

endometrioid adenocarcinoma (6 of 25 patients), squamous differentiated adenocarcinoma (1 of 3), papillary serous (2 of 2) and undifferentiated cancer (1 of 1). The median time for the onset of effect was 2.0 months (range, 0.7–4.5) and the median duration of response was 1.8 months (range, 0.9–4.6). The median follow-up time was 17.6 months (range, 1.7–36.3) and median TTP was 3.9 months (95% CI, 1.5–10.2 months) (Figure 1). Median survival time was 17.8 months (95% CI, 7.4–22.0 months).

Safety and toxicity

In all, 33 patients were assessable for toxicity (Table 3). Also, 31 (94%) patients experienced grade 3 or 4 neutropenia, and three

(9%) developed febrile neutropenia. Nonhaematologic toxicities included grade 3 anorexia and vomiting experienced by some patients (18 and 9%, respectively). One patient experienced grade 3 peripheral neuropathy (sensory and motor) after five treatment cycles. Three patients terminated the study as a consequence of the following toxicities: infection with *Mycobacterium avium* complex (one), grade 4 hypersensitivity reaction despite premedication with dexamethasone (one) and grade 3 oedema with pleural effusion after six treatment cycles (one). All three patients recovered after receiving recommended medical treatment. There were no treatment-related deaths.

DISCUSSION

At initial diagnosis, only a small percentage of endometrial cancer patients have recurrent or advanced disease with distant metastases, and therefore a multicentre trial is essential for the accrual of patients. This multicentre phase II trial, although relatively small in sample size, clearly demonstrated that docetaxel is active in the treatment of endometrial cancer. Toxicity was manageable and predominantly haematologic.

Taxanes have shown activity in this setting previously, with paclitaxel demonstrating overall response rates of 27–37% when used as a single agent in endometrial cancer (Ball *et al*, 1996; Lissoni *et al*, 1996; Lincoln *et al*, 2003). Combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin or cisplatin has resulted in response rates of 50–56% (Dimopoulos *et al*, 2000; Hoskins *et al*,

Table 1 Patient characteristics

Characteristic	No. of patients (n = 33)
Age, years	
Median	59
Range	39–74
ECOG performance status	
0	23
1	9
2	1
Disease status	
Stage III, IV	9
Recurrent	24
Histology	
Endometrioid	26
Adenocarcinoma with squamous differentiated	3
Papillary serous	2
Adenocarcinoma, unspecified	1
Undifferentiated	1
Tumour grade	
1	11
2	11
3	6
Unknown	5
Prior treatment	
Surgery	29
Radiotherapy	9
Hormonal therapy	5
Prior chemotherapy	
None	19
Doxorubicin and platinum	9
Platinum alone	3
Others	2

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

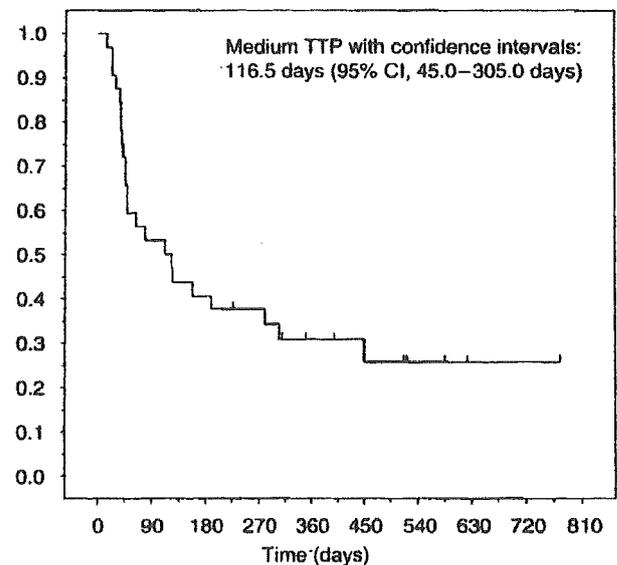


Figure 1 KM curve of estimated TTP.

Table 2 Best response (RECIST criteria) to docetaxel

Response	Prior chemotherapy (n = 13)		No prior chemotherapy (n = 19)		Total (n = 32)	
	No. of patients	%	No. of patients	%	No. of patients	%
Complete response	0	0	1	5	1	3
Partial response	3	23	6	32	9	28
Stable disease	4	31	5	26	9	28
Progressive disease	5	38	6	32	11	34
Not assessable	1	8	1	5	2	6
ORR (95% CI)	23 (5.0–53.8)		37 (16.3–61.6)		31 (16.1–50.0)	

ORR = overall response rate; CI = confidence interval.

Table 3 Adverse effects

Toxicities	NCI-CTC grade (n = 33)									
	1		2		3		4		3-4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Neutrophils	1	3	0	0	10	30	21	64	31	94
Haemoglobin	11	33	11	33	1	3	1	3	2	6
Lymphopenia	1	3	14	42	11	33	—	11	33	—
Platelets	6	18	1	3	0	0	0	0	0	0
Alopecia	5	15	26	79	—	—	—	—	—	—
Fatigue	13	39	7	21	3	9	0	0	3	9
Anorexia	12	36	5	15	6	18	0	0	6	18
Nausea	16	49	6	18	2	6	—	2	6	—
Vomiting	7	21	3	9	3	9	0	0	3	9
Diarrhoea	14	42	3	9	3	9	0	0	3	9
Constipation	2	6	10	30	4	12	0	0	4	12
Stomatitis	3	9	5	15	1	3	0	0	1	3
Febrile neutropenia	—	—	3	9	0	0	3	9	—	—
Infection	0	0	3	9	0	0	0	0	0	0
Oedema	7	21	3	9	1	3	0	0	1	3
Neuropathy-motor	1	3	0	0	1	3	0	0	1	3
Neuropathy-sensory	9	27	2	6	1	3	0	0	1	3
Supraventricular arrhythmia	0	0	0	0	1	3	0	0	1	3
Allergic reaction	3	9	0	0	0	0	1	3	1	3
Rash/desquamation	6	18	5	15	1	3	0	0	1	3
Injection site reaction	5	15	2	6	0	0	0	0	0	0
Nail changes	4	12	0	0	—	—	—	—	—	—
AST	9	27	3	9	0	0	0	0	0	0
ALT	8	24	2	6	0	0	0	0	0	0
Hypokalaemia	0	0	—	3	9	0	0	3	9	—

NCI-CTC = National Cancer Institute common toxicity criteria; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase. Present NCI-CTC grade 3-4 in >5% patients and breakdown if possible by whether patient had prior chemotherapy.

2001; Scudder *et al*, 2005). However, a GOG randomised trial of women with advanced or recurrent endometrial carcinoma, in which the combination paclitaxel-doxorubicin was compared with doxorubicin-cisplatin, showed that the paclitaxel arm did not result in an improved outcome (Fleming *et al*, 2000). A subsequent GOG study, in which the combination paclitaxel, doxorubicin and cisplatin (TAP) with G-CSF was compared with doxorubicin-cisplatin, showed that the TAP arm yielded a better response (57 vs 34%; $P < 0.01$), progression-free survival (median, 8.3 vs 5.3 months; $P < 0.01$) and OS (median, 15.3 vs 12.3 months; $P = 0.037$) than the control arm. However, more grade 3 neuropathy (12 vs 1%) and congestive heart failure were observed with TAP than with doxorubicin-cisplatin (Fleming *et al*, 2004). In light of this imbalance between efficacy and toxicity, TAP has not been accepted as the standard chemotherapy regimen in routine clinical practice.

Docetaxel has a toxicity profile that is different from paclitaxel. In particular, neurotoxicity occurs at a low incidence with docetaxel. In our study, only one patient developed grade 3 neuropathy-sensory and recovered in several weeks. While fluid retention is a distinctive toxicity of docetaxel, this can be prevented using premedication (Piccart *et al*, 1997); in our trial, one patient developed pleural effusion since the routine premedication with corticosteroids was not applied.

Several studies have reported on second-line chemotherapy for endometrial cancer. Two phase II trials of second-line paclitaxel report response rates of 27% (12 out of 44) and 37% (7 out of 19)

(Lissoni *et al*, 1996; Lincoln *et al*, 2003). An older report describes a 30% response rate to second-line high-dose cisplatin (3 mg kg^{-1}) among 13 patients (Deppe *et al*, 1980). With the exception of these studies, response rates to second-line chemotherapy are uniformly less than 20% and most are less than 10% (Slayton *et al*, 1982, 1988; Stehman *et al*, 1983; Thigpen *et al*, 1984b, 1986; Homesley *et al*, 1986; Asbury *et al*, 1990; Muss *et al*, 1991, 1993; Sutton *et al*, 1994; Rose *et al*, 1996; Muggia *et al*, 2002). In our study, 23% of pretreated patients (3 out of 13) had a PR to docetaxel, suggesting that it too is active as second-line therapy.

In conclusion, this multicentre phase II trial shows that docetaxel is active in the treatment of chemotherapy-naïve and chemotherapy pretreated patients with advanced or recurrent endometrial cancer and possesses a manageable toxicity profile; however, the effect was transient and accompanied by pronounced neutropenia in most patients. The exploration of the efficacy of docetaxel combinations in phase III studies for the treatment of endometrial cancer is of great interest and will be initiated.

