

第 63 回日本産科婦人科学会・学術講演会

シンポジウム 2「子宮体癌治療戦略の新展開」

3) 子宮体癌における傍大動脈リンパ節郭清を含めた後腹膜リンパ節郭清の標準化とその適用の個別化による治療戦略

北海道がんセンター

婦人科医長 藤堂 幸治

How Should We Manage Regional Lymph Nodes in Treatment of Endometrial Cancer?: Preoperative Evaluation of Lymph Node Metastasis, Standardization of Procedures and Survival Effect of Lymphadenectomy

Yukiharu TODO

Hokkaido Cancer Center

はじめに

2008 年から 2009 年にかけて子宮体癌のリンパ節郭清の意義について 2 つのランダム化比較試験結果が報告された¹⁾²⁾。これら 2 つの試験の結論は子宮体癌に骨盤リンパ節郭清すなわち骨盤リンパ節のみの郭清は治療的意義を持たない、というものである。リンパ節転移リスクが低い場合に骨盤リンパ節郭清は治療的意義をもたない、との解釈に疑問を差し挟む余地はないが、このことをもって子宮体癌におけるリンパ節郭清の治療的意義を否定することは正しくない。理由はリンパ節転移リスクが高く、再発リスクの高い症例が適正な治療を受けられなくなる可能性があるからである。

さらにリンパ節郭清を始め、手術治療の意義を検証する手段としてランダム化比較試験には限界があることを指摘したい。低リスク症例を対象とした場合には、比較されるいずれの群も同程度に予後良好と予想できるため、試験への参加を拒む施設はほとんどないと考えられるが、高リスクが対象の場合には、倫理的問題から試験への参加を拒む施設が相当数出てくると考えられる。この状

況は試験デザインが選択バイアスを抱えた状態であることを意味する。つまり高リスク症例は手術治療を検証するランダム化比較試験には不向きな集団であり、このことは今後高リスク子宮体癌のエビデンスを確立していくうえで避けて通ることのできない問題となる。我々は高リスク子宮体癌におけるリンパ節郭清の治療的意義を検証するために後方視的観察研究を用い、その詳細は Lancet 誌に掲載された³⁾。よくデザインされた観察研究の結論は RCT と比較して信頼性において劣るものではないとする一流ジャーナルからの報告もある⁴⁾⁵⁾。本講演が観察研究の意義を見直す契機となれば幸いである。

方 法

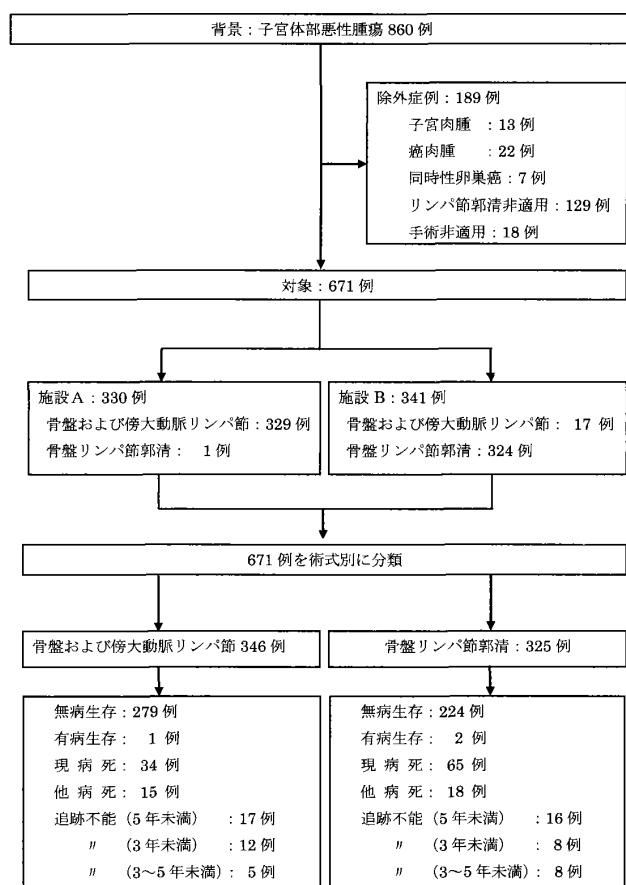
(1) 傍大動脈リンパ節郭清の生存率改善効果の検討 (SEPAL Study)³⁾

本研究は後方視的コホート研究であり、背景は 1986 年から 2004 年の間にリンパ節郭清方針を異にする 2 施設 (A, B) で治療を受けた子宮体部悪性腫瘍症例 860 例である。このうち肉腫、癌肉腫、同時性卵巣癌、リンパ節郭清非適用症例を除いた

FIGO 進行期 (1988)	分化度/組織型	脈管侵襲
低リスク		
FIGO stage IA	Grade 1-2 類内膜腺癌	陰性
FIGO stage IB	Grade 1-2 類内膜腺癌	
中リスク		
FIGO stage IA	Grade 3 類内膜腺癌、漿液性腺癌、明細胞腺癌、他	陽性 Any Any Any
FIGO stage IB	Grade 1-2 類内膜腺癌	
FIGO stage IB	Grade 3 類内膜腺癌、漿液性腺癌、明細胞腺癌、他	
FIGO stage IC	Any	
FIGO stage II	Any	Any
高リスク		
FIGO stage III	Any	Any
FIGO stage IV	Any	Any

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

【図1】 再発リスク分類



【図2】 SEPAL (Survival Effect of Para-Aortic Lymphadenectomy) study の研究デザイン

671 例が解析の対象である。これらはすべて子宮全摘出術、両側付属器摘出術、系統的リンパ節郭清が行われており、施設 A における郭清はルーチンの完全切除による骨盤＋傍大動脈領域全リンパ節の系統的郭清、施設 B における郭清はルーチンの完全切除による骨盤領域全リンパ節の系統的郭清であった。結果的に骨盤リンパ節のみを郭清し

た症例 (PLX) が 325 例、骨盤および傍大動脈リンパ節を郭清した症例 (PLX/PALX) が 346 例であった。術後病理学的所見に基づき症例を再発リスク (低リスク、中リスク、高リスク) 別に分類し、それぞれにおける PLX 群と PLX/PALX 群の全生存期間を Cox 回帰分析、Kaplan-Meier 法および Log-rank test で比較した。再発リスクの定義を図 1 に、本研究のデザインを図 2 に示す。

(2) III C 期における傍大動脈リンパ節郭清の生存率改善効果の検討

対象は SEPAL study でリンパ節転移が認められた 93 例である。年齢、組織型、筋層浸潤、頸部進展、卵巣転移、傍大動脈リンパ節転移、転移リンパ節個数、リンパ節郭清タイプ、術後治療と全生存期間との関連を Cox 回帰分析で検討した。

