

第2章 ■ 外陰癌

総説

外陰癌の根治的治療は、原発の外陰部病巣と所属リンパ節である鼠径リンパ節の両者を考慮しなければならない。現在の治療は外科手術が第一選択であり、本邦においても放射線治療から手術療法を選択へと変遷してきた歴史がある^{1,2)}。FIGO進行期分類もリンパ節転移の詳細な病理組織学的所見を含む手術進行期分類となっている。しかし、高齢者に多い疾患であり、手術に伴う合併症・後遺症の率も高いことから、放射線治療が選択されることも少なくない。術後に再発高リスク因子を有する症例に対しては術後補助放射線治療が行われる。また子宮頸癌と同様に同時化学放射線療法（concurrent chemoradiotherapy；CCRT）が試みられており、進行例や再発例に対しては多剤併用化学療法も行われる（CQ08, CQ10）。近年、治療の個別化と縮小化が唱えられ世界的にその方向に進んでいるが、それ故に混沌としている部分もあり、方針の決定に関する一定の指針が必要となっている。

病理組織型

外陰に発生する上皮性腫瘍のほとんどが扁平上皮由来であり、非浸潤性の外陰上皮内腫瘍（vulvar intraepithelial neoplasia；VIN）と間質浸潤を示す扁平上皮癌に分けられる。

VINの52～100%の症例でヒトパピローマウイルス（human papillomavirus；HPV）が検出される³⁾。従来、VINは基底細胞型異型細胞の増殖が基底層からどの程度広がっているかによってVIN 1～VIN 3の3段階に分類されていたが、2004年のInternational Society for the Study of Vulvovaginal Disease（ISSVD）分類では、HPV感染による通常型VIN（usual VIN；uVIN）とHPV感染によらない分化型VIN（differentiated VIN；dVIN）に分けられた⁴⁾。2014年に発行されたWHO分類（第4版）でも同様にVINはHPVとの関連で2つに分けられ、HPVに関連のないものはdVIN、関連があるものは扁平上皮内病変（squamous intraepithelial lesion；SIL）とされた。SILという用語が採用された背景には、HPVによる上皮の形態変化の全てが腫瘍性病変とは限らないという理解があり、これは子宮頸部の細胞診で用いられるSILと同じ概念である。SILはさらに、HPV感染に伴う細胞形態変化と考えられるlow grade SIL（LSIL）と発癌リスクのあるhigh grade SIL（HSIL）に分けられる。LSIL、HSILはそれぞれ、HPVに関連するVIN 1とVIN 2, 3に概ね相当する⁵⁾（27頁参照）。HPV感染により起こるBowen様丘疹症（bowenoid papulosis）は外陰に多発する黒色丘疹で、若年発症では自然消退することが多いという臨床の特徴があるが、組織像についてはuVINあるいはHSILと同じであるため組織学的診断名としては用いられない。これらの病変の悪性

変化の可能性に関しては古くから注目されており、VINの診断とその管理は重要である(CQ01)。

扁平上皮癌は角化型，非角化型，類基底細胞型，湿疣型，疣状型に分類される。若い女性にみられる外陰扁平上皮癌はHPV感染によるものの頻度が高く，組織像としては類基底細胞型，湿疣型の形態を取ることが多い一方，高齢女性にみられる外陰扁平上皮癌はHPV感染によるものの頻度が低く，角化型，非角化型であることが多い⁶⁾。疣状型は，極めてよく分化した扁平上皮が疣状隆起を形成しつつ圧排性に浸潤する癌である。細胞異型に乏しいため，表層のみの生検では確定診断が困難なことがある。

手術療法

外陰癌の治療は英国や米国における広汎外陰切除術 (radical vulvectomy) および系統的リンパ節郭清 (両側鼠径リンパ節郭清，骨盤リンパ節郭清) の確立により，5年生存率は60～70%と改善した⁷⁻⁹⁾。この広汎外陰切除術とこれに連続した皮膚切開による両側鼠径リンパ節郭清 (*en bloc*方式) は，外陰癌手術に必要な解剖や手技を理解する上で重要であるとともに，後の術式の変遷において基本となる術式でもある(CQ02)。近年，術後のQOLを重要視し，この広汎外陰切除術の外陰病巣およびリンパ節それぞれに対する術式を個別化，縮小化する方向で改善が行われてきた^{10,11)} (CQ03, CQ05)。鼠径リンパ節転移および予後に関するリスク因子などの詳細な病理組織学的検討の成果が，手術療法の縮小化と個別化の理論的根拠となっている¹²⁻¹⁵⁾。また，縮小化の妥当性は早期外陰癌の手術療法に関する厳密なレビューによっても確認されている¹⁶⁾。鼠径リンパ節の郭清については，浅鼠径リンパ節郭清のみに縮小する動きもあったが，前方視的臨床研究の結果や近年のセンチネルリンパ節に関する研究から，深部までの郭清が妥当と考えられている¹⁶⁾ (CQ05)。

婦人科領域で最も早くセンチネルリンパ節の同定とその治療への応用がなされてきたのが外陰癌である¹⁷⁾ (CQ06)。既に多数例を対象とした前方視的研究の報告やこの技術に関するレビューも行われている¹⁸⁻²¹⁾。これらの結果からは，センチネルリンパ節に転移がない場合の完全郭清の省略により明らかに術後の合併症や後遺症の軽減が認められ，術後のQOL向上に役立つことが指摘されている。問題は転移の見逃しを最小化する安全性の担保であるが，対象を臨床的転移陰性で外陰に限局した孤在性腫瘍に限定することで再発率も低いことが確認されている。加えて，この手技を行うには十分な数の修練を積んだ執刀者やチームでの対応が必要であることも強調されている¹⁹⁻²¹⁾。

周辺臓器に進展した進行外陰癌に対する多臓器合併切除術は，古くよりその有用性を示す報告が認められる²²⁾。病変が膣から膀胱あるいは肛門・直腸に及んでいる進行外陰癌が対象となるが，病変の拡がりにより，前方，後方あるいは全骨盤除臓術 (pelvic exenteration) を選択する。切除が広範囲であるため，種々の再建術を併用する必要がある。この手術はQOLの低下や合併症の頻度の高さが問題であり，近年では放射線治

療や化学療法を先行した縮小手術の報告やレビューもなされ、その有用性が報告されている²³⁾ (CQ04)。

外陰の手術によるその欠損部が大きいときは、再建術を併用することが有用である。形成外科的再建術を積極的に取り入れることにより、術後の合併症の軽減、QOLの向上、整容的な創部の改善が得られるようになった。再建術の方法も多種多様となり、切除創部に合わせて再建の個別化が行われるため、術前に十分な吟味が必要である²⁴⁾。

外陰癌は高齢者が多いこともあり手術の合併症の頻度が高い。術後管理と合併症、特に創部感染や術創の離開とその管理についても習熟しておく必要がある。

放射線治療

外陰癌における放射線治療の主な役割は術後の補助療法である (CQ07)。GOG37で、臨床的にリンパ節転移が認められるか固着あるいは潰瘍を伴う鼠径リンパ節転移がある場合、または病理組織学的に2個以上のリンパ節転移が認められる場合の鼠径部および骨盤への術後照射の有効性が示され²⁵⁾、また後方視的研究により切除断端近接・陽性例における外陰部原発巣に対する術後照射の有効性が報告されている²⁶⁾。

高齢者が多い外陰癌では、内科的合併症のため手術適応とされない例も多い。高度な局所進展のため切除不能と判断される場合と併せ、根治的放射線治療の適応となる (CQ07)。局所制御が治療成績向上に重要な意味をもつ外陰癌では、根治的放射線治療成績を検討したほとんどの報告で増感効果を期待したCCRTが行われている。薬剤はプラチナ製剤単剤が用いられる傾向にあり、骨髄抑制の増強が認められるものの、ほとんどの症例で治療を完遂することが可能であり、晩期放射線有害事象も許容範囲とされている²⁷⁻²⁹⁾。

局所進行外陰癌に対する術前照射の試みもある (CQ07)。II～IVA期または局所再発例を対象とし術前照射の有効性を検討した4つの第II相試験では、27～64%で臨床的完全寛解が得られ、手術例の31～70%で病理組織学的完全寛解が得られている^{27,30-32)}。隣接臓器の機能温存を目指した集学的治療の有効性を示した結果ではあるが、治療法が一定しておらず、手術適応の判断基準が示されていないなどの問題点がある。現時点では局所進行外陰癌に対する術前照射の適応を支持する明確なエビデンスはなく、臓器機能温存を図りたい場合もその適応は慎重に判断する必要がある。

放射線治療は、X線と電子線を組み合わせた3次元原体照射 (three-dimensional conformal radiation therapy ; 3D-CRT) が一般的であるが、外陰部～鼠径部・骨盤リンパ節領域に及ぶ標的へ照射する必要がある外陰癌では、強度変調放射線治療 (intensity modulated radiation therapy ; IMRT) が有用である。

化学療法

外陰癌に対する化学療法の報告は近年増えているが、第II相試験までの研究であり、

標準治療は確立されていない (CQ08, CQ10)。化学療法が選択される場合として、術前化学療法, CCRT, 術後補助化学療法, 進行・再発癌に対する化学療法などがある。

【参考文献】

- 1) 須川 佑, 橋本正淑, 鈴木雅洲, 栗原操寿, 笠松達弘, 高見沢裕吉, 他. 本邦における外陰癌の発症ならびに治療の現況. 日産婦誌 1980 ; 32 : 177-186 (レベルⅢ)
- 2) 杉森 甫, 工藤隆一. 本邦における外陰癌の臨床統計調査報告. 日産婦誌 1995 ; 47 : 685-693 (レベルⅢ)
- 3) Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. Histopathology 2013 ; 62 : 161-175 (レベルⅢ)
- 4) Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia : 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. J Reprod Med 2005 ; 50 : 807-810 (ガイドライン)
- 5) Crum CP, McCluggage WG, Herrington CS, et al. Epithelial tumours. Chapter 9 Tumours of the Vulva. World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. IARC, Lyon, 2014 (規約)
- 6) Kurman RJ, Toki T, Schiffman MH. Basaloid and warty carcinomas of the vulva. Distinctive types of squamous cell carcinoma frequently associated with human papillomaviruses. Am J Surg Pathol 1993 ; 17 : 133-145 (レベルⅢ)
- 7) Taussig FJ. Cancer of the vulva : an Analysis of 155 cases. Am J Obstet Gynecol 1940 ; 40 : 764-779 (レベルⅢ)
- 8) Way S. Carcinoma of the vulva. Am J Obstet Gynecol 1960 ; 79 : 692-697 (レベルⅢ)
- 9) Iversen T, Aalders JG, Christensen A, Kolstad P. Squamous cell carcinoma of the vulva : a review of 424 patients, 1956-1974. Gynecol Oncol 1980 ; 9 : 271-279 (レベルⅢ)
- 10) Ghurani GB, Penalver MA. An update on vulvar cancer. Am J Obstet Gynecol 2001 ; 185 : 294-299 (レベルⅣ)
- 11) Saito T, Kato K. Management of lymph nodes in the treatment of vulvar cancer. Int J Clin Oncol 2007 ; 12 : 187-191 (レベルⅣ)
- 12) Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, et al. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group Study). Gynecol Oncol 1993 ; 49 : 279-283 (レベルⅢ)
- 13) Hopkins MP, Reid GC, Vettrano I, Morley GW. Squamous cell carcinoma of the vulva : prognostic factors influencing survival. Gynecol Oncol 1991 ; 43 : 113-117 (レベルⅢ)
- 14) Paladini D, Cross P, Lopes A, Monaghan JM. Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell carcinoma of the vulva. Cancer 1994 ; 74 : 2491-2496 (レベルⅢ)
- 15) Andrews SJ, Williams BT, DePriest PD, Gallion HH, Hunter JE, Buckley SL, et al. Therapeutic implications of lymph nodal spread in lateral T1 and T2 squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol 1994 ; 55 : 41-46 (レベルⅢ)
- 16) Ansink A, van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. Cochrane Database Syst Rev 2000 ; (2) : CD002036 (レベルⅠ)
- 17) Levenback C, Burke TW, Morris M, Malpica A, Lucas KR, Gershenson DM. Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. Gynecol Oncol 1995 ; 59 : 216-220 (レベルⅢ)
- 18) Hampl M, Hantschmann P, Michels W, Hillemanns P ; German Multicenter Study Group. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer : results of a multicenter study in Germany. Gynecol Oncol 2008 ; 111 : 282-288 (レベルⅢ)
- 19) Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 884-889 (レベルⅡ)
- 20) Zivanovic O, Khoury-Collado F, Abu-Rustum NR, Gemignani ML. Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma, cervical cancer, and endometrial cancer. Oncologist