ACKNOWLEDGEMENTS

The present study was supported by an entrusted fund from Aventis Phama Ltd, Tokyo, Japan, which provided docetaxel. This trial was authorised by the institutional review boards of each participating institute.

REFERENCES

Asbury RF, Blessing JA, McGuire WP, Hanjani P, Mortel R (1990) Aminothiadiazole (NSC 4728) in patients with advanced carcinoma of

the endometrium. A phase II study of the Gynecologic Oncology group. *Am J Clin Oncol* 13: 39-41

- Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, Mutch DG (1996) 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
- Bissery MC, Nohynek G, Sanderink GJ, Lavelle F (1995) Docetaxel (Taxotere): a review of preclinical and clinical experience. Part I: Preclinical experience. *Anticancer Drugs* 6: 339-355, 363-368
- Deppe G, Cohen CJ, Bruckner HW (1980) Treatment of advanced endometrial adenocarcinoma with cis-dichlorodiammine platinum (II) after intensive prior therapy. *Gynecol Oncol* 10: 51-54
- Dimopoulos MA, Papadimitriou CA, Georgoulas V, Mouloupoulos LA, Aravantinos G, Gika D, Karpathios S, Stamatelopoulos S (2000) Paclitaxel and cisplatin in advanced or recurrent carcinoma of the endometrium: long-term results of a phase II multicenter study. *Gynecol Oncol* 78: 52-57
- Fleming GF, Brunetto VL, Bentley R, Rader J, Clarke-Pearson D, Asorosky J, Eaton L, Gallion H, Gibbons WE (2000) Randomized trial of doxorubicin plus cisplatin vs doxorubicin plus paclitaxel plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced or recurrent endometrial cancer: a report on Gynecologic Oncology Group protocol. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 1498 (abstract)
- Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, Kline R, Burger RA, Goodman A, Burks RT (2004) Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 22: 2159-2166
- Homesley HD, Blessing JA, Conroy J, Hatch K, DiSaia PJ, Twigg LB (1986) ICRF-159 (razoxane) in patients with advanced adenocarcinoma of the endometrium. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol* 9: 15-17
- Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Wong F, Lim P, Acquino-Parsons C, Lee N (2001) Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 19: 4048-4053
- Hsu Y, Sood AK, Sorosky JI (2004) Docetaxel vs paclitaxel for adjuvant treatment of ovarian cancer. Case-control analysis of toxicity. *Am J Clin Oncol* 27: 14-18
- Lincoln S, Blessing JA, Lee RB, Rocereto TF (2003) Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 88: 277-281
- Lissoni A, Zanetta G, Losa G, Gabriele A, Parma G, Mangioni C (1996) Phase II study of paclitaxel as salvage treatment in advanced endometrial cancer. *Ann Oncol* 7: 861-863
- Moore TD, Phillips PH, Nerenstone SR, Cheson BD (1991) Systemic treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma: current status and future directions. *J Clin Oncol* 9: 1071-1088
- Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, Reid GC (2002) Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 20: 2360-2364
- Muss HB, Blessing JA, DuBeshter B (1993) Echinomycin in recurrent and metastatic endometrial carcinoma. A phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 16: 492-493
- Muss HB, Bundy BN, Adcock L (1991) Teniposide (VM-26) in patients with advanced endometrial carcinoma. A phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 14: 36-37
- Piccart MJ, Klijn J, Paridaens R, Nooij M, Mauriac L, Coleman R, Bontenbal M, Awada A, Selleslags J, Van Vreckem A, Van Glabbeke M (1997) Corticosteroids significantly delay the onset of docetaxel-induced fluid retention: final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Investigational Drug Branch for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 15: 3149-3155
- Rose PG, Blessing JA, Lewandowski GS, Creasman WT, Webster KD (1996) A phase II trial of prolonged oral etoposide (VP-16) as second-line therapy for advanced and recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 63: 101-104
- Scudder SA, Liu PY, Wilczynski SP, Smith HO, Jiang C, Hallum III AV, Smith GB, Hannigan EV, Markman M, Alberts DS (2005) Paclitaxel and carboplatin with amifostine in advanced, recurrent, or refractory endometrial adenocarcinoma: a phase II study of Southwest Oncology Group. *Gynecol Oncol* 96: 610-615
- Slayton RE, Blessing JA, Delgado G (1982) Phase II trial of etoposide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 66: 1669-1671
- Slayton RE, Blessing JA, DiSaia PJ, Phillips G (1988) A phase II clinical trial of diaziquone in the treatment of patients with recurrent endometrial carcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 11: 612-613
- Stehman FB, Blessing JA, Delgado G, Louka M (1983) Phase II evaluation of dianhydrogalactitol in the treatment of advanced endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 67: 737-738
- Sutton GP, Blessing JA, Homesley HD, McGuire WP, Adcock L (1994) Phase II study of ifosfamide and mesna in refractory adenocarcinoma of the endometrium. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 73: 1453-1455
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92: 205-216
- Thigpen JT, Blessing JA, Homesley HD, Creasman WT, Sutton G (1989) Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 33: 68-70
- Thigpen JT, Blessing JA, Homesley HD, Petty W (1986) Phase II trial of piperazinedione in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol* 9: 21-23
- Thigpen JT, Blessing JA, Lagasse LD, DiSaia PJ, Homesley HD (1984a) Phase II trial of cisplatin as second-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 7: 253-256
- Thigpen JT, Blessing JA, Lagasse LD, DiSaia PJ, Homesley HD (1984b) Phase II trial of cisplatin as second-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 7: 253-256
- Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, Malfetano J, DuBeshter B, Burger RA, Liao S (2004) Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 22: 3902-3908
- Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, Gunderson L, McCormick B, Morrisintegral M, Rich T, Shipley W, Curran W (2000) Common toxicity criteria: version 2.0. An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 13-47
- van Wijk FH, Lhomme C, Bolis G, Scotto di Palumbo V, Tumolo S, Nooij M, de Oliveira CF, Vermorcken JB (2003) Phase II study of carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. A trial of the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Eur J Cancer* 39: 78-85

Appendix

The following institutions (with principal investigators) participated in this study: Sapporo Medical University, Sapporo, Satoru Sagae; Niigata University, Niigata, Kenichi Tanaka; Tochigi National Hospital, Utsunomiya, Masaaki Kikuchi; National hospital Organization Saitama Hospital, Wako, Mikio Mikami; National Cancer Center Hospital, Tokyo, Noriyuki Katsumata; Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Hiroaki Ohta; School of medicine, Keio University, Tokyo, Daisuke Aoki; St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kazushige Kiguchi;

Kitasato University, Sagami-hara, Hiroyuki Kuramoto; Nagoya City University, Nagoya, Atsushi Arakawa; Fujita Health University, Toyoake, Yasuhiro Udagawa; Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Kazuo Kuzuya; Osaka Medical College, Takatsuki, Ken Ueki; Kinki University, Osakasayama, Hiroshi Hoshiai; Hyogo Medical Center for Adults, Akashi, Ryuichiro Nishimura; Wakayama Medical University, Wakayama, Katsuji Kokawa; Okayama University, Okayama, Junichi Kodama; Okayama Red Cross General Hospital, Okayama, Kohei Ejiri; Kawasaki Medical School, Kurashiki, Ichiro Kohno; National Kyushu Cancer Center,

Fukuoka, Toshiaki Saito; Kyusyu University, Fukuoka, Toshio Hirakawa; Fukuoka University, Fukuoka, Toru Hachisuga; University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Naoyuki Toki; Kurume University, Kurume, Toshiharu Kamura;

Kurume University Medical Center, Kurume, Naofumi Okura; Aso Iizuka Hospital, Iizuka, Yasuhito Sohda; Saga University, Saga, Tsuyoshi Iwasaka; Kagoshima City Hospital, Kagoshima, Masayuki Hatae; Tokyo Teishin Hospital, Tokyo, Hiroki Hata.