(3) 傍大動脈リンパ節郭清の有無による再発様式の検討

背景は SEPAL study で術後残存腫瘍なしと判定された 657 例で、そのうち対象は再発が認められた 103 例である。リンパ節郭清タイプ別 (PLX vs. PLX/PALX) に再発様式 (骨盤内、骨盤外)、再発部位 (脳・脊髄、頸部・腋窩、肺、胸膜・縦隔、肝、腹腔内、後腹膜腔、骨、皮膚、膣) の発生頻度を比較した。

(4) 傍大動脈リンパ節郭清の有無による周術期合併症頻度の検討

背景は SEPAL study 671 例だが、本解析の対象は後半 7 年間の 280 例とした。study 前半期を除いた理由は周術期血栓症対策や自己血貯血の一般化を含めた周術期管理が行われていない、もしくは

は安定化していなかったことによる。リンパ節郭清タイプ別(PLX vs. PLX/PALX)に手術侵襲について比較を行い、さらにリンパ浮腫、リンパ嚢胞、血栓症、イレウス、術中臓器損傷、再手術の発生頻度を比較した。

(5) リンパ節転移リスクによるリンパ節郭清の個別化の検討

探索的検討として、1993年から2000年までの間に初回手術治療でルーチンに子宮全摘出術、両側付属器摘出術、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術を行った3施設の子宮体癌214症例を対象に、術前内膜組織生検所見(G1/G2 vs. G3/Non-endometrioid)、MRIで計測した腫瘍体積(Large vs. Small)、MRIで判定した筋層浸潤(1/2未満 vs. 1/2以上)、血清CA125値(High vs. Low)とリンパ節転移との関連をロジスティック回帰分析により検討し、リンパ節転移危険因子を規定した。腫瘍体積はVolume indexなるものを定義(MRIで計測した最大腫瘍縦径、横径、前後径の積)し、その代替指標とした。

その結果内膜組織生検、腫瘍体積、血清CA125値がリンパ節転移の独立危険因子であったため、この3因子をいくつ有するかで0~3点まで4段階にスコア化したものをリンパ節転移スコア(LNMS)と命名した。

その後症例集積を1993年から2005年までの症例で、さらに骨盤リンパ節郭清のみを行った症例も加え、13施設の子宮体癌667症例を対象に、LNMSと予後との関連を検討し、さらにリンパ節郭清手技の違い(PLX vs. PLX/PALX)による予後の検討を行った。

成 績

(1) 傍大動脈リンパ節郭清の生存率改善効果の検討

両群間の患者背景を図3に示す。Cox回帰分析により、再発のリスク別に生存率改善効果を検討した結果が図4である。低リスクでHR=0.45($p=0.11$)、中リスクでHR=0.43($p=0.011$)、高リスクでHR=0.50($p=0.0051$)であった。PALXの治療効果は再発リスクと相関していた。図5には

Kaplan-Meier 曲線を示す。低リスクグループにおける5年生存率はPLX群94.2%、PLX/PALX群96.2%で差を認めなかったが、中リスク/高リスクグループにおける5年全生存率はPLX群72.6%、PLX/PALX群83.2%で、後者が有意に良好であった($p=0.0009$)。さらに中リスク/高リスクグループで補助療法を受けた407例の患者背景を図6に、全生存期間に関する予後因子の検討結果を図7に示す。年齢(≤ 56 vs. >57 : HR=1.9, $p=0.0024$)、分化度/組織型(G1/G2 vs. G3/Non-endometrioid: HR=2.1, $p=0.0006$)、リンパ節転移(negative vs. positive: HR=2.6, $p<0.0001$)、リンパ節郭清タイプ(PLX vs. PLX/PALX: HR=0.48, $p=0.0049$)、術後補助療法(radiotherapy vs. chemotherapy: HR=0.59, $p=0.0465$)が各々独立した予後因子であり、傍大動脈リンパ節郭清は術後治療とは独立して予後改善に寄与することが判明した。傍大動脈リンパ節郭清は中リスク/高リスク子宮体癌において治療的意義を有することが示された。

(2) ⅢC期における傍大動脈リンパ節郭清の生存率改善効果の検討

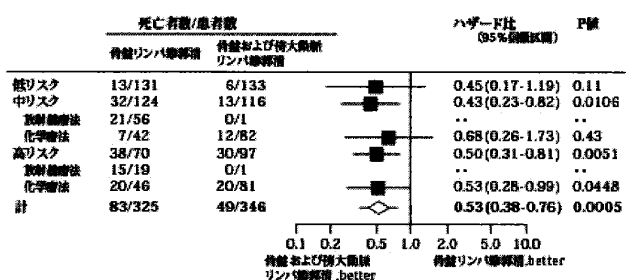
93例の臨床背景を図8に、続いて全生存期間に関する予後因子の検討結果を図9に示す。年齢(≤ 57 vs. >58 : HR=2.4, $p=0.0019$)、転移リンパ節個数(1~3 vs. ≥ 4 : HR=3.5, $p=0.0008$)、リンパ節郭清タイプ(PLX vs. PLX/PALX: HR=0.4, $p=0.011$)、術後補助療法(radiotherapy vs. chemotherapy: HR=0.4, $p=0.0028$)が独立予後因子であった。つまり子宮体癌ⅢC期症例においては転移状態のみが予後を規定するのではなく、治療因子も同様に予後に影響を与えることが明らかとなった。リンパ節転移をすでに認める症例に手術の介入は意味がないとする意見とは相対する結論が示された。

またこの93例をGroup1(PLX/PALXを行い、骨盤リンパ節転移陽性、傍大動脈リンパ節転移陰性であった症例: 28例)、Group2(PLXを行い、リンパ節転移陽性であった症例: 37例)、Group3(PLX/PALXを行い、傍大動脈リンパ節転移陽性であった症例: 28例)に分け、Kaplan-Meier法に

	骨盤リンパ節郭清 (N=325)	骨盤および 傍大動脈リンパ節郭清 (N=346)	p 値
年齢 中央値 (四分位範囲)	57 (52~62)	56 (51~62)	
進行期 (FIGO 1988)			0.22
IA	54	37	
IB	114	126	
IC	51	57	
IIA	15	11	
IIB	21	18	
IIIA	20	32	
IIIC	39	54	
IV	11	11	
組織型			0.12 ^{#1}
類内膜腺癌 G1	188	160	
類内膜腺癌 G2	69	96	
類内膜腺癌 G3	41	62	
漿液性腺癌	17	18	
明細胞腺癌	4	7	
その他	6	3	
再発リスク			0.14
低リスク	131	133	
中リスク	124	116	
高リスク	70	97	
リンパ節転移			0.19
陰性	279	284	
陽性	46	62	
術後治療			0.52 ^{#2}
なし	162	181	
放射線療法	75	2	
化学療法	88	163	<0.0001 ^{#3}
摘出リンパ節個数			<0.0001
骨盤リンパ節	34 (21~42)	59 (46~73)	
傍大動脈リンパ節	0 (0~0)	23 (16~30)	
追跡期間 中央値 (四分位範囲)	94 (66~131)	91 (60~129)	0.66

