

- homologue *hMLH1* is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature*, **368** : 258-261, 1994.
- 8) Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, et al : Mutation of a MutL homolog in hereditary colon cancer. *Science*, **263** : 1625-1629, 1994.
  - 9) Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, et al : Mutations of the two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature*, **371** : 75, 1994.
  - 10) Palombo F, Gallinari P, Iaccarino I, et al : GTBP, a 160-kilodalton protein essential for mismatch-binding activity in human cells. *Science*, **268** : 1912-1914, 1995.
  - 11) 馬場正三, 松原英永 : HNPCC in the year 2000. Medical View 社, 2000.
  - 12) Lynch HT, Krush AJ : Cancer family "G" revisited, 1895-1970. *Cancer*, **27** : 1505-1511, 1971.
  - 13) Boland CR, Troncale FJ : Familial colonic cancer without antecedent polyposis. *Ann Int Med*, **100** : 700-701, 1984.
  - 14) 宇田川康博 : 婦人科癌患者家系内における癌集積性—子宮体癌を中心に—. *日本婦人科腫瘍学会誌*, **17** : 109-115, 1999.
  - 15) Berchuck A, Boyd J : Molecular basis of endometrial cancer. *Cancer*, **76** : 2034-2040, 1995.
  - 16) Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, et al : Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutation. *Hum Mol Genet*, **6** : 105-110, 1997.
  - 17) Sagawa T, Yamada H, Yamamoto R, et al : Two cases of endometrial cancer meeting new clinical criteria of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol*, **79** : 327-331, 2000.
  - 18) Mark B, Reedy TH, Holly G, et al : Antisense inhibition of BRCA1 expression and molecular analysis of hereditary tumors indicate that functional inactivation of the p53 DNA damage response pathway is required for BRCA - associated tumorigenesis. *Gynecologic Oncology*, **81** : 441-446, 2001.
  - 19) Watson P, Lynch HT : Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer*, **71** : 677-685, 1993.
  - 20) Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, et al : Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer*, **64** : 430-433, 1995.
  - 21) Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, et al : Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology*, **110** : 1020-1027, 1996.
  - 22) Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, et al : Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature*, **363** : 558-561, 1993.
  - 23) Liu B, Parsons RE, Hamilton SR, et al : hMSH2 mutations in hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds. *Cancer Res*, **54** : 4590-4594, 1994.
  - 24) Kolodner RD, Hall NR, Lipford J, et al : Structure of the human MLH1 locus and analysis of a large hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma kindred for mlh1 mutations. *Cancer Res*, **55** : 242-248, 1995.
  - 25) Catusas L, Matias-Guiu X, Machin P, et al : Frameshift mutations at coding mononucleotide repeat microsatellites in endometrial carcinoma with microsatellite instability. *Cancer*, **88** : 2290-2297, 2000.
  - 26) Stefansson I, Akslen LA, MacDonald N, Salvesen HB : Loss of hMSH2 and hMSH6 expression is frequent in sporadic endometrial carcinomas with microsatellite instability: a population-based study. *Clin Cancer Res*, **8** : 138-143, 2002.
  - 27) Gurin CC, Federici MG, Kang L, et al : Causes and consequences of microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Cancer Res*, **59** : 462-466, 1999.
  - 28) Myeroff LL, Parsons R, Kim SJ, et al : A

- transforming growth factor beta receptor type II gene mutation common in colon and gastric but rare in endometrial cancers with microsatellite instability. *Cancer Res*, **55**: 5545-5547, 1995.
- 29) Ohwada M, Suzuki M, Saga Y, et al: Mutational analysis of transforming growth factor beta receptor type II and DNA mismatch repair genes in sporadic endometrial carcinomas with microsatellite instability. *Oncol Rep*, **7**: 789-792, 2000.
- 30) Tashiro H, Blazes MS, Wu R, et al: Mutations in PTEN are frequent in endometrial carcinoma but are rare in other common gynecological malignancies. *Cancer Res*, **57**: 3935-3940, 1997.
- 31) Caduff RF, Johnston CM, Svoboda-Newman SM, et al: Clinical and pathological significance of microsatellite instability in sporadic endometrial carcinoma. *Am J Pathol*, **148**: 1671-1678, 1996.
- 32) Helland A, Borresen-Dale AL, Peltomaki P, et al: Microsatellite instability in cervical and endometrial carcinomas. *Int J Cancer*, **70**: 499-501, 1997.
- 33) Sakamoto T, Murase T, Urushibata H, et al: Microsatellite instability and somatic mutations in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*, **71**: 53-58, 1998.
- 34) MacDonald ND, Salvesen HB, Ryan A, et al: Frequency and prognostic impact of microsatellite instability in a large population-based study of endometrial carcinomas. *Cancer Res*, **60**: 1750-1752, 2000.

\* \* \* \* \*

\* \* \* \* \*

## 子宮体部悪性腫瘍

青木 大輔\* 片岡 史夫\*  
進 伸幸\* 野澤 志朗\*

### はじめに

子宮体癌は、近年罹患率が上昇しつつある癌の1つであり、子宮癌全体に占める割合も40%を超えるようになった。60%以上がI期癌として発見され、全体としては比較的予後良好とされる子宮体癌だが、早期癌と進行癌の予後の差は歴然としており、ハイリスク早期癌症例および進行癌・再発症例での治療戦略は確立されているとはいえない状況にある。

根拠に基づく医療 (evidence-based medicine : EBM) とは、個々の患者に対する医療判断の決定に、最新で最善の根拠 (エビデンス) を良心的かつ明確に、思慮深く利用することである<sup>1)</sup>。このEBMの概念が紹介されて以来、10年になる。日常診療の中でも、施行しようとする医療行為がどのような根拠に基づくものであるのかの提示を求められる機会も増加してきている。氾濫する医学情報の中から質の高い情報を取捨選択する目、すなわちエビデンスの質の評価能力が問われ

Aoki Daisuke

\* 慶應義塾大学医学部産婦人科  
(〒160-8582 東京都新宿区信濃町35)

る時代でもある。

### 1. エビデンスの質の評価

エビデンスの質の評価とは、原著論文の妥当性および信頼性を評価することである。研究デザイン、データ収集、分析の各段階でのバイアスと偶然を排除するための工夫がどの程度なされているかによって、エビデンスとしての強さを評価することになる。比較的汎用されている、米国の医療政策研究所 (Agency for Health Care Policy and Research : AHCPR) が採用しているエビデンスのタイプ分類<sup>2)</sup>を表1に示した。

つまり研究の証明力は、ランダム化比較試験 (RCT) > コホート研究 > 症例対照研究 > 症例報告の順となるわけである。しかし実際問題としては、特に臨床の場において患者を対象とする場合は、実験動物等を用いた基礎研究とは異なり、理想的なデザインによる研究というのは不可能に近く、時間的、経済的、倫理的などの様々な制約により、理想的なデザインを下方修正した妥協がなされることが多い。文献を検証する際に批判的吟味は必要であるが、エビデンスの質を評価する目的は、研究の欠点を指摘することではなく、研

表1 エビデンスのタイプ分類

Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials ランダム化比較試験のメタアナリシスによる
Ib	Evidence obtained from at least one randomized controlled trial 少なくとも1つのランダム化比較試験による
IIa	Evidence obtained from at least one well controlled study without randomization 少なくとも1つのよくデザインされた非ランダム化比較試験による
IIb	Evidence obtained from at least one other type of well designed quasi-experimental study 少なくとも1つの他のタイプがよくデザインされた準実験的研究による
III	Evidence obtained from well designed non-experimental descriptive studies; such as comparative studies, correlation studies and case control studies 比較研究や相関研究, 症例対照研究など, よくデザインされた非実験的記述研究による
IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities 専門委員会の報告や意見, あるいは権威者の臨床経験

米国医療政策研究所 (Agency for Health Care Policy and Research) による

究の弱点が結論に重大な影響を与えていないかどうかを判断できる目を持ち, 臨床応用が可能な程度の実用的な信頼性があるかどうかを判定することであることを忘れてはならない。本稿においても, 米国医療政策研究所 (AHCPR) のエビデンスタイプを使用した。