1. 子宮頸がん

ハイリスク症例に対する後療法には adjuvant radiotherapy か adjuvant chemotherapy か

—adjuvant radiotherapy+chemotherapy の立場から

宇野 隆* 磯部 公一* 伊東 久夫*

はじめに

子宮頸癌に対する術後放射線治療は、主として、術後の病理組織学的検索をもとに、予後不良とされる因子を持つ症例を選んで、経験的に施行されてきた。そのため、術後照射の有用性を支持する根拠のほとんどは、後方視的研究結果によるものであり、よく計画された探索的な臨床試験の結果に基づくレベルの高いエビデンスは少ない。したがって、術後照射を行うことによって最終的に患者の予後が改善するかどうかは、未だ明らかではない。ハイリスク症例とは、一般的に骨盤リンパ節転移陽性例、尿管浸潤陽性例、子宮傍組織浸潤例、切除断端陽性例、腫瘍径の大きい症例などを指すが、その定義は施設あるいは研究ごとに様々である。

1. 対象となる臨床病期
—欧米の研究対象との相違

欧米と日本とでは、そもそも切除の対象となる臨床病期に大きな違いがみられる。欧米では、根治的手術はIB、IIA期までの病変を対象としている。したがって、後療法としての adjuvant radiotherapy は「再発危険因子を持つIIAまでの早期例に対する治癒切除後の補助療法」という位置づけである¹⁾。一方、日本では、IIB期までは切除対象とされるため、後療法の検討には主にIB~IIB期までが含まれている²⁻⁴⁾。また、III期症例であっても、導入化学療法後に切除を行った症例は術後照射の対象としている。つまり日本では、adjuvant radiotherapy とは「病期は問わず手術後に行われる放射線照射」という考え方である。一般に、IIB期以上では、再発危険因子を持つハイリスク症例がほとんどである。子宮頸癌の取り扱い規約によれば、これらの症例のほとんどは後療法の対象となり、術後照射あるいは術後化学放射線治療が行われる場合が多い。したがっ

Uno Takashi

* 千葉大学大学院医学研究院 放射線医学
(〒260 8677 千葉県千葉市中央区亥畠1-8-1)

て、どうしても手術と放射線治療の両方が必要となり、放射線治療単独あるいは化学放射線療法よりも晩期毒性が強くなる。そのため欧米では、はじめから IIB 期を手術対象外の進行例としている。つまり、術後照射の有用性についての多くの議論は、欧米では IB~IIA までの早期例を対象として進められてきた。IIB 期以上の症例の後療法についての報告は、主にアジアを中心とした地域からの後方視的研究であることに注意が必要である。後述の米国の臨床試験は IB~IIA を対象として行われたものであり、その結果を我が国における IIB 期の術後症例に当てはめられるかどうかは不明である。

2. 再発危険因子の決定過程

再発危険因子は、切除後の病理組織学的所見と再発様式とを対比することによって、主に症例数の多い後方視的研究で抽出されてきた⁵⁻⁷。腫瘍径、骨盤リンパ節転移、リンパ節転移の個数、筋層浸潤の程度、脈管侵襲、病理組織型など様々な因子が挙げられてきた。しかし、腫瘍径、筋層浸潤の程度とリンパ節転移の有無の間には関係があるなど、再発危険因子相互の間には相関関係が報告されている^{8,9}。したがって、統計学的検討が制限されることもあり、再発危険因子の重要度に順位をつけることはきわめて難しいと考えられてきた。このような状況で、Thomas と Dembo は、同様に大規模な遡及的研究をすることによって、再発危険因子と主要な再発部位とを検討した¹⁰。彼らによると、リンパ節転移が陽性の場合、骨盤内再発の有無にかかわらず遠隔転移が主要な再発となり予後不良である。そのため、生存率の向上には全身化学療法が必要となる。一方、術後の骨盤照射が有用なのは、再発が骨盤内に局限されやすい症例、つまり、リンパ節転移以外の再発危険因子を持つ症例であるとしている。これ

に対して、FIGO 分類にリンパ節転移の有無が勘案されていないこともあり、一般には、早期子宮頸癌のもっとも重要な予後因子として腫瘍径が挙げられている¹¹。腫瘍径は、現行の FIGO の病期分類にも取り入れられている。また、根治的放射線治療が行われた症例における遠隔転移を規定する因子としても知られている¹²。したがって、リンパ節転移の有無のみで、再発危険因子の重要度を分けてしまう考え方には無理がある。しかし、手術症例における後方視的研究の多くで、もっとも重要な予後因子は、骨盤内リンパ節転移の有無であることが示されてきた^{5,7,13,14}。実際、IB 期におけるリンパ節転移陽性例の 5 年生存率は 50~60% 程度である^{15,16}。これらの経緯から、現在、IB~IIA 期の手術症例におけるもっとも重要な再発危険因子は骨盤リンパ節転移であるとする考え方が主流となりつつある。米国 Gynecologic Oncology Group (GOG) では、骨盤リンパ節転移陽性例をハイリスク症例としている。なお、癌遺残がある場合の後療法は、本来の術後補助療法の定義とは異なる。切除断端陽性を再発危険因子に含めているかどうかは研究ごとにまちまちであり、注意が必要である。

3. 術後照射の適応

IB~IIA 期子宮頸癌に対する術後放射線照射の適応は、上述のような再発危険因子を症例ごとに検討したうえで決定する必要がある。近年、これらの因子を組み合わせて検討することで、放射線照射を必要としない症例、術後照射によって骨盤内制御率が上昇し、ひいては予後の向上につながる可能性のある症例、および全身化学療法を併用すべき症例に分類する努力がなされている。

GOG の基準によれば、骨盤リンパ節転移が陰性で、腫瘍径が 4 cm 未満、リンパ管侵襲がなく、筋層浸潤が 1/3 未満のものは、骨盤内再発の

可能性がきわめて低いとされ、術後照射の適応外とされる。骨盤リンパ節転移陰性の症例のうち、リンパ管侵襲があるものでは、間質浸潤が外側1/3に及ぶ、中間1/3で腫瘍径が2 cm以上、内側1/3までで腫瘍径が5 cm以上、のいずれかの場合、あるいは、リンパ管侵襲がないものでは、腫瘍径4 cm以上かつ間質浸潤が中間1/3以上の場合は(表1)、根治術後の経過観察のみでは、骨盤内制御率が不十分とされ、これらを中等度再発危険因子群としている⁹⁾。GOGでは広汎子宮全摘術および骨盤リンパ節廓清が行われたIB期子宮頸癌の中等度再発危険因子群に対して、術後骨盤照射の有用性を検討するランダム化比較試験を行った(GOG 92)。照射群では再発率が47%減と有意に低下し、2年無再発率は照射群88%に対して非照射群79%($p=0.008$)であった¹⁷⁾。この研究により、中等度再発危険因子群では骨盤照射によって再発率が有意に低下することが示された。しかし、この試験には、経過観察が不十分で生存率の解析がまだ行われていない、術後例にもかかわらず客観性を欠く術前の双合診で決定された腫瘍径を用いた、放射線治療のコンプライアンスが低い、減少したものの骨盤再発が照射群で13%とまだ高かった、消化管障害、下肢の浮腫など重要な晩期有害事象について検討されていないなどの様々な問題点があった。したがって、今

のところ、中等度再発危険因子群に対して術後骨盤照射が生存率を向上させるかどうかについてのエビデンスは十分ではない。

一方、骨盤リンパ節転移陽性例では、遠隔転移出現の可能性が高く、術後照射を行っても、他の因子によって術後照射が施行されたリンパ節転移陰性群と比較して、生存率は有意に低い(表2)¹⁸⁻²²⁾。米国では、骨盤リンパ節転移陽性例を85%含むIA2~IIA期の再発危険因子群を対象とした大規模なランダム化比較試験(SWOG 8797)が行われた。全身化学療法としてCDDPと5-FUの同時併用による化学放射線療法群で4年生存率が81%であり、術後照射単独群の71%を有意に上回った²³⁾。術後の治療方針の違いが生存率に有意な差をもたらすことを示した最初の大規模な探索的臨床試験となった。しかし、そもそも有用性の証明されていない骨盤照射が両群に施行されていて、研究デザイン自体に問題があった。化学放射線療法群は補助化学療法単独群とも比較される

表1 Gynecologic Oncology Groupによる中等度再発危険因子群(文献9より)

脈管侵襲	筋層浸潤	腫瘍径
あり	外側1/3	すべて
あり	中間1/3	2 cm以上
あり	内側1/3	5 cm以上
なし	中間1/3以上	4 cm以上

表2 IB~IIA期子宮頸癌に対する術後照射
—骨盤リンパ節転移の有無による治療成績

著者(発表年)	骨盤リンパ節転移	症例数	5年生存率
Gonzalez ¹⁸⁾ (1989)	なし	43	85%
	あり	89	60%
Frigerio ¹⁹⁾ (1994)	なし	98	88%
	あり	39	44%
Garipagaoglu ²⁰⁾ (1999)	なし	67	95%
	あり	33	65%
Yeh ²¹⁾ (1999)	なし	113	81%
	あり	66	53%
Tsai ²²⁾ (1999)	なし	150	87%*
	あり	72	71%*

著者名の肩付け番号は引用文献番号

*無病生存率

必要があった。さらに、この研究での照射法は1回1.7 Gy 週5回(週間線量8.5 Gy)で、通常よりも治療期間の長くなるものであった。骨盤リンパ節転移以外の因子でエントリーされた症例が15%あり、また、補助療法としながらも癌遺残症例も含めていたことなど、対象症例に均一性を欠いていた。したがって、この試験の結果からは、対象とした症例すべてに術後化学放射線療法が標準治療となるとは言え切れず、過治療であった症例が含まれている可能性が否定できない。実際、リンパ節転移を伴わない子宮傍組織浸潤例に対しては、骨盤照射で十分とする報告もみられる²⁹⁾。ちなみにこの研究の多変量解析において、もっとも予後に影響を与えた因子は腫瘍径であった。

