

査する。そのうち、第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験を併合し、症例数および試験期間を短縮することが可能と考えられる方法論をがん臨床研究の状況へ拡張する。

C. 研究結果

1) 論文調査

因習的に実施されている臨床研究では、第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験を独立に行うために、相の移行期間、相ごとに試験費用が必要となる。しかしながら、近年の臨床研究では、試験期間を短縮し、試験費用を削減し、さらに試験が成功する可能性を高くするという試験デザインが求められている。

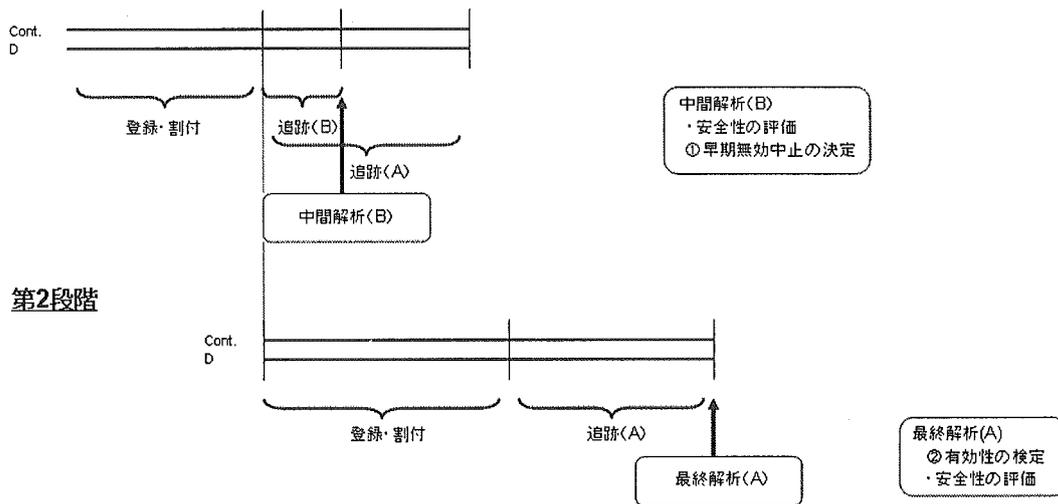
これらの要求にこたえる方法として、様々な2段階試験法が提案されている(Whitehead, SIM 1986; Thall, Simon & Ellenberg, Biometrika 1988; Bauer & Koren, Biometrics 1994; Proshan & Hunsberger, Biometrics 1995; Bauer & Kiser, SIM 1999 など)。これらの2段階試験法は以下の特徴をもつ。

1. 第1段階において、被験者は試験治療と標準治療へ無作為に割り付けられる。
2. 第1段階の中間解析の後、見込みのあると考えられた試験治療が第2段階へ選択される。そして第2段階として、選択された試験治療と治療治療に新たな患者が無作為に割り付けられる。
3. 両段階のデータを併合され、最終的な集計解析が行われる。

これらの方法は、主に第1種の過誤の確率が保持されているか理論的に示すことに主眼が置かれている。

Liu & Pledger(JASA 2005) は, Liu, Proshan & Pledger(JASA 2002)が提案した方法と特別な場合として、近年の問題点に焦点をあてた二段階試験法を提案した。以下に二群比較の場合の方法論の要約を示す(図1参照)。第1段階の評価項目は第Ⅱ相の主要評価項目であり、第2段階のそれは第Ⅲ相試験の主要評価項目(以下、臨床評価項目とよぶ)である。ただし、第1段階の評価項目は、臨床評価項目と十分に関連があり、それよりも早期にデータを収集することが可能な早期評価項目(代替評価項目)でなければならぬ。第1段階では、無作為に各群 n_1 人ずつ被験者を割り付ける。この n_1 人においては、早期・臨床の両評価項目を収集する。第1段階の登録が終了したのち、試験を中断することなく第2段階の登録を開始する。したがって、中間解析が終了するまでは、第1段階と第2段階は時間的に重なることになる。早期無効中止の決定は、第1段階終了時の中間解析で判断する。このとき用いるデータは早期評価項目のデータである。早期評価項目のデータから算出された検定統計量の p 値が、あらかじめ定めた早期無効中止とする確率より小さい場合、被験薬は無効中止と判断し、その時点で試験を早期中止する。それ以外の場合には第2段階へと進む。第2段階では、引き続き被

