

類内膜癌Grade 1の内膜限局型子宮体癌が術後3年半で 傍大動脈リンパ節に孤発再発した1例

伊藤泰史* **, 小島原敬信*, 高橋可菜子*, 福長健史*, 手塚尚広*

*公立置賜総合病院産婦人科

**山形大学医学部産科婦人科学講座
(令和3年10月19日受理)

抄 録

子宮体癌は年々増加しており、その半数以上がI期である。特にIA期で再発低リスク群と推定される場合、リンパ節郭清を省略することがある。症例は60歳女性。主訴は不正性器出血であり、類内膜癌Grade 1、筋層浸潤1/2未満の子宮体癌と診断された。リンパ節郭清を省略して初回手術を施行した。再発低リスク群であり、術後補助療法は行われなかった。だが、術後3年半で傍大動脈リンパ節に孤発再発し、摘出術を施行した。TC療法を終え、2年半を経過し再発はない。文献から、このような再発はおよそ1%と推定される。リンパ節郭清の実施は治療的意義だけではなく、有害事象をも勘案して判断されるべきである。再発低リスク群といえども再発がゼロではないと再認識させられた。

キーワード：子宮体癌、傍大動脈リンパ節孤発再発、再発リスク、リンパ節郭清

緒 言

子宮体がん治療ガイドライン2018年版¹⁾において、手術進行期分類（日産婦2011、FIGO 2008）IA期かつ類内膜癌Grade 1（G1）/ G2かつ脈管侵襲のない症例は、再発低リスク群に分類される。術前にIA期、特に再発低リスク群と推定される場合には、リンパ節郭清が省略されることがある。今回われわれは、類内膜癌G1の内膜限局型子宮体癌で、リンパ節郭清を省略して初回手術を行った3年半後に、低位傍大動脈リンパ節に孤発再発した症例を経験した。この症例を報告するとともに、再発低リスク群と推定される症例のリンパ節転移の頻度、およびリンパ節郭清の治療的意義などについて考察した。ここでは初回治療を実施した当時の進行期Ia期（内膜限局）を、現行のIA期に含めて表記することとする。

症 例

患者：60歳、4妊2産
主訴：不正性器出血

月経歴：閉経50歳

既往歴：高血圧症

家族歴：特記事項なし

現病歴：不正性器出血のため前医を受診し、経膈超音波検査で子宮内膜の肥厚を認め、内膜細胞診でadenocarcinomaが疑われた。精査を目的に当科を紹介された。子宮内膜搔爬による内膜組織診で類内膜癌G1、MRIで筋層浸潤1/2未満であり、CTでリンパ節転移と遠隔転移を認めなかった。腫瘍マーカー値はCEA 1.0 IU/ml、CA125 12.4 IU/ml、CA19-9 6.1 IU/mlであった。子宮体癌と診断し開腹術を施行した。子宮外の病変を認めず、単純子宮全摘術および両側付属器摘出術を施行し、リンパ節郭清は省略された。摘出子宮の所見は、腫瘍長径4.5cm、限局・外向型であり（図1）、子宮内膜に限局した類内膜癌G1で（図2）、頸部間質浸潤・脈管侵襲を認めなかった。術後補助療法は行わず、3か月毎の内診と血清腫瘍マーカーの測定、半年毎のCTで経過観察とした。

初回治療から3年6か月後、腫瘍マーカー値はCEA 1.0 IU/ml、CA125 13.4 IU/ml、CA19-9 3.3 IU/mlと上昇はなかったが、CTで下腸間膜動脈根部より尾側に径10mmに腫大した傍大動脈リンパ節を認めた



