



アルキル化剤

Cyclophosphamide (CPA), Ifosfamide (IFM)

アルキル化剤は、核酸やタンパク質などの生物学的活性を持つ分子にアルキル基を付加する能力をもつ化合物の総称である。細胞内に入り、細胞内蛋白と結合してDNAの複製とRNAの転写を阻害することを作用機序としおり、その効果は用量依存性である。

CPAは卵巣癌において古くから使用されている薬剤であるが副作用として、骨髄抑制と出血性膀胱炎である。イフォスファミド (IFM) はCPAの誘導体であるが交差耐性を認めない。主な副作用は出血性膀胱炎と中枢神経毒性である。最近では上皮性卵巣癌における有効性も報告されている⁹⁾。



タキサン系薬剤

Paclitaxel (PTX), Docetaxel (DTX)

PTXは細胞の有糸分裂における微小管の安定化および過剰形成を引き起こし細胞分裂を阻害し、癌細胞の増殖を抑制する新しい抗癌剤である。卵巣癌の治療には欧米諸国ではすでに1992年より使用され現在はその臨床的意義を確立するための多くの臨床試験が行われている。日本では、1997年12月に承認され一般診療に使用可能となった。以来多くの施設で初回あるいは再発治療として用いられている (表4)。

PTXの卵巣癌に対する効果が注目されたのはプラチナ製剤による初回治療抵抗性を示した症例の27%に有効であったとの報告に端を発する⁹⁾。プラチナ製剤との交差耐性がないことから併用薬としてのCDDPとCBDCAの比較は、卵巣癌の標準化学療法を考えるうえで最も重要な問題の一つで世界中でRCTが行われ、治療成績が同等であることから一般的なコンセンサスとして、PTX 175 mg/m²の3時間投与と副作用の軽減されたCBDCA (AUC5.8) の組み合わせが標準となって

いる。すでに2001年のNCCNガイドライン⁹⁾で上皮性卵巣癌の初回治療として、CDDP 75mg/m² + PTX 135mg/m² (24時間投与)、またはCBDCA: AUC7.5 + PTX 175mg/m² (3時間投与) のいずれかを3~6コース行うことが推奨されている。本邦では1998年の日本癌治療学会で報告された第I相試験の結果から、PTX180mg/m²の3時間投与、CBDCA: AUC = 6が標準治療となっている。

PTXを使用するうえでの従来の化学療法とは異なる注意点として、その添加物としてポリエチレンヒマシ油が用いているため、急性アレルギー反応を引き起こし気管支痙攣・全身発疹・急性低血圧などを誘発することがある。そのため前投薬として投与30分前にジフェンヒドラミンを経口投与、デキサメタゾン20mg、塩酸ラニチジン注射液50mgを静脈内投与する必要がある。

DTXはPTXよりin vivoにおいては、2~3倍の効果を示し前投薬も不要である。海外での臨床試験では、TP療法とほぼ同様の効果であるにもかかわらずPTXの主要な長期的副作用である末梢神経障害が少ないなどの面で優れていることが報告されている¹⁰⁾。またCDDPやPTXを含んだ前治療のある症例で20~40%の奏効率との報告もあり、現在ではDTXと後述のCPT-11の併用療法の臨床試験が行われている。



植物アルカロイド

Vincristine (VCR), Vinblastine (VLB)

作用機序は細胞内蛋白、とくにtubulinと結合し、細胞分裂を阻害することである。婦人科領域では子宮頸癌 (BOMP) 絨毛癌 (EMA-CO) に使用されている (表6, 7)。



トポイソメラーゼ I / II 阻害剤

Etoposide (VP-16), Irinotecan (CPT-11), Topotecan

VP-16はトポイソメラーゼIIを阻害することにより有糸分裂を阻害し抗腫瘍効果をもたらす。婦

表7 胚細胞腫瘍・絨毛性疾患の抗癌剤の組み合わせ

併用療法	薬剤	投与量	投与日	休業期間
M(E)A	MTX	300+100mg/body	day 1	2 weeks
	ACD	0.5mg/body	day 1~5	
	VP-16 (ETP)	100mg/body	day 1~5	
EMA-CO	VP-16 (ETP)	100mg/m ²	day 1~2	2 weeks
	ACD	0.5mg/body	day 1~2	
	MTX	300mg/body	day 1	
	CPA	600mg/m ²	day 9	
	VCR	1.0mg/m ²	day 9	
BEP	BLM	30mg/body/day	day 1~5	3 weeks (胚細胞腫瘍)
	VP-16 (ETP)	100mg/m ²	day 1	
	CDDP	100mg/m ²	day 1	

人科領域では胚細胞腫瘍で用いられているが、最近では上皮性卵巣癌でも一定の効果があったとの報告がなされている¹¹⁾。米国では再発卵巣癌症例に対する治療として経口投与が行われている。

さらにCPT-11やトポテカンの作用機序は、細胞の極性に関係するトポイソメラーゼI (Topo-I) の阻害によるものである。Topo-Iは二本鎖DNAの連結を促し、その高次構造を維持するために重要な酵素である。

CPT-11は体内でその活性体であるSN-38に変換された後、Topo-Iと複合体を作ることによりDNAを切断したままの状態にして細胞増殖を抑える。また細胞周期のS期に特異的に作用することも特長である。しかし第2相試験を通して治療関連死を含む重篤な副作用が認められており、原因として骨髄抑制にともなう感染症と重篤な下痢にともなう脱水に起因しており注意が必要である。また間質性肺炎も注意すべき副作用として報告されている。上皮性卵巣癌において、CPT-11とCDDPの併用療法などが行われている¹²⁾。

トポテカンは、プラチナ製剤に感受性を持たない症例や再発例などの卵巣癌に用いられており、CDDPやPTXなどとの併用が試みられている¹³⁾。

アントラサイクリン系抗癌剤

Doxorubicin (DXR), Epirubicin (epi-ADR)
ADRは卵巣癌の治療に標準的に用いられてき

たが、CAPとCPとではその効果に差がないことがGOGなどで示され、米国ではその標準がCPに変わった経緯があり、その有用性に関しては議論のあるところである。婦人科領域では子宮体癌において、CDDPとともに単剤でその有効性が報告されており、多剤併用療法としてはCAPが選択されている施設が多い。しかし近年PTXの有効性が確認され、初回・再発治療にTAP療法 (PTX + ADR + CDDP) が注目されている¹⁴⁾ (表5)。

代謝拮抗剤

Methotrexate (MTX)

葉酸代謝拮抗剤でありチミジル酸合成酵素を阻害し最終的にDNA合成を阻害する。婦人科領域では絨毛癌 (MA・EMA-CO) に使用される (表7)。

5-FU

ピリミジン代謝拮抗剤であり代謝拮抗剤中最も広い抗腫瘍活性を有する。子宮頸癌では放射線療法単独と比較してCDDP + 5-FU (FP) に放射線を併用するCCRが有意に無病生存率を改善する報告がなされ、子宮頸癌の新しい標準治療としてNCIから勧告されるに到った¹⁵⁾。



抗癌性抗生物質

Mitomycin C (MMC)

作用機序はグアニンとシトシンを結んで架橋を形成しDNAの複製を阻害する。またMMCとDNAとの反応過程で形成されるフリーラジカルがDNA鎖を切断する作用もある。婦人科領域では子宮頸癌 (BOMP・MEP)、卵巣癌 (CPT-11+MMC) などがある。

Bleomycin (BLM)

BLMはDNA鎖を切断する。また癌細胞へのチミジンの取り込みを阻害する。DLFは肺毒性

(間質性肺炎)であり総投与量に依存して発生する。投与量は300mg未満である。子宮頸癌 (BOMP)、胚細胞腫瘍 (BEP) などで用いられている。



おわりに

婦人科癌に用いられる抗癌剤の概略について述べた。これらの抗癌剤を適切かつ有効に臨床応用するために、日本では2002年にNPOである婦人科がん化学療法研究機構 (J-GOG) が発足し、欧米と肩を並べて婦人科癌に対する標準治療を模索することになった。今後本邦でも臨床試験が多数行われ、予後改善に寄与することが期待される。

文 献

- 1) Ovarian Cancer Meta-Analysis Project: Cyclophosphamide plus cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma; a meta-analysis. *J Clin Oncol* 9: 1668-1674, 1991.
- 2) McGuire W, et al: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Eng J Med* 334: 1-6, 1996.
- 3) Ozols R, et al: Randomized phase III study of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer; A Gynecologic Oncology Group trial (GOG158). *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 356a (abstr 1373), 1999.
- 4) du Bois A, et al: Carboplatin/paclitaxel versus cisplatin/paclitaxel as first-line chemotherapy in advanced ovarian cancer; an interim analysis of a randomized phase III trial of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *Semin Oncol*. 24 (5 Suppl 15): S15-44-S15-52, 1997.
- 5) Burke TW, et al: Chemotherapy as adjuvant and salvage treatment in women with endometrial carcinoma. *Clin Obstet Gynecol* 39: 716-727, 1996.
- 6) National Cancer Institute: Concurrent chemoradiation for cervical cancer. February 22, 1999.
- 7) Sutton G, et al: Phase II trial of ifosfamide and mesna in advanced ovarian cancer; A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 7: 1672-1676, 1997.
- 8) Rowinsky E, et al: Paclitaxel (Taxol). *N Eng J Med* 332: 1004-1014, 1995.
- 9) NCCN the complete library of practice guidelines in oncology version 2001- second edition, 2001.
- 10) Vasey P, et al: Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study; docetaxel-carboplatin (DC) vs. paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer (EOC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: Abstr 0804, 2002.
- 11) Thigpen T: Second-line therapy for ovarian carcinoma; General concepts. ASCO 1999 Educational Book, ASCO Alexandria: pp 564-566, 1999.
- 12) Sugiyama T, et al: Irinotecan (CPT-11) and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Oncology* 63: 16-22, 2002.
- 13) Hoskins P, et al: Phase II feasibility study of sequential couplets of Cisplatin/Topotecan followed by paclitaxel/cisplatin as primary treatment for advanced epithelial ovarian cancer; a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *J Clin Oncol* 18: 4038-4044, 2000.
- 14) Lissoni A, et al: Cisplatin, epirubicin, and paclitaxel-containing chemotherapy in uterine adenocarcinoma. *Ann Oncol* 8: 969-972, 1997.