第1段階



A : 臨床的なエンドポイント B : エンドポイントAと十分に関連したエンドポイント

図 1 : Liu & Pledger が提案する方法の概念図

験者登録を行い、無作為に各群 n_2 人ずつ被験者を割り付ける。最終検定は、両段階の臨床評価項目のデータを併合し、これらから算出された検定統計量を用い、試験全体の帰無仮説に対して検定を行う。

因習的な試験デザインに対するこのデザインの欠点は、被験薬が無効な場合に、中間解析が終了するまでに登録された被験者に対して無効な被験薬を投与することである。利点は、被験薬が有効な場合に、第Ⅱ相から第Ⅲへの移行期間がなく、第1段階の症例も含めて臨床評価項目に対する検定を行うため総被験者数の削減および第Ⅲ相試験の期間の短縮が期待できることである。

2) 提案する拡張方法

2.1) 記号と仮定

対照薬群と被験薬群の2群を比較するがん臨床試験を念頭におき、早期評価項目を腫瘍縮小効果(2値データ)、臨床評価項目を生存期間(正値をとる歪んだ連続データ)の場合を考える。

第 i 群 ($i=0$ ならば対照薬群, $i=1$ ならば被験薬群を表す) における第 j 症例の早期評価項目を X_{ij} で表す。確率

変数 X_{ij} ($i=0,1, j=1, \dots, n_1$) は、有効ならば

1, 無効ならば 0 をとる 2 値確率変数であり、同一の母数 p_i のベルヌーイ分布に独立に従うと仮定する。一方、臨床評価項目は Y_{ij} ($i=0,1, j=1, \dots, n_2$) は、独立に同一の対数正規分布に従うと仮

定する。すなわち， $Z_{ij} = \log(Y_{ij}) \sim N(\mu_i, \sigma^2)$ に従うと仮定する。ただし，話を簡単にするために， σ^2 は既知の定数とし，全被験者で死亡が確認されると仮定する。なお， σ^2 が未知の場合であっても，被験者数が十分に大きい場合には， σ^2 の一致推定量 $\hat{\sigma}^2$ に置き換えることにより，以下の議論は正当化される。

ここで，早期評価項目と臨床評価項目との関連性を考慮に入れるために，早期評価項目 X_{ij} に対して潜在変数

\tilde{X}_{ij} を考える。潜在変数 \tilde{X}_{ij} は平均 ξ_i ，分散 τ^2 (既知)の正規分布に従うと仮定すると，早期評価項目 X_{ij} は， $\tilde{X}_{ij} \geq 0$ ならば1， $\tilde{X}_{ij} < 0$ ならば0をとると考えられ，その母数 p_i は

$$p_i = P(X_i = 1) = \int_0^{\infty} f_i(\tilde{x}) d\tilde{x}$$

となる。さらに，潜在変数 \tilde{X}_{ij} と臨床評価項目 Z_{ij} の相関係数を ρ_i とすると，これらの同時密度関数は

$$\begin{pmatrix} \tilde{X}_{ij} \\ Z_{ij} \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} \xi_i \\ \mu_i \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \tau_i^2 & \rho_i \sigma_i \tau_i \\ \rho_i \sigma_i \tau_i & \sigma_i^2 \end{pmatrix} \right),$$

Z_{ij} を与えたときの \tilde{X}_{ij} の条件付確率密度関数は

$\tilde{X}_{ij} | Z_{ij} \sim N \left(\xi_i + \rho_i \frac{\tau_i^2}{\sigma_i^2} (Z_{ij} - \mu_i), \tau_i^2 (1 - \rho_i^2) \right)$ となる。標準正規分布の累積分布関数を $\Phi(\cdot)$ で表すと，母数 p_i は，

$$P(X_i = 1 | Z) = \Phi \left(\frac{\xi_i + \frac{\rho_i (Z - \mu_i)}{\tau_i \sqrt{1 - \rho_i^2}}}{\tau_i \sqrt{1 - \rho_i^2}} \right)$$

$$P(X_i = 1) = \int \Phi \left(\frac{\xi_i + \frac{\rho_i (Z - \mu_i)}{\tau_i \sqrt{1 - \rho_i^2}}}{\tau_i \sqrt{1 - \rho_i^2}} \right) f_i(Z) dZ$$