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics, #1: 類内膜腺癌 G1/類内膜腺癌 G2 vs. 類内膜腺癌 G3/非類内膜腺癌, #2: なし vs. 放射線療法/化学療法, #3: なし/放射線療法 vs. 化学療法

【図 3】 SEPAL study の患者背景



【図 4】 再発リスク別の予後因子解析 (Cox 回帰分析)

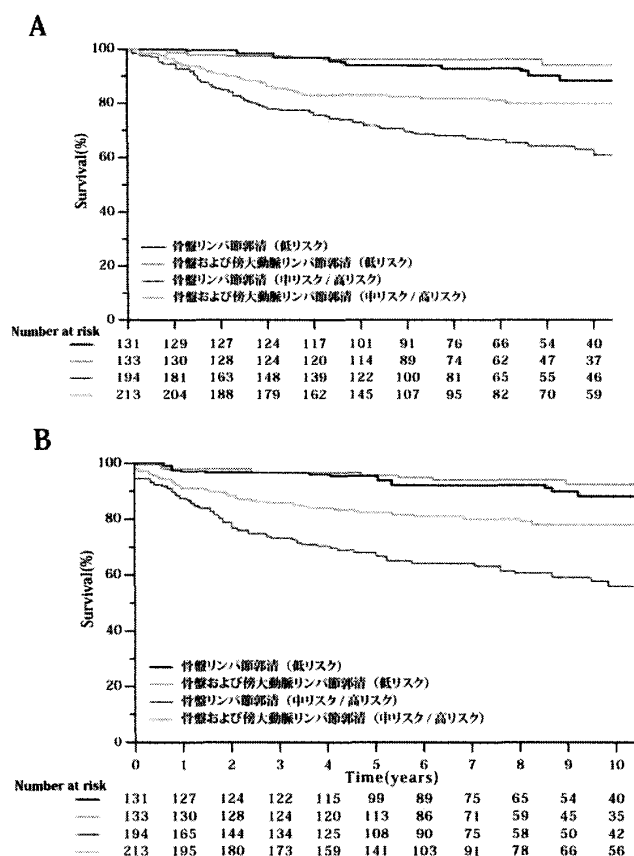
よる全生存期間の検討を行った。患者背景を図 10 に、Kaplan-Meier 曲線を図 11 に示す。3 群の 5 年全生存率は各々 89.3%, 46.5%, 59.9% であり、ⅢC1 期に分類されるであろう Group2 の成績が最も悪いという結果であった。つまり傍大動脈リンパ節郭清を行わずに骨盤リンパ節のみを切除し

てリンパ節転移が陽性であった症例をⅢC1 期に分類してしまうと、ⅢC1 期とⅢC2 期の間で予後の差が生じない可能性がある。これは新 FIGO 分類の pitfall になりうると考えられた。

(3) 傍大動脈リンパ節郭清の有無による再発様式の検討

657 例の患者背景を図 12 に、術式別の再発頻度および再発様式を図 13 に示す。再発頻度は PLX 群が PLX/PALX 群に比べて有意に高かった (21.5% vs. 10.3%, $p < 0.0001$)。再発部位の検討では両群間に有意差を認めたのは、傍大動脈領域の再発 (5.1% vs. 0.6%, $p = 0.012$) であった。

続いて術後化学療法を行った 244 症例の患者背景を図 14 に、術式別の再発頻度および再発様式を図 15 に示す。再発頻度は PLX 群が PLX/PALX



【図5】 低リスクおよび中/高リスクの予後曲線(Kaplan-Meier 法)

群に比べて有意に高かった(35.7% vs. 16.2%, $p < 0.0006$). 再発部位の検討でも両群間に有意差を認めたのは, 傍大動脈領域の再発(9.5% vs. 1.3%, $p = 0.0036$)であった. 傍大動脈領域再発は骨盤郭清のみ群に特徴的な再発様式であり, これは傍大動脈節郭清を行うことで減少させることができる. しかし術後化学療法は, 傍大動脈節郭清に代わるだけの治療効果をもたないことが示された.

(4) 傍大動脈リンパ節郭清の有無による周術期合併症頻度の検討

280 例の患者背景を図 16 に示す. 術式別の手術侵襲を図 17 に, 周術期合併症頻度を図 18 に示す. リンパ浮腫, リンパ嚢胞, 血栓症, 術中臓器損傷, 再手術の発生頻度は両群間(PLX vs. PLX/PALX)の比較で差がなかった. しかしイレウスの再発頻度は PLX/PALX 群が PLX 群に比べて有意に高かった(11.9% vs. 3.6%, $p = 0.0094$). 術後 1 カ月以内に完治するような軽度/中等度のイレ

ウスの発生頻度は PLX/PALX 群が PLX 群に比べて有意に高い(10.5% vs. 2.9%, $p = 0.016$)が, 治癒までに 1 カ月以上を要するような高度のイレウスは両群間で差がなく, 発生頻度も低い(1.4% vs. 0.7%, $p = 0.58$)ことが判明した. 骨盤リンパ節郭清に傍大動脈リンパ節郭清を追加しても, 術後治療に影響を与えるような合併症は増えないという結果が示された.

(5) リンパ節転移リスクによるリンパ節郭清の個別化の検討

探索的検討 214 症例の臨床背景を図 19 に, 術前生検および筋層浸潤に関する診断精度を図 20 に示す. 術前生検の診断精度に関しては感度 65.7%, 特異度 98.9%, 陽性尤度比 59.7, 陰性尤度比 0.35 であった. 筋層浸潤評価に関する診断精度に関しては, 感度 79.2%, 特異度 74.5%, 陽性尤度比 3.1, 陰性尤度比 0.28 であった. Volume index, CA125 の各値とリンパ節転移との関係を ROC 曲線で表したものを図 21 に示す. リンパ節転移予測に関する Volume index の cut-off 値は 36, CA125 値に関しては 50 歳未満の cut-off 値は 28, 50 歳以上の cut-off 値は 70 であった. リンパ節転移危険因子の検討結果を図 22 に示す. 内膜生検(G1/G2 vs. G3/Non-endometrioid: HR = 3.5, $p < 0.05$), volume index(<36 vs. ≥ 36 : HR = 5.7, $p < 0.001$), 血清 CA125 値(low vs. high: HR = 3.5, $p < 0.05$)が各々独立した危険因子であることが示された. これら 3 因子をいくつ有するかで 0 点から 3 点まで 4 段階にスコア化したものをリンパ節転移スコア(LNMS)と定義した.