## 2. 子宮体癌における EBM

子宮体癌の治療に関しては, 未だ解決していない多くの問題点がある。以下に, いくつかの代表的な疑問点を挙げ, それに対する現在までに報告されているエビデンスを紹介した。これらのエビデンスは刻々と変化する可能性があり, これに基づく診療の妥当性も変化することは常に念頭に置かねばならないが, 当該エビデンスをふまえ, 現時点におけるもっとも適切と思われる診療指針につき, コメントという形で概説を試みた。

### ① 経腔超音波検査は診断に有用か?

#### [報告されているエビデンス]

- 1) 閉経後女性において経腔超音波断層法は, 子宮内膜の厚さ (double layer method) をカットオフ値に設定した非侵襲的な子宮

体癌スクリーニングが可能である。

(エビデンスタイプ: IIb)

①閉経後に不正出血を認める 1168 人に対し, 経腔超音波断層法による子宮体癌検診を施行。内膜組織診の結果と比較し, 受診者動作特性曲線 (Receiver operating characteristic curve: ROC) を用いて内膜厚のカットオフ値を検討。4 mm に設定すると感度は 94.5%。4 mm 以下では内膜組織診は不要であると指摘している。

• Karlsson B, et al: Am J Obstet Gynecol 172:1488-1494, 1995.

②閉経後, 不正出血を認める 205 人に対し, 内膜厚 5 mm をカットオフ値としてスクリーニング。18 人の癌を発見。感度 100%, 特異度 80%。

• Ganberg S, et al: Am J Obstet Gynecol 164:47-52, 1991.

③閉経後, 無症状の 1074 人に対し, 内膜厚 5 mm をカットオフ値としてスクリーニング。3 人の癌を発見。感度 100%, 特異度 84%。

• Vuento MH, et al: British J Obstet Gynecol 106:14-20, 1999.

2) 経腔超音波断層法による閉経後女性の子宮体癌スクリーニングでは、その感度は子宮内膜細胞診に匹敵する。

(エビデンスタイプ: IIb)

- ①閉経後1年以上の子宮体癌検診希望者600人(不正出血あり375人)に対し、内膜細胞診(エンドサイト)、経腔超音波断層法(カットオフ値:閉経後5年未満は4mm, 5年以上は3mm)、内膜組織診の3者を用いた同時法による検診精度の比較。内膜細胞診:感度78.9%, 特異度95.4%。経腔超音波断層法:感度97.4%, 特異度75.7%。

・Tsuda H, et al: Gynecol Oncol 65: 383-386, 1997.

#### [コメント]

子宮体癌に対する内膜細胞診陽性率は我が国では79~95%と報告されており、有症状者やハイリスクグループでの検出感度は内外の文献で高く評価されている。現在、子宮体癌検診の1次スクリーニングは原則的に子宮内膜細胞診で行うことが普及している。

経腔超音波検査による子宮体癌スクリーニングについては、閉経後女性を対象とした検討が数多く見られる。それらは、内膜厚のカットオフ値を4mmまたは5mmに設定した場合、不正出血の症状がなく、内膜厚がカットオフ値未満であれば、内膜搔爬などの侵襲性のある検査は省略可能であり、非侵襲的方法として有用であると述べている。

検査の感度の点に限定すると経腔超音波検査は、閉経後女性においては子宮内膜細胞診と同等の有用性があるといえる。内膜厚のカットオフ値に関しては、5mmに設定するのが妥当であると考えられる。閉経前の症例については、どの値を超えたら積極的に内膜組織診を行うべきであるかの明確な基準は設定されていない。

一般に、集団を対象とした癌検診の目的は、スクリーニング検査を多数の無症状の者に実施し、

癌を臨床症状の発現に至っていない段階で発見して治療し、臨床症状が明らかな癌や癌死亡への進展を防ぐことを目的とするものである。したがって、今回の報告の多くは不正出血という有症状者を対象としている点に留意する必要がある。また、癌検診に用いられる手法の有効性を評価するにあたっては、最終的にスクリーニングによる死亡率減少効果が認められることが要求されるが、子宮内膜細胞診、経腔超音波検査法のどちらに関しても、これらに関するエビデンスは目下のところ見つけることができないので、癌検診の場面での有効性は証明されたとは言いがたい。現時点では癌検診の有効性というよりは、主としてスクリーニング検査の手法の精度が論じられている段階といえよう。

#### 2) 選択すべき初回治療は?

##### [報告されているエビデンス]

- 1) 子宮体癌に対しては、手術療法が放射線療法に比し治療成績が優れている。

(エビデンスタイプ: III)

- ①一般に放射線単独療法(根治照射)は、手術(±術後照射)に比し10~20%生存率が低い。比較試験は行われていない。

・Keupelian PA, et al: Int J Radioat Oncol Biol Phys 27: 817-824, 1993.

- ②臨床進行期III期では放射線単独療法(20例:中央生存期間9カ月)より手術+術後照射(32例:5年生存率48%)の方で骨盤内再発率が低く、予後も良好であった。

・Grevon KM, et al: Int J Radioat Oncol Biol Phys 17: 35-39, 1989.

- 2) 進行癌に対しての手術による病変の可及的切除は予後を改善する。

(エビデンスタイプ: III)

- ①IV期症例の後方視的検討において、転移巣の切除は非切除群に比し有意な生存期間の延長を認めた。

・ Goff BA, et al : Gynecol Oncol 52 : 237-240, 1994.

②IV期症例の後方視的検討において、残存腫瘍の小さい群が大きい群に比し有意な生存期間の延長を認めた。

・ Bristow RE, et al : Gynecol Oncol 78 : 85-91, 2000.

#### [コメント]

子宮体癌に対する基本的治療法は手術療法であり、またもっとも効果的な治療でもある。進行癌においても、腫瘍縮小手術に予後改善効果を認める報告が見られることから、高度な子宮傍結合織浸潤を有する切除不能例や合併症等により全身状態不良例などを除き、手術治療を第1選択として考慮すべきである。

放射線単独療法（根治照射）は一般に手術療法に比べて5年生存率が10～20%低いといわれている。また、おおよその5年 disease specific survival は、I期で70～85%、II期で50～70%、III期で40～50%と報告されている。しかし、手術例と有意差が認められなかったとする報告もあり、治療例が少ないため認識されにくい。重篤な合併症を有する症例においては、根治照射の有用性について再認識しておく必要がある。

#### ③ 適切な手術術式は何か？……基韧带切除、後腹膜リンパ節郭清は？

##### [報告されているエビデンス]

1) 手術進行期II期に対しては広汎子宮全摘出術、または単純子宮全摘出術+術後放射線照射（骨盤+腔断端）が推奨される。

（エビデンスタイプ：III）

①手術進行期II期症例に対して治療法による再発率と予後を比較。A群：広汎子宮全摘出術11例、あるいは単純子宮全摘出術+術後照射（骨盤および腔断端）20例、B群：単純子宮全摘出術+術後照射（骨盤または腔断端）17例で検討。A群はB群に比し有意に再発率が低かつ

た。A群の両者の間に予後の差は認められなかった。

・ Eltabbakh GH, et al : Gynecol Oncol 74 : 80-85, 1999.

2) 広汎子宮全摘出術および術後放射線照射は、頸部浸潤のある子宮体癌の予後を改善する。

（エビデンスタイプ：III）

①頸部浸潤を伴う子宮体癌（II～III期）57例を後方視的に検討。FIGO II期では、準広汎・広汎子宮全摘出術を施行した群は単純子宮全摘出術を施行した群に対し有意に予後良好であった。準広汎・広汎子宮全摘出術後の放射線照射は、頸部浸潤を伴う子宮体癌（II～III期）の予後を改善する。多変量解析では、準広汎・広汎子宮全摘出術および術後放射線照射は、頸部浸潤を伴う子宮体癌（II～III期）の無病生存率、disease-related survival のそれぞれ独立した予後改善因子として抽出された。

・ Mriani A, et al : Gynecol Oncol 83 : 72-80, 2001.