図1 初回治療時の摘出子宮
腫瘍は外向性発育、長径は4.5cmであった。

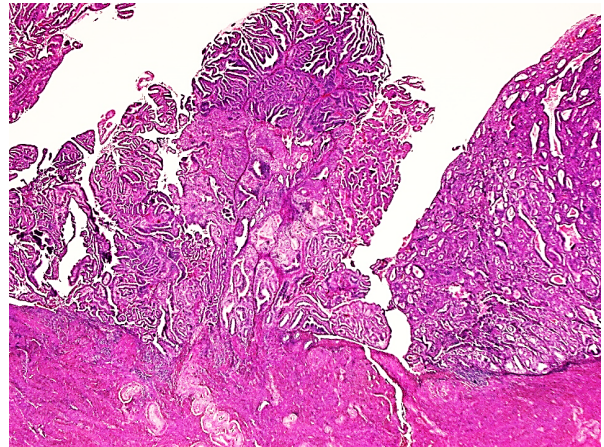


図2 初回治療時の病理組織像(弱拡大)

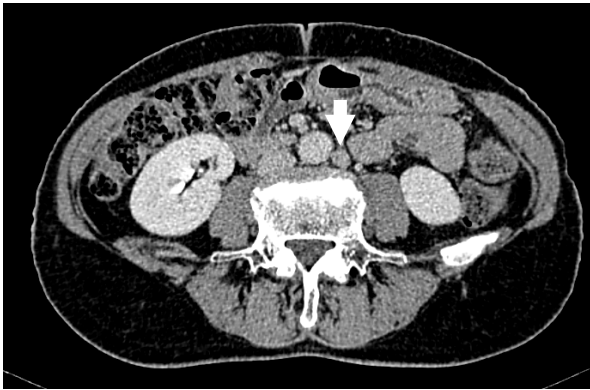


図3 初回治療後3年6か月の造影CT
傍大動脈リンパ節の腫大(矢印)を認めた。

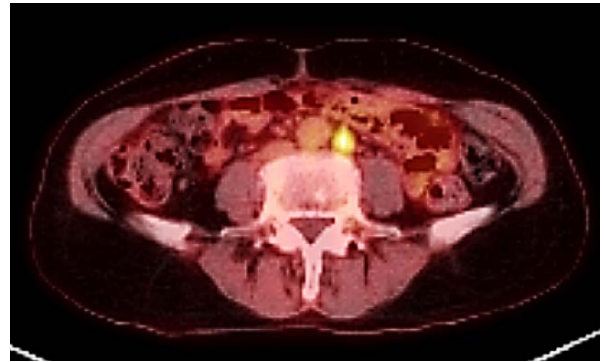


図4 PET-CT
傍大動脈リンパ節の腫大に一致してFDGの高集積を認めた。

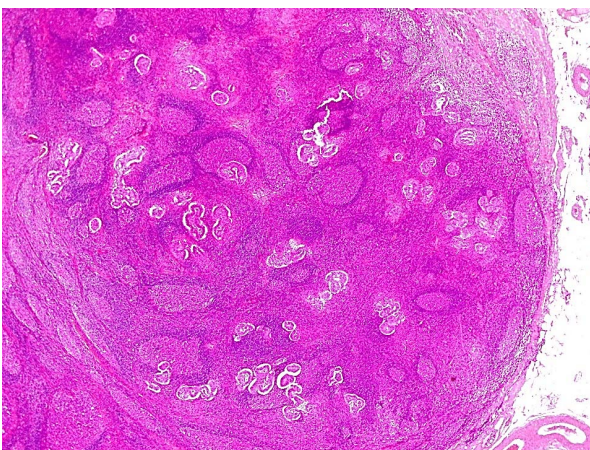


図5 摘出リンパ節の病理組織像(弱拡大)
類内膜癌の転移を認めた。

(図3)。リンパ節の短径が10mmを超える場合はリンパ節転移・再発を疑うとされている²⁾が、再発か否かの判断に迷った。術後4年のCTでは径12mmに増大、その2か月後に施行したPET-CTでは、腫大したリンパ節に一致してFDGの高集積を認めた(図4)。術後4年3か月に組織診断を目的として、開腹によるリンパ節摘出術を施行した。腹部大動脈の左側に腫大したリンパ節を認めたが、ほかに転移・再発を示唆する所見はなかった。摘出リンパ節の病理組織診断は、類内膜癌のリンパ節転移であった(図5)。子宮体癌の再発として術後TC療法(パクリタキセル+カルボプラチン)を6コース施行した。その後2年半を経過した現在、再発はない。