その後症例の集積を重ねた 13 施設の子宮体癌 667 症例を対象に, LNMS 別の術後リスク分布, リンパ節転移率, 全生存率を示したものが図 23 である. LNMS が 0 点の症例は術後評価の中リスクを 29%, 高リスクを 4% に含む集団で, リンパ節転移率 3% を許容しなければならないものの, 傍大動脈リンパ節転移は 1 例と極めて例外的にしか存在せず, 全生存率も極めて良好な集団であることがわかった. さらに郭清手技(PLX vs. PLX/PALX)により全生存期間の比較を行ったところ, LNMS が 1~2 点の症例では PLX/PALX 群の生

	骨盤リンパ節郭清 (N=194)	骨盤および 傍大動脈リンパ節郭清 (N=213)	p 値
年齢 中央値 (四分位範囲)	57 (52~62)	57 (52~64)	
進行期 (FIGO 1988)			0.45
I A	9	5	
I B	28	25	
I C	51	57	
II A	15	11	
II B	21	18	
III A	20	32	
III C	39	54	
IV	11	11	
組織型			0.14 ^{#1}
類内膜腺癌 G1	79	67	
類内膜腺癌 G2	47	56	
類内膜腺癌 G3	41	62	
漿液性腺癌	17	18	
明細胞腺癌	4	7	
その他	6	3	
筋層浸潤			0.56
1/2 未満	83	85	
1/2 以上	111	128	
頸部進展			0.77
陰性	134	150	
陽性	60	63	
付属器転移			0.08
陰性	172	176	
陽性	22	37	
リンパ節転移			0.22
陰性	148	151	
陽性	46	62	
術後治療			0.10 ^{#2}
なし	31	48	
放射線療法	75	2	<0.0001 ^{#3}
化学療法	88	163	

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics, #1: 類内膜腺癌 G1/類内膜腺癌 G2 vs. 類内膜腺癌 G3/非類内膜腺癌, #2: なし vs. 放射線療法/化学療法, #3: なし/放射線療法 vs. 化学療法

【図 6】 中/高リスク子宮体癌の患者背景

	(95%信頼区間)	p 値
年齢		
56 歳以下	1.00	
57 歳以上	1.93 (1.26~2.97)	0.0024
分化度/組織型		
G1/G2	1.00	
G3/非類内膜腺癌	2.05 (1.36~3.09)	0.0006
リンパ節転移		
陰性	1.00	
陽性	2.56 (1.68~3.89)	<0.0001
リンパ節郭清術式		
骨盤リンパ節郭清	1.00	
傍大動脈リンパ節郭清	0.48 (0.29~0.83)	0.0049
術後治療		
放射線治療	1.00	
化学療法	0.59 (0.37~1.00)	0.0465

【図 7】 中/高リスク子宮体癌の予後因子解析 (Cox 回帰分析)

存期間が有意に延長していた (LNMS=1: HR = 0.44, p=0.044, LNMS=2: HR = 0.47, p=0.033).

この結果により我々は LNMS が 1 点以上の症例には傍大動脈領域を含む系統的リンパ節郭清を推

奨することとした。

ま と め

本講演で行った主張の多くは 2010 年 Lancet

	患者数 (%)
年齢: 中央値 (四分位範囲)	58 歳 (53~66)
新 FIGO 進行期	
IIIc1	65 (69.9%)
IIIc2	28 (30.1%)
組織型	
類内膜腺癌 G1	29 (31.2%)
類内膜腺癌 G2	26 (28.0%)
類内膜腺癌 G3	21 (22.6%)
非類内膜腺癌	17 (18.2%)
筋層浸潤	
1/2 未満	26 (28.0%)
1/2 以上	67 (72.0%)
頸部進展	
陰性	57 (61.3%)
陽性	36 (38.7%)
付属器転移	
陰性	71 (76.3%)
陽性	22 (23.7%)
リンパ節郭清術式	
骨盤リンパ節郭清	39 (41.9%)
骨盤および傍大動脈リンパ節郭清	54 (58.1%)
転移リンパ節個数	
1~3 個	66 (71.0%)
4 個以上	27 (29.0%)
術後治療	
なし	9 (9.7%)
放射線治療	14 (15.0%)
化学療法	70 (75.3%)

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

【図 8】 IIIc 期子宮体癌の患者背景

	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比(95% 信頼区間)	p 値	ハザード比(95% 信頼区間)	p 値
年齢				
57 歳以下	1.0			
58 歳以上	2.12 (1.04~4.29)	0.037	2.40 (1.16~5.00)	0.0019
分化度/組織型				
G1/G2	1.0			
G3/非類内膜腺癌	1.84 (0.96~3.51)	0.065		
筋層浸潤				
1/2 未満	1.0			
1/2 以上	1.04 (0.50~2.14)	0.92		
頸部進展				
陰性	1.0			
陽性	0.83 (0.42~1.64)	0.60		
付属器転移				
陰性	1.0			
陽性	1.06 (0.50~2.25)	0.89		
傍大動脈リンパ節転移				
摘出せず/陰性	1.0			
陽性	1.48 (0.75~2.91)	0.25		
転移リンパ節個数				
1~3 個	1.0			
4 個以上	2.21 (1.14~4.27)	0.018	3.51 (1.68~7.35)	0.0008
リンパ節郭清術式				
骨盤および傍大動脈リンパ節郭清	1.0			
骨盤リンパ節郭清	2.07 (1.08~3.98)	0.029	2.55 (1.24~5.27)	0.011
術後治療				
なし/放射線療法	1.0			
化学療法	0.35 (0.18~0.68)	0.0019	0.35 (0.17~0.69)	0.0028

【図 9】 IIIc 期子宮体癌の予後因子解析 (Cox 回帰分析)

誌に掲載された SEPAL study に由来するデータに基づいている。SEPAL study は後方視的コホート研究であり、本研究の最大の弱点は2つのコ

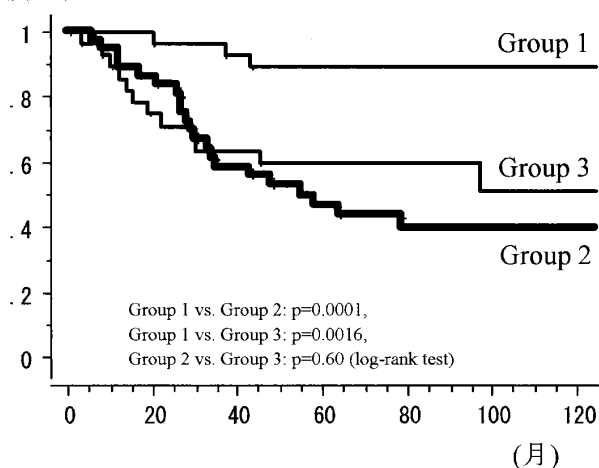
ホート間で術後治療の内容に差があったことである。すなわち PLX/PALX 群においてはほとんど全例が化学療法を受けていたのに対して、PLX