特集	ベスト EBM 産婦人科治療
----	----------------

婦人科腫瘍

子宮体癌の治療 術後追加療法 —放射線療法か、化学療法か？—

寒河江 悟* 石岡 伸一* 杉村 政樹*
寺澤 勝彦* 江坂 嘉昭* 工藤 隆一*

子宮体癌の術後療法に関しては、放射線療法はこれまで同様汎用され有効と考えられるが、局所制御には有効でも遠隔部位での再発が多いことと腸管障害などの晩期合併症を考慮する必要がある。照射法の工夫と化学療法との併用という新しい方向性も課題である。化学療法に有効な薬剤は、CDDP, Adriamycin が中心であったが、Taxane 系薬剤の単剤あるいは platinum などとの多剤併用の確立が待たれる。GOG122 により、放射線療法より化学療法が有意に成績良好であったことから、今後ますます Taxane 系薬剤や platinum 製剤を併用した化学療法を含んだ臨床試験がさかんに行われることは明らかである。

はじめに

子宮体癌は比較的予後良好な疾患である。しかし、ひとたび進行癌になると非常に予後不良であることは臨床家には大問題である。したがって、手術療法で完全に腫瘍が摘出できなかった場合や摘出物の病理所見で種々の再発危険因子を認めた場合、術後の追加療法の選択には苦慮することが多い。そこで術後の追加治療であ

る放射線療法や化学療法のこれまでの試み、とくに最近報告された無作為化比較試験 GOG122 の成績と今後の発展性を考察してみた。

I. これまでの子宮体癌治療成績と治療法の現状

欧米を中心とした FIGO annual report vol. 24 の報告¹⁾では、進行期 Ic (n=986), IIa (n=342), IIb (n=367), IIIa (n=457), IIIb (n=101), IIIc (n=200) 症例、約 2300 例の 5 年生存率はそれぞれ 80.7%, 79.9%, 72.3%, 63.4%, 38.8%, 51.1% であった。また進行期 Ic, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc 症例の治療法は、手術のみの症例がそれぞれ 155,

*Satoru SAGAE, Shinichi ISHIOKA, Masaki SUGIMURA, Katsuhiko TERASAWA, Yoshiaki ESAKA, Ryuichi KUDO
札幌医科大学産婦人科
〒060-0061 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目

43, 68, 58, 5, 17例で、術後放射線療法はそれぞれ697, 232, 226, 250, 53, 101例で、術後化学療法はそれぞれ28, 13, 16, , 84, 11, 47例であった。すなわち、I/II期症例ではほとんど化学療法は行われておらず、III期症例でも60%以上が放射線療法を術後に追加している。

本邦では1996年3月に「子宮体癌取扱い規約」の改訂第2版²⁾が刊行され、この改訂の背景には、1988年、FIGOが従来用いていた術前の臨床進行期分類に代わって手術進行期分類を採用することになったこと、さらに1994年、WHOから「Histological typing of female genital tract tumours」の第2版³⁾が刊行され、新しい組織分類に対応を迫られたことがある。日本における子宮体癌の現状は、日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の最新の患者年報(1999年)⁴⁾によると、0期7.9%、I期62.0%、II期6.9%合わせて76.8%が早期癌であり、III期・IV期はそれぞれ18.8%、4.4%合わせて23.2%である。また、最新の治療年報⁵⁾によると、進行期別の5年生存率は、I期は77.5%、II期70.3%、III期29.2%、IV期14.3%であり、治療法別には、手術のみは80.4%、術後放射線療法を追加した群は67.1%であり、化学療法主体の追加群は75.4%である。また術後放射線療法にさらに他の化学療法などを追加した群では63.3%に低下していた。

札幌医大産婦人科における子宮体癌の治療成績⁶⁾は1980年から1998年12月までの期間に当科で治療された285例の子宮体癌症例では、I期97.8%、II期86.3%、III期68.0%、さらにIV期は0%であった。III期のうち、IIIa期は77.9%、IIIb期は50%、IIIc期は55.9%とまずまずの成績を示している。

II. これまでの術後療法の試み

術後療法を行う場合の判断基準になる予後因子としては、子宮因子あるいは子宮外因子に分

表1 術後療法を行う場合の判断基準になる予後因子

子宮因子
・ >1/2の筋層浸潤
・ 組織分化度G3
・ 脈管侵襲
・ 頸部間質浸潤
・ 明細胞腺癌や漿液性腺癌などの特殊な組織型
子宮外因子
・ 付属器転移
・ 腹膜播腫、腹腔細胞診陽性
・ 大網
・ 骨盤リンパ節転移、傍大動脈リンパ節転移
・ 腔あるいは傍腔結合織浸潤

けると以下のごとくになる(表1)。すなわち、子宮因子としては、1/2以上の筋層浸潤、組織分化度G3、脈管侵襲、頸部間質浸潤、明細胞腺癌や漿液性腺癌などの特殊な組織型であり、子宮外因子としては、付属器転移、腹膜播腫、腹腔細胞診陽性、大網転移、骨盤リンパ節転移、傍大動脈リンパ節転移、腔あるいは傍腔結合織浸潤などである。これらの因子が陽性の場合にはなんらかの術後療法の必要性がある^{7,8)}。

術後の放射線治療については、欧米を中心にもっとも標準に行われている治療法である。米国のNCCNのガイドライン2000年版⁹⁾にもはっきりと明記されている(表2)。術後放射線治療の治療成績の評価自体は予後因子によりさまざまであり、近年はI-II期症例主体の術後照射が局所再発抑制効果はあるものの、手術単独と比較し、生存率に有意差がなかったという報告¹⁰⁾や筋層浸潤の深さ、組織分化度、年齢が有意な予後因子ではあるが、術後照射による生存率の向上はなかったという報告¹¹⁾があるなど、再考の余地があることも事実である。

欧米では術後に放射線治療を行うことが標準治療である。したがって、術後に化学療法を行うことはあくまでも研究的な対象とされてい

表 2 米国の NCCN のガイドライン 2001 年版⁹⁾ にみる術後療法の一覧

手術進行期	G1	G2	G3
I 期 A	Ob	Ob	Ob or Br or PR±Br
B	Ob or Br	Ob or Br or PR±Br	Ob or Br or PR±Br
C	Ob or Br or PR±Br	Ob or Br or PR±Br	PR±Br
II 期 A <50% MI	Ob or Br	Ob or Br or PR±Br	PR+Br
>50% MI	PR+Br	PR+Br	PR+Br
B	PR+Br	PR+Br	PR+Br
III 期 A cytology (+) or confined to fundus all other III A	Ob	Ob	Ob or Br or PR±Br
	PR or WAPR±Br or Chemo	PR or WAPR±Br or Chemo	PR or WAPR±Br or Chemo
all grades B		PR+Br or Chemo	
C Pelvic nodes (+)	PR to aortic bifurcation±BR	or Chemo	
Common iliac or Aortic node (+)	Extended field, PAN R±Br	or Chemo	
IV 期 A, B debulked with no gross residual disease or micro (+). Abdominal disease		WAPR±Br or Chemo±radiation	

Db : observe, Br : Brachy therapy, PR : Pelvic Radiation, WAPR : Whole abdominal and Pelvic Radiation, Chemo : chemo therapy, PANR : Paraortic node radiation

る。もっぱら術後化学療法は進行癌症例を対象にした研究が行われているのが実状である。これらの状況のなかで、これまで子宮体癌に単剤で効果が認められている薬剤は Adriamycin 19~37%, CDDP 20~42% などであり、その奏効率はおよそ 40%前後である。さらにこれらを key とした多剤併用療法の CAP 療法は、わが国では本研究会の第 1 次研究¹²⁾で 36.7%, MD Anderson Cancer Center¹³⁾では 45%の奏効率をそれぞれ報告している。

III. GOG122

以上のごとく術後療法として放射線療法か化学療法のどちらが優れているのか、両者を比較検討した臨床研究は皆無であった。これまでに唯一試みられたものは、米国の婦人科臨床試験グループ Gynecologic Oncology Group (GOG) における III/IV 期の進行子宮体癌を

対象とした術後放射線療法と術後化学療法 (Adriamycin+CDDP) の無作為化比較試験 (プロトコール No. 122)¹⁴⁾ であり、2003 年の ASCO 総会においてついに発表されたのである。その発表は、6 月 2 日月曜日午後約 1 万人の聴衆を前に始まった Plenary session において、すべてのジャンルから選りすぐられた演題 7 題が発表され、そのなかのひとつが GOG122 の報告であり、以下にその内容の詳細を示す。演題名は、Whole Abdominal Radiotherapy versus Combination Doxorubicin-Cisplatin Chemotherapy In Advanced Endometrial Carcinoma : A Randomized Phase III Trial of The Gynecologic Oncology Group であり、実は現在の GOG の radiation committee の委員長である Marcus E. Randall 氏によって発表された。

GOG122 における対象症例と研究方法は、適格症例が FIGO III & IV 期であり、組織型は

問わず、手術は TAH/BSO とさらに surgical staging を行う。ほかの方法で III/IV 期の診断であれば Pelvic and para-aortic (PA) リンパ節 (LN) 生検は必須ではない。適切な血液所見、腎機能、肝機能、心拍出量であり、2 cm 以上の残存腫瘍を認めないことと傍大動脈 LN 陽性症例では鎖骨上 LN 生検が陰性で胸部 CT も陰性であることが条件である。一方不適切な症例は、再発症例、血行性転移、鼠径 LN 転移、以前に骨盤や腹部への放射線療法や化学療法の既往の症例は除外され、術後 8 週間以内に治療が開始された。

GOG122 で比較した治療内容は、Whole Abdominal Irradiation 全腹部照射療法 (WAI 群) と Doxorubicin and Cisplatin 併用化学療法 (AP 群) であった。無作為化は施設内のみで行われ、その他の層別化は行われなかった。放射線治療は全腹部照射 Whole Abdominal Irradiation (WAI) であり、Open field, AP-PA technique を用い、腎臓への照射を制限し、リンパ節転移の有無で線量の制限を行った。化学療法は AP 療法であり、Doxorubicin 60 mg/m², Cisplatin 50 mg/m² を 3 週間ごとに 8 コース行われた。最大 Doxorubicin 用量が 420 mg/m² を超えたら 8 コース目は CDDP のみとした。用量の変更は CDDP では行わず、血液、消化器、心臓などの毒性に応じて Doxorubicin を 15 mg/m² に減量した。

エンドポイントとしては Primary の研究目標は無増悪生存期間 (PFS) の比較であり、Secondary には、全生存期間 (OS)、毒性の頻度と種類、全経過での QOL の比較であった。統計学的には登録は 2 群間で 5% の有意差をもって 33% の差がでる再発死亡数 192 例が発生するように設定され、本研究では中間経過観察期間 60 カ月で 237 例再発し 210 例が死亡した。

GOG122 の結果は、WAI 群では 213 例登録のうち 202 例が解析され、AP 群では 209 例登録のうち 194 例が解析され、合計 396 例が比較検討された。症例の特徴では、WAI, AP 両群で、人種、PS、進行期、年齢、組織型、分化

