

第3章

I B期とII期の主治療

総説

一般にI B期、II期の子宮頸癌に主治療として用いられるのは手術療法と根治的放射線治療〔同時化学放射線療法(concurrent chemoradiotherapy ; CCRT)を含む〕である。NCCNガイドライン2016年版では、I B・II A期に対して手術療法と放射線治療が並列した治療オプションとされており、II B期に対しては手術療法という選択肢は示されていない¹⁾。これは、欧米における広汎子宮全摘出術が基本的にWertheim術式であり、局所進行子宮頸癌に対応していないことによる。これに対して、本邦での広汎子宮全摘出術は岡林らによって、より根治性の高い術式として開発され²⁾、その後の先人たちの工夫・改良の結果、完成度の高い術式として確立されてきたという歴史がある。岡林式広汎子宮全摘出術は膀胱子宮靱帯を前・後層に分離し、これを完全に切断することによって、基靱帯および膣をより広汎に切除することを可能にしたもので、II B期子宮頸癌における根治性を高めた。すなわち、本邦における広汎子宮全摘出術は欧米のそれとは術式、根治性において異なることに留意する必要がある。以上の理由から、本邦では、II B期においても手術療法が選択されており(CQ08)、本邦でのI B期からII B期の扁平上皮癌に対する標準治療としては、広汎子宮全摘出術および根治的放射線治療(CCRTを含む)の両者が選択可能と考えられる(CQ06~CQ08)。ただし、本邦での岡林術式による治療成績のデータは乏しく、今後のエビデンスの集積・発信が必要である。

I B2・II A2期、あるいはII B期に対して、術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy ; NAC)が施行されることもあるが、予後改善効果については未だ明らかではない(CQ09)。子宮頸癌の手術療法では、近年、従来の開腹での岡林式広汎子宮全摘出術に加えて、いくつかの治療選択肢が認められるようになった。まず、低侵襲手術として、腹腔鏡下・ロボット支援下での広汎子宮全摘出術が行われ始めている(CQ10)。またI A2・I B1期に対しては妊孕性温存療法としての広汎子宮頸部摘出術が試みられている(CQ11)。さらに、骨盤リンパ節郭清後のリンパ浮腫を回避する目的でのセンチネルリンパ節生検も試みられている(CQ12)。これらは世界的には標準治療として認められつつあり、本邦でも今後、普及が期待される。しかし現状では標準治療とまでは言い難く、婦人科腫瘍専門医によって十分に適応を検討した上で施行されるべきである。これらに関して今回、新たにCQを設けて詳しく解説した。また、広汎子宮全摘出術時にはquality of life(QOL)の面から症例を選択した上で卵巣温存が推奨される(CQ13)。傍大動脈リンパ節生検・郭清は症例によっては考慮されてもよい(CQ14)。

子宮頸癌の根治的放射線治療では、外部照射に、より線量集中性に優れた腔内照射を加えた治療が標準と考えられる。放射線治療における照射野の設定、腔内照射の線量、治療スケ

ジュールに関しては、海外と本邦での差異もみられ、本邦における標準化が図られている。IB2～II B期子宮頸癌では根治的放射線治療を選択する場合にはCCRTが望ましいと考えられる(CQ07, CQ08)。

腺癌は絶対数、相対頻度いずれにおいても増加傾向にあり、現在は子宮頸癌全体の約25%を占める³⁾。腺癌に特化したエビデンスレベルの高い治療指針はないが、扁平上皮癌との生物学的・臨床的差異が示されており、治療指針も別個に示すこととした(CQ15)。

【参考文献】

- 1) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf (ガイドライン)
- 2) Okabayashi H. Radical abdominal hysterectomy for cancer of the cervix uteri : modification of the Takayama operation. Surg Gynecol Obstet 1921 ; 33 : 335-41 (レベルⅣ)
- 3) 片渕秀隆. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 2014年度患者年報. 日産婦誌 2016 ; 68 : 1117-235 (レベルⅣ)

CQ 06

I B 1・II A 1 期扁平上皮癌に対して推奨される治療は？

推奨

- ① 広汎子宮全摘出術あるいは根治的放射線治療が推奨される (グレード B)。
- ② 根治性を損なわない範囲内での骨盤神経温存術式が考慮される (グレード C1)。

目的

I B 1・II A 1 期に対する適切な治療法について検討する。

解説

I B 1・II A 1 期に対する主治療として、本邦では手術療法を多く選択してきた。これには岡林術式の広汎子宮全摘出術による根治性を保ちつつ、術後の機能温存を図るために手術術式を改善工夫してきた経緯がある。日本産科婦人科学会(日産婦)婦人科腫瘍委員会報告の2014年度子宮頸癌患者年報¹⁾によると、I B 1 期において手術療法が施行された症例は90%、手術療法を行わず放射線治療が選択されたものが9%、II A 1 期ではそれぞれ66%、33%であった。

海外における、I B・II A 期子宮頸癌に対して手術療法と根治的放射線治療を比較するランダム化比較試験(randomized controlled trial ; RCT)²⁾では、5年無病生存率および5年生存率に有意差は認められなかった。腫瘍径別でのサブグループ解析でも4 cm以下のグループ(I B 1・II A 1 期に相当)において、5年無病生存率(手術療法80%、放射線治療82%)、5年生存率(手術療法87%、放射線治療90%)に有意差は認められなかった。NCCNガイドライン2016年版³⁾では、I B 1・II A 1 期について根治的放射線治療が手術と並列した治療オプションとして提示されている。本邦でも根治的放射線治療は多施設臨床試験の実施やマニュアルの整備⁴⁾を通じて、特に腔内照射の治療手技や治療計画の標準化が進められてきた。子宮頸癌I B 1・II A 1 期に対しては症例の年齢、performance status(PS)、合併症の有無などに応じて手術療法か根治的放射線治療かを選択すべきである。

I B 1・II A 1 期に対する主治療として手術療法を選択することのメリットは、①病理組織学的所見に基づいた再発リスクの評価が可能であり、その後の治療において症例ごとの個別化が可能であること、②放射線抵抗性の癌でも治療可能であること、③I B 1・II A 1 期では術後照射を避けられる症例が比較的多いが、その場合には晩期有害事象が少ないこと、である。また、④近年ではがん治療後のQOLが重視されるようになり、若年者における卵巢機能温存の重要性が認識されるようになったことも、手術療法を選択する理由に加わっている

(CQ13)。手術療法は、本邦では岡林術式による広汎子宮全摘出術が標準術式とされているが、この術式では骨盤内の自律神経損傷のため、しばしば排尿、排便、性機能などが障害され、術後のQOLが低下するという問題がある。これを軽減するため、自律神経を温存する術式が提唱され、近年では詳細な解剖学的知見を反映した骨盤神経温存術式⁵⁻⁷⁾が考案されるとともに、術後のQOL向上に有用であることが示されている⁶⁻¹⁷⁾。I B1・II A1期に対しては、根治性が保たれる限り骨盤神経温存術式の施行が望ましいと考えられる。

術式の縮小に関しては、I B・II期において広汎子宮全摘出術群と準広汎子宮全摘出術群で予後の差はないとする報告があり^{18,19)}、I B1期症例に対して準広汎子宮全摘出術を行った単アームの検討でも、5年生存率は93%と良好であった²⁰⁾。一方でI B1期のうち術前に腫瘍径が2 cm以下とされた症例では子宮傍(結合)組織浸潤の頻度は2%に対して、2 cmをこえる症例では13%と有意に頻度が高く、5年生存率も2 cmをこえる症例で有意に予後不良(96% vs. 92%)との報告がある²¹⁾。準広汎子宮全摘出術の妥当性に関しては、現在、Japan Clinical Oncology Group(JCOG)で、腫瘍径2 cm以下の子宮頸癌I B1期に対する準広汎子宮全摘出術の非ランダム化検証的試験(JCOG1101 試験)が進行中である²²⁾。

I B・II A期に対する根治的放射線治療について、これまで本邦でも単施設から良好な後方視的解析結果が報告されてきた²³⁾。2012年には本邦で行われた多施設前方視的臨床試験の結果が報告された²⁴⁾。腫瘍径4 cm以下(MRI T2 強調画像で計測)のI B~II B期扁平上皮癌60例が登録され、観察期間中央値49カ月で、2年無再発生存率90%、2年生存率95%と良好であった。また、Grade 2の晩期合併症が4例に認められたが、Grade 3以上のものは認められなかった。以上より、本邦においても根治的放射線治療は手術療法に劣るものではなく、並列した治療法として選択され得ると考えられる。

【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. 2014年度患者年報. 日産婦誌 2016 ; 68 : 1117-235 (レベルIV) 【委】
- 2) Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage I b-II a cervical cancer. Lancet 1997 ; 350 : 535-40 (レベルII) 【旧】
- 3) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf (ガイドライン) 【委】
- 4) 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 (ガイドライン) 【委】
- 5) Niikura H, Katahira A, Utsunomiya H, Takano T, Ito K, Nagase S, et al. Surgical anatomy of intrapelvic fasciae and vesico-uterine ligament in nerve-sparing radical hysterectomy with fresh cadaver dissections. Tohoku J Exp Med 2007 ; 212 : 403-13 (レベルIII) 【委】
- 6) Fujii S, Takakura K, Matsumura N, Higuchi T, Yura S, Mandai M, et al. Anatomic identification and functional outcomes of the nerve sparing Okabayashi radical hysterectomy. Gynecol Oncol 2007 ; 107 : 4-13 (レベルIII) 【旧】
- 7) Roh JW, Lee DO, Suh DH, Lim MC, Seo SS, Chung J, et al. Efficacy and oncologic safety of nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer : a randomized controlled trial. J Gynecol Oncol 2015 ; 26 : 90-9 (レベルII) 【検】
- 8) Ditto A, Martinelli F, Borreani C, Kusamura S, Hanozet F, Brunelli C, et al. Quality of life and sexual,

- bladder, and intestinal dysfunctions after class III nerve-sparing and class II radical hysterectomies : a questionnaire-based study. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 953-7 (レベルⅢ) 【委】
- 9) Kim HS, Kim K, Ryoo SB, Seo JH, Kim SY, Park JW, et al. Conventional versus nerve-sparing radical surgery for cervical cancer : a meta-analysis. *J Gynecol Oncol* 2015 ; 26 : 100-10 (レベルⅢ) 【検】
 - 10) Kato K, Suzuka K, Osaki T, Tanaka N. Unilateral or bilateral nerve-sparing radical hysterectomy : a surgical technique to preserve the pelvic autonomic nerves while increasing radicality. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 1172-8 (レベルⅢ) 【委】
 - 11) Cibula D, Velechovska P, Sláma J, Fischerova D, Pinkavova I, Pavlista D, et al. Late morbidity following nerve-sparing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2010 ; 116 : 506-11 (レベルⅢ) 【検】
 - 12) Charoenkwan K, Srisomboon J, Suprasert P, Tantipalakovorn C, Kietpeerakool C. Nerve-sparing class III radical hysterectomy : a modified technique to spare the pelvic autonomic nerves without compromising radicality. *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 : 1705-12 (レベルⅢ) 【検】
 - 13) Raspagliesi F, Ditto A, Fontanelli R, Zanaboni F, Solima E, Spatti G, et al. Type II versus type III nerve-sparing radical hysterectomy : comparison of lower urinary tract dysfunction. *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 256-62 (レベルⅢ) 【委】
 - 14) Aoun F, van Velthoven R. Lower urinary tract dysfunction after nerve-sparing radical hysterectomy. *Int Urogynecol J* 2015 ; 26 : 947-57 (レベルⅢ) 【検】
 - 15) Wang W, Li B, Zuo J, Zhang G, Yang Y, Zeng H, et al. Evaluation of pelvic visceral functions after modified nerve-sparing radical hysterectomy. *Chin Med J* 2014 ; 127 : 696-701 (レベルⅢ) 【検】
 - 16) Laterza RM, Sievert KD, de Ridder D, Vierhout ME, Haab F, Cardozo L, et al. Bladder function after radical hysterectomy for cervical cancer. *Neurourol Urodyn* 2015 ; 34 : 309-15 (レベルⅢ) 【検】
 - 17) van den Tillaart SA, Kenter GG, Peters AA, Dekker FW, Gaarenstroom KN, Fleuren GJ, et al. Nerve-sparing radical hysterectomy : local recurrence rate, feasibility, and safety in cervical cancer patients stage I a to II a. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 39-45 (レベルⅢ) 【委】
 - 18) Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage I B-II A cervical cancer : a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001 ; 80 : 3-12 (レベルⅡ) 【旧】
 - 19) Cibula D, Pinkavova I, Dusek L, Slama J, Zikan M, Fischerova D, et al. Local control after tailored surgical treatment of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21 : 690-8 (レベルⅢ) 【検】
 - 20) Zheng M, Huang L, He L, Ding H, Wang HY, Zheng LM. Evaluation of the effects of type II radical hysterectomy in the treatment of 960 patients with stage I B-II B cervical carcinoma : A retrospective study. *J Surg Oncol* 2011 ; 103 : 435-41 (レベルⅢ) 【検】
 - 21) Kato T, Takashima A, Kasamatsu T, Nakamura K, Mizusawa J, Nakanishi T, et al. Clinical tumor diameter and prognosis of patients with FIGO stage I B 1 cervical cancer (JCOG0806-A). *Gynecol Oncol* 2015 ; 137 : 34-9 (レベルⅢ) 【検】
 - 22) Kunieda F, Kasamatsu T, Arimoto T, Onda T, Toita T, Shibata T, et al. Non-randomized confirmatory trial of modified radical hysterectomy for patients with tumor diameter 2 cm or less FIGO Stage I B 1 uterine cervical cancer : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1101). *Jpn J Clin Oncol* 2015 ; 45 : 123-6 (プロトコール) 【委】
 - 23) Nakano T, Kato S, Ohno T, Tsujii H, Sato S, Fukuhisa K, et al. Long-term results of high dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 2005 ; 103 : 92-101 (レベルⅢ) 【委】
 - 24) Toita T, Kato S, Niibe Y, Ohno T, Kazumoto T, Kodaira T, et al. Prospective multi-institutional study of definitive radiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with nonbulky (<4-cm) stage I and II uterine cervical cancer (JAROG0401/JROSG04-2). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 82 : e49-56 (レベルⅢ) 【検】