	Group 1	Group 2	Group 3	p 値
骨盤リンパ節郭清	(+)	(+)	(+)	
傍大動脈リンパ節郭清	(+)	(-)	(+)	
骨盤リンパ節転移	(+)	(+)	(+)	
傍大動脈リンパ節転移	(-)	不明	(+)	
患者数	28	37	28	
年齢; 中央値 (四分位数)	59 (53~66)	58 (52~63)	58 (53~68)	NS ^{#1}
組織型				
類内膜腺癌 G1	10 (35.7%)	12 (32.4%)	7 (25.0%)	0.35
類内膜腺癌 G2	6 (21.4%)	13 (35.2%)	7 (25.0%)	
類内膜腺癌 G3	7 (25.0%)	4 (10.8%)	10 (35.7%)	
非類内膜腺癌	5 (17.9%)	8 (21.6%)	4 (14.3%)	
筋層浸潤				
1/2 未満	7 (25.0%)	8 (21.6%)	11 (39.3%)	0.27
1/2 以上	21 (75.0%)	29 (78.4%)	17 (60.7%)	
頸部進展				
陰性	18 (64.3%)	22 (59.5%)	17 (60.7%)	0.92
陽性	10 (35.7%)	15 (40.5%)	11 (39.3%)	
付属器転移				
陰性	22 (78.6%)	28 (75.7%)	21 (75.0%)	0.94
陽性	6 (21.4%)	9 (24.3%)	7 (25.0%)	
転移リンパ節個数				
1~3 個	23 (82.1%)	31 (83.8%)	12 (42.9%)	0.0005
4 個以上	5 (17.9%)	6 (16.2%)	16 (57.1%)	0.86 ^{#2}
術後治療				
なし	1 (3.6%)	2 (5.4%)	6 (21.4%)	<0.0001
放射線療法	1 (3.6%)	13 (35.1%)	0 (0.0%)	0.0071 ^{#3}
化学療法	26 (92.8%)	22 (59.5%)	22 (78.6%)	0.09 ^{#4}

NS: 有意差なし, #1: Group 1 vs. Group 2, $p=0.57$, Group 1 vs. Group 3, $p=0.92$, Group 2 vs. Group 3, $p=0.69$, #2: Group 1 vs. Group 2, #3: Group 1 vs. Group 2, #4: Group 1 vs. Group 3

【図 10】 IIIc 期子宮体癌のグループ別患者背景

累積生存率



【図 11】 IIIc 期子宮体癌のグループ別予後曲線 (Kaplan-Meier 法)

群では化学療法を受けていた患者と放射線療法を受けていた患者が半々であった。このため我々は PLX/PALX 群の治療成績が PLX 群を上回った理由を術後化学療法の恩恵を受けたためではな

く、術式の差に由来するものであることを説明する必要があった。このように観察研究は2群の患者背景の違いに起因する批判を免れない。加えて本研究は後方視的検討であるためエビデンスレベルとして高くは評価されない。したがって高リスク子宮体癌におけるリンパ節郭清の治療的意義に関する検討は今後も再検証が行われると思われ、前方視的検討が計画されると思われる。しかしその方法はランダム化比較試験でなければならないのか。高リスクが対象となるランダム化手術比較試験では次の問題が生じる。経験豊富な術者の試験不参加と経験の浅い術者による不十分なパフォーマンスはいずれも難易度の高い手術群の不利に作用するという点である。とりわけ経験豊富な術者の試験不参加は問題である。これは、比べられる2つの治療効果の差が多くの術者にとって予測不能な状態になっていないために生じる。つまり経験豊富な術者は歴史的な経緯や個々の経験から難易度の高い手技の有用性を実感しているた

	骨盤リンパ節郭清 (N=316)	骨盤および 傍大動脈リンパ節郭清 (N=341)	p 値
年齢 中央値 (四分位範囲)	57 (52~62)	56 (51~62)	0.49
進行期 (FIGO 1988)			0.13
I	219	220	
II	35	29	
III	58	84	
IV	4	8	
組織型			0.13 ^{#1}
類内膜腺癌 G1	187	160	
類内膜腺癌 G2	65	96	
類内膜腺癌 G3	39	58	
非類内膜腺癌	25	27	
再発リスク	0.06		
低リスク	131	133	
中リスク	124	116	
高リスク	61	92	
リンパ節転移			0.11
陰性	277	284	
陽性	39	57	
術後治療	0.63 ^{#2}		
なし	160	179	<0.0001 ^{#3}
放射線療法	72	2	
化学療法	84	160	

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics, #1: 類内膜腺癌 G1/類内膜腺癌 G2 vs. 類内膜腺癌 G3/非類内膜腺癌, #2: なし vs. 放射線療法/化学療法, #3: なし/放射線療法 vs. 化学療法

【図 12】 初回手術後に残存腫瘍なしと判定された 657 例の患者背景

	骨盤リンパ節郭清 (N=316)	骨盤および 傍大動脈リンパ節郭清 (N=341)	p 値
再発			
なし	248	306	
あり	68 (21.5%)	35 (10.3%)	<0.0001
再発様式			
骨盤内のみ	15 (4.7%)	10 (2.9%)	0.22
骨盤外のみ	38 (12.0%)	19 (5.6%)	0.033
両方	13 (4.1%)	2 (0.6%)	0.0025
再発部位			
脳/脊髄	1 (0.3%)	2 (0.6%)	>0.9999
頸部/腋窩リンパ節	4 (1.3%)	3 (0.9%)	0.72
肺実質	15 (4.7%)	9 (2.6%)	0.15
胸膜/縦隔	2 (0.6%)	2 (0.6%)	>0.9999
肝実質	10 (3.2%)	5 (1.5%)	0.19
腹腔	19 (6.0%)	14 (4.1%)	0.26
後腹膜腔	17 (5.4%)	6 (1.8%)	0.012
傍大動脈リンパ節領域(PAN)	16 (5.1%)	2 (0.6%)	0.0004
骨	4 (1.3%)	1 (0.3%)	0.20
皮膚	3 (0.9%)	0 (0.0%)	0.11
腔	13 (4.1%)	7 (2.1%)	0.12

【図 13】 リンパ節郭清術式別の再発様式および再発部位

めに、その適用を行ってきた可能性が高い。したがってリスクの高い患者を目の前にした際、手技の容易な治療を行ったのでは心配だという心理が働くと思われ、その結果が試験への不参加という行動様式につながると考えられる。