と表すこともできる。

2.2) 検定統計量

本デザインの主要評価項目は，臨床評価項目が治療群間で違いがあるかどうかである。すなわち，検定問題

$$H_0: \mu_0 = \mu_1 \text{ vs. } H_A: \mu_0 < \mu_1$$

を，有意水準 α ，検出力 $1 - \beta$ で検定することである。検定統計量 T は，

$$T = \frac{\sqrt{n}(\bar{Z}_1 - \bar{Z}_0)}{\sqrt{2\sigma^2}}$$

ただし， $\bar{Z}_i (i = 0, 1)$ は各群の算術平均値であり， $n = n_1 + n_2$ である。

早期評価項目の検定統計量 \tilde{T} は，

$$\tilde{T} = \frac{\sqrt{n_1} \left(\sum_{j=1}^{n_1} X_{1j} / n_1 - \sum_{j=1}^{n_1} X_{0j} / n_1 \right)}{\sqrt{2\tilde{p}(1 - \tilde{p})}}$$

である。ただし，

$$\tilde{p} = \left(\sum_{j=1}^{n_1} X_{0j} + \sum_{j=1}^{n_1} X_{1j} \right) / 2n_1$$

である。

2.3) 第1段階の症例数 n_1 および早期無効中止の判断基準の選択

帰無仮説 H_0 が真の時に試験を早期に中止する確率を $(1 - \alpha_1^*)$ とし，

$\tilde{T} < z_{\alpha_1^*}$ となった場合に試験を早期に中止することとする。また、対立仮説 H_1 が真の時に試験を早期に中止する確率を β_1^* とすると、第 1 段階の症例数 n_1 は、

$$P_{H_1} \{ \tilde{T} \geq z_{\alpha_1^*} \} = 1 - \beta_1^*$$

を満たすよう算出することができる。この計算に必要な α_1^* および β_1^* の選択方法については、2-5 節で示される。

2-4) 第 2 段階の症例数 n_2 の算出

第 2 段階の症例数 n_2 は、試験全体の検出力が、 $P_{H_1} \{ T \geq z_{\alpha}, \tilde{T} \geq z_{\alpha_1^*} \} = 1 - \beta$ となるように数値計算によって算出する。そのため、早期評価項目の検定統計量 \tilde{T} と臨床評価項目の検定統計量 T の同時分布を考える必要がある。症例数が十分に大きいとき、検定統計量 \tilde{T} と T は、2 次元正規分布

$$\begin{pmatrix} \tilde{T} \\ T \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} E(\tilde{T}) \\ E(T) \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 1 & \text{cov}[\tilde{T}, T] \\ \text{cov}[\tilde{T}, T] & 1 \end{pmatrix} \right)$$

に従う。ただし、

$$E(\tilde{T}) = \frac{\sqrt{n_1}(p_1 - p_0)}{\sqrt{p_1(1-p_1) + p_0(1-p_0)}},$$

$$E(T) = \frac{\sqrt{n}(\mu_1 - \mu_0)}{\sqrt{2\sigma^2}},$$

$$\text{Cov}(\tilde{T}, T) = \sqrt{\frac{n_1(A_0 + A_1)^2}{2n\sigma^2 \{p_1(1-p_1) + p_0(1-p_0)\}} \times \{A + B\}}$$

$$A_i = \int_{-\infty}^{\infty} (Z - \mu_i) \left\{ \Phi \left(\xi_i + \frac{\rho_i(Z - \mu_i)}{\tau_i \sqrt{1 - \rho_i^2}} \right) - p_i \right\} f_i(Z) dZ$$