3) 骨盤リンパ節郭清により予後が改善する可能性がある。

（エビデンスタイプ：III）

①一施設の後方視的検討。子宮体癌（I～III期）に対し、単純子宮全摘出術+両側付属器切除に加えて骨盤リンパ節を摘出した群212例（平均11個のリンパ節を摘出）は、摘出をしなかった群208例に比し予後が良好であった。

・ Kilgore LC, et al : Gynecol Oncol 56 : 29-33, 1995.

4) 傍大動脈リンパ節転移陽性症例に対する郭清と同領域の放射線照射には予後改善効果がある。

（エビデンスタイプ：III）

①組織学的に傍大動脈リンパ節転移陽性症

例に傍大動脈領域の予防照射を施行し、その予後を検討。5年生存率は43~47%。

・Potish RA, et al : Obstet Gynecol 65 : 215-256, 1985.

②傍大動脈リンパ節転移陽性症例（臨床的あるいは組織学的）に予防照射を施行。5年無病生存率は46%。

・Corn BW, et al : Int J Radiat Oncol Biol Phys 24 : 223-227, 1992.

③傍大動脈リンパ節転移陽性症例に化学療法（Cyclophosphamide+Doxorubicin+Cisplatin；CAP療法）に引き続き予防照射施行。5年生存率は75%。

・Onda T, et al : Br J Cancer 75 : 1836-1841, 1997.

5) 後腹膜リンパ節郭清は術中・術後の合併症を増加させない。

(エビデンスタイプ：III)

①単純子宮全摘出術+両側付属器切除に加え、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清（摘出リンパ節数の中央値：18個）を施行した群42例と施行しなかった群35例で、術中・術後合併症の頻度を検討。出血量や手術時間の増加を見たものの、輸血や術後合併症発生に有意差はなかった。郭清施行群での術後合併症は9.5%。

・Larson DM, et al : Gynecol Oncol 79 : 998-1001, 1992.

②高齢者におけるリンパ節郭清の合併症を検討。70歳以上の子宮体癌（29例：FIGO Ic~III期および低分化型のIb期）および卵巣癌（7例：FIGO Ia~III期）を対象に、単純子宮全摘出術+両側付属器切除に加え、系統的後腹膜リンパ節郭清を施行した群と施行しなかった群とでの症例対照研究。両群間における術中・術後合併症の発生頻度に有意差は

認めなかった。リンパ節郭清群での術後合併症の頻度は35% (Italian-French glossary, 低分化型は6%)。

・Raffaella G, et al : Cancer 92 : 2562-2568, 2001.

#### 【コメント】

我が国における子宮体癌に対する術式としては、単純または（準）広汎子宮全摘出術+両側付属器切除+骨盤（および傍大動脈）リンパ節郭清+腹腔細胞診採取とするのが一般的である。臨床進行期I期に対しては単純子宮全摘出術を、II期に対しては広汎子宮全摘出術を施行する施設が多い。後腹膜リンパ節郭清の取り扱いについては、生検とするか系統的郭清術を行うか、傍大動脈リンパ節郭清を行うかなどに施設間での差がある。1995年（日産婦、FIGO 1988）より我が国でも子宮体癌に手術進行期分類が採用された。この分類には多くの臨床病理学的因子が組み込まれており、予後をよく反映している。正確に進行期を決定するためには、理論上は全例に後腹膜リンパ節郭清（骨盤+傍大動脈）および鼠径リンパ節郭清を含めた広汎子宮全摘出術を施行することになる。しかし、全子宮体癌の60%以上をI期が占めることや、癌治療における手術の縮小化が推奨される中では、症例ごとの過不足のない最適な術式を選択する必要がある。

臨床進行期I期の子宮摘出術式に関しては、広汎性術式による長期予後の改善を示唆する報告も見られる<sup>3)</sup>が、現在明らかにその優位性を示す強い根拠はない。

臨床進行期II期に対する広汎子宮全摘出術は、合併症の問題点から推奨できないとする報告もあるが、明らかな頸部浸潤の認められる症例に対しては予後の改善効果を示唆する報告も多く、妥当な選択であろう。しかし、単純子宮全摘出術+術後放射線照射を施行した群と、広汎子宮全摘出術を施行した群とに予後の差がないという報告もあり、症例によっては考慮すべきである。

歴史的に子宮体癌治療は、欧米では単純子宮全

摘出術を施行し病変の進行度を確認し、リスク評価を行った上で根治性を得るために術後に適切な放射線照射を選択するのに対し、我が国では手術療法をもって1次根治治療とし、その後にリスクを有する症例に対し術後療法（主に化学療法）を検討するというスタンスで行われてきた。このような内外における治療背景の相違から、広汎子宮全摘出術を施行すべきか単純子宮全摘出術を施行すべきかは、特に臨床進行期II期における頸部浸潤の術前診断の不確実性もあり、ランダム化比較試験は行われていない。

付属器の取り扱いに関しては、臨床進行期I期の約10%に転移を認め、転移の好発部位と考えられることから、子宮とともに両側摘出を行うのが原則である。十分なインフォームドコンセントを得ない、安易な付属器温存は慎まれるべきと考える。また子宮体癌は、ホルモン依存性の悪性腫瘍という点においてもエストロゲンを産生する卵巣を摘出することは合理的といえる。しかし、付属器温存がどこまで可能かについては、罹患数が増加しつつある若年子宮体癌患者のQOL向上のためにも、今後検討を重ねていくべき問題であろう。

腹腔細胞診は、子宮体癌の独立した予後因子でもあり、施行することに侵襲も伴わない。よって正確な手術進行期分類を決定する意味でも全手術症例で行われるべきである。

後腹膜リンパ節郭清に関しては、広汎性手術での検討ではないが、郭清の有無で術中・術後合併症は増加しないとの報告も散見される。報告中の摘出リンパ節数が、可及的切除の意味でのいわゆる系統的リンパ節郭清術を施行した場合に比し少なめであることから、合併症リスクは増加しないと断定するにはやや疑問が残る。しかし、ある程度のリンパ節を郭清するにあたっては、手術リスクは増加しないと判断してよいと思われる。子宮体癌は後腹膜リンパ節郭清を施行していなかった時代にも、全体の予後は比較的良好で、5年生存率は70%以上であった<sup>4)</sup>。したがって、後腹膜

リンパ節郭清が寄与する予後の改善効果にはおのずと限界があると考えられる。

骨盤リンパ節に関しては、摘出リンパ節が多数であることは転移の評価の上でも偽陰性が減少することにつながり、また予後の改善効果があったとする報告もあり、系統的リンパ節郭清術を行うのにそれなりの妥当性はある。ただし、後腹膜リンパ節転移の危険性のきわめて少ない臨床進行期Ia期についてはその限りではなく、省略することは可能と考える。

傍大動脈領域へリンパ節郭清の範囲を拡大させることが、どれだけの治療的意義を有するか明らかではなく、全症例に系統的リンパ節郭清を行うべきであるとする根拠はない。転移の有無により予後に大きな差が見られることは事実である。また、傍大動脈領域の郭清後予防照射による予後改善を示唆する報告も見られる。これらの報告に基づけば、術後療法の選択や正確な予後評価には十分に有用性はあるといえる。現時点での判断としては、傍大動脈リンパ節転移の高危険群において、すなわち術前・術中に転移の疑われる場合や、深い筋層浸潤、低分化型腺癌および特殊組織型、頸部浸潤、子宮外進展症例などでの郭清（少なくとも生検）は必要であると考えられる。

これまでに得られたエビデンスからは、現時点で推奨される基本術式は、以下のように考えられる。

・臨床進行期Ia期：単純子宮全摘+両側付属器切除+腹腔細胞診採取±後腹膜リンパ節生検

・臨床進行期Ib～III期：子宮全摘出術\*+両側付属器切除+腹腔細胞診採取+骨盤リンパ節郭清+傍大動脈リンパ節生検または郭清\*

\* II～III期に対しては、手術療法による根治性を求めるのであれば（準）広汎子宮全摘出術を、術後放射線照射の併用を行うのであれば単純子宮全摘出術を施行する。それぞれの副作用についてインフォームドコンセントの上、選択されるべきである。

\* 筋層浸潤1/2以上、低分化型類内膜腺癌、



特殊組織型, 頸部浸潤, 付属器転移, 骨盤リンパ節転移陽性などの高危険群においては郭清が望ましい。

・臨床進行期IV期: 病巣の可及的切除を行う。

**4** 適切な術後療法は? ……化学療法か放射線療法か?

**[報告されているエビデンス]**

1) 子宮体癌I期術後のプロゲスチン療法は予後を改善しない。

(エビデンスタイプ: Ia)

① 6個のランダム化比較試験のメタアナリシス。子宮体癌関連死以外の死亡率が上昇するために, 再発率減少効果が打ち消され, 全生存率は改善されない。

・Martin-Hirsch PL, et al: Cochrane Library 2001; (4).

