

## 第2章 ■ 初回治療(特殊組織型を含む)

### 総 説

1988年にFIGOは子宮体癌の手術進行期分類を採用し、進行期決定のためには後腹膜リンパ節の検索を含めた手術術式を選択することが必要となり、このことは2008年の改訂でも踏襲されている。また、一般に子宮体癌は閉経後出血という症状で早期に見つかることが多く、子宮頸部扁平上皮癌に比べ放射線感受性が低いと考えられることや、卵巣癌ほど抗がん剤の標準治療の確立が進んでいない点から、子宮体癌では外科手術が治療法の第一選択である。しかし、高齢や合併症などの理由による手術不能例に対しては放射線治療が選択されてきた。

#### 子宮摘出術式

2005年に行ったJGOGのアンケート調査<sup>1)</sup>で子宮体癌に対する各施設での基本手術術式を質問したところ、単純子宮全摘出術、拡大単純子宮全摘出術、および術前の推定進行期により術式を変更する、と答えた施設がそれぞれ約1/3であった。また、約70%の施設では子宮体癌に対しては広汎子宮全摘出術を施行しないと答えた。

術式に関するコンセンサスが得られにくい理由の一つとして術式自体の施設間差が挙げられる。日本国内では広汎子宮全摘出術についてはかなり一致した術式が行われていると推測されるが、拡大単純子宮全摘出術や準広汎子宮全摘出術などの術式については施設間差があると考えられる。同様にイタリアからの報告でも、術式に施設間差が大きいことが指摘されている<sup>2)</sup>。さらに、国内と欧米との術式の差についても考慮が必要である。欧米では子宮全摘出術をI型からV型に分類することが多い<sup>3)</sup>が、名称上、同じ術式と考えられても欧米や国内で統一した手技で手術が行われていないと考えられる点もあり、海外で得られたデータをそのまま国内の術式に当てはめて採用してよいものかどうかについては疑問が残る。

国内では、進行期I期とII期の陸再発は2%であり、単純子宮全摘出術群と準広汎あるいは広汎子宮全摘出術群に分けて検討してもこの再発率に有意差はないとする報告もある<sup>4)</sup>一方で、I期における準広汎またはII期における広汎手術の有用性を支持する意見もある<sup>5-7)</sup>(CQ01, CQ02)。

腹腔鏡下手術はこれまで臨床試験の段階であるとされてきたが、いくつかのランダム化比較試験や多くの後方視的検討が集積しつつあり(CQ14)、患者のQOLの向上に有用であり治癒率も開腹術に遜色ないとされる。海外のガイドラインも早期症例の標準手術の選択肢として是認しつつあり<sup>8,9)</sup>、本邦でも標準手術の一つとして考える時期にきている。

### リンパ節郭清

子宮体癌に対する後腹膜リンパ節郭清（生検）の手技についても統一した見解は得られていない。2005年に行った前述のJGOGアンケート調査<sup>11)</sup>では、骨盤リンパ節郭清に関してはほぼ全施設で施行すると回答していた。一方、全例に傍大動脈リンパ節郭清（生検）を施行すると回答した施設は13%であり、大多数の施設は条件付きで郭清（生検）を行っていた。事情は米国でも同様で、婦人科腫瘍専門医に対するアンケート調査では後腹膜リンパ節郭清を施行する割合は69%と推測された<sup>10)</sup>。65%の医師がリンパ節郭清は治療的意義があると判断していた。また、45%が自分の手技を完全リンパ節郭清と考えていたが、31%が後腹膜リンパ節郭清時に傍大動脈リンパ節の生検を行っていなかった。別の米国の一般婦人科医まで含めた9,954症例の調査では、病理組織学的にリンパ節検索がなされたのは全体の30%であった<sup>11)</sup>。症例の半数以上を取り扱っている一般婦人科医の中には、術後進行期決定のために十分なリンパ節評価を行っていない医師がいる可能性があることも指摘されている。欧州では、多くの症例でのリンパ節の検索は視診と触診によってなされている<sup>12-14)</sup>。その中でもスコットランドからの報告では、リンパ節郭清を含めた十分な術後進行期の評価がなされておらず、このことが患者の予後不良の原因の一つとされている<sup>13)</sup>。

さらに、リンパ節郭清の治療的意義に関しても未だ結論が得られていない。米国国立がん研究所登録症例からの解析では、中・高リスク群の子宮体癌において、郭清されたリンパ節の個数が予後の改善に寄与することが報告されている<sup>15,16)</sup>。最近、イタリアと英国のグループから骨盤リンパ節郭清の有無に関するランダム化比較試験の結果が報告された。この研究では骨盤リンパ節郭清が全生存期間や無再発生存期間の延長に寄与するという証拠は得られず、ルーチンに骨盤リンパ節郭清を施行することの治療的意義は認められないとしている<sup>17,18)</sup>。これらの試験では早期の低リスク症例が多くを占めており、少なくともこのような症例ではリンパ節郭清が省略可能かもしれない（CQ03）。一方、最近の比較的大規模な後方視的検討では、中・高リスク症例では傍大動脈リンパ節郭清の追加が予後改善に貢献するとしている<sup>19)</sup>（CQ04）。

このように子宮体癌に対するリンパ節郭清（生検）の意義や方法、範囲については世界的なコンセンサスが得られにくい状況にあり、国内でも議論が尽きない段階であることを本ガイドラインの読者は認識する必要がある。なお、子宮体癌におけるリンパ節の微小転移、isolated tumor cells（ITC）の意義は確立されていない。ITCは径200 $\mu$ mに満たない癌細胞の集塊から構成されるもので、乳癌においてはITCが病理組織学的に確認された場合はpN0とみなされる（「pN0(i+)」）。しかし、子宮体癌についてはこれをpN0とみなすか、pN1とみなすかについてのコンセンサスは得られていない。

欧米においては腔再発に対する意識が高く、後腹膜リンパ節郭清を行わない場合は術後放射線治療を多用する傾向にある（CQ01, CQ15）。一方、本邦においては遠隔転移を考慮して後腹膜リンパ節郭清を含めた完全手術を行い、さらに再発リスク因子を有す

る群に対しては補助化学療法を追加する傾向にあると考えられる（CQ17）。

### 病理組織型

周知の通り子宮体癌の中で最も頻度の高い組織型は類内膜腺癌で、FIGOの悪性度分類によってG1（高分化型）、G2（中分化型）、G3（低分化型）に分けられる。粘液性腺癌は類内膜腺癌としばしば併存するため、これに準じて扱われる。それ以外の特殊組織型内膜癌として『子宮体癌取扱い規約 第3版』<sup>20)</sup>では、漿液性腺癌serous adenocarcinoma、明細胞腺癌clear cell adenocarcinoma、扁平上皮癌squamous cell carcinoma、移行上皮癌transitional cell carcinoma、小細胞癌small cell carcinoma、混合癌mixed carcinoma、未分化癌undifferentiated carcinomaが挙げられている。漿液性腺癌、明細胞腺癌、小細胞癌、移行上皮癌、未分化癌はいずれも悪性度が高い。近年、子宮体癌は臨床病理学的、分子病理学的観点からI型、II型に区別されるようになった。I型はエストロゲン依存性の腫瘍で、類内膜腺癌、粘液性腺癌を含むのに対して、II型は漿液性腺癌や明細胞腺癌に代表されるエストロゲン非依存性の腫瘍で、主に閉経後の高齢者の萎縮内膜を背景にde novoに発生する<sup>21)</sup>。2010年に治療を行った本邦の症例の解析によると、特殊組織型の頻度は子宮体癌の約10%を占め、漿液性腺癌が4.6%、明細胞腺癌が2.4%、混合癌が2.4%で、ほかはいずれも1%に満たない<sup>22)</sup>。

G3の類内膜腺癌と漿液性腺癌、明細胞腺癌はともに悪性度が高く予後不良であるため、同様に扱われる傾向にある<sup>23)</sup>。日本産科婦人科学会による2003年の報告<sup>24)</sup>では全体の5年生存率がG1およびG2の類内膜腺癌では95%、86%と良好であるのに対して、G3では77%、漿液性および明細胞腺癌では53～63%と不良である。子宮内膜限局例の頻度はG3の類内膜腺癌、漿液性腺癌、明細胞腺癌ではそれぞれ3%、21%、13%だが、腹腔内播種の頻度が10%、40%、10%である。すなわち、漿液性腺癌は子宮内膜限局例が多いにもかかわらず、腹腔内播種が多いことが示されている<sup>25)</sup>。さらに、5年生存率は先の順に45%、36%、50%で、漿液性腺癌の予後がより不良な傾向がある。なお、混合型腺癌は複数の組織型が混在し、それぞれの成分が全体の10%以上を占める腫瘍と定義され、WHO分類（2003年）ではI型とII型の腺癌が併存するものとしている。

特殊組織型内膜癌の転帰についてみると、手術進行期Ⅲ・Ⅳ期の漿液性腺癌43例の後方視的検討の結果、顕微鏡的レベルで病巣が残っている症例が肉眼的残存病巣のみられる症例に比較して有意に予後が良好であることが示されている<sup>26)</sup>。一方、99例の明細胞腺癌を対象にした多施設共同研究では、Ⅲc・Ⅳ期において、残存病巣のない症例が、残存病巣のある症例に比べて有意に予後良好であることが報告されている<sup>27)</sup>。また、漿液性腺癌13例を含む22例の骨盤・傍大動脈リンパ節郭清を行った症例の前方視的研究によって、手術進行期Ia・Ib期（旧FIGO分類）の症例では、25カ月（6～72カ月）の観察期間で再発例が1例のみであったことも示されている<sup>28)</sup>。以上より、漿液性腺癌、明細胞腺癌ともに腹腔内の残存病巣の有無と大きさが予後を規定する重要な因子である

可能性が示唆されている。したがって、可能な限りの病巣の減量手術が治療の第一歩になると考えられる（CQ05, CQ07, CQ13）。

### 【参考文献】

- 1) Watanabe Y, Aoki D, Kitagawa R, Takeuchi S, Sagae S, Sakuragi N, et al. Status of surgical treatment procedures for endometrial cancer in Japan : results of a Japanese Gynecologic Oncology Group survey. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 325-328 (レベルⅢ)
- 2) Maggino T, Romagnolo C, Zola P, Sartori E, Landoni F, Gadducci A. An analysis of approaches to the treatment of endometrial cancer in western Europe : a CTF study. *Eur J Cancer* 1995 ; 31A : 1993-1997 (レベルⅣ)
- 3) DiSaia PJ, Creasman WT. Chapter 3. invasive cervical cancer. In : DiSaia PJ, Creasman WT, eds. *Clinical Gynecologic Oncology*. St. Louis : Mosby, 1997 : 71-74 (レベルⅣ)
- 4) 中山裕樹, 黒瀬圭輔, 佐治晴哉, 田中 躍, 武内 務, 杉浦 賢, 他. 子宮体癌の手術法—基靱帯切除は予後に反映するか—. *日婦腫瘍会誌* 2002 ; 20 : 416-420 (レベルⅣ)
- 5) 永野忠義, 鈴木 瞭, 小沢 満, 平野 剛, 藤田浩平, 榊原敦子, 他. 子宮体癌の手術療法—基靱帯切除の必要性和その程度—. II 期症例および再発例の検討から. *日婦腫瘍会誌* 2002 ; 20 : 421-427 (レベルⅣ)
- 6) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Role of wide/radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection in endometrial cancer with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 2001 ; 83 : 72-80 (レベルⅢ)
- 7) Han CH, Lee KH, Lee HN, Kim CJ, Park TC, Park JS. Does the type of hysterectomy affect the prognosis in clinical stage I endometrial cancer ? *J Obstet Gynaecol Res* 2010 ; 36 : 581-587 (レベルⅢ)
- 8) Uterine Neoplasms (Version 2. 2012) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (ガイドライン)
- 9) National Institute for Health and Clinical Excellence : IPG239 Laparoscopic techniques for hysterectomy, 2007 <http://www.nice.org.uk/> (ガイドライン)
- 10) Naumann RW, Higgins RV, Hall JB. The use of adjuvant radiation therapy by members of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol* 1999 ; 75 : 4-9 (レベルⅣ)
- 11) Partridge EE, Jessup JM, Donaldson ES, Taylor PT, Randall M, Braley P, et al. 1,996 patients care evaluation study (PCF) of cancer of the corpus uteri, National Cancer Database (NCDB) American College of Surgery. *Gynecol Oncol* 1999 ; 72 : 445 (レベルⅣ)
- 12) Amadori A, Bucchi L, Gori G, Falcini F, Saragoni L, Amadori D. Frequency and determinants of lymphadenectomy in endometrial carcinoma : a population-based study from northern Italy. *Ann Surg Oncol* 2001 ; 8 : 723-738 (レベルⅢ)
- 13) Crawford SC, DeCaestecker L, Gillis CR, Hole D, Davis JA, Penney G, et al. Staging quality is related to the survival of women with endometrial cancer : a Scottish population based study. Deficient surgical staging and omission of adjuvant radiotherapy is associated with poorer survival of women diagnosed with endometrial cancer in Scotland during 1996 and 1997. *Br J Cancer* 2002 ; 86 : 1837-1842 (レベルⅢ)
- 14) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma : multicentre randomized trial. PORTEC study group. *Lancet* 2000 ; 355 : 1404-1411 (レベルⅡ)
- 15) Chan JK, Urban R, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, et al. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging : how many lymph nodes are enough ? a study of 11,443 patients. *Cancer* 2007 ; 109 : 2454-2460 (レベルⅢ)
- 16) Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer : a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006 ; 107 : 1823-1830 (レベルⅢ)

- 17) ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial) : a randomised study. *Lancet* 2009 ; 373 : 125-136 (レベルⅡ)
- 18) Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma : randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 1707-1716 (レベルⅡ)
- 19) Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study) : a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010 ; 375 : 1165-1172 (レベルⅢ)
- 20) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 日本放射線腫瘍学会編. 子宮体癌取り扱い規約 第3版. 金原出版, 東京, 2012 (規約)
- 21) 片淵秀隆, 田代浩徳. 内膜癌の分子生物学. 子宮腫瘍病理アトラス. 石倉 浩, 本山悌一, 森谷卓也, 手島伸一編. 文光堂, 東京, 2007 ; 62-69 (レベルⅣ)
- 22) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会. 2010年子宮体癌患者年報. *日産婦誌* 2012 ; 64 : 1029-1077 (レベルⅣ)
- 23) Rose PG. Endometrial carcinoma. *New Engl J Med* 1996 ; 335 : 640-649 (レベルⅣ)
- 24) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会. 第51回治療年報. *日産婦誌* 2012 ; 64 : 1078-1141 (レベルⅢ)
- 25) Soslow RA, Bissonnette JP, Wilton A, Ferguson SE, Alektiar KM, Duska LR, et al. Clinicopathologic analysis of 187 high-grade endometrial carcinomas of different histologic subtypes : similar outcomes belie distinctive biologic differences. *Am J Surg Pathol* 2007 ; 31 : 979-987 (レベルⅢ)
- 26) Memarzadeh S, Holschneider CH, Bristow RE, Jones NL, Fu YS, Karlan BY, et al. FIGO stage III and IV uterine papillary serous carcinoma : impact of residual disease on survival. *Int J Gynecol Cancer* 2002 ; 12 : 454-458 (レベルⅢ)
- 27) Thomas M, Mariani A, Wright JD, Madarek EO, Powell MA, Mutch DG, et al. Surgical management and adjuvant therapy for patients with uterine clear cell carcinoma : a multi-institutional review. *Gynecol Oncol* 2008 ; 108 : 293-297 (レベルⅢ)
- 28) Kwon JS, Abrams J, Sugimoto A, Carey MS. Is adjuvant therapy necessary for stage IA and IB uterine papillary serous carcinoma and clear cell carcinoma after surgical staging ? *Int J Gynecol Cancer* 2008 ; 18 : 820-824 (レベルⅢ)

## CQ 01

## 術前にI期と考えられる症例に対する子宮摘出術式は？

## 推奨

- ① 腹式単純子宮全摘出術（筋膜外術式）が奨められる（グレードB）。
- ② 拡大単純子宮全摘出術あるいは準広汎子宮全摘出術も考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート1参照

## 【目的】

臨床的に病変が子宮体部に局限した，術前にI期と考えられる症例に対する子宮摘出術式を検討する。

## 【解説】

子宮体癌の治療における広汎子宮全摘出術のレビュー<sup>1)</sup>では，術前にI期と考えられる症例（ここでは術前I期とする）では単純子宮全摘出術でも予後は良好なため，リスクの大きい広汎子宮全摘出術は不要であると結論づけている。実際，単純子宮全摘出術，両側付属器摘出術による術前I期の5年生存率は90%をこえることが報告されている<sup>2-5)</sup>。

最近の，術前I期の子宮体癌520例に対するPiver-Rutledge class I（単純子宮全摘出術，筋膜外術式に相当すると考えられる）とPiver-Rutledge class II（拡大単純あるいは準広汎子宮全摘出術に相当すると考えられる）を比較したランダム化試験の報告では，両群間に全生存や無病生存の差はなく，再発率も同等であったことから，術式拡大による治療成績の改善はないとしている<sup>6)</sup>。この結果から，術前I期子宮体癌に対し推奨される子宮摘出術式は単純子宮全摘出術と考えられる。

しかしこの臨床試験では，単純子宮全摘出術群でも腔壁を中央値で15mm，子宮傍結合織を中央値で5mm切除しており（準広汎子宮全摘出術群は腔壁20mm，子宮傍結合織15mm），単純子宮全摘出術の規定を満たしていると考えにくい症例が多数含まれているため，これらの積極的な手術療法により治療成績に差がなかった可能性も否定できない<sup>6)</sup>。このため，この試験で施行された単純子宮全摘出術がPiver-Rutledge class Iとして規定されている単純子宮全摘出術（筋膜外術式）よりはむしろ本邦で行われている拡大単純ないし準広汎子宮全摘出術に相当する可能性がある。