CQ 07

I B 2・II A 2 期扁平上皮癌に対して推奨される治療は？

推奨

広汎子宮全摘出術(+補助療法)あるいは同時化学放射線療法(CCRT)が推奨される(グレードB)。

目的

I B 2・II A 2 期に対する適切な治療法について検討する。

解説

I B 2・II A 2 期扁平上皮癌に対する主治療は手術療法と放射線治療であるが、本邦では欧米に比べて広汎子宮全摘出術を主体とした手術療法が多く選択されてきた。日産婦人科腫瘍委員会報告の2014年度子宮頸癌患者年報¹⁾によると、I B 2期において手術療法が施行されたものは79%、手術を行わず放射線治療を選択したものが19%、II A 2期ではそれぞれ59%、39%であった。近年、本邦ではこのグループに対して放射線を選択する割合が増加傾向にあるが、依然として手術療法を主体とした治療がより多く選択されている。

I B・II A 期に対して手術療法と根治的放射線治療を比較するRCTがイタリアより報告された²⁾が、手術療法(±放射線治療)と根治的放射線治療で5年無病生存率(ともに74%)、5年生存率(ともに83%)に有意差は認められなかった。腫瘍径によるサブグループ解析では、5年生存率・無病生存率は腫瘍径4cmをこえると手術・放射線いずれの主治療でも予後不良であることが示された。同様の結果は多くの後方視的解析でも示されており、腫瘍径4cmをこえる場合(I B 2・II A 2期)には、主治療に加えた何らかの補助療法を検討する必要がある。NCCNガイドライン2016年版では、I B 2・II A 2期に対する治療法として、CCRT、広汎子宮全摘出術(±術後照射、術後CCRT)、CCRT後の補助化学療法が提示されている³⁾。

本邦では手術療法として根治性に優れると考えられる岡林術式による広汎子宮全摘出術が広く行われてきた。手術療法の利点としては、病理組織学的所見に基づいた再発リスクの評価が可能であり、その後の治療において症例ごとの個別化が可能であること、卵巣移動術などにより卵巣温存が可能であることが挙げられる。一方、岡林術式による広汎子宮全摘出術では、しばしば骨盤内の自律神経損傷のため、排尿、排便、性功能などが障害され、術後のQOLが低下するという問題がある。近年、I B 2・II A 2期においても骨盤神経温存術式の有効性が報告されている^{4,5)}が、施行においては根治性が保たれることが前提である。I B 2・II A 2期に広汎子宮全摘出術を行った場合、術後に補助療法が必要となる可能性が高

い。術後 CCRT と術後放射線治療単独を比較する RCT にて、術後 CCRT 群の予後が有意に良好であることが示された⁶⁾。しかしながら、術後補助療法として CCRT を適用した場合には晩期有害事象の頻度が高まることが危惧される⁷⁾。

手術療法を主治療とした場合のオプションとして NAC があるが、Cochrane systematic review では手術単独と比較して無病生存率、全生存率ともに改善し、子宮傍(結合)組織浸潤やリンパ節転移を減少させると報告された⁸⁾。本邦からの第II相試験(JGOG1065 試験)の報告では奏効率は76%、平均1.42サイクルで縮小効果が得られ、有害事象は許容範囲内であった⁹⁾。一方、BOMP療法(プレオマイシン+ビンクリスチン+マイトマイシンC+シスプラチン)を用いたNACでは有用性は認められなかった(JCOG0102 試験:NCT00190528)¹⁰⁾(NACに関してはCQ09参照)。

放射線治療を主治療とした場合、CCRTが放射線治療単独と比較して有意に死亡のリスクを減じることが米国における複数のRCTで示された¹¹⁻¹⁵⁾。RTOG90-01試験ではCCRTによる予後改善効果はIII・IVA期と同様にIB2・IIA2期においても示され、後者でより上乗せ効果は高いとされた^{11,14)}。同様の所見はメタアナリシスでも示されており^{16,17)}、IB2・IIA2期においては放射線治療単独よりもCCRTが標準治療として推奨される。

CCRTの標準化学療法とされるシスプラチン40 mg/m², weekly, 5~6週投与が日本人女性に対しても安全に投与可能か否かが問題とされてきた。このため、III・IVA期を対象にしたCCRTの多施設共同第II相試験(JGOG1066 試験)が行われ、安全性が確認された¹⁸⁾。今後IB2・IIA2期に対するCCRTの有効性に関する本邦でのエビデンスの集積が期待される。CCRTにおける放射線治療方法は、臨床標的体積(clinical target volume:CTV)、線量、照射方法など、放射線治療単独の場合に準じる。

一方、CCRT後に全身化学療法を追加すると全生存率が改善することがメタアナリシスにて示唆され¹⁹⁾、CCRT単独とCCRT後に補助療法としてパクリタキセルとカルボプラチンを4サイクル追加する治療を比較するRCTが進行中である(OUTBACK試験:NCT01414608)。また、CCRT前にNACを行う治療法の第II相試験が行われ、良好な治療成績と安全性が示唆された²⁰⁾ことを踏まえて、CCRT単独とNAC-CCRTのRCTが現在進行中である(INTERLACE試験:NCT01566240)。

治療の選択にあたり、治療後のQOLの検討は重要である。IB・IIA期について、手術と根治的放射線治療が行われた後の晩期合併症とQOLに関する検討が行われている²¹⁾。手術群では尿路系、放射線治療群では腸管系の晩期合併症の頻度が有意に高いことが示されたが、両者に治療後のQOLの大きな差は認められず、性機能についても差はないとされた。治療後のQOLについては、年齢などの患者背景、術式、放射線治療方法(特に線量)が大きく影響すると考えられ、本邦におけるデータを収集しエビデンスを得る必要がある。

【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. 2014年度患者年報. 日産婦誌 2016; 68: 1117-

235 (レベルⅣ) 【委】

- 2) Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage I b–II a cervical cancer. *Lancet* 1997 ; 350 : 535–40 (レベルⅡ) 【旧】
- 3) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf (ガイドライン) 【委】
- 4) Long Y, Yao DS, Pan XW, Ou TY. Clinical efficacy and safety of nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer : a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014 ; 9 : e94116 (レベルⅡ) 【検】
- 5) Roh JW, Lee DO, Suh DH, Lim MC, Seo SS, Chung J, et al. Efficacy and oncologic safety of nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer : a randomized controlled trial. *J Gynecol Oncol* 2015 ; 26 : 90–9 (レベルⅡ) 【検】
- 6) Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 1606–13 (レベルⅡ) 【旧】
- 7) Takekuma M, Kasamatsu Y, Kado N, Kuji S, Tanaka A, Takahashi N, et al. Reconsideration of postoperative concurrent chemoradiotherapy with fluorouracil and cisplatin for uterine cervical cancer. *J Obstet Gynecol Res* 2015 ; 41 : 1638–43 (レベルⅢ) 【委】
- 8) Ryzdzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; (12) : CD007406 (レベルⅠ) 【検】
- 9) Yamaguchi S, Nishimura R, Yaegashi N, Kiguchi K, Sugiyama T, Kita T, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy with irinotecan hydrochloride and nedaplatin followed by radical hysterectomy for bulky stage I b2 to II b, cervical squamous cell carcinoma : Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG 1065). *Oncol Rep* 2012 ; 28 : 487–93 (レベルⅢ) 【委】
- 10) Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, Saito T, Kuzuya K, Nakanishi T, et al ; Japan Clinical Oncology Group. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages I B 2, II A 2, and II B cervical cancer : a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *Br J Cancer* 2013 ; 108 : 1957–63 (レベルⅡ) 【検】
- 11) Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1137–43 (レベルⅡ) 【旧】
- 12) Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1144–53 (レベルⅡ) 【旧】
- 13) Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage II B–IV A carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes : a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1339–48 (レベルⅡ) 【旧】
- 14) Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer : an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90–01. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 872–80 (レベルⅡ) 【旧】
- 15) Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, Clarke-Pearson DL, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer : a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2804–10 (レベルⅡ) 【旧】
- 16) Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix : a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001 ; 358 : 781–6 (レベルⅠ) 【旧】
- 17) Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer : a systematic review and meta-analysis of individual

- patient data from 18 randomized trials. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 5802-12(レベルⅠ)【旧】
- 18) Toita T, Kitagawa R, Hamano T, Umayahara K, Hirashima Y, Aoki Y, et al. Feasibility and acute toxicity of Concurrent Chemoradiotherapy(CCRT)with high-dose rate intracavitary brachytherapy (HDR-ICBT)and 40 mg/m² weekly cisplatin for Japanese patients with cervical cancer : results of a Multi-Institutional Phase 2 Study(JGOG1066). Int J Gynecol Cancer 2012 ; 22 : 1420-6(レベルⅡ)【委】
- 19) Gallotta V, Ferrandina G, Chiantera V, Fagotti A, Fanfani F, Ercoli A, et al. Laparoscopic Radical Hysterectomy After Concomitant Chemoradiation in Locally Advanced Cervical Cancer : A Prospective Phase II Study. J Minim Invasive Gynecol 2015 ; 22 : 877-83(レベルⅢ)【検】
- 20) McCormack M, Kadalayil L, Hackshaw A, Hall-Craggs MA, Symonds RP, Warwick V, et al. A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer. Br J Cancer 2013 ; 108 : 2464-9(レベルⅢ)【検】
- 21) Hsu WC, Chung NN, Chen YC, Ting LL, Wang PM, Hsieh PC, et al. Comparison of surgery or radiotherapy on complications and quality of life in patients with the stage I B and II A uterine cervical cancer. Gynecol Oncol 2009 ; 115 : 41-5(レベルⅢ)【旧】

CQ 08

II B 期扁平上皮癌に対して推奨される治療は？

推奨

広汎子宮全摘出術(+補助療法)あるいは同時化学放射線療法(CCRT)が推奨される(グレードB)。

目的

II B 期扁平上皮癌に対する適切な治療法とその選択を検討する。

解説

子宮頸癌 II B 期に対する主治療は本邦と欧米では大きく異なっている。欧米では II B 期に対しては CCRT が主治療として選択されることが多いのに対して、本邦では広汎子宮全摘出術を含む手術療法が主治療としてより多く選択されてきた。その理由として、本邦においては、より根治性の高いとされる岡林術式が広汎子宮全摘出術の標準術式として行われてきたという歴史がある。2014 年の日産婦人科腫瘍委員会の報告では、II B 期で手術を主治療とした症例は 44% であり¹⁾、2004 年の 60% に比べて減少傾向にあるが、依然、手術療法は主治療として多く行われている²⁾。一方で、放射線治療が主治療として選択された症例は 2004 年が 18% であったのに対し、2014 年には 39% と増加している。

手術療法と CCRT の治療成績について直接比較をした臨床試験はこれまで行われておらず、治療成績の点からは治療選択の根拠は十分ではない。海外の放射線を主治療とした報告での 5 年生存率 66%³⁾ と比較して、手術を主治療とする症例が多い本邦での II B 期の 5 年生存率は 2009 年治療患者で 75% と良好な治療成績である⁴⁾。一方、本邦で行われた放射線治療の多施設共同観察研究でも、II B 期の 5 年生存率は 74% であり、限定された施設での報告ではあるが、良好な成績である⁵⁾。NCCN ガイドライン 2016 年版では、II B 期に対する主治療は CCRT のみが提示されている⁶⁾。しかし、Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program を用いた 2009 年の米国での子宮頸癌 10,933 例の治療解析では、II B 期症例の 20%、リンパ節転移陽性症例の 55% で手術が主治療として選択されており、米国でも症例によっては手術が主治療として選択されていることがわかる⁷⁾。

一般に、手術療法と放射線治療を比較した場合、手術療法のメリットは、病理組織学的所見に基づいた再発リスクの評価が可能であり、その後の治療において症例ごとの個別化が可能であること、卵巣移動術などで卵巣機能の温存が可能であることである。しかし II B 期の多くの症例では、手術を行っても術後補助療法が必要となる。実際、本邦でも 2014 年に手術を主治療とした症例のうち手術療法のみで治療を終了した症例は 50 例(9.0%)と少数で

あった。放射線治療のメリットは、侵襲が少なく高齢者や合併症をもつ症例においても比較的安全に施行し得ること、広汎な切除による排尿障害を避け得ること、広汎子宮全摘出術後に骨盤照射を行わざるを得ない場合と比較して、下肢浮腫などQOLに影響する合併症が少なく済むことである。現時点では、手術療法あるいは放射線治療のいずれを選択するかは、年齢、performance status(PS)、合併症の有無などをもとに、術後補助療法の必要性和影響も考慮しつつ決定されるべきであるが、症例ごとの治療選択についてのエビデンスは非常に少ないのが現状である。