日本のようにIIB期が手術される場合の後療法への適応はどうか。IIB期症例までを含めた後療法の大規模ランダム化比較試験は報告されていない。IIB期のほとんどは病理組織学的に子宮傍組織浸潤例であり、GOGの分類に当てはめれば少なくとも中等度再発危険因子群に該当する。我々はこれらの症例を骨盤リンパ節転移の有無で2群に分類して後方視的研究を行った。リンパ節転移のない症例では骨盤照射により骨盤内の制御率が良好で、かつ、骨盤外再発が少なく、この群に対する全身化学療法が不要であることが示唆された。一方、リンパ節転移陽性のハイリスク症例では骨盤外再発が多く、全身化学療法の必要性が示された。しかし、骨盤照射が生存に寄与するかどうかの検討は探索的な臨床試験を行わない限り不可能である。

術後化学放射線療法を行った症例では、晩期有害事象についての経時的な検討が必要である。臨床試験では、通常、治療後に発症する下肢浮腫などの長期にわたってQOLに悪影響を及ぼす有害事象を十分に拾い上げていない点に注意が必要である。米国を中心に、IB2期を対象として、根治手術後の術後化学放射線療法と根治的放射線療法を比較する臨床試験が行われていることほと

ても興味深い。術後に化学放射線療法を要することが予想される症例は、はじめから根治的放射線療法の適応という考え方である。

ま と め

骨盤照射によって骨盤内制御率の向上はあっても、生存率の改善まで期待できる症例群はごく少数である。最近の臨床試験の結果、中等度再発危険因子群を定義することによって、術後照射が子宮頸癌の再発率を有意に下げることが証明された。しかし、術後照射によって患者の予後が本当に改善するかどうかは未だ明らかではない。腔断端再発のような、再発してからでも対処可能な症例の存在と、予後を決定する遠隔転移の発症とが、術後照射の生存への寄与を不明瞭なものにしている。ハイリスク症例である骨盤リンパ節転移陽性例を主体とした再発危険因子群に対する術後放射線化学療法は、術後照射単独を上回る治療成績を残した。しかし、両群に含まれている骨盤照射そのものの有用性の証明は未だなされていない。

文 献

- 1) Koh WJ, Panwala K, Greer B: Adjuvant therapy for high risk, early stage cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 10: 51-60, 2000.
- 2) Chatani M, Nose T, Masaki N, et al: Adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy of the cervical cancer. Prognostic factors and complications. *Strahlenther Onkol* 174: 504-509, 1998.
- 3) Uno T, Ito H, Yasuda S, et al: Postoperative radiation therapy for stage IB- IIB carcinoma of the cervix with poor prognostic factors. *Anticancer Res* 20: 2235-2239, 2000.
- 4) Aoki Y, Sasaki M, Watanabe M, et al: High risk group in node-positive patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Gynecol Oncol* 77: 305

- 309, 2000.
- 5) Fuller AF, Elliott N, Kosloff C, et al : Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 33 : 34-39, 1989.
 - 6) Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al : Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 38 : 352-357, 1990.
 - 7) Sevin BU, Lu Y, Bloch DA, et al : Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. A multivariate survival tree analysis. *Cancer* 78 : 1438-1446, 1996.
 - 8) Inoue T, Casanova HA, Morita K, et al : The prognostic significance of the minimum thickness of uninvolved cervix in patients with cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Gynecol Oncol* 24 : 220-229, 1986.
 - 9) Delgado G, Bundy B, Fowler WC, et al : A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix : a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 35 : 314-320, 1989.
 - 10) Thomas GM, Dembo AJ : Is there a role for adjuvant pelvic radiotherapy after radical hysterectomy in early stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1 : 1-8, 1991.
 - 11) Eifel PJ, Levenback C, Wharton JT, et al : Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32 : 1289-300, 1995.
 - 12) Toita T, Kakinohana Y, Shinzato S, et al : Tumor diameter/volume and pelvic node status assessed by magnetic resonance imaging (MRI) for uterine cervical cancer treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43 : 777-782, 1999.
 - 13) Piver MS, Chung WS : Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastasis in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 46 : 507-510, 1975.
 - 14) Chung CK, Nahhas WA, Stryker JA, et al : Analysis of factors contributing to treatment failures in stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 138 : 550-556, 1980.
 - 15) Pettersson F : Annual report on the results on treatment in gynecologic cancer. 22 nd vol. International Federation of Gynecology and Obstetrics, Stockholm, 1995.
 - 16) Benedet J, Odicino F, Maisonneuve P, et al : Carcinoma of the cervix uteri. *J Epidemiol Biostat* 3 : 5-34, 1998.
 - 17) Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al : A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy : a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 73 : 177-183, 1999.
 - 18) Gonzalez DG, Ketting BW, van Bunningen B, et al : Carcinoma of the uterine cervix stage IB and IIA : results of postoperative irradiation in patients with microscopic infiltration in the parametrium and/or lymph node metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16 : 389-395, 1989.
 - 19) Frigerio L, Busci L, Rabaiotti E, et al : Adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy in high risk early stage cervical carcinoma. Assessment of morbidity and recurrence. *Eur J Gynaecol Oncol* 15 : 132-137, 1994.
 - 20) Garipagaoglu M, Tulunay G, Kose MF, et al : Prognostic factors in stage IB-IIA cervical carcinomas treated with postoperative radiotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 20 : 131-135, 1999.
 - 21) Yeh SA, Wan Leung S, Wang CJ, et al : Postoperative radiotherapy in early stage carcinoma of the uterine cervix : treatment results and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 72 : 10-15, 1999.
 - 22) Tsai CS, Lai CH, Wang CC, et al : The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Gynecol Oncol* 75 : 328-333, 1999.
 - 23) Peters III WA, Liu PY, Barrett II RJ, et al : Concurrent Chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18 : 1606-1613, 2000.
 - 24) Uno T, Ito H, Itami J, et al : Adjuvant pelvic irradiation in patients with pathologic T2b carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 12 : 187-191, 2002.

子宮頸部の腺扁平上皮癌の予後に関する臨床的検討 —腺癌ならびに扁平上皮癌との比較—

Adenosquamous histology associates with a poor prognosis for patients with early stage cervical carcinoma

兵庫県立成人病センター婦人科

安田進太郎 小島 淳美 前野 陽子 宮原 義也
須藤 保 武木田茂樹 山口 聡 西村隆一郎

Shintaro Yasuda, Atsumi Kojima, Yoko Maeno, Yoshiya Miyahara, Tamotsu Sudo,
Shigeki Takekida, Satoshi Yamaguchi and Ryuichiro Nishimura
Department of Gynecology, Hyogo Medical Center for Adults, Akashi, Japan

概要: 広汎子宮全摘術・骨盤内リンパ節郭清を行った子宮頸部腺扁平上皮癌 (ASC) Ib1期24例を対象として、臨床所見と予後について、腺癌 (ADC) ならびに扁平上皮癌 (SCC) と比較検討した。術後の病理学的検討では、リンパ節転移の頻度はASC: 25.0%であり、ADC: 15.9%, SCC: 16.2%に比較してやや高頻度であった。脈管侵襲の陽性率はASC: 50.0%, ADC: 46.0%, SCC: 53.2%であった。また、ASC全例の最長腫瘍径が40mm未満であったことから、Kaplan-Meier法によるIb1期症例全体の5年生存率を組織型別に比較した結果、ASC: 84.4%, ADC: 91.4%, SCC: 94.3%と、ASCで予後不良の傾向が認められたが、有意差はなかった。さらに、Ib1期のASC症例について、リンパ節転移陽性、脈管侵襲陽性、間質浸潤10mm以上、腫瘍径20mm以上のうち、いずれかが認められるものをhigh-risk群、すべてが認められないものをlow-risk群に分類して、両群間で予後を比較した。その結果、low-risk群の全8例が現在まで無病生存中であるのに対して、high-risk群の16例中5例 (31.3%) に再発 (骨盤内1例、肺転移3例、肝転移1例) を認めた。本研究の結果から、ASCの予後はADCと同様にSCCに比べて不良であることが示唆され、その予後改善のために治療法の個別化が必要と考えられた。しかし、ASCでもlow-risk群の予後は良好であり、補助療法を省略できる可能性が示唆された。

Synopsis: Clinicopathological findings and prognosis were compared between patients who received radical hysterectomy with pelvic lymph nodes excision with stage Ib1 adenosquamous cell carcinoma (ASC), adenocarcinoma (ADC), and squamous cell carcinoma (SCC) of the cervix. There were no statistically significant differences between cell types in distributions of age, capillary lymphatic space involvement, depth of stromal invasion. There was also no significant difference in pelvic lymph node metastases found in 25.0% of ASC, 15.9% of ADC, and 16.2% of SCC. The overall 5-year survival rate for ASC was 84.4%, which appeared to decrease as compared with 91.4% for ADC and 94.3% for SCC. ASC patients were retrospectively assigned to a low- and high-risk cohort based on the surgical-pathological criteria, positive lymph node metastasis, capillary lymphatic space involvement, over 10mm depth of stromal invasion, or over 20mm tumor size. 31.3% of high-risk had a recurrent disease, whereas all 8 patients of low-risk were

alive without disease. The 5-year survival of ASC patients with positive nodes was significantly lower than that with negative node. Although ASC histology appears to be predictive of disease recurrence even in stage Ib1, the good prognosis can be achieved only by the surgery in patients with low -risk.