2) 手術進行期I期症例 (Ic期低分化型症例を除く) への術後放射線照射は骨盤内再発率を低下させるが, 生存率の改善は認めない。

(エビデンスタイプ: Ib)

① 714例のランダム化比較試験。単純子宮全摘出術+両側付属器切除を施行した子宮体癌 (高分化型のIc期, 中等度分化型のIb~Ic期, 低分化型のIb期) を対象に術後骨盤外照射の効果を検討。5年以内の骨盤内再発率 (照射群: 4.2%, 非照射群: 13.7%) は非照射群で有意に高かった (Hazard ratio 3.9, 95% CI 2.0~7.6,  $p < 0.0001$ )。しかし, 累積5年生存率 (照射群: 81%, 非照射群: 85%,  $p = 0.31$ )。子宮体癌関連死 (照射群: 9.2%, 非照射群: 6.0%,  $p = 0.37$ ) には有意差は認めなかった。照射による重篤な副作用 (grade 3~4) は2%であった。

・Creutzberg CL, et al: Lancet 355: 1404-1411, 2000.

② I期症例を対象として, 術後腔断端への

腔内照射のみの群と骨盤外照射を併用した群でのランダム化比較試験。後者では有意に骨盤内再発率が減少したが, 生存率の改善は認められなかった。低分化型のIc期に限定した場合, 骨盤外照射を併用した群で予後改善効果を認めた。

・Aalders J, et al: Obstet Gynecol 56: 419-427, 1980.

3) 後腹膜リンパ節郭清を含む手術後の補助療法として化学療法を推奨する。

(エビデンスタイプ: III)

① 17例の後腹膜リンパ節転移陽性の子宮体癌での検討。うち13例に術後化学療法 (CAP療法) のみを施行。5年生存率は100%であった。

・Larson DM, et al: Obstet Gynecol 91: 355, 1998.

4) タキサン製剤を含む多剤併用化学療法は, Cisplatin (CDDP) 併用療法と同等か, もしくはそれ以上の奏効率を認めた。

(エビデンスタイプ: Ib)

① GOG (米国 Gynecologic Oncology Group) 163: 進行子宮体癌314例を対象としたランダム化比較試験。Doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>) + CDDP (50 mg/m<sup>2</sup>) 群と Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>) + Paclitaxel (150 mg/m<sup>2</sup>/24 hr) 群での奏効率を検討。前者で40% (CR 15%), 後者で43% (CR 17%) であった。有意差なし。

・Fleming GF, et al: Proc ASCO 19: 379 a, 2000.

② GOG 177: 進行子宮体癌266例を対象としたランダム化比較試験。Doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>) + CDDP (50 mg/m<sup>2</sup>) 群と Doxorubicin (45 mg/m<sup>2</sup>) + CDDP (50 mg/m<sup>2</sup>) + Paclitaxel (160 mg/m<sup>2</sup>/3 hr) 群での奏効率を検討。前者で33% (CR 7%), 後者で57%

表2 子宮体癌化学療法 (主なランダム化比較試験)

Study	薬剤名	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	症例数	奏効率 (うち CR)	奏効期間 中央値(月)	報告者	報告年
GOG	Doxorubicin	60	122	27 % (8 %)	3.9	Thigpen <sup>9)</sup>	1993
	Doxorubicin+CDDP	60, 50	101	45 % (22 %)	6.2		
GOG	Doxorubicin	60	132	22 % (5 %)	7.2	Thigpen <sup>10)</sup>	1994
	Doxorubicin+Cyclophosphamide	60, 500	144	30 % (13 %)	6.2		
GOG 163	Doxorubicin+CDDP	60, 50	314	40 % (15 %)	—	Fleming	2000
	Doxorubicin+Paclitaxel	50, 150		43 % (17 %)	—		
GOG 177	Doxorubicin+CDDP	60, 50	132	33 % (7 %)	—	Fleming	2002
	Doxorubicin+CDDP+Paclitaxel	45, 50, 160	134	57 % (22 %)	—		

(CR 22 %)であった。しかし、後者に重篤な骨髄抑制が多く認められた。

- Fleming GF, et al: GOG statistical report January, 2002 (unpublished).

#### 【コメント】

早期癌術後の再発予防としてのプロゲスチン療法は、ランダム化比較試験のメタアナリシスにより予後改善効果は否定されている。

前述したような国内外における子宮体癌治療の歴史的背景の相違から、術後療法として欧米では60%以上に単純子宮全摘出術+両側付属器切除後に放射線照射が選択されている。一方、本邦では広汎性術式+両側付属器切除+後腹膜リンパ節郭清後に化学療法が選択されることが多い。しかし、両者の進行期別での5年生存率を比較しても成績に大きな差は見られない。放射線照射はあくまで局所療法であり、照射野内の再発の制御には有用だが、遠隔転移には無力である。化学療法には有効なレジメンが確立されているとはいえず、ある程度の奏効は示すものの奏効期間は短いという問題点がある。両者とも、主に後方視的検討により予後の改善効果を示唆する報告は多いが、大規模ランダム化比較試験の結果はなく、術後療法における放射線照射と化学療法の優劣の判定は不可能である。

放射線治療を推奨する考えからは、術後療法の適応は手術進行期I期の低リスク症例を除いたものとされている。米国NCCNのガイドライ

ン(2000年版<sup>6)</sup>)にも同様の記載がされている。GOG 99(第III相ランダム化比較試験)では、子宮体癌Ib~IIb期390例のいわゆるintermediate risk症例での術後(単純子宮全摘出術+両側付属器切除+後腹膜リンパ節生検)骨盤外照射の有無と、再発および予後の関係が検討されている。放射線照射群では骨盤内再発は低率であったが、3年生存率(86%対96%)に有意差を認めなかった<sup>9)</sup>と報告されている。このことから、II期までなら術後照射は不要という考えも成り立つが、骨盤内再発の不良な予後を考慮すると、また長期予後の評価が未だ行われていないことから、即座に術後照射の無効性を示唆するとはいえず、現時点では術後照射を施行することに妥当性はあると考える。

なお、放射線治療に関するエビデンスを適用するにあたっては、主に単純子宮全摘出術を施行している欧米での報告が多いことを考慮に入れ、広汎性術式や後腹膜リンパ節郭清後の放射線照射(特に骨盤外照射)での重篤な副作用の増加に注意を要する。

現在までのハイリスク群に対する術後補助化学療法、進行・再発症例に対する寛解導入化学療法としては、CAP療法が標準的に行われてきた。CAP療法のもっとも症例数の多い検討は、進行子宮体癌42例と再発60例にCAP療法を施行したBurkeら<sup>7)</sup>によるものである。進行例、再発例との間に奏効率の差は認めず、平均奏効期間

4.8カ月、全体の奏効率は45% (CR14%)であり、子宮体癌に対する有効レジメンであると結論づけている。この報告がCAP療法を支持する根拠とされてきたが、近年タキサン製剤の有用性が多く報告されてきており、またタキサン製剤に関する多くのstudyが進行中でもある。タキサン製剤の出現により子宮体癌の化学療法は新たな局面を迎えている。