手術を中心とした治療では岡林式の広汎子宮全摘出術が奨められる。また、II B期では骨盤リンパ節転移が35~45%と高頻度に認められるため、内腸骨血管周囲のリンパ節を含めた靱帯リンパ節の十分な郭清が必要と考えられ⁸⁾、手術手技に十分習熟した婦人科腫瘍専門医によって施行されるべきである。またII B期症例でも子宮傍(結合)組織浸潤の疑われない側や、術中所見から判断して浸潤の可能性が少ない症例には骨盤神経温存術式も考慮されるが、術後病理組織診断で約半数に子宮傍(結合)組織浸潤が認められることから^{8,9)}、十分な根治性が保てるか慎重な判断が必要である^{10,11)}。手術を主治療とした場合、治療オプションとしてNACが考えられる。Cochrane systematic reviewでは、NACは手術単独と比較して無病生存率・全生存率ともに改善すると報告され¹²⁾、本邦での第II相試験(JGOG1065試験)でも良好な奏効率が報告された¹³⁾。一方、別のRCTでは、NACと非施行例で5年生存率に有意差を認めておらず¹⁴⁾、II B期に対するNACの有用性に関しては今後さらなる検討が必要である(NACに関しては**CQ09**参照)。

放射線治療を主治療とした場合に、Cochraneメタアナリシスからは放射線治療単独と比較してCCRTの全生存率が良好と報告され、III・IV期と比較してI・II期での予後改善効果が大きいことが示された。これを踏まえてNCCNガイドライン2016年版ではCCRTが推奨治療とされている¹⁵⁾。CCRT後の広汎子宮全摘出術についてはRCTがあるが生存への寄与は明らかではない¹⁶⁾。一方、メタアナリシスではCCRTに全身化学療法を追加すると全生存率が改善することが示唆され¹⁷⁾、CCRT単独に対しCCRT後にパクリタキセルとカルボプラチンを4サイクル追加することによる予後改善効果を検討するRCTが現在進行中である(OUTBACK試験:NCT01414608)。また、CCRT前にNACを行う治療法の第II相試験が行われ、良好な治療成績と安全性が示唆された¹⁸⁾。これを踏まえてCCRT単独とNAC-CCRTのRCTが現在進行中である(INTERLACE試験:NCT01566240)。

以上のように、II B期扁平上皮癌に対する治療としては、手術を主治療とする方法ではNACの意義、放射線治療を主治療とする方法ではCCRTを中心に化学療法や手術の追加の意義を検討する方向で臨床試験が行われているのが現状である。さらにIB2~II B期に対してNACとCCRT+手術療法のRCTが行われている(EORTC55994試験:NCT00193739)。

【参考文献】

- 1) 片瀬秀隆. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 2014年度患者年報. 日産婦誌 2016; 68: 1117-

- 60(レベルⅣ)【委】
- 2) 稲葉憲之. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 2004年度子宮頸癌患者年報. 日産婦誌 2006 ; 58 : 1641-68(レベルⅣ)【委】
 - 3) Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. Int J Gynecol Obstet 2006 ; 95 Suppl 1 : S43-103(レベルⅢ)【委】
 - 4) 片淵秀隆. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 第57回治療年報. 日産婦誌 2016 ; 68 : 1161-80(レベルⅣ)【委】
 - 5) Ariga T, Toita T, Kato S, Kazumoto T, Kubozono M, Tokumaru S, et al. Treatment outcomes of patients with FIGO Stage I/II uterine cervical cancer treated with definitive radiotherapy : a multi-institutional retrospective research study. J Radiat Res 2015 ; 56 : 841-8(レベルⅢ)【委】
 - 6) Cervical Cancer Guideline(version 1.2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf(ガイドライン)【委】
 - 7) Carlson JA, Rusthoven C, DeWitt PE, Davidson SA, Schefter TE, Fisher CM. Are we appropriately selecting therapy for patients with cervical cancer? Longitudinal patterns-of-care analysis for stage I B- II B cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014 ; 90 : 786-93(レベルⅣ)【検】
 - 8) Suprasert P, Srisomboon J, Kasamatsu T. Radical hysterectomy for stage II B cervical cancer : a review. Int J Gynecol Cancer 2005 ; 15 : 995-1001(レベルⅢ)【旧】
 - 9) Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, Kaku T, Saito T, To N, et al. Histopathologic prognostic factors in stage II b cervical carcinoma treated with radical hysterectomy and pelvic-node dissection- an analysis with mathematical statistics. Int J Gynecol Cancer 1993 ; 3 : 219-25(レベルⅢ)【旧】
 - 10) Papp Z, Csapó Z, Hupuczi P, Mayer A. Nerve-sparing radical hysterectomy for stage I A 2- II B cervical cancer : 5-year survival of 501 consecutive cases. Eur J Gynecol Oncol 2006 ; 27 : 553-60(レベルⅢ)【旧】
 - 11) Ditto A, Martinelli F, Mattana F, Reato C, Solima E, Carcangiu M, et al. Class III nerve-sparing radical hysterectomy versus standard class III radical hysterectomy : an observational study. Ann Surg Oncol 2011 ; 18 : 3469-78(レベルⅢ)【委】
 - 12) Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012 ; (12) : CD007406(レベルⅠ)【委】
 - 13) Yamaguchi S, Nishimura R, Yaegashi N, Kiguchi K, Sugiyama T, Kita T, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy with irinotecan hydrochloride and nedaplatin followed by radical hysterectomy for bulky stage I b2 to II b, cervical squamous cell carcinoma : Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG 1065). Oncol Rep 2012 ; 28 : 487-93(レベルⅢ)【検】
 - 14) Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, Saito T, Kuzuya K, Nakanishi T, et al. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages I B 2, II A 2, and II B cervical cancer : a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). Br J Cancer 2013 ; 108 : 1957-63(レベルⅡ)【検】
 - 15) Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration : Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer : individual patient data meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2010 ; (1) : CD008285(レベルⅠ)【委】
 - 16) Cetina L, González-Enciso A, Cantú D, Coronel J, Pérez-Montiel D, Hinojosa J, et al. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation with gemcitabine plus cisplatin : a randomized, phase III study in I B 2- II B cervical cancer patients. Ann Oncol 2013 ; 24 : 2043-7(レベルⅡ)【委】
 - 17) Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer : a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 5802-12(レベルⅠ)【委】
 - 18) McCormack M, Kadalayil L, Hackshaw A, Hall-Craggs MA, Symonds RP, Warwick V, et al. A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer. Br J Cancer 2013 ; 108 : 2464-9(レベルⅢ)【検】

CQ 09

I B・II期扁平上皮癌に対して術前化学療法(NAC)は推奨されるか？

推奨

腫瘍の拡がりや大きさによっては術前化学療法(NAC)を組み合わせた治療が考慮される(グレードC1)。

明日への提言

近年、術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy; NAC)の再評価が進みつつあり、一部のメタアナリシス等ではQOLの改善を含めたNACの有用性が示唆されているが、CCRTなど標準治療に対して予後改善効果を示すエビデンスは得られていない。NAC奏効例では予後良好であるという報告が多く、NACにおける薬剤選択、投与方法の最適化とともに症例の選別など、より個別化した適応での予後改善を目指す臨床試験が望まれる。

目的

I・II期扁平上皮癌の中でも特に予後の不良なIB2期からIIB期において、術前化学療法(NAC)を行うことが予後改善に貢献するか否かを検討する。

解説

NACの目的は、腫瘍のサイズを縮小することにより、手術の根治性や安全性を向上させ、予後改善効果を得ることである。主治療である手術、放射線治療の前に化学療法を行うことは次の点で有利であると考えられる。①手術や放射線治療による腫瘍への血流障害が生じていない、②放射線治療による骨髄障害を受けておらず、造血機能が良好な状態にある。

NACに伴う不利益としては次の点が考えられる。①NACが奏効しなかった場合には主治療開始前に腫瘍の進展を来す危険性がある、②手術療法の施行が困難となった場合には放射線治療が選択される場合が多いが、放射線治療の前に行われた化学療法が局所制御や生存に関して不利に働く危険性がある(CQ21参照)、③化学療法による貧血のため自己血貯血ができなくなり、術中・術後に輸血が必要となる危険性が高まる。

NACと手術を含めた集学的治療が予後を改善するか否かに関しては、試験によってシスプラチン総投与量(150~300 mg/m²)や生存率(41~66%)が異なることもあり、見解の一致を見ていない。NACの優位性を示す研究の一つに、4群(NAC+手術+放射線治療、手術+放射線治療、放射線治療単独、NAC+放射線治療)の比較試験がある¹⁾。NAC+手術+放射線治療群(7年生存率:65%)では、手術+放射線治療群(7年生存率:41%)および放射線治療単独群(7年生存率:48%)に比べて有意な生存率の改善が認められた。また、NAC+手術(+放射線治療)と手術(+放射線治療)のRCTでは、NACによりIB2期の5年生存率と

OSの有意な改善が認められた²⁾。放射線治療との比較でも同様に、NAC+手術療法に有意な予後改善効果があることが報告されている^{3,4)}。しかし、NAC+手術と手術を比較した別のRCT⁵⁾では7年生存率(70% vs. 66%)や再発率(32% vs. 37%)に有意な差は認められず、他にもNAC+手術と手術の間に再発率や生存率に差がなくNACの上積み効果はないとするRCT⁶⁾もある。NACに関する2つのメタアナリシスでは、NACを含めた集学的治療を行うことで子宮傍(結合)組織浸潤やリンパ節転移が減り、手術療法や放射線治療単独と比較して無病生存率・全生存率の改善が期待できるとの結論^{7,8)}に至っている。一方、I B2~II期に対する標準治療の一つであるCCRTとの比較では、同等の生存率だったとする後方視的報告^{9,10)}があるのみで、まだ結論は得られていない。現在Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG)において、II B期もしくは腫瘍径が4 cmをこえるI B2期・II A2期に対して、NAC+手術療法とCCRTとを比較するRCT(EORTC55994 試験:NCT00193739)が行われており、最終解析結果が待たれる。

本邦の多施設臨床試験としては2つの研究結果が示されている。BOMP療法(プレオマイシン+ビンクリスチン+マイトマイシンC+シスプラチン)4サイクルによるNAC+広汎子宮全摘出術±放射線治療 vs. 標準治療(広汎子宮全摘出術+放射線治療)のRCT(JCOG0102 試験)ではBOMP療法の奏効率が66%と低く、両群の5年生存率に有意差は認められなかった¹¹⁾。一方、NACにイリノテカンとネダプラチンを用いた第II相試験(JGOG1065 試験)での奏効率は76%であり、平均1.42サイクルで縮小効果が得られ、有害事象は許容範囲内であった¹²⁾。いずれの試験もNACがI・II期の予後改善に貢献するという結論を導くには至らず、今後、さらなる検討が必要である。

子宮頸癌に対する妊孕性温存手術(広汎子宮頸部摘出術)や鏡視下手術が広まりつつあり、海外ではこれらとNACを組み合わせる試験的な試みがある(CQ10, CQ11 参照)。腫瘍径が大きい場合でもNAC後に広汎子宮頸部摘出術を行うことで再発は少なく20~29%で生児を得たとの報告^{13,14)}や、NAC後に腹腔鏡下手術を行った場合、十分な切除マージンが確保され、合併症が少なく早期退院も可能であったとの報告¹⁵⁾など、エビデンスが蓄積されつつある。

腺扁平上皮癌を含む腺癌に対するNACについては、試験の数は少ないものの、扁平上皮癌と比較して短期的な奏効率に遜色はないことがメタアナリシスで示されている¹⁶⁾。本邦の単施設からの報告では、腺癌に対するパクリタキセルないしドセタキセル+カルボプラチンの奏効率は78%であった¹⁷⁾。

NACの投与経路として経静脈投与(NAC-IV)の他に経子宮動脈投与(NAC-IA)がある。手術、手術+腔内照射15 Gy、NAC-IV+手術、NAC-IA+手術の4群RCT¹⁸⁾における3年生存率には差がなく(73% vs. 68% vs. 83% vs. 80%)、NAC-IAを選択する意義は乏しい。

【参考文献】

- 1) Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, Ferreira M, Soderini A, Bermudez A, et al. Long-term follow-up of the