- 2009 ; 14 : 695-705 (レベルⅢ)
- 21) Robison K, Holman LL, Moore RG. Update on sentinel lymph node evaluation in gynecologic malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011 ; 23 : 8-12 (レベルⅣ)
 - 22) Forner DM, Lampe B. Exenteration in the treatment of Stage Ⅲ/Ⅳ vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2012 ; 124 : 87-91 (レベルⅢ)
 - 23) van Doorn HC, Ansink A, Verhaar-Langereis M, Stalpers L. Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; (3) : CD003752 (レベルⅢ)
 - 24) Höckel M, Dornhöfer N. Vulvovaginal reconstruction for neoplastic disease. *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 559-568 (レベルⅣ)
 - 25) Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986 ; 68 : 733-740 (レベルⅡ)
 - 26) Faul CM, Mirmow D, Huang Q, Gerszten K, Day R, Jones MW. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma : improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 38 : 381-389 (レベルⅢ)
 - 27) Moore DH, Ali S, Koh WJ, Michael H, Barnes MN, McCourt CK, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012 ; 124 : 529-533 (レベルⅢ)
 - 28) Mak RH, Halasz LM, Tanaka CK, Ancukiewicz M, Schultz DJ, Russell AH, et al. Outcomes after radiation therapy with concurrent weekly platinum-based chemotherapy or every-3-4-week 5-fluorouracil-containing regimens for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2011 ; 120 : 101-107 (レベルⅢ)
 - 29) Beriwal S, Shukla G, Shinde A, Heron DE, Kelley JL, Edwards RP, et al. Preoperative intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma : analysis of pattern of relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 ; 85 : 1269-1274 (レベルⅢ)
 - 30) Landoni F, Maneo A, Zanetta G, Colombo A, Nava S, Placa F, et al. Concurrent preoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C and radiotherapy (FUMIR) followed by limited surgery in locally advanced and recurrent vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996 ; 61 : 321-327 (レベルⅢ)
 - 31) Montana GS, Thomas GM, Moore DH, Saxer A, Mangan CE, Lentz SS, et al. Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2 / N3 nodes : a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 48 : 1007-1013 (レベルⅢ)
 - 32) Moore DH, Thomas GM, Montana GS, Saxer A, Gallup DG, Olt G. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer : a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 42 : 79-85 (レベルⅢ)

CQ 01

外陰上皮内腫瘍 (VIN) に対して推奨される治療は？

推奨

- ① LSIL に対しては経過観察を行う (グレードA)。
- ② HSIL または分化型 VIN (dVIN) では、個々の症例に応じ、局所切除術 (wide local excision) あるいは単純外陰切除術 (simple vulvectomy)、またはレーザー蒸散術 (laser vaporization) が考慮され、両者が併用されることもある (グレードC1)。

☞ フローチャート 1 参照

【目的】

VIN に対する治療法について検討する。

【解説】

VIN に関しては、これまで WHO 分類 2003 年 (第 3 版) の VIN 1～VIN 3 の 3 段階の分類に従って、数多くの報告がされてきている。しかし、新しい WHO 分類 2014 年 (第 4 版) では、総説の「病理組織型」(38 頁参照) に示されるように VIN は、HPV 感染の関与する LSIL と HSIL、HPV 感染の関与しない分化型 VIN (dVIN) の 3 つに分類されるようになってきている (27 頁参照)。LSIL は旧 WHO 分類の VIN 1 に、HSIL は同じく VIN 2 または VIN 3 に相応する。LSIL と HSIL は比較的若年者に発症し、近年増加している VIN の多くを占め、LSIL の多くは自然消退する一方、HSIL の 6% が扁平上皮癌へと進展することが示されている^{1,2)}。また、10 歳代後半から 20 歳代に多くみられる Bowen 様丘疹症 (bowenoid papulosis) では、病理組織学的には HSIL の形態を示すが、無治療で自然消退をきたすことが少なくない³⁻⁷⁾。一方、硬化性苔癬や扁平苔癬と関連する dVIN は旧 WHO 分類においても記載されている単純型外陰上皮内腫瘍 (simplex VIN) に相応するが、この用語は必ずしも広く使用されておらず、VIN 1～VIN 3 として分類されていることもある。高齢者に多くみられ、臨床的には外陰白斑症を呈する。33% が扁平上皮癌へと進展することが指摘されており、LSIL や HSIL と比較して悪性度が高い^{2,8)}。LSIL、HSIL と dVIN は発生機序や悪性度が異なることから、それぞれに合わせた治療対応が望まれるが、ここではこれまで報告されている多くの論文に準じて旧 WHO 分類の VIN 1～VIN 3 を参考としながら述べる。

従来 VIN 1 の多くは LSIL であり、腫瘍性病変としての意義が疑問視される。しかし、VIN 1 の病理組織学的定義においては、LSIL とは異なる腫瘍性病変の dVIN を低頻

度ながら含むために、これを除外する必要がある⁹⁾。その上で、LSILに対しては侵襲を伴う治療を避けて経過観察とすることが望ましい。一方、腫瘍性病変であるHSILとdVINは治療対象とすべきである。過去の文献の系統的レビューでは、従来のVIN 3の無治療症例の9%が浸潤癌へ進展し、外科的切除症例の3%に潜在する浸潤癌がみられていることから¹⁰⁾、拡大鏡下の生検による浸潤の除外が重要である¹¹⁾。臨床的にVIN 2とVIN 3を明確に区分する根拠はこれまで示されておらず、両者を併せたHSILにおいては同様の態度が肝要である^{1,12)}。HSILはHPV感染を起因とするため、外陰部の広範囲にわたり多巣性に病巣が出現するほか、子宮頸部、膣あるいは肛門周囲にも同時性あるいは異時性に重複する病巣が存在・出現することもあり、これらの部位を含めた注意深い診査が必要である。

潰瘍性ないし不整な隆起性病変など臨床的に浸潤を疑う場合には、生検の結果がHSILもしくはdVINで浸潤部位が同定されない場合においても、積極的に局所切除術(wide local excision)または単純外陰切除術(simple vulvectomy)を施行し、摘出標本による病理組織学的検索が必要である。特に、dVINでは浸潤癌の合併あるいは進展が多くみられるため、外科的切除を第一に考慮する。しかし、外科的切除を選択する際には、外性器喪失に伴う精神的苦痛、あるいは解剖学的変化に伴う性交障害、尿線異常、外陰部違和感を含めたQOLに十分配慮したものでなければならない。術式においても、外陰部の深層に切除が及ばないようにした剝皮的な切除、あるいは、陰核に病巣が及んでいない場合には陰核温存を考慮する^{13,14)}。切除範囲が広い場合には、皮膚移植による外陰形成術を追加する¹²⁾。

視診、触診、拡大鏡ならびに生検によって総合的に浸潤を伴わないことが確認されたHSILあるいはdVINに対しては、外科的切除にかわり、CO₂レーザーを用いた蒸散術を選択することが可能である¹⁵⁾。多巣性もしくは広範囲に及ぶ病巣に対しては、個々の症例に応じて、これらを外科的切除との組み合わせによって治療することも考慮される。なお、臨床的にBowen様丘疹症と判断される場合には、3~30カ月の間(中央値9.5カ月)に自然消退をきたすことが報告⁴⁾されており、嚴重な経過観察のもと、病巣の消退がみられない場合に加療を行うべきである。

薬物による局所保存療法では、以前には5-FU軟膏塗布が用いられていたが、最近では、LSILやHSILに対し、局所免疫を活性化させるイミキモド塗布による加療が施行されている^{5,16-20)}。ランダム化比較試験やメタアナリシスが行われ、ある一定の有効性が示されてきているものの、他の治療法と比較検討したランダム化比較試験が存在しないこと、症例数が少ないことより未だに十分なエビデンスが得られておらず、保険収載もされていないことから標準治療とはいえないのが現状である。現在、HPVに対する予防ワクチンはHSILの予防において有効性が期待されており、ワクチンの普及とともにVINの減少に期待がもたれる²¹⁾。

VINでは、切除マージンを十分に確保した外科的切除が再燃・再発を予防する上で重

要であるが、しばしば病巣は多巣性あるいは広範囲に及ぶことがあるため、治療完遂によるQOLの著明な低下をきたしかねない。したがって、個々の症例に応じた治療法の選択が必要であり、時に異なる手技の組み合わせ、繰り返す治療が必要とされる。再燃・再発の頻度は高く、外陰癌への移行もあることから、脱落のない経過観察が重要である²²⁾。