考 察

近年、本邦の子宮体癌は増加しており、2017年の

全国癌登録における新規罹患数は16,724件を数えた³⁾。2018年に日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会に登録⁴⁾された症例のうち、79%は類内膜癌であった。また進行期分類ではI期が73%であり、特にIA期が57%を占めていた。IA期は癌が子宮体部に限局し子宮筋層浸潤1/2未満のもの、および頸部内膜に限局するものである。子宮体癌の治療は、手術可能例では子宮全摘術および両側付属器摘出術を行い、必要に応じて後腹膜リンパ節郭清または生検、大網切除術を加える。現行の手術進行期分類（日産婦2011、FIGO 2008）は手術後に決定され、病理組織診断を基に再発リスクを評価し、術後補助療法の指標としている。

本症例の初回治療の際に用いられた子宮体がん治療ガイドライン2009年版⁵⁾や現行の子宮体がん治療ガイドライン2018年版¹⁾でも、IA期のうち組織型が類内膜癌G1/G2、脈管侵襲がないものを再発低リスク群としている。術前に再発低リスク群と予想された場合、両ガイドライン^{1), 5)}ともに術式は子宮全摘術および両側付属器摘出術であり、後腹膜リンパ節郭清はオプションとなっている。だがガイドライン本文では、骨盤リンパ節郭清および傍大動脈リンパ節郭清（生検）は「正確な手術進行期決定に必要である」¹⁾、「正確な進行期決定を可能にする」⁵⁾としてリンパ節郭清を推奨している。また2009年版ガイドライン⁵⁾には「骨盤リンパ節郭清を省略できるのは、類内膜腺癌G1相当で、肉眼的に筋層浸潤を認めず、術中の診察で子宮外病変のみられない場合」、「傍大動脈リンパ節郭清を省略できるのは、類内膜腺癌G1またはG2相当で、筋層浸潤1/2以下、術中の診察で子宮外病変のみられない場合」とある。さらに2018年版ガイドライン¹⁾には再発低リスク群と術前に推定される場合、骨盤リンパ節については「症例の一部では郭清の省略を考慮する」、傍大動脈リンパ節については「郭清（生検）の省略を提案する」とある。言い換えると「一部の症例を除き原則として骨盤リンパ節郭清は行い、傍大動脈リンパ節郭清（生検）は行わない」ことを推奨しているようにも理解される。実際、婦人科悪性腫瘍研究機構の調査⁶⁾では、所属243施設のうち回答した139施設の97.8%がルーティンで骨盤リンパ節郭清を行っていた。腫瘍を専門とする大多数の施設では、骨盤リンパ節郭清が行われていたと思われる。

次に、再発低リスク群におけるリンパ節転移の頻度について考察する。文献によるリンパ節転移率は、類内膜癌G1で内膜限局の場合、骨盤リンパ節郭清例では0-2.9%^{7), 8)}であり、骨盤および傍大動脈リンパ節の郭清例では0%⁹⁾とする報告がある。同じく類

内膜癌G1で筋層浸潤1/2未満の場合は、骨盤および傍大動脈リンパ節への転移率がそれぞれ3%、2%であった⁹⁾。組織型を問わずにみた骨盤および傍大動脈リンパ節への転移率は0%との報告もある¹⁰⁾。ここで本症例のリンパ節転移率を文献に照らしてみよう。Todoらのリスク分類¹⁰⁾に基づくと、本症例のVolume Indexは11.4 ($4.3 \times 1.9 \times 1.4$)と25より小さくCA125値なども合わせると、骨盤リンパ節3%、傍大動脈リンパ節1%の転移率と推定される。同様にKangの分類¹¹⁾ではリンパ節転移率3.2%であり、米国Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) databaseから割り出された確率ノモグラム¹²⁾による本症例のリンパ節転移確率は0.5-2%となる。以上をまとめると、本症例のような再発低リスク群におけるリンパ節転移率は高く見積もって3.2%であり、傍大動脈リンパ節転移についてはおよそ1%と推定される。

