; 23 : 53-7 (レベルⅣ) 【旧】
- 2) Altgassen C, Pagenstecher J, Hornung D, Diedrich K, Hornemann A. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 457-61 (レベルⅢ) 【旧】
- 3) Lopes LA, Nicolau SM, Baracat FF, Baracat EC, Gonçalves WJ, Santos HV, et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 1113-7 (レベルⅢ) 【旧】
- 4) Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H, Yoshinaga K, Akahira J, Ito K, et al. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004 ; 92 : 669-74 (レベルⅢ) 【旧】
- 5) Delaloye JF, Pampallona S, Chardonnens E, Fiche M, Lehr HA, De Grandi P, et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy using hysteroscopy in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007 ; 106 : 89-93 (レベルⅢ) 【旧】
- 6) Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, Sonoda Y, Alektiar KM, Levine DA, et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2011 ; 122 : 251-4 (レベルⅢ) 【旧】
- 7) Ansari M, Rad MA, Hassanzadeh M, Gholami H, Yousefi Z, Dabbagh VR, et al. Sentinel node biopsy in endometrial cancer : systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013 ; 34 : 387-401 (レベルⅢ) 【検】
- 8) Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer : a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 469-76 (レベルⅡ) 【旧】
- 9) Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, Bellati F, Raio L, Sehoul J, et al. Sentinel node mapping in cervical and endometrial cancer : indocyanine green versus other conventional dyes-a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016 ; 23 : 3749-56 (レベルⅢ) 【検】
- 10) Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES TRIAL) : multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : 384-92 (レベルⅡ) 【委】
- 11) Kataoka F, Susumu N, Yamagami W, Kuwahata M, Takigawa A, Nomura H, et al. The importance of para-aortic lymph nodes in sentinel lymph node mapping for endometrial cancer by using hysteroscopic radio-isotope tracer injection combined with subserosal dye injection : Prospective study. *Gynecol Oncol* 2016 ; 140 : 400-4 (レベルⅢ) 【検】
- 12) Niikura H, Kaiho-Sakuma M, Tokunaga H, Toyoshima M, Utsunomiya H, Nagase S, et al. Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013 ; 131 : 299-303 (レベルⅢ) 【検】
- 13) Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer : a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017 ; 216 : 459-76 (レベルⅢ) 【検】
- 14) Kim CH, Soslow RA, Park KJ, Barber EL, Khoury-Collado F, Barlin JN, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer* 2013 ; 23 : 964-70 (レベルⅢ) 【検】
- 15) Delpech Y, Coutant C, Darai E, Barranger E. Sentinel lymph node evaluation in endometrial cancer and the importance of micrometastases. *Surg Oncol* 2008 ; 17 : 237-45 (レベルⅢ) 【旧】
- 16) Niikura H, Okamoto S, Yoshinaga K, Nagase S, Takano T, Ito K, et al. Detection of micrometastases in the sentinel lymph nodes of patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 683-6 (レベルⅢ) 【旧】
- 17) Barranger E, Delpech Y, Coutant C, Dubernard G, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinel node

mapping using combined detection for endometrial cancer : a study of 33 cases-is it a promising technique? Am J Surg 2009 : 197 : 1-7(レベルⅢ)【旧】

- 18) Nagai T, Niikura H, Okamoto S, Nakabayashi K, Matoda M, Utsunomiya H, et al. A new diagnostic method for rapid detection of lymph node metastases using a one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay in endometrial cancer. Ann Surg Oncol 2015 : 22 : 980-6(レベルⅢ)【検】
- 19) Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, Leitao MM Jr, Chi DS, Sonoda Y, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging : beyond removal of blue nodes. Gynecol Oncol 2012 : 125 : 531-5(レベルⅢ)【委】
- 20) Uterine Neoplasms (Version 2. 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp(ガイドライン)【委】

CQ 11

手術に際して腹腔細胞診を行うべきか？

推奨

腹腔細胞診を行うことを強く奨める(グレードA)。

明日への提言

術中に腹腔細胞診陽性と診断された場合は、大網転移やリンパ節転移などの子宮外進展の有無を検索し、正確な手術進行期を確定するための手術を考慮すべきと考えられるが、今後、臨床試験で迅速腹腔細胞診の有用性を検証する必要がある。

目的

腹腔細胞診の意義について検討する。

解説

2008年のFIGO分類において、子宮体癌の進行期決定から腹腔細胞診が除外され、ⅢA期は子宮漿膜または付属器に進展している症例のみとなり、腹腔細胞診の結果は進行期の決定に考慮されなくなった¹⁾。腹腔細胞診の結果がFIGO 2008分類の進行期決定から除外された理由は、子宮に限局した症例においては独立した予後因子とはならないとするいくつかの報告が示されたためである。しかし、一方で腹腔細胞診が独立した予後因子になるとする報告もある。予後因子としての検討をさらに継続するため、FIGO 2008分類に加え、『子宮体癌取扱い規約 病理編 第4版』やNCCNガイドライン2017年版²⁾、WHO分類 第4版(2014年)においても、腹腔細胞診自体は行われるべきであり、陽性例は進行期分類を変更させることなく別に報告すべきとされている。