【参考文献】

- 1) Scurry J, Wilkinson EJ. Review of terminology of precursors of vulvar squamous cell carcinoma. *J Low Genit Tract Dis* 2006 ; 10 : 161-169 (レベルⅢ)
- 2) van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA, Bekkers RL, Casparie M, Abma W, et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer* 2009 ; 45 : 851-856 (レベルⅢ)
- 3) Lijnen RL, Blindeman LA. VIN Ⅲ (bowenoid type) and HPV infection. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 728-729 (レベルⅢ)
- 4) Jones RW, Rowan DM. Spontaneous regression of vulvar intraepithelial neoplasia 2-3. *Obstet Gynecol* 2000 ; 96 : 470-472 (レベルⅢ)
- 5) Richter ON, Petrow W, Wardelmann E, Dorn C, Kupka M, Ulrich U. Bowenoid papulosis of the vulva-immunotherapeutical approach with topical imiquimod. *Arch Gynecol Obstet* 2003 ; 268 : 333-336 (レベルⅢ)
- 6) Lucker GP, Speel EJ, Creytens DH, van Geest AJ, Peeters JH, Claessen SM, et al. Differences in imiquimod treatment outcome in two patients with bowenoid papulosis containing either episomal or integrated human papillomavirus 16. *J Invest Dermatol* 2007 ; 127 : 727-729 (レベルⅢ)
- 7) McCluggage WG. Premalignant lesions of the lower female genital tract : cervix, vagina and vulva. *Pathology* 2013 ; 45 : 214-228 (レベルⅢ)
- 8) van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, Dommerholt RG, Massuger LF, van der Zee AG, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2011 ; 24 : 297-305 (レベルⅢ)
- 9) Poulsen H, Junge J, Vyberg M, Horn T, Lundvall F. Small vulvar squamous cell carcinomas and adjacent tissues. A morphologic study. *APMIS* 2003 ; 111 : 835-842 (レベルⅢ)
- 10) van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia Ⅲ based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005 ; 97 : 645-651 (レベルⅢ)
- 11) Polterauer S, Catharina Dressler A, Grimm C, Seebacher V, Tempfer C, Reinthaller A, et al. Accuracy of preoperative vulva biopsy and the outcome of surgery in vulvar intraepithelial neoplasia 2 and 3. *Int J Gynecol Pathol* 2009 ; 28 : 559-562 (レベルⅢ)
- 12) Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia : 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005 ; 50 : 807-810 (レベルⅢ)
- 13) Hatch KD. A2. Vulval intraepithelial neoplasia (VIN) . *Int J Gynecol Obstet* 2006 ; 94 : S36-39 (レベルⅢ)
- 14) Forner DM, Dakhil R, Lampe B. Can clitoris-conserving surgery for early vulvar cancer improve the outcome in terms of quality of life and sexual sensation? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013 ; 171 : 150-153 (レベルⅢ)
- 15) Sideri M, Spinaci L, Spolti N, Schettino F. Evaluation of CO2 laser excision or vaporization for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1999 ; 75 : 277-281 (レベルⅢ)
- 16) Mathiesen O, Buus SK, Cramers M. Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia : a randomised, double-blinded study. *Gynecol Oncol* 2007 ; 107 : 219-222 (レベルⅡ)
- 17) van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans MJ, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med* 2008 ; 358 :

1465-1473 (レベルⅡ)

- 18) Iavazzo C, Pitsouni E, Athanasiou S, Falagas ME. Imiquimod for treatment of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008 ; 101 : 3-10 (レベルⅢ)
- 19) Daayana S, Elkord E, Winters U, Pawlita M, Roden R, Stern PL, et al. Phase II trial of imiquimod and HPV therapeutic vaccination in patients with vulval intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2010 ; 102 : 1129-1136 (レベルⅢ)
- 20) Terlou A, van Seters M, Ewing PC, Aaronson NK, Gundy CM, Heijmans-Antonissen C, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod : seven years median follow-up of a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol* 2011 ; 121 : 157-162 (レベルⅢ)
- 21) Villa LL. HPV prophylactic vaccination : The first years and what to expect from now. *Cancer Lett* 2011 ; 305 : 106-112 (レベルⅢ)
- 22) Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia : aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 2005 ; 106 : 1319-1326 (レベルⅢ)

CQ 02

広汎外陰切除術の適応と術式は？

推奨

- ① 病巣が外陰や会陰に限局しており，腫瘍径が2 cmをこえるか間質浸潤の深さが1 mmをこえる症例には，広汎外陰切除術（radical vulvectomy）が奨められる（グレードB）。
- ② 分割切開法（separate incision）が奨められる（グレードB）。

☞ フローチャート1参照

【目的】

外陰癌の根治的切除としての広汎外陰切除術（radical vulvectomy）の適応と術式について検討する。

【解説】

20世紀前半まで外陰癌（扁平上皮癌）の手術療法は進行例に対する外陰部切除のみの操作に限られていた。当時5年生存率は20～25%とされていたが，外陰の皮膚と皮下組織および鼠径部のリンパ節を含む脂肪組織までを連続して摘出する一括切開法（*en bloc incision*）を行い，さらに骨盤のリンパ節郭清を行うことで生存率が60%以上まで向上し^{1,2)}，以後この広汎外陰切除術＋鼠径・骨盤リンパ節郭清が標準術式となった。しかしながら，部位の特殊性や，高齢者や合併症を有する症例が多いこともあり，手術による創部離開や感染などの重篤な術後合併症の頻度が高いことが問題となった³⁾。そこで1980年代より，縮小手術による術後合併症の軽減が報告され，治療の個別化が主張されてきた（CQ03参照）。しかし，外陰癌の発生部位，病巣の個数，拡がりなどの多様性や，疾患の頻度が低いこともあり，症例の集積期間が20年以上にわたるような報告も多く，切開法についてのランダム化比較試験はない。縮小手術のエビデンスが明らかな外陰癌の状態は限定されている。また，全て旧FIGO分類（1988年）によるものであり，新分類に対応した報告は未だない。したがって，縮小手術の明らかな適応のない症例では広汎外陰切除術を適応すべきである。

広汎外陰切除術の術式の改良として，外陰腫瘍切除と鼠径リンパ節郭清を分割した創で行う分割切開法（*separate incision*もしくは*triple incision*）が1962年に報告された⁴⁾。その後1980年代より恥骨上の皮膚（*skin bridge*）を残す方法が行われ，旧FIGO（1988年）I～IV期症例において同等の予後を示した上，創部合併症の頻度を大きく減らした⁵⁻⁸⁾。特に，腫瘍径2 cm以下，2 cmをこえる病変でも外陰および会陰に限局した

例では、一括切開法と分割切開法の両者の条件を併せた32例ずつの症例対照研究において、全生存、無病生存率で両者は同等であったが、外陰部、鼠径部の創部離開率は後者に有意に低かった⁹⁾。分割切開法は、一括切開法より明らかに手術侵襲を軽減する。一方、分割切開法は一括切開法より外陰鼠径間の皮膚再発 (skin bridge recurrence) が多いが、再切除により生存予後は良好であった^{10,11)}。また、外陰鼠径間の皮膚再発は、肉眼的リンパ節転移がない例では1%以内である。一方、リンパ節再発の頻度は一括切開法の方が少ないが、生存予後における差は明らかでない。現在では、リンパ節再発や外陰鼠径間の皮膚再発の頻度を勘案しても、治療による障害が軽度である分割切開法が奨められる¹²⁾。

病巣が尿道口あるいは尿道下部に浸潤している場合、外尿道口より1cmまでであれば、尿道括約筋が温存され尿失禁の発生なく尿道切除可能とされている¹³⁾。陰壁浸潤も下部1/3までであれば、外陰切除と同時に切除することは可能である。

【参考文献】

- 1) Taussig FJ. Cancer of the vulva : an analysis of 155 cases. Am J Obstet Gynecol 1940 ; 40 : 764-769 (レベルⅢ)
- 2) Way S. Carcinoma of the vulva. Am J Obstet Gynecol 1960 ; 79 : 692-697 (レベルⅢ)
- 3) Podratz KC, Symmonds RE, Taylor WF, Williams TJ. Carcinoma of the vulva : analysis of treatment and survival. Obstet Gynecol 1983 ; 61 : 63-74 (レベルⅢ)
- 4) Byron S, Lamb E, Yonemoto R, Kase S. Radical inguinal node dissection in the treatment of cancer. Surg Gynecol Obstet 1962, 114 : 401-408 (レベルⅢ)
- 5) Hacker NF, Leuchter RS, Berek JS, Castaldo TW, Lagasse LD. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. Obstet Gynaecol 1981 ; 58 : 574-579 (レベルⅢ)
- 6) Grimshaw RN, Murdoch JB, Monaghan JM. Radical vulvectomy and bilateral inguinal-femoral lymphadenectomy through separate incisions-experience with 100 cases. Int J Gynecol Cancer 1993 ; 3 : 18-23 (レベルⅢ)
- 7) Siller BS, Alvarez RD, Conner WD, McCullough CH, Kilgore LC, Partridge EE, et al. T2/3 vulva cancer : a case-control study of triple incision versus en bloc radical vulvectomy and inguinal lymphadenectomy. Gynecol Oncol 1995 ; 57 : 335-339 (レベルⅢ)
- 8) Leminen A, Forss M, Paavonen J. Wound complications in patients with carcinoma of the vulva. Comparison between radical and modified vulvectomies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000 ; 93 : 193-197 (レベルⅢ)
- 9) Helm CW, Hatch K, Austin JM, Partridge EE, Soong SJ, Elder JE, et al. A matched comparison of single and triple incision techniques for the surgical treatment of carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol 1992 ; 46 : 150-156 (レベルⅢ)
- 10) De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, Boezen M, Boonstra H, Burger MP, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. Cancer 2002 ; 95 : 2331-2338 (レベルⅢ)
- 11) Burke TW, Stringer CA, Gershenson DM, Edwards CL, Morris M, Wharton JT. Radical wide excision and selective inguinal node dissection for squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol 1990 ; 38 : 328-332 (レベルⅢ)
- 12) de Hullu JA, van der Avoort IA, Oonk MH, van der Zee AG. Management of vulvar cancers. Eur J Surg Oncol 2006 ; 32 : 825-831 (レベルⅢ)
- 13) de Mooij Y, Burger MP, Schilthuis MS, Buist M, van der Velden J. Partial urethral resection in the surgical treatment of vulvar cancer does not have a significant impact on urinary continence. A confirmation of an authority-based opinion. Int J Gynecol Cancer 2007 ; 17 : 294-297 (レベルⅢ)

CQ 03

縮小手術の適応は？

推奨

- ① 腫瘍径が2cm以下で間質浸潤の深さが1mm以下の症例は、病巣を中心とした局所切除術（wide local excision）のみでよい（グレードB）。
- ② 腫瘍径が2cm以下で間質浸潤の深さが1mmをこえる、あるいは腫瘍径が2cmをこえる例でも、外陰の側方、会陰に限局した孤在性病変で切除マージンが2cm確保できる症例では、根治的外陰部分切除術（radical local excision）が考慮される（グレードC1）。

📄 フローチャート1参照

【目的】

早期の外陰癌で計画される縮小手術の方法と、その適応について検討する。

【解説】

早期の外陰癌では、腫瘍のサイズと浸潤の深さが鼠径リンパ節転移と関連している。腫瘍径が2cm以下で間質浸潤の深さが1mm以下であれば、局所切除術（wide local excision）が手術侵襲も軽度であり、適切な手術法で鼠径リンパ節郭清を省略できる¹⁻⁴⁾。

根治的外陰部分切除術（radical local excision）は、腫瘍径が2cm以下で間質浸潤の深さが1mmをこえる例、腫瘍径が2cmをこえる例でも外陰の側方、会陰に限局した孤在性の病変で、周辺の皮膚組織が正常である症例に対して考慮される。本術式は広汎外陰切除術（radical vulvectomy）施行例よりも術後合併症の頻度が明らかに低く、局所再発率は報告によってはやや高い傾向にもあるがほぼ同等であり、生存期間にも差がなかった⁵⁻⁸⁾。単発の腫瘍で発生部位が側方（病変部が正中線より1cm以上離れていると定義される）もしくは会陰側であることが本術式の条件であり、腫瘍が正中や恥骨側にある場合、または左右両側に及ぶ場合、複数個の病巣を有する場合は、陰部両側の皮下リンパ組織を確実に切除するために広汎外陰切除術が行われる（CQ02参照）。