である。

以上より、 \tilde{T} と T の同時分布が求まり、この同時分布を用いて、

$$P_{H_1} \{ T \geq z_{\alpha}, \tilde{T} \geq z_{\alpha_1^*} \} = \int_{z_{\alpha_1^*}}^{\infty} \int_{z_{\alpha}}^{\infty} f(T, \tilde{T}) dT d\tilde{T} = 1 - \beta$$

を満たす n を数値計算により求める。また、第 2 段階の症例数 n_2 は、 $n_2 = n - n_1$ により算出する。

2-5) 最適な α_1^* と β_1^* の選択

臨床試験をポートフォリオの観点からみると、症例数を最小限に抑えることは臨床試験の費用を抑えることにつながる。そこで、症例数を算出する際に必要となる α_1^* と β_1^* を、試験をとおしての期待総症例数が $\alpha \leq \alpha_1^* < 1$ および $0 < \beta_1^* < \beta$ の範囲で最小となるように選択する。期待総症例数は、臨床評価項目における対立仮説 H_1 が正しい確率を π 、帰無仮説 H_0 が正しい確率を $(1 - \pi)$ としたときに、

$$E_{(\pi)}(N) = n_1 + \pi E_{H_1}(\tilde{N}_2) + (1 - \pi) E_{H_0}(\tilde{N}_2)$$

より算出される。ただし、

$$E_{H_1}(\tilde{N}_2) = n_{20} \times \beta_1^* + n_2 \times (1 - \beta_1^*),$$

$$E_{H_0}(\tilde{N}_2) = n_{20} \times (1 - \alpha_1^*) + n_2 \times \alpha_1^*,$$

そして n_{20} は第 1 段階の登録が終了してから第 1 段階の中間解析の結果が出るまでの間に第 2 段階に割り付けられる症例数を表す。

D. 考察

本論ではがん領域の臨床研究を念頭に入れ, Liu & Pledger(2005 JASA)によって提案された二段階試験デザインを, 早期評価項目が二項分布に従い, 臨床評価項目が対数正規分布に従う場合へ拡張した. 実際には, 二項確率変数と対数正規確率変数との関連を表すために, 二項確率変数に対して正規分布に従う潜在変数を導入し, 第1段階および第2段階の症例数, および早期中止規準の算出方法を導出した.

今後, 被験薬が対照薬に比べて優れているときに, 提案するデザインが因習的なデザインに比べて症例数を削減し, 試験期間を短縮することをモンテカルロ・シミュレーションにより明らかにする予定である. 一方, 被験薬と対照薬に違いがない場合には, 第1段階での中間解析中に第2段階の症例を集積することにより, 因習的な試験デザインに比べて提案するデザインでの症例数の増加の程度をシミュレーションをとおして検討していかなければならないと考える. さらに, 症例数と試験期間だけではなく, 試験実施する費用といったより経済的な指標についても検討する必要があるだろう.

本論では話を簡単にするために全被験者のイベントが確認されていると仮定している. また, 生存期間の検定として包括的なノンパラメトリック法である Logrank 検定を用いることが一般的であるが, 本論では正値をとる連続分布として対数正規分布を

仮定し, 検定を構成した. 今後は, 打ち切りデータが存在する場合, 生存期間として一般的に使われる指数分布を仮定した場合へ拡張し, 第II相試験と第III相試験を併合した試験デザインの有用性を明らかにしていく必要がある. 複数エンドポイントの生存時間解析などでは, 同時分布を表現する方法として Copula model が用いられている. 本論では潜在変数を用いたが, この方法を用いることも考えられるだろう. さらに, 1つの対照薬と複数の被験薬といった設定への拡張も考えていく必要があると考えられる.

E. 結論

本研究では, がん臨床研究における症例数の削減および試験期間の短縮に焦点をあて, 新たな二段階試験デザインにおける症例数算出方法および早期中止規準を算出する方法を提案した. 未だシミュレーションが終了していないが, 今後この方法の正当性を明らかにしていく必要がある. また, 考察で述べた様々な問題点を克服するとともに, さらなる拡張に取り組んでいく必要がある.