この臨床試験では腔断端は頻度が高い子宮体癌の再発部位の一つで，骨盤内再発は34%，その中の腔断端再発は12%であったとされる<sup>6)</sup>。オランダで行われたPORTEC

の臨床試験によると、術後追加治療を行わない中リスクの子宮体癌の骨盤内再発頻度は15%で、その内でも腔断端が6.7%、腔壁が3.3%を占め、その中の2/3以上は他に再発病巣を認めなかったと報告している<sup>7)</sup>。特に中リスクや高リスク症例（18頁表1参照）では腔壁部分切除により予後が向上する可能性があるものの、未だ十分な根拠となる臨床試験は行われていない。子宮体癌の子宮傍結合織への進展頻度は全体で5.9～13%と報告されていることから<sup>8-11)</sup>、子宮傍結合織切除による治療成績の改善も示唆されている。しかし、これらは全てが後方視的に広汎子宮全摘出術や準広汎子宮全摘出術を施行した比較的進行した症例を対象としていることから、術前I期に子宮傍結合織切除を推奨する根拠としては十分ではない。また、手術進行期I期では子宮傍結合織への進展頻度が低く、前述のランダム化比較試験では子宮傍結合織切除範囲に有意差があったにもかかわらず骨盤内再発頻度には差がないことから、術前I期子宮体癌に対する子宮傍結合織の切除は重要性が低い可能性も否定できない。2010年に報告された後方視的研究によると、再発率や無病生存率は拡大単純子宮全摘出術により改善している傾向にあるが、症例数（101例）が少ないため有意差が得られなかったとしている<sup>12)</sup>。

以上の知見や本邦での子宮体癌の手術術式の選択<sup>13)</sup>から、腔壁部分切除を含めた拡大単純あるいは準広汎子宮全摘出術も選択肢の一つであると考えられる。現在これを実証する十分な根拠はなく、今後臨床試験などにより検証されることが望まれる。

### 【参考文献】

- 1) Rutledge F. The role of radical hysterectomy in adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1974 ; 2 : 331-347 (レベルⅢ)
- 2) Carey MS, O'Connell GJ, Johanson CR, Goodyear MD, Murphy KJ, Daya DM, et al. Good outcome associated with a standardized treatment protocol using selective postoperative radiation in patients with clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1995 ; 57 : 138-144 (レベルⅢ)
- 3) Belinson JL, Lee KR, Badger GJ, Pretorius RG, Jarrell MA. Clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium-analysis of recurrences and the potential benefit of staging lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1992 ; 44 : 17-23 (レベルⅢ)
- 4) Paterson E, Spratt D, Tomkiewicz Z, Lewis C, Rathbun P. Management of stage I carcinoma of the uterus. *Obstet Gynecol* 1982 ; 59 : 755-758 (レベルⅢ)
- 5) Sant Cassia LJ, Weppelmann B, Shingleton H, Soong SJ, Hatch K, Salter MM. Management of early endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989 ; 35 : 362-366 (レベルⅢ)
- 6) Signorelli M, Lissoni AA, Cormio G, Katsaros D, Pellegrino A, Selvaggi L, et al. Modified radical hysterectomy versus extrafascial hysterectomy in the treatment of stage I endometrial cancer : results from the ILIAD randomized study. *Ann Surg Oncol* 2009 ; 16 : 3431-3441 (レベルⅡ)
- 7) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al ; PORTEC Study Group. Survival after relapse in patients with endometrial cancer : results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003 ; 89 : 201-209 (レベルⅡ)
- 8) Yura Y, Tauchi K, Koshiyama M, Konishi I, Yura S, Mori T, et al. Parametrial involvement in endometrial carcinomas : its incidence and correlation with other histological parameters. *Gynecol Oncol* 1996 ; 63 : 114-119 (レベルⅢ)
- 9) Tamussino KF, Reich O, Gücer F, Moser F, Zivkovic F, Lang PF, et al. Parametrial spread in patients with endometrial carcinoma undergoing radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2000 ; 10 : 313-317 (レベルⅢ)

- 10) Sato R, Jobo T, Kuramoto H. Parametrial spread is a prognostic factor in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003 ; 24 : 241-245 (レベルⅢ)
- 11) Watanabe Y, Satou T, Nakai H, Etoh T, Dote K, Fujinami N, et al. Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2010 ; 116 : 1027-1034 (レベルⅢ)
- 12) Han CH, Lee KH, Lee HN, Kim CJ, Park TC, Park JS. Does the type of hysterectomy affect the prognosis in clinical stage I endometrial cancer ? *J Obstet Gynaecol Res* 2010 ; 36 : 581-587 (レベルⅢ)
- 13) 日本産科婦人科学会子宮癌登録委員会. 全国子宮体癌調査成績. 第4報. 1989-1990年度症例. 日本産科婦人科学会, 東京, 1999 ; 32 (レベルⅣ)

## CQ 02

## 術前にⅡ期と考えられる症例に対する子宮摘出術式は？

## 推奨

臨床的に子宮頸部間質浸潤があると考えられる症例には、準広汎子宮全摘出術あるいは広汎子宮全摘出術が考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート1参照

## 【目的】

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

## 【解説】

子宮頸部浸潤は子宮体癌の予後不良因子の一つとして知られている。手術進行期Ⅱ期を対象にした後方視的研究では、初回治療として単純子宮全摘出術に放射線治療を追加するか、準広汎子宮全摘出術あるいは広汎子宮全摘出術を推奨する報告が多い<sup>1-7)</sup>。これらの報告で準広汎子宮全摘出術あるいは広汎子宮全摘出術が推奨される理由の一つが治療成績の改善で、単純子宮全摘出術より準広汎子宮全摘出術あるいは広汎子宮全摘出術のほうが、有意に無病生存期間が良好であるとされる。多くの報告が放射線治療も併用している中で、骨盤リンパ節転移のない手術進行期Ⅱ期では放射線治療を追加しなくても広汎子宮全摘出術のみで十分であるとし、広汎子宮全摘出術の意義を強調する意見もある<sup>3,8)</sup>。逆に、手術進行期Ⅱ期では子宮頸部浸潤の程度にかかわらず予後は不良であるとしつつも、広汎子宮全摘出術による予後改善は得られない<sup>9)</sup>、単純子宮全摘出術と広汎子宮全摘出術の間で無病生存期間、再発率に差がない<sup>5)</sup>との報告もある。

一方で術前にⅡ期と考えられる症例（ここでは術前Ⅱ期とする）の術式を決定する場合、手術進行期におけるⅡ期との不一致率も大きな問題である。術前Ⅱ期の148例中、摘出子宮頸部に病理組織学的に浸潤があったのは66例（45%）のみで、そのうち31例は子宮外病変を認めたため手術進行期もⅡ期であったのは35例（24%）にすぎなかった<sup>10)</sup>。術前Ⅱ期とされた79例のうち28例（35%）は摘出標本で子宮頸部に病変が見出せなかった<sup>1)</sup>などの報告がある。この病理組織学的乖離から術前にⅡ期と考えられる症例に対しルーチンに広汎子宮全摘出術を奨めることには慎重であるべきかもしれない。さらに考慮しなければならないのは子宮傍結合織浸潤の問題である。子宮傍結合織浸潤は一般に病期の進行により増加し、手術進行期別の検討ではⅠ期ではあまりみられないが、Ⅱ期の子宮傍結合織浸潤頻度は6.3～12%、Ⅲ期で17～53%と報告されてい

る<sup>11-13)</sup>。つまり手術進行期Ⅱ期であっても子宮傍結合織浸潤の頻度は思いのほか高くなく、ここでも全例に広汎子宮全摘出術を行うべきか否かが議論となる。術前Ⅱ期132例中13例（9.8%）に子宮傍結合織浸潤を見出したという報告があるが<sup>12)</sup>、この中では子宮傍結合織を摘出した場合でも、単純子宮全摘出術後に放射線治療を追加した場合でも、治療成績には大きな差を認めないだろうとしている。さらに、子宮傍結合織浸潤はⅠ期の症例でもみられ、これをきたすリスク因子は子宮頸部浸潤よりむしろ脈管侵襲や深い筋層浸潤、さらに子宮外病変の存在であるという最近の報告もある<sup>5,13)</sup>。広汎子宮全摘出術を選択する根拠は子宮頸部浸潤よりもこれらの予後に関するリスク因子としたほうが良い可能性もあるが、これに関してもさらなる検討が必要である。

海外では子宮体癌の術後追加治療として放射線治療が一般的で、手術進行期Ⅱ期症例には単純子宮全摘出術に放射線治療の追加を推奨する報告もある<sup>15)</sup>。本邦では子宮体癌手術後の追加治療として放射線治療を選択する施設が少なく、さらに術前に子宮頸部間質浸潤が強く示唆される症例には準広汎子宮全摘出術あるいは広汎子宮全摘出術を選択する施設も多いと考えられる。NCCNガイドライン2012年版では子宮頸部間質浸潤が疑われる場合は広汎子宮全摘出術を推奨しているが、その理由の一つに子宮頸部腺癌との鑑別がしばしば困難なことも挙げられている。

以上のように術前Ⅱ期に対する手術様式を考える場合、まずその子宮頸部病変の存在の確実性と子宮傍結合織浸潤の可能性の術前判断に疑問がある。また、手術様式を検討した質の高いエビデンスもないが、現在のところ臨床的に明らかに子宮頸部間質浸潤を有すると考えられる症例や子宮頸部腺癌との鑑別が難しい症例には、準広汎子宮全摘出術あるいは広汎子宮全摘出術の施行を考慮してもよいであろう。

### 【参考文献】

- 1) Boente MP, Yordan EL Jr, McIntosh DG, Grendys EC Jr, Orandi YA, Davies S, et al. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1993 ; 51 : 316-322 (レベルⅢ)
- 2) Eltabbakh GH, Moore AD. Survival of women with surgical stage II endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999 ; 74 : 80-85 (レベルⅢ)
- 3) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Role of wide/radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection in endometrial cancer with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 2001 ; 83 : 72-80 (レベルⅢ)
- 4) Orezza JP, Sioletic S, Olawaiye A, Oliva E, del Carmen MG. Stage II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium : clinical implications of cervical stromal invasion. *Gynecol Oncol*. 2009 ; 113 : 316-323 (レベルⅢ)
- 5) Lee TS, Kim JW, Kim DY, Kim YT, Lee KH, Kim BG, et al. Necessity of radical hysterectomy for endometrial cancer patients with cervical invasion. *J Korean Med Sci* 2010 ; 25 : 552-556 (レベルⅢ)
- 6) Sartori E, Gadducci A, Landoni F, Lissoni A, Maggino T, Zola P, et al. Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases : the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2001 ; 11 : 430-437 (レベルⅢ)
- 7) Cornelison TL, Trimble EL, Kosary CL. SEER data, corpus uteri cancer : treatment trends versus survival for FIGO stage II, 1988-1994. *Gynecol Oncol* 1999 ; 74 : 350-355 (レベルⅢ)

- 8) Eltabbakh GH, Moore AD. Survival of women with surgical stage II endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999 ; 74 : 80-85 (レベルⅢ)
- 9) Homesley HD, Boronow RC, Lewis JL Jr. Stage II endometrial adenocarcinoma. Memorial Hospital for Cancer, 1949-1965. *Obstet Gynecol* 1977 ; 49 : 604-608 (レベルⅢ)
- 10) Creasman WT, DeGeest K, DiSaia PJ, Zaino RJ. Significance of true surgical pathologic staging : a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 181 : 31-34 (レベルⅢ)
- 11) Yura Y, Tauchi K, Koshiyama M, Konishi I, Yura S, Mori T, et al. Parametrial involvement in endometrial carcinomas : its incidence and correlation with other histological parameters. *GynecolOncol* 1996 ; 63 : 114-119 (レベルⅢ)
- 12) Sato R, Jobo T, Kuramoto H. Parametrial spread is a prognostic factor in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003 ; 24 : 241-245 (レベルⅢ)
- 13) Watanabe Y, Satou T, Nakai H, Etoh T, Dote K, Fujinami N, et al. Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2010 ; 116 : 1027-1034 (レベルⅢ)
- 14) Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991 ; 40 : 55-65 (レベルⅢ)
- 15) Leminen A, Forss M, Lehtovirta P. Endometrial adenocarcinoma with clinical evidence of cervical involvement : accuracy of diagnostic procedures, clinical course, and prognostic factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995 ; 74 : 61-66 (レベルⅢ)

## CQ 03

## 骨盤リンパ節郭清の意義は？

## 推奨

- ① 骨盤リンパ節郭清の正確な進行期を決定する上での診断的意義は確立されている（グレードA）。
- ② 骨盤リンパ節郭清の治療的意義は確立されていないが、中・高リスク群と予想される症例では郭清が考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート1参照

## 【目的】

骨盤リンパ節や傍大動脈リンパ節の郭清（生検）は手術進行期決定に必要な手技であり、NCCN ガイドライン2012年版やNCIのPDQでは、筋層浸潤の有無にかかわらず骨盤および傍大動脈リンパ節郭清を行うことを推奨している。骨盤リンパ節郭清の診断・治療上の意義と適応について検討する。

## 【解説】

骨盤リンパ節郭清は正確な進行期の決定と術後療法のための必要であるとする報告が多い<sup>1-3)</sup>。つまり、手術進行期を決定するためには、系統的な骨盤リンパ節郭清と傍大動脈リンパ節郭清を行うことによりリンパ節転移の有無の診断が必要となってくる。骨盤リンパ節転移の頻度は、GOG33では、筋層浸潤1/2未満のG1, G2では5% 未満に、筋層浸潤1/2以上のG1, G2, あるいは筋層浸潤1/2未満のG3では15% に、筋層浸潤1/2以上のG3では40% に認めたと報告している<sup>4)</sup>。リンパ節転移のリスクは腫瘍の大きさが重要で、2cm以上の腫瘍径で15%、2cm未満で4%、子宮腔内全体に占める腫瘍では35% のリンパ節転移を認めたとし<sup>5-7)</sup>、子宮頸部浸潤があると15% のリンパ節転移を、付属器転移があると32% の骨盤リンパ節転移を認めたとの報告もある<sup>8)</sup>。一方、リンパ節転移のリスクが少ない症例として、G1, G2で筋層浸潤1/2未満で腫瘍が2cm以下や<sup>5-7)</sup>、筋層浸潤のない症例では1～2% にしかリンパ節転移はなかったとの報告があり<sup>9,10)</sup>、このような症例では、骨盤リンパ節郭清を省略することが可能かもしれない。

骨盤リンパ節郭清の治療上の意義に関しては、未だ明確ではない。リンパ節を摘出することによって良好な生存成績が得られたとする報告が過去に多くある<sup>11-15)</sup> が、いずれもランダム化比較試験ではない。最近、海外の2つのグループから骨盤リンパ節郭清の有無に関するランダム化比較試験の結果が報告された<sup>16,17)</sup>。これらでは、低リスク群

の子宮体癌でのリンパ節郭清の治療的意義は見出せていない。しかし、適切な手術で正確な進行期決定を行えた症例が明らかに増加しており<sup>17)</sup>、系統的な骨盤リンパ節郭清と傍大動脈リンパ節郭清を行うことにより、リンパ節転移の状態に応じた術後化学療法・放射線治療が行われ、リンパ節転移例の生存率を改善すると報告している<sup>18)</sup>。手術進行期Ⅰ期9,185例、Ⅱ期881例を対象に骨盤リンパ節郭清の意義について検討した報告では、Ⅰ期G3ではリンパ節郭清が5年生存率を有意に改善したとしている<sup>19)</sup>。腫大したリンパ節症例に対してリンパ節郭清を行った症例では、明らかに予後の改善を認めたとするものもある<sup>20)</sup>。G1で筋層浸潤がないか1/2未満の群に関してはリンパ節郭清の予後改善の効果は認められなかったが、筋層浸潤1/2未満でG3や、筋層浸潤1/2以上またはⅡ期以上で全ての組織学的分化度の群においては、リンパ節郭清範囲の拡大は予後の改善に寄与することを示唆する報告もある<sup>21)</sup>。摘出リンパ節数については、手術進行期Ⅰ・Ⅱ期のG3、明細胞腺癌や漿液性腺癌はリンパ節郭清数が重要な予後因子になるとし<sup>22)</sup>、術前にⅠ期と推定される、または顕微鏡的子宮頸部間質浸潤症例では、骨盤リンパ節を12個以上摘出することによって生存率と無増悪生存を有意に改善できたとする報告もある<sup>15)</sup>。特に高リスク群（G3、筋層浸潤1/2をこえる、漿液性腺癌、明細胞腺癌）では、骨盤リンパ節12個以上の摘出が5年生存率と無病生存率に及ぼす効果が大きいとして、骨盤リンパ節郭清の意義を強調している。これに対して、骨盤リンパ節郭清はⅠ期<sup>23-25)</sup>でもⅡ期<sup>26)</sup>でも予後を改善しないと報告もみられる。

以上のことより、術前に、G1、G2で子宮頸部浸潤がなく筋層浸潤1/2未満と評価できる症例において、術前画像検査や術中観察で子宮外病変を否定できる場合にリンパ節郭清は省略することが可能かもしれない。