度に差はなかった。治療内容では WAI 群では完遂例 84%、副作用で中止が 3%、治療期間 1.3 カ月だったが、AP 群ではそれぞれ 63%、17%、5.1 カ月であった。治療にともなう副作用は、WAI 群では骨髄抑制 4%、消化器症状 13%、治療死 4 例であり、AP 群ではそれぞれ 62%、20%、8 例であった。PFS は WAI 群 202 例中 126 例再発し 76 例生存しており、AP 群 194 例中 111 例再発し 83 例が生存している。両群間の HR 0.81 (95%CI 0.63~1.05) で AP 群が良好であった。OS は WAI 群 202 例中 120 例死亡し 82 例生存しており、AP 群 194 例中 90 例死亡し 104 例が生存している。両群間の HR 0.71 (95%CI 0.54~0.94) で AP 群が良好であった。両群間での予後因子の多変量解析では、進行期 IV 期、肉眼的残存腫瘍、人種アフリカ系米国人、細胞診陽性、組織型で漿液性・明細胞、分化度 2 または 3、すべての因子で OS での HR が予後不良であった。再発部位での比較では、WAI 群で腹腔内が 16.3%、腹部外 18.3% で、再発なしが 46.5% に対し、AP 群では骨盤内 11.3%、腹腔内 11.3% で、再発なしが 51.5% であった。

結論として、

- ① AP 療法が WAI 療法に比べ有意に PFS, OS の両方で良好な成績であった。
- ② AP 療法は WAI 療法に比べ再発率が 30%、死亡率で 34% 減少させた。
- ③ 副作用は WAI 療法に比べ AP 療法で有意に増加した。
- ④ 多変量解析では進行期 IV 期、肉眼的残存腫瘍、人種アフリカ系アメリカ人、腹腔内細胞診陽性、組織型が漿液性・明細胞、分化度 2/3 が重要な予後因子であった。
- ⑤ 再発率は依然として高率で、III 期で 40~50%、IV 期で 80~90% であった。

最後に、Randall 氏は、将来的には現在 GOG で行っている照射野のより限局した放射線療法と化学療法の併用療法が有望であると締めくくった。

表 3 GOG Protocol #122
(Randall et al. ASCO 2003)

平均経過観察期間 60 カ月		
	WAI	AP
Eligible	198	190
DFS % (2 yr)	46%	58%
Alive (+NED)	47%	52%
DFS % (5 yr)	38%	42%
FAILURES :		
Total	54% (108/202)	49% (94/194)
Any pelvic	21%	26%
Any abd	28%	25%
Any dist	18%	10%

p < .01

IV. GOG 122 に対する討論

この発表の直後に討論者として登壇した NCIC の Thomas 女史は、まず GOG122 の結果からの理解としては、① AP 療法 8 コースは進行子宮体癌の新しい“標準治療”になりうる、② 放射線療法は体癌治療には効果的とはいえず、治療法から除かれるべきかもしれない、③ しかし AP 療法 8 コースは毒性が強く、WAI 療法に比べ全再発死亡をたった 5% しか減少させず、生存者数は 9% しか増加していない (治療係数は適当ではない)、④ 放射線療法も化学療法もともに効果的であり、有効な治療法を適切に併用する治療法が今後必要であろうと講演を始めた。これまでの放射線治療の III 期症例の治療成績は 5 年生存率で 40~61% であり、IIIc 期でもリンパ節転移のみでは 5 年生存率 60~70% だが、腹腔内に播種している症例では 20~30% に低下する。III 期症例では骨盤、腹部、遠隔の再発頻度は 30~60, 30~38, 23~33% であると述べた。

今回の GOG122 に関する賛成派と反対派の意見は、前者では 8 年間という長期間の RCT が困難な中で完成し、データは成熟し、当時の比較すべき治療法が含まれ、両群で異なる副作用が示され、治療成績に明らかな差を示したと評価する。しかし反対派は治療手段が両群とも適正化されていない、登録基準が広すぎて異

なる予後因子群が含まれる、再発危険因子の層別化がなされていない (たとえば残存腫瘍、再発部位、再発数)、24 カ月での結果について PFS での違いを強調しすぎである (時間がたてば差は縮まる) などである。

そもそも放射線治療は I 期癌では決定的な治療手段であり傍大動脈リンパ節転移陽性でも治療が期待できる。術後放射線療法は骨盤内再発を 15~20% から 4~5% に減少させ、再発癌では骨盤内放射線療法は 40% 治療が期待できる。しかしそれは照射範囲や部位・用量で異なり、顕微鏡的でも 2 cm ほどの腫瘍でも 50 Gy で 85~95% 制御が可能である。一方、ASCO2002 での発表では進行・再発子宮体癌での化学療法の AP と TAP 療法の治療成績が報告され、明らかに TAP 療法が良好であった。

今回の GOG122 では WAI 療法より AP 療法のほうが有意に予後良好であった。しかし再発率は全体で WAI 群 54% (108/202)、AP 群 49% (94/194) で、骨盤には 21%、26% が再発し、腹腔内には 28%、25% であり、遠隔には 18%、10% であった (表 3)。また GOG122 では AP 療法は WAI 療法に比べて明らかに治療の遅延や中止が多く、骨髄抑制も高頻度であった。結局 Randall らの GOG122 は無病生存期間の延長は化学療法の効果に関連し、遠隔転移を減少したことによるのか骨盤や腹部の再発には寄与しなかったのではとも考えられる (表

4)。

これらの無病生存期間や全生存期間での違いは、治療効果と関連するのがあるいは予後因子(たとえば進行期それも IIIc 期内の亜分類、放射線用量に関して病巣の部位、数、残存の大きさなど)のアンバランスが原因かとも述べている。

Thomas 女史が強調したのは、今後進行子宮体癌での将来の臨床試験のデザインで改善されるべき問題点は、①よく知られた再発危険因子である進行期、残存腫瘍、腫瘍の量、部位などを考慮した症例の登録基準の精選化、②予後因子のバランスを確かめる意味で危険因子群の層別化、③治療法の適切化ならびに試されるべき群でのそれらの併用、たとえば病巣の部位や量による放射線療法の治療範囲や用量を個別化する、また現在 GOG で行っている治療完遂度をあげる可能性の高い化学療法を選択など、である。実際に現在 GOG184 では、放射線療法の後に、AP 療法と TAP 療法のどちらが有用かの臨床試験が行われている。

Thomas 女史の討論者の結論として、①たしかに AP 療法は、無病生存期間、遠隔転移、最終生存期間で、全腹部放射線照射に比べて、有意に成績は良好であった。これがはじめての第3相臨床試験での成績である。②治療の有用性は毒性の強さと相反するものであり、AP 治療群で治療逸脱例が明らかに多かった。③骨盤や腹部での再発死亡率は 50%以上認め、受け入れがたい。④新しい臨床試験が必要であり、適切な放射線療法とより治療完遂率の高い化学療法の併用すなわち化学療法と放射線療法の併用療法などが今後の課題であると述べた。

V. 本邦での子宮体癌の臨床試験

ここでこれまでの本邦での NPO-JGOG 子宮体癌委員会で行われてきた臨床試験の歴史^{15)~17)}をおさらいすると、第1次研究では 5-Fu の併用の有無、第2次研究では 5-Fu と

表 4 GOG Protocol #122
(Randall et al. ASCO 2003)

	WAI	AP
毒性		
治療遅延	3%	17%
血液毒性	14%	88%
消化器毒性	13%	20%
心毒性	0%	15%
死亡例	2%	4%

MPA に比較、第3次研究では 5-Fu と CAP の比較をそれぞれ行ったが、結果はいずれも有意な差はでなかった。そこで、子宮体癌委員会第4次研究¹⁸⁾が開始された。2000年12月に450例ほどの症例集積が終了した子宮体癌第4次研究・補助療法の研究では、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 (CPM+ADM+CDDP: CAP) の無作為化比較試験 (JGOG2033) ならびに筋層浸潤 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オープントライアル (JGOG2034) を実施した。現在症例の集積を終了し、さらに経過観察中で今年度中に両群の治療成績の統計解析を予定している。この解析結果が GOG122 と同様なものになると仮定すると、対象症例の違いからも、臨床的治療方針の決定に影響するデータとなり、日本のデータが世界に発表する多施設共同研究のエビデンスとしてきわめて価値ある発表になることが期待されている。引き続いて第4次研究のさらなる発展的研究として、第5次研究が2001年1月より開始された。その概要¹⁹⁾は子宮体癌研究 (JGOG2040) において、完全手術例で骨盤リンパ節転移陰性かつ筋層浸潤 1/2 以上の症例を対象に、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を行うこととし、また子宮体癌研究 (JGOG2039) において、完全手術例で骨盤リンパ節転移陽性症例を対象に、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を行うこととし、現在症例の登録中である。

VI. 今後の子宮体癌における臨床研究の流れ

術後療法として、進行期による違いはあるも、これまでのごとく放射線療法がすべてで化学療法は実験的臨床試験という考えは、GOG122により解消され、今後は化学療法も十分に比較対照の治療法として注目されることが考えられる。

放射線療法自体には Thomas 女史の討論に述べたごとく、照射法の工夫や化学療法との併用という方向で今後ますます進歩するであろう。早期子宮体癌を対象にした GOG99 では 390 例の症例が登録され、すでに 95 年 7 月に終了しており、Ib-IIb 期の子宮体癌症例にまずは手術にて TAH/BSO+PEL/PA node sampling を行い、その後に骨盤放射線療法 50 Gy を併用する群としない群でその後の 2 年無再発率と 3 年予後を比較した。その結果、無治療群ではそれぞれ 88%、89%であったものが、96%、96%となり、2 年無再発率が危険率 5% で有意な差がでた。さらに GOG194 で RT 50 Gy 単独 vs RT 50 Gy with CDDP 50 mg/m² が行われているし、RTOG9905 では放射線療法単独と RT+CDDP50/Taxol160 4Xq4w が提案され、登録が進行中である。

では化学療法はというと、進行癌ではないが、再発危険因子が筋層浸潤の深い症例や組織分化度の低い症例、すなわち intermediate risk の症例にも、進行・再発子宮体癌症例だけではなく、より副作用が少なく治療効果の高い術後療法が要求される。これまでの化学療法の内容は、Adriamycin, CDDP が中心であったが、最近ではタキサン系薬剤を使用した治療成績が続々と報告されている。Paclitaxel 250 mg/m² を転移性子宮体癌に使用したところ、効果が 36%に認められたと Ball らは報告した。これが子宮体癌へのタキサン系薬剤の有用性を示唆する最初の報告²⁰⁾である。さらに GOG の第 1 相試験として Paclitaxel に CDDP と Doxorubicin を併用する場合の用量は：CDDP/Dox/