Cochrane Review¹³⁾では、子宮体癌I期と予測される症例においては、リンパ節郭清による予後改善の根拠はRandomized controlled trial (RCT)では見いだせず、逆に重篤な有害事象がリンパ節郭清を行わなかった場合よりも多いと記述されている。また治療のselection biasが排除できるというpropensity score matchingによる解析をSEER databaseに適用した研究¹⁴⁾では、I期かつG1/G2の症例ではI期かつG3、またはII期やIII期の症例とは異なり、リンパ節郭清を省略しても予後が変わらないとされている。郭清による有害事象の発生頻度は、下肢リンパ浮腫20%を含めおよそ27%にも及ぶ¹⁵⁾。実際、患者のquality of lifeを著しく損なうほど高度なリンパ浮腫を合併した症例を時に経験する。リンパ節郭清の実施については、その治療的意義だけではなく有害事象をも勘案して判断されるべきものと考えられる。

本症例の再発巣は、センチネルリンパ節であったのかもしれない。センチネルリンパ節は癌が最初に到達するリンパ節であり、子宮体癌のセンチネルリンパ節の14%が傍大動脈リンパ節、6%が左低位傍大動脈リンパ節との報告がある¹⁶⁾。リンパ節郭清の合併症を最小限にしつつ正確に進行期を決めるのがセンチネルリンパ節摘出の意義であり、実際、合併症はほとんどないとされている¹⁶⁾。だが、下肢リンパ浮腫に関しては、いまだに客観的評価がなされていないとする報告もある¹⁷⁾。RCTではないが、筋層浸潤1/2未満の類内膜癌症例においてリンパ節郭清を行う施設（Mayo Clinic; N=493）とセンチネルリンパ節生検を行う施設（Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; N=642）の2施設を比較し、後者でリンパ節転移による術後補

助療法を施行する割合が高いものの、両者の3年生生存率に差はないことを示した観察研究がある¹⁷⁾。この研究の中でMayo Clinicでは術中迅速組織診を施行し、Gradeに関わらず筋層浸潤のない症例、およびG1/G2で筋層浸潤1/2未満かつ腫瘍径2 cm以下の症例にはリンパ節郭清を省略しており、この省略は施設における対象の42%を占めていた¹⁷⁾。この「G1/G2で筋層浸潤1/2未満かつ腫瘍径2 cm以下」の条件を満たす症例は、後腹膜リンパ節への転移率が0.8%と小さいのでリンパ節郭清を省略できる、と結論づけた報告がある¹⁸⁾。術前および術中にこの条件を満たす症例であると正確に分かれれば、センチネルリンパ節も含めてリンパ節の評価は不要である、と強く推す文献もある¹⁷⁾。

今回われわれが提示した症例は、内膜限局型の類内膜癌G1であり脈管侵襲はなかった。確かに、子宮体がん治療ガイドライン^{1), 5)}でいう「再発低リスク群」であり、諸家のリンパ節転移リスク評価^{10), 11), 12)}でもリンパ節転移のリスクは低かったものの、「腫瘍径2 cm以下」の条件を満たしていなかった。本症例は傍大動脈リンパ節への孤発再発例であり、仮に骨盤リンパ節を郭清したとしても転帰は変わらなかった可能性が高いと思われる。子宮体癌IA期の症例においては死亡または再発といったイベント数が少なく、施設間での治療に係る相違もあるため、今後もRCTでリンパ節郭清の臨床的意義を示す結果が出る可能性は低いと推測される。センチネルリンパ節の生検すら試験的位置付けにある現在、一般病院の産婦人科で骨盤リンパ節郭清を省略して手術できる子宮体癌症例は「類内膜癌G1/G2で筋層浸潤1/2未満、かつ腫瘍径2 cm以下」の場合とするのがよいと思われる。再発低リスク群といえども再発がゼロではないことを忘れてはならず、本症例を通してそのことを再認識させられた。