英国の国民保健サービス（NHS）でランダム化比較試験を中心に、世界中の臨床試験の収集・評価を行っているCochrane Libraryでは<sup>27)</sup>、これらの論文を総合的に評価し、骨盤リンパ節郭清について、診断的意義は確立しているが、全生存期間と無再発生存期間の延長に寄与するという証拠は得られず、治療的意義は確立していないとしている。しかし、リンパ節転移リスクが高い症例を術前に確実に診断するシステムがない現状では、追加治療が必要な症例を選別する意味でも、明らかに低リスク群と術前診断ができる例を除き骨盤リンパ節郭清が考慮される。術後合併症としてリンパ節郭清により1.3%のリンパ嚢胞や0.7～38%のリンパ浮腫を認めたという報告があるが<sup>28, 29)</sup>、周術期の合併症は増加しないと報告があり<sup>30)</sup>、リンパ節郭清を躊躇する根拠とはならない。

## 【参考文献】

- 1) Ayhan A, Tuncer R, Tuncer ZS, Yüce K, Küçükali T. Correlation between clinical and histopathologic risk factors and lymph node metastases in early endometrial cancer (a multivariate analysis of 183 cases). *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4: 306-309 (レベルⅢ)
- 2) Yenen MC, Dilek S, Dede M, Goktolga U, Devci MS, Aydogu T. Pelvic-paraortic lymphadenectomy in clinical stage I endometrial adenocarcinoma: a multicenter study. *Eur J*

- Gynaecol Oncol 2003 ; 24 : 327-329 (レベルⅢ)
- 3) Lo KW, Cheung TH, Yu MY, Yim SF, Chung TK. The value of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer to avoid unnecessary radiotherapy. Int J Gynecol Cancer 2003 ; 13 : 863-869 (レベルⅢ)
  - 4) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 1987 ; 60 : 2035-2041 (レベルⅢ)
  - 5) Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chmiel JS. Tumor size in endometrial cancer : a prognostic factor for lymph node metastasis. Obstet Gynecol 1987 ; 70 : 216-219 (レベルⅢ)
  - 6) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Surgical stage I endometrial cancer : predictors of distant failure and death. Gynecol Oncol 2002 ; 87 : 274-280 (レベルⅢ)
  - 7) Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer : a paradigm shift in surgical staging. Gynecol Oncol 2008 ; 109 : 11-18 (レベルⅢ)
  - 8) Disaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 151 : 1009-1015 (レベルⅢ)
  - 9) Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer : clinical-pathologic findings of a prospective study. Obstet Gynecol 1984 ; 63 : 825-833 (レベルⅢ)
  - 10) Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. Int J Gynecol Cancer 2008 ; 18 : 269-273 (レベルⅢ)
  - 11) Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F 3rd, et al. Adenocarcinoma of the endometrium : survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. Gynecol Oncol 1995 ; 56 : 29-33 (レベルⅢ)
  - 12) Fanning J. Long-term survival of intermediate risk endometrial cancer (Stage IG3, IC, II) treated with full lymphadenectomy and brachytherapy without teletherapy. Gynecol Oncol 2001 ; 82 : 371-374 (レベルⅢ)
  - 13) Takeshima N, Hirai Y, Tanaka N, Yamawaki T, Yamauchi K, Hasumi K. Pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer with no myometrial invasion. Obstet Gynecol 1996 ; 88 : 280-282 (レベルⅢ)
  - 14) Larson DM, Broste SK, Krawisz BR. Surgery without radiotherapy for primary treatment of endometrial cancer. Obstet Gynecol 1998 ; 91 : 355-359 (レベルⅢ)
  - 15) Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 3668-3675 (レベルⅢ)
  - 16) ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial) : a randomised study. Lancet 2009 ; 373 : 125-136 (レベルⅡ)
  - 17) Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma : randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst 2008 ; 100 : 1707-1716 (レベルⅡ)
  - 18) Onda T, Yoshikawa H, Mizutani K, Mishima M, Yokota H, Nagano H, et al. Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy. Br J Cancer 1997 ; 75 : 1836-1841 (レベルⅢ)
  - 19) Trimble EL, Kosary C, Park RC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. Gynecol Oncol 1998 ; 71 : 340-343 (レベルⅢ)
  - 20) Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIc endometrial cancer. Gynecol Oncol 2005 ; 99 : 689-695 (レベルⅢ)
  - 21) Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer : a study of 12,333 patients. Cancer 2006 ; 107 :

- 1823-1830 (レベルⅢ)
- 22) Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, Secord AA, Calingaert B, Berchuck A, et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 92-97 (レベルⅢ)
  - 23) Candiani GB, Belloni C, Maggi R, Colombo G, Frigoli A, Carinelli SG. Evaluation of different surgical approaches in the treatment of endometrial cancer at FIGO stage I. *Gynecol Oncol* 1990 ; 37 : 6-8 (レベルⅢ)
  - 24) Bar-Am A, Ron IG, Kuperminc M, Gal I, Jaffa A, Kovner F, et al. The role of routine pelvic lymph node sampling in patients with stage I endometrial carcinoma : second thoughts. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998 ; 77 : 347-350 (レベルⅢ)
  - 25) Neubauer NL, Havrilesky LJ, Calingaert B, Bulusu A, Bernardini MQ, Fleming ND, et al. The role of lymphadenectomy in the management of preoperative grade 1 endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 511-516 (レベルⅢ)
  - 26) Sartori E, Gadducci A, Landoni F, Lissoni A, Maggino T, Zola P, et al. Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases : the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2001 ; 11 : 430-437 (レベルⅢ)
  - 27) May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; (1) : CD007585 (レベルⅢ)
  - 28) Orr JW, Holloway RW, Orr PF, Holimon JL. Surgical staging of uterine cancer : an analysis of perioperative morbidity. *Gynecol Oncol* 1991 ; 42 : 209-216 (レベルⅢ)
  - 29) Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2010 ; 119 : 60-64 (レベルⅢ)
  - 30) Homesley HD, Kadar N, Barrett RJ, Lentz SS. Selective pelvic and periaortic lymphadenectomy does not increase morbidity in surgical staging of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 167 : 1225-1230 (レベルⅢ)

## CQ 04

## 傍大動脈リンパ節郭清（生検）の意義は？

## 推奨

- ① 傍大動脈リンパ節郭清（生検）は手術進行期決定に必要である（グレードA）。
- ② 傍大動脈リンパ節郭清（生検）の治療的意義は確立されていないが、中・高リスク群と予想される症例では郭清（生検）が考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート1参照

## 【目的】

骨盤リンパ節や傍大動脈リンパ節の郭清（生検）はFIGOの手術進行期決定に必要な手技であり、NCCNガイドライン2012年版やNCIのPDQでは、筋層浸潤の有無にかかわらず骨盤および傍大動脈リンパ節郭清を行うことを推奨している。傍大動脈リンパ節郭清（生検）の診断・治療上の意義と適応についてCQ03の骨盤リンパ節郭清の意義と並行して検討する。

## 【解説】

傍大動脈リンパ節転移は予後を左右する重要な因子であることが報告されている<sup>1,2)</sup>。この観点からも、傍大動脈リンパ節郭清（生検）により正確な手術進行期を決定した後、追加治療の方針を決定することは重要なことと考えられる。

米国における281例（類内膜腺癌で浸潤がないか、G1またはG2で筋層浸潤1/2以下、腫瘍径2cm以下の低リスク群を含まない。うち特殊組織型は82例）の検討では、類内膜腺癌の16%、特殊組織型の40%にリンパ節転移を見出している<sup>3)</sup>。これら転移陽性症例の62%（全体の14%）に傍大動脈リンパ節転移がみられ、骨盤・傍大動脈リンパ節の両方に転移のあったものが46%（全体の10%）、傍大動脈リンパ節にのみ転移がみられたものは16%（全体の4%）であったとされる。この検討のように多くの傍大動脈リンパ節転移は骨盤リンパ節転移を伴っているとする報告が多く、骨盤リンパ節転移リスク群は同時に傍大動脈リンパ節転移リスク群でもある。骨盤リンパ節郭清を施行した上で、骨盤リンパ節転移がなく腹腔細胞診が陰性であれば、傍大動脈リンパ節郭清の必要はないという報告<sup>4)</sup>もある。一方、傍大動脈リンパ節への単独転移が少ないながら2～4%あることが多くの報告で明らかにされている<sup>2,5-7)</sup>。しかし、この頻度から骨盤リンパ節に転移がない場合に傍大動脈リンパ節郭清を省略することについては、未だコンセンサスが得られていない。さらに、傍大動脈リンパ節転移のあった例のうち77%が下腸間膜動脈レベルより上（腎静脈下）に存在し、46%には下腸間膜動脈より下に

は転移がみられなかったとの報告もあることより<sup>3)</sup>、傍大動脈リンパ節郭清を施行すると決断された場合は腎静脈下まで行うべきであると考えられる。また、2008年のFIGOの手術進行期分類では骨盤リンパ節と傍大動脈リンパ節転移の有無により進行期がⅢC1期とⅢC2期に亜分類されることとなった。これに際し、傍大動脈リンパ節まで郭清し転移が見出せなかった群と、傍大動脈リンパ節郭清を省略し骨盤までの郭清を行った群で転移陰性であれば双方ともⅢC期にはステージングされないが後者にはⅢC2期症例が含まれ、その後のリスク評価や予後に誤謬をもたらす可能性も指摘されている<sup>8)</sup>。傍大動脈リンパ節転移のリスク因子は上記の骨盤リンパ節転移<sup>4,9,10)</sup>をはじめとして、筋層浸潤1/2以上で10～17%<sup>1,5,9)</sup>、子宮頸部浸潤で24%程度<sup>9)</sup>、腹腔細胞診陽性で20%程度<sup>1,11)</sup>、組織学的分化度<sup>1,5,9,12)</sup>ではG3で15～50%、リンパ管侵襲<sup>9)</sup>がある場合では17%に転移がみられ、重要であるとされる。骨盤リンパ節転移の独立したリスク因子は血清CA125値とvolume indexであり、これらと1/2以上の筋層浸潤とG3、漿液性腺癌をリスク因子として、リスク因子のない症例では傍大動脈リンパ節郭清は不要との意見もある<sup>12)</sup>。以上の傍大動脈リンパ節転移のリスク因子から考えると、骨盤リンパ節郭清を省略し得る群（CQ03参照）同様に、類内膜腺癌G1またはG2相当で、子宮頸部浸潤を伴わない筋層浸潤1/2未満、術前画像検査や術中の観察で細胞診を含めた子宮外病変のみられない症例で傍大動脈リンパ節郭清（生検）を省略することは可能かもしれない。

傍大動脈リンパ節郭清（生検）が5年生存率や5年無増悪生存の予測因子であるとする報告があるが<sup>13)</sup>、現在までランダム化比較試験によるエビデンスは得られておらず、治療的意義は確立されていない。骨盤リンパ節郭清の場合と同様に、傍大動脈リンパ節郭清による完全な進行期決定によって術後治療の個別化が可能になり、予後改善につながるため、傍大動脈リンパ節郭清を施行すべきであるとする報告<sup>1,5,14)</sup>も散見される。傍大動脈リンパ節転移例に術後化学療法、ついで放射線治療を施行することによって、傍大動脈リンパ節転移例でも良好な生存率が得られたとする報告もある<sup>14)</sup>。12個以上の骨盤リンパ節の摘出は早期癌の予後を改善するとしながらも、傍大動脈リンパ節郭清を施行することと予後とは関係しなかったとする報告もある<sup>15)</sup>。CQ03で骨盤リンパ節郭清が不要であると結論づけている論文では、当然、傍大動脈リンパ節郭清（生検）も不要としている。海外の2つのグループからのリンパ節郭清（生検）の有無に関するランダム化比較試験<sup>16,17)</sup>では、傍大動脈リンパ節郭清（生検）も行われているがその数は少なく、傍大動脈リンパ節郭清（生検）の治療的意義についての独立した解析はなされていない。低リスクの子宮体癌でのリンパ節郭清の治療的意義は少ないという結論から、この群では骨盤リンパ節はもとより傍大動脈リンパ節の郭清（生検）の治療的意義も少ないと考えられる。一方、最近の671症例に対する比較的大規模な後方視的検討では、中リスク群や高リスク群では傍大動脈リンパ節郭清の追加が予後改善に貢献しているとしている<sup>18)</sup>。

以上のことを**CQ03**の解説とあわせて考えると、低リスク群では、リンパ節郭清そのものが省略可能であるが、術前にリスクが高いと評価された症例は、系統的に傍大動脈リンパ節まで郭清（生検）すべきかもしれない。ただしこの場合、術前に筋層浸潤、適切な術前病理組織学的診断、子宮外病変の存在などのリスクを正しく評価するシステムの開発も不可欠と考えられる。傍大動脈リンパ節郭清（生検）の治療的意義に関しては今後、後方視的検討やランダム化比較試験を含めた前方視的検討の集積が待たれる。

### 【参考文献】

- 1) Yokoyama Y, Maruyama H, Sato S, Saito Y. Indispensability of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancers. *Gynecol Oncol* 1997 ; 64 : 411-417 (レベルⅢ)
- 2) Nishiya M, Sakuragi N, Hareyama H, Ebina Y, Furuya M, Oikawa M, et al. Cox multivariate regression models for estimating prognosis of patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus who underwent thorough surgical staging. *Int J Cancer* 1998 ; 79 : 521-525 (レベルⅢ)
- 3) Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer : a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008 ; 109 : 11-18 (レベルⅢ)
- 4) Faught W, Krepart GV, Lotocki R, Heywood M. Should selective paraaortic lymphadenectomy be part of surgical staging for endometrial cancer ? *Gynecol Oncol* 1994 ; 55 : 51-55 (レベルⅢ)
- 5) Ayhan A, Tuncer R, Tuncer ZS, Yüce K, Küçükali T. Correlation between clinical and histopathologic risk factors and lymph node metastases in early endometrial cancer (a multivariate analysis of 183 cases). *Int J Gynecol Cancer* 1994 ; 4 : 306-309 (レベルⅢ)
- 6) Lo KW, Cheung TH, Yu MY, Yim SF, Chung TK. The value of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer to avoid unnecessary radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003 ; 13 : 863-869 (レベルⅢ)
- 7) Jobo T, Sato R, Arai T, Tamura T, Watanabe J, Kuramoto H. Lymph node pathway in the spread of endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005 ; 26 : 167-169 (レベルⅢ)
- 8) Todo Y, Kato H, Minobe S, Okamoto K, Suzuki Y, Konno Y, et al. A validation study of the new revised FIGO staging system to estimate prognosis for patients with stage III C endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011 ; 121 : 126-130 (レベルⅢ)
- 9) Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, Nishiya M, Makinoda S, Fujimoto S. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 1997 ; 65 : 82-87 (レベルⅢ)
- 10) Nomura H, Aoki D, Suzuki N, Susumu N, Suzuki A, Tamada Y, et al. Analysis of clinicopathologic factors predicting para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Int J Gynecol Oncol* 2006 ; 16 : 799-804 (レベルⅢ)
- 11) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer : a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1987 ; 60 : 2035-2041 (レベルⅡ)
- 12) Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, Yamada T, Ebina Y, Yamamoto R, et al. Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 188 : 1265-1272 (レベルⅢ)
- 13) Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz KC. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000 ; 76 : 348-356 (レベルⅢ)
- 14) Onda T, Yoshikawa H, Mizutani K, Mishima M, Yokota H, Nagano H, et al. Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy. *Br J Cancer* 1997 ; 75 : 1836-1841 (レベルⅢ)
- 15) Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective

- analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3668-3675 (レベルⅢ)
- 16) ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial) : a randomised study. *Lancet* 2009 ; 373 : 125-136 (レベルⅡ)
  - 17) Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma : randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 1707-1716 (レベルⅡ)
  - 18) Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study) : a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010 ; 375 : 1165-1172 (レベルⅢ)

## CQ 05

## 大網切除は必要か？

## 推奨

- ① 全ての症例において慎重な視診や触診による大網の検索が必要であり、転移が疑われる場合には大網切除を行い正確な病期を決定する（グレードA）。
- ② 深い筋層浸潤，術中迅速腹腔細胞診陽性，組織型が類内膜腺癌G3や特殊組織型，肉眼的な子宮外病変の存在がある場合には，大網に所見がなくとも大網切除を行うことが考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート1参照

## 【目的】

病理組織学的に大網転移が確認された場合は手術進行期IVB期となり，術後の治療法を検討する上で重要な情報となる。このため，大網切除の診断的・治療的意義と適応について検討する。

## 【解説】

各種病理組織学的因子と大網転移との関連を検討した報告には以下のようなものがある。①前方視的に術前にI期と考えられる84例を検討した結果<sup>1)</sup>によると7例(8.3%)に大網転移を認めたが，大網以外に肉眼的に子宮外病変を認めたのは2例のみであったとされる。組織型は5例が漿液性腺癌で，残りの2例は類内膜腺癌G2，G3であった。大網転移は漿液性腺癌，付属器転移，ダグラス窩播種，リンパ節転移，組織学的分化度G3と相関があったとし，大網切除はI期の子宮体癌であっても基本手技の一部とすべきであり，さらにこれらのリスクを持った症例では大網の完全摘出を行うべきであるとしている。②後方視的に術前にI期と考えられる97例を検討した報告<sup>2)</sup>では，大網転移は6%（うち2/3が顕微鏡的転移）に認め，さらに筋層浸潤が1/2をこえる症例の20%に，G3症例の22%，明細胞腺癌の40%，付属器転移症例の33%，腹水細胞診陽性症例の45%，骨盤リンパ節転移症例の30%にそれぞれ大網転移を認めている。統計学的に有意差を認めた筋層浸潤の深い症例やG3に対しては大網切除が必要であり，その他のケースでは疑われるときに行うとしている。③類内膜腺癌51例の後方視的検討<sup>3)</sup>では，顕微鏡的大網転移が3例(6%)にみられ，付属器転移，リンパ節転移，深い筋層浸潤との相関が認められている。さらに，類内膜腺癌症例で術中に肉眼的に明らかな子宮外病変を認めなかった65例の後方視的検討<sup>4)</sup>では，6例(9.2%)に大網転移を認