Taxol 60/45/160 mg/m² が適量であり、G-CSF を併用して骨髄抑制を制御すれば、13 例中 6 例 46%の効果が観察された²¹⁾。

進行子宮体癌を対象にした GOG 臨床試験は、GOG122 は前述のごとくであるが、さらに、これまでに行われた臨床研究では GOG107 で Dox60 と Dox60/CDDP50 の比較がなされ、CDDP 併用の是非が問われた。GOG163 では Dox60/CDDP50 群と Dox50/Taxol 150 mg/24 h 群の臨床効果の比較がなされたが、前者が 40%、後者が 43%で有意な差はなかった。さらに GOG177 において Dox60/CDDP50 と Dox45/CDDP50/Taxol160/3 h の比較試験がなされた。治療成績は 31%対 54%で後者が有効であったが、重症な骨髄抑制が多く認められた。この GOG177 の成績から、手術ならびに放射線療法を行った症例にさらに adjuvant として化学療法を追加する研究として、現在登録中の GOG184 がある。その内容は手術+放射線のあとに化学療法 Dox/CDDP あるいは Dox/CDDP/Taxol の比較である。このように新薬としての Paclitaxel の積極的な子宮体癌への応用の試みに今後注目する必要があると考える。さらに前述の GOG122 の成績をうけて、GOG はこれまでの AP, TAP の方向性から Taxol/CBDCA (TJ) 療法との比較検討の臨床試験も最近考案され GOG209 として登録が開始されようとしている。

現在 NPO-JGOG では、GOG との共同研究で 3 つの臨床研究に日本の症例を登録中であるがさらに新しい臨床研究に登録できるように努力中である。また欧州、カナダが中心の Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) にも日本の症例を登録できないか現在検討中である。実際に術後療法として EORTC55991 という無作為比較試験が、放射線療法単独と放射線療法に化学療法を併用することで始まっており、世界的規模での臨床試験に参加し、しいては日本発の臨床試験を世界中で登録するという時代がくることを願っている。その観点で、最新の情報を基に NPO-JGOG は現在検討中の

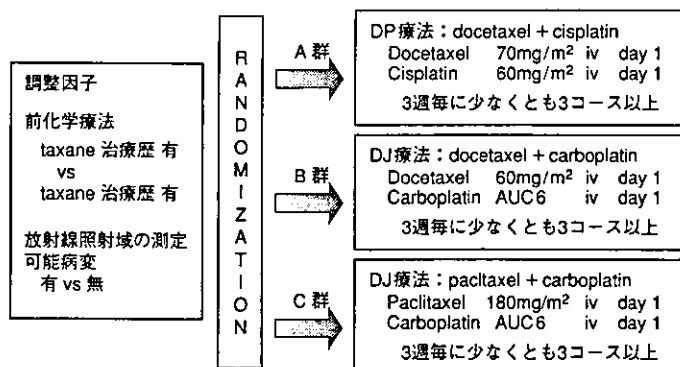


図 1 進行・再発子宮体がんに対する DP (Docetaxel+Cisplatin), DJ (Docetaxel+Carboplatin), TJ (Paclitaxel+Carboplatin) のランダム化第 II 相試験

新 protocol として進行・再発子宮体癌症例に対する第二相試験 (図 1) で Taxane 系薬剤と Platinum 製剤との併用療法で Taxol/Carbo, Doce/Carbo, Doce/CDDP の 3 アームで近々症例登録を予定している。本研究は世界的にもきわめて注目される臨床試験であり、引き続き第 3 相試験でのさらなる展開が大いに期待される。

も実践的にも最適な化学療法の開発競争が米国、欧州、日本などでさかんになることは明らかである。

これらの多国籍間臨床試験をつうじて、進行・再発子宮体癌のみではなく、術後になんらかの再発危険因子のある症例への術後化学療法にも標準的な治療法が開発され、ますます治療成績の向上が期待されている。

おわりに

子宮体癌の術後療法としては、以下のごとくまとめられる。

1) 放射線療法：これまで同様、術後療法として汎用され有効と考えられるが、局所制御には有効でも遠隔部位での再発が多いことと腸管障害などの晩期合併症を考慮する必要がある。照射法の工夫と化学療法との併用という新しい方向性も課題である。

2) 化学療法：有効な薬剤は、CDDP, Adriamycin が中心であったが、Taxane 系薬剤の単剤あるいは platinum などとの多剤併用の確立がまたれる。

3) 無作為化比較試験 GOG122 により、放射線療法より化学療法が有意に成績が良好であったことから、今後ますます Taxane 系薬剤や platinum 製剤を併用した化学療法が理論的に

文 献

- 1) Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, et al: FIGO annual report Vol. 24 Carcinoma of the corpus uteri. J Epidemiol Biostat, 6: 45-86, 2001.
- 2) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会 (編): 子宮体癌取扱い規約 (改訂第 2 版). 金原出版, 東京, 1996.
- 3) Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, et al: 「Histological typing of female genital tract tumours」 Second edition WHO, Springer-Verlag 1994.
- 4) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会: 患者年報 1999. 日産婦誌, 54: 1568-1571, 2002.
- 5) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会: 第 37 回治療年報. 日産婦誌, 55: 765-769, 2003.
- 6) 芥川典之, 西川 鑑, 斎藤 豪, 他: 当科における過去 18 年間の子宮体癌 258 例の統計. 癌の

- 臨床, 45: 1376-1382, 1999.
- 7) Barakat RR, Grigsby PW, Sabbatini P, et al: Corpus: Epithelial tumors. Chapter 32 Hoskins WJ, ed Principles and practice of Gynecologic Oncology third ed. Lippincott Williams & Williams Philadelphia, pp919-960, 2000.
 - 8) Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, 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*, 40: 55-65, 1991.
 - 9) NCCN: The complete library of NCCN oncology practice guidelines version, 2001.
 - 10) Onsrud M, Aalders J, Abeler V, et al: Endometrial carcinoma with cervical involvement (stage II): prognostic factors and value of combined radiological-surgical treatment. *Gynecol Oncol*, 13: 76-86, 1982.
 - 11) Lybeert ML, van Putten WL, Brolmann HA, et al: Postoperative radiotherapy for endometrial carcinoma. Stage I. Wide variation in referral patterns but no effect on long-term survival in a retrospective study in the southeast Netherlands. *Eur J Cancer*, 34: 586-590, 1998.
 - 12) 栗原操寿, 岡田弘二: 子宮体がん第1次研究・第2次研究. *Oncol & Chemo*, 5: 171-177, 1989.
 - 13) Burke TW, Gershenson DM, Morris M, et al: Postoperative adjuvant cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide (PAC) chemotherapy in women with high-risk endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 55: 47-50, 1994.
 - 14) Randall ME, Brunetto G, Muss H, et al: Whole abdominal radiotherapy versus combination chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in advanced endometrial carcinoma (phase III): Gynecologic Oncology Group study No. 122. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 21: 2, 2003.
 - 15) 佐藤信二, 矢嶋 聡, 野澤志朗, 他: 子宮体癌に対する補助化学療法および寛解導入療法—子宮体がん第1次研究—. *Oncol & Chemo*, 11: 188-197, 1995.
 - 16) 佐藤信二, 矢嶋 聡, 野澤志朗, 他: 子宮体癌に対する補助化学療法としてのMPAの有効性に関する研究—子宮体がん第2次研究—. *Oncol & Chemo*, 12: 172-111, 1996.
 - 17) 佐藤信二, 野澤志朗, 宇田川康博, 他: 子宮体癌化学療法第3次研究の最終解析成績. 第17回婦人科がん化学療法共同研究会記録集, pp22-27, 2000.
 - 18) 矢嶋 聡, 野澤志朗: 子宮体がん委員会—第4次研究—. 婦人科がん化学療法共同研究会化療ニュース, 3: 8-9, 1995.
 - 19) 工藤隆一: 子宮体がん化学療法第5次研究のプロトコールについて 第18回婦人科がん化学療法共同研究会記録集, pp37-39, 2001.
 - 20) Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, 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.
 - 21) Fleming GF, Fowler JM, Waggoner SE, et al: Phase I trial of escalating doses of paclitaxel combined with fixed doses of cisplatin and doxorubicin in advanced endometrial cancer and other gynecologic malignancies: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*, 19: 1021-1029, 2001.

* * * *

* * * *

Homeobox gene expression and mutation in cervical carcinoma cells

Yao-Ching Hung,¹ Masatsugu Ueda,^{2,3} Yoshito Terai,² Koji Kumagai,² Ken Ueki,² Koji Kanda,² Hiroyuki Yamaguchi,² Daisuke Akise² and Minoru Ueki²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, China Medical College, 2 Yuh-Der Road, Taichung, Taiwan, R.O.C. and ²Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College, 2-7 Daigakumachi, Takatsuki, Osaka 569-8686

(Received February 17, 2003/Revised March 11, 2003/Accepted March 12, 2003)

An association between deregulation of *homeobox* (*HOX*) gene expression and oncogenic transformation has been recently reported in human tumors. In this study, we investigated *HOX* gene expression and mutation in cervical carcinoma cells. Using reverse transcription-PCR, 11 human cervical carcinoma cell lines and 14 normal cervical tissue samples were examined for mRNA expression of the 39 class I *HOX* genes. DNA samples from 11 cell lines were tested for mutations in exons 1 and 2 of the *HOXA10* and *A13* genes using overlapping primer pairs which also cover intron 1 of these genes. *HOXA1*, *B2*, *B4*, *C5*, *C10* and *D13* genes were expressed in 8, 7, 9, 9 and 11 of 11 cervical carcinoma cell lines, respectively, but not in any of the normal cervical tissues. *HOXA9*, *A11*, *A13*, *B5*, *C4*, *D3* and *D9* genes were expressed in all cell lines and normal tissues. In contrast, 13 of 39 *HOX* genes were silent in all materials examined. Single-strand conformational polymorphism and sequence analysis revealed a C insertion after base 1042 and/or a G to C substitution at base 1113 in intron 1 of the *HOXA13* gene in 4 of 11 cell lines, however, neither deletions nor mutations were detected in exons 1 and 2 of the *HOXA10* and *A13* genes. Our data suggest that the expression of *HOXA1*, *B2*, *B4*, *C5*, *C10* and *D13* genes might be involved in the process leading to the transformation of normal cervical cells. (Cancer Sci 2003; 94: 437–441)

Homeodomain-containing genes encode a set of master transcription factors which function during embryonic development to control pattern formation, differentiation and proliferation.¹⁾ They all contain a 61-amino-acid region called the homeodomain, which binds DNA, and the sequence of this region is the basis of their classification into different subsets.^{1–3)} In human, there are 39 class I *homeobox* (*HOX*) genes and they are spread in four different clusters (A, B, C and D) located on four chromosomes (7, 17, 12 and 2). The clustered organization of *HOX* genes is conserved from *Drosophila* to man and each *HOX* gene within a cluster displays a pattern of expression in the body axis that is dependent on its relative position within the cluster.