化学療法の奏効率に関して報告されている、1アーム100症例以上の大規模ランダム化比較試験の報告を表2に示した。単剤での奏効率の高いDoxorubicinとCDDPにタキサン製剤を加えたTAP療法 (Paclitaxel+Doxorubicin+CDDP) は高い奏効率が得られているものの、副作用 (骨髄抑制) の面からその有効性を結論づけるには至っていない。今後タキサン製剤を併用した化学療法は、子宮体癌においても中心的な役割を担っていくことが十分に予想される。しかし本邦では、タキサン製剤の使用が単剤による臨床試験の段階であることや、子宮体癌に保険適応となっていないことを考慮すると、現時点の通常診療においてはDoxorubicin+CDDP、もしくはCAP療法が選択されるべきであろう。

### 3. 今後の展開

以上、子宮体癌における治療に関するエビデンスを中心に紹介してきた。

これまで日本では、ランダム化比較試験に対する関心とその重要性への認識が浅いため、過去に行われてきた日本の臨床試験から得られる結論は、質の高いエビデンスと呼べるものが少ないのが実情である。頼るべきエビデンスの多くは欧米での臨床成績を基にしたものであり、子宮体癌においても、日本におけるランダム化比較試験による成績が得られているとは言い難い。倫理的に問題がなく、さらに実現性や研究費等の諸般の事情

が許す限り「治療効果の判定はランダム化比較試験で行われるべきである。」これは、エビデンスの質が高く評価されるためには必須である。他の検討方法では根拠として非常に弱いものとなる。しかしながら、ランダム化比較試験が行われていないからといって、その治療効果の判定として「無効である」という意味とは異なることに注意する必要がある。

現在、非常に注目すべきプロトコルが進行中である。特定非営利活動法人婦人科悪性腫瘍化学療法共同研究機構 (JGOG) (旧婦人科がん化学療法共同研究会) の子宮体がん第4次研究では、筋層浸潤1/2以上の完全手術症例を対象とした術後放射線療法と術後化学療法 (CAP療法) のランダム化比較試験 (JGOG 2033) が実施され、症例集積が終了してフォローアップ段階である。また第5次研究では、術後のハイリスク症例に対する補助療法としての放射線治療と化学療法 (CAP療法) の有効性を比較するランダム化比較試験が行われている (類内膜腺癌の完全手術症例のうちJGOG 2039では骨盤リンパ節転移陽性症例を、JGOG 2040では筋層浸潤1/2以上かつ骨盤リンパ節転移陰性の症例を対象に、それぞれ術後放射線照射と術後CAP療法のランダム化比較試験が行われている)。その解析結果は、術後補助療法の指針として日本から世界に向けて発信するレベルの高いエビデンスとなることが期待される。

さらに、海外ではGOGのグループを中心に、ハーセプチンや抗エストロゲン剤、放射線療法と化学療法の併用療法などのstudyも進行中であり、これらの結果にも目を向ける必要がある。

### おわりに

Sackettら<sup>8)</sup>は著書の“Evidence-based MEDICINE”の中で、「優れた医師は、個人の臨床的

専門技能・知識と利用可能な最善の外部根拠とをともに利用する。どちらか単独では不十分である。臨床的専門技能・知識なしには、日々行われる臨床行為の実践が外部根拠によって暴虐される危険性がある。というのも、たとえ優れた外部根拠でも、個別の患者には適用不可能であったり、不適切であったりするからである。一方、最新で最善の根拠無しには、臨床行為は急速に時代遅れになり、患者に有害となる危険性がある。」と述べている。

インターネットやコンピュータの発展により、情報収集のための環境は劇的に改善し、入手可能な医学情報も著しく増加した。効率的な情報収集のためには、文献検索に関する知識と経験が求められる。そしてEBMの実践のためには、情報収集技術の向上とともに、エビデンスの質を評価するための臨床疫学と生物統計学の基礎知識が不可欠である。

疑問点を抽出し、エビデンスを収集し評価する。最終的に、文献から得られた結論を、目の前の患者に応用することが適切か否かを判断することになる。そこでは、いろいろな意味で患者の個別性や価値観を深く考慮することが必要であり、治療の個別化に向かう現代医療において、まさにこれからの臨床医の能力が問われる場面でもある。

## ■ 文 献

- 1) Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS: Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 312: 71-72, 1996.
- 2) US Department of Health and Human Service: Agency for Health Care Policy and Research. Clinical Practice Guideline No.1, Acute pain management: operation or medical procedures and trauma. p107, AHCPR Publication No 92-0032 Rockville, 1993.
- 3) 蔵本博行, 上坊敏子, 新井正秀: (子宮体癌) 手術療法. 新女性医学大系 35 子宮体部の悪性腫瘍, 169-186, 中山書店, 2001.
- 4) 婦人科腫瘍委員会: 第30回治療年報, 子宮体癌治療成績. 日産婦誌 45: 307-310, 1993.
- 5) GOG statistical report July, 2001 not published.
- 6) NCCN: The complete library of NCCN oncology practice guideline version 2000.
- 7) Burke TW, Stringer CA, et al: Prospective treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Gynecol Oncol* 40: 264-267, 1991.
- 8) 久繁哲徳監訳, David L Sackett, et al: 根拠に基づく医療, Evidence-based MEDICINE, EBMの実践と教育の方法, Japanese Edition, by OCC JAPAN, 1999.
- 9) Thigpen JT, et al: Phase III trial of doxorubicin +/- cisplatin in advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 12: 261, 1993.
- 10) Thigpen JT, et al: A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 12: 1408-1414, 1994.

特集 婦人科癌化学療法のEBMと新たな展開

## 7. 子宮体癌の化学療法

進 伸幸, 青木大輔, 鈴木直, 野澤志朗,  
慶應義塾大学医学部産婦人科

Key Words/endometrial cancer, combined chemotherapy, taxan

### 要旨

子宮体癌に対する単剤化学療法では、白金製剤、anthracycline系、アルキル化剤などの従来の薬剤以外に paclitaxel が高い奏効率を示しており、本邦でも taxane 系薬剤の単剤投与による臨床試験が行われている。多剤併用療法では、taxane系と白金製剤との併用、さらに anthracycline系、topoisomerase 阻害剤などとの併用により、奏効率、奏効期間の改善が進められている。

### はじめに

近年、日本においても脂肪の過剰摂取など食事の欧米化に伴い、また、結婚の高齢化、出産回数の低下などのライフスタイルの変化現象も進行し、平均寿命の高齢化とともに、体癌の発症件数は増加してきている。

欧米を中心とする FIGO の annual report<sup>1)</sup>によると、手術進行期 I, II 期症例ではほとんど化学療法は行われておらず (1~2%)、術後療法の主体は放射線療法 (70~76%) であることがわかる。III 期症例においても約 60% に放射線療法が選択されている。一方、本邦では、日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告<sup>2)</sup>によると、I a 期から IV b 期までいずれの進行期に

おいても、術後療法としては放射線療法より化学療法の方がより多くの症例で選択されており、I c, II b 期ではともに約 43%、III 期においても約 59% の症例において化学療法が選択されている。このように、欧米と日本との間で相反する術後療法が選択されており、randomized study によって補助療法としてどちらがよりよい治療成績を示すのか検討する必要がある。

婦人科がん化学療法共同研究会の子宮体がん第 4 次研究：補助療法の研究<sup>3)</sup>では、筋層浸潤 1/2 以上の完全手術症例を対象とした術後放射線療法と術後化学療法 (CAP 療法) の無作為化試験 (JGOG2033)、筋層浸潤 1/2 以下の完全手術例で再発の危険因子を有する症例を対象とした手術単独、術後放射線療法、術後化学療法を自由に選択する open trial (JGOG2034) が実