め、そのうち2例は顕微鏡的陽性例であった。大網転移は子宮頸部浸潤例2例（10%）、深い筋層浸潤例2例（4.9%）、リンパ節転移陽性例2例（20%）、付属器転移例2例（20%）、細胞診陽性例3例（43%）に認められた。多変量解析で大網転移と細胞診陽性との間に有意な相関を認めたとされる。これらから、術中迅速細胞診陽性例には視診、触診で大網転移を疑わなくとも大網切除を行うべきであり、細胞診の結果が術中に判明しない場合は全例に大網切除すべきであるとしている。④肉眼的に播種の疑いが明らかではない術前にI期と考えられる134例の前方視的検討<sup>5)</sup>では、4例（3%）のみに大網転移を認め、単変量解析により腹腔細胞診陽性と付属器転移とに関連を認めているが、大網切除を標準術式とすることには慎重な立場をとっている。しかし、類内膜腺癌以外の組織型には大網切除を行うべきであり、大網転移の予後は極めて悪いため術中に慎重な視診、触診と同様に可能なら組織検索が望まれるとしている。

NCCNガイドライン2012年版<sup>6)</sup>では、類内膜腺癌では組織学的分化度に関係なく腫瘍が子宮内に限局していると考えられる場合でも術中の横隔膜、肝臓、大網、骨盤と腸管腹膜を含めての注意深い視診、触診を行い、疑わしいところがあれば生検をするとされている。CA125が高値を示す場合や、MRIやCTにより子宮外進展が示唆される場合においては、腹腔内病変の検索の一環として、腹水細胞診や腹膜生検（横隔膜生検）などと並んで、大網切除は播種の範囲を確認するために有用であるとしている。また、漿液性腺癌、明細胞腺癌、癌肉腫に対しては卵巣と同様の大網切除を含めた術式を奨めている（CQ07参照）。同様に漿液性腺癌、明細胞腺癌などの特殊組織型に対しては大網完全摘出、11カ所の腹膜生検を加えるとしている施設もある<sup>7)</sup>。ESMOガイドライン2011年版<sup>8)</sup>でも類内膜腺癌に対してはNCCNガイドライン2012年版と同様の推奨が行われている。

これらのエビデンスより、大網切除は進行期確定の手段として有用な方法であるといえる。特に、低分化型類内膜腺癌、漿液性腺癌または明細胞腺癌などの特殊組織型である場合や肉眼的に骨盤腔または腹腔内に播種が認められる場合は大網切除を行い、転移の有無を病理組織学的に検索すべきであろう。一方、筋層浸潤が浅い場合や、悪性度の高い組織型ではない場合についての大網切除の意義は、明確に肯定されているとはいえない。しかし、いずれの文献も大網切除による不利益がないことを述べており、大網転移例の予後の悪さ<sup>3-5)</sup>などを考えると大網切除は標準手術手技の一部として検討すべき時期にきているものと考えられる。

### 【参考文献】

- 1) Chen SS, Spiegel G. Stage I endometrial carcinoma. Role of omental biopsy and omentectomy. J Reprod Med 1991 ; 36 : 627-629 (レベルⅢ)
- 2) Saygili U, Kavaz S, Altunyurt S, Uslu T, Koyuncuoglu M, Erten O. Omentectomy, peritoneal biopsy and appendectomy in patients with clinical stage I endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2001 ; 11 : 471-474 (レベルⅢ)

- 3) Dilek S, Dilek U, Dede M, Deveci MS, Yenen MC. The role of omentectomy and appendectomy during the surgical staging of clinical stage I endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 : 795-798 (レベルⅢ)
- 4) Metindir J, Dilek GB. The role of omentectomy during the surgical staging in patients with clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008 ; 134 : 1067-1070 (レベルⅢ)
- 5) Fujiwara H, Saga Y, Takahashi K, Ohwada M, Enomoto A, Konno R, et al. Omental metastases in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2008 ; 18 : 165-167 (レベルⅢ)
- 6) Uterine Neoplasms (Version 2, 2012) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (ガイドライン)
- 7) Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, Mariani A, Dowdy SC. Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc* 2008 ; 83 : 97-112 (レベルⅢ)
- 8) Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al : ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : Suppl 6 : vi35-39 (ガイドライン)

## CQ 06

## 卵巣温存は可能か？

## 推奨

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

☞ フローチャート1参照

## 【目的】

子宮体癌症例における卵巣温存の問題点と温存の適応について検討する。特に、閉経前症例における最近の報告について言及する。

## 【解説】

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

術前にⅠ・Ⅱ期と診断された症例の卵巣転移率は、それぞれ、5%前後<sup>1,2)</sup>、10%前後<sup>3-7)</sup>と報告されている。子宮体癌の卵巣への転移は臨床的に無視できない頻度である。そのため進行期にかかわらず一般に両側付属器摘出術が選択されているが、早期癌における両側付属器摘出術の治療的意義を前方視的に検討した報告はみられない。術前診断Ⅱ期では卵巣転移の頻度が高いため、両側付属器摘出術が選択されるべきであろうが、これに関してもレベルの高いエビデンスは認められない。なお、卵巣温存が問題になる若年症例における卵巣転移について、45歳以下と46歳以上の2群では差がないと報告されている<sup>8,9)</sup>。最近、米国SEERのデータベースを用いて、45歳以下のⅠ期子宮体癌3,269例以上を後方視的に検討した報告が発表された<sup>10)</sup>。それによると、卵巣温存群と摘出群では生存率に有意差がなかったこと、最も予後に影響する因子は組織学的分化度と筋層浸潤であることが示された。

子宮体癌と卵巣癌の重複の頻度については、若年症例では高いとする報告が多い<sup>9,11)</sup>。特に45歳以下の子宮体癌17例中5例（29%）<sup>11)</sup>に、また閉経前の子宮体癌102例中26例（25%）<sup>12)</sup>に卵巣腫瘍（23例は重複卵巣癌、3例は転移が認められ、15%は肉眼的に異常を認めず）を認めたという報告がある。スウェーデンでの1961～1998年に登録さ

れたほぼ全ての子宮体癌（19,128例）と卵巣癌（19,440例）における検討<sup>13)</sup>では、子宮体癌が卵巣癌と強い相関を示すことが明らかにされている。特に、40歳以下の類内膜腺癌では卵巣癌を合併する頻度が非常に高くなることが指摘されている。本邦では、子宮体癌と卵巣癌との重複の頻度は2～10%と報告されている<sup>14-16)</sup>が、いずれも年齢との関連での検討はなされていない。最近、韓国の単施設による後方視的調査研究が報告され<sup>17)</sup>、子宮全摘出術を施行した260例（45歳以下が30%、I・II期が84%）のうち、19例（7.3%）の付属器に悪性所見が認められた。このうち、術中に肉眼的異常が17例の付属器またはその近辺に認められ、術中に子宮外進展を認めなかった206例では2例（1.0%）の卵巣に悪性所見を認めただけであった。肉眼的に卵巣に異常のない35例に卵巣温存が行われ、中央値6年以上の経過観察中には再発や原病死は確認されていない。さらに、韓国から多施設による後方視的検討がなされた<sup>18)</sup>。卵巣を温存した子宮体癌症例175例（I・II期が99%、45歳以下が83%）において、中央値55カ月の観察期間では、無再発生存率94%、全生存率93%であり、I期の類内膜腺癌症例では再発を認めていない。卵巣温存は再発率上昇には関与しないと結論づけ、卵巣温存条件として、①卵巣機能温存の強い希望、②術中観察にて腫瘍の子宮外進展がない、③肉眼的に両側卵巣が正常である、④転移が疑われるリンパ節が迅速病理組織学的検査にて陰性である、⑤術前の組織学的検索にて類内膜腺癌である、⑥乳癌・卵巣癌の家族歴がない、ことを挙げている。また、米国の後方視的検討では<sup>19)</sup>、単施設における45歳以下の子宮体癌症例251例（I・II期が87%）において、I期が推定される症例では、両側付属器摘出術を施行した症例のほうが卵巣温存症例（10%）より有意に高い無再発生存率を示したが、全生存率については差異を認めなかった。リスクを伴わないI期の高分化症例での卵巣温存は個別に検討し得る可能性を示している。

以上を踏まえると、明らかに高分化型で筋層浸潤の浅い若年子宮体癌症例では卵巣温存が考慮されるが、現時点では慎重に対応する必要がある。エストロゲン欠乏による様々な病態を改善する目的のホルモン補充療法（HRT）の安全性と有効性の検討結果（CQ25参照）が卵巣温存の議論へも影響を与える。さらに、海外では温存卵巣からの卵子を用いた生殖医療の可能性を残すというメリットがあり得るが、代理懐胎の議論が未だ十分でない本邦の現状では、このメリットは除外して考える必要がある。

なお、卵巣転移の有無を確認するために施行される場合がある卵巣楔状切除術に関しては、その有用性を証明する報告はみられない。

### 【参考文献】

- 1) Takeshima N, Hirai Y, Yano K, Tanaka N, Yamauchi K, Hasumi K. Ovarian metastasis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998 ; 70 : 183-187 (レベルⅢ)
- 2) Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, DiSaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer : clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984 ; 63 : 825-832 (レベルⅢ)

- 3) Boente MP, Yordan EL Jr, McIntosh DG, Grendys EC Jr, Orandi YA, Davies S, et al. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1993 ; 51 : 316-322 (レベルⅢ)
- 4) Creasman WT, DeGeest K, DiSaia PJ, Zaino RJ. Significance of true surgical pathologic staging : a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 181 : 31-34 (レベルⅢ)
- 5) Leminen A, Forss M, Lehtovirta P. Endometrial adenocarcinoma with clinical evidence of cervical involvement : accuracy of diagnostic procedures, clinical course, and prognostic factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995 ; 74 : 61-66 (レベルⅢ)
- 6) Sato R, Jobo T, Kuramoto H. Parametrial spread is a prognostic factor in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003 ; 24 : 241-245 (レベルⅢ)
- 7) Yura Y, Tauchi K, Koshiyama M, Konishi I, Yura S, Mori T, et al. Parametrial involvement in endometrial carcinomas : its incidence and correlation with other histological parameters. *Gynecol Oncol* 1996 ; 63 : 114-119 (レベルⅢ)
- 8) Yamazawa K, Seki K, Matsui H, Kihara M, Sekiya S. Prognostic factors in young women with endometrial carcinoma : a report of 20 cases and review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2000 ; 10 : 212-222 (レベルⅢ)
- 9) Evans-Metcalf ER, Brooks SE, Reale FR, Baker SP. Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998 ; 91 : 349-354 (レベルⅢ)
- 10) Wright JD, Buck AM, Shah M, Burke WM, Schiff PB, Herzog TJ. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1214-1219 (レベルⅢ)
- 11) Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 1995 ; 85 : 504-508 (レベルⅢ)
- 12) Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005 ; 106 : 693-699 (レベルⅢ)
- 13) Hemminki K, Aaltonen L, Li X. Subsequent primary malignancies after endometrial carcinoma and ovarian carcinoma. *Cancer* 2003 ; 97 : 2432-2439 (レベルⅢ)
- 14) 笹川 基, 田村 希, 塚田清二, 本間 滋, 高橋 威. 子宮体癌における重複癌. *日産婦誌* 2000 ; 52 : 756-760 (レベルⅢ)
- 15) Kamikatahira S, Jobo T, Kuramoto H. Endometrial carcinoma with synchronous ovarian malignancy-Differentiation between independent and metastatic carcinomas. *Int J Clin Oncol* 1996 ; 1 : 100-108 (レベルⅢ)
- 16) Nishimura N, Hachisuga T, Yokoyama M, Iwasaka T, Kawarabayashi T. Clinicopathologic analysis of the prognostic factors in women with coexistence of endometrioid adenocarcinoma in the endometrium and ovary. *J Obstet Gynaecol Res* 2005 ; 31 : 120-126 (レベルⅢ)
- 17) Lee TS, Jung JY, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB, et al. Feasibility of ovarian preservation in patients with early stage endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007 ; 102 : 52-57 (レベルⅢ)
- 18) Lee TS, Kim JW, Kim TJ, Cho CH, Ryu SY, Ryu HS, et al : Korean Gynecologic Oncology Group. Ovarian preservation during the surgical treatment of early stage endometrial cancer : a nationwide study conducted by the Korean Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115 : 26-31 (レベルⅢ)
- 19) Richter CE, Qian B, Martel M, Yu H, Azodi M, Rutherford TJ, et al. Ovarian preservation and staging in reproductive-age endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2009 ; 114 : 99-104 (レベルⅢ)

## CQ 07

## 漿液性腺癌または明細胞腺癌に対して推奨される手術術式は？

## 推奨

- ① 子宮全摘出術，両側付属器摘出術を行う（グレードB）。
- ② 上記術式に加えて，骨盤・傍大動脈リンパ節郭清（生検）と大網切除が考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート1参照

## 【目的】

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

## 【解説】

漿液性腺癌や明細胞腺癌は，類内膜腺癌に比較して予後不良であることが知られている<sup>1)</sup>。漿液性腺癌では18%の症例で上腹部に顕微鏡的病巣がみられ<sup>2)</sup>，26%にリンパ節転移が認められる<sup>3)</sup>。さらに，傍大動脈リンパ節への転移も16～18%と報告されており<sup>4)</sup>，手術時に高頻度に子宮外病変を認めることが予後不良の原因の一つに挙げられる。子宮筋層浸潤の程度と子宮外病巣の有無について相関が強くないことは，漿液性腺癌のもう一つの特徴である。漿液性腺癌で病理組織学的に筋層浸潤がない症例であっても，リンパ節転移は6～36%に，卵巣転移や大網転移を含む腹腔内病巣は19～43%に認められる<sup>3-6)</sup>。手術術式を決定するときには，漿液性腺癌におけるこれらの臨床的特徴を考慮する必要がある。後方視的に手術術式を検討している報告に共通した結論として，手術時に子宮外病巣の有無を把握し手術進行期を決定することが追加治療の選択の上でも非常に重要であるという点で，子宮全摘出術，両側付属器摘出術に加え，骨盤・傍大動脈リンパ節郭清（生検），大網切除を推奨している。

骨盤・傍大動脈リンパ節郭清（生検）ならびに大網切除の予後改善への寄与については，今後さらなるエビデンスの集積が必要である。系統的リンパ節郭清施行群においては，再発率が未施行群に比較し低下する傾向がみられ，さらに系統的リンパ節郭清を行ったI期34例ではリンパ節再発が認められなかったことから，リンパ節郭清には治療的意義があり，予後改善に寄与する可能性が示唆されている<sup>7)</sup>。同様にI期でリンパ節郭清ならびに大網切除まで行い完全なステージングが行われた症例の5年生存率は95%に達したのに対し，不完全な手術例は45%であったという報告もある<sup>8)</sup>。しかし，大網転移については肉眼的病巣がない症例では顕微鏡的レベルの転移も認められなかつ

たことから、肉眼的播種がない場合の大網切除は省略してもよいとする意見もある<sup>7)</sup>。一方で、漿液性腺癌でリンパ節転移のなかった症例の4人に1人が、大網か腹膜に転移があったとする報告もある<sup>2)</sup>。大網切除が予後を改善するという明らかなエビデンスは現在までないが<sup>9)</sup>、大網転移の頻度の高さや切除の侵襲度の低さを鑑み、手術的に摘出し病理組織学的に転移の有無を判断することは臨床上有用であると考えられる。

特に、進行した漿液性腺癌では子宮全摘出術、両側付属器摘出術に加え、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清、大網切除ならびに転移・播種巣の切除で病巣をほぼ残さない、卵巢癌と同様のoptimal cytoreductive surgery（OCS）が予後改善に貢献することが指摘されている。Ⅳ期の漿液性腺癌においてOCSが施行された症例の中間生存期間が26.2カ月だったのに対し、未施行例のそれはわずか9.6カ月であった<sup>10)</sup>。また、Ⅲc～Ⅳ期のOCS症例で40カ月に対し未施行例は10カ月であった<sup>11)</sup>。さらに、Ⅲc～Ⅳ期のOCS症例で中間生存期間52カ月だったのに対し未施行例は16カ月であり、Ⅳ期の3年生存率は75% vs. 5% と大きな差があった<sup>12)</sup>（CQ26参照）。

99例の子宮体部明細胞腺癌の手術所見ならびに治療法について解析した報告では、子宮外病巣を有する症例は67% に達しており、さらに術中評価で肉眼的病巣が子宮体部に限局していると判断された症例のうち、52% が術後の病理組織学的検索により進行期が上がっている<sup>13)</sup>。この中には20% のリンパ節転移症例と11% の腹水細胞診陽性例が含まれており、正確な進行期を決定する手術術式が必須であると結論づけている。明細胞腺癌は漿液性腺癌よりも頻度が少ないために術式と予後に関する報告が限られているが、手術進行期別分布、5年生存率や子宮外病巣の頻度が両者でほぼ同じであることから、明細胞腺癌に対しても漿液性腺癌と同じ手術術式が望ましいと考えられる。ただし、子宮全摘出術の術式については、いずれの組織型においても広汎子宮全摘出術が単純子宮全摘出術に比べて予後を改善するという報告はない。