An association between deregulation of *HOX* gene expression and oncogenic transformation has recently been reported in human tumors, with the most convincing evidence coming from leukemia. For example, chromosomal translocations or DNA rearrangements result in overexpression of homeodomain-containing proteins, such as *HOX11*,⁴⁾ *pbx-1*⁵⁾ and *HOXB8*.⁶⁾ In solid tumors, rearrangements of *HOX* genes have not been reported. However, expression surveys have noted differences between normal and tumor samples in renal, colorectal and lung carcinomas.^{7–9)} Two recent studies have reported the analysis of *HOX* gene expression in cervical carcinoma cells using PCR-based approaches. Alami *et al.*¹⁰⁾ suggested that *HOXC5* and/or *HOXC8* could be involved in the process leading to the transformation of cervical keratinocytes. Li *et al.*¹¹⁾ demonstrated that *HOXD9* and *ATBF1* were differentially expressed in cervical carcinoma cells and not in normal cervix. However, they examined only a few cell lines, and the 39 *HOX*

gene expression profiles in many kinds of cervical carcinoma cell lines and normal cervical tissues remain to be further elucidated.

Because the phenotypes of mice with targeted disruptions of *HOX* genes resemble some patterns of human malformations, mutations in *HOX* genes have been expected to be associated with a significant number of human malformation syndromes. Thus far, mutations have been documented in 4 of the 39 human *HOX* genes, *HOXA10*, *A11*, *A13* and *D13*, which lead to cryptorchidism,¹²⁾ megakaryocytic thrombocytopenia with radio-ulnar synostosis,¹³⁾ hand-foot-genital syndrome¹⁴⁾ and synpolydactyly,¹⁵⁾ respectively. Among these 4 genes, *HOXA10* and *A13* genes play a fundamental role in the development of the urogenital tract and external genitalia. Moreover, somatic *HOX* gene mutations, particularly regulatory mutations, may have a wider role in oncogenesis.¹⁶⁾ It might be expected that *HOXA10* and *A13* mutations also exist in human malignant tumors of gynecological origin. However, there have been very few reports on mutational analysis of *HOX* genes in a variety of solid tumors. These previous reports and experimental data led us to examine a total of 39 *HOX* gene expression profiles and *HOXA10* and *A13* mutations in cervical carcinoma cells.

Materials and Methods

Cell lines and tissue samples. Experiments were conducted using 7 human cervical squamous cell carcinoma (SKG-I, SKG-II, SKG-IIIa, SKG-IIIb, OMC-1, YUMOTO and QG-U) and 4 adenocarcinoma (HOKUG, NUZ, OMC-4 and CAC-1) cell lines. The OMC-1¹⁷⁾ and OMC-4¹⁸⁾ cell lines were established in our laboratory. The SKG-I,¹⁹⁾ SKG-II,²⁰⁾ SKG-IIIa and SKG-IIIb²¹⁾ cell lines were kindly provided by Dr. Shiro Nozawa, Keio University, Tokyo. The YUMOTO,²²⁾ QG-U²³⁾ and NUZ²⁴⁾ cell lines were kindly provided by Dr. Naotake Tanaka, Chiba University, Chiba. The HOKUG²⁵⁾ and CAC-1²⁶⁾ cell lines were provided by Dr. Isamu Ishiwata, Ishiwata Hospital, Mito, and Dr. Osamu Hayakawa, Sapporo Medical College, Sapporo, respectively. All of the 11 cell lines, except for the YUMOTO, QG-U and NUZ cell lines, were maintained as monolayer cultures in Ham's F-12 medium (Flow Laboratories, Inc., Irvine, UK) supplemented with 10% fetal bovine serum (Mitsubishi Chemical Co., Tokyo) at 37°C in a humidified incubator with 5% CO₂ in air. The YUMOTO, QG-U and NUZ cell lines were cultured in RPMI-1640 medium (GIBCO BRL, Bethesda, MD) supplemented with 10% fetal bovine serum as described above. Normal cervical tissues were obtained from 14 women who received hysterectomy under the diagnosis of uterine myoma, and were used for mRNA analysis with consent. These tissues did not have any findings of cervical neoplasms, and this was consistent with pathological observation. All tissue samples were immediately frozen in liquid nitrogen and then stored at

³To whom correspondence and reprint requests should be addressed. E-mail: gyn017@poh.osaka-med.ac.jp

-80°C until use.

RNA isolation and cDNA preparation. RNA was extracted from cell lines and homogenized tissue samples by a combination of initial phenol/chloroform extraction according to the RNA STAT-60 protocol (Tel-Test, Inc., Friendswood, TX) and then SV-total RNA isolation kit extraction (Promega Corp., Madison, WI) according to the supplier's recommendation. Contaminating residual genomic DNA was removed by digestion with RNase-free DNase (Promega). cDNAs were prepared using at least 2 µg of total RNA and SUPERSCRIPT II reverse transcriptase (GIBCO BRL Life Technologies, Gaithersburg, MD) with random hexamers as primers, and were finally dissolved in diethyl pyrocarbonate-treated water and then frozen at -20°C until use.

DNA preparation. The monolayer cultured cells were disrupted with lysis buffer [20 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl (pH 8.0), 10 mM EDTA (pH 8.0), 0.5% SDS, 50 µg/ml proteinase K], and then genomic DNA was extracted with phenol-chloroform and precipitated with ethanol using standard techniques. Purified DNA samples from cell lines were stored at -20°C until use.

Reverse transcription (RT)-PCR analysis. Oligonucleotide primers for RT-PCR were designed using published sequences of the 39 class I *HOX* genes in clusters A-D¹⁰ and β -actin gene,²⁷ and synthesized by the solid-phase triester method. Detailed PCR conditions and primer sequences used for amplification are available from the authors upon request. Amplification of cDNA was performed according to the method previously described.^{28,29} cDNA template from each cell line or normal cervical tissue was amplified by PCR in a final volume of 20 µl of reaction mixture containing 10 mM Tris-HCl (pH 8.3), 50 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 0.01% (w/v) gelatin, 200 µM dNTP, 0.5 µM each primer and 1.25 units of *Taq* polymerase (Applied Biosystems, Branchburg, NJ). After an initial denaturation at 96°C for 3 min, 43 cycles of denaturation (94°C for 1 min), annealing (54-65°C for 1 min) and extension (72°C for 2 min) for the respective target genes were carried out on a Perkin-Elmer GeneAmp PCR System 9700. The final extension was performed at 72°C for 10 min. For each PCR reaction, two negative controls were performed consisting of omission of the RT step or omission of the target cDNA. After visualization of the RT-PCR products by 1.5% agarose gel electrophoresis with ethidium bromide staining, gel images were obtained using the ATTO densitograph UV-image analyzer (ATTO Corp., Tokyo), and the presence or absence of the products was determined using ATTO's densitometry software version 2 (ATTO). Each analysis was performed in triplicate.

Single-strand conformational polymorphism (SSCP) analysis. Exons 1 and 2 of the *HOXA10* and *A13* genes were amplified individually by PCR using overlapping oligonucleotide primer pairs which cover the entire coding region of exons 1 and 2 and intronic splice site of each gene.^{12,30} One microliter of the DNA template from each cell line was amplified by PCR in a 50 µl of reaction mixture containing 10 mM Tris-HCl (pH 8.3), 50 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 0.01% (w/v) gelatin, 200 µM dNTP, 0.5 µM each primer and 1.25 units of *Taq* polymerase. PCR was carried out on a Perkin-Elmer GeneAmp PCR System 9700 with an initial denaturation step at 96°C for 3 min, followed by 41 cycles at 94°C for 1 min, 58°C for 1 min, 72°C for 2 min, and a final extension cycle at 72°C for 10 min. Reaction products were visualized on a 1.5% agarose gel with ethidium bromide. The amplified fragments of the *HOXA10* and *A13* genes were analyzed for mutations by SSCP according to the method previously described.³¹ Five microliters of PCR products were mixed with 5 µl of loading buffer (95% formamide, 10 mM NaOH, 20 mM EDTA, 0.02% bromophenol blue, 0.02% xylene cyanol), heat-denatured at 95°C for 5 min, and immediately placed on ice. Eight microliters of the mixture was run overnight at a constant 8 W power on a 0.5 X Mutation Detection

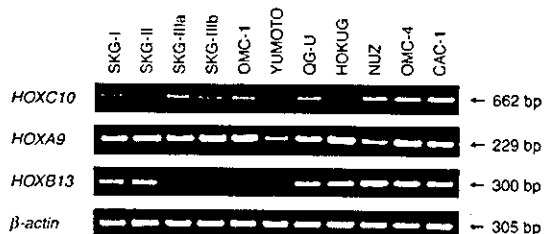
Enhancement vertical gel (FMC BioProducts, Rockland, ME) containing 10% glycerol. The gel was stained by soaking for 20 min in a 0.1% solution of silver nitrate. After two quick washes in distilled water, the gel was incubated in a solution of 0.15% NaOH, 0.01% NaBH₄ and 0.15% formaldehyde to visualize the bands.

Sequence analysis. Polymorphisms in the *HOXA10* and *A13* genes, detected as aberrant SSCP patterns, were sequenced. Reamplified DNA fragments were purified using the QIAquick gel extraction kit (QIAGEN, Valencia, CA) and directly sequenced using ABI PRISM 3100 sequencer (Applied Biosystems). Each mutation was verified in both the sense and antisense directions.

Results

To determine the expression patterns of the 39 human *HOX* genes in cervical carcinoma, we performed RT-PCR analysis on cDNA derived from 11 cervical carcinoma cell lines and 14 normal cervical tissues. Total cellular RNAs of both origins were reverse-transcribed into cDNA and PCR amplified with specific primers for each *HOX* gene. Fig. 1 shows an example for mRNA expression of 3 *HOX* genes. *HOXC10* gene expression was found in 9 of 11 cervical carcinoma cell lines, but not in any of 14 normal cervical tissue samples. In contrast, *HOXA9* transcripts were detected in all 11 cell lines and all 14 normal tissue samples. The gene expression pattern of *HOXB13* was variable in these two groups. Fig. 2, Fig. 3 and Fig. 4 illustrate the overall *HOX* gene expression profiles in cervical carcinoma cell lines and normal cervical tissues. *HOXA1, B2, B4, C5, C10* and *D13* genes were expressed in 8, 7, 9, 9, 9 and 11 of 11 cervical carcinoma cell lines, respectively, but not in any of the normal cervical tissue samples. *HOXA9, A11, A13, B5, C4, D3* and *D9* genes were expressed in all cell lines and normal tissues. Gene expression patterns of *HOXA4, A10, B3, B6, B7, B8, B9, B13, C11, D4, D8, D10* and *D11* were various in these two groups, but *HOXA4, A10, B3, B6, B7, B9, C11, D4*

Cervical carcinoma cell lines



Normal cervical tissues

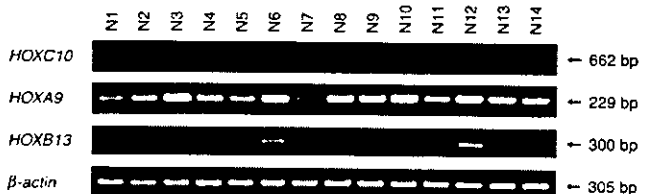


Fig. 1. RT-PCR analysis of 3 *HOX* genes in 11 cervical carcinoma cell lines and 14 normal cervical tissues (N1-14). Total cellular RNAs of both origins were reverse-transcribed into cDNA and PCR amplified with specific primers for each *HOX* gene. All the amplified products were of the expected size.

and *D8* were expressed in all of 11 cervical carcinoma cell lines. In contrast, 13 of 39 *HOX* genes, *HOXA2*, *A3*, *A5*, *A6*, *A7*, *B1*, *C6*, *C8*, *C9*, *C12*, *C13*, *D1* and *D12*, were silent in all materials examined. *HOXB4* and *B13* genes were silent in 2 and 4 of 7 squamous cell carcinoma cells, respectively, but were expressed in all 4 adenocarcinoma cells. *HOXB8* gene was expressed only in 2 of 4 adenocarcinoma cells, but there was no significant difference in the expression patterns of the other *HOX* genes between cell lines derived from squamous cell carcinoma and adenocarcinoma.