Key words: cervical cancer, adenosquamous carcinoma, adenocarcinoma, survival

緒 言

最近、頸部腺癌（ADC）の発生率は増加しており、しかも若年化傾向にある¹⁾。さらに、早期発見の困難さに加えて、放射線療法や化学療法に対する感受性の低さから、ADCの予後が扁平上皮癌（SCC）に比べて不良であることも明らかとなり、治療の個別化が求められている²⁾。一方、組織学的に扁平上皮成分と腺成分の両者が混在する頸部の腺扁平上皮癌（adenosquamous cell carcinoma, ASC）はADCに亜分類され、子宮頸癌全体から見ると5～10%を占め、ADCの中では20～30%を占める。ASCの臨床像はADCとして一括して検討される場合がほとんどであり、その独立した予後などはよく知られていない。そこで今回、当科で経験したASCの臨床所見と予後について、ADCならびにSCCとの間で比較検討を行った。

対象と方法

当科では1990年1月から2002年12月までの間に39例（Ia期6例、Ib期26例、IIb期6例、IIIb期1例、30～73才）のASC症例を経験した（表1）。今回の検討では、そのうち、もっとも症例数が多

く、根治術として広汎子宮全摘術ならびに骨盤内リンパ節郭清を行ったIb期の24例（表2）を対象として、リンパ節転移、脈管侵襲の有無、間質浸潤の深さ、などの病理学的リスク因子を調べた。

表1 当科での子宮頸癌症例数（1990年～2002年）

進行期	ASC	ADC	SCC
I a	5	8	289
I b	26	77	286
II a	0	4	61
II b	6	35	156
III a	0	0	6
III b	2	11	100
IV a	0	1	12
IV b	0	2	8
計	39	138	918

ASCの頻度：3.5% (39/1,095)

表2 当科で広汎子宮全摘術を実施した子宮頸癌Ib1期症例（1990年～2002年）

組織型	症例数	年齢（平均）	リンパ節転移	脈管侵襲
ASC	24	30～60 (46.1)	25.0% (6)	50.0% (12)
ADC	63	31～75 (48.3)	15.9% (10)	46.0% (29)
SCC	216	28～79 (48.7)	16.2% (35)	53.2% (115)

表3 ASC Ib1期のLow Risk群とHigh Risk群での検討

		術後補助療法	再発
Low Risk 群 (8例)	リンパ節転移 (-) 脈管侵襲 (-) 腫瘍径 20 mm 未満 間質浸潤 10 mm 未満 全てを満たす	あり (1例) なし (7例)	なし なし
	High Risk 群 (16例)	リンパ節転移 (+) 脈管侵襲 (+) 腫瘍径 20 mm 以上 間質浸潤 10 mm 以上 いずれかを満たす	あり (15例) ー あり (5例) なし (10例) なし (1例) なし

さらに、術後の再発の有無、部位、および予後についてKaplan-Meier法による生存率で検討し、検定にはlogrank testを用いて2%未満を有意差ありとした。24例のIb1期ASC症例すべての腫瘍径が4cm未満のIb1期であったところから、比較対照群としては、同時期に同様の根治術を行った、ADC Ib1期63例とSCC Ib1期216例を対象としてASCとの比較検討を行った。また、Ib1期のASC症例について、リンパ節転移陽性、脈管侵襲陽性、間質浸潤10mm以上に加えて、腫瘍径20mm以上をリスク因子として、いずれかの条件に該当するものをhigh-risk群、いずれも認められないものをlow-risk群に分類して、両群の予後を比較した(表3)。

成 績

当科では、頸癌術後の病理学的所見のうち、リンパ節転移陽性、脈管侵襲陽性、10mm以上の間質浸潤、断端陽性などのリスク因子のいずれかを

認めるものに対しては、術後に何らかの補助療法を行うことを基本方針としている。その結果、本研究の対象としたASC Ib1期24症例のうちリスク因子が認められた16例に補助療法が追加された。その内訳としては、術前化学療法：4例、術後化学療法：3例、術後放射線療法：2例、術後化学療法併用放射線療法：2例、術後化学療法+放射線療法：9例となっている。術前化学療法としては、CPT-11 (60mg/m²) + CDDP (60mg/m²) やCPT-11 (100mg/m²) + MMC (10mg/m²) が投与されており、術後化学療法としては、CAP療法やEP療法などが施行された。また、術後化学療法併用放射線療法としては、対外照射45~50.4Gyに併用してNedaplatin (30mg/m²/week) × 4が投与された。なお、本人の希望により、リスク因子の認められた1例には補助療法を施行せず、認められなかった1例に対しては術後化学療法併用放射線療法を施行した(表3)。次に、Ib1期症例について、術後の病理学的リスク因子を各組織型別に比較した。リンパ節転移の頻度はASC：25.0% (6/24) で、ADC：15.9% (10/63)、SCC：16.2% (35/216) と、ASCでやや高頻度であったが、有意差は認められなかった。脈管侵襲の陽性率は、ASC：50.0%、ADC：46.0%、SCC：53.2%で、各組織別の有意差は認められなかった(表2)。また、ASC 24例の腫瘍

表4 ASC Ib1期 24例の腫瘍径と間質浸潤

腫瘍径		間質浸潤の深さ	
9 mm 以下	3例	5 mm 以下	9例
10 ~ 19 mm	8例	6 ~ 9 mm	2例
20 ~ 29 mm	5例	10 mm 以上	13例
30 ~ 39 mm	8例		

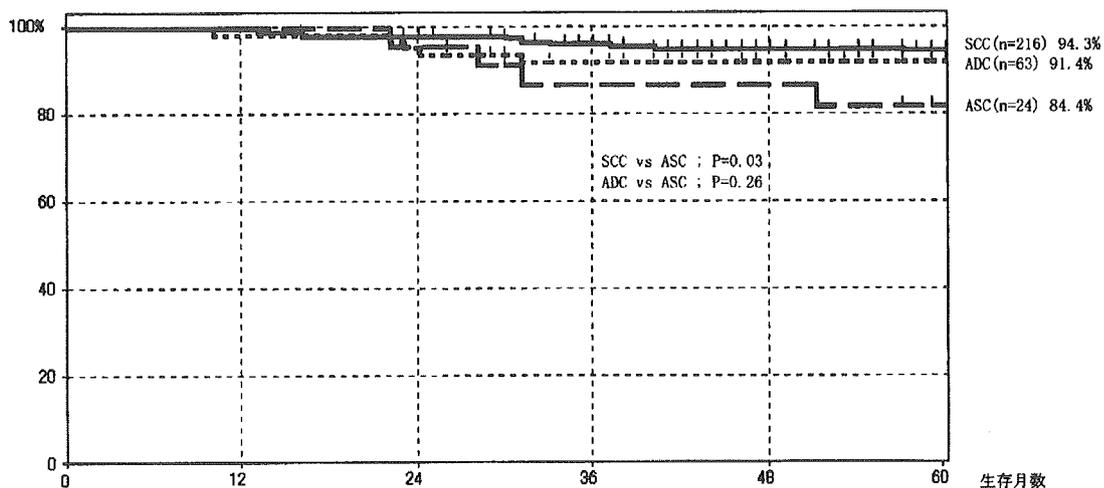


図1 1990年~2002年の当科における子宮頸癌Ib1期の5年生存率

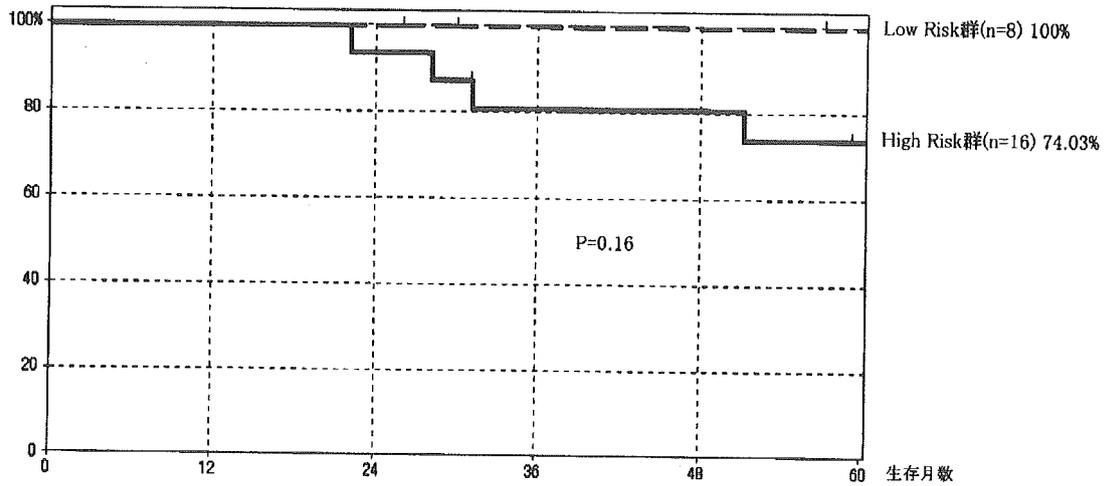


図2 1990年～2002年の当科における ASCIb1期の5年生存率 (Low Risk群 vs High Risk群, 観察期間：21～131カ月, 中央値：68カ月)