- first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage I b squamous carcinoma of the cervix : the final results. *Gynecol Oncol* 1997 ; 67 : 61-9(レベルⅡ)【旧】
- 2) Cai HB, Chen HZ, Yin HH. Randomized study of preoperative chemotherapy versus primary surgery for stage I B cervical cancer. *J Obstet Gynecol Res* 2006 ; 32 : 315-23(レベルⅡ)【旧】
 - 3) Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer : a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003 ; 39 : 2470-86(レベルⅠ)【旧】
 - 4) Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, Amoroso M, Smaniotto D, Giannarelli D, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer : results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 179-88(レベルⅡ)【旧】
 - 5) Mossa B, Mossa S, Corosu L, Marziani R. Follow-up in a long-term randomized trial with neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical carcinoma. *Eur J Gynecol Oncol* 2010 ; 31 : 497-503(レベルⅡ)【検】
 - 6) Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT, Spirtos NM, Mannel RS, Hannigan E, et al. Treatment of (“bulky”) stage I B cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy : a phaseⅢ trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2007 ; 106 : 362-9(レベルⅡ)【旧】
 - 7) Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; (12) : CD007406(レベルⅠ)【委】
 - 8) Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Powell M, Oram D. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; (4) : CD010260(レベルⅠ)【委】
 - 9) Duenas-Gonzales A, Lopez-Graniel C, Gonzalez-Enciso A, Mohar A, Rivera L, Mota A, et al. Concomitant chemoradiation versus neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma : results from two consecutive phase II studies. *Ann Oncol* 2002 ; 13 : 1212-9(レベルⅢ)【旧】
 - 10) Ryu HS, Kang SB, Kim KT, Chang KH, Kim JW, Kim JH. Efficacy of different types of treatment in FIGO stage IB2 cervical cancer in Korea : results of a multicenter retrospective Korean study(KGOG-1005). *Int J Gynecol Oncol* 2007 ; 17 : 132-6(レベルⅢ)【旧】
 - 11) Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, Saito T, Kuzuya K, Nakanishi T, et al. PhaseⅢ randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages I B 2, II A 2, and II B cervical cancer : a Japan Clinical Oncology Group trial(JCOG 0102). *Br J Cancer* 2013 ; 108 : 1957-63(レベルⅡ)【検】
 - 12) Yamaguchi S, Nishimura R, Yaegashi N, Kiguchi K, Sugiyama T, Kita T, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy with irinotecan hydrochloride and nedaplatin followed by radical hysterectomy for bulky stage I b2 to II b, cervical squamous cell carcinoma : Japanese Gynecologic Oncology Group study(JGOG 1065). *Oncol Rep* 2012 ; 28 : 487-93(レベルⅢ)【委】
 - 13) Robova H, Halaska MJ, Pluta M, Skapa P, Matecha J, Lisy J, et al. Oncological and pregnancy outcomes after high-dose density neoadjuvant chemotherapy and fertility-sparing surgery in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014 ; 135 : 213-6(レベルⅢ)【委】
 - 14) Lanowska M, Mangler M, Speiser D, Bockholdt C, Schneider A, Köhler C, et al. Radical vaginal trachelectomy after laparoscopic staging and neoadjuvant chemotherapy in women with early-stage cervical cancer over 2 cm : oncologic, fertility, and neonatal outcome in a series of 20 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2014 ; 24 : 586-93(レベルⅢ)【委】
 - 15) Ghezzi F, Cromi A, Ditto A, Vizza E, Malzoni M, Raspagliesi F, et al. Laparoscopic versus open radical hysterectomy for stage I B 2- II B cervical cancer in the setting of neoadjuvant chemotherapy : a multi-institutional cohort study. *Ann Surg Oncol* 2013 ; 20 : 2007-15(レベルⅢ)【委】
 - 16) He L, Wu L, Su G, Wei W, Liang L, Han L, et al. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in different histological types of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014 ; 134 : 419-25(レベルⅠ)【委】
 - 17) Shoji T, Takatori E, Saito T, Omi H, Kagabu M, Miura F, et al. Neoadjuvant chemotherapy using

- platinum- and taxane-based regimens for bulky stage I b2 to II b non-squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013 ; 71 : 657-62 (レベルⅢ) 【検】
- 18) Wen H, Wu X, Li Z, Wang H, Zang R, Sun M, et al. A prospective randomized controlled study on multiple neoadjuvant treatments for patients with stage I B2 to II A cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 ; 22 : 296-302 (レベルⅡ) 【検】

CQ 10

I B・II期に対して腹腔鏡下手術，ロボット支援下手術は推奨されるか？

推奨

腫瘍径の小さなI B・II期を対象とした腹腔鏡下手術，ロボット支援下手術は，手術手技に十分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（グレードC1）。

明日への提言

海外では子宮頸癌に対する鏡視下手術（腹腔鏡下手術およびロボット支援下手術）が急速に普及しているが，本邦での普及は遅れている。本邦においても患者が海外と同様の医療を受けることができるようにするためには，従来の標準治療に劣らない安全性と治療強度・予後を担保しつつ鏡視下手術の普及を図るための制度・教育法の確立が必要である。また，安全性や有効性に関する本邦からのデータを集積し，検証していくことも重要である。近い将来に本邦でも実地医療での実践が行われることが望ましい。

目的

腫瘍径の小さなI B・II期を対象とした根治術において腹腔鏡下手術，ロボット支援下手術が推奨されるか否かを検討する。

解説

初期子宮頸癌に対する広汎子宮全摘出術については，2014年と2016年に腹腔鏡下手術とロボット支援下手術が相次いで先進医療として一部の国内施設で運用することが認可された。鏡視下手術（腹腔鏡下手術およびロボット支援下手術）が標準術式となり得るかは，従来の標準治療に劣らない治療強度と安全性が担保された上で運用されるかどうかにある。

I B・II期に対する標準術式である広汎子宮全摘出術について，腹腔鏡下手術と開腹手術のアウトカムを比較したRCTやメタアナリシス¹⁻³⁾に共通する腹腔鏡下手術の利点は次のようにまとめられる。①出血量が減少し輸血量が減少する，②周術期の痛みが少なく術後早期の退院が可能となる，③周術期合併症が少ない，④術後の導尿期間が短く社会復帰が早い。その一方で，腹腔鏡下手術の問題点として，①手術時間が長い，②切除マージン〔腔の長さ，基靭帯や子宮傍（結合）組織の長さ〕が短く治療強度が劣るかもしれないことが指摘され，手技の習熟に時間と経験が必要であることも短所である^{1,3)}。しかし，腹腔鏡下手術と開腹手術の間で治療成績について検討した試験の結果を総合すると，切除リンパ節個数，OS，DFS，再発率に明確な差はない³⁾。以上の結果を受け，本邦でも2014年より術前評価で腫

瘍の浸潤が子宮頸部にとどまる子宮頸癌 I A 2, I B 1, II A 1 期を対象に腹腔鏡下手術が先進医療として行われている。

一方、近年、海外ではロボット支援下手術の普及も著しい。広汎子宮全摘出術における腹腔鏡下手術とロボット支援下手術を比較した直近のメタアナリシスでは、切除リンパ節個数や再発率、術後追加治療の施行率などの成績に差はなく、どちらを選択するかは術者の慣れや患者の意向で選べばよいとされる⁴⁾。ロボット支援下手術は指先での鉗子操作、手ぶれ防止、3D術野などの機能を有するため細かな操作に長けて学習が早く、腹腔鏡下手術と比較して輸血率や開腹移行率が低く退院までの日数が短いという利点があるが³⁾、現時点では費用が高いという欠点があり、術者の技術習熟度や施設に合わせていずれかを選択するのが現実的である。先進医療ではII B期までロボット支援下手術を行うことが認められているが、腹腔鏡下手術とロボット支援下手術を比較したレビュー⁵⁾やメタアナリシス⁴⁾は主としてII A期までを対象としており、II B期に対するロボット支援下手術の妥当性がまだ十分に検証されていないことに留意する必要がある。少なくとも開腹術と同等の治療強度を有する岡林式広汎子宮全摘出術を施行することが必須である。

腹腔鏡下広汎子宮全摘出術においても開腹手術で検討した諸項目(CQ06~CQ09, CQ12)が当てはまる。①神経温存術式により根治性を損なうことなく排尿機能や性功能が保たれる⁶⁻⁸⁾。②術前化学療法(NAC)後の広汎子宮全摘出術でも出血・輸血の少なさや早期退院などの腹腔鏡下手術の優位性が示される⁹⁾。③腹腔鏡下手術やロボット支援下手術でも画像検査と組み合わせることで術中にセンチネルリンパ節(sentinel lymph node; SLN)を両側とも同定し得る^{10,11)}。さらに、BMIが30 kg/m²をこえる肥満患者の場合、腹腔鏡下手術では周術期合併症・根治性ともに一般の患者と同等とされている¹²⁾。

以上より、I B・II期に対する広汎子宮全摘出術において鏡視下手術の利点は多く、海外の一部では標準治療として確立されつつある。NCCNガイドライン2016年版でも適切な訓練を受けた経験豊富な術者が施行すれば有益であることが認められ、広汎子宮全摘出術は開腹手術または腹腔鏡下・ロボット支援下手術のいずれかで施行することができるとされている¹³⁾。治療予後については、開腹手術と腹腔鏡下・ロボット支援下手術の間でDFSを比較する大規模RCT(LACC試験:NCT00614211)が行われており、結果の開示が待たれている。一方、本邦では、まだ確立された標準治療とは言い難く、その施行においては、手術手技に十分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べきである。施設ごとに手術適応を判断し最適な術式を選択すべきであり、開腹術と同様の治療成績が担保されることが何よりも重要である。

I B 2期以上の子宮頸癌で主治療にCCRTを用いる場合、治療前のステージングに鏡視下手術を使用する方法がある。初回治療時に放射線照射部位を骨盤部にとどめるか傍大動脈領域まで拡げるかを決定する際に、CTやFDG-PET/CTなどによる傍大動脈リンパ節転移の判定では疑陽性が問題となる¹⁴⁾。そこで欧米ではCCRT前にPET/CT陰性のものに腹腔鏡下傍大動脈リンパ節生検を施行して転移の有無を確認した上で照射野を設定することが広ま

りつつあり¹⁵⁾、NCCNガイドライン2016年版ではI B2期以上で、腹腔鏡下傍大動脈リンパ節生検によるステージングを組み合わせたCCRTを許容している¹³⁾。また、CCRTを行うにあたって傍大動脈リンパ節転移をPET/CTのみで評価するか、腹腔鏡下生検も行って評価するか、現在、RCT(LiLACS¹⁶⁾)が行われている。本邦の現状を鑑みると、適応と要件を十分に審議することができる施設において、手術手技に十分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、主治療前に癌の拡がりを把握する目的で腹腔鏡下傍大動脈リンパ節サンプリングを行うことは考慮されてもよいと考えられる。

【参考文献】

- 1) Naik R, Jackson KS, Lopes A, Cross P, Henry JA. Laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy versus radical abdominal hysterectomy—a randomised phase II trial : perioperative outcomes and surgicopathological measurements. BJOG 2010 ; 117 : 746-51 (レベルⅡ) 【検】
- 2) Campos LS, Limberger LF, Stein AT, Kalil AN. Postoperative pain and perioperative outcomes after laparoscopic radical hysterectomy and abdominal radical hysterectomy in patients with early cervical cancer : a randomised controlled trial. Trials 2013 ; 14 : 293 (レベルⅡ) 【検】
- 3) Salicru S, Gil-Moreno A, Montero A, Roure M, Pérez-Benavente A, Xercavins J. Laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy in early invasive cervical cancer. J Minim Invasive Gynecol 2011 ; 18 : 555-68 (レベルⅠ) 【検】
- 4) Shazly SA, Murad MH, Dowdy SC, Gostout BS, Famuyide AO. Robotic radical hysterectomy in early stage cervical cancer : a systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol 2015 ; 138 : 457-71 (レベルⅠ) 【委】
- 5) Kruijdenberg CB, van den Einden LC, Hendriks JC, Zusterzeel PL, Bekkers RL. Robot-assisted versus total laparoscopic radical hysterectomy in early cervical cancer, a review. Gynecol Oncol 2011 ; 120 : 334-9 (レベルⅠ) 【検】
- 6) Chen L, Zhang WN, Zhang SM, Yang ZH, Zhang P. Effect of laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy on bladder function, intestinal function recovery and quality of sexual life in patients with cervical carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev 2014 ; 15 : 10971-5 (レベルⅡ) 【検】
- 7) Long Y, Yao DS, Pan XW, Ou TY. Clinical efficacy and safety of nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer : a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014 ; 9 : e94116 (レベルⅠ) 【検】
- 8) Ghezzi F, Cromi A, Uccella S, Bogani G, Sturla D, Serati M, et al. Nerve-sparing minilaparoscopic versus conventional laparoscopic radical hysterectomy plus systematic pelvic lymphadenectomy in cervical cancer patients. Surg Innov 2013 ; 20 : 493-501 (レベルⅢ) 【検】
- 9) Ghezzi F, Cromi A, Ditto A, Vizza E, Malzoni M, Raspagliesi F, et al. Laparoscopic versus open radical hysterectomy for stage I B2- II B cervical cancer in the setting of neoadjuvant chemotherapy : a multi-institutional cohort study. Ann Surg Oncol 2013 ; 20 : 2007-15 (レベルⅢ) 【検】
- 10) Hoogendam JP, Hobbelenk MG, Veldhuis WB, Verheijen RH, van Diest PJ, Zweemer RP. Preoperative sentinel node mapping with (99m)Tc-nanocolloid SPECT-CT significantly reduces the intraoperative sentinel node retrieval time in robot assisted laparoscopic cervical cancer surgery. Gynecol Oncol 2013 ; 129 : 389-94 (レベルⅢ) 【検】
- 11) Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Daraï E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer : results of the SENTICOL study. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 1686-91 (レベルⅢ) 【検】
- 12) Moss EL, Balega J, Chan KK, Singh K. Surgical and oncological outcome of total laparoscopic radical hysterectomy in obese women with early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2012 ; 22 : 101-6 (レベルⅢ) 【検】

- 13) Cervical Cancer Guideline (Version 1, 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf(ガイドライン)【委】
- 14) Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. J Clin Oncol 2013 ; 31 : 3026-33(レベルⅢ)【委】
- 15) Kohler C, Mustea A, Marnitz S, Schneider A, Chiantera V, Ulrich U, et al. Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer : results of a prospective randomized trial. Am J Obstet Gynecol 2015 ; 213 : 503. e1-7(レベルⅡ)【検】
- 16) Frumovitz M, Querleu D, Gil-Moreno A, Morice P, Jhingran A, Munsell MF, et al. Lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer study(LiLACS) : PhaseⅢ clinical trial comparing surgical with radiologic staging in patients with stages I B 2-IVA cervical cancer. J Minim Invasive Gynecol 2014 ; 21 : 3-8(レベルⅡ)【検】

CQ 11

子宮温存術式の適応は？

推奨

I A 2 期または腫瘍径が 2 cm 以下の I B 1 期症例に対しては，広汎子宮頸部摘出術(radical trachelectomy)が妊孕性温存治療の選択肢として考慮される(グレード C1)。