ある報告では、腹腔細胞診陽性が子宮体癌手術症例の11%にみられた³⁾。腹腔細胞診は他の予後不良因子(類内膜癌G3・特殊組織型、1/2以上の筋層浸潤、脈管侵襲、子宮外進展)を認めた場合に陽性率が高くなる^{4,5)}。特に、後腹膜リンパ節転移、子宮付属器転移、腹腔内転移といった子宮外進展をきたしている進行例における腹腔細胞診陽性率は24~100%と明らかに高率となる⁵⁻⁷⁾。こうした進行例において腹腔細胞診陽性は独立した予後不良因子となり⁸⁾、腹腔内再発や傍大動脈リンパ節転移、遠隔転移と関連し生存期間を短縮させる^{4,9)}。腹腔細胞診陽性は後腹膜リンパ節転移や大網転移と有意に相関したとするいくつかの報告もみられる^{10,11)}(CQ04, CQ05)。

他方、病変が子宮に限局している症例においては、腹腔細胞診陽性は組織学的異型度や筋層浸潤、脈管侵襲とは関連がなかったとする報告もみられ^{12,13)}、子宮外進展を認めない初期

症例における他の予後不良因子との関連は明らかでない。早期症例における腹腔細胞診と予後との関係については結論が得られていない。この理由として、十分な評価が可能な前方視的検討が行われていないこと、ステージング手術が行われている頻度や術後治療の内容や頻度が報告により異なり、正確な答えを出すことが困難であることが挙げられる。後腹膜リンパ節の検索が十分に行われた(十分なステージング手術が行われた)症例の検討では、腫瘍が子宮内に留まっている場合、腹腔細胞診陽性は予後不良因子とならないとする報告¹⁴⁾がある一方で、予後不良因子とする報告もある^{13,15-17)}。腫瘍が子宮に限局している症例の層別解析を行った報告では、高リスク症例(1/2以上の筋層浸潤、類内膜癌 G3、特殊組織型、脈管侵襲陽性)では予後不良因子となるが、低リスク症例では予後不良因子とはならないとする報告が多い¹⁸⁾。これまでの報告をまとめると、腫瘍が子宮に限局している腹腔細胞診陽性症例のうち、高リスク症例における再発率は32%であるが、低リスク症例(1/2未満の筋層浸潤、類内膜癌 G1/G2、脈管侵襲陰性、子宮頸部間質浸潤なし)では4.1%と明らかに低い³⁾。しかしながら、最近、I/II期 14,704例のSEERデータを用いた後方視的検討における多変量解析で、腹腔細胞診陽性は再発に対して、特殊組織型や類内膜癌 G3、進行期(II期 vs. I期)などととも独立した予後因子であると報告された¹⁶⁾。また、腹腔細胞診陽性は類内膜癌以外の組織型に対しては進行期に関係なく、再発に対して独立した予後不良因子で¹⁹⁾、さらに再発後の生存期間に対しても、進行期(II~IV期 vs. I期)、II型、多発再発とともに独立した予後不良因子である²⁰⁾と報告されている。

【参考文献】

- 1) Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 ; 105 : 103-4 (規約) 【旧】
- 2) Uterine Neoplasms (Version 3. 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン) 【委】
- 3) Wethington SL, Barrena Medel NI, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma : unraveling a mystery. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115 : 18-25 (レベルⅢ) 【旧】
- 4) Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol Oncol* 1992 ; 46 : 145-9 (レベルⅢ) 【旧】
- 5) Kashimura M, Sugihara K, Toki N, Matsuura Y, Kawagoe T, Kamura T, et al. The significance of peritoneal cytology in uterine cervix and endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1997 ; 67 : 285-90 (レベルⅢ) 【旧】
- 6) Konski A, Poulter C, Keys H, Rubin P, Beecham J, Doane K. Absence of prognostic significance, peritoneal dissemination and treatment advantage in endometrial cancer patients with positive peritoneal cytology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 ; 14 : 49-55 (レベルⅢ) 【旧】
- 7) Imachi M, Tsukamoto N, Matsuyama T, Nakano H. Peritoneal cytology in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988 ; 30 : 76-86 (レベルⅢ) 【旧】
- 8) Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer : enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 2001 ; 82 : 470-3 (レベルⅢ) 【旧】
- 9) Milgrom SA, Kollmeier MA, Abu-Rustum NR, Makker V, Gardner GJ, Barakat RR, et al. Positive peritoneal cytology is highly predictive of prognosis and relapse patterns in stage III (FIGO 2009)

- endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013 ; 130 : 49-53(レベルⅢ)【検】
- 10) Fujiwara H, Saga Y, Takahashi K, Ohwada M, Enomoto A, Konno R, et al. Omental metastases in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2008 ; 18 : 165-7(レベルⅡ)【旧】
 - 11) Metindir J, Dilek GB. The role of omentectomy during the surgical staging in patients with clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008 ; 134 : 1067-70(レベルⅢ)【旧】
 - 12) Gu M, Shi W, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Peritoneal washings in endometrial carcinoma. A study of 298 patients with histopathologic correlation. *Acta Cytol* 2000 ; 44 : 783-9(レベルⅢ)【旧】
 - 13) Saga Y, Imai M, Jobo T, Kuramoto H, Takahashi K, Konno R, et al. Is peritoneal cytology a prognostic factor of endometrial cancer confined to the uterus? *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 277-80(レベルⅢ)【旧】
 - 14) Kasamatsu T, Onda T, Katsumata N, Sawada M, Yamada T, Tsunematsu R, et al. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus. *Br J Cancer* 2003 ; 88 : 245-50(レベルⅢ)【旧】
 - 15) Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Zigelboim I, Mutch DG, et al. The risk of lymph node metastasis with positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013 ; 23 : 90-7(レベルⅢ)【検】
 - 16) Shiozaki T, Tabata T, Yamada T, Yamamoto Y, Yamawaki T, Ikeda T. Does positive peritoneal cytology not affect the prognosis for stage I uterine endometrial cancer? : the remaining controversy and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2014 ; 24 : 549-55(レベルⅢ)【検】
 - 17) Haltia UM, Butzow R, Leminen A, Loukovaara M. FIGO 1988 versus 2009 staging for endometrial carcinoma : a comparative study on prediction of survival and stage distribution according to histologic subtype. *J Gynecol Oncol* 2014 ; 25 : 30-5(レベルⅢ)【検】
 - 18) Slomovitz BM, Ramondetta LM, Lee CM, Oh JC, Eifel PJ, Jhingran A, et al. Heterogeneity of stage IIIA endometrial carcinomas : implications for adjuvant therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2005 ; 15 : 510-6(レベルⅢ)【旧】
 - 19) Han KH, Park NH, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Song YS. Peritoneal cytology : a risk factor of recurrence for non-endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014 ; 134 : 293-6(レベルⅢ)【検】
 - 20) Huang HJ, Tang YH, Chou HH, Yang LY, Chao A, Huang YT, et al. Treatment failure in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014 ; 24 : 885-93(レベルⅢ)【検】

CQ 12

腹腔鏡下手術の適応は？

推奨

- ①子宮内膜異型増殖症や推定Ⅰ期子宮体癌のうち再発低リスク群に対して奨める(グレードB)。
- ②推定Ⅰ・Ⅱ期症例のうち再発中・高リスク群が疑われる場合にも考慮する(グレードC1)。
- ③進行例に対しては奨めない(グレードC2)。

1. 腹腔鏡下手術は手術手技に十分に習熟した婦人科腫瘍専門医により、あるいは内視鏡技術認定医と婦人科腫瘍専門医の協力体制の下で施行されることが考慮される。
2. 腹腔鏡下手術の術式決定に際してはCQ01, CQ03, CQ04の基本方針に従う。

目的

子宮体癌に対する腹腔鏡下手術の適応について検討する。

解説

子宮内膜異型増殖症に対する治療法は、年齢、合併症、妊孕性温存の希望の有無により異なるが、手術が相対的禁忌である内科的合併症や妊孕性温存の希望がない場合には子宮全摘出術が選択される^{1,2)}。子宮全摘出術の方法として、腹腔鏡下手術や腔式手術は、腹式手術と比較してより低侵襲な手術として選択されうる。ただし、術前組織診で子宮内膜異型増殖症と診断した症例に行った子宮全摘出術後の最終診断で、癌の共存率は27~43%であった報告^{3,4)}、そのうち63%は子宮内膜に限局していたが、1/2以下および1/2をこえる筋層浸潤を認めた症例がそれぞれ31%、11%あった報告⁴⁾もあるので注意が必要である。癌の共存が確認された場合の対応に関しては、卵巣温存に関するCQ06や初回治療不完全ステージングに関するCQ13, CQ14を参照されたい。

子宮体癌に対する腹腔鏡下手術は、1992年に米国アリゾナ大学のグループが初めて報告した⁵⁾。その後、欧米では早期子宮体癌において腹腔鏡下手術施行率が増加し⁶⁾、米国SEERのデータでは2006年の9%が2011年には62%となるまで普及した⁷⁾。早期子宮体癌に対する腹腔鏡下手術と開腹手術を比較したRCTは、現在までに9つ報告されている。これらRCTの対象はⅠ・Ⅱ期の早期子宮体癌であるが、低リスク群のみならず中・高リスク群や特殊組織型も含んでいる。腹腔鏡下手術は開腹手術例と比較して術中出血量は有意に少なかった。メタアナリシスの結果では⁸⁾、手術時間はいずれのstudyにおいても長い傾向にあったが、入院期間は腹腔鏡下手術で有意に短かった。術後合併症の発症率は腹腔鏡下手術