本術式では切除の深さは広汎外陰切除術と同様に行う。切除マージンは局所再発と深く関係しており、8mm以内であれば50%が再発し、病理組織学的に8mm～1cmあれば局所制御率が高い^{9,10)}。ただし、肉眼的に1cmの切除マージンがあっても固定後は50%の症例で病理組織学的切除マージンが8mm以下となり、十分に確保するには肉眼的に2cmの距離が必要である¹¹⁾。

【参考文献】

- 1) DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979 ; 133 : 825-832 (レベルⅢ)
- 2) Magrina JF, Gonzalez-Bosquet J, Weaver AL, Gaffey TA, Leslie KO, Webb MJ, et al. Squamous cell carcinoma of the vulva stage IA : long-term results. *Gynecol Oncol* 2000 ; 76 : 24-27 (レベルⅢ)
- 3) Berman ML, Soper JT, Creasman WT, Olt GT, DiSaia PJ. Conservative surgical management of superficially invasive stage I vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989 ; 35 : 352-357 (レベルⅢ)
- 4) Kelley JL 3rd, Burke TW, Tornos C, Morris M, Gershenson DM, Silva EG, et al. Minimally invasive vulvar carcinoma : an indication for conservative surgical therapy. *Gynecol Oncol* 1992 ; 44 : 240-244 (レベルⅢ)
- 5) Burrell MO, Franklin EW 3rd, Champion MJ, Crozier MA, Stacy DW. The modified radical vulvectomy with groin dissection : an eight-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1988 ; 159 : 715-722 (レベルⅢ)
- 6) Farias-Eisner R, Cirisano FD, Grouse D, Leuchter RS, Karlan BY, Lagasse LD, et al. Conservative and individualized surgery for early squamous carcinoma of the vulva : the treatment of choice for stage I and II (T1-2N0-1M0) disease. *Gynecol Oncol* 1994 ; 53 : 55-58 (レベルⅢ)
- 7) Burke TW, Levenback C, Coleman RL, Morris M, Silva EG, Gershenson DM. Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma : further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995 ; 57 : 215-220 (レベルⅢ)
- 8) Arvas M, Köse F, Gezer A, Demirkiran F, Tulunay G, Kösebay D. Radical versus conservative surgery for vulvar carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 2005 ; 88 : 127-133 (レベルⅢ)
- 9) Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, Hacker NF, Berek JS. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol oncol* 1990 ; 38 : 309-314 (レベルⅢ)
- 10) Chan JK, Sugiyama V, Pham H, Gu M, Rutgers J, Osann K, et al. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma : a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 636-641 (レベルⅢ)
- 11) De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, Boezen M, Boonstra H, Burger MP, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002 ; 95 : 2331-2338 (レベルⅢ)

CQ 04

周辺臓器に浸潤が及ぶ局所進行例に対して推奨される手術療法は？

推奨

- ① 明らかなリンパ節転移がなく、完全切除が予想される場合には、骨盤除臓術（pelvic exenteration）が考慮される（グレードC1）。
- ② 骨盤除臓術によるQOLの低下を回避するために、術前同時化学放射線療法（術前CCRT）あるいは術前化学療法も考慮する（グレードC1）。

☞ フローチャート1参照

【目的】

周辺臓器に浸潤が及ぶ局所進行例に対する骨盤除臓術（pelvic exenteration）の有用性を検討する。

【解説】

尿道、膀胱、肛門、直腸などの周辺臓器に浸潤が及ぶ局所進行例には従来、骨盤除臓術も選択肢とされてきた。初回治療11例を含む骨盤除臓術が施行された19例の外陰扁平上皮癌の後方視的研究によれば、5年生存率は60%であり、初回治療例と再発例の全生存期間に差はなかったが、リンパ節転移の有無と全生存期間が有意に相関している¹⁾。初回治療9例を含む外陰癌Ⅲ・Ⅳ期症例（FIGO 1994）に骨盤除臓術を施行した27例の後方視的研究によれば、5年生存率は62%であった²⁾。初回治療例と再発例の予後に差はなかったが（5年生存率，67% vs. 59%），リンパ節転移陰性例は陽性例に比して有意に予後良好であり（5年生存率，83% vs. 36%），また病理組織学的に確認された完全切除例は同様の非完全切除例に比して有意に予後良好であり（5年生存率，74% vs. 21%），手術時リンパ節転移の有無および完全切除が最も重要な予後因子であった²⁾。

骨盤除臓術によるQOLの低下を回避するため、近年、化学療法やCCRTを先行した縮小手術が試みられている。術前化学療法は、薬剤の選択などの問題点が残されている（CQ08参照）。切除不能または骨盤除臓術を要する局所進行外陰扁平上皮癌に対するCCRTの後方視的研究では、初回治療の89%（16/18例）に臨床的完全奏効が得られている³⁾。GOG101第Ⅱ相試験では、切除不能なりリンパ節転移を有する外陰扁平上皮癌の初回治療でCCRTののち手術が施行され⁴⁾、41%（15/37例）で病理組織学的に鼠径リンパ節陰性および53%（20/38例）で組織学的完全寛解が得られ、観察期間の中央値78カ月において32%（12/38例）が無病生存している。GOG 205第Ⅱ相試験では、切除不能な

局所進行外陰扁平上皮癌に対し、CCRTののちに手術または生検が施行され、85% (29/34例) に原発巣の病理組織学的完全奏効が得られ、観察期間の中央値24.8カ月で53% (31/58例) が無病生存した⁵⁾。以上より、切除不能または骨盤除臓術を要する局所進行例に対してCCRTを先行させることにより、骨盤除臓術を回避して切除可能となり得るが、第Ⅲ相試験が存在しないので予後に対する効果は不明である。併用レジメンとして、シスプラチン単剤、5-FU + シスプラチンなどが投与される。

【参考文献】

- 1) Hopkins MP, Morley GW. Pelvic exenteration for the treatment of vulvar cancer. *Cancer* 1992 ; 70 : 2835-2838 (レベルⅢ)
- 2) Forner DM, Lampe B. Exenteration in the treatment of stage Ⅲ/Ⅳ vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2012 ; 124 : 87-91 (レベルⅢ)
- 3) Russell AH, Mesic JB, Scudder SA, Rosenberg PJ, Smith LH, Kinney WK, et al. Synchronous radiation and cytotoxic chemotherapy for locally advanced or recurrent squamous cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992 ; 47 : 14-20 (レベルⅢ)
- 4) Montana GS, Thomas GM, Moore DH, Saxer A, Mangan CE, Lentz SS, et al. Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes : a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 48 : 1007-1013 (レベルⅢ)
- 5) Moore DH, Ali S, Koh WJ, Michael H, Barnes MN, McCourt CK, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012 ; 124 : 529-533 (レベルⅢ)

CQ 05

リンパ節郭清の適応と範囲は？

推奨

- ① 腫瘍径が2cm以下で間質浸潤の深さが1mm以下の症例ではリンパ節郭清が省略できる（グレードB）。
- ② 上記以外の根治手術例でリンパ節転移の疑われない症例においても、少なくとも患側の浅鼠径・深鼠径リンパ節両者の郭清の施行が考慮される（グレードC1）。
- ③ 腫瘍径が2cm以下の片側病巣では患側のみのリンパ節郭清が考慮される（グレードC1）。
- ④ 広汎外陰切除術（radical vulvectomy）と鼠径リンパ節郭清が行われた鼠径リンパ節転移陽性例には、鼠径部および骨盤への術後放射線治療が奨められる（グレードB）。
- ⑤ 転移を疑う腫大した鼠径リンパ節を認め、摘出可能な場合には、少なくとも腫大リンパ節摘出による転移の組織学的検索が奨められる（グレードB）。

☞ フローチャート1,2参照

【目的】

外陰癌の所属リンパ節は浅鼠径・深鼠径リンパ節であるが、病態に応じたリンパ節郭清範囲の縮小が検討されてきた。リンパ節郭清の有用性と適切な範囲について検討する。

【解説】

外陰癌において鼠径リンパ節郭清をせずにリンパ節再発をきたした症例の予後は不良であり、また最も重要な予後因子であるリンパ節転移を除外するためにも、根治術時のリンパ節郭清については少なくとも一側の鼠径リンパ節郭清が必要と考えられている^{1,2)}。鼠径リンパ節転移の疑われない症例に対して鼠径部への放射線治療とリンパ節郭清（リンパ節転移陽性例には患側鼠径部および骨盤への術後照射）のランダム化比較試験（GOG88）では、放射線治療群では再発が多く（19% vs. 0%）、無増悪生存期間、全生存期間ともリンパ節郭清群の方が優れており試験は途中打ち切りとなった。この試験からも、根治手術例におけるリンパ節郭清は、放射線治療との比較でも有用と考えられている³⁾。

ただし、臨床進行情形 I A 期に相当する2cm以下の腫瘍径で1mm以下の浸潤例ではリ

リンパ節転移率は1%未満で、有効性はなく有害である可能性が高いためリンパ節郭清は奨められない⁴⁾。浸潤の深さが1mmをこえても、脈管侵襲の有無や病変のある部位、組織学的分化度などを考慮しリンパ節郭清省略の対象とする報告もあり⁵⁾、郭清省略の基準は検討の余地がある。

腫瘍径1cm以下で浸潤が5mm以下の症例に対して浅鼠径リンパ節の郭清のみで治療し、再発を認めなかったという報告後⁶⁾、初期の症例の中で浅鼠径リンパ節の郭清のみで加療可能な群についての検証がなされた。1mmをこえた浸潤のある外陰、会陰に限局した76例に対し浅鼠径リンパ節郭清のみで治療した結果、リンパ節転移陰性と診断したにもかかわらず同側のリンパ節に再発を認めたのは3例(4%)であり、浅鼠径リンパ節のみの郭清は有効な方法であるとされた⁷⁾。しかし、GOG74による前方視的試験では、腫瘍径2cm以下で脈管侵襲がなくリンパ節腫大のない5mm以下の浸潤例に対し、浅鼠径リンパ節の郭清が行われた。過去の研究結果^{2,5)}と比較して生存率には差を認めなかったものの再発率が高く(16%)、121例中6例は手術した側のリンパ節に再発を認めている⁸⁾。その後の後方視的な検討により、深鼠径リンパ節まで郭清した場合と比較すると再発率は高いことが報告されている^{9,10)}。センチネルリンパ節の検討からも浅鼠径リンパ節が84%、深鼠径リンパ節が16%とされ、深鼠径リンパ節がセンチネルリンパ節となる症例の存在が指摘されており¹¹⁾、リンパ節郭清は深鼠径リンパ節まで行うべきである。