Next, we examined *HOXA10* and *A13* mutations in 11 cervical carcinoma cell lines by PCR-SSCP using overlapping oligonucleotide primer pairs which cover the entire coding region of exons 1 and 2 and intron 1 of these genes. As can be seen in Fig. 5, variant bands were detected for YUMOTO, QG-U, HOKUG and NUZ cells with specific primers for bases 958–1258 of the *HOXA13* gene (forward, 5'-ggctggaacggccaatg-tact-3'; reverse, 5'-ctagccgaggtctccacaag-3').³⁰⁾ Sequencing of the gel-purified PCR products revealed a C insertion after base 1042 in these 4 cell lines and a G to C substitution at base 1113

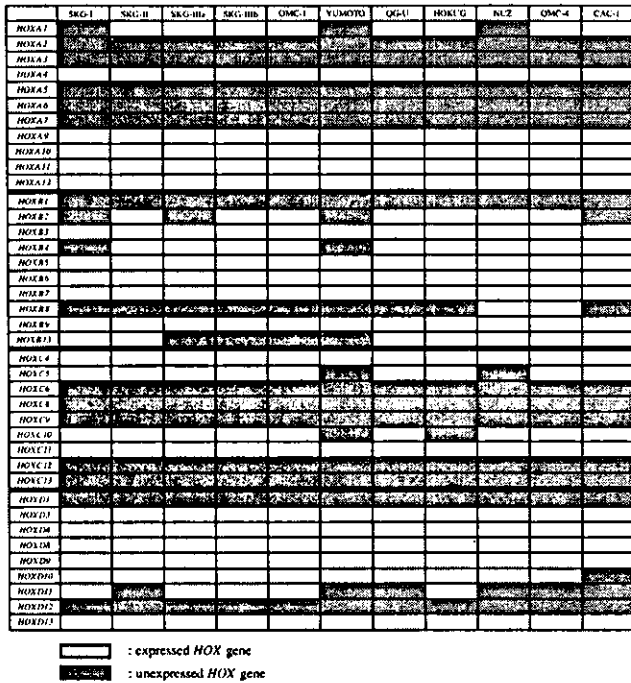


Fig. 2. *HOX* gene expression profiles in 11 cervical carcinoma cell lines. □ expressed *HOX* gene, ■ unexpressed *HOX* gene.

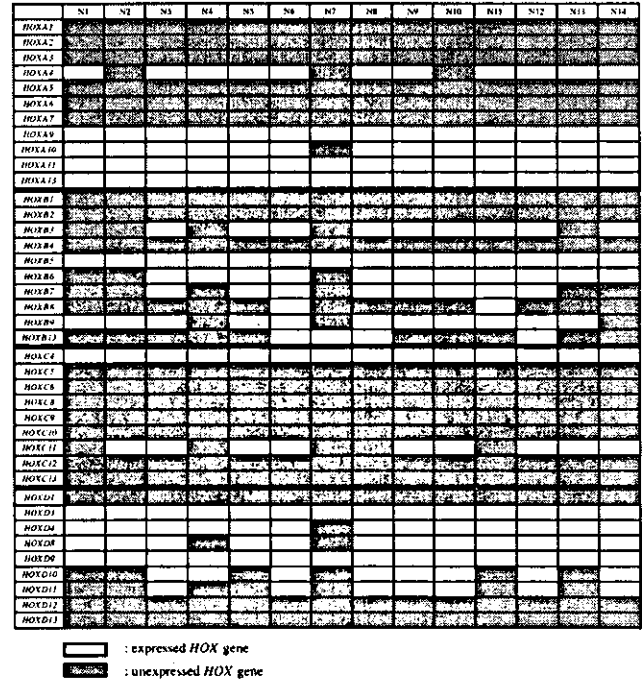


Fig. 3. *HOX* gene expression profiles in 14 normal cervical tissues. □ expressed *HOX* gene, ■ unexpressed *HOX* gene.

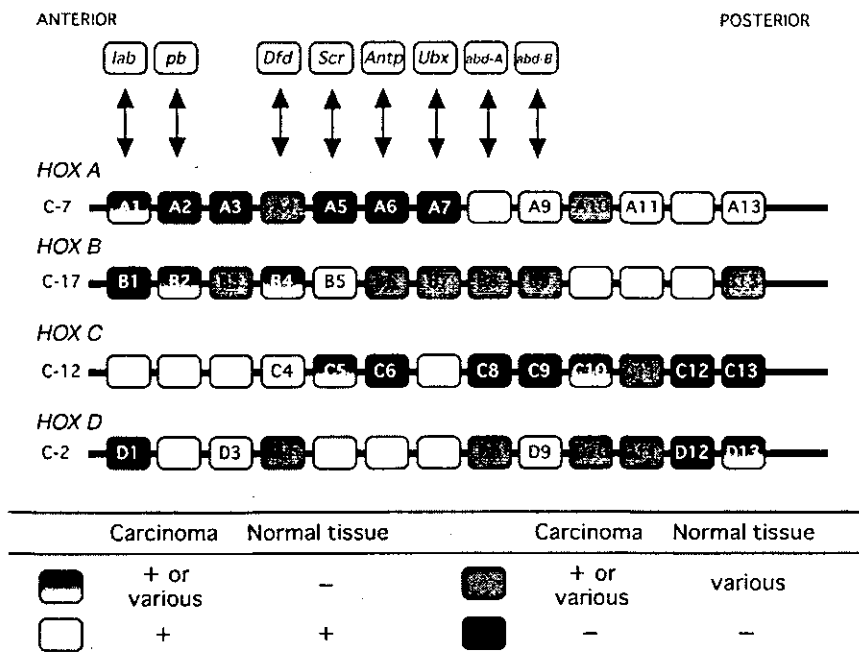
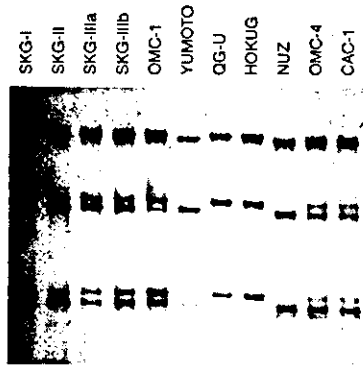


Fig. 4. Diagram of *HOX* gene expression in cervical carcinoma cell lines and normal cervical tissues. *Hox* clusters are shown according to their physical position on the chromosomes. Genes expressed more anteriorly, compared to the corresponding *Drosophila* genes shown at the top, have the lowest number. Empty boxes indicate that no gene has been found in human. The 4 clusters, *HOXA*, *B*, *C* and *D* are located on chromosomes 7, 17, 12 and 2, respectively.

A



B

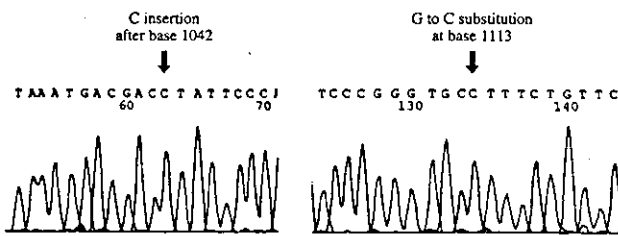


Fig. 5. Mutational analysis of the *HOXA13* gene in cervical carcinoma cells. A. SSCP analysis of the PCR amplification products from bases 958–1258 of the *HOXA13* gene in 11 cervical carcinoma cell lines. Aberrant bands are seen in YUMOTO, QG-U, HOKUG and NUZ cells, which were excised, reamplified and sequenced. B. Electropherogram of the *HOXA13* forward sequence in QG-U cells, indicating a C insertion after base 1042 and a G to C substitution at base 1113 in intron 1 of the *HOXA13* gene.

in QG-U and HOKUG cells. These changes were found in intron 1 of the *HOXA13* gene. Neither deletions nor mutations were detected in exons 1 and 2 of the *HOXA10* and *A13* genes in any of the 11 cell lines examined.

Discussion

The concept that *HOX* genes might be involved in cancer is recent. A putative role of *HOX* genes in malignant processes has been well documented in leukemia.^{4–6} Several *HOX* genes are also implicated in solid tumors. Preliminary studies indicated that *HOX* proteins were augmented in various human malignant tumors, such as breast, colonic, rectal, gastric, lung, renal and testicular carcinomas.³² Moreover, alterations in expression of *HOX* genes have been reported in renal, colorectal, lung and cervical carcinomas.^{7–11} It appears that while some *HOX* genes have the same expression in normal and malignant tissues, others exhibit altered expression in cancer lesions, suggesting an association with cancer progression.

In the present study, we demonstrated that 6 out of the 39 class I *HOX* genes, *HOXA1*, *B2*, *B4*, *C5*, *C10* and *D13*, were expressed only in cervical carcinoma cell lines and not in normal cervical tissues. *HOXA9*, *A11*, *A13*, *B5*, *C4*, *D3* and *D9* genes were expressed in both groups, whereas 13 of 39 *HOX* genes were silent in all materials examined. In contrast, Alami *et al.*¹⁰ reported that the vast majority (34/39) of *HOX* genes were expressed in normal cervical keratinocytes and only

HOXA2, *A7*, *C5*, *C8* and *D12* were silent. They observed that this pattern was conserved in SiHa cervical carcinoma cell line except for the appearance of *HOXC5* and *C8* mRNA, and suggested that *HOXC5* and/or *HOXC8* could be involved in the process leading to the transformation of cervical keratinocytes. Our data also indicated that *HOXA2*, *A7*, *C5*, *C8* and *D12* were silent in normal cervical tissues and only the *HOXC5* gene was expressed in 9 cervical carcinoma cell lines among these 5 *HOX* genes. However, the expression of *HOXC8* gene was not detected in any of the cervical carcinoma cell lines examined. The possibility exists that the expression profile of the *HOX* genes might change during culture.¹¹ Alami *et al.*¹⁰ used cultured normal and transformed cervical keratinocyte cell lines with medium containing various nutrient factors which induce *HOX* gene expression. The discrepancy might be due to the differences of materials and culture conditions.