で有意に低かったが、術中合併症の発症率は有意に高かったことには留意する必要がある。

根治性について、骨盤リンパ節摘出個数は腹腔鏡下手術で12~24個と、開腹手術の11~22個と同等であり、傍大動脈リンパ節郭清については施行率が0~96%とばらつきがあるものの、摘出リンパ節個数も7~12個で開腹手術群と同等という結果であった⁸⁾。また、3年再発率も10~20%と開腹手術の0~18%と有意差はなく、3年生存率においても両群間に差はなかった。本邦における中・高リスクの早期子宮体癌に対する多施設共同後方視的研究で⁹⁾、腹腔鏡下に傍大動脈リンパ節郭清を施行した群(54例)と同施設での開腹手術群(99例)を比較したところ、手術時間は両群間に有意差はなかったが、術中出血量は腹腔鏡群で少なかった。術中合併症は両群間に差はなく、術後合併症のうち腸閉塞は腹腔鏡群で発生せず、有意に低い結果であった。傍大動脈リンパ節摘出数は開腹群の 31 ± 13 個に比して、腹腔鏡群の 26 ± 11 個と少ない結果であったが、再発率は腹腔鏡下手術群で7.4%、開腹手術群で14%と、観察期間は短い、両群間に有意差はなかった。以上の結果からも中・高リスクのI・II期子宮体癌に対する腹腔鏡下傍大動脈リンパ節郭清は安全に施行することができると考えられ、本邦においても2017年7月より先進医療Aとして、腹腔鏡下傍大動脈リンパ節郭清(付記)が施行できるようになった。今後の症例の蓄積が保険収載につながることを期待したい。

子宮体癌に対して腹腔鏡下手術を行う場合に危惧される問題点として、肥満症例が多いことが挙げられるが、LAP2試験(NCT00002706)によると、body mass index (BMI) 値の増加に伴って周術期合併症と開腹手術へのconversion率が増加した¹⁰⁾。しかし、開腹手術と比較して腹腔鏡下手術の方が有意に周術期合併症発症率が低いことから、肥満症例に対する腹腔鏡下手術の有用性を示すデータが増えてきている^{11,12)}。

子宮マニピュレーターの使用に関しては、腹腔内への腫瘍細胞の散布などの懸念があるが、腹腔鏡下手術における子宮マニピュレーター使用群と非使用群によるRCTでは、腹腔細胞診や脈管侵襲の陽性率を有意に上げることはなく、予後への影響もなかった¹³⁾。しかし、このstudyにおいても子宮マニピュレーターの使用時は経卵管的に腹腔内へ腫瘍細胞を散布する可能性を危惧し、子宮への手術操作前に両側卵管の電気凝固等を行っている。したがって、子宮マニピュレーターを使用する場合には、腫瘍細胞の腹腔内への散布を予防する目的で、手術操作前に卵管へのクリッピングか凝固を行った方が良いと思われる。また、卵巣癌では比較的高率と報告されたトロカー挿入部転移(port-site metastasis)については、子宮体癌においては0.3%と低率であり、腹腔内播種などの転移性病変を有さない症例ではほとんど生じないと報告されている¹⁴⁾。

子宮摘出の方法は、これまで行われたRCTにおいて、腹腔鏡補助下腔式子宮全摘出術(laparoscopically-assisted vaginal hysterectomy ; LAVH)、全腹腔鏡下子宮全摘出術(total laparoscopic hysterectomy ; TLH)、ロボット支援下手術など報告により異なっており、CQ01と同じく、どの程度の子宮摘出法が適切かも明確ではないが、LAP2試験では筋膜外術式による単純子宮全摘出術を推奨している¹⁰⁾。また海外では、早期子宮体癌に対して

腹腔鏡下手術とともにロボット支援下手術の有用性が示されてきており^{7,15,16)}、NCCN ガイドライン 2017 年版¹⁷⁾においても、早期子宮体癌に対する minimally invasive surgery の一つとして、ロボット支援下手術が腹腔鏡下手術と同様に選択肢となっている。本邦でも 2018 年 4 月より再発低リスク体癌に対して保険適用となった。

転移性病変を有するような進行子宮体癌に腹腔鏡下手術を行った大規模報告は存在せず、子宮体癌に対する鏡視下手術の臨床試験は、ほとんどが術前推定 I 期を中心としたものに限られている。LAP2 試験(NCT00002706)によるサブグループ解析において、術後の手術進行期がⅢ、Ⅳ期であっても腹腔鏡下手術と開腹手術の再発リスクに有意差を認めなかった¹⁸⁾が、NCCN ガイドライン 2017 年版も、子宮外進展のある進行子宮体癌に対する腹腔鏡下手術は奨めていない¹⁷⁾。