明日への提言

広汎子宮頸部摘出術の施行には，病理医，生殖医療・周産期管理・新生児管理を担当する医師の協力が不可欠であり，その適応運用について慎重な議論が必要である。また，安全性や有効性に関する本邦からのデータを集積し，検証していくことも重要である。

目的

広汎子宮頸部摘出術の適応や治療成績について検討する。

解説

妊孕性温存を希望する浸潤子宮頸癌症例に対する手術方法として広汎子宮頸部摘出術(radical trachelectomy)が提唱され，その治療成績が1990年代以降報告されるようになった^{1,2)}。この術式は，病変が存在する子宮頸部・膣上部・子宮傍(結合)組織を広汎子宮全摘出術と同様の切除範囲で摘出し，あわせて骨盤リンパ節郭清も実施することで，根治性を保ちつつ子宮体部・卵巣・卵管を温存する術式である。大きく分けて膣式と腹式の2つの方法がある。膣式の場合は，広汎子宮頸部摘出術に先立ち，腹腔鏡下に骨盤リンパ節郭清を行う施設が多い。腹式では，より低侵襲な腹腔鏡下やロボット支援下の手術を行う報告も最近みられる³⁻⁶⁾。また腫瘍径の小さな症例では，腹式・膣式ともに子宮傍(結合)組織の切除範囲を縮小した，いわゆる準広汎の切除⁷⁾や単純子宮全摘出術と同様の切除の単純子宮頸部切除術の報告⁸⁻¹¹⁾もみられる。

広汎子宮頸部摘出術の適応に関しては様々な意見があるが，一般的なのは①妊孕性の温存を強く希望している，②I A 2・I B 1期，または③I A 1期で脈管侵襲あり，④腫瘍径が2 cm 以下，⑤明らかなリンパ節転移がない，⑥組織型が扁平上皮癌，腺癌，腺扁平上皮癌である，が挙げられる¹²⁻¹⁸⁾。腫瘍径に関しては報告により適格基準が様々であり，NCCNガイドライン2016年版においては腫瘍径2 cm 以下が最も妥当性が検証されているため推奨されている¹⁹⁾。

広汎子宮頸部摘出術が，従来の広汎子宮全摘出術と比較して同等の治療効果を有するかを証明した前方視的研究はない。後方視的解析では，腫瘍径が同等であれば広汎子宮頸部摘出

術と広汎子宮全摘出術では治療成績が変わらないとする報告が多い²⁰⁻²²⁾。再発率は腫瘍径など適応基準によって様々であるが、腔式手術で4.2%、腹式手術で3.8%と報告されている^{23, 30)}。腫瘍径2 cm以上の症例においては再発率・死亡率ともに高い報告²³⁻²⁷⁾が多くみられ、腫瘍径が大きな症例に腹式手術を適応としている報告³³⁾や術前化学療法後に行っている報告もある^{23, 28, 29)}。

複数の症例集積研究で腔式手術と腹式手術の治療成績が評価され、文献の系統的レビューも行われている³⁰⁻³²⁾。術後の妊娠率は腔式の方が腹式より高い報告が多い。合併症に関しては両者に有意差は認められなかったとする報告がある³³⁾。一般的に腹式手術の利点としては、腔式手術に比較して子宮傍(結合)組織を幅広く切除可能であることから、より腫瘍径が大きな症例にも適応できること、手術手技を習得しやすいこと、今後より低侵襲な腹腔鏡下やロボット支援下のアプローチに移行しやすいことが挙げられる。一方、腔式手術は、切除範囲が狭くなるものの、子宮の支持組織に対するダメージや術後の腹腔内癒着が少なく、腹式に比べ妊娠性温存には有利であると考えられている。

広汎子宮頸部摘出術を計画しても、手術時の切除断端陽性やリンパ節転移陽性などが理由で約10~20%が子宮全摘出術に変更になっている^{34, 35)}。また、術後に摘出標本の病理結果から再発高リスクの因子が認められ、術後にCCRTや化学療法を追加され妊娠性が温存できなかった症例もあることから、実際の妊娠性温存率は約70~90%と報告されている。術後合併症としては、頸管狭窄、排尿障害、尿路感染、リンパ嚢胞、外陰浮腫、外陰血腫、腹膜貯留嚢胞、骨盤内感染、子宮性無月経等が発生する。なかでも頸管狭窄の発生頻度は10~15%と高く^{17, 36)}、ときに子宮留血症や月経困難症を生じる場合がある。さらに、頸管狭窄や子宮頸管粘液の減少が不妊の原因となり、妊娠には体外受精などの生殖補助医療が必要となる場合も多い¹⁴⁾。術後に妊娠を試みた患者を全体とした場合の妊娠率は、約30~50%との報告が多い。

妊娠した場合も流産や早産のリスクは非常に高く、腔式広汎子宮頸部摘出術後の妊娠例106例を検討した報告¹⁷⁾では、1st trimesterでの流産の割合は20%、2nd trimesterは3%、3rd trimesterの分娩は73%(32週未満は4%、32週~37週未満は14%、37週以降は55%)であった。腹式広汎子宮頸部摘出術の系統的レビューに報告された分娩例65例の妊娠転帰は、1st trimesterの流産は9例(14%)、2nd trimesterは9例(14%)、3rd trimesterの分娩は47例(72%)と報告されている³⁰⁾。流産予防に関しては、子宮頸管の短縮による絨毛膜羊膜炎・前期破水が問題となるため、手術時に非吸収糸による頸管縫縮を行う、妊娠管理において、腔や子宮頸管の感染に対するスクリーニング、予防的抗菌薬投与、可能な限りの安静、子宮収縮抑制を推奨する報告があるが、一定の見解は得られていないのが現状である³⁷⁾。分娩においては帝王切開術が必要であり、緊急帝王切開術を行う場合も多く、分娩週数によっては低出生体重児に対応できる高度な新生児管理が必要になること、出生児に未熟性に伴う障害が発生する危険性があることまでを患者には説明するべきである。

本邦では、本術式は浸潤子宮頸癌に対する妊娠性温存治療の一つの選択肢として限られた

施設で行われているのが実情である^{3, 7, 12, 14, 18)}。癌に対する根治性や術後管理の問題、体外受精などの生殖補助医療の必要性、妊娠した場合の周産期管理、新生児管理など、まだコンセンサスが得られていない点も多く、手術の適応については慎重な判断が必要である。患者に対しても、上記を含めた十分なインフォームドコンセントを得る必要がある。実施にあたっては、婦人科腫瘍専門医、病理医、生殖医療・周産期管理・新生児管理を担当する医師とも協力体制が不可欠である。

【参考文献】

- 1) Smith JR, Boyle DC, Corless DJ, Ungar L, Lawson AD, Del Priore G, et al. Abdominal radical trachelectomy : a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. Br J Obstet Gynecol 1997 ; 104 : 1196-200(レベルⅢ) 【旧】
- 2) Roy M, Plante M. Pregnancies after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. Am J Obstet Gynecol 1998 ; 179 : 1491-6(レベルⅢ) 【旧】
- 3) Ebisawa K, Takano M, Fukuda M, Fujiwara K, Hada T, Ota Y, et al. Obstetric outcomes of patients undergoing total laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer. Gynecol Oncol 2013 ; 131 : 83-6(レベルⅢ) 【検】
- 4) Park JY, Joo WD, Chang SJ, Kim DY, Kim JH, Kim YM, et al. Long-term outcomes after fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy in young women with early-stage cervical cancer : an Asan Gynecologic Cancer Group (AGCG) study. J Surg Oncol 2014 ; 110 : 252-7(レベルⅢ) 【検】
- 5) Vieira MA, Rendón GJ, Munsell M, Echeverri L, Frumovitz M, Schmeler KM, et al. Radical trachelectomy in early-stage cervical cancer : A comparison of laparotomy and minimally invasive surgery. Gynecol Oncol 2015 ; 138 : 585-9(レベルⅢ) 【検】
- 6) Api M, Boza A, Ceyhan M. Robotic versus laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer : A case report and review of literature. J Minim Invasive Gynecol 2015 ; 23 : 677-83(レベルⅢ) 【検】
- 7) Muraji M, Sudo T, Nakagawa E, Ueno S, Wakahashi S, Kanayama S, et al. Type II versus type III fertility-sparing abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer : a comparison of feasibility of surgical outcomes. Int J Gynecol Cancer 2012 ; 22 : 479-83(レベルⅢ) 【検】
- 8) Rob L, Pluta M, Skapa P, Robova H. Advances in fertility-sparing surgery for cervical cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2010 ; 10 : 1101-14(レベルⅢ) 【検】
- 9) Fagotti A, Gagliardi ML, Moruzzi C, Carone V, Scambia G, Fanfani F. Excisional cone as fertility-sparing treatment in early-stage cervical cancer. Fertil Steril 2011 ; 95 : 1109-12(レベルⅢ) 【検】
- 10) Raju SK, Papadopoulos AJ, Montalto SA, Coutts M, Culora G, Kodampur M, et al. Fertility-sparing surgery for early cervical cancer-approach to less radical surgery. Int J Gynecol Cancer 2012 ; 22 : 311-7(レベルⅢ) 【検】
- 11) Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, Noel P, et al. Simple vaginal trachelectomy in early-stage low-risk cervical cancer : a pilot study of 16 cases and review of the literature. Int J Gynecol Cancer 2013 ; 23 : 916-22(レベルⅢ) 【検】
- 12) 田中綾一, 齊藤 豪, 鈴木孝浩, 岩崎雅宏, 梅村康太, 松浦基樹, 他. トラケクトミーの適応基準と疾病予後, 腔式広汎性子宮頸部摘出術. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 2011 ; 29 : 675-9(レベルⅢ) 【委】
- 13) Capilna ME, Ioanid N, Scripcariu V, Gavrilesco MM, Szabo B. Abdominal radical trachelectomy : a Romanian series. Int J Gynecol Cancer 2014 ; 24 : 615-9(レベルⅢ) 【検】
- 14) Kasuga Y, Nishio H, Miyakoshi K, Sato S, Sugiyama J, Matsumoto T, et al. Pregnancy Outcomes After Abdominal Radical Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer : A 13-Year Experience in a Single Tertiary-Care Center. Int J Gynecol Cancer 2016 ; 26 : 163-8(レベルⅢ) 【委】
- 15) Uzan C, Gouy S, Desroque D, Pomel C, Duvillard P, Balleyguier C, et al. Analysis of a continuous series of 34 young patients with early-stage cervical cancer selected for a vaginal radical trachelectomy :

- should “staging” conization be systematically performed before this procedure? *Int J Gynecol Cancer* 2013 ; 23 : 331-6 (レベルⅢ) 【検】
- 16) Li J, Li Z, Wang H, Zang R, Zhou Y, Ju X, et al. Radical abdominal trachelectomy for cervical malignancies : surgical, oncological and fertility outcomes in 62 patients. *Gynecol Oncol* 2011 ; 121 : 565-70 (レベルⅢ) 【検】
- 17) Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy : an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 2011 ; 121 : 290-7 (レベルⅢ) 【検】
- 18) Tokunaga H, Watanabe Y, Niikura H, Nagase S, Toyoshima M, Shiro R, et al. Outcomes of abdominal radical trachelectomy : results of a multicenter prospective cohort study in a Tohoku Gynecologic Cancer Unit. *Int J Clin Oncol* 2015 ; 20 : 776-80 (レベルⅢ) 【検】
- 19) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf (ガイドライン) 【委】
- 20) Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, Zivanovic O, Brown CL, Chi DS, et al. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage I B 1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008 ; 111 : 255-60 (レベルⅢ) 【旧】
- 21) Xu L, Sun FQ, Wang ZH. Radical trachelectomy versus radical hysterectomy for the treatment of early cervical cancer : a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011 ; 90 : 1200-9 (レベルⅢ) 【検】
- 22) van Gent MD, van den Haak LW, Gaarenstroom KN, Peters AA, van Poelgeest MI, Trimbos JB, et al. Nerve-sparing radical abdominal trachelectomy versus nerve-sparing radical hysterectomy in early-stage (FIGO I A 2- I B) cervical cancer : a comparative study on feasibility and outcome. *Int J Gynecol Cancer* 2014 ; 24 : 735-43 (レベルⅢ) 【検】
- 23) Pareja R, Rendon GJ, Vasquez M, Echeverri L, Sanz-Lomana CM, Ramirez PT. Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage I B 1 cervical cancer with tumors 2 cm or larger : A literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes. *Gynecol Oncol* 2015 ; 137 : 574-80 (レベルⅢ) 【検】
- 24) Li J, Wu X, Li X, Ju X. Abdominal radical trachelectomy : Is it safe for I B 1 cervical cancer with tumors ≥ 2 cm? *Gynecol Oncol* 2013 ; 131 : 87-92 (レベルⅢ) 【検】
- 25) Wethington SL, Sonoda Y, Park KJ, Alektiar KM, Tew WP, Chi DS, et al. Expanding the indications for radical trachelectomy : a report on 29 patients with stage I B 1 tumors measuring 2 to 4 centimeters. *Int J Gynecol Cancer* 2013 ; 23 : 1092-8 (レベルⅢ) 【検】
- 26) Cao DY, Yang JX, Wu XH, Chen YL, Li L, Liu KJ, et al. Comparisons of vaginal and abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer : preliminary results of a multi-center research in China. *Br J Cancer* 2013 ; 109 : 2778-82 (レベルⅢ) 【検】
- 27) Lintner B, Saso S, Tarnai L, Novak Z, Palfalvi L, Del Priore G, et al. Use of abdominal radical trachelectomy to treat cervical cancer greater than 2 cm in diameter. *Int J Gynecol Cancer* 2013 ; 23 : 1065-70 (レベルⅢ) 【検】
- 28) Robova H, Halaska MJ, Pluta M, Skapa P, Matecha J, Lisy J, et al. Oncological and pregnancy outcomes after high-dose density neoadjuvant chemotherapy and fertility-sparing surgery in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014 ; 135 : 213-6 (レベルⅢ) 【検】
- 29) Lanowska M, Mangler M, Speiser D, Bockholdt C, Schneider A, Kohler C, et al. Radical vaginal trachelectomy after laparoscopic staging and neoadjuvant chemotherapy in women with early-stage cervical cancer over 2 cm : oncologic, fertility, and neonatal outcome in a series of 20 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2014 ; 24 : 586-93 (レベルⅢ) 【検】
- 30) Pareja R, Rendon GJ, Sanz-Lomana CM, Monzon O, Ramirez PT. Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy -a systematic literature review. *Gynecol Oncol* 2013 ; 131 : 77-82 (レベルⅢ) 【検】
- 31) Gizzo S, Ancona E, Saccardi C, Patrelli TS, Berretta R, Anis O, et al. Radical trachelectomy : the first step of fertility preservation in young women with cervical cancer (Review). *Oncol Rep* 2013 ; 30 : 2545-54 (レベルⅢ) 【検】
- 32) Mangler M, Lanowska M, Kohler C, Vercellino F, Schneider A, Speiser D. Pattern of cancer recurrence in