F. 研究発表

1. 論文発表

該当項目なし

2. 学会発表

- 1) 中條 愛, 竹内正弘: 「第II相試験と第III相試験を結合した試験座員の提案～エンドポイントが二項分

布に従う場合への拡張〜」.
Statistical Inference of Records
and Related Statistics (京都大学
数理解析研究所), 2006, 3月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

子宮体がんにおける術後療法の有用性の検討

分担研究者 寒河江 悟 札幌鉄道病院 副院長・産婦人科

研究要旨

子宮体がんにおける術後療法は欧米のガイドラインにあるように放射線療法が依然標準である。しかし米国では進行子宮体がんにおいて放射線療法より化学療法が有効であるという報告も最近なされ、日本婦人科がん化学療法研究機構（JGOG）が1994年から行ってきた筋層浸潤が1/2を超える症例を集積して術後に放射線療法かCAP療法を比較するRCTについてこのほど解析が終了し、ASCO2005において発表した。成績は両治療法とも同等の治療成績であったが、なかでも中間的リスクのIc期以上IIIa期までの症例群では明らかに化学療法が放射線療法より良好な成績であった。

A. 研究目的

中等度リスクの子宮体がんを中心にJGOGは骨盤内放射線療法とCAP療法による化学療法の有効性に関する無作為化比較試験を行った。対象は1994年から2000年までの間に登録された、術後に筋層浸潤が1/2を超える子宮体がん425症例である。

B. 研究方法

425症例のうち、385例が解析可能で、193例が放射線療法を施行され、192例はCAP療法の化学療法が行われた。放射線療法は20回分割で40Gy以上の線量で行われ、CAP療法はcyclophosphamide 333mg/m²、

doxorubicin 40mg/m²、cisplatin (50mg/m²)を4週ごとに3コース以上行われた。

C. 研究結果

症例とその背景には両群とも有意な差異は無かった。両治療群でのPFSならびにOSに有意な差はなかった。60ヶ月でのPFSは放射線療法群84.0%、化学療法群82.1%であり、OSはそれぞれ85.9%、87.1%であった。再発の中等度リスク症例（IR）について、進行期Ic期であり、年齢70歳未満で、さらに組織分化度がG1/2の症例を低IR症例とすると、両治療法のPFSとOSにはまったく差はなか

った。一方、高 IR 症例として Ic 期で 70 歳以上または G3 症例や II 期、さらには腹腔内細胞診陽性の IIIa 期症例を定義すると、この群では明らかに CAP 療法群で PFS (83.6%と 66.2%) と OS(89.7%と 73.6%)が有意に良好であった。今回解析した子宮体がん術後療法としての放射線療法や化学療法では、副作用は極めて軽度であり十分治療に耐えられる内容であり、両群での差異もなかった。

D. 考察

より再発リスクの高い IR 症例では、プラチナを含む化学療法が術後療法として有効な可能性を示した。さらに再発危険性の低い症例では追加術後療法の必要性さえも今後検討の対象と考えられた。

E. 結論

中等度リスクの子宮体がんでは放射線療法より化学療法の方が有効である可能性が判明し、今後さらなる有効な化学療法の開発と他の治療法との比較試験が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 寒河江 悟, 杉村政樹, 江坂嘉昭 : ハイリスク症例に対する後療法には adjuvant radiotherapy か adjuvant chemotherapy か - adjuvant radiotherapy の立場から. 産婦人科の世界, 57:459-467, 2005

- 2) 寒河江 悟: 婦人科がん多施設共同研究の現状と将来像 European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Gynecologic Cancer Intergroup (GCIIG). 産科と婦人科, 72 : 1112-1119, 2005

- 3) 寒河江 悟: 各委員会報告事項 子宮体がん委員会. 第 3 回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構総会記録集 : 57-58, 2005