### 【参考文献】

- 1) Sakuragi N, Hareyama H, Todo Y, Yamada H, Yamamoto R, Fujino T, et al. Prognostic significance of serous and clear cell adenocarcinoma in surgically staged endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 ; 79 : 311-316 (レベルⅢ)
- 2) Geisler JP, Geisler HE, Melton ME, Wiemann MC. What staging surgery should be performed on patients with uterine papillary serous carcinoma ? *Gynecol Oncol* 1999 ; 74 : 465-467 (レベルⅢ)
- 3) Slomovitz BM, Burke TW, Eifel PJ, Ramondetta LM, Silva EG, Jhingran A, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC) : a single institution review of 129 cases. *Gynecol Oncol* 2003 ; 91 : 463-469 (レベルⅢ)
- 4) Goff BA, Kato D, Schmidt RA, Ek M, Ferry JA, Muntz HG, et al. Uterine papillary serous carcinoma : patterns of metastatic spread. *Gynecol Oncol* 1994 ; 54 : 264-268 (レベルⅢ)
- 5) Chan JK, Loizzi V, Youssef M, Osann K, Rutgers J, Vasilev SA, et al. Significance of comprehensive surgical staging in noninvasive papillary serous carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2003 ; 90 : 181-185 (レベルⅢ)
- 6) Gehrig PA, Groben PA, Fowler WC Jr, Walton LA, Van Le L. Noninvasive papillary serous carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 2001 ; 97 : 153-157 (レベルⅢ)
- 7) Thomas MB, Mariani A, Cliby WA, Keeney GA, Podratz KC, Dowdy SC. Role of systematic

- lymphadenectomy and adjuvant therapy in stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007 ; 107 : 186-189 (レベルⅢ)
- 8) Turner BC, Knisley JP, Kacinski BM. Effective treatment of stage I uterine papillary serous carcinoma with high dose-rate vaginal apex radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 40 : 77-84 (レベルⅢ)
  - 9) Tay EH, Ward BG. The treatment of uterine papillary serous carcinoma (UPSC) : are we doing the right thing ? *Int J Gynecol Cancer* 1999 ; 9 : 463-469 (レベルⅢ)
  - 10) Bristow RE, Duska LR, Montz FJ. The role of cytoreductive surgery in the management of stage IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001 ; 81 : 92-99 (レベルⅢ)
  - 11) Memarzadeh S, Holschneider CH, Bristow RE. FIGO stage III and IV uterine papillary serous carcinoma : impact of residual disease on survival. *Int J Gynecol Cancer* 2002 ; 12 : 454-458 (レベルⅢ)
  - 12) Thomas MB, Mariani A, Cliby WA, Keeney GA, Podratz KC, Dowdy SC. Role of cytoreduction in stage III and IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007 ; 107 : 190-193 (レベルⅢ)
  - 13) Thomas M, Mariani A, Wright JD, Madarek EO, Powell MA, Mutch DG, et al. Surgical management and adjuvant therapy for patients with uterine clear cell carcinoma : a multi-institutional review. *Gynecol Oncol* 2008 ; 108 : 293-297 (レベルⅢ)

## CQ 08

## 手術進行期分類にある鼠径リンパ節の生検は必要か？

## 推奨

- ① 術前にCTなどの画像検査にて腫大が判明している場合は、生検を行い進行期を確定する（グレードA）。
- ② 腫大が認められない場合に生検を施行する意義は明らかではなく、日常診療での実践は奨められない（グレードC2）。

☞ フローチャート1参照

## 【目的】

本邦の『子宮体癌取扱い規約 第3版』では、鼠径リンパ節（32～34頁 図1.9）は鼠径靱帯より足方にあるものと定義され、子宮体癌の所属リンパ節には含まれていない。鼠径リンパ節生検の治療上の意義と適応について検討する。

## 【解説】

鼠径リンパ節は子宮体癌の所属リンパ節には含まれていないことから、鼠径リンパ節転移は遠隔転移として捉えられており、本邦の『子宮体癌取扱い規約 第3版』やFIGO分類（2008）では、鼠径リンパ節転移が認められた場合はIVB期となる。鼠径リンパ節のみの報告はないが、IV期の子宮体癌を検討した報告では、13～22%で所属リンパ節以外へのリンパ節転移（鎖骨上節や縦隔など）を認めたとしている<sup>1,2)</sup>。

一般的に、子宮からのリンパ行性転移の経路は、①子宮頸部から基靱帯を經由して骨盤リンパ節、さらには傍大動脈リンパ節へ達する経路、②骨盤漏斗靱帯、すなわち卵巢動静脈に沿って傍大動脈リンパ節に達する経路、③子宮円靱帯に沿って鼠径リンパ節に至る経路の3つが考えられるが<sup>3-5)</sup>、前2者が主なルートであり、円靱帯経路による転移頻度は低く、鼠径リンパ節転移陽性の症例の多くは骨盤リンパ節転移を認める場合が多い<sup>6,7)</sup>。しかし、鼠径リンパ節腫大以外に症状を認めなかった症例も報告されており<sup>8)</sup>、鼠径リンパ節腫大の有無に留意することは重要である。鼠径リンパ節生検の意義についての多数例の検討は未だ報告されていないが、腫大鼠径リンパ節に対する生検は比較的侵襲が少ないことから、CTなどの画像検査で腫大が判明している場合は生検を行い、進行期決定に供することが望ましい。

## 【参考文献】

- 1) Tanioka M, Katsumata N, Sasajima Y, Ikeda S, Kato T, Onda T, et al. Clinical characteristics and

- outcomes of women with stage IV endometrial cancer. *Med Oncol* 2010 ; 27 : 1371-1377 (レベルⅢ)
- 2) Aalders JG, Abeler V, Kolstad P. Stage IV endometrial carcinoma : a clinical and histopathological study of 83 patients. *Gynecol Oncol* 1984 ; 17 : 75-84 (レベルⅢ)
  - 3) Barakat RR, Grigsby PW, Sabbatini P, Zaino RJ. Corpus : epithelial tumors. In : Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology* 3rd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000 : 919-959 (レベルⅣ)
  - 4) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 日本放射線腫瘍学会編. 子宮体癌取り扱い規約 第3版. 金原出版, 東京, 2012 ; 12-14 (規約)
  - 5) 日本癌治療学会編. 日本癌治療学会リンパ節規約. 金原出版, 東京, 2002 ; 12-16, 35-36 (規約)
  - 6) Sato R, Jobo T, Kuramoto H. Parametrial spread is a prognostic factor in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003 ; 24 : 241-245 (レベルⅢ)
  - 7) Kaneyasu Y, Okawa T, Yajima M, Saito R, Nakabayashi M, Seshimo A, et al. Stage IVB uterine endometrial cancer successfully salvaged by chemoradiotherapy and surgery. *Int J Clin Oncol* 2003 ; 8 : 60-64 (レベルⅢ)
  - 8) Scholz HS, Lax S, Petru E, Benedicic C, Winter R. Inguinal lymph node metastasis as the presenting symptom of endometrial cancer : a case report. *Anticancer Res* 2002 ; 22 : 2531-2532 (レベルⅢ)

## CQ 09

## 術式決定における画像検査の意義は？

## 推奨

- ① 術前にMRIを行い、筋層浸潤・子宮頸部浸潤を評価することが奨められる（グレードA）。
- ② リンパ節転移・遠隔転移をCT, MRIなどで評価することが奨められる（グレードA）。

📄 フローチャート 1, 3, 6 参照

## 【目的】

術前に画像評価を行い、正確に筋層浸潤、子宮頸部浸潤またはリンパ節転移、遠隔転移を判定できれば、手術術式の内容を決定するのに役立つ可能性がある。経腔超音波断層法検査、CT、MRI、PET/CTについて、その有用性と可能性を検討する。

## 【解説】

## 筋層浸潤・子宮頸部浸潤の画像評価

1999年の47の論文によるメタアナリシスでは、筋層浸潤の評価に対して造影MRIが単純MRIや超音波断層法検査よりも有意に有用であり、CTに対しても有用である傾向が示された。しかし、子宮頸部浸潤については評価するデータが不足していた<sup>1)</sup>。その後もMRIに関する報告が多くみられる。その中で、MRIは深部に及ぶ筋層浸潤に対して有用であるが、筋層浸潤がないか浅い症例に対しては有用性が低下するという報告<sup>2-4)</sup> や子宮頸部浸潤に対してMRIが有用であるとする報告がみられる<sup>5)</sup>。一方で、その反対を述べた論文もある<sup>6)</sup>。また経腔超音波断層法検査は筋層浸潤・子宮頸部浸潤に対してMRIと感度、特異度ともに差がないとする論文もあり、検査費用の面からも注目される<sup>7)</sup>。しかし、筋層浸潤や子宮頸部浸潤の評価にMRIが有用であることを示している論文が多く<sup>8,9)</sup>、最近では、T2強調画像のみの筋層浸潤深達度に関する正診率が78%であったのに対し、ダイナミック造影を加えることで92%まで有意に向上したという報告<sup>10)</sup> がみられる。また、3テスラのMRIを用いた場合では、T2強調画像と拡散強調画像の癒合画像を加えたほうが、ダイナミック造影画像単独よりも有意に筋層浸潤に関する正確な評価が可能であったとの報告<sup>11)</sup> や、拡散強調画像の子宮体癌のapparent diffusion coefficient (ADC) 値（見かけ上の拡散の度合いを表す値）は正常内膜や良性病変より有意に低値であったとの報告がみられ、浸潤の評価に有用であるとされる<sup>12)</sup>。

### リンパ節転移・遠隔転移の画像評価

経膈超音波断層法検査，CT，MRIはリンパ節の腫大を転移の根拠としている。画像上，通常，短径1cmがリンパ節転移の測定限界と考えられているが，1cm未満のリンパ節にも組織学的転移が認められることがあり，画像検査でリンパ節転移を評価する限界となっている<sup>13)</sup>。それに対して，FDG-PET/CTは糖代謝をターゲットにした転移検出方法である。その有用性が期待され，リンパ節転移に対して従来の画像検査より有用であるとする論文が多い<sup>14-16)</sup>。ただし微小転移巣に対しては検出できない例が報告されており，FDG-PET/CTが陰性という根拠だけでは後腹膜リンパ節郭清（生検）を除外できない。遠隔転移に対してもFDG-PET/CTを推奨する論文がある<sup>15)</sup>。しかしリンパ節と同様に微小な遠隔転移巣についての診断精度には注意が必要である。さらに，MRIにおいて増感剤の使用<sup>13)</sup>，機器の性能の向上<sup>17)</sup>によって診断精度が上がる可能性が示唆される。NCCNガイドライン2012年版によれば，子宮外進展が疑われる場合にMRI，CTを推奨している<sup>18)</sup>。

現段階では，1cm以上の腫大があるリンパ節には，術前画像評価が感度，特異度ともに高く有用性は高いと考えられるが，微小転移巣の描出には限界がある。

今後，画像検査はさらに進歩する可能性を秘めている。例えば，MRIの拡散強調画像におけるADC最低値が予後と相関することや，PETのFDG集積の最高値（SUVmax）が悪性度と関連することが示されている<sup>19,20)</sup>。また，エストロゲン受容体の発現を表すFES（fluoro-estradiol）-PETとFDG-PETの両者を施行し，子宮体部腫瘍における両者のSUV比率（<sup>18</sup>F-FDG/<sup>18</sup>F-FES）が悪性度の高リスクと相関するとの報告もある<sup>21)</sup>。

### 【参考文献】

- 1) Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer : a meta-analysis. *Radiology* 1999 ; 212 : 711-718 (レベルⅡ)
- 2) Nakao Y, Yokoyama M, Hara K, Koyamatsu Y, Yasunaga M, Araki Y, et al. MR imaging in endometrial carcinoma as a diagnostic tool for the absence of myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 343-347 (レベルⅢ)
- 3) Suh DS, Kim JK, Kim KR, Kim DY, Kim JH, Kim YM, et al. Reliability of magnetic resonance imaging in assessing myometrial invasion absence in endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009 ; 88 : 990-993 (レベルⅢ)
- 4) Cade TJ, Quinn MA, McNally OM, Neesham D, Pyman J, Dobrotwir A. Predictive value of magnetic resonance imaging in assessing myometrial invasion in endometrial cancer : is radiological staging sufficient for planning conservative treatment ? *Int J Gynecol Cancer* 2010 ; 20 : 1166-1169 (レベルⅢ)
- 5) Nagar H, Dobbs S, McClelland HR, Price J, McCluggage WG, Grey A. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting cervical involvement in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 431-434 (レベルⅢ)
- 6) Ortashi O, Jain S, Emmanuel O, Henry R, Wood A, Evans J. Evaluation of the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of preoperative magnetic resonance imaging for staging endometrial cancer. A prospective study of 100 cases at the Dorset Cancer Centre. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 ; 137 : 232-235 (レベルⅢ)

- 7) Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, Delaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer : transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 ; 31 : 560-566 (レベルⅢ)
- 8) Manfredi R, Mirk P, Maresca G, Margariti PA, Testa A, Zannoni GF, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma : role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 2004 ; 231 : 372-378 (レベルⅢ)
- 9) Koyama T, Tamai K, Togashi K. Staging of carcinoma of the uterine cervix and endometrium. *Eur Radiol* 2007 ; 17 : 2009-2019 (レベルⅣ)
- 10) Sala E, Crawford R, Senior E, Shaw A, Simcock B, Vrotsou K, et al. Added value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting advanced stage disease in patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 141-146 (レベルⅢ)
- 11) Lin G, Ng KK, Chang CJ, Wang JJ, Ho KC, Yen TC, et al. Myometrial invasion in endometrial cancer : diagnostic accuracy of diffusion-weighted 3.0-T MR imaging-initial experience. *Radiology* 2009 ; 250 : 784-792 (レベルⅢ)
- 12) Wang J, Yu T, Bai R, Sun H, Zhao X, Li Y. The value of the apparent diffusion coefficient in differentiating stage IA endometrial carcinoma from normal endometrium and benign diseases of the endometrium : initial study at 3-T magnetic resonance scanner. *J Comput Assist Tomogr* 2010 ; 34 : 332-337 (レベルⅢ)
- 13) Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani MG, Babar SA, Singh N, Jeyarajah AR, et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 2813-2821 (レベルⅢ)
- 14) Suzuki R, Miyagi E, Takahashi N, Sukegawa A, Suzuki A, Koike I, et al. Validity of positron emission tomography using fluoro-2-deoxyglucose for the preoperative evaluation of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 890-896 (レベルⅢ)
- 15) Park JY, Kim EN, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2008 ; 108 : 486-492 (レベルⅢ)
- 16) Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Fukasawa I, Inaba N, Kaji Y, et al. Accuracy of 18 F-FDG PET/CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008 ; 190 : 1652-1658 (レベルⅢ)
- 17) Torricelli P, Ferraresi S, Fiocchi F, Ligabue G, Jasonni VM, DiMonte I, et al. 3-T MRI in the preoperative evaluation of depth of myometrial infiltration in endometrial cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008 ; 190 : 489-495 (レベルⅢ)
- 18) Uterine Neoplasms (Version 2. 2012) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (ガイドライン)
- 19) Nakamura K, Imafuku N, Nishida T, Niwa I, Joja I, Hongo A, et al. Measurement of the minimum apparent diffusion coefficient (ADCmin) of the primary tumor and CA125 are predictive of disease recurrence for patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012 ; 124 : 335-339 (レベルⅢ)
- 20) Nakamura K, Kodama J, Okumura Y, Hongo A, Kanazawa S, Hiramatsu Y. The SUVmax of 18F-FDG PET correlates with histological grade in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010 ; 20 : 110-115 (レベルⅢ)
- 21) Tsujikawa T, Yoshida Y, Kudo T, Kiyono Y, Kurokawa T, Kobayashi M, et al. Functional images reflect aggressiveness of endometrial carcinoma : estrogen receptor expression combined with 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2009 ; 50 : 1598-1604 (レベルⅢ)

## CQ 10

## 子宮摘出標本の術中迅速病理組織学的診断は術式決定に有用か？

## 推奨

- ① 術中迅速病理組織学的診断を行うことは、リンパ節郭清（生検）や大網切除を考慮する上で有用な場合もある（グレードC1）。
- ② 組織型，組織学的分化度，筋層浸潤の程度の確定診断には契められない（グレードC2）。

## 【目的】

組織型，組織学的分化度，筋層浸潤の程度の術中診断の術式，特にリンパ節郭清（生検）や大網切除の適応決定に対する有用性を検討する。

## 【解説】

病理組織学的診断の中でも，組織型たとえば類内膜腺癌G3，漿液性腺癌，明細胞腺癌，癌肉腫の診断は転移の可能性が高く予後が悪いので重要である。術前の子宮内膜搔爬による組織検査でもある程度は推定できるが確実ではない。最近の報告では，子宮内膜搔爬による術前病理組織学的診断正診率は35～96%で，類内膜腺癌G3，漿液性腺癌や明細胞腺癌では45～74%と報告されている<sup>1-6)</sup>。術前の子宮内膜搔爬も麻酔下で全面搔爬すれば高い正診率で組織学的診断を確定することは可能であるが，全例に施行することは現実的ではない。そこで，術中迅速病理組織学的診断の有用性が問題になる。術中迅速病理組織学的診断による類内膜腺癌の分化度診断正診率に関する報告<sup>7-10)</sup>では，G1で93～97%，G2で66～92%，G3で40～86%，全体では84～92%であり，組織学的分化度が低いほど正診率が低く，術中迅速病理組織学的診断にも問題点が残る。施設間格差についても65～92%とばらつきがあることが指摘されている<sup>2,5,11,12)</sup>。予後不良の組織型の71%は術中迅速病理組織学的検査では診断できず，組織型診断の正確性を上げるためには術前の子宮内膜搔爬と組み合わせる必要性もあるとの報告もある<sup>13)</sup>。