- 320 patients after radical vaginal trachelectomy. Int J Gynecol Cancer 2014 ; 24 : 130-4(レベルⅢ)【検】
- 33) Einstein MH, Park KJ, Sonoda Y, Carter J, Chi DS, Barakat RR, et al. Radical vaginal versus abdominal trachelectomy for stage I B 1 cervical cancer : a comparison of surgical and pathologic outcomes. Gynecol Oncol 2009 ; 112 : 73-7(レベルⅢ)【旧】
- 34) Wethington SL, Cibula D, Duska LR, Garrett L, Kim CH, Chi DS, et al. An international series on abdominal radical trachelectomy : 101 patients and 28 pregnancies. Int J Gynecol Cancer 2012 ; 22 : 1251-7(レベルⅢ)【検】
- 35) Kim CH, Abu-Rustum NR, Chi DS, Gardner GJ, Leitao MM Jr, Carter J, et al. Reproductive outcomes of patients undergoing radical trachelectomy for early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol 2012 ; 125 : 585-8(レベルⅢ)【検】
- 36) Li X, Li J, Wu X. Incidence, risk factors and treatment of cervical stenosis after radical trachelectomy : A systematic review. Eur J Cancer 2015 ; 51 : 1751-9(レベルⅢ)【検】
- 37) Ishioka S, Endo T, Hayashi T, Baba T, Umemura K, Saito T. Pregnancy-related complications after vaginal radical trachelectomy for early-stage invasive uterine cervical cancer. Int J Clin Oncol 2007 ; 12 : 350-5(レベルⅢ)【旧】

CQ 12

センチネルリンパ節生検によるリンパ節郭清の省略は推奨されるか？

推奨

センチネルリンパ節生検は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われるべきであり、十分に精度と安全性が確認された施設においては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が考慮される(グレードC1)。

明日への提言

センチネルリンパ節生検による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が担保され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、安全性や有用性に関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ある。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

子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節の生検は、多施設前方視的検討¹⁾やメタアナリシス²⁻⁴⁾の結果から、病変が子宮頸部に限局した早期の子宮頸癌患者に対する系統的骨盤リンパ節郭清に代わる有用な方法となり得る可能性が示されてきている。国内からも複数の有用性を示唆する報告がなされている⁵⁻⁸⁾。

骨盤リンパ節郭清の省略を目的とするセンチネルリンパ節生検の対象としては、メタアナリシス²⁾では腫瘍径が2 cmをこえると検出率が低下することが指摘され、全進行期を対象として妥当性を検証した多施設前方視的検討の結果でも腫瘍径2 cm以下で、両側性にセンチネルリンパ節が同定された症例での有用性が指摘されている⁹⁾。

センチネルリンパ節の同定に使用するトレーサーは主として色素あるいは放射性同位元素(radioisotope; RI)で、両者の併用法による検出率が高いとされる^{2,4)}。

使用される色素としてはパテントブルー、イソスルファンブルーなど、RIでは^{99m}-テクネチウム製剤があり、国あるいは施設により厳密には一致していない。国内からの報告⁵⁻⁸⁾ではパテントブルーや^{99m}-テクネチウム-フチン酸が用いられている。用いる色素やテクネチウム製剤の種類による成績の差は認められない³⁾。インドシアニグリーンをを用いた蛍光法によるセンチネルリンパ節の検出¹⁰⁾は腹腔鏡下手術、ロボット支援下手術で適用しやす

く、被曝の問題もないため普及してきているが、色素、RIに比べて新しい方法で、今後さらなる検証が必要と考えられる。

術中迅速診断に関する問題点としてリンパ節転移検出率の低さが指摘されている^{11,12)}が、2 mm 程度の連続切片で迅速診断を行えば微小転移を含め80~90%が検出可能との報告¹³⁻¹⁵⁾もある。センチネルリンパ節に微小転移や孤立性腫瘍細胞が検出された症例に対しては系統的骨盤リンパ節郭清が有効とする多施設後方視的検討¹⁶⁾もあり、迅速診断での転移陽性例に対する術中の取り扱いに関しては、さらなる検討が必要である。

センチネルリンパ節生検による術中迅速診断で転移陰性であった症例に対して骨盤リンパ節郭清を省略する前方視的検討も行われている^{13,14)}。単施設でのものであるが、系統的リンパ節郭清に比してリンパ節転移の発見率が向上し、リンパ浮腫の発生が減少した一方で、再発率は増加しなかったと報告されている。

センチネルリンパ節生検の施行にあたっては、センチネルリンパ節を術中迅速診断で詳細に検索すること、センチネルリンパ節が検出されない側については系統的リンパ節郭清を施行すること、転移の疑わしいリンパ節はセンチネルリンパ節でなくても摘出すること、センチネルリンパ節として評価困難な基靭帯リンパ節は摘出することによって、あらゆるリンパ節転移は検出可能と報告されている^{17,18)}。

以上のように、センチネルリンパ節生検は症例を的確に選択すれば、センチネルリンパ節に対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、治療の個別化に有用で、系統的リンパ節郭清が省略できる可能性がある。しかしながら、標準治療とのRCTで検証された結果は存在せず、まずは臨床試験としてバックアップ郭清とともに行われた後に系統的郭清の省略に取り組む方が安全である。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下に取り組むべきである。

【参考文献】

- 1) Lécureu F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Darai E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer : results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1686-91 (レベルⅢ) 【検】
- 2) Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, Azad A, Yousefi Z, Zarifmahmoudi L, et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer : a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol* 2015 ; 41 : 1-20 (レベルⅢ) 【検】
- 3) Wang XJ, Fang F, Li YF. Sentinel-lymph-node procedures in early stage cervical cancer : a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol* 2015 ; 32 : 385 (レベルⅢ) 【検】
- 4) Wu Y, Li Z, Wu H, Yu J. Sentinel lymph node biopsy in cervical cancer : a meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2013 ; 1 : 1025-30 (レベルⅢ) 【検】
- 5) Niikura H, Okamura C, Akahira J, Takano T, Ito K, Okamura K, et al. Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination 99mTc phytate and patent blue. *Gynecol Oncol* 2004 ; 94 : 528-32 (レベルⅢ) 【委】
- 6) Yamashita T, Katayama H, Kato Y, Nishiwaki K, Hayashi H, Miyokawa N, et al. Management of pelvic lymph nodes by sentinel node navigation surgery in the treatment of invasive cervical cancer. *Int J*

- Gynecol Cancer 2009 ; 19 : 1113-8(レベルⅢ)【委】
- 7) Ogawa S, Kobayashi H, Amada S, Yahata H, Sonoda K, Abe K, et al. Sentinel node detection with (99m)Tc phytate alone is satisfactory for cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. Int J Clin Oncol 2010 ; 15 : 52-8(レベルⅢ)【委】
 - 8) Kato H, Todo Y, Minobe S, Suzuki Y, Nakatani M, Ohba Y, et al. Previous conization on patient eligibility of sentinel lymph node detection for early invasive cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2011 ; 21 : 1491-4(レベルⅢ)【委】
 - 9) Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, Dürst M, Schneider A ; AGO Study Group. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer : AGO Study Group. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 2943-51(レベルⅢ)【委】
 - 10) Jewell EL, Huang JJ, Abu-Rustum NR, Gardner GJ, Brown CL, Sonoda Y, et al. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. Gynecol Oncol 2014 ; 133 : 274-7(レベルⅢ)【委】
 - 11) Slama J, Dunder P, Dusek L, Cibula D. High false negative rate of frozen section examination of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. Gynecol Oncol 2013 ; 129 : 384-8(レベルⅢ)【委】
 - 12) Bats AS, Buénerd A, Querleu D, Leblanc E, Daraï E, Morice P, et al ; SENTICOL collaborative group. Diagnostic value of intraoperative examination of sentinel lymph node in early cervical cancer : a prospective, multicenter study. Gynecol Oncol 2011 ; 123 : 230-5(レベルⅢ)【委】
 - 13) Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S, Ismiil N, Khalifa MA, Dubé V, et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer : Is it time to change the gold standard? Gynecol Oncol 2010 ; 116 : 28-32(レベルⅢ)【検】
 - 14) Niikura H, Okamoto S, Otsuki T, Yoshinaga K, Utsunomiya H, Nagase S, et al. Prospective study of sentinel lymph node biopsy without further pelvic lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-negative cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2012 ; 22 : 1244-50(レベルⅢ)【検】
 - 15) Martínez A, Mery E, Filleron T, Boileau L, Ferron G, Querleu D. Accuracy of intraoperative pathological examination of SLN in cervical cancer. Gynecol Oncol 2013 ; 130 : 525-9(レベルⅢ)【検】
 - 16) Zaal A, Zweemer RP, Zikán M, Dusek L, Querleu D, Lécuru F, et al. Pelvic lymphadenectomy improves survival in patients with cervical cancer with low-volume disease in the sentinel node : a retrospective multicenter cohort study. Int J Gynecol Cancer 2014 ; 24 : 303-11(レベルⅢ)【検】
 - 17) Cormier B, Diaz JP, Shih K, Sampson RM, Sonoda Y, Park KJ, et al. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. Gynecol Oncol 2011 ; 122 : 275-80(レベルⅢ)【検】
 - 18) de Freitas RR, Baiocchi G, Hatschbach SB, Linhares JC, Guerreiro JA, Minari CL, et al. Can a sentinel node mapping algorithm detect all positive lymph nodes in cervical cancer? Ann Surg Oncol 2015 ; 22 : 1564-9(レベルⅢ)【検】

CQ 13

広汎子宮全摘出術の場合に卵巢温存は推奨されるか？

推奨

- ①年齢，組織型，進行期などにより症例を選択した上で卵巢温存が推奨される（グレードB）。
- ②卵巢を温存する場合，骨盤照射野外への移動固定が考慮される（グレードC1）。

明日への提言

どのような症例において，卵巢温存の有益性が危険性を上回るかは必ずしも明確ではなく，今後，検討すべき課題である。

目的

広汎子宮全摘出術における卵巢温存の意義と根治性との関連について検討する。

解説

広汎子宮全摘出術に伴う卵巢摘出や術後の放射線治療による卵巢機能の廃絶は，患者にとって深刻な問題である。卵巢摘出は，hot flashなどの卵巢欠落症状にとどまらず，長期的に様々な健康障害を引き起こす。骨粗鬆症による椎体骨折の頻度は35歳未満で卵巢摘出を行った症例で5.2倍，44歳以下の場合で2.1倍に増加する¹⁾。循環器系では，40歳以下で卵巢摘出を行った症例では45歳以上での摘出症例に比べて虚血性心疾患の罹患率が8.7倍に増加する²⁾ほか，心血管系が原因の死亡率が1.8倍に上昇する報告³⁾がある。さらに，2型糖尿病などの代謝性疾患⁴⁾，認知症⁵⁾やパーキンソン病⁶⁾のリスクが増すなど，多岐にわたる深刻な影響が報告されている。若年子宮頸癌患者では，がん治療後のQOLを維持するため，卵巢温存を考慮すべきである。

卵巢温存の安全性については，150組のI期子宮頸癌のマッチドペア分析で卵巢温存例と摘出例の生存率に有意差は認められておらず，根治性を損なうことはない⁷⁾とされている。臨床進行期別に卵巢転移率をみると，扁平上皮癌ではI B期0～0.5%，II B期0.6～2.2%であり⁸⁻¹³⁾，扁平上皮癌のI B期では卵巢転移の頻度は低く，卵巢温存が可能であると考えられる。一方で，腺癌ではI B期0.8～3.8%，II B期7.1～16%と，扁平上皮癌に比べ卵巢転移率が高い⁸⁻¹³⁾。腺癌は，I B期でも卵巢転移が比較的高率であるため，若年や妊孕性温存を希望する場合など，適応を慎重に考慮した上で，卵巢温存を考慮すべきである。I A 2期からII A期の子宮頸癌を対象とした解析では腫瘍径4 cmをこえると有意に卵巢転移が増加し，腫瘍径は組織型とともに有意な卵巢転移規定因子である¹³⁾ことから，腫瘍径の大きな症例では卵巢温存は慎重に行うべきである。このほか，卵巢転移のリスク因子として，年齢，