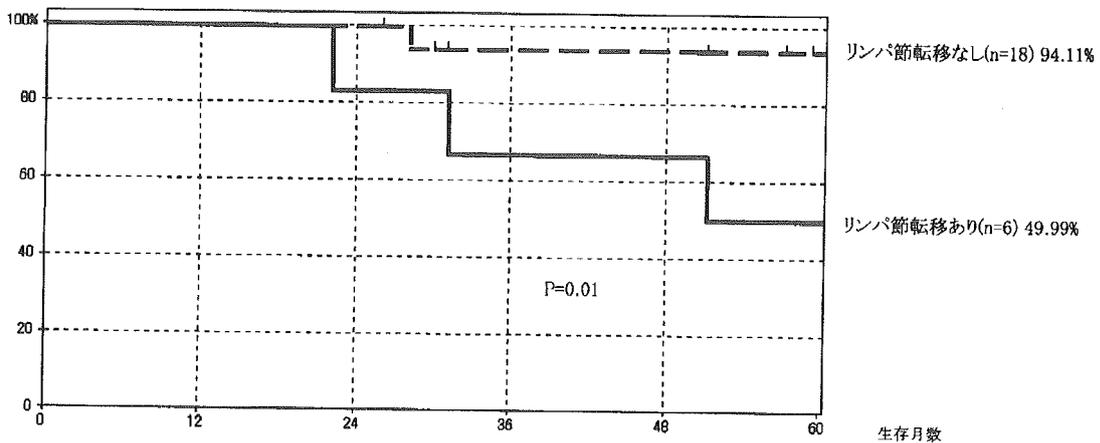


図3 1990年～2002年の当科における ASCIb1期の5年生存率 (リンパ節転移あり vs なし, 観察期間：21～131カ月, 中央値：68カ月)

径と間質浸潤の深さを表4に示したが、すべての症例において腫瘍径は40mm未満であり、Ib1期に分類された。

Kaplan-Meier法による各組織型別に見たIb1期症例全体の5年生存率は、ASC：84.4%、ADC：91.4%、SCC：94.3%と、ASCで予後不良の傾向が認められたが、有意差はなかった(図1)。さらに、Ib1期のASC症例について、前記したようなリスク因子に基づいて分類して予後を比

較検討した結果、high-risk群に分類された16例中5例(31.3%)に再発が認められたが、low-risk群に分類された8例のすべてが現在まで無病生存中となった。Kaplan-Meier法によるhigh-risk群とlow-risk群の生存率曲線を図2に示したが、症例数が少ないために有意差は認められていない。しかし、リンパ節転移の有無による生存率曲線の比較では図3に示すように陽性例で有意に予後不良となった。また、再発したASC5例の

表5 ASC Ib1期再発5症例の臨床経過

症例	リンパ節転移	卵巣転移	脈管浸襲	腫瘍径 (mm)	間質浸潤 (mm)	術後補助療法	再発部位	転帰
1	-	+	-	30	10~	化学療法+放射線療法	肝臓	死亡
2	+	-	+	30	10~	化学療法+放射線療法	骨盤内	死亡
3	+	-	+	20	10~	化学療法+放射線療法	肺	死亡
4	+	-	+	30	10~	化学療法+放射線療法	肺→切除	無病生存
5	+	-	+	25	10~	化学療法併用放射線療法	肺	有病生存

病巣部位は、骨盤内1例、肺転移3例、肝転移1例であり、現在までに、うち3例が死亡し、1例が有病生存中、1例が無病生存中である(表5)。

考 察

ASCの予後をADCと区別して検討した過去の報告は少なく、その評価も一定したものではない。Harrisonら³⁾はIb~IIa期のASC症例の予後はSCCやADCと比して予後不良ではないとしている。Yazigiら⁴⁾も417例のADC症例の検討で、分化度や組織型(小細胞腺癌を除いて)は独立した予後不良因子ではないとし、さらに、ASCであることは進行症例でもリスク因子となっていないと報告した。Alfsenら⁵⁾もASC症例Ib期の予後やリンパ節転移率はSCCとの差はないとしている。一方、Gallupら⁶⁾は20人のASC症例の予後をADCやSCCと比較した結果、ASC群ではIb期が75%と最も多く含まれていたにもかかわらず、2~8年間の調整生存率では、ASC群20%、ADC群80%、SCC群83%と大きな有意差をもって予後不良とした。Saigoら⁷⁾もASCの予後は臨床期に相関しており、腫瘍サイズの大きいものほどハイリスクであるとし、ADCのなかでも予後不良な粘液性腺癌と同程度にハイリスクであるとした。さらに、Lookら⁸⁾はIb期の頸癌症例に対する米国GOG studyにおいて、ASC、ADC、SCCの3者を比較し、年齢、リンパ節転移率、間質浸潤の深さ、子宮腫大、断端陽性率、傍結合織浸潤などにおける組織型別の有意差はなかったが、分化度や脈管浸潤の点においては有意差があったとし、根治術後の無病期間の点では有意差はないものの、生存率の点でASCが有意に予後不良であったと報告している。また、

Schorgeらの報告⁹⁾でも、早期の頸部腺癌におけるリスク因子の一つとしてASC組織型が挙げられている。今回の検討では、対象としたIb1期症例においても、ASC組織型であることはADCやSCCに比べて、有意差はないもののリンパ節転移率が高く、5年生存率も不良である傾向が認められた。さらに、II期以上の進行ASC症例の予後については、SCCはもとよりADCに比較しても不良であるとする報告が多いが、当科でのIIb期6例のうち2例は再発死亡、IIIb期の1例も死亡しており、やはり予後不良であった。

最近、ASCの予後をADC(純粋型)やSCCと比較して検討した二つの研究が報告された。Farleyら¹⁰⁾はADC 185例とASC 88例の両群での予後比較を行い、I期症例の5年生存率では、ASC群86%、ADC群89%と有意差を認めなかったが、病期の進行とともに大きな差が生じ、II、III、IV期での5年生存率はそれぞれASC群:38%、0%、0%、ADC群:80%、32%、14%とASCの予後はADCに比べても不良であったと報告している。そして、ASC全体の5年生存率でも65%と、ADCの83%に比べ有意に低率であったことから、ASC組織型は独立した予後不良因子であると結論した。一方、Leaら¹¹⁾は、米国GOGプロトコル92と109による早期頸癌に対する補助療法のランダム化試験に登録された230例を対象として、術後の病理学的リスク因子(リンパ節転移、1/3以上の間質浸潤、脈管浸潤、断端陽性)を有さないIb1期症例をlow-risk群として、その予後を多変量解析で検討した。その結果、ADC群230例の全体から見た5年無病生存率は89%と良好なものであったが、ASC群単独で見た5年生存率は79%と不良であり、ASC組織型

は唯一の独立した再発リスク因子と判定された。すなわち、前述のFarleyらの報告では予後不良ではないとされたlow-risk群においても、ASC組織型であることは予後不良であるという結論となった。

今回の検討では、Ib1期ASC症例をリンパ節転移陽性、脈管侵襲陽性、間質浸潤10mm以上に加えて、腫瘍径20mm以上をリスク因子として、いずれかの条件に該当するものをhigh-risk群、すべてが陰性のものをlow-risk群に分類した。その結果、症例数が少ないため有意差は明らかとはならなかったが、両群の再発率には大きな差異が認められた。すなわち、low-risk群に分類されたASC症例Ib1期の8例は、1例を除いて術後補助療法を受けていないが、すべて現在まで無病生存中である。一方、high-risk群に分類された16例のうち15例が何らかの補助療法を受けたにもかかわらず、そのうち5例が再発を見ている(表3)。これら再発5例のすべてが化学療法と放射線療法を受けていたが、骨盤内再発は1例のみで、4例は遠隔転移(肺3例、肝1例)であった(表5)。一般に、ADCはSCCに比して遠隔再発を来しやすいとされているが¹²⁾、ASCも同様な傾向を有することを示唆するものと思われる。ASCが扁平上皮癌を混在するところから、放射線療法の有効性を期待しがちであるが、新しいレジメンによる化学療法などの新しい治療戦略が必要であると思われる。さらに、リンパ節転移の有無による生存率曲線の比較では陽性例で有意に予後不良となったことから、とくにリンパ節転移例に対する個別化が必要であると思われる。

本研究の結論として、ASCの予後はADCと同様にSCCに比べて不良であることが示唆され、その予後改善のために有効な術前化学療法や術後補助療法の検討が必要と考えられる。しかし、ASCでも腫瘍径が2cm未満のIb1期で、術後の病学的リスク因子を認めない症例に対しては補助療法が省略できる可能性が示唆された。

