

クリニカルディベート 1) 腫瘍

①子宮頸癌に対する Radical Trachelectomy

1) 積極適用の立場に立って

九州大学
奥川 馨座長：金沢大学
井上 正樹

はじめに

広汎子宮頸部摘出術は、若年層における頸癌罹患率の増加と、初産・初婚年齢の高齢化を背景に開発された術式である。Dargent et al.¹⁾は妊孕性温存希望の子宮頸癌患者に対し1986年、腹腔鏡下骨盤リンパ節郭清を組み入れた腔式広汎子宮頸部摘出術(vaginal radical trachelectomy: VRT)を考案し、長期予後の点からも施行可能な術式として報告した。その後 Smith et al.²⁾は腔式では基靱帯の切除が不十分となることを問題とし、それを改善すべく1997年より腹式広汎子宮頸部摘出術(abdominal radical trachelectomy: ART)を開始した。本邦における広汎子宮頸部摘出術の約3/4は ART である³⁾。

これまで1,000例を超える子宮頸部摘出術症例が報告されているが^{4)~6)}、その約8割が主に長径2cm以下の腫瘍を対象とする VRT である。そのため子宮頸部摘出術の再発率、死亡率およびリスク因子などに関する報告が VRT のデータを中心に語られてきている。特に腫瘍径と再発率との関係では、Hertel et al.⁷⁾が2cm以下のものは1.2%であるのに対し、2cmを超える症例では23%と高い再発率となっていることを報告しているように、2cmを超えるものは再発率が高く、術前の適格基準を2cmまでとすべき、との論調が目立つ。ARTが術式の主流である本邦でも実際には広汎子宮頸部摘出術を施行している施設の88%が2cm以下のものを対象としている³⁾。2009年度の日産婦統計⁸⁾では生殖年齢である20~39歳の子宮頸癌 Ib1期の患者数は549人であるが、その全患者が妊孕性温存手術を希望した場合、径2cm以下を術前適格基準にしてしまうと、2cmを超えるという理由だけで相当数が手術適応外になることとなる。

しかし VRT の基靱帯切除は Piver class II 相当のものが多いため、基靱帯切除を class III 相当で行う ART はより大きな腫瘍を対象にすることが可能であると考えられる。実際、海外からは Ib2期5例(最大長径6cm)に ART を行い再発がなかったとする報告⁹⁾や、4cmまでの Ib1期を対象とし再発がないため2~4cmの腫瘍に対しては VRT ではなく ART を行うべきと述べている報告¹⁰⁾など、VRT では対象にできない大きな腫瘍に対して ART

Abdominal Radical Trachelectomy for Cervical Cancer : At the Situation of the Promotion Group

Kaoru OKUGAWA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka***Key words :** Cervical cancer · Fertility-sparing surgery · Abdominal radical trachelectomy · Tumor size

(表 1) 当科における ART の適格基準

術前	
1	重篤な合併症がなく、強い育児希望のある症例
2	予後不良の特殊組織型でないこと
3	CT 等の術前画像検査で子宮外進展(リンパ節転移など)が疑われないこと
4	病巣奥行き基準 切除予定頸管内に 5mm 以上の余裕をもって病巣が含まれること (内子宮口から 5mm 以上離れて切断するため、計 10mm 以上の余裕が必要)
5	病巣横径基準 扁平上皮癌：腫瘍横径 3cm 以下の Ia2 期～ Ib1 期(初期 IIa も考慮) 腺癌：腫瘍横径 2cm 以下の Ib1 期(高分化型、外向発育型が望ましい)
術中	
1	骨盤リンパ節郭清：センチネルリンパ節に転移がない(術中組織診、細胞診)
2	切除頸部断端とそれより 5mm の面に病変がない(術中組織診)