筋層浸潤診断は術中の肉眼的診断でも64～90%の正診率で行えるとの報告があるが<sup>1,4,14-16)</sup>，類内膜腺癌G3では59%と低い。しかし，病変が2cm以下の類内膜腺癌G1の診断は89～99%と正確性が高いことが報告されている<sup>15,17)</sup>。また，肉眼診断は多発病変や漿液性腺癌などの特殊組織型の時に過小評価され，一方，筋層内筋腫や腺筋症の時は過大評価される可能性があることも指摘されている。また，筋層浸潤の程度の診断については，外方（隆起性）発育部分を除いて内方（浸潤性）発育部分の厚さを子宮壁

の厚さと比較するが、広範囲に病変が存在する場合は、本来の壁の厚さが明らかでないこともある。

一方、術中迅速病理組織学的診断での筋層浸潤程度の正診率は87～91%（内膜限局、内側1/3、中1/3、外側1/3に分類した場合）<sup>7,8,13)</sup>、95%（1/2未満、1/2以上に分類した場合）<sup>10)</sup>とされる。しかしながら、術中迅速病理組織学的診断によるG3例での筋層浸潤診断は33%で、永久標本を用いた診断と不一致であったとされる<sup>18)</sup>。

術中迅速病理組織学的診断を行わず、術前生検での組織学的分化度と術中の肉眼所見による筋層浸潤の2点をリンパ節郭清の基準とした前方視的検討では、11%に誤った判断がなされていたという<sup>1)</sup>。術前生検での組織学的分化度と術中の筋層浸潤の肉眼所見は進行期決定には有用でないとの報告もある<sup>19)</sup>。また、別の前方視的検討では、術中迅速標本での組織学的分化度、筋層浸潤の診断と永久標本のそれとを比較すると、一致率はそれぞれ58%、67%で、多くは過小評価され、適切な治療が行われない危険性が指摘されている<sup>20)</sup>。術中迅速で組織学的分化度と筋層浸潤を診断して低・中・高リスク群に分類すると16%が過小評価された<sup>21)</sup>。MRIなどの画像検査で、ある程度深く浸潤する部位を術前に予測可能である。そのため摘出子宮の肉眼所見と比較して術中のサンプリングする部位や個数を決定して病理組織学的診断に協力することで診断精度が向上する可能性が考えられるが、これは今後の臨床研究の課題であろう。

ACOG Practice Bulletin<sup>22)</sup>ではover-, under-treatmentによる不利益を最小限にするために術中迅速病理組織学的診断が推奨されるとしている。また近年、後方視的な多数例のリンパ節郭清（生検）とリンパ節転移頻度に関する臨床病理組織学的な報告がなされ<sup>23-26)</sup>、術中の組織学的分化度と筋層浸潤の程度により、リンパ節郭清の適応を決定する報告がみられるが、術前・術中診断の不正確さから基準は一定していない。また、迅速病理組織学的検査を用いて、予後が改善するか否かを前方視的に検討した研究は未だ報告されていない。後方視的研究であるが、婦人科病理診断に精通する病理医の迅速病理組織学的診断をもとに中・高リスクを判断して系統的にリンパ節郭清をしても、郭清を行わず術後追加放射線照射を行った症例を凌駕して有意に生存率が改善されることはなかったとされる<sup>27)</sup>。

## 【参考文献】

- 1) Traen K, Holund B, Mogensen O. Accuracy of preoperative tumor grade and intraoperative gross examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007 ; 86: 739-741 (レベルⅢ)
- 2) Wang X, Zhang H, Di W, Li W. Clinical factors affecting the diagnostic accuracy of assessing dilation and curettage vs frozen section specimens for histologic grade and depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2009 ; 201 : 194. e1-194. e10 (レベルⅢ)
- 3) Furukawa N, Takekuma M, Takahashi N, Hirashima Y. Intraoperative evaluation of myometrial invasion and histological type and grade in endometrial cancer : diagnostic value of frozen section. *Arch Gynecol Obstet* 2010 ; 281 : 913-917 (レベルⅢ)
- 4) Sato S, Itamochi H, Shimada M, Fujii S, Naniwa J, Uegaki K, et al. Preoperative and

- intraoperative assessments of depth of myometrial invasion in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 884-887 (レベルⅢ)
- 5) Celik C, Ozdemir S, Esen H, Balci O, Ylmaz O. The clinical value of preoperative and intraoperative assessments in the management of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010 ; 20 : 358-362 (レベルⅢ)
  - 6) Ugaki H, Kimura T, Miyatake T, Ueda Y, Yoshino K, Matsuzaki S, et al. Intraoperative frozen section assessment of myometrial invasion and histology of endometrial cancer using the revised FIGO staging system. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21 : 1180-1184 (レベルⅢ)
  - 7) Zorlu CG, Kuscü E, Ergun Y, Aydogdu T, Cobanoglu O, Erdas O. Intraoperative evaluation of prognostic factors in stage I endometrial cancer by frozen section : how reliable ? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993 ; 72 : 382-385 (レベルⅢ)
  - 8) Kayıkçıoğlu F, Boran N, Meydanlı MM, Tulunay G, Köse FM, Bülbül D. Is frozen-section diagnosis a reliable guide in surgical treatment of stage I endometrial carcinoma ? *Acta Oncol* 2002 ; 41 : 444-446 (レベルⅢ)
  - 9) Kucera E, Kainz C, Reinthaller A, Sliutz G, Leodolter S, Kucera H, et al. Accuracy of intraoperative frozen-section diagnosis in stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 2000 ; 49 : 62-66 (レベルⅢ)
  - 10) Quinlivan JA, Petersen RW, Nicklin JL. Accuracy of frozen section for the operative management of endometrial cancer. *BJOG* 2001 ; 108 : 798-803 (レベルⅢ)
  - 11) Attard Montalto S, Coutts M, Devaja O, Summers J, Jyothirmayi R, Papadopoulos A. Accuracy of frozen section diagnosis at surgery in pre-malignant and malignant lesions of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008 ; 29 : 435-440 (レベルⅢ)
  - 12) Kumar S, Bandyopadhyay S, Semaan A, Shah JP, Mahdi H, Morris R, et al. The role of frozen section in surgical staging of low risk endometrial cancer. *PLoS One* 2011 ; 6 : e21912 (レベルⅢ)
  - 13) Shim JU, Rose PG, Reale FR, Soto H, Tak WK, Hunter RE. Accuracy of frozen-section diagnosis at surgery in clinical stage I and II endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 166 : 1335-1338 (レベルⅢ)
  - 14) Yahata T, Aoki Y, Tanaka K. Prediction of myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma : comparison of magnetic resonance imaging, transvaginal ultrasonography, and gross visual inspection. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007 ; 28 : 193-195 (レベルⅢ)
  - 15) Fotiou S, Vlahos N, Kondi-Pafiti A, Zarganis P, Papakonstantinou K, Creatsas G. Intraoperative gross assessment of myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer : role of tumor grade and size. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 517-520 (レベルⅢ)
  - 16) Mao Y, Wan X, Chen Y, Lv W, Xie X. Evaluation of the accuracy of intra-operative gross examination for the surgical management of endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 ; 141 : 179-182 (レベルⅢ)
  - 17) Marcickiewicz J, Sundfeldt K. Accuracy of intraoperative gross visual assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011 ; 90 : 846-851 (レベルⅢ)
  - 18) Altintas A, Cosar E, Vardar MA, Demir C, Tuncer I. Intraoperative assessment of depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999 ; 20 : 329-331 (レベルⅢ)
  - 19) Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, Smith DH, Wertheim I, Resnik E, et al. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004 ; 95 : 463-468 (レベルⅢ)
  - 20) Case AS, Rocconi RP, Straughn JM Jr, Conner M, Novak L, Wang W, et al. A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2006 ; 108 : 1375-1379 (レベルⅡ)
  - 21) Papadia A, Azioni G, Brusacà B, Fulcheri E, Nishida K, Menoni S, et al. Frozen section underestimates the need for surgical staging in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 1570-1573 (レベルⅢ)
  - 22) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005 : management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005 ; 106 : 413-425 (ガイドライン)
  - 23) Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*

- 2005 : 23 : 3668-3675 (レベルⅢ)
- 24) Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer : a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006 : 107 : 1823-1830 (レベルⅢ)
- 25) Chan JK, Wu H, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Kapp DS. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007 : 106 : 282-288 (レベルⅢ)
- 26) Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer* 2008 : 18 : 269-273 (レベルⅢ)
- 27) Egle D, Grisseemann B, Zeimet AG, Müller-Holzner E, Marth C. Validation of intraoperative risk assessment on frozen section for surgical management of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008 : 110 : 286-292 (レベルⅢ)

## CQ 11

## リンパ節転移の判定に術中迅速病理組織学的診断を施行すべきか？

## 推奨

- ① 明らかな腫大を認める場合は、転移の診断に有用である（グレードC1）。
- ② リンパ節転移の有無を術中迅速病理組織学的診断で検索し、その結果によって術式の変更を決定するだけの根拠はなく、日常診療での実践は奨められない（グレードC2）。

## 【目的】

子宮体癌手術を個別化し、骨盤ならびに傍大動脈リンパ節郭清（生検）を省略できる症例を抽出することによって、その術中術後の合併症や有害事象を少なくすることが試みられている。術中の迅速病理組織学的検査によるリンパ節転移の有無の正確な診断の可能性について、今までの報告を検討する。

## 【解説】

骨盤リンパ節の術中迅速病理組織学的診断を行った子宮体癌72例の検討がある<sup>1)</sup>。骨盤リンパ節（1,063個）の術中迅速病理組織学的診断の結果7例（10%）に転移が陽性であるが、永久標本による病理組織学的診断（2,666個）では17例（24%）に転移があった。つまり、偽陰性率59%で偽陽性はなかった。さらに、術中迅速病理組織学的診断陽性のリンパ節の平均サイズは9.0mmで、永久標本による病理組織学的診断陽性リンパ節では平均4.3mmであり、術中迅速病理組織学的診断で偽陰性であったリンパ節は平均2.0mmであった。これは術中迅速病理組織学的診断のために摘出するリンパ節の選択には限界があることを示す報告と考えられる。また、子宮体癌52例と子宮頸癌134例をまとめて術中迅速病理組織学的診断（2,718個）と永久標本での診断（6,710個）を比較検討した報告もある<sup>2)</sup>。術中迅速病理組織学的診断では19例（10%）が陽性で、永久標本による病理組織学的診断では29例（15%）が陽性と診断された。また、術中迅速病理組織学的診断は152例（82%）が陰性であったが、永久標本による病理組織学的診断は157例（85%）で陰性であった。偽陰性率は35%で、偽陽性率は3%であった。そして、10例の偽陰性のうち6例と、5例の偽陽性のうち2例が子宮頸癌のネオアジュバント化学療法後の症例であった。

子宮頸癌では郭清したリンパ節を凍結標本と永久標本で検討した報告があり、凍結標本の特異度は100%であるが、感度は68%と低く、リンパ節の転移巣が微小であると

凍結標本では診断に限界があるとの指摘もある<sup>3)</sup>。その他の臓器では前立腺癌と乳癌において同様の検討がなされているが、統一した見解は出されていない<sup>4-6)</sup>。

リンパ節転移の有無を術中迅速病理組織学的診断で検索し、その結果によって術式の変更を行う根拠とするためには、術者が転移しているリンパ節を術中に正確に判断できる方法があるかという問題と<sup>7)</sup>、凍結標本によるリンパ節の切り出し方法の標準化、病理組織学的診断の精度等の問題があり、現状ではその全てが未解決である。しかしながら、術中に明らかに硬く腫大したリンパ節を生検して転移陽性であった場合は高リスク群としての術式の決定に役立つことも考えられる。

#### 【参考文献】

- 1) Pristaux G, Bader AA, Regitnig P, Haas J, Winter R, Tamussino K. How accurate is frozen section histology of pelvic lymph nodes in patients with endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2009; 115: 12-17 (レベルⅢ)
- 2) Fanfani F, Ludovisi M, Zannoni GF, Distefano M, Fagotti A, Ceccaroni M, et al. Frozen section examination of pelvic lymph nodes in endometrial and cervical cancer: accuracy in patients submitted to neoadjuvant treatments. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 779-784 (レベルⅢ)
- 3) Bjornsson BL, Nelson BE, Reale FR, Rose PG. Accuracy of frozen section for lymph node metastasis in patients undergoing radical hysterectomy for carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 50-53 (レベルⅢ)
- 4) Dixon JM, Mamman U, Thomas J. Accuracy of intraoperative frozen-section analysis of axillary nodes. Edinburgh Breast Unit team. *Br J Surg* 1999; 86: 392-395 (レベルⅢ)
- 5) Young MP, Kirby RS, O' Donoghue EP, Parkinson MC. Accuracy and cost of intraoperative lymph node frozen sections at radical prostatectomy. *J Clin Pathol* 1999; 52: 925-927 (レベルⅢ)
- 6) Chao C, Wong SL, Ackermann D, Simpson D, Carter MB, Brown CM, et al. Utility of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182: 609-615 (レベルⅢ)
- 7) Arango HA, Hoffman MS, Roberts WS, DeCesare SL, Fiorica JV, Drake J. Accuracy of lymph node palpation to determine need for lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 553-556 (レベルⅢ)

## CQ 12

## センチネルリンパ節生検によりリンパ節郭清（生検）を省略できるか？

## 推奨

センチネルリンパ節生検によって後腹膜リンパ節郭清（生検）を省略することを決定するだけの十分な根拠はなく、日常診療での実践は奨められない（グレードC2）。

## 【目的】

悪性黒色腫や乳癌では、センチネルリンパ節生検は保険適用となっており、子宮体癌においてもセンチネルリンパ節の検出手技、検出成功率や感度などが検討されている。センチネルリンパ節の概念を子宮体癌の診療に導入する可能性について検討する。

## 【解説】

センチネルリンパ節を同定するトレーサーの種類にはパテントブルーなどを用いる色素法<sup>1-3)</sup>、<sup>99m</sup>-テクネチウムなどを用いるRI法<sup>4)</sup>、両者の併用法<sup>5-9)</sup>があるが、最近の報告では併用法を用いているものがほとんどである。乳癌においては、センチネルリンパ節検出の手技に習熟するまでは併用法のほうがより高い検出率が得られると報告されており<sup>10)</sup>、子宮体癌においても併用法による検討を行うのが望ましい。

トレーサーをどの部位に投与するかは議論のあるところである。子宮体部の腫瘍周囲内膜にトレーサーを投与することが生理的なリンパ流を検出し得ると考えられ、最初の報告では子宮鏡下で<sup>99m</sup>-テクネチウムを投与する方法が試みられた<sup>4)</sup>。この報告では28例中23例に平均3.1個のセンチネルリンパ節を同定でき、リンパ節転移に対する感度、特異度ともに100%であったとしている。下腸間膜動脈上下の傍大動脈リンパ節、外腸骨リンパ節、閉鎖リンパ節にセンチネルリンパ節が同定されたものが多く、次いで総腸骨リンパ節、内腸骨リンパ節が多く、ごく少数で仙骨リンパ節、鼠径上リンパ節に同定されている。腫瘍周囲に直接投与する方法は傍大動脈リンパ節領域の検出には優れているが<sup>11)</sup>、手技の煩雑さや患者への侵襲の点が課題とされ、それ以外に、直視下（または腹腔鏡下）に子宮漿膜下筋層に投与する方法<sup>2)</sup>や子宮頸部に投与する方法が報告されている<sup>9,12)</sup>。26の研究を対象としたメタアナリシスでは投与方法による検出率の違いについても検討しているが、子宮頸部への投与によりセンチネルリンパ節検出率が有意に上昇し、逆に、子宮鏡下の投与では検出率が有意に低下すると報告している<sup>13)</sup>。フランスで行われた125例を対象とした多施設前方視的検討も子宮頸部投与（色素+RI）

で実施されており<sup>9)</sup>、簡便で再現性に優れている点が長所であるが、傍大動脈リンパ節領域の検出には適当とは考えられず、骨盤内のセンチネルリンパ節検出に限定した投与方法と考えるべきである。

検出したセンチネルリンパ節の病理組織学的評価方法によっても、転移の検出率は大きく異なってくる<sup>14)</sup>。検索する断面を増やすことにより検出率も上昇し、また、サイトケラチンの免疫組織化学的染色を加えることで微小な転移の検出率が上昇することも報告されている<sup>15,16)</sup>。子宮体癌における最初の多施設研究では、センチネルリンパ節を3mmごとに切断し、それぞれにつき0.2mmごとに4切片を作成し、免疫組織化学的染色を含めて検討している<sup>9)</sup>。この研究では陰性的中率97%、感度84%と比較的良好な成績が得られているが、高リスク群での転移的中率が悪く、術中迅速病理組織学的診断では微小転移（micrometastasis）が検出されにくいなどの問題も指摘されている。

子宮体癌に対するセンチネルリンパ節生検の妥当性については多数の報告が蓄積され、さらに、多施設前方視的検討の結果も報告される段階にきたが、センチネルリンパ節生検によりリンパ節郭清（生検）を省略できるとする根拠を得るまでには至っていない。治療の個別化への可能性を検討していく上でも、トレーサーの種類や投与方法、リンパ節転移の評価方法を統一したプロトコールにより、本邦における妥当性の評価が必要である。