文 献

1) Peter Sasieni, Joanna Adams: Changing rates of ade-

- nocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. *Lancet* 357: 1490-1493, 2001.
- 2) S Liu, R Semenciw, A Probert, Y Mao: Cervical cancer in Canada: Changing patterns in increasing and mortality. *Int J Gynecol Cancer* 11: 24-31, 2001.
- 3) Harrison TA, Sevin B-U, Kocchili O, Nguyen HN, Averette HE, Penalver M, Donato DM, Nadji M: Adenosquamous carcinoma of the cervix: Prognosis in early stage disease treated by radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 50: 310-315, 1993.
- 4) Yazigi R, Sandstad J, Munnoz AK, Choi, DJ, Nguyen PD, Risser R: Adenosquamous carcinoma of the cervix: prognosis in stage IB. *Obstet Gynecol* 75: 1012-1015, 1990.
- 5) Alfsen GC, Kristensen GB, Skovlund E, Abeler VM: Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 92: 2471-2483, 2001.
- 6) Gallup DG, Harper RH, Stock RJ: Poor prognosis in patients with adenosquamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 65: 416-422, 1985.
- 7) Saigo PE, Cain JM, Kim WS, Gaynor JJ, Johanson K, Lewis JL Jr: Prognosis factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 57: 1584-1593, 1986.
- 8) Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, Averette HE, Major FJ, Alvarez RD, Homesley HD, Zaino RJ: An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 63: 304-311, 1996.
- 9) Schorge JO, Lee KR, Lee SJ, Flynn CE, Goodman A, Sheets EE: Early cervical adenocarcinoma: Selection criteria for radical surgery. *Obstet Gynecol* 94: 386-390, 1999.
- 10) Farley JH, Hickey KW, Carlson JW, Rose GS, Kost ER, Harrison TA: Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma. *Cancer* 97: 2196-2202, 2003.
- 11) Lea JS, Coleman RL, Garner EO, Duska LR, Miller DS, Scorge JO: Adenosquamous histology predicts poor outcome in low-risk stage IB1 cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 91: 558-562, 2003.
- 12) 岩坂 剛: 子宮頸部腺癌の化学療法. 産科と婦人科 67: 1181-1188, 2000.

I. 子宮頸がん

Ib2, IIb 期の子宮頸部扁平上皮癌に対する neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by radical hysterectomy

—賛成の立場から

武木田 茂 樹* 前 野 陽 子* 小 島 淳 美*
安 田 進 太 郎* 須 藤 保* 宮 原 義 也*
山 口 聡* 西 村 隆 一 郎*

はじめに

子宮頸癌に対する標準治療としては長く手術療法と放射線治療が用いられ、化学療法は姑息的な補助療法でしかなかった。しかし最近、子宮頸癌が化学療法に感受性の高い癌腫であることが広く認識されるようになり、特に局所進行例に対して手術前に行う化学療法 neoadjuvant chemotherapy (NAC) が広く行われるようになり、その治療的役割を増しつつある。確かに子宮頸癌、とりわけ扁平上皮癌に対して行われる白金製剤を key drug とした NAC は 70% を超える奏効率を發揮し、手術適応例を増加させる。しかし、その

Takekida Shigeki

* 兵庫県立成人病センター産婦人科

(〒 673-8558 兵庫県明石市北王子町 13-70)

高い一次効果が患者の長期予後につながっているかについては未だ明らかではない。本稿では、子宮頸癌に対する NAC についての歴史的評価と最近の動向から、今後の果たすべき治療的役割を考えてみたい。

1. NAC の背景

子宮頸部癌の局所進行例に対して手術療法あるいは放射線治療に先行した形で行う化学療法 (NAC) は、1984 年の Friedlander ら¹⁾ により導入され、20 年以上が経過している。放射線治療に先行して行われる NAC に治療的意義が乏しいことは、最近の randomized controlled trial (RCT) を含めた報告でほぼ一致した見解となっている²⁻⁵⁾。一方、子宮頸癌、特に扁平上皮癌に対する NAC は原発病巣に対して 70% 以上の

表1 局所進行子宮頸部扁平上皮癌に対するCDDPをKey DrugとしたNACの有効性

報告者	症例数	臨床病期	レジメン	奏効率 (%)
Sardiら (1989)	28	Ib	VBP modified	95
Sardiら (1990)	151	IIb~IIIb	quick VBP	96
Dottinoら (1991)	28	Ib~IVa	BOMP (BLM+VCR+MMC+CDDP)	100
Serurら (1997)	20	Ib2	CDDP+BLM+MTX/VCR	90
Benedetti-Paniciら (1998)	128	Ib2~III	CDDP+BLM±MTX	83

VCR: vincristine, BLM: bleomycin, CDDP: cisplatin, MMC: mitomycin-C, MTX: methotrexate
VBP: VCR+BLM+CDDP

高い一次奏効率を示すことから、手術適応例の増加、縮小手術の可能性、手術時におけるミクロレベルでの腫瘍細胞遺残の低下、リンパ節転移や微小転移巣に対しての効果などが期待されている。しかし、未だ術前NACが標準治療となり得ないのは、この一次効果が患者の長期予後を明らかに改善しているというエビデンスがないためである。

2. 術前NACは動注か静注か？

NACの投与方法として静脈内投与（静注）と動脈内投与（動注）とが行われている。本邦では動注が盛んに行われており、その一次効果も静注を上回る報告が多い。動注は静注に比して局所濃度を上げることができるため、①より高い抗腫瘍効果が期待できる、②1回投与量を減らすことによって副作用を軽減できるなどの利点がある。しかし、その反面、手技が煩雑で、患者への侵襲も大きいといった欠点がある。また、動注と静注の成績をRCTにより比較検討した報告はなく、動注の高い一次効果が患者の長期予後に反映していないという意見も多い。欧米では動注よりも静注が主流であり、動注を主流としてきた本邦でも最近静注が用いられることが多くなってきた。

3. NACに用いられるレジメン

1980, 1990年代のNACのレジメンのkey drugはcisplatin (CDDP)であり、CDDPを含んだレジメンが数多く報告されている。局所進行子宮頸部扁平上皮癌に対するNACのレジメンの奏効率を示す(表1)⁶⁻¹⁰⁾。いずれのレジメンにおいても非常に高い一次効果が認められることがわかる。最近では、イリノテカン (CTP-11)、タキソイド系 (パクリタキセル (PTX), ドセタキセル (DOC)), ジェムシタピン (GEM) などの新規抗癌剤も導入され、プラチナ製剤との併用により高い奏効率を示すことが報告されている(表2)¹¹⁻¹⁷⁾。我々はCTP-11+MMCによる短期NACを術前NACとして導入した(表2)¹⁸⁾。この短期NACを導入した理由として、①効果発現が迅速で、1コースで効果判定が可能と考えられ、手術を待つ患者の精神的QOLに寄与する、②腎機能障害を有する進行子宮頸癌患者に適応できるなどが挙げられる。しかし、本レジメンにはCDDPが含まれておらず、倫理的な議論が残されている。

術前NACの投与方法についても、間隔はweekly投与からmonthly投与まで様々で、回数も一定でない。「できるだけ早く手術を」と切望する患者、「NACが無効なら早期に主治療(手術療法, 放射線治療)に移行したい」と結果を急ぐ治

表2 局所進行子宮頸部扁平上皮癌に対する新規抗癌剤のNACの有効性

報告者	症例数	臨床病期	レジメン	奏効率 (%)
Sugiyamaら (1999)	23	Ib2, IIb, IIIb	CTP-11+CDDP (2~3コース)	78
Umesakiら (2004)	25	Ib2, IIb, IIIb	CTP-11+MMC (2コース以上)	76
Zanettaら (1998)	38	Ib2~IVa	PTX+IFM+CDDP	84
Parkら (2004)	43	Ib2~IIb	PTX+CDDP	90.7
Duenas-Gonzalezら (2003)	41	Ib2~IIIb*	PTX+CBDCA	95
Reinら (2002)	13	IIa~IIIb*	weekly DOC+CBDCA (最大12コース)	77
Duenas-Gonzalezら (2001)	41	Ib2~IIIb*	GEM+CDDP	96
Yamaguchiら改 (2003)	16	Ib2~IIIb	短期CTP-11+MMC (1コース)	68

CTP-11: irinotecan, PTX: paclitaxel, IFM: ifosfamide, CBDCA: carboplatin, DOC: docetaxel, GEM: gemcitabine

*: 一部腺癌含む

療サイド, その他, 入院日数, 患者の肉体的, 精神的なQOL, 化学療法の副作用の手術への影響などを考慮すると, 手術, 放射線療法の主治療までの投与期間, 投与回数は少ない方が良いと思われる。