これを骨盤郭清のみと傍大動脈節まで含めた系統的郭清との比較試験で説明すると、傍大動脈節

郭清の治療効果を信じる術者はこの試験への参加を躊躇することとなり、結果的に傍大動脈節郭清の有用性に否定的な術者を中心として試験が行われるということになりかねない。これは欧州から出た2つのRCTの構図を思わせる。ESMO (European Society of Medical Oncology) や NHS (National Institute for Health and Clinical Excel-

	骨盤リンパ節郭清 (N=84)	骨盤および 傍大動脈リンパ節郭清 (N=160)	p 値
年齢; 中央値 (四分位範囲)	57 (51~61)	57 (52~63)	0.29
進行期 (FIGO 1988)	0.85		
I	30 (35.7%)	64 (40.0%)	
II	12 (14.3%)	18 (11.2%)	
III	39 (46.4%)	71 (44.4%)	
IV	3 (3.6%)	7 (4.4%)	
組織型			0.52
類内膜腺癌 G1	35 (41.7%)	54 (33.8%)	
類内膜腺癌 G2	18 (21.4%)	47 (29.3%)	
類内膜腺癌 G3	21 (25.0%)	39 (25.0%)	
非類内膜腺癌	10 (11.9%)	19 (11.9%)	
筋層浸潤	0.50		
1/2 未満	52 (61.9%)	106 (66.2%)	
1/2 以上	32 (38.1%)	54 (33.8%)	
頸部進展	0.25		
陰性	56 (66.7%)	118 (73.8%)	
陽性	28 (33.3%)	42 (26.2%)	
付属器転移			0.60
陰性	71 (84.5%)	131 (81.9%)	
陽性	13 (15.5%)	29 (18.1%)	
リンパ節転移			0.74
陰性	60 (71.4%)	111 (69.4%)	
陽性	24 (28.6%)	49 (30.6%)	

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

【図 14】 初回治療として術後化学療法が行われた 244 例の患者背景

	骨盤リンパ節郭清 (N=84)	骨盤および 傍大動脈リンパ節郭清 (N=160)	p 値
再発			
なし	54 (64.3%)	134 (83.8%)	
あり	30 (35.7%)	26 (16.2%)	0.0006
再発様式			
骨盤内のみ	8 (9.5%)	8 (5.0%)	0.18
骨盤外のみ	14 (16.7%)	15 (9.4%)	0.09
両方	7 (8.3%)	1 (0.6%)	0.0013
再発部位			
頸部/腋窩リンパ節	1 (1.2%)	2 (1.3%)	>0.9999
肺実質	6 (7.1%)	8 (5.0%)	0.49
胸膜/縦隔	1 (1.2%)	2 (1.3%)	>0.9999
肝実質	1 (1.2%)	5 (3.1%)	0.67
腹腔	11 (13.1%)	10 (6.3%)	0.07
後腹膜腔	8 (9.5%)	5 (3.1%)	0.035
傍大動脈リンパ節領域(PAN)	8 (9.5%)	2 (1.3%)	0.0036
骨	2 (2.4%)	1 (0.6%)	0.27
膣	8 (9.5%)	6 (3.8%)	0.065

【図 15】 初回治療として術後化学療法が行われた 244 例のリンパ節郭清術式別再発様式および再発部位

lence) など欧州の子宮体癌治療ガイドラインではリンパ節郭清という用語は見当たらない。つまり欧州ではリンパ節郭清に消極的な臨床家が多く、したがってリンパ節郭清群の Quality が上がらなかった可能性はないだろうか。

このように高リスク症例のランダム化手術比較試験では、参加術者がバイアスのかかった集団で構成されやすいというピットフォールがあること

を理解しておく必要がある。比較される 2 つの手術効果の差が誰にとっても予測不能なものでない限り、高リスク症例はランダム化手術比較試験には不向きな集団である。我々は高リスク子宮体癌に対して骨盤郭清のみで十分と信じる施設群と傍大動脈節まで含めた系統的郭清が必要と信じる施設群の両者があるならば、術後治療の厳密な規定を伴った前方視的コホート研究が妥当性のある比

	骨盤リンパ節郭清 (N=138)	骨盤および 傍大動脈リンパ節郭清 (N=142)	p 値
年齢; 中央値(四分位範囲)	58 (53~63)	56 (51~64)	0.26
BMI; 平均(±標準偏差)	24.7(±4.0)	24.8(±4.6)	0.88
進行期 (FIGO1988)			0.27
I	90	94	
II	18	9	
III	28	37	
IV	2	2	
組織型			0.60
類内膜腺癌	126	127	
非類内膜腺癌	12	15	
筋層浸潤			0.63
1/2 未満	96	95	
1/2 以上	42	47	
付属器転移			0.16
陰性	132	130	
陽性	6	12	
リンパ節転移			0.44
陰性	121	120	
陽性	17	22	
再発リスク			0.66
低リスク	30	39	
中リスク	49	46	
高リスク	59	57	

BMI: Body mass index

【図 16】 周術期合併症の検討を行った 280 例の患者背景

	骨盤リンパ節郭清 (N=138)	骨盤および 傍大動脈リンパ節郭清 (N=142)	p 値
摘出リンパ節個数; 中央値(四分位範囲)	36 (28~47)	87 (68~107)	< 0.0001
骨盤節; 中央値(四分位範囲)	36 (28~47)	61 (48~77)	< 0.0001
傍大動脈節; 中央値(四分位範囲)	0 (0~0)	25 (17~34)	< 0.0001
手術時間; 平均(±標準偏差)	167min (±49)	393min (±127)	< 0.0001
出血量; 平均(±標準偏差)	748cc (±806)	1,278cc (±1,069)	< 0.0001
同種血輸血			
なし	97	108	
あり	41 (29.7%)	34 (23.9%)	0.28

【図 17】 リンパ節郭清術式別の手術侵襲

較試験ではないかと考えている。

さて我々のデータから導かれた結論は、(1)傍大動脈領域を含めた系統的リンパ節郭清は中高リスク子宮体癌の予後を改善する。(2)傍大動脈リンパ節郭清は傍大動脈領域の再発を減少させ、術後化学療法は傍大動脈リンパ節郭清に代わるだけの治療効果をもたない。(3)骨盤郭清に傍大動脈リンパ節郭清を追加しても術後治療に影響を与えるような合併症の増加をもたらさないなどであるが、主張の骨子は(1)であり、その特徴は総論的な議論を避け、予後リスクを勘案した議論を行ったことにある。2つのランダム化比較試験(ASTEC trial, Italian trial)は低リスク症例においてリンパ節郭清の治療的意義が認められないという点では我々