A recent study by Li *et al.*,¹¹ focusing on the dispersed-type *HOX* gene expression in 4 cervical carcinoma cell lines (HeLa, C33A, CaSki, SiHa) and normal cervical biopsy specimens, showed that the expression of *HOXD9* and *ATBF1* genes may be correlated with the pathogenesis of cervical cancer. Shim *et al.*³³ applied cDNA hybridization arrays using normal and cervical cancer cell generated probes, and reported the possible involvement of *HOXA1* in cervical tumorigenesis. There have been no other reports on the differential expression of *HOX* genes between normal and transformed cervical cells so far. Our present results on specific expression of *HOXA1* and *C5* genes in cervical carcinoma cell lines are consistent with the two previous reports.^{10, 33} In addition to these two genes, we suggest that the expression of *HOXB2*, *B4*, *C10* and *D13* genes might also be involved in the process leading to the transformation of normal cervical cells. Further studies are needed to clarify the molecular events in cervical carcinogenesis induced by these clustered *HOX* genes.

HOX genes are expressed in many tissues during adult life, including the gut, kidneys, genital tract and skin, and there is increasing evidence that they are often misexpressed in solid tumors.³⁴ Somatic *HOX* gene regulatory mutations might be also expected in human tumorigenesis. Interestingly, *HOXA5* has recently been shown to activate transcription of the key tumor suppressor gene *p53*, and loss of *p53* expression occurs secondary to loss of *HOXA5* expression in many human breast cancer cell lines and tumors.³⁵ This may reflect a somatic loss-of-function mutation in *HOXA5*, which is caused by transcriptional silencing associated with the genetic alteration of its promoter region. However, the search for mutations of human *HOX* genes in cancer may have only just begun,¹⁶ and there have been very few reports on mutational analysis of class I *HOX* genes in human solid tumors. In this study, we sought to find potentially activating mutations in exons 1 and 2 of the *HOXA10* and *A13* genes, because these coding regions are associated with transcriptional activation and DNA binding.^{12, 16} Our mutational analysis revealed one base insertion and/or substitution in intron 1 of the *HOXA13* gene in 4 of 11 cervical carcinoma cell lines examined. In order to clarify whether the role of the truncated *HOX* proteins is crucial for cervical carcinogenesis, alterations in coding sequences of other *HOX* genes must be further elucidated.

The authors are grateful to Dr. S. Nozawa, Keio University, Tokyo, Dr. N. Tanaka, Chiba University, Chiba, Dr. I. Ishiwata, Ishiwata Hospital, Mito, and Dr. O. Hayakawa, Sapporo Medical College, Sapporo, for the gift of cervical carcinoma cell lines. We also thank several colleagues for collecting clinical materials and K. Sato for her technical assistance. This work was supported in part by the High-Tech Research Program of Osaka Medical College.

1. McGinnis W, Krumlauf R. Homeobox genes and axial patterning. *Cell* 1992; 68: 283-302.
2. Scott MP, Tamkun JW, Hartzell GW. The structure and function of the homeodomain. *Biochim Biophys Acta* 1989; 989: 25-48.
3. Scott MP. Vertebrate homeobox gene nomenclature. *Cell* 1992; 71: 551-3.
4. Hatano M, Roberts CW, Minden M, Crist WM, Korsmeyer SJ. Deregulation of a homeobox gene, HOX11, by the t(10;14) in T cell leukemia. *Science* 1991; 253: 79-82.
5. Kamps MP, Murre C, Sun XH, Baltimore D. A new homeobox gene contributes the DNA binding domain of the t(1;19) translocation protein in pre-B ALL. *Cell* 1990; 60: 547-55.
6. Blatt C, Aberdam D, Schwartz R, Sachs L. DNA rearrangement of a homeobox gene in myeloid leukaemic cells. *EMBO J* 1988; 7: 4283-90.
7. Cillo C, Barba P, Freschi G, Bucciarelli G, Magli MC, Boncinelli E. HOX gene expression in normal and neoplastic human kidney. *Int J Cancer* 1992; 51: 892-7.
8. De Vita G, Barba P, Odartchenko N, Givel JC, Freschi G, Bucciarelli G, Magli MC, Boncinelli E, Cillo C. Expression of homeobox-containing genes in primary and metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 887-93.
9. Calvo R, West J, Franklin W, Erickson P, Bemis L, Li E, Helfrich B, Bunn P, Roche J, Brambilla E, Rosell R, Gemmill RM, Drabkin HA. Altered Hox and Wnt7a expression in human lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 12776-81.
10. Alami Y, Castronovo V, Belotti D, Flagiello D, Clausse N. HOXC5 and HOXC8 expression are selectively turned on in human cervical cancer cells compared to normal keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 738-45.
11. Li H, Huang CJ, Choo KB. Expression of homeobox genes in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 216-21.
12. Kolon TF, Wiener JS, Lewitton M, Roth DR, Gonzales ET, Lamb DJ. Analysis of homeobox gene HOXA10 mutations in cryptorchidism. *J Urol* 1999; 161: 275-80.
13. Thompson AA, Nguyen LT. A megakaryocytic thrombocytopenia and radio-ular synostosis are associated with HOXA11 mutation. *Nat Genet* 2000; 26: 397-8.
14. Mortlock DP, Innis JW. Mutation of HOXA13 in hand-foot-genital syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 179-80.
15. Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Olsen BR. Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in HOXD13. *Science* 1996; 272: 548-51.
16. Goodman FR, Scambler PJ. Human HOX gene mutations. *Clin Genet* 2001; 59: 1-11.
17. Ueda M, Ueki M, Yamada T, Okamoto Y, Maeda T, Sugimoto O, Otsuki Y. Scatchard analysis of EGF receptor and effects of EGF on growth and TA-4 production of newly established uterine cervical cancer cell line (OMC-1). *Hum Cell* 1989; 2: 401-10.
18. Ueda M, Ueki M, Sugimoto O. Characterization of epidermal growth factor (EGF) receptor and biological effect of EGF on human uterine cervical adenocarcinoma cell line OMC-4. *Hum Cell* 1993; 6: 218-25.
19. Taguchi S. Establishment and characterization of the human uterine cervical epidermoid cancer cell line. *Acta Obstet Gynaecol Jpn* 1981; 33: 1180-8.
20. Ishiwata I, Nozawa S, Kiguchi K, Kurihara S, Okumura H. Establishment of human uterine cervical cancer cell line and comparative studies between normal and malignant uterine cervical cells *in vitro*. *Acta Obstet Gynaecol Jpn* 1978; 30: 731-8.
21. Nozawa S, Udagawa Y, Ohta H, Kurihara S, Fishman WH. Newly established uterine cervical cancer cell line (SKG-III) with Regan isoenzyme, human chorionic gonadotropin β -subunit, and pregnancy-specific β 1-glycoprotein phenotypes. *Cancer Res* 1983; 43: 1748-60.
22. Mitsuhashi A, Tanaka H, Tanaka N, Sugita M, Shirasawa H, Tokita H, Eda H. Establishment and characterization of a new HPV-negative squamous cell carcinoma cell line (Yumoto) from the human uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 339-47.
23. Shirasawa H, Tomita Y, Fuse A, Yamamoto T, Tanzawa H, Sekiya S, Takamizawa H, Simizu B. Structure and expression of an integrated human papillomavirus type 16 genome amplified in a cervical carcinoma cell line. *J Gen Virol* 1989; 70: 1913-9.
24. Suzumori K, Yasui Y. NUZ-1. *Hum Cell* 1988; 1: 454.
25. Ishiwata I, Ishiwata C, Soma M, Ono I, Nakaguchi T, Nozawa S, Ishikawa H. Differences between cell lines of uterine cervical glassy cell carcinoma and large cell nonkeratinizing squamous cell carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 1990; 12: 290-8.
26. Koizumi M, Uede T, Shijubo N, Kudo R, Hashimoto M, Kikuchi K. New monoclonal antibody, 1C5, reactive with human cervical adenocarcinoma of the uterus, with immunodiagnostic potential. *Cancer Res* 1988; 48: 6565-72.
27. Ueda M, Terai Y, Kumagai K, Ueki K, Kanemura M, Ueki M. Correlation between thymidine phosphorylase expression and invasion phenotype in cervical carcinoma cells. *Int J Cancer* 2001; 91: 778-82.
28. Ueda M, Terai Y, Yamashita Y, Kumagai K, Ueki K, Yamaguchi H, Akise D, Hung YC, Ueki M. Correlation between vascular endothelial growth factor-C expression and invasion phenotype in cervical carcinomas. *Int J Cancer* 2002; 98: 335-43.
29. Ueda M, Yamashita Y, Takehara M, Terai Y, Kumagai K, Ueki K, Kanda K, Yamaguchi H, Akise D, Hung YC, Ueki M. Survivin gene expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3452-9.
30. Kosaki K, Kosaki R, Suzuki T, Yoshihashi H, Takahashi T, Sasaki K, Tomita M, McGinnis W, Matsuo N. Complete mutation analysis panel of the 39 human HOX genes. *Teratology* 2002; 65: 50-62.
31. Ueda M, Gemmill RM, West J, Winn R, Sugita M, Tanaka N, Ueki M, Drabkin HA. Mutations of the β - and γ -catenin genes are uncommon in human lung, breast, kidney, cervical and ovarian carcinomas. *Br J Cancer* 2001; 85: 64-8.
32. Wewer UM, Mercurio AM, Chung SY, Albrechtsen R. Deoxyribonucleic-binding homeobox proteins are augmented in human cancer. *Lab Invest* 1990; 63: 447-54.
33. Shim C, Zhang W, Rhee CH, Lee JH. Profiling of differentially expressed genes in human primary cervical cancer by complementary DNA expression array. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 3045-50.
34. Cillo C, Faiella A, Cantile M, Boncinelli E. Homeobox genes and cancer. *Exp Cell Res* 1999; 248: 1-9.
35. Raman V, Martensen SA, Reisman D, Evron E, Odenwald WF, Jaffee E, Marks J, Sukumar S. Compromised HOXA5 function can limit p53 expression in human breast tumors. *Nature* 2000; 405: 974-8.