腹腔鏡下手術やロボット支援下手術をはじめとする鏡視下手術は、未だ歴史が浅く、手術手技の習熟度や長期予後なども今後評価・検討していく必要がある。しかし、一方で早期子宮体癌に対する鏡視下手術の有用性は明らかであり、手術手技に十分に習熟した婦人科腫瘍専門医により術式の決定と手術を行うことで、安全な普及を図るべきである。

付記 腹腔鏡下傍大動脈リンパ節郭清

先進医療 A により腹腔鏡下傍大動脈リンパ節郭清を施行する場合には、実施医師に係る基準として、婦人科腫瘍専門医、腹腔鏡下傍大動脈リンパ節郭清を 3 例以上実施した経験、腹腔鏡下手術 5 年以上の経験を満たすこと。保険医療機関に係る基準として、保険適用下での腹腔鏡下子宮体癌手術が可能な施設認定を持った施設などの条件を満たすことが必要である、詳細については厚生労働省のホームページで確認されたい。

【参考文献】

- 1) Barnett JC, Judd JP, Wu JM, Scales CD Jr, Myers ER, Havrilesky LJ. Cost comparison among robotic, laparoscopic, and open hysterectomy for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2010 ; 116 : 685-93(レベルⅢ)【旧】
- 2) Gallotta V, Fanfani F, Rossitto C, Vizzielli G, Testa A, Scambia G, et al. A randomized study comparing the use of the Ligaclip with bipolar energy to prevent lymphocele during laparoscopic pelvic lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2010 ; 203 : 483. e1-6(レベルⅡ)【旧】
- 3) Dunton CJ, Baak JP, Palazzo JP, van Diest PJ, McHugh M, Widra EA. Use of computerized morphometric analyses of endometrial hyperplasias in the prediction of coexistent cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 174 : 1518-21(レベルⅢ)【旧】
- 4) Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia : a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006 ; 106 : 812-9(レベルⅢ)【旧】
- 5) Childers JM, Surwit EA. Combined laparoscopic and vaginal surgery for the management of two cases of stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1992 ; 45 : 46-51(レベルⅢ)【旧】
- 6) Kroft J, Li Q, Saskin R, Elit L, Bernardini MQ, Gien LT. Trends over time in the use of laparoscopic hysterectomy for the treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015 ; 138 : 536-41(レベルⅢ)【検】
- 7) Wright JD, Burke WM, Tergas AI, Hou JY, Huang Y, Hu JC, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive hysterectomy for endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 1087-96(レベルⅡ)【検】
- 8) He H, Zeng D, Ou H, Tang Y, Li J, Zhong H. Laparoscopic treatment of endometrial cancer :

- systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* 2013 ; 20 : 413-23(レベルⅢ)【委】
- 9) Tanaka T, Terai Y, Hayashi S, Aoki D, Miki M, Kobayashi E, et al. Comparison between laparoscopy and laparotomy in systematic para-aortic lymphadenectomy for patients with endometrial cancer : a retrospective multicenter study. *J Gynecol Surg* 2017 ; 33 : 105-10(レベルⅢ)【委】
 - 10) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer : Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5331-6(レベルⅡ)【旧】
 - 11) Bouwman F, Smits A, Lopes A, Das N, Pollard A, Massuger L, et al. The impact of BMI on surgical complications and outcomes in endometrial cancer surgery-an institutional study and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2015 ; 139 : 369-76(レベルⅢ)【検】
 - 12) Uccella S, Bonzini M, Palomba S, Fanfani F, Ceccaroni M, Seracchioli R, et al. Impact of obesity on surgical treatment for endometrial cancer : a multicenter study comparing laparoscopy vs open surgery, with propensity-matched analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2016 ; 23 : 53-61(レベルⅢ)【検】
 - 13) Lee M, Kim YT, Kim SW, Kim S, Kim JH, Nam EJ. Effects of uterine manipulation on surgical outcomes in laparoscopic management of endometrial cancer : a prospective randomized clinical trial. *Int J Gynecol Cancer* 2013 ; 23 : 372-9(レベルⅡ)【委】
 - 14) Martinez A, Querleu D, Leblanc E, Narducci F, Ferron G. Low incidence of port-site metastases after laparoscopic staging of uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2010 ; 118 : 145-50(レベルⅢ)【旧】
 - 15) Ran L, Jin J, Xu Y, Bu Y, Song F. Comparison of robotic surgery with laparoscopy and laparotomy for treatment of endometrial cancer : a meta-analysis. *PLoS One* 2014 ; 9 : e108361(レベルⅢ)【検】
 - 16) Coronado PJ, Fasero M, Magrina JF, Herraiz MA, Vidart JA. Comparison of perioperative outcomes and cost between robotic-assisted and conventional laparoscopy for transperitoneal infrarenal para-aortic lymphadenectomy (TIPAL). *J Minim Invasive Gynecol* 2014 ; 21 : 674-81(レベルⅢ)【検】
 - 17) Uterine Neoplasms (Version 1, 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp(ガイドライン)【委】
 - 18) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, 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(レベルⅡ)【旧】