施され、2000年12月に症例集積が終了し、現在は follow up 中であり、また治療成績の優劣については判断できる段階ではない。

## single-agent chemotherapy

現在までに報告された子宮体癌に対する単剤投与での治療成績の主なものを表1に示した。

白金製剤の cisplatin は化学療法や放射線療法などの前治療のない症例に対しては20～42%<sup>10)</sup>の奏効率が報告されているが、前治療のある症例に対しては4%しか奏効しないと報告<sup>11)</sup>もあり、再発例に対する second line chemotherapy としては単剤では不十分である。carboplatin<sup>12)</sup> は cisplatin とほぼ同等の効果を示している。anthracycline 系では doxorubicin は37%<sup>13)</sup>、epirubicin は26%<sup>14)</sup> という奏効率が報告

表1 子宮体癌に対する単剤化学療法

抗癌剤	報告者	報告年	症例数	奏効数 (CR+PR)	奏効率 (%)	奏効期間 中央値(月)
cyclophosphamide	Donovan	1974	25	7	28	—
	Pawinski (EORTC)	1999	14	0 + 2	14	—
ifosfamide	(前治療あり) Sutton (GOG)	1994	40	3 + 3	15	3.9
	(前治療なし) Sutton (GOG)	1996	37	2 + 6	24	—
	(前治療なし) Pawinski (EORTC)	1999	16	2 + 2	25	—
cisplatin	(前治療あり) Thigpen (GOG)	1984	25	0 + 1	4	4.0
	(前治療あり) Deppe	1980	13	2 + 2	31	4.0
	(前治療なし) Seski	1982	26	11	42	5.0
	(前治療なし) Edmonson	1987	14	0 + 3	21	2.0
	(前治療なし) Thigpen	1989	49	2 + 8	20	2.9
carboplatin	Long	1988	26	0 + 7	27	4.3
	Green	1990	23	2 + 5	30	4.8
	Burke	1993	27	3 + 6	33	2.7
doxorubicin	Thigpen (GOG)	1979	43	11 + 5	37	5.0
	Horton	1978	21	1 + 3	19	—
epirubicin	Calero	1991	27	7	26	—
pirarubicin	Chauvergne J (EORTC)	1993	28	2 + 0	7	—
dactinomycin	Moore (GOG)	1999	25	1 + 2	12	—
fluorouracil	Devita	1976	43	10	23	—
etoposide (oral)	(前治療あり) Rose (GOG)	1996	25	0	0	—
	(前治療なし) Poplin (SWOG)	1999	44	1 + 5	14	—
paclitaxel	175 (3hr) (前治療あり) Lissoni	1996	19	2 + 5	37	7 +
	170 (3hr) (前治療あり) Woo	1996	7	0 + 3	43	6.0
	250 (24hr) (前治療なし) Ball (GOG)	1996	28	4 + 6	36	3.5
randomized trials						
doxorubicin doxorubicin + cisplatin	Thigpen (GOG)	1993	122	10 + 23	27	3.9
			101	22 + 23	45	6.2
doxorubicin doxorubicin + cyclophosphamide	Thigpen (GOG)	1994	132	7 + 22	22	7.2
			144	18 + 25	30	6.2

文献1) (Deppe G. et al.) を改変

されているが、pirarubicinの奏効率は7%と低い。アルキル化剤ではcyclophosphamide, ifosfamideの奏効率はそれぞれ28%, 24%と報告されている。

1996年にはpaclitaxelを用いた治療成績が相次いで発表された。Ballら<sup>10)</sup>は進行または再発症例28例を対象とした250 mg/m<sup>2</sup> (24時間投与)の投与量の検討で、36%の奏効率が得られたと報告し、また、Lissoniら<sup>11)</sup>は前治療としてCAP療法が行われた進行または再発症例19例を対象とした175 mg/m<sup>2</sup> (3時間投与)の投与量の検討にて、37%の奏効率を報告している。この中で、CAP療法でresistantであった症例においても22% (2/7)の奏効が得られていることは注目される。また、Wooら<sup>12)</sup>は白金製剤抵抗性の進行または再発症例7例を対象として170～210 mg/m<sup>2</sup>の投与量にて検討したところ、43%の奏効率を得ている。これらの奏効率はcisplatinやcarboplatinを上回る数値であり、白金製剤治療無効例のsecond lineとしてpaclitaxelの有用性が認識され始めた。なお、同じくtaxane系であるdocetaxelに関しては、1999年にGünthertら<sup>13)</sup>が、case reportにて、放射線療法後の肺転移症例に対してepirubicin投与にてprogressiveであったためdocetaxelを100 mg/m<sup>2</sup>にて投与したところ、3 cycles後にPRが得られたと報告した。現在本邦では、進行癌(Ⅲ・Ⅳ期)または再発癌症例に対してdocetaxel, paclitaxelの第Ⅱ相臨床試験が行われている。

## combination chemotherapy

多剤併用療法は、単剤投与で有効であった薬剤で作用機序の異なるものを組み合わせて投与することにより、単剤投与より高い治療効果を求めて行われる。現在CAP療法が広く行われ

ており、その奏効率は比較的高い(31～56%)。Burkeら<sup>14)</sup>は1991年、再発または進行体癌に対してCAP療法を施行する大規模なstudyを行い、初発肺癌と再発肺癌において奏効率に差異はなく、45%の奏効率を得ているが、平均奏効期間は4.8カ月で、CR例での生存期間延長は10カ月にとどまっている。Stringerら<sup>15)</sup>は1990年、G3症例、漿液性または明細胞腺癌など予後不良な組織型の症例、子宮外病変を有する症例などのhigh risk症例にCAP療法を行い、27% (9/33)に再発を認めたが、そのうち、89% (8/9)はⅢ期症例であり、子宮内にとどまるhigh risk groupには再発予防として有効であると報告している。しかしながら、CAP療法に関する報告の大部分は、奏効期間はほぼ3～6カ月で、生存期間の中央値は7～10カ月と十分な延命効果が得られているとはいえない。

他には、AP療法(doxorubicin + cisplatin)が33～81%という成績<sup>16)</sup>をあげており、また、Piverら<sup>17)</sup>のcisplatin, doxorubicin, etoposideの組み合わせ、また、Longら<sup>18)</sup>のmethotrexate, vinblastin, doxorubicin, cisplatinの組み合わせが比較的高い奏効率(それぞれ75%, 67%)を示し、また、従来のCAP療法では一桁であった奏効期間中央値がそれぞれ15カ月強、10カ月を示した。

1997年以降では、1996年に単剤で有効性が確認されたpaclitaxelを含むregimenが相次いで報告され始め、Lissoniら<sup>11)</sup>は、CEP(cisplatin, epirubicin, paclitaxel)療法にて73% (22/30)に、Priceら<sup>19)</sup>はTJ(paclitaxel, carboplatin)療法にて63% (5/8)に奏効したと報告した。2000年には中村ら<sup>20)</sup>がTJ療法にて73% (8/11)に、Dimopoulosら<sup>21)</sup>がTP療法(paclitaxel, cisplatin)にて67% (16/24)に奏効したと報告した。特に中村らの報告では癌肉腫例1例を除いて上皮性のみで判定すると奏効率は80% (8/10)となり、さらに初回治療例に

限ると80% (8/9) に達するものであった。藤原ら<sup>27)</sup>はTJ (paclitaxel, carboplatin) 療法にて67% (6/9) に奏効し、奏効期間中央値は11カ月に達したと報告している。また、藤田ら<sup>28)</sup>は、TAC (paclitaxel, epirubicin, carboplatin) 療法にて100% (5/5) に奏効したとしている。また、CAP療法で低い (18~27%) 奏効率しか得られず、予後不良とされる漿液性腺癌に対しても、Resnikら<sup>29)</sup>は進行症例に対して paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) と carboplatin (AUC6) の3 cycle 投与により PR が得られたと報告し、また、Zanottiら<sup>30)</sup>は paclitaxel と cisplatin/carboplatin による併用療法が63% (7/11) に奏効したと報告した。漿液性腺癌の治療に一石を投ずる evidence であると考えられる。

表2の下段に、GOG studyのうち、paclitaxelを含む randomized study を示した。Flemingら (GOG # 163)<sup>31)</sup>は、paclitaxel + doxorubicin 群と cisplatin + doxorubicin 群の間で奏効率に有意差は認められなかったと報告したが、別の study (GOG # 177)<sup>32)</sup>では、paclitaxel を含む群 (paclitaxel + doxorubicin + cisplatin) の方が doxorubicin + cisplatin 群より高い奏効率が得られている (重症な骨髄抑制もみられ、その有効性を結論づけるには至っていない)。