子宮傍(結合)組織浸潤, 子宮体部への進展, 脈管侵襲などが知られており^{8, 11, 13)}, 卵巣温存に際してはこれらの点を考慮する必要がある。なお, 術中迅速診断の臨床的意義については意見の一致をみていない¹⁴⁾。

術後放射線治療が予想される症例では, 被曝を避けるために卵巣を照射野外に移動固定する卵巣移動術を行う必要がある。移動先としては傍結腸溝(上行結腸や下行結腸の外側)^{15, 16)}や腹部の皮下組織¹⁵⁾がある。移動した卵巣への照射量が3 Gy 以下では9割の症例で卵巣機能が維持されたが3 Gy をこえると6割が閉経したとの報告があり¹⁷⁾, 2 Gy の照射量で卵巣内の原始卵胞数が減少するとの報告もある¹⁸⁾。散乱線の影響を考慮すると照射野から4 cm 以上離れて固定すべきとされ¹⁹⁾, 腸骨稜の上方1.5 cm 以上に固定することで有意に正常の卵巣機能を維持できるとの報告²⁰⁾がある。移動後の卵巣機能は術後補助療法が大きく影響するが, 卵巣機能維持率(平均観察期間)は, 41%(43カ月)²¹⁾から71%(35カ月)¹⁷⁾とされており, 卵巣温存後も定期的に卵巣機能を評価することが重要である。術後補助療法により卵巣機能が低下した場合, ホルモン補充療法は子宮頸癌再発のリスクを上昇させないとされる²²⁾(CQ35 参照)。温存卵巣への再発転移の報告^{23, 24)}もあるので, 術後は, 骨盤内のみならず移動温存した卵巣も含めた再発管理が必要である。

【参考文献】

- 1) Melton LJ 3rd, Crowson CS, Malkasian GD, O'Fallon WM. Fracture risk following bilateral oophorectomy. *J Clin Epidemiol* 1996 ; 49 : 1111-5(レベルⅢ)【委】
- 2) Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease : influence of Hormone Therapy. *Maturitas* 2006 ; 53 : 226-33(レベルⅢ)【委】
- 3) Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD Jr, Roger VL, Melton LJ 3rd, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009 ; 16 : 15-23(レベルⅢ)【委】
- 4) Dørum A, Tonstad S, Liavaag AH, Michelsen TM, Hildrum B, Dahl AA. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score : a controlled, population-based study(HUNT-2). *Gynecol Oncol* 2008 ; 109 : 377-83(レベルⅢ)【委】
- 5) Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, estrogen, and dementia : a 2014 update. *Mol Cell Endocrinol* 2014 ; 389 : 7-12(レベルⅢ)【委】
- 6) Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2008 ; 70 : 200-9(レベルⅢ)【委】
- 7) Windbichler GH, Müller-Holzner E, Nicolussi-Leck G, Meisel U, Dapunt O, Marth C. Ovarian preservation in the surgical treatment of cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180 : 963-9(レベルⅢ)【旧】
- 8) Yamamoto R, Okamoto K, Yukiharu T, Kaneuchi M, Negishi H, Sakuragi N, et al. A study of risk factors for ovarian metastases in stage I b-III b cervical carcinoma and analysis of ovarian function after a transposition. *Gynecol Oncol* 2001 ; 82 : 312-6(レベルⅢ)【旧】
- 9) Sutton GP, Bundy BN, Delgado G, Sevin BU, Creasman WT, Major FJ, et al. Ovarian metastases in stage I B carcinoma of the cervix : a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 166 : 50-3(レベルⅢ)【旧】
- 10) Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, Yamaguchi S, Kuzuya K, Nakanishi T, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006 ; 101 : 234-7(レベルⅢ)【旧】

- 11) Nakanishi T, Wakai K, Ishikawa H, Nawa A, Suzuki Y, Nakamura S, et al. A comparison of ovarian metastasis between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2001 ; 82 : 504-9(レベルⅢ) 【旧】
- 12) Hu T, Wu L, Xing H, Yang R, Li X, Huang K et al. Development of criteria for ovarian preservation in cervical cancer patients treated with radical surgery with or without neoadjuvant chemotherapy : a multicenter retrospective study and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013 ; 20 : 881-90(レベルⅢ) 【検】
- 13) Landoni F, Zanagnolo V, Lovato-Diaz L, Maneo A, Rossi R, Gadducci A, et al. Ovarian metastases in early-stage cervical cancer(I A 2- II A) : a multicenter retrospective study of 1965 patients(a Cooperative Task Force study). *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 623-8(レベルⅢ) 【旧】
- 14) DiSaia PJ. Surgical aspects of cervical carcinoma. *Cancer* 1981 ; 48 : 548-59(レベルⅢ) 【旧】
- 15) Belinson JL, Doherty M, McDay JB. A new technique for ovarian transposition. *Surg Gynecol Obstet* 1984 ; 159 : 157-60(レベルⅢ) 【旧】
- 16) Fujiwara K, Mohri H, Yoshida T, Yamauchi H, Kohno I. Subcutaneous transposition of the ovary following hysterectomy. *Int J Gynecol Obstet* 1997 ; 58 : 223-8(レベルⅢ) 【旧】
- 17) Chambers SK, Chambers JT, Kier R, Peschel RE. Sequelae of lateral ovarian transposition in irradiated cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ; 20 : 1305-8(レベルⅢ) 【旧】
- 18) Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod.* 2003 ; 18 : 117-21(レベルⅢ) 【委】
- 19) Yoon AI, Lee YY, Park W, Huh SJ, Choi CH, Kim TJ et al. Correlation between location of transposed ovary and function in cervical cancer patients who underwent radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2015 ; 25 : 688-93(レベルⅢ) 【検】
- 20) Hwang JH, Yoo HJ, Park SH, Lim MC, Seo SS, Kang S et al. Association between the location of transposed ovary and ovarian function in patients with uterine cervical cancer treated with (postoperative or primary) pelvic radiotherapy. *Fertil Steril* 2012 ; 97 : 1387-93(レベルⅢ) 【検】
- 21) Buekers TE, Anderson B, Sorosky JI, Buller RE. Ovarian function after surgical treatment for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001 ; 80 : 85-8(レベルⅢ) 【旧】
- 22) Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 1987 ; 26 : 169-77(レベルⅢ) 【旧】
- 23) Shigematsu T, Ohishi Y, Fujita T, Higashihara J, Irie T, Hayashi T. Metastatic carcinoma in a transposed ovary after radical hysterectomy for a stage 1B cervical adenosquamous cell carcinoma. Case report. *Eur J Gynecol Oncol* 2000 ; 21 : 383-6(レベルⅣ) 【旧】
- 24) Nguyen L, Brewer CA, DiSaia PJ. Ovarian metastasis of stage I B 1 squamous cell cancer of the cervix after radical parametrectomy and oophoropexy. *Gynecol Oncol* 1998 ; 68 : 198-200(レベルⅢ) 【旧】

CQ 14

I B・II期に対する傍大動脈リンパ節郭清・生検の意義は？

推奨

傍大動脈リンパ節転移のリスクが高い症例では、傍大動脈リンパ節生検・郭清が考慮される(グレードC1)。

目的

I B・II期に対する広汎子宮全摘出術の際に、傍大動脈リンパ節生検・郭清を追加する適応を検討する。

解説

傍大動脈リンパ節転移は子宮頸癌の遠隔転移の一つであり、重要な予後因子と考えられている¹⁻³⁾。傍大動脈リンパ節生検・郭清を行う目的は、その後の治療方針を決定するための診断的意義と、再発予防や治療成績改善のための治療的な意義の2つに分けられる。

診断的意義を目的とした傍大動脈リンパ節郭清については、本邦では傍大動脈リンパ節転移陽性症例に対する術後療法は標準治療が明確に定まっていないためにルーチンに行われておらず、症例ごとに個別に対応しているのが現状である。一方、NCCNガイドライン2016年版では、脈管侵襲が認められるI A 1期以上の症例では傍大動脈リンパ節生検が推奨されている。また、I B 2期以上の症例でCCRTが選択される症例では傍大動脈リンパ節のPET/CTを含む画像検査もしくは腹膜外または腹腔鏡下リンパ節郭清が推奨されている。傍大動脈リンパ節生検や画像検査で傍大動脈リンパ節転移陽性の症例では、他の遠隔転移を否定した上で、腹膜外または腹腔鏡下リンパ節郭清と腎血管の高さ(転移リンパ節の分布によってはさらに頭側)までカバーした拡大照射野でのCCRTが予後を改善するとされており推奨治療となっている⁴⁾。

さらに、傍大動脈リンパ節の生検ならびに郭清の診断的意義について、術前画像検査との比較検討の報告が散見される。傍大動脈リンパ節転移の画像診断はFDG-PETもしくはPET/CT、MRIとCTでそれぞれ、感度が52~84%、25~67%、34~50%であり、特異度が95~100%、91~100%、92~98%と報告され、NCCNガイドライン2016年版でもI B 2期以上の症例にはPET/CTを用いた画像検査が推奨されている⁴⁻⁶⁾。一方、PETで傍大動脈リンパ節転移が陰性と診断されたにもかかわらず摘出組織からリンパ節転移が陽性と診断されたI B 1~IV A期462例の後方視的検討が報告されている。これによると、PETで骨盤リンパ節転移陰性の症例は傍大動脈リンパ節転移が9%であったのに対して、骨盤リンパ節転移が陽性の症例は傍大動脈リンパ節転移が22%に認められたことから、骨盤リンパ節転

移陽性例では、画像検査で傍大動脈リンパ節転移が陰性であっても積極的に傍大動脈リンパ節生検を施行すべきとしている⁵⁾。

治療的意義を目的とした傍大動脈リンパ節郭清は、生存への寄与が明らかでないために本邦、海外ともにルーチンに行われておらず、個々の症例に応じて行われているのが現状である。傍大動脈リンパ節転移はI B期で2~4%、II B期で5.3~44%の症例で認められ、骨盤リンパ節に多発転移、総腸骨リンパ節転移陽性例や2 cm以上の原発巣をもつ症例などで傍大動脈リンパ節転移の頻度は高くなる^{7,8)}。また、傍大動脈リンパ節への単独転移は極めて稀で、通常骨盤リンパ節転移を伴い、下腸間膜動脈より下部のリンパ節に転移が認められなかった場合、上部のリンパ節には転移は存在しないとされている⁷⁾。これらの報告から、広汎子宮全摘出術の際に傍大動脈リンパ節生検・郭清を考慮すべき症例は、術前の画像検査や術中の触診で傍大動脈リンパ節の有意な腫大が認められる症例に加えて、術前の画像検査や術中迅速病理診断で骨盤リンパ節転移陽性例、II B期症例やbulkyな原発巣をもつ症例などで考慮してもよいと考えられる。Japanese Gynecologic Oncology Group(JGOG)でI B2, II A2, II B期症例を対象に行われた調査研究では、166施設中101施設(61%)で症例によっては広汎子宮全摘出術に続いて傍大動脈リンパ節郭清を施行している。これらの施設では、総腸骨リンパ節転移陽性例や画像検査での傍大動脈リンパ節腫大例などが傍大動脈リンパ節生検・郭清を追加する主な選択基準とされている⁹⁾。

また近年、傍大動脈リンパ節郭清の治療的意義について、PET/CTで傍大動脈リンパ節転移が認められない237例を対象に腹腔鏡下リンパ節郭清を行った前方視的多施設共同研究が報告された。この試験では29例(12%)で傍大動脈リンパ節転移が陽性であり、これらに対し拡大照射野でCCRTが施行された結果、傍大動脈リンパ節転移が5 mm以下の小さなリンパ節転移陽性例では、傍大動脈リンパ節転移陰性例と遜色ない予後が得られている。反対に、5 mm以上の症例では拡大照射野でのCCRTだけでは不十分とされ、CCRTのレジメン変更やCCRT後の化学療法が考慮されるべきとしている¹⁰⁾。

現在、欧米では傍大動脈リンパ節生検・郭清は開腹術から腹腔鏡下手術へ、腹腔内アプローチから腹膜外アプローチへと変遷している。開腹での傍大動脈リンパ節郭清では10~19%の周術期合併症が認められるのに対して腹腔鏡下傍大動脈リンパ節郭清では0~7%と合併症の頻度は少ない。周術期合併症はリンパ嚢胞が最多であり、小腸通過障害は腹腔鏡下手術が開腹手術より、腹膜外アプローチが腹腔内アプローチより起こりにくいとされている^{3,5)}。現在、本邦では腹腔鏡下傍大動脈リンパ節郭清はルーチンでは行われておらず、今後、適応の検討が必要である。

以上のように、傍大動脈リンパ節生検・郭清の意義に関する治療方針についての明確なエビデンスは極めて少ない。現在、PET/CTで骨盤リンパ節転移が疑われ傍大動脈リンパ節転移が陰性の600症例を対象に傍大動脈リンパ節郭清を行って治療の個別化を図った群と、画像診断のみで骨盤へのCCRTを行った群の3年生存を比較したRCTを含めて2つのRCTが行われており(EPLND for cervix 試験：NCT01365156, uterus 11 試験：NCT01049100)。