を行っている報告がみられる。

今回のディベートでは、腫瘍径が大きいという理由だけで妊孕性をあきらめざるを得なかった患者にも妊孕性温存の恩恵を与えるため、長径4cm までの Ib1 期症例(ただし腫瘍径の大きなものは外向発育型に限定)に ART の適応を拡大する積極的適用の立場でディベートを論じた。

当科における ART

1) 適格基準

当科における術前の適格基準としては表1に示すように、扁平上皮癌は横径が3cm を超えず、画像上内子宮口まで1cm 以上の cancer free space を有する Ib1 期までの症例(ごく初期の IIa 期も含む)、腺癌は横径が2cm を超えない外向発育型を主体とする Ib1 期までの症例を ART の対象とした¹¹⁾。

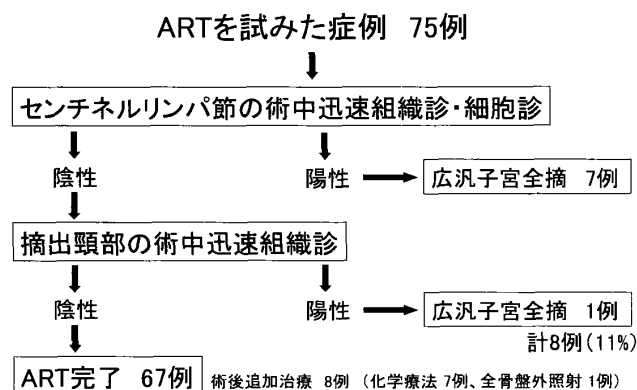
術中は生検したセンチネルリンパ節(SLN)に転移がないこと、切除頸部断端とそれより5mm の断面に病変がないことを適格基準とした。SLN 検査は当科で取り組んできた頸癌 SLN 術中生検の feasibility 試験¹²⁾に準じて、術中に同定した SLN を迅速組織診および捺印細胞診に提出した。摘出頸部の評価は迅速組織診で行った。術中適格基準を満たさない場合は広汎子宮全摘出術(ARH)に術式を変更した。

2) 治療成績

これまで75例に ART を試みたが、そのうちセンチネルリンパ節に転移のあった7例と摘出頸部断端陽性となった1例を除く67例に ART を施行し得た(図1)。3～75カ月の観察期間で再発症例はなく、分娩例は2例(妊娠28週、37週)である(28週の症例は単純子宮頸部摘出術症例)。

ART と ARH の違い

ART は ARH とかなり異なった手術であるとの認識をもたれやすいが、ART と ARH の違いは子宮体部、付属器を残すか残さないかだけである。4cm までの Ib1 期に対し ART を施行し、子宮体部および付属器が残ることで再発のリスクが増すのか? という点について考察する。



観察期間中央値:30カ月 (3~75カ月)

再発:0例 分娩:2例(妊娠28週, 37週)

(図1) 当科における ART の治療成績

1) 子宮温存に関して

Beiner et al.¹³⁾が子宮頸部摘出後の子宮再発はなく、子宮全摘することが再発予防にはならないと報告しているように、元来子宮頸部摘出術後の温存子宮における局所再発は少数である。Rob et al.¹⁴⁾は、術中にリンパ節転移の診断と十分なマージンの確保が必要であり、それは術中迅速組織診によってのみ評価可能である、と述べており、切除頸部の断端(当科では断端に加え、それより5mmの面における病巣も評価¹⁵⁾)の病巣の有無を術中組織診で確認することで、子宮再発の可能性はさらに減少するものと考えられる。