## 放射線療法と化学療法の併用

術後にハイリスク症例に対して化学療法と放射線療法が併用される protocol も増えてきている。Morrowら<sup>33)</sup>は、I・II期で high risk 症例、手術後、放射線療法群と放射線 + doxorubicin 併用療法群とに randomize した結果、両群間には奏効率には有意差が確認されなかった (63 vs 70%)。Smithら<sup>34)</sup>、Ondaら<sup>35)</sup>、Gabrieleら<sup>36)</sup>は、手術後、化学療法に引き続き放射線療法を行い、その成績を報告している。対象は

III・IV期症例 (一部にIc期を含む) で、化学療法はいずれもCAP療法であり、56~84%の5年生存率を得ている。また、Reisingerら<sup>37)</sup> (GOG phase I study) は、III・IV期症例に対して、CDDP 15 mg/m<sup>2</sup> を weekly に concurrently に投与しながら、全腹部照射を行ったところ、副作用は放射線療法のみを行った場合と同様でほぼ許容範囲内であったと報告している。Erigerioら<sup>38)</sup> (phase I study) は、high risk 症例 (Ic, IIb~IVb) に対して paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> を weekly に concurrently に投与しながら骨盤照射を行っている。

## ホルモン化学療法

進行または再発子宮体癌に対して、化学療法と高用量黄体ホルモン療法を併用した報告を表3<sup>39)</sup>にまとめた。奏効率は27~70%とかなり差異があるが、全体としては約42%を示す。黄体ホルモンとしては、MPA (medoxyprogesterone acetate) か MGA (megestrol acetate) が用いられ、化学療法のレジメンは、CAP療法かCAF (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-FU) 療法の場合が多く、MPAが有する doxorubicin, cisplatin の耐性獲得を遅延させる chemical modulator としての効果が期待されているものとする。化学療法単独よりホルモン療法併用化学療法の方が効果が高いとする randomized study は Ayoubら<sup>40)</sup>の報告のみである。

本邦では、婦人科がん化学療法共同研究会が中心となって行われた第2次研究<sup>41)</sup>にて、術後補助療法としてMPAが有効であるとする注目すべき報告がなされている。すなわち、子宮筋癌浸潤1/3以上の完全手術症例に対して術後外照射を行い、その後、維持療法として、5FU投与群とMPA投与群に randomize したところ、MPA群の方が5FU群より有意に5年無病率が



表2 子宮体癌に対する多剤化学療法

抗癌剤	用量 (mg/m <sup>2</sup> )	報告者	報告年	症例数	奏効数 (CR+PR)	奏効率 (%)	奏効期間 中央値(月)
cyclophosphamide, doxorubicin	500, 37.5	Muggia	1977	8	3+2	63	10
	400-500, 40-50	Seski	1981	26	0+8	31	4
CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin)	600, 50, 60	Turbow	1985	19	2+7	47	6
	500, 50, 50	Hancock	1986	18	5+5	56	-
	400, 40, 40	Edmonson	1987	16	0+5	31	3
	500, 50, 50	Burke	1991	87	12+27	45	6
	500, 50, 50	Dunton	1991	17	3+5	47	13
	50, 50	Trope	1984	20	2+10	60	12
AP (doxorubicin, cisplatin)	50, 50	Seltzer	1984	9	1+2	33	7
	60, 60	Pasmantier	1985	16	6+7	81	8
	60, 60	Barret (GOG)	1993	30	6+12	60	7.5
	60, 60	Thigpen (GOG)	1993	101	22+23	45	6.2
	50, 50	Deppe	1994	19	0+7	37	5
	40, 500, 500 X 2, 1.5	Kaupilla	1980	20	5+5	50	15
	30, 50, 5	Alberts (SWOG)	1987	42	3+10	31	8
	20 X 3, 40, 75 X 3	Piver	1991	20	11+4	75	15+
	30 X 3, 3 X 3, 30, 70	Long	1995	30	8+12	67	10
	80 X 3, 35 X 3, 600 X 3	Pierga	1996	49	7+13	41	14
80 X 3, 35 X 3, 30, 600 X 3	Pierga	1997	20	2+7	45	17	
CEP (paclitaxel, cisplatin, epirubicin)	175 (3hr), 50, 70	Lissoni	1997	30	4+18	73	11
TJ (paclitaxel, carboplatin)	135-175 (3hr), AUC5	Price	1997	8	0+5	63	-
	180 (3hr), AUC5-6	中村	2000	11	5+3	73	7+
	175 (3hr), AUC6	荻藤	2001	9	4+2	67	11
	75/AUC5, 175	Zanotti	1999	11	4+3	64	9
randomized trials (paclitaxelを含むもの)	175 (3hr), 75	Dimopoulos	2000	24	7+9	67	7
	150 (3hr), 50, AUC4	藤田	2000	5	2+3	100	-
	90-250 (160) (3hr), 45, 60	Fleming (GOG)	2001	13	2+4	46	-
	60, 50	Fleming (GOG#163)	2000	314	(15%CR)	40	-
50, 150 (24hr)	Fleming (GOG#163)	2000	314	(17%CR)	43	-	
doxorubicin, paclitaxel	60, 50	Fleming (GOG#177)	2002	132	9+35	33	-
	45, 50, 160 (3hr)	Fleming (GOG#177)	2002	134	29+47	57	-
	45, 50	Homesley (GOG#184)	ongoing				
	45, 50, 160 (3hr)	Homesley (GOG#184)	ongoing				
doxorubicin, cisplatin	45, 50, 160 (3hr)	Bloss (GOG#189)	ongoing				
	80, 20 (mg/d)	Bloss (GOG#189)	ongoing				

文献4) (Deppe G. et al.) を改変

高い (92.3% vs 64.9%, Logrank test,  $p = 0.039$ ) と報告され、また、5年生存率については有意差は認められなかったものの、MPA群の方が高い傾向がうかがえた ( $p = 0.065$ )。

## 現在進行中の protocol

表4に、現在進行中の主な protocol をまとめた。phase I/II study の中には、乳癌で広く用いられている trastuzumab (Herceptin)、pure な ER antagonist である faslodex など含まれており<sup>20</sup>、また、GOG184<sup>21</sup>、GOG194 (concurrent)<sup>22</sup>、GOG9907 (concurrent)<sup>23</sup>、GOG9908<sup>24</sup>、EORTC-55991 のように放射線療法と化学療法との併用療法も含まれている。

また、補助療法として放射線療法と化学療法の有効性を比較する randomized controlled study としては、本邦では2つのプロトコルが進行中である<sup>25</sup>。2001年1月より登録開始となった婦人科がん化学療法共同研究会第5次研究では、

完全手術症例 (病理型は類内腺癌に限定) のうち、JGOG2039 では骨盤リンパ節転移陽性症例を対象に、JGOG2040 では筋層浸潤 1/2 以上 (骨盤リンパ節転移は陰性) の症例を対象に、それぞれ術後放射線療法と術後化学療法 (CAP 療法) の無作為化比較試験が行われている。それぞれの study では1群はそれぞれ50例、60例である。大規模な randomized study は他には少数しかなく、GOG122<sup>26</sup> では III・IV 期症例で手術 (TAH + BSO) 後、全腹部照射群と doxorubicin + cisplatin 投与群の2群に計422例を randomize し、2000年2月に集積終了している。また、GOG156<sup>27</sup> で、Ib ~ IIb 期症例を全骨盤照射群と doxorubicin + cisplatin 投与群の2群に計491例を randomize し、集積を終了している。これらの study とともに、JGOG2033 ならびに JGOG2039、JGOG2040 は、本邦から発信する重要な study となる可言えよう。