### 【参考文献】

- 1) Holub Z, Jabor A, Kliment L. Comparison of two procedures for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer : a pilot study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002 ; 23 : 53-57 (レベルⅣ)
- 2) Altgassen C, Pagenstecher J, Hornung D, Diedrich K, Hornemann A. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 457-461 (レベルⅢ)
- 3) Lopes LA, Nicolau SM, Baracat FF, Baracat EC, Gonçalves WJ, Santos HV, et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 1113-1117 (レベルⅢ)
- 4) Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H, Yoshinaga K, Akahira J, Ito K, et al. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004 ; 92 : 669-674 (レベルⅢ)
- 5) Delaloye JF, Pampallona S, Chardonnens E, Fiche M, Lehr HA, De Grandi P, et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy using hysteroscopy in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007 ; 106 : 89-93 (レベルⅢ)
- 6) Bats AS, Clément D, Larousserie F, Le Frère-Belda MA, Pierquet-Ghazzar N, Hignette C, et al. Does sentinel node biopsy improve the management of endometrial cancer ? Data from 43 patients. *J Surg Oncol* 2008 ; 97 : 141-145 (レベルⅢ)
- 7) Frumovitz M, Bodurka DC, Broaddus RR, Coleman RL, Sood AK, Gershenson DM, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 100-103 (レベルⅢ)
- 8) Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, Sonoda Y, Alektiar KM, Levine DA, et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2011 ; 122 : 251-254 (レベルⅢ)
- 9) Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer : a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 469-476 (レベルⅡ)
- 10) McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer : a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-

- institutional practice when optimal technique is used. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 2560-2566 (レベルⅢ)
- 11) Perrone AM, Casadio P, Formelli G, Levorato M, Ghi T, Costa S, et al. Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2008 ; 111 : 62-67 (レベルⅢ)
  - 12) Clement D, Bats AS, Ghazzar-Pierquet N, Le Frere Belda MA, Larousserie F, Nos C, et al. Sentinel lymph nodes in endometrial cancer : is hysteroscopic injection valid ? Eur J Gynaecol Oncol 2008 ; 29 : 239-241 (レベルⅢ)
  - 13) Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim MC, Seo SS, Park SY. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer : meta-analysis of 26 studies. Gynecol Oncol 2011 ; 123 : 522-527 (レベルⅡ)
  - 14) Delpech Y, Coutant C, Darai E, Barranger E. Sentinel lymph node evaluation in endometrial cancer and the importance of micrometastases. Surg Oncol 2008 ; 17 : 237-245 (レベルⅢ)
  - 15) Niikura H, Okamoto S, Yoshinaga K, Nagase S, Takano T, Ito K, et al. Detection of micrometastases in the sentinel lymph nodes of patients with endometrial cancer. Gynecol Oncol 2007 ; 105 : 683-686 (レベルⅢ)
  - 16) Barranger E, Delpech Y, Coutant C, Dubernard G, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinel node mapping using combined detection for endometrial cancer : a study of 33 cases-is it a promising technique ? Am J Surg 2009 ; 197 : 1-7 (レベルⅢ)

## CQ 13

## 手術に際して腹腔細胞診を行うべきか？

## 推奨

腹腔細胞診は予後因子としての検討をさらに継続するために行われるべきであり、陽性例は進行期分類とは別に報告する（グレードA）。

☞ フローチャート 1, 3 参照

## 【目的】

2008年に承認された新FIGO分類において、子宮体癌の進行期決定から腹腔細胞診が除外され、ⅢA期は子宮漿膜または付属器に進展している症例のみとなり、腹腔細胞診の結果は進行期の決定に考慮されなくなった<sup>1)</sup>。このような状況での術中腹腔細胞診の意義について検討する。

## 【解説】

腹腔細胞診の結果が新FIGO分類の進行期決定から除外された理由は、子宮に局限した症例においては独立した予後因子とはならないとするいくつかの報告が示されたためである。しかし、一方で腹腔細胞診が独立した予後因子となるとする報告もある。予後因子としての検討をさらに継続するため、FIGO2008分類に加え、『子宮体癌取扱い規約 第3版』やNCCNガイドライン2012年版<sup>2)</sup>において、腹腔細胞診自体は行われるべきであり、陽性例は進行期分類とは別に報告しなければならないとされている。

腹腔細胞診陽性は、子宮体癌手術症例の11%の頻度でみられる<sup>3)</sup>。腹腔細胞診は他の予後不良因子（G3、1/2以上の筋層浸潤、脈管侵襲、子宮外進展）を認めた場合に陽性となる頻度が高くなる<sup>4-7)</sup>。特に、後腹膜リンパ節転移、子宮付属器転移、腹腔内転移といった子宮外進展をきたしている進行例では腹腔細胞診が陽性となる頻度は24～100%と明らかに高率となる<sup>5,7-9)</sup>。こうした進行例においては腹腔細胞診陽性は独立した予後不良因子となり<sup>10,11)</sup>、腹腔内再発や遠隔転移と関係し生存期間を短縮させる<sup>4)</sup>。

一方で、病変が子宮に局限している症例においては、腹腔細胞診陽性は組織学的分化度や筋層浸潤、脈管侵襲とは関連がなかったとする報告もみられ<sup>12,13)</sup>、子宮外進展を認めない初期症例においては他の予後不良因子との関連は明らかではない。

初期症例において腹腔細胞診と予後との関係について結論が得られていない。この理由としては、十分な評価が可能な前方視的検討が行われていないこと、手術進行期を確定するための手術が行われている頻度や術後治療の内容や頻度が報告により異なり、正

確な答えを出すことが困難であるためであると考えられる。

後腹膜リンパ節の検索が十分に行われた（正確な手術進行期を確定するための手術が行われた）症例の検討では、腫瘍が子宮内にとどまっている場合、腹腔細胞診陽性は予後不良因子とはならないとする報告<sup>14,15)</sup>がある一方で、予後不良因子となるとする報告もある<sup>13,16)</sup>。腫瘍が子宮に限局している症例において層別解析を行った報告では、高リスク症例（1/2以上の筋層浸潤，G3，類内膜腺癌以外の組織型，脈管侵襲陽性）では予後不良因子となるが低リスク症例では予後不良因子とはならないとする報告が多い<sup>16-19)</sup>。これまでの報告をまとめると、腫瘍が子宮に限局している腹腔細胞診陽性症例のうち、高リスク症例における再発率は32%であるのに対して、低リスク症例（1/2以下の筋層浸潤，G1, G2，脈管侵襲陰性，子宮頸部間質浸潤なし）では4.1%と明らかに低い<sup>3)</sup>。

腹腔細胞診陽性は後腹膜リンパ節転移や大網転移と有意に相関したとするいくつかの報告がみられる<sup>20-22)</sup>（**CQ04, CQ05**参照）。このことから、腹腔細胞診陽性例においては、大網転移やリンパ節転移などの子宮外進展の有無を検索し、正確な手術進行期を確定するための手術を考慮すべきと考えられる。今後、術中迅速腹腔細胞診陽性例に対し術式変更を考慮した予後の検討が必要である。

### 【参考文献】

- 1) Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009 ; 105 : 103-104 (規約)
- 2) Uterine Neoplasms (Version 2, 2012) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (ガイドライン)
- 3) Wethington SL, Barrena Medel NI, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma : unraveling a mystery. Gynecol Oncol 2009 ; 115 : 18-25 (レベルⅢ)
- 4) Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. Gynecol Oncol 1992 ; 46 : 145-149 (レベルⅢ)
- 5) Kashimura M, Sugihara K, Toki N, Matsuura Y, Kawagoe T, Kamura T, et al. The significance of peritoneal cytology in uterine cervix and endometrial cancer. Gynecol Oncol 1997 ; 67 : 285-290 (レベルⅢ)
- 6) Mazurka JL, Krepart GV, Lotocki RJ. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1988 ; 158 : 303-306 (レベルⅢ)
- 7) Sutton GP. Peritoneal cytology in endometrial carcinoma. Cancer Treat Res 1989 ; 49 : 41-52 (レベルⅢ)
- 8) Kanski A, Poulter C, Keys H, Rubin P, Beecham J, Doane K. Absence of prognostic significance, peritoneal dissemination and treatment advantage in endometrial cancer patients with positive peritoneal cytology. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988 ; 14 : 49-55 (レベルⅢ)
- 9) Imachi M, Tsukamoto N, Matsuyama T, Nakano H. Peritoneal cytology in patients with endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1988 ; 30 : 76-86 (レベルⅢ)
- 10) Santala M, Talvensaari-Mattila A, Kauppila A. Peritoneal cytology and preoperative serum CA 125 level are important prognostic indicators of overall survival in advanced endometrial cancer. Anticancer Res 2003 ; 23 : 3097-3103 (レベルⅢ)
- 11) Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in

- endometrial cancer : enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 2001 ; 82 : 470-473 (レベルⅢ)
- 12) Gu M, Shi W, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Peritoneal washings in endometrial carcinoma. A study of 298 patients with histopathologic correlation. *Acta Cytol* 2000 ; 44 : 783-789 (レベルⅢ)
  - 13) Saga Y, Imai M, Jobo T, Kuramoto H, Takahashi K, Konno R, et al. Is peritoneal cytology a prognostic factor of endometrial cancer confined to the uterus ? *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 277-280 (レベルⅢ)
  - 14) Kasamatsu T, Onda T, Katsumata N, Sawada M, Yamada T, Tsunematsu R, et al. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus. *Br J Cancer* 2003 ; 88 : 245-250 (レベルⅢ)
  - 15) Ebina Y, Hareyama H, Sakuragi N, Yamamoto R, Furuya M, Sogame M, et al. Peritoneal cytology and its prognostic value in endometrial carcinoma. *Int Surg* 1997 ; 82 : 244-248 (レベルⅢ)
  - 16) Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, Alvarez Secord A, Valea FA, Clarke-Pearson DL, et al. The prognostic significance of positive peritoneal cytology and adnexal/serosal metastasis in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 401-405 (レベルⅢ)
  - 17) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Assessment of prognostic factors in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2002 ; 86 : 38-44 (レベルⅢ)
  - 18) Obermair A, Geramou M, Tripcony L, Nicklin JL, Perrin L, Crandon AJ. Peritoneal cytology : impact on disease-free survival in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Cancer Lett* 2001 ; 164 : 105-110 (レベルⅢ)
  - 19) Slomovitz BM, Ramondetta LM, Lee CM, Oh JC, Eifel PJ, Jhingran A, et al. Heterogeneity of stage IIIA endometrial carcinomas : implications for adjuvant therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2005 ; 15 : 510-516 (レベルⅢ)
  - 20) Fujiwara H, Saga Y, Takahashi K, Ohwada M, Enomoto A, Konno R, et al. Omental metastases in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2008 ; 18 : 165-167 (レベルⅡ)
  - 21) Taskiran C, Yuce K, Geyik PO, Kucukali T, Ayhan A. Predictability of retroperitoneal lymph node metastasis by using clinicopathologic variables in surgically staged endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 : 1342-1347 (レベルⅢ)
  - 22) Metindir J, Dilek GB. The role of omentectomy during the surgical staging in patients with clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008 ; 134 : 1067-1070 (レベルⅢ)

## CQ 14

## 腹腔鏡下手術は標準術式の一つとなり得るか？

## 推奨

- ① 子宮内膜異型増殖症や病巣が子宮に限局し子宮頸部間質浸潤がないと予想される早期子宮体癌（I期）に対しては、症例により腹腔鏡下手術の日常診療での実践も考慮される（グレードB）。
- ② 進行子宮体癌に対する腹腔鏡下手術は奨められない（グレードC2）。

☞ フローチャート1参照

1. 日本産科婦人科内視鏡学会技術認定医または日本内視鏡外科学会技術認定医と日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医を加えたチームまたは指導体制により術式の決定および手術を行うのが望ましい。
2. 腹腔鏡下手術の術式の決定に際してはCQ01, CQ03, CQ04の基本方針に従う。

## 【目的】

良性疾患に対する婦人科手術においては、手術による患者負担の軽減や美容上などの観点から、また医療費に関連した入院日数の短縮のため、腹腔鏡下手術が行われることが多くなってきている。しかし、悪性腫瘍への腹腔鏡下手術の適応には慎重な意見が多い。今回、子宮体癌に対して腹腔鏡下手術が従来の開腹手術とともに標準術式となり得るかについて検討する。

## 【解説】

子宮内膜異型増殖症に対する治療法は、年齢、合併症、妊孕性温存の希望の有無により異なるが、手術が相対的禁忌である内科的合併症や妊孕性温存の希望がない場合には子宮全摘出術が選択される<sup>1,2)</sup>。子宮全摘出術の方法として腹腔鏡下手術や腔式手術は、腹式手術と比較してより低侵襲な手術として選択され得る。ただし、術前の組織診で子宮内膜異型増殖症と判断された症例における子宮全摘出術後の最終診断で癌の共存率は27～43%で<sup>3,4)</sup>、そのうち63%は癌が子宮内膜に限局していたが、1/2以下および1/2をこえる筋層浸潤を認めた症例もそれぞれ31%、11%であったと報告されている<sup>4)</sup>。したがって、癌の共存が確認された場合には、卵巣温存に関するCQ06や初回治療不完全ステージングに関するCQ15を参照されたい。

子宮体癌に対する腹腔鏡下手術は、1992年に米国アリゾナ大学のグループにより初めて報告された<sup>5)</sup>。1989年に良性疾患に対する腹腔鏡下子宮全摘出術の報告<sup>6)</sup>、1990年

に卵巣癌に対する腹腔鏡下リンパ節郭清の報告があり<sup>7)</sup>、こうした技術的な進歩に伴って子宮体癌に対して腹腔鏡下手術が適用されるようになった。その後、複数の論文で出血量、術後回復、入院期間が開腹手術に対して優れていることが示された。2000年代に入り報告症例数がさらに増加し、2005年には初めてのランダム化比較試験の結果が報告された<sup>8)</sup>。その後、2009年に2つのランダム化比較試験に関する報告が追加された<sup>9,10)</sup>。これらの報告は腹腔鏡下手術症例数が40～81例と比較的少数ではあるが、予後に関しても開腹手術と差がないという結果であった。その後、より症例数が多い3つの多施設ランダム化比較試験の結果が報告された<sup>11-13)</sup>。これらの報告においても、手術時間は開腹手術と比較して延長するものの、術中出血量、入院期間、術後4～6週までの早期のQOLにおいては腹腔鏡下手術において優れているとされ、術中・術後合併症においては両者で差はみられないとの結果が報告された。米国GOGによって行われた1,682名の腹腔鏡下手術症例と909例の開腹手術症例大規模ランダム化比較試験（LAP2 study）の予後に関する結果が報告され、術後3年の時点での腹腔鏡での再発率は開腹に比して1.1%の差であり内視鏡の非劣性は統計学的に認められず、推定5年生存率は両群ともに90%と差がみられなかった<sup>14)</sup>。これらの結果は、腹腔鏡下手術が術後のQOLの改善や術中出血量などの軽減に寄与することを考慮すると、病巣が子宮に限局し子宮頸部間質浸潤がないと予想される早期子宮体癌に対する治療法として開腹手術に劣らないことを示唆するものである。さらに、他の2つのランダム化比較試験の予後に関する結果も近い将来報告されると考えられ、それらの結果の報告が待たれる。

子宮体癌に対して腹腔鏡下手術を行う場合、触診や腹腔内全体を観察することができないことによる転移病変の見落とし、腎静脈までの高いレベルでの傍大動脈リンパ節転移の見落とし、気腹によるport site metastasis、子宮マニピュレーターの使用による腹腔内への腫瘍細胞の散布などの懸念が指摘されている。LAP2 studyにおける再発部位の検討では、腹腔内再発やリンパ節再発の頻度は腹腔鏡下手術と開腹手術において差はみられなかった<sup>14)</sup>。卵巣癌で高率であったと報告されたport site metastasisについては、子宮体癌においては0.3%と低率であり、腹腔内播種などの転移性病変を有さない場合はほとんどないと報告されている<sup>15)</sup>。子宮マニピュレーターの使用は経卵管的に腹腔内への腫瘍細胞の散布をきたす可能性があり、マニピュレーターの使用により腹腔細胞診の陽性率が約10倍上昇するとの報告もある<sup>16,17)</sup>。腹腔細胞診に関してはCQ13で述べられており、その予後に与える影響については議論の余地はあるが、子宮マニピュレーターの使用は避けるべきと考えられ、子宮に対する手術操作前に卵管の電気凝固等を行って腫瘍細胞の腹腔内への散布を予防する処置を行うことが奨められる。

これまで行われた6件のランダム化比較試験において、子宮摘出の方法は腹腔鏡補助下腔式子宮全摘出術（LAVH）、全腹腔鏡下子宮全摘出術（TLH）、ロボット手術など報告により異なっており、CQ01と同じくどの程度の摘出術が適切かも明確ではない。リンパ節摘出についても行わないとする報告や下腸間膜動脈レベルまでの傍大動脈郭清

まで行うなどの報告がある。術式による予後の差については今後の検討課題ではあるが、子宮摘出やリンパ節摘出の方法については、**CQ01**、**CQ03**、**CQ04**を参照されたい。

現時点では早期子宮体癌に対する腹腔鏡下手術は保険適用として認められていないが、腹腔鏡下子宮体癌根治手術は、2008年8月に先進医療として承認され、現在では承認された施設で実施されている。NCCNガイドライン2012年版においては、早期子宮体癌に対する腹腔鏡下手術は手術療法の一つとして考慮されている<sup>18)</sup>。本邦においても、先進医療で内視鏡下手術が行われた症例を中心に予後の検討などを行うべきであろう。肯定的な結果であれば、今後一定の基準を設け、また日本産科婦人科内視鏡学会技術認定医または日本内視鏡外科学会技術認定医と日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医の連携のもとに日常診療での実践が考慮されるべき時期にきていると考えられる。