CQ 13

子宮摘出術後に子宮体癌と判明した症例の取り扱いは？

推奨

- ①再発中・高リスク群が疑われる症例には、再手術を含む適切な追加治療を奨める(グレードB)。
- ②再発低リスク群と推定できる症例では、慎重な経過観察も可能である(グレードC1)。

目的

子宮筋腫や子宮腺筋症などの良性疾患や子宮内膜異型増殖症の術前診断で単純子宮全摘出術を行い、術後に初めて子宮体癌が発見された症例の取り扱いについて検討する。

解説

本来、術前に子宮体癌と判明していれば、少なくとも筋膜外術式による単純子宮全摘出術以上の腔壁や周囲靱帯をつけた子宮摘出がなされたはずである(CQ01)が、良性子宮疾患を想定した手術の場合、筋膜内術式による単純子宮全摘出術のみが行われていることもありうる。しかし大きな相違点は、体癌と術前診断できていれば行っていたはずの標準的ステージング手術に含まれる両側付属器摘出術(特殊組織型の場合は大網切除術も)を加えた十分な腹腔内検索(腹腔細胞診を含む)とリンパ節郭清が施行されていないことである。

リンパ節郭清が行われていない場合に再手術で郭清を追加する治療的意義は明らかではない。摘出子宮の病理組織学的検査の結果、筋層浸潤を認めない類内膜癌G1またはG2症例のリンパ節転移頻度は1.3%とされ、1/2未満の筋層浸潤を認めるG1またはG2症例でもリンパ節転移頻度は4.4%であった¹⁾。Korean Gynecologic Oncology Group(KGOG)は術前評価による再発低リスク群を①生検で類内膜癌、②MRIで深い筋層浸潤や短径1cm以上のリンパ節腫大がない、子宮体部をこえて病変が拡がらない、③CA125が35U/mL未満としているが、これら272例のうちリンパ節転移を認めたのは8例(2.9%)であった(KGOG2015試験:NCT01527396)²⁾。Cochrane LibraryによるI期症例に対する2つのRCTのメタアナリシスで、リンパ節郭清(生検)を追加した群と未施行群の5年無再発生存率と5年全生存率に有意差はなかった³⁾。NCCNガイドライン2017年版は、脈管侵襲がなく腫瘍径が2cm未満で筋層浸潤1/2未満のG1、G2の低リスクIA期症例の場合には、このまま経過観察が可能としている⁴⁾。しかし、前述のKGOGの検討では、術後病理組織学的検査の結果がIA期であっても非類内膜癌であった症例や筋層浸潤1/2以上のIB期症例などの再発中・高リスク群におけるリンパ節転移頻度は17.5%と高かった(KGOG2015試験:NCT01527396)。

NCCN ガイドライン 2017 年版でも⁴⁾、脈管侵襲陽性、腫瘍径 2cm 以上、類内膜癌 G3 あるいは特殊組織型に該当する I A 期、筋層浸潤 1/2 以上の I B 期および II 期の再発中・高リスク群では、積極的に再手術を行い、正確な進行期を決定するべきとしている。2013 年版では、推奨はグレード C1 とされていたが、以上のエビデンスをもとに、ガイドライン作成委員会でのコンセンサスを得た上で、グレード B へ変更した。

一方、子宮摘出時に卵巣摘出が行われていない場合に残存卵巣をどのように取り扱うかに関しては、再発低リスク群では、卵巣摘出の有無と予後には影響がなかったとする報告もある。しかし、非類内膜癌症例、筋層浸潤の深い症例、頸部浸潤を認める症例や不十分な追加治療例では再発率が高いことや、子宮体癌と卵巣癌の重複例が 5~29% にみられ、特に若年症例では高率とする報告が多いことに注意が必要である⁵⁾。

以上のように、摘出子宮による病理組織学的検査と術後の画像検査で再発中・高リスク群が疑われる症例には、ステージング手術を含む標準的治療を行うべきであろう。これに対して、I 期症例のうち低リスク群と推定される場合には、卵巣温存の有無に関する **CQ06** も参考の上、厳重な管理のもと経過観察を行うことが可能であろう。