両側鼠径リンパ節郭清が必要か否かについて、解剖学的検討からは両側性にリンパ流が観察されるのは会陰、陰核、恥骨側の小陰唇からであり¹²⁾、後方視的な検討では2cm以下の片側病巣の対側へのリンパ節転移は0.5%未満とされている^{4,13)}。以上から、腫瘍径2cm以下で、正中に存在する陰核、尿道、膣、会陰体、肛門を侵さない(正中より1~2cm以上離れた)、リンパ節転移の疑われない症例では患側のみのリンパ節郭清が考慮される。患側にリンパ節転移があった場合には両側のリンパ節郭清が必要とする報告もみられるが⁸⁾、腫瘍径2cmおよび浸潤5mmをこえてリンパ節転移を認めた症例でのみ対側転移の可能性があり、両側郭清を奨める報告もある¹⁴⁾。また、正中病変全てに両側の鼠径リンパ節郭清が必要かということについても、センチネルリンパ節が片側にしか同定されなかった症例では対側に転移を認めなかったとする報告もあり¹⁵⁾、浅鼠径・深鼠径リンパ節郭清の問題と同様に片側郭清の問題についてもセンチネルリンパ節生検の一般化によって状況が変化する可能性がある。

鼠径リンパ節陽性例に対する追加治療の検討では、広汎外陰切除術(radical vulvectomy)と鼠径リンパ節郭清施行後に、骨盤リンパ節郭清と骨盤および鼠径部への放射線治療を比較したランダム化比較試験がある(GOG37)。2年の全生存率で放射線治療群が優るという報告がなされ、さらに中央値74カ月のフォローアップデータでも放射線治療の追加により局所再発、癌関連死は有意に減少し、術後照射を全く行わず骨盤リンパ節郭清のみを追加する治療法は推奨されない¹⁶⁾。しかし、画像で骨盤リンパ節腫大を

認める症例に対しては腫大した鼠径・骨盤リンパ節摘出のみを行い、その後に鼠径部・骨盤への放射線治療を認めるガイドラインもあり、骨盤リンパ節に対する手術が全く否定されているわけではない¹⁷⁾。

腫大し転移が疑われる鼠径リンパ節の取り扱いについての検討では、腫大したリンパ節のみを摘出する手術と系統的リンパ節郭清を比較して、適切な術後照射を行えば縮小手術による予後への影響はないと結論した後方視的比較研究がある¹⁸⁾。系統的リンパ節郭清の必要性については結論を出せないものの、その後の放射線治療を考える上で少なくとも転移の疑われる腫大したリンパ節は切除し、転移の有無を検索することは考慮されるべきと考えられる。

【参考文献】

- 1) Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Leuchter RS. Individualization of treatment for stage I squamous cell vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1984 ; 63 : 155-162 (レベルⅢ)
- 2) Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study) . *Am J Obstet Gynecol* 1991 ; 164 : 997-1004 (レベルⅢ)
- 3) Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, Varia M, Okagaki T, Roberts J, et al. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva : a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 24 : 389-396 (レベルⅡ)
- 4) Hacker NF, Van der Velden J. Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer* 1993 ; 71 : 1673-1677 (レベルⅣ)
- 5) Sedlis A, Homesley H, Bundy BN, Marshall R, Yordan E, Hacker N, et al. Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol* 1987 ; 156 : 1159-1164 (レベルⅢ)
- 6) DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979 ; 133 : 825-832 (レベルⅢ)
- 7) Burke TW, Levenback C, Coleman RL, Morris M, Silva EG, Gershenson DM. Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma : further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995 ; 57 : 215-220 (レベルⅢ)
- 8) Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy : a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1992 ; 79 : 490-497 (レベルⅢ)
- 9) Gordinier ME, Malpica A, Burke TW, Bodurka DC, Wolf JK, Jhingran A, et al. Groin recurrence in patients with vulvar cancer with negative nodes on superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2003 ; 90 : 625-628 (レベルⅢ)
- 10) Kirby TO, Rocconi RP, Numnum TM, Kendrick JE, Wright J, Fowler W, et al. Outcomes of Stage I / II vulvar cancer patients after negative superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2005 ; 98 : 309-312 (レベルⅢ)
- 11) Rob L, Robova H, Pluta M, Strnad P, Kacirek J, Skapa P, et al. Further data on sentinel lymph node mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid Tc99. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 147-153 (レベルⅢ)
- 12) Iversen T, Aas M. Lymph drainage from the vulva. *Gynecol Oncol* 1983 ; 16 : 179-189 (レベルⅢ)
- 13) DeSimone CP, Van Ness JS, Cooper AL, Modesitt SC, DePriest PD, Ueland FR, et al. The treatment of lateral T1 and T2 squamous cell carcinomas of the vulva confined to the labium majus or minus. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 390-395 (レベルⅢ)
- 14) Gonzalez Bosquet J, Magrina JF, Magtibay PM, Gaffey TA, Cha SS, Jones MB, et al. Patterns of

- inguinal groin metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 742-746 (レベルⅢ)
- 15) Coleman RL, Ali S, Levenback CF, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, et al. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecol Oncol* 2013 ; 128 : 155-159 (レベルⅢ)
 - 16) Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, Tian C, Homesley H. Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009 ; 114 : 537-546 (レベルⅡ)
 - 17) Greater Metropolitan Clinical Taskforce. Vulvar cancer. Best Clinical Practice Gynecological Cancer Guidelines, 2009 (ガイドライン)
 - 18) Hyde SE, Valmadre S, Hacker NF, Schilthuis MS, Grant PT, van der Velden J. Squamous cell carcinoma of the vulva with bulky positive groin nodes-nodal debulking versus full groin dissection prior to radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 154-158 (レベルⅢ)

CQ 06

センチネルリンパ節生検によりリンパ節郭清を省略できるか？

推奨

鼠径リンパ節転移が疑われない症例においては、センチネルリンパ節生検により鼠径リンパ節郭清の省略が考慮されるが、本邦の現状を鑑み、試験的位置付けで行われるべきである（グレードC1）。

☞ フローチャート1参照

【目的】

センチネルリンパ節生検陰性例における鼠径部の系統的リンパ節郭清の省略の可能性について検討する。

【解説】

外陰癌におけるセンチネルリンパ節の同定は、婦人科がんの中では最も検証が進んでいる^{1,2)}。原則的に、最大径2cm以下で間質浸潤1mm以下の腫瘍以外で、外陰・会陰に局限しリンパ節転移の疑われない外陰癌が対象となる。

単施設からの報告も数多く集積され、センチネルリンパ節の同定方法は色素法単独、放射性同位元素（radioisotope；RI）法単独、色素・RI併用法と様々である^{3,4)}。使用される色素はイソスルフアンブルー、パテントブルーなど、RIでは^{99m}-テクネチウム製剤が使用され、最近では外陰癌においてもインドシアニングリーンを用いた蛍光法によるfeasibility studyも報告されている⁵⁾。併用法では26文献、1,271例の解析で同定率は86%、偽陰性率は5.8%、RI法では7文献、116例の解析で同定率は83%、偽陰性率は8.8%に対し、色素法では3文献、111例の解析で同定率は64%、偽陰性率は8.7%と同定率が低く、併用法を奨める報告が多い³⁾。

メタアナリシスによれば、センチネルリンパ節の同定率と感度に影響を与える因子はセンチネルリンパ節の同定方法に加え、外陰病巣の局在、すなわち正中か片側かとされ、正中病変での偽陰性の増加が指摘されている⁴⁾。多施設での妥当性の検証でも同様に偽陰性症例は正中病変であったとの報告がある⁶⁾。腫大リンパ節を触知した場合や腫瘍径の大きなものにおけるセンチネルリンパ節の同定率の低下も同様にメタアナリシスで指摘されている⁴⁾。

センチネルリンパ節生検を利用し、センチネルリンパ節転移陰性例にはリンパ節郭清を省略するというプロトコールで行われた多施設共同試験では、外陰に局限した4cm未満の腫瘍を有する403例の検討でセンチネルリンパ節生検陰性例に対して鼠径部の系

統的リンパ節郭清が省略された。鼠径リンパ節再発率は3%でセンチネルリンパ節生検の有効性が示され、特に孤在性の病巣に限れば2.3%の再発であった⁷⁾。この試験で治療関連の創部のトラブル、蜂窩織炎、リンパ浮腫などはセンチネルリンパ節生検群で少なかったものの、質問票による調査ではQOLに関して差は認められなかった⁸⁾。

センチネルリンパ節生検による郭清省略と通常の鼠径部のリンパ節郭清との費用対効果分析では、色素とRIの併用法でセンチネルリンパ節を同定し、免疫染色も利用したultrastagingにより転移を検索する方法が最も対費用効果が高いという報告もある⁹⁾。Ultrastagingに関しては免疫染色を加えても転移の発見率は上昇せず不要とする報告もあるが¹⁰⁾、前述の多施設での検証では通常のヘマトキシリン-エオジン(HE)染色による多数切片の検索(ultrastaging)、さらに免疫染色を併用することにより段階的に転移の発見率は上昇している⁷⁾。この報告ではultrastagingの方法としては半切したリンパ節のそれぞれを4個に分割し、それぞれのブロックで約0.33mmごとの切片を作成し、HE染色と抗サイトケラチン抗体を用いた免疫染色で転移を検索しているが、切片作成の間隔や検索する断面数は報告により一定していない。

術中の迅速病理組織学的診断の感度は89%、陰性的中率が93%で有用とする報告もみられるが¹¹⁾、多施設共同試験では感度は48%、陰性的中率は78%と低く⁷⁾、センチネルリンパ節の転移を検索する際に術後のultrastagingに加えて行われるべきか、意見の一致はみられていない。

以上のように、センチネルリンパ節生検は腫瘍径や発生部位など症例を選択すれば、色素とRIの併用法を用いてセンチネルリンパ節を検出し、多数の切片を検索することでリンパ節転移の発見率が上昇し、有用な方法であると考えられる。しかしながら、標準治療とのランダム化比較試験で検証された結果は存在しない。また、国内ではセンチネルリンパ節生検は乳癌と悪性黒色腫にしか保険適用となっておらず、外陰癌における実績はほとんどない。このような現況下では、まずは臨床試験としてセンチネルリンパ節生検によるリンパ節郭清の省略に取り組むべきである。また、実際に系統的リンパ節郭清を省略するには、婦人科医だけでなく既にセンチネルリンパ節生検に習熟している他科の医師や放射線科、病理診断科などの協力のもとに取り組むことが望まれる。

【参考文献】

- 1) Barton DP, Berman C, Cavanagh D, Roberts WS, Hoffman MS, Fiorica JV, et al. Lymphoscintigraphy in vulvar cancer : a pilot study. *Gynecol Oncol* 1992 ; 46 : 341-344 (レベルⅢ)
- 2) Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross MI. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1994 ; 84 : 163-167 (レベルⅢ)
- 3) Reade CJ, Jimenez W, O'Reilly D, Covens A. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer : a health technology assessment for the canadian health care context. *J Obstet Gynaecol Can* 2012 ; 34 : 1053-1065 (レベルⅢ)
- 4) Hassanzade M, Attaran M, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva : systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol* 2013 ; 130 : 237-245 (レベルⅡ)