の SEPAL Study と矛盾するものではない。しかし転移・再発のリスク評価に基づき郭清を個別化することにより明らかに生存期間延長の利益を得る症例があるという点で決定的に異なっている。ランダム化比較試験の結果以降、一部の臨床家がリスク評価にかかわらずリンパ節郭清の治療的意義を否定し始めた。子宮体癌は予後良好な症例が大多数であり、一部の高リスク症例のために侵襲の高い手術を行うことは倫理的に許されず、経済的にも非効率的であるとする意見がある。しかしこの主張は功利主義的発想であり、医療にこのような費用便益的な考えを持ち込むと、しばしば誤った結論が導かれる。例えば車の欠陥の改良にかかる費用と、車の欠陥のために死ぬ人間の命や

	骨盤リンパ節郭清 (N=138)	骨盤および 傍大動脈リンパ節郭清 (N=142)	p 値
リンパ浮腫			
なし	99	109	
あり	39 (28.3%)	33 (23.2%)	0.34
リンパ嚢胞 (>=6cm)			
なし	125	129	
非感染性嚢胞	8 (5.8%)	7 (4.9%)	0.94 ^{#1}
感染性嚢胞	5 (3.6%)	6 (4.2%)	0.80 ^{#2}
血栓症 (深部静脈血栓症/肺血栓症)			
なし	135	135	
非症候性血栓症	0	2 (1.4%)	0.21 ^{#3}
症候性血栓症	3 (2.2%)	5 (3.5%)	0.50 ^{#4}
イレウス			
なし	133	125	
軽症イレウス	4 (2.9%)	5 (3.5%)	0.0094 ^{#5}
中等度症イレウス	0	10 (7.0%)	0.0021 ^{#6}
重症イレウス	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0.58 ^{#7}
術中近接臓器損傷			
なし	135	138	
あり	3 (2.2%)	4 (2.8%)	0.73
初回手術関連合併症による再手術			
なし	132	135	
あり	6 (4.3%)	7 (4.9%)	0.82

#1: なし vs. あり、#2: なし/非感染性嚢胞 vs. 感染性嚢胞、#3: なし vs. あり、#4: なし/非症候性血栓症 vs. 症候性血栓症、#5: なし vs. あり、#6: なし/軽症 vs. 中等度症/重症、#7: なし/軽症/中等度症 vs. 重症

【図 18】 リンパ節郭清術式別の周術期合併症

	患者数 (%)
年齢: 中央値 (範囲)	56 歳 (23~80)
FIGO 進行期 (1988)	
I	147 (68.7%)
II	10 (4.7%)
III	52 (24.3%)
IV	5 (2.3%)
組織型	
類内膜腺癌 G1	130 (60.8%)
類内膜腺癌 G2	49 (22.9%)
類内膜腺癌 G3	27 (12.6%)
非類内膜腺癌	8 (3.7%)
筋層浸潤	
1/2 未満	137 (64.0%)
1/2 以上	77 (36.0%)
頸部進展	
陰性	184 (86.0%)
陽性	30 (14.0%)
付属器転移	
陰性	203 (94.9%)
陽性	11 (5.1%)
リンパ節転移	
陰性	183 (85.5%)
陽性	31 (14.5%)
骨盤リンパ節陽性	29 (13.6%)
傍大動脈リンパ節陽性	19 (8.9%)

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

【図 19】 術前評価を行い、初回手術として PAN を含めた系統的リンパ節郭清が行われた 214 例の患者背景

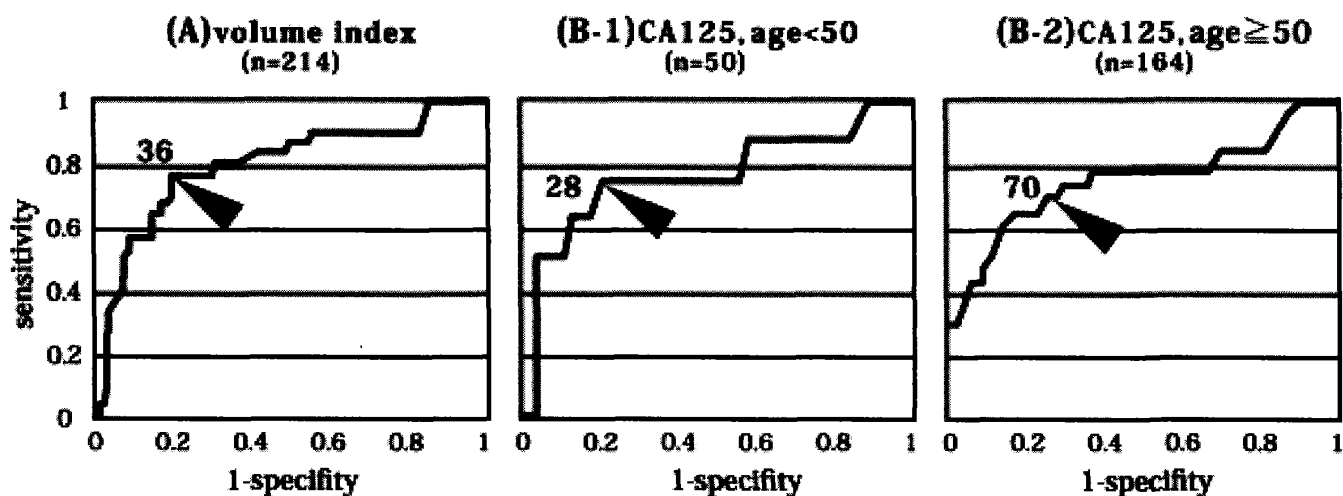
負傷する人の怪我の費用を比べたところ、前者の方が高くつくことがわかった。この場合、功利主義的発想によれば人命は犠牲になっても欠陥の改良はしないほうがよいという結論になる可能性が

ある。そもそも FIGO annual report⁶⁾によればここ数十年子宮体癌の生存率は一貫して向上し続けている。その間子宮体癌における治療の主役は一貫して手術治療であり、リンパ節郭清の導入を除け

A	子宮内膜生検評価(術前評価)		
	類内膜腺癌 G1/類内膜腺癌 G2	類内膜生検 G3/非類内膜腺癌	
摘出物標本結果(術後評価)			
類内膜腺癌 G1/類内膜腺癌 G2	177	2	
類内膜生検 G3/非類内膜腺癌	12	23	