その結果によって傍大動脈リンパ節郭清の診断的・治療的意義が証明されることが期待される。

【参考文献】

- 1) Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA, Euscher ED, Munsell MF, Coleman RL, et al. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer : a prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings. *Cancer* 2011 ; 117 : 1928-34(レベルⅢ) 【検】
- 2) Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, Paley PJ, Carson LF, Twiggs LB. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma : the case for lymph node debulking. *Cancer* 1998 ; 82 : 2241-8(レベルⅢ) 【旧】
- 3) Brockbank E, Kokka F, Bryant A, Pomel C, Reynolds K. Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; (3) : CD008217(レベルⅡ) 【検】
- 4) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf(ガイドライン) 【委】
- 5) Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikov-Gauthier H, et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : e212-20(レベルⅢ) 【検】
- 6) Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma : a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2008 ; 112 : 1954-63(レベルⅢ) 【旧】
- 7) Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages I B, II A, and II B cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999 ; 85 : 1547-54(レベルⅢ) 【旧】
- 8) Huang H, Liu J, Li Y, Wan T, Feng Y, Li Z, et al. Metastasis to deep obturator and para-aortic lymph nodes in 649 patients with cervical carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2011 ; 37 : 978-83(レベルⅢ) 【検】
- 9) Mikami M, Aoki Y, Sakamoto M, Shimada M, Takeshima N, Fujiwara H, et al. Surgical principles for managing stage I B 2, II A 2, and II B uterine cervical cancer(Bulky Tumors)in Japan : a survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Int J Gynecol Cancer* 2014 ; 24 : 1333-40(レベルⅢ) 【委】
- 10) Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 3026-33(レベルⅢ) 【検】

CQ 15

I B・II期腺癌に対して推奨される治療は？

推奨

- ①広汎子宮全摘出術(+補助療法)が考慮される(グレードC1)。
- ②同時化学放射線療法(CCRT)も考慮される(グレードC1)。

明日への提言

子宮頸部腺癌に関して根治的放射線治療と比較して手術療法の方が予後が良いことを示唆するいくつかの研究がある。しかし、両者を直接比較したRCTはなく、海外のガイドラインでは組織型による治療方針の分別は行われていない。今後、本邦でのエビデンスの蓄積が必要である。さらに、腺癌の亜型である胃型粘液性癌はさらに予後不良との報告があるが取り扱いが個別化されておらず、今後の検討課題である。

目的

腺癌は扁平上皮癌に比べて予後不良で放射線感受性も低いと考えられている。I B・II期の腺癌に対する適切な治療法について検討する。

解説

近年、臨床進行期I・II期においても、腺癌は扁平上皮癌に比べて予後不良であることが報告されている^{1,2)}。

子宮頸部腺癌に関して手術と根治的放射線治療を比較するデザインのRCTはないが、I B・II A期を対象としたRCTのサブグループ解析において、腺癌では手術群の予後(生存率、無病生存率)が有意に良好であったことが示された³⁾。I・II期に対しては、手術療法の方が根治的放射線治療よりも予後が良好であるとする後方視的研究の結果が報告されている⁴⁻⁶⁾。

以上より、I B・II期に対しては広汎子宮全摘出術が考慮される。ただし、腫瘍径3 cm未満の小さな腺癌に対しては放射線治療を主治療としても予後良好であるとの報告^{7,8)}もあり、高齢や内科合併症などのために手術施行が困難な症例に対しては、扁平上皮癌と同様に根治的放射線治療の適用も考慮される。

NCCNガイドライン2016年版やNational Cancer Institute(NCI)ガイドライン、米国産婦人科学会(The American College of Obstetricians and Gynecologists; ACOG)のPractice Bulletinにおいては、根治的放射線治療の適応に関し、腺癌と扁平上皮癌とで治療方針を明確に分けていない⁹⁻¹¹⁾が、腺癌でも扁平上皮癌の場合と同様に、I・II期で腫瘍径の大きい例、III期以上の局所進行例に対してはCCRTの適用が考慮される。近年、腺癌に対するCCRTの有

効性が報告されつつあるが、十分蓄積されたとは言えない¹²⁾。そのため、現時点でその有効性や最適な薬剤などに言及するまでには至っていない。

腺癌の中には、極めて分化度の高い粘液性癌の亜型として最小偏倚腺癌(minimal deviation adenocarcinoma; MDA)、いわゆる悪性腺腫(adenoma malignum)の存在が以前から知られている¹³⁾。近年、MDAの基準を満たさない粘液性癌の中にも胃型形質を有する腫瘍が含まれることが報告され、最小偏倚腺癌を内包する胃型粘液性癌の概念が、『子宮頸癌取扱い規約 病理編 第4版』(2017年)にも取り入れられている¹⁴⁾。MDAを含む胃型粘液性癌はハイリスクヒトパピローマウイルス(human papillomavirus; HPV)陰性であることが多いと報告されており¹⁵⁾、他の子宮頸癌とは発癌分子機構が異なる可能性がある¹⁵⁾。胃型粘液性癌は子宮頸部腺癌全体の20~25%を占めていると考えられており^{14,16)}、予後不良であることが報告されている¹⁶⁾。胃型粘液性癌に対する臨床試験の報告はなく、今後の検討が期待される。

付記：小細胞癌(神経内分泌腫瘍)の治療法

子宮頸部小細胞癌は稀な疾患で、本邦では子宮頸癌全体の1.6%に過ぎない¹⁷⁾。『子宮頸癌取扱い規約 病理編 第4版』(2017年)では、神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumors)が独立し、以下の4タイプに分類されている。①低異型度神経内分泌腫瘍(low-grade neuroendocrine tumor)としてカルチノイド腫瘍(carcinoid tumor)と非定型的カルチノイド腫瘍(atypical carcinoid tumor)、②高異型度神経内分泌癌(high-grade neuroendocrine carcinoma)として小細胞神経内分泌癌(small cell neuroendocrine carcinoma)と大細胞神経内分泌癌(large cell neuroendocrine carcinoma)がそれぞれある^{18,19)}。従来の小細胞癌は小細胞神経内分泌癌に相当すると思われる。稀な腫瘍であるために前方視的研究に基づくエビデンスが皆無であり、確立した治療法がないのが現状である。

II B~IV A期の188症例において、術後補助療法もしくはCCRTを施行した群は化学療法なしの群と比較して予後良好であった。しかし、I~II A期の症例においては、化学療法・放射線治療の有無によって予後に差は認められていない。多変量解析により、早期病変(I~II A期)、化学療法、広汎子宮全摘出術が予後良好因子となっていた²⁰⁾。一方、IA~II B期の計144例を対象とした、手術と放射線治療の後方視的比較では、局所再発率は放射線治療が6%と、手術群の27%に比較して優っていた。5年生存率に関しては、腫瘍径2 cm未満で脈管侵襲が認められなかった手術群13例が89%と最も良好であった。この13例を除くと、放射線治療+最低5サイクルのプラチナ製剤ベースの化学療法を行った群(14例)の5年生存率は78%であり、手術群(97例)の46%より優っていた²¹⁾。また、プラチナ製剤ベースの化学療法を補助療法として施行した群の3年生存率65%は、施行しなかった群の25%と比較して有意に良好とする報告もある²²⁾。

本邦からは、52例(I B期27例、II B期10例、III~IV期15例)の小細胞癌について検討したKansai Clinical Oncology Group(KCOG)の後方視的検討がある。4年無増悪生存率は、I B1期59%、I B2期68%、II B期13%、III B期17%と早期例でも予後不良としている。I B期全例、II B期の80%は手術を行っていた。術後化学療法を施行した群の4年無増悪生存率65%は、無施行群の14%に比較して良好(p=0.002)であったとしている²³⁾。本邦でも、手術もしくは放射線治療による局所療法に全身化学療法を組み合わせる治療法が広く行われており、レジメンは各施設で異なっていることが明らかになった。

Society of Gynecologic Oncology(SGO)は、2011年に婦人科臓器の神経内分泌腫瘍に関するClinical documentを発表しており、小細胞癌の治療に関しては以下のように推奨している。すなわち、4 cm未満の腫瘍に対しては、広汎子宮全摘出術とリンパ節郭清を行い、術後にPE療法を考慮する。4 cm以上の腫瘍に対しては、プラチナ製剤ベースのNACを行い、残存病変が限定している

場合には手術を含む局所療法を行う。一方、進行例や手術不能例に対しては、PE療法と放射線治療の併用を考慮する。総じて、予後改善のためには集学的治療が必要であるとしている²⁴⁾。今後の治療法の確立には、前方視的検討や肺小細胞癌の新規治療を参考にした治療戦略の開発が必要である。

【参考文献】

- 1) Huang YT, Wang CC, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Chou HH, et al. Clinical behaviors and outcomes for adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma of cervix treated by radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy or chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 84 : 420-7(レベルⅢ)【検】
- 2) Noh JM, Park W, Kim YS, Kim JY, Kim HJ, Kim J, et al. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy : a multicenter retrospective study(KROG 13-10). *Gynecol Oncol* 2014 ; 132 : 618-23(レベルⅢ)【検】
- 3) Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage I b- II a cervical cancer. *Lancet* 1997 ; 350 : 535-40(レベルⅡ)【旧】
- 4) Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, Chmiel JS, Russell AH, Jones WB, et al. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer* 1995 ; 76(10 Suppl) : 1948-55(レベルⅡ)【旧】
- 5) Kleine W, Rau K, Schwoeorer D, Pflleiderer A. Prognosis of the adenocarcinoma of the cervix uteri : a comparative study. *Gynecol Oncol* 1989 ; 35 : 145-9(レベルⅢ)【旧】
- 6) Chen YL, Ho CM, Chen CA, Chiang YC, Huang CY, Hsieh CY, et al. Impact of various treatment modalities on the outcome of stage I B 1- II A cervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Obstet* 2011 ; 112 : 135-9(レベルⅢ)【旧】
- 7) Eifel PJ, Morris M, Oswald MJ, Wharton JT, Delclos L. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognosis and patterns of failure in 367 cases. *Cancer* 1990 ; 65 : 2507-14(レベルⅢ)【旧】
- 8) Nakano T, Arai T, Moriota S, Oka K. Radiation therapy alone for adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 32 : 1331-6(レベルⅢ)【旧】
- 9) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf(ガイドライン)【委】
- 10) National Cancer Institute. Cervical Cancer Treatment (PDQ[®])-Health Professional Version <https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq>(ガイドライン)【委】
- 11) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynecol Obstet* 2002 ; 78 : 79-91(ガイドライン)【委】
- 12) Rose PG, Java JJ, Whitney CW, Stehman FB, Lanciano R, Thomas GM. Locally advanced adenocarcinoma and adenosquamous carcinomas of the cervix compared to squamous cell carcinomas of the cervix in gynecologic oncology group trials of cisplatin-based chemoradiation. *Gynecol Oncol* 2014 ; 135 : 208-12(レベルⅢ)【検】
- 13) Silverberg SG, Hurt WG. Minimal deviation adenocarcinoma(“adenoma malignum”)of the cervix : a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1975 ; 121 : 971-5(レベルⅢ)【検】
- 14) Mikami Y, Kiyokawa T, Hata S, Fujiwara K, Moriya T, Sasano H, et al. Gastrointestinal immunophenotype in adenocarcinomas of the uterine cervix and related glandular lesions : a possible link between lobular endocervical glandular hyperplasia/pyloric gland metaplasia and ‘adenoma malignum’. *Mod Pathol* 2004 ; 17 : 962-72(レベルⅢ)【委】
- 15) Kusanagi Y, Kojima A, Mikami Y, Kiyokawa T, Sudo T, Yamaguchi S, et al. Absence of high-risk human papillomavirus(HPV)detection in endocervical adenocarcinoma with gastric morphology and phenotype. *Am J Pathol* 2010 ; 177 : 2169-7(レベルⅢ)【委】
- 16) Kojima A, Mikami Y, Sudo T, Yamaguchi S, Kusanagi Y, Ito M, et al. Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg*

- Pathol 2007 ; 31 : 664-72(レベルⅢ)【委】
- 17) 片渕秀隆. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 2014年度患者年報. 日産婦誌 2016 ; 68 : 1117-235(レベルⅣ)【委】
 - 18) International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. IARC Press, Lyon, 2014(規約)【委】
 - 19) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会 編. 子宮頸癌取扱い規約 病理編. 第4版. 金原出版, 東京, 2017(規約)【委】
 - 20) Cohen JG, Kapp DS, Shin JY, Urban R, Sherman AE, Chen LM, et al. Small cell carcinoma of the cervix : treatment and survival outcomes of 188 patients. Am J Obstet Gynecol 2010 ; 203 : 347. e341-346(レベルⅢ)【検】
 - 21) Chen TC, Huang HJ, Wang TY, Yang LY, Chen CH, Cheng YM, et al. Primary surgery versus primary radiation therapy for FIGO stages I - II small cell carcinoma of the uterine cervix : A retrospective Taiwanese Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2015 ; 137 : 468-73(レベルⅢ)【検】
 - 22) Huang L, Liao LM, Liu AW, Wu JB, Cheng XL, Lin JX, et al. Analysis of the impact of platinum-based combination chemotherapy in small cell cervical carcinoma : a multicenter retrospective study in Chinese patients. BMC Cancer 2014 ; 14 : 140(レベルⅢ)【検】
 - 23) Kuji S, Hirashima Y, Nakayama H, Nishio S, Otsuki T, Nagamitsu Y, et al. Diagnosis, clinicopathologic features, treatment, and prognosis of small cell carcinoma of the uterine cervix ; Kansai Clinical Oncology Group/Intergroup study in Japan. Gynecol Oncol 2013 ; 129 : 522-7(レベルⅢ)【検】
 - 24) Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehrig PA. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract : A Society of Gynecologic Oncology(SGO)clinical document. Gynecol Oncol 2011 ; 122 : 190-8(レベルⅣ)【委】