進行または転移性の子宮体癌に対して腹腔鏡下手術を行った大規模な報告は存在せず、子宮体癌に対する腹腔鏡下手術に関する報告は、ほとんどが術前の予想される進行期がI期を中心としたものに限られる。LAP2 studyによるサブグループ解析において、手術進行期がⅢ、Ⅳ期であっても腹腔鏡下手術と開腹手術の再発リスクは有意な差を認めなかったとされているが、これらの進行症例は全体の14%と症例数が少ないため確定的な結論を得ることはできない<sup>14)</sup>。腹腔鏡下手術で傍大動脈リンパ節転移が見逃されたという症例報告もあり<sup>19)</sup>、転移のリスクが高い症例においてはリンパ節を含めた腹腔内の十分な観察や検索が必要であり、進行症例に対する腹腔鏡下手術を推奨できる根拠はない。

### 【参考文献】

- 1) Barnett JC, Judd JP, Wu JM, Scales CD Jr, Myers ER, Havrilesky LJ. Cost comparison among robotic, laparoscopic, and open hysterectomy for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2010 ; 116 : 685-693 (レベルⅢ)
- 2) Gallotta V, Fanfani F, Rossitto C, Vizzielli G, Testa A, Scambia G, et al. A randomized study comparing the use of the Ligaclip with bipolar energy to prevent lymphocele during laparoscopic pelvic lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2010 ; 203 : 483. e1-6 (レベルⅡ)
- 3) Dunton CJ, Baak JP, Palazzo JP, van Diest PJ, McHugh M, Widra EA. Use of computerized morphometric analyses of endometrial hyperplasias in the prediction of coexistent cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 174 : 1518-1521 (レベルⅢ)
- 4) Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia : a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006 ; 106 : 812-819 (レベルⅢ)
- 5) Childers JM, Surwit EA. Combined laparoscopic and vaginal surgery for the management of two cases of stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1992 ; 45 : 46-51 (レベルⅢ)
- 6) Reich H, DeCaprio J, McGlynn F. Laparoscopic hysterectomy. *J Gynecol Surg* 1989 ; 5 : 213-215 (レベルⅢ)
- 7) Reich H, McGlynn F, Wilkie W. Laparoscopic management of stage I ovarian cancer. A case report. *J Reprod Med* 1990 ; 35 : 601-604 ; discussion 604-605 (レベルⅣ)
- 8) Tozzi R, Malur S, Koehler C, Schneider A. Laparoscopy versus laparotomy in endometrial cancer : first analysis of survival of a randomized prospective study. *J Minim Invasive Gynecol* 2005 ; 12 : 130-136 (レベルⅡ)

- 9) Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, Perone C, Rasile M, Iuzzolino D, et al. Total laparoscopic hysterectomy versus abdominal hysterectomy with lymphadenectomy for early-stage endometrial cancer : a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 126-133 (レベルⅡ)
- 10) Zullo F, Palomba S, Falbo A, Russo T, Mocciaro R, Tartaglia E, et al. Laparoscopic surgery vs laparotomy for early stage endometrial cancer : long-term data of a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009 ; 200 : 296. e1-9 (レベルⅡ)
- 11) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer : Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5331-5336 (レベルⅡ)
- 12) Janda M, Gebiski V, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE) : a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 772-780 (レベルⅡ)
- 13) Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer : a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 763-771 (レベルⅡ)
- 14) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer : Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 695-700 (レベルⅡ)
- 15) Martinez A, Querleu D, Leblanc E, Narducci F, Ferron G. Low incidence of port-site metastases after laparoscopic staging of uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2010 ; 118 : 145-150 (レベルⅢ)
- 16) Lim S, Kim HS, Lee KB, Yoo CW, Park SY, Seo SS. Does the use of a uterine manipulator with an intrauterine balloon in total laparoscopic hysterectomy facilitate tumor cell spillage into the peritoneal cavity in patients with endometrial cancer ? *Int J Gynecol Cancer* 2008 ; 18 : 1145-1149 (レベルⅣ)
- 17) Krizova A, Clarke BA, Bernardini MQ, James S, Kalloger SE, Boerner SL, et al. Histologic artifacts in abdominal, vaginal, laparoscopic, and robotic hysterectomy specimens : a blinded, retrospective review. *Am J Surg Pathol* 2011 ; 35 : 115-126 (レベルⅢ)
- 18) Uterine Neoplasms (Version 2. 2012) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (ガイドライン)
- 19) Eitan R, Abu-Rustum NR, Walker JL, Barakat RR. Endometrial cancer metastatic to infrarenal aortic lymph nodes unrecognized during laparoscopic inframesenteric aortic lymph node dissection. *Gynecol Oncol* 2004 ; 93 : 260-262 (レベルⅣ)

## CQ 15

## 子宮摘出術後に子宮体癌と判明した症例の取り扱いとは？

## 推奨

- ① 筋層浸潤 1/2未満, G1またはG2において子宮外病変が否定的な場合には経過観察も可能である。ただし, 脈管侵襲を認める場合は補助療法が考慮される（グレードC1）。
- ② 筋層浸潤 1/2未満でも子宮外病変が疑われるときやG3あるいは特殊組織型, またIB期以上の場合は再手術による病期の再決定, 転移の確認を行い, 補助療法の要否を検討するのが望ましい（グレードC1）。

☞ フローチャート2参照

## 【目的】

子宮筋腫や子宮腺筋症などの良性疾患や子宮内膜増殖症の術前診断で単純子宮全摘出術を行い術後に初めて子宮体癌が発見された場合や, 術前検査で子宮体部類内膜腺癌G1またはG2, 浅い筋層浸潤で子宮全摘出術（±両側付属器摘出術）のみを施行したが摘出子宮の病理組織学的検索の結果, 1/2をこえる子宮体部筋層浸潤あるいは子宮頸部間質浸潤が判明した場合などに, 再手術を行うべきかについて検討する。

## 【解説】

摘出子宮の病理組織学的検査の結果, 筋層浸潤を認めない症例でG1またはG2の場合には, リンパ節転移頻度が極めて低率で75例中1例, 1.3%であると報告されている<sup>1)</sup>ことから, 経過観察が可能である。1/2未満の筋層浸潤を認めるIA期相当でG1またはG2の症例についても, リンパ節転移頻度は393例中8例, 2.0%である<sup>1)</sup>。これに腫瘍サイズ2cm以下という因子を加えるとさらに低率で0.8%である<sup>2)</sup>。さらにNCIのSEER programでの調査でもI期症例（90%程度が旧Ia～Ib期）のうち, リンパ節郭清（生検）を行った9,009例の5年生存率は96%であったのに対し, それを行わなかった22,780例の生存率は97%と全く差がなかったとの報告も出されている<sup>3)</sup>。したがって, このような症例でも画像検査を行い, 子宮外病変が否定された場合には経過観察が可能であろう。NCCNガイドライン2012年版ではこの場合, 放射線治療（腔内小線源治療±骨盤照射）も検討するとされている。一方, 画像検査で子宮外病変が疑われる場合には, 再手術による病期分類の診断または転移病変の病理組織学的確認を行うことが望ましい。筋層浸潤1/2未満でG1またはG2症例で子宮外病変が否定的な場合でも, 子宮体癌における予後因子としては脈管侵襲が重要であると考えられていることから, 摘出

子宮において明らかな脈管侵襲を認める場合は補助治療を行うのが望ましい<sup>4-6)</sup>。以上の中で、子宮摘出術時に卵巣摘出術が行われていない場合に残存卵巣をどのように取り扱うかについてはCQ06を参照し個別に対応する。

摘出子宮による病理組織学的検査でIA期G3あるいは特殊組織型、IB期、II期と診断された場合には、原則再度手術を行い正確な進行期を決定するべきである。IA期G3あるいは特殊組織型、IB期は子宮外進展のリスク群であること、術前にII期と推定される症例では実際には子宮外病変のある危険度が非常に高いことが理由として挙げられる<sup>1,7-9)</sup>。NCCNガイドライン2012年版では画像検査で子宮外病変が否定された場合には、再手術を行わずに補助療法（放射線治療：骨盤照射＋腔内小線源治療±傍大動脈リンパ節照射、G3症例では±化学療法）を検討することは可能としている。

再発リスクのある症例に対する補助療法として放射線治療と化学療法の有用性については現在まで両者に明らかな有意差は示されていないが<sup>10)</sup>、本邦における術後補助療法に関する調査研究の結果では放射線治療よりも化学療法を施行している施設が多く<sup>11)</sup>、再発中リスク症例の一部<sup>10)</sup>あるいは進行・再発症例<sup>12)</sup>においては放射線治療よりも化学療法の有用性が示されていること、最近のメタアナリシスの結果、術後補助療法として放射線治療単独に比べて化学療法単独あるいは放射線治療と化学療法併用の有用性が示されていること<sup>13)</sup>から、補助療法として化学療法の選択肢を含めるのが妥当と考えられる。

### 【参考文献】

- 1) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987 ; 60 : 2035-2041 (レベルⅢ)
- 2) Milam MR, Java J, Walker JL, Metzinger DS, Parker LP, Coleman RL. Nodal metastasis risk in endometrioid cancer. *Obstet Gynecol* 2012 ; 119 : 286-292 (レベルⅢ)
- 3) Chan JK, Wu H, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Kapp DS. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007 ; 106 : 282-288 (レベルⅢ)
- 4) Sakuragi N, Hareyama H, Todo Y, Yamada H, Yamamoto R, Fujino T, et al. Prognostic significance of serous and clear cell adenocarcinoma in surgically staged endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 ; 79 : 311-316 (レベルⅢ)
- 5) Hanson MB, van Nagell JR Jr, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, et al. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985 ; 55 : 1753-1757 (レベルⅢ)
- 6) Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991 ; 40 : 55-65 (レベルⅢ)
- 7) Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, Cimpson JR, Garcia DM, Camel HM, et al. Clinical stage I endometrial cancer : prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 22 : 905-911 (レベルⅢ)
- 8) Creasman WT, DeGeest K, DiSaia PJ, Zaino RJ. Significance of true surgical pathologic staging : a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 181 : 31-34 (レベルⅢ)
- 9) Tamussino KF, Reich O, Gücer F, Moser F, Zivkovic F, Lang PF, et al. Parametrial spread in

- patients with endometrial carcinoma undergoing radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2000 ; 10 : 313-317 (レベルⅢ)
- 10) Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, et al ; Japanese Gynecologic Oncology Group. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer : a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008 ; 108 : 226-233 (レベルⅡ)
  - 11) Watanabe Y, Kitagawa R, Aoki D, Takeuchi S, Sagae S, Sakuragi N, et al ; Disease committee of uterine endometrial cancer, Japanese Gynecologic Oncology Group. Practice pattern for postoperative management of endometrial cancer in Japan : a survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115 : 456-459 (レベルⅢ)
  - 12) Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spiratos NM, Mannel RS, Fowler J, et al ; Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrialcarcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 36-44 (レベルⅡ)
  - 13) Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy, *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; (10) : CD003175 (レベルⅠ)

## CQ 16

## 根治的放射線治療の適応は？

## 推奨

高齢や合併症などにより手術が望ましくない症例や、切除不能な進行癌に対し放射線治療が考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート3参照

## 【目的】

手術不能例、切除不能進行癌に対しては放射線治療が行われてきた。初回治療としての放射線治療の有用性について検討する。

## 【解説】

子宮体癌では手術療法が治療法の第一選択である。2009年の日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告では、Ⅰ・Ⅱ期の97%、Ⅲ・Ⅳ期でも75%に対し手術が行われていた<sup>1)</sup>。子宮体癌は放射線感受性が低いと考えられる腺癌が大部分を占めることや、良好な腔内照射の線量分布が得がたいことから根治的放射線治療が行われることは少なかった。根治的放射線治療の適応は高齢や合併症のため手術が望ましくない場合や、切除不能な進行癌である。

術前にⅠ・Ⅱ・Ⅲ期と判断された症例の後方視的研究によれば、海外では根治的放射線治療による5年生存率はそれぞれ52～80%、35～74%、0～37%<sup>2-10)</sup>であり、本邦ではそれぞれ75～100%、31～100%、0～45%である<sup>11-13)</sup>。治療成績は一般に手術成績を下回るが、手術例とは症例の背景と病期の決定法が異なるため、一律に手術成績と比較することは難しい。

根治的放射線治療では全骨盤照射と腔内照射の組み合わせが適用されることが多いが、子宮頸癌の治療における標準治療法のような指針は未だ確立していない。MRI、CTなどの画像検査で、臨床的に腫瘍が子宮内膜に限局する症例では腔内照射単独の適応と考えられるが、画像検査による判定が困難な場合があるため腔内照射単独症例は限られる。子宮筋層の浸潤が1/2をこえる症例や、子宮外への浸潤が疑われる症例、骨盤リンパ節転移が疑われる症例では全骨盤照射を併用する必要があると考えられる。進行癌で腫瘍の局所制御を目標にする場合には、全骨盤照射と腔内照射の併用を原則とする。

腔内照射では、子宮底部の線量分布を広げ、子宮体部の輪郭に合わせた線量分布を作成することが重要である。欧米では子宮腔内に小型の線源を多数充填する照射法（パッキング法<sup>14)</sup>）で良好な線量分布が得られているが、日本人女性では子宮が小さいため

子宮腔内に複数本のタンデムを挿入する方法が本邦では一般的である。近年では、改良したパッキング<sup>15)</sup> やアプリケータを用いて<sup>16)</sup> 3次元小線源治療計画を施行し、良好な線量分布と良好な局所制御率（100%，94%），Grade 2以下の晩期有害事象が得られている。また，本邦からはI・II期の比較的小さな腫瘍に対して，タンデム1本のみを挿入し，CTベースの3次元治療計画で，良好な成績が報告されている<sup>17)</sup>。

根治照射法についての代表的な治療スケジュールや手技は，放射線治療計画ガイドライン<sup>18,19)</sup> に紹介されている。

### 【参考文献】

- 1) 婦人科腫瘍委員会報告：2009年度子宮体癌患者年報。日産婦誌 2011；63：1066-1075（レベルⅣ）
- 2) Rustowski J, Kupś W. Factors influencing the results of radiotherapy in cases of inoperable endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1982；14：185-193（レベルⅢ）
- 3) Grigsby PW, Kuske RR, Perez CA, Walz BJ, Camel MH, Kao MS, et al. Medically inoperable stage I adenocarcinoma of the endometrium treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987；13：483-488（レベルⅢ）
- 4) Taghian A, Pernot M, Hoffstetter S, Luporsi E, Bey P. Radiation therapy alone for medically inoperable patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988；15：1135-1140（レベルⅢ）
- 5) Rotte K. Technique and results of HDR afterloading in cancer of the endometrium. In：Martinez AA, Orton CG, Mould RF, eds. *Brachytherapy HDR and LDR*. Columbia, MD, Nucletron, 1990；68-79（レベルⅢ）
- 6) Kupelian PA, Eifel PJ, Tornos C, Burke TW, Delclos L, Oswald MJ. Treatment of endometrial carcinoma with radiation therapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993；27：817-824（レベルⅢ）
- 7) Rose PG, Baker S, Kern M, Fitzgerald TJ, Tak WK, Reale FR, et al. Primary radiation therapy for endometrial carcinoma：a case controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993；27：585-590（レベルⅢ）
- 8) Rouanet P, Dubois JB, Gely S, Pourquier H. Exclusive radiation therapy in endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993；26：223-228（レベルⅢ）
- 9) Chao CK, Grigsby PW, Perez CA, Mutch DG, Herzog T, Camel HM. Medically inoperable stage I endometrial carcinoma：a few dilemmas in radiotherapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996；34：27-31（レベルⅢ）
- 10) Knocke TH, Kucera H, Weidinger B, Höller W, Pötter R. Primary treatment of endometrial carcinoma with high-dose-rate brachytherapy：results of 12 years of experience with 280 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997；37：359-365（レベルⅢ）
- 11) 小川芳弘，山田章吾，高井良尋，阿部裕之，坂本澄彦. 子宮体癌の放射線治療成績. *癌の臨床* 1989；35：1137-1141（レベルⅢ）
- 12) 兼安祐子. 子宮体癌の根治的放射線治療と線量評価の基準点設定についての臨床的検討. *東女医大誌*. 1994；64：36-47（レベルⅢ）
- 13) 中野隆史，森田新六. 子宮体癌の放射線単独治療. *癌の臨床* 1997；43：1271-1278（レベルⅢ）
- 14) Heyman J, Reuterwall O, Benner S. The radium treatment experience with radiotherapy on cancer of the corpus of the uterus. *Acta Radiol* 1941；22：12-29（レベルⅢ）
- 15) Weitmann HD, Pötter R, Waldhäusl C, Nechvile E, Kirisits C, Knocke TH. Pilot study in the treatment of endometrial carcinoma with 3D image-based high-dose-rate brachytherapy using modified Heyman packing：clinical experience and dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005；62：468-478（レベルⅢ）
- 16) Coon D, Beriwal S, Heron DE, Kelley JL, Edwards RP, Sukumvanich P, et al. High-dose-rate Rotte “Y” applicator brachytherapy for definitive treatment of medically inoperable endometrial cancer：10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008；71：779-783（レベルⅢ）
- 17) Ohkubo Y, Kato S, Kiyohara H, Tsuruoka I, Tamaki T, Noda SE, et al. Dose volume analysis of

- radiotherapy for inoperable patients with stage I-II endometrial carcinoma. J Radiat Res 2011 ; 52 : 666-673 (レベルⅢ)
- 18) Nag S, Erickson B, Parikh S, Gupta N, Varia M, Glasgow G. The American brachytherapy society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the endometrium. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 ; 48 : 779-790 (ガイドライン)
- 19) 日本放射線専門医会・医会, 日本放射線腫瘍学会, 日本医学放射線学会編. 子宮体癌. 放射線治療計画ガイドライン2008. 2008 ; 225-232  
[http://www.kkr-smc.com/rad/guideline/2008/uterine\\_body.pdf](http://www.kkr-smc.com/rad/guideline/2008/uterine_body.pdf) (ガイドライン)