B	MRI による筋層浸潤評価(術前評価)	
	1/2 未満	1/2 以上
摘出物標本結果(術後評価)		
1/2 未満	102	35
1/2 以上	16	61

【図 20】 術前評価と術後評価の整合性 (A)子宮内膜生検, (B)筋層浸潤



【図 21】 Volume index および血清 CA125 値とリンパ節転移

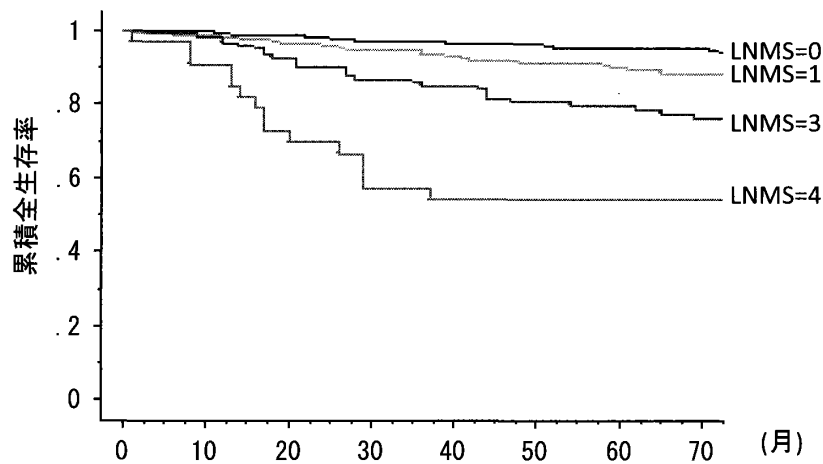
	転移リンパ節		単変量解析 p 値	多変量解析	
	陽性/対象	%		ハザード比(95% 信頼区間)	p 値
術前子宮内膜生検					
G1/G2	20/189	10.6			
G3/非類内膜腺癌	11/25	44.0	<0.0001	3.5 (1.2~10.2)	<0.05
Volume index					
<36	7/153	4.6			
≥36	24/61	39.3	<0.0001	5.7 (2.0~16.1)	<0.001
MRI 筋層浸潤評価					
1/2 未満	7/118	5.9			
1/2 以上	24/96	25.0	<0.0005	2.1 (0.7~5.8)	NS
血清 CA125 値					
低	9/146	6.2			
高	22/68	32.4	<0.0001	3.5 (1.3~9.1)	<0.05

CA125 値: 低; 50 歳未満の場合 28IU/L 未満、50 歳以上の場合 70 IU/L 未満、高; 50 歳未満の場合 28IU/L 以上、50 歳以上の場合 70 IU/L 以上

【図 22】 術前検査を用いたリンパ節転移危険因子の検討(ロジスティック回帰分析)

ば大きなパラダイムシフトは起きていない。我々は子宮体癌患者の相当数がリンパ節郭清の恩恵を受けてきたのではないかと考えている。ここで手術縮小化, すなわちリンパ節郭清省略化がグローバルな流れに転じてしまえば治療成績が落ちてし

まうのではないかと危惧される。もしこの心配が現実的なものとなれば, 2つのランダム化比較試験の結果が公表されたことと無縁ではないだろう。功利主義的発想の罠に陥らないためにも, 臨床医にそもそも課せられた生存率改善という使命



	リンパ節転移スコア			
	0	1	2	3
患者数	328	183	123	33
術後評価				
低リスク	219 (67%)	46 (25%)	14 (11%)	1 (3%)
中リスク	96 (29%)	103 (56%)	62 (51%)	8 (24%)
高リスク	13 (4%)	34 (19%)	47 (38%)	24 (73%)
リンパ節転移				
陽性	10 (3%)	24 (13%)	38 (31%)	22 (67%)
骨盤節転移陽性	10 (3%)	23 (13%)	33 (27%)	21 (64%)
傍大動脈節切除(-)	112 (34%)	70 (38%)	44 (36%)	9 (27%)
傍大動脈節転移陽性	1 (0.5%)	11 (10%)	21 (27%)	13 (54%)
全生存率				
3年全生存率	97.2	93.4	85.0	57.0
5年全生存率	95.6	89.9	79.8	53.9

【図 23】 リンパ節転移スコア別の予後曲線 (Kaplan-Meier 法)

を忘れてならないと考える。

次にリンパ節郭清の個別化の問題である。子宮体癌の治療戦略を計画する際、一般には術後リスク分類を用いた議論が行われる。しかしながら手術術式の個別化を行うためには術前のリスク分類が必要である。本文中ではリンパ節郭清を個別化するために、術前に評価可能な因子の選定について解説した。我々は LNMS が 1 点を超える集団に対して骨盤および傍大動脈リンパ節郭清を推奨するという主張を行ったが、これに対しては異論もあるであろう。代表的なものとしては子宮体癌症例の半数にこれを行わなければならないというのは医療者に対して負担を強いるという反論である。無論我々はこの主張が最善とは考えていない。現状で用いることのできる術前指標の中では上記のような判断が可能だということで、現状を打破

する術前のマーカー、インディケーターが出てくることを我々も強く希望している。

さて我々は後腹膜リンパ節郭清の標準化について意見を述べる立場である。我々は傍大動脈領域を含む系統的リンパ節郭清が子宮体癌に治療的意義を有すると考えている。しかしその術式は単に傍大動脈領域のみを摘出すれば事足りるという単純なものであろうか？子宮体癌のセンチネルリンパ節を検討した報告からは、興味深いデータが出ている。それはセンチネル節として同定された傍大動脈リンパ節の半数以上⁷⁾、もしくはすべて⁸⁾が下腸間膜動脈よりも上方に位置していたというものである。我々の SEPAL study における PLX/PALX 群というのは総じて下腸間膜動脈から腎静脈までのいわゆる 326b1 領域を郭清している。SEPAL study において PLX/PALX 群の治療成

績がPLX群のそれを上回った理由は、326b1領域を郭清していたためである可能性がある。すなわち骨盤リンパ節に下腸間膜動脈までの傍大動脈リンパ節を摘出するだけでは不十分で、下腸間膜動脈から腎静脈までの範囲を郭清領域に加えないければ、中高リスク症例の予後を改善させることはできない可能性がある。最後に子宮体癌はリンパ節郭清自体が不要な症例、骨盤節および傍大動脈節を所属リンパ節として郭清を行うべき症例に分けられる。骨盤節のみを郭清するという治療オプションの妥当性については今後再検討を要すると我々は考えている。

文 献

- 1) ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomized study. *Lancet* 2009; 373: 125—136
- 2) Benedetti-Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1707—1716
- 3) Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival Effect of Para-aortic Lymphadenectomy in Endometrial Cancer (SE-PAL Study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375: 1165—1172
- 4) Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342: 1887—1892
- 5) McKee M, Britton A, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C. Methods in health services research. Interpreting the evidence: choosing between randomized and non-randomised studies. *BMJ* 1999; 319: 312—315
- 6) Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95: 105—143
- 7) Nükura H, Okamura C, Utsunomiya H, Yoshinaga K, Akahira J, Ito K, Yaegashi N. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 669—674
- 8) Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in woman with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 169—173