2) 卵巣温存に関して

Shimada et al.¹⁶⁾がIb期扁平上皮癌での卵巣転移は0.22%ときわめて低頻度であると報告しているように、Ib1期の扁平上皮癌での卵巣転移はきわめてまれであることが知られている。一方、腺癌に関しては扁平上皮癌に比べ卵巣転移の頻度が高いことが知られているが、当科より以前行った報告¹⁷⁾では、子宮摘出を行った頸癌597例中3例(うち2例は腺癌)に卵巣転移を認めたがすべてⅡb期であった。またShimada et al.の報告でもIb期腺癌での卵巣転移は3.72%であったが約8割はIb2期症例であった¹⁶⁾。Natsume et al.¹⁸⁾も子宮外進展や深い間質浸潤のない若年Ib期腺癌において正常外観卵巣の温存は可能と述べており、Ib1期腺癌における卵巣温存は十分可能と考えられる。術中に卵巣組織の迅速検査を行うのも安全性を向上させる手段の一つかもしれない。

高リスク因子の術中評価

ARTはまだ臨床研究的治療であり標準的治療とはいえない現状を考えると、術中に術後補助療法が必要な高リスク因子が判明した症例に対してはARHへの術式変更をすべきと考える。

1) リンパ節転移

当科で子宮摘出または子宮頸部摘出の際に施行したSLN検査で、陰性的中率(SLNに転移がない場合、それより下流のリンパ節には転移がない割合)は100%であった¹²⁾。このようにSLN検査の信頼性は高く、この術中検査を用いてのリンパ節転移の評価は十分可能である。転移が判明した場合は術式をARHに変更する。

2) 基靱帯浸潤

術中に微小な基靱帯浸潤の有無を評価するのは困難であるが、当科で子宮摘出術を施行した子宮頸癌 Ib1期85例の解析をしたところ、骨盤リンパ節転移のあった症例の36% (14例中5例) に基靱帯浸潤を認めたのに対し、転移のなかった症例ではわずか2.8% (71例中2例) にしか基靱帯浸潤を認めなかった。加えて骨盤リンパ節転移の有無は基靱帯浸潤の reliable predictor であるとの報告もあり¹⁹⁾、骨盤リンパ節転移陰性を確認できれば基靱帯浸潤例の大多数を除外できる可能性が高いと考えられる。

おわりに

今回のディベートでは積極適応の立場で、これまで本邦では頸部摘出術の対象とされることのなかった大きな腫瘍径の症例も対象にすべき、とのスタンスで発表した。本稿で述べたように、これまで病巣が大きいという理由のみで ART を断念していた Ib1期症例に対し、術中の病理学的検査を加えることで安全に ART を試みることが可能であると考えた。

子宮頸部摘出術は開始されてからまだ四半世紀と比較的新しい術式であり、特に本邦で主に施行されている ART にいたっては十数年の歴史しかない。しかし、若年頸癌患者の増加を背景に本邦でも広く取り組まれる術式であり、最近では多くの施設からの ART に関する報告がみられるようになった。しかし安全面を重視するあまり、適応に関してはかなり厳しい設定が行われているのが現状であり、その結果、腫瘍径が大きいという理由だけで除外された症例も多数存在すると推測される。

術後の不妊、流早産など ART が抱える問題は多い²⁰⁾がそれら合併症の解決とともに、より多くの頸癌患者に ART を行えるように今後は腫瘍径を含めた適格基準に関して柔軟に変化させていく必要があると考える。

謝 辞

本講演の発表機会をお与え頂いた星合 呉会長、ならびに座長の労をお執り頂いた井上正樹教授に深甚なる謝意を表します。

共同研究者(敬称略)

九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学：小林裕明、八木裕史、小野山一郎、井上貴史、兼城英輔、河野善明、矢幡秀昭、小川伸二、園田頭三、内田聡子、福嶋恒太郎、和氣徳夫

九州大学大学院医学研究院保健学部門：佐々木雅之、加来恒壽

九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学：阿部光一郎、本田 浩

九州大学病院病理部：竹内正久、阿萬 紫、大石善丈、小田義直、大久保文彦

九州大学病院薬剤部：大石了三

《参考文献》

1. Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): A comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). Gynecol Oncol 2007; 106: 132—141
2. Smith JR, Boyle DC, Corless DJ, Ungar L, Lawson AD, Del Priore G, McCall