【参考文献】

- 1) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1987 ; 60 : 2035-41 (レベルⅢ) 【旧】
- 2) Kang S, Nam JH, Bae DS, Kim JW, Kim MH, Chen X, et al. Preoperative assessment of lymph node metastasis in endometrial cancer : a Korean Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2017 ; 123 : 263-72 (レベルⅢ) 【検】
- 3) Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; (9) : CD007585 (レベルⅠ) 【検】
- 4) Uterine Neoplasms (Version 1. 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [http:// www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (ガイドライン) 【委】
- 5) Sun C, Chen G, Yang Z, Jiang J, Yang X, Li N, et al. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer : a retrospective study and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013 ; 100 : 782-7 (レベルⅢ) 【検】

CQ 14

再発低リスク群を推定して行われた手術の後に再発中・高リスク群と判明した症例の取り扱いは？

推奨

画像検査による転移検索の上、再手術により正確な手術進行期を決定し、適切な追加治療を提案する(グレードC1)。

目的

再発低リスク群の術前診断のもと、筋膜外術式による単純子宮全摘出術+両側付属器摘出術(+骨盤リンパ節郭清)のみを施行したが、摘出子宮の病理組織学的検索の結果、再発中・高リスク群と判明した場合の取り扱いについて検討する。

解説

KGOGは術前評価による再発低リスク群を①生検で類内膜癌、②MRIで深い筋層浸潤や短径1cm以上のリンパ節腫大がない、子宮体部をこえて病変が拡がらない、③CA125が35U/mL未満としているが、この群の術後病理組織学的検査の結果が非類内膜癌であったIA期や筋層浸潤1/2以上のIB期などの再発中・高リスク群におけるリンパ節転移頻度は17.5%と高かった(KGOG2015試験:NCT01527396)¹⁾。再発低リスク群を想定した手術が行われた症例に対して追加のリンパ節郭清(+大網切除術)が必要か否かに関しては、CQ13でも述べたようにCochrane LibraryによるI期症例に対する2つのRCTのメタアナリシスで、リンパ節郭清(生検)を追加した群と未施行群の5年無再発生存率と5年全生存率に有意差はなかった²⁾。しかし、これらのRCTは、ほとんどが再発低リスク症例を対象としており、再発中・高リスク症例についての結果ではないことに注意が必要である³⁾。NCCNガイドライン2017年版では、IA期でも脈管侵襲陽性、腫瘍径2cm以上、類内膜癌G3あるいは特殊組織型、筋層浸潤1/2以上のIB期、II期などの再発中・高リスク群では、積極的に再手術を行い、正確な進行期を決定するべきとしている³⁾。

一方、再手術ができない場合には、追加治療として放射線治療(骨盤照射+腔内小線源治療)か化学療法による治療を考慮すべきである³⁾。

【参考文献】

- 1) Kang S, Nam JH, Bae DS, Kim JW, Kim MH, Chen X, et al. Preoperative assessment of lymph node metastasis in endometrial cancer : a Korean Gynecologic Oncology Group study. Cancer 2017 ; 123 : 263-72(レベルⅢ)【検】
- 2) Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev 2015 ; (9) : CD007585(レベルⅠ)【検】

- 3) Uterine Neoplasms (Version 1. 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
[http:// www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (ガイドライン) 【委】

CQ 15

根治的放射線治療の適応は？

推奨

高齢や合併症などの理由で手術適応にならない症例に対して放射線治療を提案する(グレードC1)。

目的

初回治療としての放射線治療の有用性について検討する。

解説

子宮体癌は子宮頸癌と異なり、外科手術が治療法の第一選択である。2015年の日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告では、I・II期の98%、III・IV期でも89%に対し手術が行われていた¹⁾。子宮体癌は放射線感受性が低いと考えられている腺癌が大部分を占めることや、良好な腔内照射の線量分布が得がたいことから、根治的放射線治療が行われることは少ない。根治的放射線治療の適応は、高齢や合併症等のため手術が望ましくない場合や、切除不能な進行癌である。

術前にI期・II期・III期と推定された症例の後方視的研究によれば、海外では根治的放射線治療による5年生存率はそれぞれ55~80%、35~74%、0~37%程度^{2,3)}であり、本邦ではそれぞれ64~100%、31~100%、0~45%である⁴⁻⁶⁾。治療成績は一般的に手術成績を下回るが、手術例とは合併症の有無等、症例の背景と進行期の決定法が異なるため、一律に手術成績と比較することは難しい。

根治的放射線治療では基本的に外部照射(全骨盤照射)と腔内照射の組み合わせが適用されるが、子宮頸癌のような標準治療法の指針は確立していない。高齢者や全身状態が不良な症例に対し、照射野を縮小した小骨盤照射が適用されることがある。さらに組織学的異型度G1⁷⁾またはG2⁸⁾、MRI画像診断で子宮筋層浸潤が1/2未満および腫瘍径2cm以下のIA期症例に対し、外部照射を省略し腔内照射単独での治療を検討することがある⁸⁾。しかし、画像検査での浸潤度や腫瘍径の判定は困難なため、腔内照射単独での治療は年齢や合併症などの全身状態も考慮に入れ、慎重に検討する。I期において、外部照射単独例と外部照射と腔内照射の併用例では、後者の治療成績が有意に良好であったとの報告があり⁹⁾、早期癌においても腔内照射併用が必要と考えられる。