表3 再発・進行子宮体癌に対するホルモン化学療法

抗癌剤 ( ) 内は用量 (mg/m <sup>2</sup> )	ホルモン剤 ( ) 内は用量 (mg/d)	報告者	報告年	症例数	奏効数 (CR+PR)	奏効率 (%)	奏効期間 中央値(月)
ADM(30), CPA(400), 5FU(400)	MGA(160)	Deppe	1981	29	8+5	45	7
ADM(30), CPA(500), CDDP(50)	MGA(300)	Lovecchio	1984	15	5+4	60	8
ADM(30), CPA(250-500), CDDP(50)	MGA(80-160)	Hoffman	1989	15	4+1	33	4
ADM(50), CPA(500), CDDP(50)	MPA(300/d po or 250/w im)	Fung	1991	15	8	53	—
CBDCA(300)	MGA(160), TAM(40)	Pinelli	1996	13	4+6	77	14
randomized trials							
ADM(40), CPA(400)	MGA(80)	Horton	1981	55	4+11	27	10
ADM(30), CPA(250), 5FU(300×3)		(ECOG)		56	3+6	16	8.5
ADM(40), CPA(400), 5FU(400)	MGA(180)	Cohen	1984	78	13+15	36	6
L-PAM(7×4d), 5FU(525)	MGA(180)			(GOG)	77	12+17	38
ADM(30), CPA(400×2), 5FU(400×2)	MPA(200)+TAM(20)	Ayoub	1988	23	6+4	43	—
ADM(30), CPA(400×2), 5FU(400×2)				20	1+2	15	—

MPA: medoxyprogesterone acetate, MGA: megestrol acetate, TAM: tamoxifen, L-PAM: melphalan, ADM: doxorubicin, CPA: cyclophosphamide

文献 37) (進ら) を改変

## おわりに

今後は、paclitaxel, docetaxelの登場により従来の白金製剤などと組み合わせた combination chemotherapyの更なる開発あるいは改良、

そして放射線併用化学療法に大きな期待が寄せられている、また、若年体癌症例の増加を背景に、抗エストロゲン剤(アロマターゼ阻害剤、ER antagonistなどを含む)、あるいはホルモン化学療法の果たす役割も大きくなることが予想される。その中で、奏効率の改善だけでなく、

表4 子宮体癌に関する現在進行中の代表的な study

phase	study名	対象	内容(数値はmg/m <sup>2</sup> )
I	GOG-9907	stage III・IV	paclitaxel (10-40)+ cisplatin (20-40)+ whole abdominal radiation (concurrent)
I	GOG-9908	stage III・IV	doxorubicin (60)+ cisplatin (50)→ whole abdominal radiation
I	OSU-99H0326, NCI-84	HER2-neu overexpressing malignancies	interleukin-12, paclitaxel, trastuzumab (Herceptin)
II	MSKCC-00073, NCI-G00-1860	primary stage III or IV or recurrent endometrial cancer	sequential doxorubicin, paclitaxel, and carboplatin
II	GOG-181-B	recurrent or advanced endometrial adenocarcinomas	trastuzumab (Herceptin) weekly (2 mg/kg)
II	GOG-new study※	advanced/recurrent carcinosarcoma	faslodex
II	(日本国内)	進行・再発体癌	docetaxel (70)
II	(日本国内)	進行・再発体癌	paclitaxel (210)
III	GOG-184, E-GO184	stage III・IV	pelvic ± paraaortic radiotherapy → cisplatin (50) and doxorubicin (45) ± paclitaxel (160, 3hr)
III	EORTC-55991, NSGO-EC9501	stage I・II	TAH/BSO → radiotherapy ± cisplatin and paclitaxel
III	GOG-189	stage III・IV	randomized study of doxorubicin (45), cisplatin (50), paclitaxel (160), and G-CSF vs Tamoxifen (20/d) and Megace (80/d)
III	GOG-194	stage I c・II a・II b	randomized study of adjuvant postoperative irradiation ± [cisplatin (50) (concurrent) → cisplatin (50)+ paclitaxel (160) × 4cycles]
III	GOG-161	advanced/persistent/recurrent carcinosarcoma stage III, IV	randomized study of ifosfamide (2.0 × 3d) × 8cycles vs ifosfamide (2.0 × 3d) + paclitaxel (135, 3hr) × 8cycles
III	GOG-new study※	advanced/persistent/recurrent carcinosarcoma	paclitaxel/carboplatin vs ifosfamide/cisplatin
III	JGOG-2039	骨盤リンパ節転移陽性完全手術例	放射線 vs CAP (320, 30, 50)
III	JGOG-2040	筋層浸潤1/2以上かつ骨盤リンパ節転移陰性完全手術例	放射線 vs CAP (320, 30, 50)

※ 2002年1月18、20日に行われたGOG business meetingにて新たに承認された protocol (文献40, 41) より

奏効期間の延長が患者のQOLを考慮するうえで重要であると思われる。



- 1) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会：1998年度体癌患者年報，日産婦誌 53:1019-1037, 2001.
- 2) Creasman W, et al.:Carcinoma of the corpus uteri. *J Epidemiol Biostat* 3:35-61, 1998.
- 3) 野澤志朗. 子宮体がん委員会報告事例：第17回婦人科がん化学療法共同研究会記録集. 19-20, 2000.
- 4) Deppe G:Chemotherapy of endometrial cancer. *Gynecologic Oncology:Principles and practice of chemotherapy* (Deppe G, Baker VV, eds), pp 197-211, Arnold, London, 1999.
- 5) Edmonson JH, et al.:Randomized phase II studies of cisplatin and a combination of cyclophosphamide-doxorubicin-cisplatin (CAP) in patients with progestin-refractory advanced endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 28:20-24, 1987.
- 6) Seski JC, et al.:Doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for disseminated endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 58:88-91, 1981.
- 7) Thigpen JT, et al.:Phase II trial of cisplatin as secondline chemotherapy in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. *Am J Clin Oncol* 7:253-256, 1984.
- 8) Burke TW, et al.:Prospective treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Gynecol Oncol* 40:264-267, 1991.
- 9) Thigpen JT, et al.:Phase II trial of adriamycin in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma:a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer Treat Rep* 63:21-27, 1979.
- 10) Carelo F, et al.:Epirubicin in advanced endometrial adenocarcinoma:a phase II study of the grupo Ginecologico Espanol para el Tratamiento Oncologico (GGETO). *European J Cancer* 27:864-866, 1991.
- 11) Ball HG, et al.:A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium:a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 62:278-281, 1996.
- 12) Lissoni A, et al.:Phase II study of paclitaxel as salvage treatment in advanced endometrial cancer. *Ann Oncol* 7:861-863, 1996.
- 13) Woo HL, et al.:Taxol is active in platinum-resistant endometrial adenocarcinoma. *Am J Oncol* 19:290-291, 1996.
- 14) Günthert AR, et al.:Docetaxel is effective in the treatment of metastatic endometrial cancer. *Anticancer Res* 19:3459-3462, 1999.
- 15) Burke TW, et al.:Prospective treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Gynecol Oncol* 40:264-267, 1991.
- 16) Stringer C, et al.:Adjuvant chemotherapy with cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide (PAC) for early stage high risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 38:305-308, 1990.
- 17) Barrett RJ, et al.:Circadian-timed combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. *Am J Clin Oncol* 16:494-496, 1993.
- 18) Thigpen JT, et al.:Phase III trial of doxorubicin + /-cisplatin in advanced or recurrent endometrial carcinoma:a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Proc ASCO* 12:261, 1993.
- 19) Piver MS, et al.:Phase II trial of cisplatin, adriamycin, and etoposide for metastatic endometrial adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 14:200-202, 1991.
- 20) Long HJ, et al.:Phase II trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) in women with advanced endometrial carcinoma. *Proc ASCO* 10:184, 1991.
- 21) Lissoni A, et al.:Cisplatin-, epirubicin-and paclitaxel-containing chemotherapy in uterine adenocarcinoma. *Ann Oncol* 8:969-972, 1997.
- 22) Price FV, et al.:A trial of outpatient paclitaxel and carboplatin for advanced, recurrent, and histologic high-risk endometrial carcinoma:prelimi-