- JM, Lindsay I, Bridges JE. Abdominal radical trachelectomy : a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br J Obstet Gynecol* 1997 ; 104 : 1196—1200
3. Sato S, Aoki D, Kobayashi H, Saito T, Nishimura R, Nagano T, Yaegashi N, Enomoto T, Kigawa J. *Int J Clin Oncol* 2011 ; 16 : 141—144
 4. 奥川 馨. 子宮頸癌に対する妊孕性温存手術としての腹式広汎および単純子宮頸部摘出術について—適格条件, 術式の有用性, 妊娠分娩例の検討—. *日産婦誌* 2010 ; 62 : 2085—2095
 5. Shepherd J, Milliken D. Conservative surgery for carcinoma of the cervix. *Clin Oncol* 2008 ; 20 : 395—400
 6. Nishio H, Fujii T, Kameyama K, Susumu N, Nakamura M, Iwata T, Aoki D. Abdominal radical trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early stage cervical cancer in a series of 61 women. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115 : 51—55
 7. Hertel H, Kohler C, Grund D, Hillemanns P, Possover M, Michels W, Schneider A, German Association of Gynecologic Oncologists (AGO). Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy : Prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 506—511
 8. 婦人科腫瘍委員会報告 2009年度患者年報. *日産婦誌* 2011 ; 63 : 1055—1096
 9. Ungár L, Palfalvi L, Hogg R, Siklos P, Boyle DC, Del Preori G, Smith JR. Abdominal radical trachelectomy : a fertility-preserving option for woman with early cervical cancer. *Br J Obstet Gynecol* 2005 ; 112 : 366—369
 10. Abu-Rustum NR, Neubauer N, Sonoda Y, Park KJ, Gemignani M, Alektiar KM, Tew W, Leitao MM, Chi DS, Barakat RR. Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage I B1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008 ; 111 : 261—264
 11. 小林裕明. 当科における腹式子宮頸部摘出術の適格基準と疾病予後について. *日本婦人科腫瘍学会雑誌* 2011 ; 29 : 668—674
 12. Ogawa S, Kobayashi H, Amada S, Yahata H, Sonoda K, Abe K, Baba S, Sasaki M, Kaku T, Wake N. Sentinel node detection with (99m)Tc phytate alone is satisfactory for cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Int J Clin Oncol* 2010 ; 15 : 52—58
 13. Beiner ME, Hauspy J, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, Nofech-Mozes S, Ismiil N, Rasty G, Khalifa MA, Covens A. Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer : a matched case-control study. *Gynecol Oncol* 2008 ; 110 : 168—171
 14. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 192—200
 15. 小林裕明. 妊孕性温存手術としての腹式子宮頸部摘出術(trachelectomy). *日産婦誌* 2009 ; 61 : 349—354
 16. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, Yamaguchi S, Kuzuya K, Nakanishi T, Suzuki M, Kita T, Iwasaka T, Terakawa N. Ovarian metastasis in carcinoma of

- the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006 ; 101 : 234—237
17. Toki N, Tsukamoto N, Kaku T, Toh N, Saito T, Kamura T, Matsukuma K, Nakano H. Microscopic ovarian metastasis of the uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991 ; 41 : 46—51
 18. Natsume N, Aoki Y, Kase H, Kashima K, Sugaya S, Tanaka K. Ovarian metastasis in stage I B and II cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1999 ; 74 : 255—258
 19. Benedetti-Panici P, Maneschi F, D'Andrea G, Cutillo G, Rabitti C, Congiu M, Coronetta F, Capelli A. Early cervical carcinoma : the natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study. *Cancer* 2000 ; 88 : 2267—2274
 20. 小林裕明. 広汎性子宮頸部摘出術における工夫：子宮頸部摘出術後の妊娠・分娩に関する問題点. *産婦人科手術* 2010 ; 21 : 59—68