子宮内膜癌手術例への補助化学療法の成績と予後因子の解析

神田宏治, 植田政嗣, 植木 健, 熊谷広治
寺井義人, 山下光里, 植木 實

大阪医科大学産婦人科学教室

Adjuvant postoperative chemotherapy for endometrial cancer and its prognostic factor

Koji KANDA, Masatsugu UEDA, Ken UEKI, Koji KUMAGAI

Yoshito TERAI, Hikari YAMASHITA and Minoru UEKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College

緒 言

子宮内膜癌の不完全手術例や再発例の予後は不良であるため、初回治療の役割は重要である。そのため根治手術に続く初回の補助化学・放射線療法はその成績に一定の評価をいまだ得られていないものの、その効果を期待され広く実施されている。今回当科における補助化学・放射線療法の現況と治療成績を後方視的に検討した。

対象と方法

1978年から2001年までに当院で治療した子宮内膜癌443例のうち、完全手術を施行しえた419例を対象とした。当科では補助化学・放射線療法実施基準を至適化するための取り組みとして、筋層浸潤1/2以上、低分化度、転移の有無などの単一の項目の他に、1997年からは当科における217症例(1978~1992)の治療成績(I群:生存145例, II群:他因死7例, III群:原癌死20例)を多変量解析(数量化2類, 3類法)した結果から、臨床病理データの変数に対する係数を算出して数式を作成し、各症例のrisk(I~III)群別化管理法(植木他, 2002)の導入をこころみている。II群は元来他因死例として設定されたものであるが、その判別式が一次式であることと、生存例と原癌死例の間に正規分布していることから、便宜上再発のriskのやや高い一群とみなして扱った。ただし今回の健存率の検討では、他因死は観察打ち切りの生存例として分析した。なお当教室ではすでに子

宮頸癌においてもrisk(I~III)群別化管理法を導入し、その有用性について報告(Ueki et al, 1987)、常用している。また、すべての症例は子宮体癌進行期(FIGO, 1988)に再分類して検討した。

当科では子宮内膜癌の再発risk(II, III)群に対し、術後に補助療法として1990年までは主にCAP療法(CPA400mg/body+ADM40mg/m²+CDDP60mg/m²)、1991年以降はCTP療法(CPA400mg/body+THP40mg/m²+CBDCA : AUC4.0~4.5)を行い、最近ではタキサン系薬剤を用いているがそれらは対象から除外した。また患者背景によっては放射線治療を実施している。

今回、現在までの補助療法の成績、予後因子、毒性、施行状況、risk群毎の補助療法別の健存率について検討した。p<0.05で有意差ありとし、健存率曲線はKaplan Meier法、検定をlogrank test、予後因子は再発をエンドポイントとしてCox比例ハザードモデルにより単変量、多変量解析を用いた。

結 果

1)当科での治療成績(図1)

子宮内膜癌手術例の5年健存率は、手術進行期別にIa:96, Ib:96, Ic:89, II:86, IIIa:82, IIIc+IV:50%であった。症例数が少なかったため、健存率曲線においてII, IV期の亜分類とIa, IIIb期は表記を省略した。IIIa期ま

でとⅢc期以上で予後に有意差を認めた。

2) 予後因子(表1)

単変量解析の結果、腹水細胞診、BML、CA125および年齢では有意差を認めなかった。一方、組織分化度、筋層浸潤、頸部浸潤、卵巣転移、脈管浸潤、大きさおよびリンパ節転移では有意差を認めた。多変量解析の結果ではリンパ節転移、卵巣転移が独立した予後因子であった。

3) CTP療法の毒性(表2)

計121コースのCTP療法(AUC4.0~4.5)の有害事象を検討した結果、grade3/4の好中球減少を52/20%に、血小板減少を26/14%に認めた。

4) 補助療法実施の内訳(表3)

当科では補助療法として、CAP療法26例、CTP療法117例、その他化学療法16例、放射線治療19例を実施した。riskⅢ群には46例中45例、riskⅡ群には27例中18例、riskⅠ群には184例中50例に化学療法が実施されていた。

補助療法の実施の有無は、患者背景などの関係で必ずしも手術進行期やrisk群別分類とは一致しないが化学療法を第一選択としていた。

5) risk群別の健存率(図2)とrisk(Ⅰ, Ⅱ)群での補助療法別の治療成績(図3)

risk群別の健存率の検討ではriskⅢ群はrisk(Ⅰ+Ⅱ)群に比べ有意に不良であった。またriskⅠとⅡ群の間には有意差はなかった。riskⅡ群とriskⅠ群の補助療法において、化学療法群と無治療群間でのそれぞれの健存率に有意差を認めなかった。

考 察

当科における子宮内膜癌手術例の治療成績は、全国統計(日産婦学会婦人科腫瘍委員会, 2001)の5年生存率Ⅰ:79, Ⅱ:69, Ⅲ:38, Ⅳ:9%と比べてはるかに高い結果であった。これは当科では術後の詳細な組織診断に加え個々の病態を正確に把握してrisk群別化し、それによって

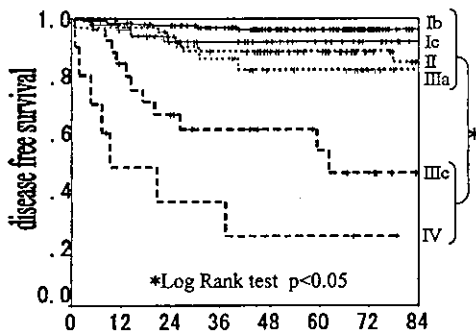


図1 手術進行期別健存率曲線

表2 有害事象

Adverse events of CTP (35pts,121courses)

a)hematologic toxicity

	leukopenia	neutropenia	anemia	thrombocytopenia
grade3	76(63%)	63(52%)	15(12%)	32(26%)
grade4	6(5)	24(20%)	2(2%)	17(14%)

use of G-CSF:28pts,85courses(70%),duration range:3~27ds
platelet transfusion:9pts,12courses(10%)

b)non-hematologic toxicity

	febrile neutropenia	nausea	diarrhea	allergic reaction
grade3	8(7%)	7(6%)	1(1%)	0
grade4	1(1%)	0	0	0

表1 予後因子—単変量, 多変量解析—

単変量解析				
		P	ハザード比	95%CI
組織分化度 (1,2,3)	1	0.0002	1	
	2	0.0002	2.93	1.54 ~ 5.58
	3	0.0011	4.57	2.05 ~ 10.18
筋層浸潤 (0,1,2,3,4)	0	0.0000	1	
	1	0.61	1.71	0.21 ~ 13.87
	2	0.068	6.72	0.87 ~ 52.09
	3	0.014	12.15	1.85 ~ 89.8
cervical invasion(-,+)	4	0.038	18.99	1.19 ~ 303.92
	0.0001	3.15	1.755 ~ 5.855	
	0.0027	3.73	1.58 ~ 8.8	
	0.0004	4.25	1.91 ~ 9.48	
リンパ管浸潤(-,+)		0.029	5.54	1.19 ~ 25.85
size(3cm未満,3cm以上)		0.0000	6.93	3.64 ~ 13.18
LN meta(-,+)		0.0000	6.93	3.64 ~ 13.18
多変量解析				
卵巣転移(-,+)		0.024	3.67	1.19 ~ 11.34
LN meta(-,+)		0.0072	3.64	1.42 ~ 9.32

表3 期別, risk群別の補助療法の症例数

stage 0	none *chemo. **RT	
	11	
Ia	39	1
Ib	148	25
Ic	17	33
II	14	36
IIIa	3	28
IIIb		2
IIIc	3	25
IV		10
risk I	131	50
II	9	18
III	1	45

*chemo:chemotherapy **RT:radiation therapy

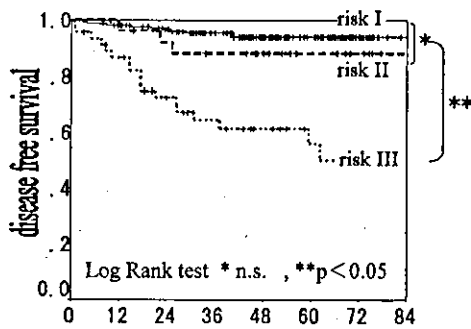


図2 risk群別の健存率曲線

適切で十分な化学療法と follow up が行われるためと思われた。

また多変量解析において独立した予後因子として残った2項目(リンパ節転移, 卵巣転移の有無)はいずれも手術進行期分類Ⅲ期を規定するものであった。分化度, 筋層浸潤, 脈管侵襲は諸家の報告と同様(Mariani, 2002; Hachisuga, 1999)リンパ節転移と相関したため独立因子として残らなかったものと思われるが, 予後をみるうえで大切と考える。

一方, 化学療法における有害事象については, 後半に繁用したCTP療法はCAP療法の adriamycinをその誘導体である pirarubicinに変更して心筋毒性の軽減を期待した方法であるが, CAP療法でもとくに心筋毒性を認めた症例はなかった。また血液毒性について, CTP療法はCAP療法に比べ血液毒性は軽減された(神前, 1990)という報告もあるが, 今回のCTP療法(AUC4.0~4.5)の検討では, G-CSF supportを70%, 血小板輸血を10%に要するなど, 血液毒性は軽微とはいえず, 毒性においてもさらに安全な薬剤の検討, 導入が待たれる。

他方, risk群毎に健存率曲線を見ると, それらはそれぞれの予後を反映しており, 多くの因子を判別式の変数として症例の個別化を図るこ

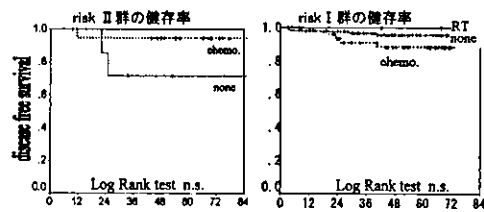


図3 補助療法別健存率曲線

とは有用であると考えられた。risk毎に補助療法別の治療成績を比較したところ, risk II群は有意差を認めないものの化学療法群の健存率が良好であった。これは randomized controlled trialではないため十分な評価といえないが, CTP療法をはじめとした補助療法の有用性が示唆された。また, risk I群で化学療法群の成績は無治療群を上まわっておらず, 今後とくに低risk群の補助療法の必要性やその適応に対し, さらなる検討を要すると考えられた。その手法として分子生物学的マーカーなどの新しい因子の導入も考慮に入れる必要があろう。

文 献

- 1) 神前 禎宏, 柳川 泰彦, 植木 實他: 婦人科悪性腫瘍に対する Cyclophosphamide, Pirarubicin, Cisplatin 併用療法における骨髄抑制作用に関する検討。癌と化療, 17: 1189-1193, 1990.
- 2) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会: 第36回治療年報。日産婦会誌, 53: 1136-1169, 2001.
- 3) 植木 健, 神田宏治, 植木 實他: 子宮体癌化学療法の効果。日婦腫瘍会誌, 20: 235-240, 2002.
- 4) Hachisuga T, Kaku T, Fukuda K, et al: The grading of lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma. *Cancer*, 86: 2090-2097, 1999.
- 5) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al: Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 84: 437-442, 2002.
- 6) Ueki M, Okamura S, Maeda T, et al: Individualization of patients for adjuvant chemotherapy after surgical treatment of cervical cancer. *Brit J Obstet Gynecol*, 94: 985-990, 1987.