4. NACのリスク因子への影響について

NACにより著明な腫瘍縮小効果が得られた場合には, 手術完遂度が増し, 根治性が高まることは経験的に感ずることである。NACによる手術完遂度の向上の裏付けは, リスク因子である①原発腫瘍, ②傍結合織浸潤, ③所属リンパ節転移巣などの縮小が挙げられるが, 原発巣の客観的評価は現在の画像診断を用いれば容易であるのに対し, 傍結合織浸潤, 所属リンパ節転移の評価については現在の画像診断を用いたとしても客観性に欠ける。術前NACを有効とする多くの報告者が, 原発巣がNACに感受性があれば, 傍結合織浸潤, 骨盤内リンパ節転移にも同等, 少なくともある程度の効果が期待できると報告している。Giaroliら¹⁹⁾は, 頸部扁平上皮癌Ib~III期(n=169)に対して術前NAC(modified VBP)を行った後の骨盤内リンパ節転移陽性率を調べた。その結果, リンパ節転移陽性率は腫瘍径が3

cmを下回る症例で9%, 3~4cmで10%, 4~5cmで25%であった。5cmを上回る症例では60%の高い陽性率であったが, NACにより3cmとなった場合には14%に低下した。NACによりcomplete response(CR)が得られた56症例中, リンパ節転移陽性はわずかに1例のみであったのに対し, stable disease(SD)であった症例では36症例中24症例(66.7%)が陽性であったことから, NAC後の手術におけるリンパ節転移陽性率や個数はNAC前の腫瘍サイズではなく, 化学療法に対する感受性に依存することを示唆している。また, リンパ節転移陰性の2年無病生存率は89.2%であったのに対し, 1~2個では約70%, 3個以上では25%と有意に差があった。以上の結果から, NAC後の原発腫瘍径が2cm以下でリンパ節転移陰性かつ傍結合織浸潤陰性の症例は, NAC+根治術によりかなりの予後向上が得られるが, NAC後の原発腫瘍径2cm以上でリンパ節転移陽性であれば, 傍結合織浸潤の有無を問わず, 予後向上は認められないと結論付けた。NACがどの程度リンパ節転移を消失させているのか, またそのことが長期予後の改善に寄与しているかは具体的に示されていないものの, 大きなリスク因子であるリンパ節転移陽性率がNACにより減少しているのが事実なら, 十分に意義深いことと思われる。この報告におけるPD症例はNAC施行期間中の病状進行が結果を

表3 局所進行子宮頸部扁平上皮癌に対するNACのnon-RCT

報告者	症例数	臨床病期	デザイン (レジメン)	長期予後
Serur ら (1997)	52	Ib2	NAC+S vs S (CDDP+BLM+MTX/VCR)	5年生存率は NAC群で高い傾向
Benedetti-Panici ら (1998)	128	Ib2~III (Bulky)	NAC+S vs 標準治療 (CDDP+BLM±MTX)	10年生存率は NAC群で良好
Hwang ら (2001)	80	Ib2~IIb (Bulky)	NAC+S+RT vs 標準治療 (VBP)	5年, 10年無病生存率は NAC群で良好

NAC: neoadjuvant chemotherapy, RT: radiation therapy, S: 根治術

悪くしており、NACをせずに手術を行えば、リンパ節転移率は低く、これほど大きな有意差は出なかったのではないかと懸念は否定できない。だが、少なくともNACの感受性のある症例に限れば、NACにより手術適応が増え、手術の根治性を高め、長期予後を向上させると結論付けてよいのではなかろうか。逆に、NACの感受性がない症例は、NACにより主治療が遅れ、結果的に進行を進め、予後不良にする可能性がある。

術前NACが著効した症例では、手術後の摘出標本で病理学的CRを得ることはよく経験する。最近、若年頸癌の妊孕能温存術 (radical trachelectomy) やその妊娠例まで報告されて^{20,21)}、術前NACの縮小手術への期待が高まっている。術前NACが著効した症例に対して縮小手術を図ろうとすることは当然の流れであるが、down stagingが得られた症例に縮小手術可能であるかについて論じたRCTは現在のところ存在しない。術前NACのリスク因子への影響は、広汎子宮全摘術を行い、病理学検索が行われて初めて確認できる。術前NACによりdown stagingしたIb期やIIb期を、前治療のないIb期やIIb期と同等に評価してよいのであろうか。NACのその高い一次効果から、妊孕能温存や低侵襲手術への期待は十分理解できるが、現在のところ術前NACの主たる目的は、手術適応例の増加、根治性を高め、長期予後を改善することにあり、縮小手術を可能とすることではないと思われる。

5. 術前NACが長期予後に与える影響を検討した non-randomized study (non-RCT)

Serur ら⁹⁾によるコホート研究では、頸部扁平上皮癌Ib2期を対象に、NAC (CDDP+BLM+MTX/VCR) +根治術群 (n=20) と根治術群 (n=32) が比較された。NACの奏効率は90% (CR: 10%) で、腫瘍径の大きい症例がNAC群に多く含まれていたにもかかわらず (NAC群の腫瘍径: 6.5 ± 1.8 cm, non-NAC群の腫瘍径: 5.4 ± 0.7 cm, $P=0.003$)、5年生存率はNAC群: 80%, non-NAC群: 69%であり、NAC群で高い傾向にあったと報告している ($P=0.162$)。Benedetti-Panici ら¹⁰⁾は128人の腫瘍径4 cm以上のIb2~III期の局所進行した頸部扁平上皮癌にNAC (CDDP+BLM±MTX) +根治術を行い、長期予後を検討した。NACの奏効率は83% (CR: 15%) で、10年生存率はIb2~IIa bulky期: 90%, IIb期: 80%, III期: 34.5%, 10年無病生存率はIb2~IIb期: 91%, III期: 44%であり、NACを行わず標準治療を行った群より予後良好であったと報告している。Hwang ら²²⁾は80人の腫瘍径4 cm以上の頸癌Ib2~IIb期に対してNAC (VBP療法) +根治術+放射線療法を行い、長期予後を検討した。5年, 10年無病生存率はそれぞれ82%, 79.4%と、NACを行わず標準治療を行った群と比較してNAC群で良好で

あったと報告している。標準治療を行った Ib2, II bulky 期群の 5 年生存率は 50~70%とされていることから, NAC により予後向上が得られたことになる (表 3)。

6. 術前 NAC に関する RCT

術前 NAC の有効性を評価した RCT は少ない。Sardi ら²³⁾は, 205 人の頸部扁平上皮癌 Ib 期をコントロール群 (根治術+放射線治療 (RT), n=103, Ib1 期: 47 例, Ib2 期: 56 例), NAC 群 (NAC (quickVBP) 群+根治術+RT, n=102, Ib1 期: 41 例, Ib2 期: 61 例) に分けて RCT を行った。67 カ月の平均経過観察後の無病生存率は Ib1 期では両群 (コントロール群: 77%, NAC 群: 82%) に有意差を認めなかったが, Ib2 期では両群 (コントロール群: 61%, NAC 群: 80%) に有意差を認めた。この理由について, Ib2 期の手術完遂度はコントロール群で 85%であったのに対し, NAC 群では 100%であり, コントロール群で不完全摘出となった症例の 7 年生存率は 69%ときわめて悪かったためと分析している。結論として, 術前 NAC は手術完遂度を高め予後を改善するとしている。また Sardi ら²⁴⁾は, 309 人の頸部扁平上皮癌 IIb 期を次の 4 群に分けて randomized study を行った。①放射線治療 (RT) 群, ②根治術+RT 群, ③ NAC (quick VBP×3) +RT 群, ④ NAC+根治術群。その結果, 84 カ月の平均経過観察後の生存率は, ① 48%, ② 41%, ③ 54%, ④ 65%であった。NAC を含んだ③④と他との間に有意な差はなかったが, ②と④の間, ①と④の間には有意な差があった。手術完遂度は④ 80%, ② 56%であった。結論として, 術前 NAC により予後は大きく向上し, 手術時のリスク因子である傍結合織浸潤, 脈管侵襲, リンパ節転移などを減少させることができたとした。

Chang ら²⁵⁾も頸部扁平上皮癌 Ib2 期, II 期を対象に, 前述の Sardi らとまったく同様の NAC (quick VBP×3) +根治術を行った NAC 群 (n=68) と RT 単独群 (n=52) との間で RCT を行った。NAC 後の手術でリンパ節転移などのリスク因子が確認された症例 (28%) のみが補助放射線療法を受けた。その結果, 39 カ月の平均観察期間後, 2 年生存率は NAC 群: 81%と RT 単独群: 84%, 5 年生存率は NAC 群: 70%と RT 単独群: 61%と, ともに有意差を認めなかった。

Benedetti-Panici ら²⁶⁾による randomized study は頸部扁平上皮癌 Ib2~III 期に対して NAC+根治術を行った NAC 群 (n=160) と RT 単独群 (n=143) を比較した第 III 相試験である。NAC のレジメンは一定したものでなく, 総投与量が 240 mg/m²以上の CDDP を含んだ多剤併用療法であることを必要条件とした。術前のリスク因子に対する補助化学療法 (化学療法, RT, 無治療) の選択は主治医のポリシーに委ねられた。その結果, 全体の 5 年生存率は NAC 群: 56.5%と RT 単独群: 44.4%と有意差があった。また, 臨床病期別 5 年生存率で見ると, Ib2~IIa 期では術前 NAC 群: 68.9%, RT 単独群: 50.7%で有意差があったが, IIb 期では術前 NAC 群: 58.6%, RT 単独群: 56.5%で有意差なし, III 期でもそれぞれ術前 NAC 群: 41.6%, RT 単独群: 36.7%で有意差なしであった。

Napolitano ら²⁷⁾は頸部扁平上皮癌 Ib~IIIb 期に対して, NAC (VBP×3) +根治術群 (n=102) と根治術単独群 (n=64) の間での, randomized study を行った。術後の病理学的リスク因子があった場合には放射線療法が追加されている。その結果, 5 年生存率は Ib~IIa 期で NAC 群: 78.6%, 根治術単独群: 73.2%で有意差なし, IIb 期でも NAC 群: 68.7%, 根治術単独群: 64.3%で有意差なしであったが, 5 年無病生存率で見ると, Ib~IIa 期で NAC 群: 77.1%, 根治術単独群: 64.3%で有意差があったが, IIb 期では