腔内照射では子宮底部の線量分布を広げ、子宮体部の輪郭に合わせた線量分布を形成することが重要である。欧米では子宮腔内に小型の線源を多数充填する照射法(パッキング法)で良好な線量分布が得られてきたが、日本人女性では子宮が小さいため、子宮腔内に複数本の

タンデムを挿入する方法が一般的に行われてきた。高線量が照射される子宮底部は消化管に隣接することがあるため、晩期有害事象への留意が必要である。近年では、改良したパッキング法¹⁰⁾やアプリケータを用いて^{11,12)}、3次元画像誘導小線源治療(3 dimensional image-guided brachytherapy ; 3D-IGBT)を施行し、良好な線量分布と良好な局所制御率(91~100%)、および Grade 2 以下に留まる晩期有害事象が得られている。本邦からは I ~ II 期の比較的小さな腫瘍に対して、タンデム 1 本のみを挿入し、CT を用いた IGBT での良好な成績が報告されている⁵⁾。一方、重篤な晩期有害事象の報告もある⁴⁾。

根治照射法についての代表的な治療スケジュールや手技は、放射線治療のガイドライン^{6,12,13)}に紹介されている。

【参考文献】

- 1) 片淵秀隆. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 2015 年度患者年報. 日産婦誌 2017 ; 69 : 1171-216 <http://fa.kyorin.co.jp/jsog/readPDF.php?file=69/3/069031171.pdf>(レベルⅣ)【委】
- 2) Rotte K. Technique and results of HDR afterloading in cancer of the endometrium. In Martinez A, Orton CG, Mould RF eds. Brachytherapy HDR and LDR. Columbia, MD, Nucletron, 1990, pp68-79(レベルⅢ)【旧】
- 3) van der Steen-Banasik E, Christiaens M, Shash E et al. Systemic review : radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma. Eur J Cancer 2016 ; 65 : e 172-81(レベルⅢ)【検】
- 4) 横山 隆, 横山紀貴, 小西晴久, 山本弥寿子, 大亀真一, 白山裕子, 他. 手術進行期分類を用いた子宮体癌の根治的放射線治療成績. 現代産婦人科 2014 ; 63 : 49-52(レベルⅢ)【検】
- 5) Ohkubo Y, Kato S, Kiyohara H, Tsuruoka I, Tamaki T, Noda SE, et al. Dose volume analysis of radiotherapy for inoperable patients with stage I-II endometrial carcinoma. J Radiat Res 2011 ; 52 : 666-73(レベルⅢ)【旧】
- 6) 日本放射線腫瘍学会 編. 子宮体癌. 放射線治療計画ガイドライン 2016 年版. 金原出版, 東京, 2016, pp259-63(ガイドライン)【検】
- 7) Kucera H, Knocke TH, Kucera E, Pötter R. Treatment of endometrial carcinoma with high-dose-rate brachytherapy alone in medically inoperable stage I patients. Acta Obstet Gynecol Scand 1998 ; 77 : 1008-12(レベルⅢ)【委】
- 8) Gill BS, Kim H, Houser C, Olsen A, Kelley J, Edwards RP, et al. Image-based three-dimensional conformal brachytherapy for medically inoperable endometrial carcinoma. Brachytherapy 2014 ; 13 : 542-7(レベルⅢ)【検】
- 9) Acharya S, Perkins SM, DeWees T, Fischer-Valuck BW, Mutch DG, Powell MA, et al. Brachytherapy is associated with improved survival in inoperable stage I endometrial adenocarcinoma : a population-based analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015 ; 93 : 649-57(レベルⅢ)【検】
- 10) Weitmann HD, Pötter R, Waldhäusl C, Nechvile E, Kirisits C, Knocke TH. Pilot study in the treatment of endometrial carcinoma with 3D image-based high-dose-rate brachytherapy using modified Heyman packing : clinical experience and dose-volume histogram analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 ; 62 : 468-78(レベルⅢ)【旧】
- 11) Coon D, Beriwal S, Heron DE, Kelley JL, Edwards RP, Sukumvanich P, et al. High-dose-rate Rotte "Y" applicator brachytherapy for definitive treatment of medically inoperable endometrial cancer : 10-year results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 ; 71 : 779-83(レベルⅢ)【旧】
- 12) Nag S, Erickson B, Parikh S, Gupta N, Varia M, Glasgow G. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the endometrium. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 ; 48 : 779-90(ガイドライン)【検】
- 13) 日本放射線腫瘍学会 小線源治療部会 編. 密封小線源治療 診療・物理 QA マニュアル. 金原出版, 東京, 2013, pp92-9(ガイドライン)【検】