文 献

1. 日本婦人科腫瘍学会 編：フローチャート ガイドライン総説 初回治療（特殊組織型を含む），子宮体がん治療ガイドライン2018年版．東京：金原出版，2018；22-113
2. McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I: Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology* 2010；254: 31-46
3. 国立がん研究センター：がん情報サービス「がん登録・統計」（全国がん登録）
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#incidence4pref（最終閲覧日2020年12月24日）
4. 婦人科腫瘍委員会：2018年患者年報．日産婦会誌 2020；72：800-856
5. 日本婦人科腫瘍学会 編：フローチャート ガイドライン総説 初回治療 術後療法，子宮体がん治療ガイドライン2009年版．東京：金原出版，2018；12-97
6. 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
7. 竹島信宏, 梅沢聡, 山脇孝晴, 清水敬生, 平井康夫, 陳瑞東, 他：子宮体癌筋層浸潤欠如症例に関する研究．日産婦誌1995；47：553-558
8. 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
9. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB, et al. : Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60: 2035-2041
10. Todo Y, Okamoto K, Hayashi M, Minobe S, Nomura E, Hareyama H, et al. : A validation study of a scoring system to estimate the risk of lymph node metastasis for patients with endometrial cancer for tailoring the indication of lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 623-628
11. Kang S, Kang WD, Chung HH, Jeong DH, Seo SS, Lee JM, et al. : Preoperative identification of a low-risk group for lymph node metastasis in endometrial cancer: a Korean gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1329-1334
12. Bendifallah S, Genin AS, Naoura I, Chabbert Buffet N, Clavel Chapelon F, Haddad B, et al. : A nomogram for predicting lymph node metastasis of presumed stage I and II endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 197. e1-8
13. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J: Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD007585
14. Bendifallah S, Koskas M, Ballester M, Genin AS, Darai E, Rouzier R: The survival impact of systematic lymphadenectomy in endometrial cancer with the use of propensity score matching analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 500. e1-11
15. Lecoindre L, Lodi M, Faller É, Boisramé T, Agnus

- V, Baldauf JJ, et al. : Diagnostic accuracy and clinical impact of sentinel lymph node sampling in endometrial cancer at high risk of recurrence: a meta-analysis. *J Clin Med* 2020; 9: 3874
16. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. : A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 384-392
17. Zahl Eriksson AG, Ducie J, Ali N, McGree ME, Weaver AL, Bogani G, et al. : Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 2016; 140: 394-399
18. Milam MR, Java J, Walker JL, Metzinger DS, Parker LP, Coleman RL: Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 286-292

Endometrioid carcinoma grade 1 with endometrial localization and solitary recurrence in the para-aortic lymph node 3.5 years after surgery: A case report

Yasufumi Ito^{*,}, Takanobu Kojimahara^{*}, Kanako Takahashi^{*},
Takeshi Fukunaga^{*}, Naohiro Tezuka^{*}**

^{}Department of Obstetrics and Gynecology, Okitama General Hospital*

*^{**}Department of Obstetrics and Gynecology, Yamagata University Faculty of Medicine*

ABSTRACT

Cases of uterine body cancer are increasing every year, with more than half of the cases being those of stage I cancer. Lymph node dissection may be omitted in some cases, especially in patients with stage IA cancer, who are presumed to be at low risk for recurrence. Herein, we report the case of a 60-year-old woman who presented with the chief complaint of irregular genital bleeding and was diagnosed with grade 1 endometrial carcinoma (uterine cancer with <50% myometrial invasion). The initial surgery was performed without lymph node dissection. As the patient was in the low-risk group for recurrence, no postoperative adjuvant therapy was administered. However, 3.5 years postoperatively, she experienced a solitary recurrence in a paraaortic lymph node and underwent nodal excision. The patient completed docetaxel and cyclophosphamide therapy and has remained recurrence-free for 2.5 years. According to the literature, the estimated recurrence rate of grade 1 endometrial carcinoma is approximately 1%. The decision to perform lymph node dissection in such cases should be based not only on therapeutic value but also on the risk of adverse events. This case serves as a reminder that the recurrence rate is not zero even in the low-risk group.

Keywords: endometrial cancer, solitary recurrence in the para-aortic lymph node, risk for recurrence, lymph node dissection