- 5) Crane LM, Themelis G, Arts HJ, Buddingh KT, Brouwers AH, Ntziachristos V, et al. Intraoperative near-infrared fluorescence imaging for sentinel lymph node detection in vulvar cancer : first clinical results. *Gynecol Oncol* 2011 ; 120 : 291-295 (レベルⅢ)
- 6) Hampl M, Hantschmann P, Michels W, Hillemanns P ; German Multicenter Study Group. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer : results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol* 2008 ; 111 : 282-288 (レベルⅢ)
- 7) Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 884-889 (レベルⅡ)
- 8) Oonk MH, van Os MA, de Bock GH, de Hullu JA, Ansink AC, van der Zee AG. A comparison of quality of life between vulvar cancer patients after sentinel lymph node procedure only and inguinofemoral lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2009 ; 113 : 301-305 (レベルⅢ)
- 9) Sutton AJ, Barton P, Sundar S, Meads C, Rosenthal AN, Baldwin P, et al. Cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy vs inguinofemoral lymphadenectomy in women with vulvar cancer. *Br J Cancer* 2013 ; 109 : 2533-2547 (レベルⅢ)
- 10) Moore RG, Granai CO, Gajewski W, Gordinier M, Steinhoff MM. Pathologic evaluation of inguinal sentinel lymph nodes in vulvar cancer patients : a comparison of immunohistochemical staining versus ultrastaging with hematoxylin and eosin staining. *Gynecol Oncol* 2003 ; 91 : 378-382 (レベルⅢ)
- 11) Brunner AH, Polterauer S, Tempfer C, Joura E, Reinthaller A, Horvat R, et al. The accuracy of intraoperative frozen section of the inguinal sentinel lymph node in vulvar cancer. *Anticancer Research* 2008 ; 28 : 4091-4094 (レベルⅢ)

CQ 07

放射線治療の適応と方法は？

推奨

- ① 切除マージンが8mm未満，または高度な脈管侵襲が認められる場合は原発部位への術後照射が考慮される（グレードC1）。
- ② 鼠径リンパ節に2個以上の転移が認められる場合，またはリンパ節転移の被膜外浸潤が認められる場合は，鼠径部および骨盤への術後照射が推奨される（グレードB）。
- ③ 被膜外浸潤のない鼠径リンパ節転移が1個の場合，術後照射の省略が考慮される（グレードC1）。
- ④ 手術不能例に対して根治的放射線治療が考慮される（グレードC1）。
- ⑤ 局所進行例において隣接臓器機能温存を図る場合は術前照射が考慮される（グレードC1）。
- ⑥ プラチナ製剤単剤もしくは同剤を含む化学療法の同時併用が考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート1～3参照

【目的】

手術の補助療法あるいは根治治療として放射線治療が行われる。その適応と方法について検討する。

【解説】

外陰癌の治療において，術後照射は非常に重要な役割を有する。外陰癌の術後再発は局所領域が多く，そのリスクは腫瘍浸潤とリンパ節転移の程度に依存する¹⁻³⁾。局所再発については切除マージンが8mm未満になるとその危険性が生じるため³⁾，術後補助療法が必要である。後方視的研究により，マージン近接例または高度な脈管侵襲が認められた症例に対する原発部位への術後照射の有効性が報告されている⁴⁾。以上より，原発巣の切除マージンが8mm未満である場合と高度な脈管侵襲がある場合は局所に対する術後照射が考慮され，その際の線量は15～20Gyとする。

リンパ節領域に関しては，鼠径リンパ節転移陽性114例を対象とし，広汎外陰切除術（radical vulvectomy）および鼠径リンパ節郭清後に鼠径部および骨盤への照射と転移側の骨盤リンパ節郭清を比較したランダム化比較試験（GOG37）がある。この試験では，臨床的にリンパ節転移が認められるか固着あるいは潰瘍を伴うリンパ節転移がある場

合、または病理組織学的に2個以上のリンパ節転移が認められる場合に術後照射の優越性が示された^{5,6)}。単発のリンパ節転移については、208例を対象とした後方視的研究があり疾患特異的生存率において術後照射の有効性が認められたが、この研究では重要な再発リスク因子であるリンパ節転移の被膜外浸潤の有無が考慮されていない問題点があった⁷⁾。その後、被膜外浸潤のない単発のリンパ節転移を有する75例を対象とした多施設による後方視的研究が行われ、術後照射の有効性は認められなかった⁸⁾。以上より、2個以上の鼠径リンパ節転移あるいは被膜外浸潤が認められる場合は鼠径部および骨盤への術後照射が推奨される。このときの骨盤リンパ節領域は内・外腸骨リンパ節、閉鎖リンパ節とし、線量は45～50.4Gy/25～28回を照射する。一方、被膜外浸潤のない鼠径リンパ節転移が1個の場合は、術後照射の省略が考慮される。

放射線治療が鼠径リンパ節郭清の代替療法になるかを検討するため、臨床的鼠径リンパ節転移陰性の58例を対象とし、鼠径リンパ節郭清と放射線治療を比較したランダム化比較試験(GOG88)が行われ、手術群において有意に鼠径リンパ節再発率が低く予後が良好であった⁹⁾。この試験は放射線治療群のリンパ節再発が多かったため予定症例数に達する前に打ち切られたが、線量評価点が皮下3cmと浅い位置に設定されており、深部の線量不足が存在した可能性が指摘されている。しかし、いずれにしても放射線治療が鼠径リンパ節郭清の代替療法となることを示すエビデンスはない¹⁰⁾。

高齢や内科的合併症のため手術適応とならない症例や、高度な局所進展、摘出不能な鼠径リンパ節転移のため手術不能と判断される場合は根治的放射線治療が適応となる。放射線治療計画では、臨床的に転移を認めない場合でも鼠径部を、臨床的に鼠径リンパ節転移が認められる場合は骨盤リンパ節領域までを臨床標の体積に含める。外部照射のみで治療することが多いが、原発巣の大きさや進展範囲に応じて組織内照射を組み合わせることも考慮する。リンパ節領域を含めた45～50Gyの外部照射後、病巣部に絞って60～70Gy程度まで追加する。外陰部～鼠径部・骨盤リンパ節領域に及ぶ複雑な臨床標の体積に均等な線量を照射する必要があることから、X線と電子線を組み合わせた3D-CRTが行われている。IMRTは従来の3D-CRTと比較して、線量分布の適正化に優れ周囲正常臓器の線量低減が可能であり¹¹⁾、IMRTが実施可能な施設ではその適用を考慮すべきである。治療法の詳細は『放射線治療計画ガイドライン 2012年版』を参照されたい¹²⁾。

隣接臓器浸潤のため手術不能あるいは除臓術を要する局所進行外陰癌に対して、術前照射を用いた集学的治療の有効性を検討した報告がある。この中で、Ⅱ・Ⅲ・ⅣA期または局所再発例を対象とした4つの第Ⅱ相試験の結果では、27～64%で臨床的完全寛解が得られ、72～97%で手術が可能となり、手術例の31～70%で病理組織学的完全寛解が得られている¹³⁻¹⁶⁾。稀な疾患であるため対象症例数は41～71例と小規模であるが、いずれの結果も隣接臓器の機能温存を目指した集学的治療の有効性と有害事象に関する認容性を示したものである。さらに、臨床的完全寛解を示した症例の65～78%

に病理組織学的完全寛解が確認された^{14,16)}。しかし、これらの症例の再発率が低く予後が良好であったことから、術前照射により臨床的完全寛解が得られた症例に対して手術を行うことの利点が明らかでないとする意見もある。術前照射の臨床的効果が良好な症例に対して、手術を回避して根治的放射線治療へと方針を変更する個別化治療の可能性を示した結果とも解釈できる。しかし、術前照射で用いられた放射線治療の線量は47.6～57.6Gyと様々であり、スプリットを含む過分割照射と通常照射を組み合わせた方法が行われるなど分割方法や併用化学療法も一定していない。また、手術適応の判断基準が明確でなく、QOLの評価がなされていない問題点があり、病理組織学的完全寛解がどの程度予後を改善しているかも不明である¹⁷⁾。さらに、腫瘍縮小が得られなかった症例で除臓術を行うと術後合併症のリスクが高くなるという欠点もある。現時点では局所進行外陰癌に対する術前照射の有効性を示す第Ⅲ相試験は存在せず¹⁸⁾、臓器機能温存を目指して術前照射を試みる場合も、その適応は慎重に判断する必要がある。

根治的放射線治療、術前・術後照射によらず、増感効果を期待した化学療法の同時併用が行われている。根治的放射線治療におけるCCRTによる5年全生存率は50～54%である^{19,20)}。併用化学療法のレジメンに関しては、5-FUを主体とし、マイトマイシンやプラチナ製剤を組み合わせたものが多い^{14-16,19-22)}。最近の報告ではシスプラチン単剤(40mg/m²/週)が用いられることが多く、骨髄抑制が増強するものの治療完遂は可能であり、晩期放射線有害事象も許容範囲であるとされている^{11,14,22)}。併用可能な場合は、プラチナ製剤を基本とする化学療法の同時併用を考慮する。

一方、有害事象に関して、年齢中央値72歳の高齢者を対象とし、5-FU 1,000mg/m²持続×4日、マイトマイシン10mg/m²×1回を2コース併用したCCRTの有害事象を検討した後方視的研究では、Grade 3 (CTC version 2.0)以上の有害事象が17例中7例に生じ、17例中2例の治療関連死が認められたことが報告されている²¹⁾。これは現在までに報告されている中で、重篤な有害事象の発生率が最も高い結果である。その他、深部静脈血栓症、手術を要する小腸閉塞、大腸の狭窄などの高度な晩期放射線有害事象の発生も、少数ながら報告されている²⁰⁾。高齢者が多い外陰癌におけるCCRTでは、有害事象に対する十分な注意が必要であることを示している。また、一般的に放射線治療の急性期有害事象として放射線皮膚炎があり、ほぼ全例で発生し、中には重篤化、感染の合併などで治療の中断や中止が必要なものがある²⁰⁾。放射線治療中の皮膚の保護や感染の予防を念頭に置いて管理する必要がある。

付記 リンパ節転移の被膜外浸潤

従来多くの臓器のがんについて、リンパ節転移の評価は単にその有無のみとされていた。近年、転移巣がリンパ節の被膜をこえて拡がる被膜外浸潤 (extracapsular spread) を伴う転移の有無が予後に影響することが、いくつかの臓器のがんで明らかになってきており、外陰癌においても、被膜外浸潤がみられる場合にはⅢC期に分類される。リンパ節は、その外周に線維

性被膜があり，リンパ節の内部に転移巣が限局していれば被膜構造は保たれ，周囲の組織との境界は明瞭である。しかし，転移巣が被膜をこえて周囲の脂肪組織などに浸潤すると，組織学的に転移巣の辺縁の形状が不整になったり，線維芽細胞の増生を伴ったりすることで被膜外浸潤と判断できる。

【参考文献】

- 1) Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study) . Am J Obstet Gynecol 1991 ; 164 : 997-1003 (レベルⅢ)
- 2) van der Velden J, van Lindert AC, Lammes FB, ten Kate FJ, Sie-Go DM, Oosting H, et al. Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. The impact on recurrence and survival. Cancer 1995 ; 75 : 2885-2890 (レベルⅢ)
- 3) Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, Hacker NF, Berek JS. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol 1990 ; 38 : 309-314 (レベルⅢ)
- 4) Faul CM, Mirmow D, Huang Q, Gerszten K, Day R, Jones MW. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma : improved local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 ; 38 : 381-389 (レベルⅢ)
- 5) Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. Obstet Gynecol 1986 ; 68 : 733-740 (レベルⅡ)
- 6) Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, Tian C, Homesley H. Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer : a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2009 ; 114 : 537-546 (レベルⅡ)
- 7) Parthasarathy A, Cheung MK, Osann K, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. The benefit of adjuvant radiation therapy in single-node-positive squamous cell vulvar carcinoma. Gynecol Oncol 2006 ; 103 : 1095-1099 (レベルⅢ)
- 8) Fons G, Groenen SM, Oonk MH, Ansink AC, van der Zee AG, Burger MP, et al. Adjuvant radiotherapy in patients with vulvar cancer and one intra capsular lymph node metastasis is not beneficial. Gynecol Oncol 2009 ; 114 : 343-345 (レベルⅢ)
- 9) Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, Varia M, Okagaki T, Roberts J, et al. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva : a Gynecologic Oncology Group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992 ; 24 : 389-396 (レベルⅡ)
- 10) van der Velden K, Ansink A. Primary groin irradiation vs primary groin surgery for early vulvar cancer. Cochrane Database Syst Rev 2001 ; (4) : CD002224 (レベルⅡ)
- 11) Beriwal S, Shukla G, Shinde A, Heron DE, Kelley JL, Edwards RP, et al. Preoperative intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma : analysis of pattern of relapse. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013 ; 85 : 1269-1274 (レベルⅢ)
- 12) 日本放射線腫瘍学会編. 放射線治療計画ガイドライン2012年版(第3版). 金原出版, 東京, 2012 (ガイドライン)
- 13) Landoni F, Manco A, Zanetta G, Colombo A, Nava S, Placa F, et al. Concurrent preoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C and radiotherapy (FUMIR) followed by limited surgery in locally advanced and recurrent vulvar carcinoma. Gynecol Oncol 1996 ; 61 : 321-327 (レベルⅢ)
- 14) Moore DH, Ali S, Koh WJ, Michael H, Barnes MN, McCourt CK, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva : a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2012 ; 124 : 529-533 (レベルⅢ)
- 15) Moore DH, Thomas GM, Montana GS, Saxer A, Gallup DG, Olt G. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer : a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 ; 42 : 79-85 (レベルⅢ)

- 16) Montana GS, Thomas GM, Moore DH, Saxer A, Mangan CE, Lentz SS, et al. Preoperative chemoradiation for carcinoma of the vulva with N2 / N3 nodes : a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 48 : 1007-1013 (レベルⅢ)
- 17) Shylasree TS, Bryant A, Howells RE. Chemoradiation for advanced primary vulval cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; (4) : CD003752 (レベルⅡ)
- 18) van Doorn HC, Ansink A, Verhaar-Langereis M, Stalpers L. Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; (3) : CD003752 (レベルⅢ)
- 19) Han SC, Kim DH, Higgins SA, Carcangiu ML, Kacinski BM. Chemoradiation as primary or adjuvant treatment for locally advanced carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 47 : 1235-1244 (レベルⅢ)
- 20) Cunningham MJ, Goyer RP, Gibbons SK, Kredentser DC, Malfetano JH, Keys H. Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1997 ; 66 : 258-261 (レベルⅢ)
- 21) Mulayim N, Foster Silver D, Schwartz PE, Higgins S. Chemoradiation with 5-fluorouracil and mitomycin C in the treatment of vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004 ; 93 : 659-666 (レベルⅢ)
- 22) Mak RH, Halasz LM, Tanaka CK, Ancukiewicz M, Schultz DJ, Russell AH, et al. Outcomes after radiation therapy with concurrent weekly platinum-based chemotherapy or every-3-4-week 5-fluorouracil-containing regimens for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2011 ; 120 : 101-107 (レベルⅢ)

CQ 08

化学療法の適応は？

推奨

- ① 局所進行例に対しては術前化学療法も考慮される (グレードC1)。
- ② 遠隔転移のある進行・再発例に対して考慮される (グレードC1)。

☞ フローチャート1～3参照

【目的】

外陰癌に対する化学療法の有用性について検討する。

【解説】

進行外陰癌の治療として放射線治療の有用性は示されているが、化学療法に関しては報告が少なく、あまり効果がないと考えられてきた。しかし、化学療法を術前補助療法として用いることにより、進行例を手術可能にすることが試みられている。また、遠隔転移のある進行例および再発例に対して化学療法を行うことにより、その治療効果が期待されている。

局所進行外陰癌で初回手術療法を行う場合には、骨盤除臓術 (pelvic exenteration) などの拡大手術が必要な場合が多く、また皮膚欠損部位も広範囲に及び、著しくQOLを下げることとなる。そこで、進行外陰癌に対し術前化学療法を用い、拡大手術を回避する可能性が試みられてきた。これまでの報告ではEORTCなどの欧州からのものが多く、局所進行外陰癌に対し、プレオマイシン、メトトレキサート、ロムスチン、シスプラチン、5-FU、パクリタキセル、ビンクリスチンなどによる術前化学療法が試されてきた。これらの報告では化学療法の奏効率は60%前後であり、手術完遂率も57～90%と良好であることが示されている¹⁻⁵⁾。しかし、いずれの報告も症例数が少なく、標準治療とすべきレジメンは定まっていない。術前化学療法は骨盤除臓術などの拡大手術を回避でき、予後に寄与できる可能性が示されているが、薬剤の選択などの問題点が残されている。

術前化学療法として施行された第Ⅱ相試験では、進行・再発例を対象に行われた化学療法に比べ奏効率が高い。一般に再発例では放射線治療の既往がある症例がほとんどであり、そのために進行・再発例の化学療法の奏効率が低下していることが推察される。これまで、シスプラチン単剤⁶⁾、ミトキサントロン⁷⁾、パクリタキセル毎週投与+カルボプラチン⁸⁾では全て奏効率は0%、パクリタキセル単剤での奏効率は14%⁹⁾と報告されている。比較的治療効果が良いものとして、1980年に報告されたプレオマイシン単剤、あるいはマイトマイシンの併用では奏効率50%¹⁰⁾、シスプラチン+ビノレルビンの併

用療法では奏効率40%と報告されている¹¹⁾。これまでの化学療法の奏効率は著しく高いものではなく、標準治療と呼べるべきものがない。しかし、遠隔転移のある進行例や放射線治療後の再発例には、化学療法以外に選択肢がない場合も多く、様々な薬剤が試みられているのが現状である¹²⁾。

外陰癌の術後補助療法は放射線治療を用いることが多いが、化学療法による術後補助療法の報告もある¹³⁾。リンパ節転移のあった14例の外陰癌の術後にシスプラチンを補助療法として使用し、再発率を低く抑えることができたとの報告がみられる。しかし、同様の報告は他になく、外陰癌の術後補助化学療法は標準治療とはなっていない。

【参考文献】

- 1) Wagenaar HC, Colombo N, Vergote I, Hoctin-Boes G, Zanetta G, Pecorelli S, et al. Bleomycin, methotrexate, and CCNU in locally advanced or recurrent, inoperable, squamous-cell carcinoma of the vulva : an EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group Study. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Gynecol Oncol* 2001 ; 81 : 348-354 (レベルⅢ)
- 2) Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, Salerno G, Mancuso S. Cisplatin (P), bleomycin (B), and methotrexate (M) preoperative chemotherapy in locally advanced vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1993 ; 50 : 49-53 (レベルⅢ)
- 3) Geisler JP, Manahan KJ, Buller RE. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer : avoiding primary exenteration. *Gynecol Oncol* 2006 ; 100 : 53-57 (レベルⅢ)
- 4) Aragona AM, Cuneo N, Soderini AH, Alcoba E, Greco A, Reyes C, et al. Tailoring the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva : neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery : results from a multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 2012 ; 22 : 1258-1263 (レベルⅢ)
- 5) Domingues AP, Mota F, Duraõ M, Frutuoso C, Amaral N, de Oliveira CF. Neoadjuvant chemotherapy in advanced vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010 ; 20 : 294-298 (レベルⅢ)
- 6) Thigpen JT, Blessing JA, Homesley HD, Lewis GC Jr. Phase II trials of cisplatin and piperazine-dione in advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the vulva : a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1986 ; 23 : 358-363 (レベルⅢ)
- 7) Muss HB, Bundy BN, Christopherson WA. Mitoxantrone in the treatment of advanced vulvar and vaginal carcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 1989 ; 12 : 142-144 (レベルⅢ)
- 8) Han SN, Vergote I, Amant F. Weekly paclitaxel/carboplatin in the treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012 ; 22 : 865-868 (レベルⅢ)
- 9) Witteveen PO, van der Velden J, Vergote I, Guerra C, Scarabeli C, Coens C, et al. Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy : a study of the EORTC-GCG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer--Gynaecological Cancer Group). *Ann Oncol* 2009 ; 20 : 1511-1516 (レベルⅢ)
- 10) Tropé C, Johnsson JE, Larsson G, Simonsen E. Bleomycin alone or combined with mitomycin C in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer Treat Rep* 1980 ; 64 : 639-642 (レベルⅢ)
- 11) Cormio G, Loizzi V, Gissi F, Serrati G, Panzarino M, Carriero C, et al. Cisplatin and vinorelbine chemotherapy in recurrent vulvar carcinoma. *Oncology* 2009 ; 77 : 281-284 (レベルⅢ)
- 12) Tomao F, Di Tucci C, Marchetti C, Perniola G, Bellati F, Panici PB. Role of chemotherapy in the management of vulvar carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012 ; 82 : 25-39 (レベルⅢ)
- 13) Bellati F, Angioli R, Mancini N, Angelo Zullo M, Muzii L, Plotti F, et al. Single agent cisplatin chemotherapy in surgically resected vulvar cancer patients with multiple inguinal lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 2005 ; 96 : 227-231 (レベルⅢ)

CQ 09

治療後の経過観察は？

推奨

① 治療後の経過観察の間隔は

1～2年目：1～3カ月ごと

3～5年目：6カ月ごと

6年目以降：1年ごと

を目安とする（グレードC1）。

② 問診，視診，触診，細胞診や生検，胸部X線検査，腫瘍マーカー，CTなどを行い，再発だけでなく後遺症の発生についても観察する（グレードC1）。

【目的】

再発と治療に伴う合併症に対処するための適切な経過観察の間隔と方法について検討する。

【解説】

経過観察の目的は，再発の早期発見と治療による予後の改善，治療により損なわれたQOLの維持・向上にある。しかし現時点では，治療後の経過観察による再発診断が外陰癌の予後改善に結び付くというエビデンスはない。また，外陰癌の治療後の経過観察の間隔や検査項目についても，信頼性の高い研究はなく統一された見解は得られていない。

国外のガイドラインを見ると，英国産婦人科学会（Royal College of Obstetricians and Gynaecologists）では，1年目は3カ月ごと，2～3年目は6カ月ごと，4年目以降は12カ月ごとの観察を推奨している¹⁾。米国National Cancer Institute（NCI）では経過観察に関しての推奨はない²⁾。推奨の根拠としては，多数例の後方視的研究の結果に基づいている。261例の扁平上皮癌を登録し，根治術後の定期的な経過観察（1～2年目：3カ月ごと，3～5年目：6カ月ごと，6年目以降：12カ月ごと）の有用性を検証した報告では，49例の局所再発を認め，定期的な観察で診断した34例の平均腫瘍径は2.1cm（中央値1.6cm，0.3～8.0cm），その他の15例は平均3.1cm（中央値3.0cm，0.4～7.0cm）であった³⁾。定期的な経過観察はより小さい病巣で診断できたが，生存率には有意差を認めなかった。局所再発のうち27例は生存したが，鼠径部の再発8例と遠隔転移の再発8例は経過観察の方法にかかわらず全例死亡している。再発時期や部位と予後を調べた

その他の多数例の後方視的研究において、再発の55～67%は初回手術から2年以内に発生している^{4,5)}。再発を予測する因子としては、進行期や鼠径リンパ節転移の有無との関連性が高い^{4,6)}。初回治療時の鼠径リンパ節転移陽性例は、2年以内の再発が多く、鼠径部や骨盤リンパ節の再発、遠隔転移が高頻度である。その一方で、初回治療時の鼠径リンパ節転移陰性例は再発率も低く、再発した場合も局所が多い⁴⁾。局所再発のみの場合は局所切除術（wide local excision）によって半数以上は根治できるが、鼠径部再発や遠隔転移は極めて予後不良である。

再発の好発部位は局所あるいは鼠径リンパ節であるため、最も重要なのは視診と触診である。再発の疑いがある場合は細胞診や組織診を行う。そのほかに役立つ検査項目としては、胸部X線検査、腫瘍マーカー、CT、MRI、FDG-PETなどが挙げられるが、どの検査をどの時期に行うかに関しては確立したものはない。問診で患者の症状を詳しく聞き、また症例ごとの再発リスクを考慮した上で判断する必要がある。再発は2年以内に多いが、5年以降もみられるので長期の経過観察が望ましい⁶⁾。

術後の合併症も高率である⁷⁾。外陰の創部合併症は9～58%で、また8～28%の症例に頻尿や尿失禁が認められる。鼠径リンパ節郭清後の鼠径部の合併症の頻度は、感染21～39%、創部離開17～39%、蜂窩織炎21～57%、リンパ嚢胞11～40%、リンパ浮腫14～48%と報告されている。リンパ浮腫の多くは下肢の腫脹が術後12カ月以内に生じて慢性化し、肥満、感染、放射線治療の追加、術後の深部静脈血栓症などで増悪する。その他にも、外陰癌の術後には、精神的ストレス、性交時痛や性欲減退、頻尿や失禁など、精神的社会的な問題を生じやすい。これらの問題は患者のQOLを損ねるため、長期間の経過観察が必要である。

【参考文献】

- 1) Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Management of Vulvar Cancer (ガイドライン)
- 2) National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Vulvar cancer treatment (PDQ). Version 2.26, 2015
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/vulvar/HealthProfessional> (ガイドライン)
- 3) Oonk MH, de Hullu JA, Hollema H, Mourits MJ, Pras E, Wymenga AN, et al. The value of routine follow-up in patients treated for carcinoma of the vulva. *Cancer* 2003 ; 98 : 2624-2629 (レベルⅢ)
- 4) Gonzalez Bosquet J, Magrina JF, Gaffey TA, Hernandez JL, Webb MJ, Cliby WA, et al. Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2005 ; 97 : 828-833 (レベルⅢ)
- 5) Piura B, Masotina A, Murdoch J, Lopes A, Morgan P, Monaghan J. Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva : a study of 73 cases. *Gynecol Oncol* 1993 ; 48 : 189-195 (レベルⅢ)
- 6) Maggino T, Landoni F, Sartori E, Zola P, Gadducci A, Alessi C, et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer* 2000 ; 89 : 116-122 (レベルⅢ)
- 7) Wills A, Obermair A. A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2013 ; 131 : 467-479 (レベルⅢ)

CQ 10

再発に対して推奨される治療は？

推奨

- ① 手術後に局所に限局した再発に対しては再切除が考慮される (グレードC1)。
- ② 切除不能または周辺臓器に浸潤が及ぶ局所再発には、放射線が未照射であれば同時化学放射線療法 (CCRT) が考慮される (グレードC1)。
- ③ 骨盤、遠隔転移、多発病巣を有する再発例には化学療法が考慮される (グレードC1)。
- ④ 効果的な治療が残されていない場合はbest supportive care (BSC) が考慮される (グレードC1)。

☞ フローチャート3参照

【目的】

再発治療に関する有用な治療法を検討する。

【解説】

再発治療に際しては、再発部位、前治療の内容、performance status (PS) を考慮して治療法を決定する必要がある¹⁾。イタリアの5施設における502例の外陰扁平上皮癌の後方視的研究では37%が再発し、再発部位別の5年生存率は外陰60%、鼠径・骨盤27%、遠隔転移15%、多発14%と報告されている²⁾。

局所に限局した再発に対しては、再切除が考慮される。再切除術が施行された102例の広汎外陰切除術 (radical vulvectomy) 後の再発例に関する多施設後方視的研究によれば、56%が無病生存し、5年生存率は61%で、再発時の鼠径リンパ節転移例は有意に予後不良であった³⁾。リンパ節郭清が未施行の場合には、再発部位に応じて片側または両側の鼠径リンパ節郭清を同時に行い、再切除断端またはリンパ節転移が陽性であった場合は、放射線が未照射ならCCRTを追加する¹⁾。切除不能または周辺臓器にまで浸潤が及んでいる局所再発には、未照射であればCCRTが考慮される。切除不能または骨盤除臓術 (pelvic exenteration) を要する未照射の術後局所再発外陰扁平上皮癌7例に対してCCRTが施行され、CR 4例、PR 3例、2年生存率は28%と報告されている⁴⁾。また、未照射の術後再発15例に対してCCRTが施行され、8例がCRで、2年生存率は46%と報告されている⁵⁾。

鼠径部再発の予後が非常に不良であることは、前方視的試験によっても確認されてい

る。2件の前方視的試験（GOG74, GOG88）の解析によれば、初回治療の外陰扁平上皮癌143例中37例が再発し、外陰部再発20例の生存期間中央値は52.4カ月であったのに対し、鼠径部再発12例は9.4カ月と有意に予後不良であった⁶⁾。鼠径部再発においてリンパ節郭清、放射線照射が未施行の場合には、両側の鼠径リンパ節郭清を行い、放射線照射またはCCRTの追加が考慮される。外部照射後の場合には組織内照射が考慮されるが、合併症は高率である¹⁾。また、照射後の鼠径部再発に対する切除術は合併症が高率であり注意を要する。

骨盤、遠隔転移、多発病巣を有する再発例には化学療法が選択される。化学療法に関して、単剤でのシスプラチン、ブレオマイシン、ミトキサントロン、ソブゾキサンについては、いずれも有効性は示されていない。EORTCによる手術・放射線治療の適応とならない進行・再発外陰扁平上皮癌の第Ⅱ相試験では、パクリタキセル（175 mg/m²）3週毎投与が中央値4サイクル施行された。その結果、29例（局所進行癌4例、局所/所属領域再発22例、遠隔転移のみ3例）での奏効率は14%（CR 2例、PR 2例）、観察期間の中央値24カ月での無増悪生存期間、全生存期間の中央値はそれぞれ2.6カ月、6.9カ月、1年生存率は31%であった⁷⁾。一方、多剤併用化学療法に関しては、広汎外陰切除術で切除不能な化学療法未施行の局所進行または再発外陰扁平上皮癌に対するブレオマイシン、メトトレキサート、およびロムスチン併用化学療法のEORTCによる第Ⅱ相試験では、25例（局所進行癌12例、局所/所属領域再発13例）中、奏効率は56%（CR 8%、PR 48%、再発例での奏効率54%）、観察期間の中央値8カ月での無増悪生存期間、全生存期間の中央値はそれぞれ4.8カ月、7.8カ月、1年生存率は32%であった⁸⁾。奏効率は高いが、放射線未治療例を対象としていることによる結果とも考えられている。また、化学療法未施行の再発16例（局所再発9例、鼠径部再発7例）に対してシスプラチンおよびビンORELビン併用化学療法が施行された第Ⅱ相試験では、奏効率40%（CR 27%、PR 13%）、無増悪生存期間、全生存期間の中央値はそれぞれ10カ月、19カ月と報告されている⁹⁾。再発外陰癌の化学療法は報告が少なく、第Ⅲ相試験も存在せず、標準的なレジメンは確立していないが、現状では他に有効な方法がない場合は考慮してよい治療法である。

外陰癌の再発においては、高齢者が多く、有効な治療法も多くないことから、症状緩和とQOL向上を高めることを目的に、症状緩和のための放射線照射を含めたBSCを早くから導入することが考慮される¹⁰⁾。

【参考文献】

- 1) Salom EM, Penalver M. Recurrent vulvar cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2002 ; 3 : 143-153 (レベルⅣ)
- 2) Maggino T, Landoni F, Sartori E, Zola P, Gadducci A, Alessi C, et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer* 2000 ; 89 : 116-122 (レベルⅢ)

- 3) Chakalova G, Karagiozov A. The surgical management of recurrent carcinoma of the vulva. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993 ; 14 : 318-322 (レベルⅢ)
- 4) Russell AH, Mesic JB, Scudder SA, Rosenberg PJ, Smith LH, Kinney WK, et al. Synchronous radiation and cytotoxic chemotherapy for locally advanced or recurrent squamous cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992 ; 47 : 14-20 (レベルⅢ)
- 5) Thomas G, Dembo A, DePetrillo A, Pringle J, Ackerman I, Bryson P, et al. Concurrent radiation and chemotherapy in vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989 ; 34 : 263-267 (レベルⅢ)
- 6) Stehman FB, Bundy BN, Ball H, Clarke-Pearson DL. Sites of failure and times to failure in carcinoma of the vulva treated conservatively : a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 174 : 1128-1132 (レベルⅢ)
- 7) Witteveen PO, van der Velden J, Vergote I, Guerra C, Scarabeli C, Coens C, et al. Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy : a study of the EORTC-GCG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer--Gynaecological Cancer Group). *Ann Oncol* 2009 ; 20 : 1511-1516 (レベルⅢ)
- 8) Wagenaar HC, Colombo N, Vergote I, Hoctin-Boes G, Zanetta G, Pecorelli S, et al. Bleomycin, methotrexate, and CCNU in locally advanced or recurrent, inoperable, squamous-cell carcinoma of the vulva : an EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group Study. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Gynecol Oncol* 2001 ; 81 : 348-354 (レベルⅢ)
- 9) Cormio G, Loizzi V, Gissi F, Serrati G, Panzarino M, Carriero C, et al. Cisplatin and vinorelbine chemotherapy in recurrent vulvar carcinoma. *Oncology* 2009 ; 77 : 281-284 (レベルⅢ)
- 10) Fauci J, Schneider K, Walters C, Boone J, Whitworth J, Killian E, et al. The utilization of palliative care in gynecologic oncology patients near the end of life. *Gynecol Oncol* 2012 ; 127 : 175-179 (レベルⅢ)