- 4) 寒河江 悟: 子宮がん治療の進歩と展望. 北海道産婦人科医会会報 : 115, 2005

2. 学会発表

- 1) Sagae S., Udagawa Y., Susumu N., Niwa K., Kudo R., Nozawa S. Japan Gynecologic Oncology Group: Randomized phase III trial of whole pelvic radiotherapy vs cisplatin-based chemotherapy in patients with intermediate risk endometrial carcinoma. ASCO 41st Annual Meeting, May 2005, Florida , USA
- 2) Sagae S., Udagawa Y., Susumu N., Niwa K., Kudo R., Nozawa S.: A randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined

chemo- therapy in patients with
intermediate risk endometrial
carcinoma: a JGOG study.
ECCO 13- the European Cancer
Conference, October-November,
2005, Paris, France

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

再発・進行子宮体がんに対するホルモン療法の効果についての検討

分担研究者 勝俣範之 国立がんセンター中央病院通院治療センター 医長

研究要旨

再発・進行子宮体がんに対するホルモン療法（MPA）の効果とその後の経過について後方視的に検討した。当院にて、再発・進行子宮体がんに対して、治療された16症例を対象に背景、奏効率、経過、予後について調査した。効果は評価病変のある12症例中、CR(1)、PR(4)、SD(6)、PD(1)であり、奏効率は41.7%であった。また全症例の生存期間中央値は11.5ヶ月であった。副作用は全体的に軽微であったが、1例で血栓症を発症し投与中止となった。当院における再発・進行子宮体がんに対するMPA療法の奏効率は良好な結果であった。

A. 研究目的

再発・進行子宮体がんに対する治療選択は目的が延命であるため、症例によっては有害事象の軽いホルモン療法（MPA：medroxy progesterone acetate）が選択肢のひとつとなる。しかし本邦では化学療法を主体とする施設が多く、報告例は少ない。今回、当院における再発・進行子宮体がんに対するMPA治療の効果とその後の経過につき後方視的に検討した。

B. 研究方法

当院にて再発・進行子宮体がんに対し、全身治療として初めにMPA治療を選択していた16症例を対象とし、背景、奏効率、経過、予後、安全性について後方視的に検討した。

C. 結果

背景

- ・症例：
再発（11）、再々発（3）、進行（2）
- ・年齢中央値：
64歳
- ・組織型：
類内膜腺癌（13）、漿液性腺癌（3）
- ・分化度：
Grade1（13）、Grade2（3）
- ・ホルモンレプター陽性率（+もしくは2+）：
ER（9/14、64%）、PgR（13/14、93%）
- ・腫瘍部位：
肺（9）、骨盤内（5）、リンパ節（4）

奏効率

- ・CR（1）、PR（4）、SD（6）、PD（1）、
奏効率41.7%（1+4/12）

再燃後の化学療法

- ・MPA 後再燃 8 例中、化学療法の奏効率 75% (6/8)

予後

- ・現在のところ再燃 (8) 死亡 (4) と median はでないが、median TTP が 7 ヶ月以上、median OS は 11 ヶ月以上

安全性

- ・弁膜症の既往でワーファリンを内服していた症例で MPA 内服 1 ヶ月後、下肢塞栓症のため中止した 1 例以外明らかな有害事象は認めてない。

D. 考察

1. NCCN ガイドラインでも再発・進行子宮体がん症例に対して、無症状で Low grade の症例には、化学療法の前にホルモン療法を薦めている。
2. 再発・進行子宮体がん MPA 療法の臨床試験 (GOG81) 結果では、G1+⁺_{レプター}陽性以外の症例でも効果は低いながら認められる。
3. 再発・進行子宮体がんの median OS は約 1 年でることを認識して salvage 治療を考えるべきである。

E. 結論

当院での再発・進行子宮体がんに対する MPA 療法の奏効率は約 40% であり、また再燃後の化学療法奏効率も 75% と良好な成績であった。有害事象や対象症例の検討は必要であるが、再発・進行子宮体がん症例に対する治療方針として、化学療法の前に MPA 療法を検討すべきと思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 勝俣範之, 杉山 徹: 抗がん剤併用療法に関する検討会 第 3 回子宮体がん. がん分子標的治療, 3: 82-84, 2005
- 2) 橋本浩伸, 勝俣範之: がん薬物療法におけるがん専門薬剤師と腫瘍内科医の連携について. EBM ジャーナル, 7: 266-270, 2005
- 3) Akizuki S., Katsumata N., Yamanaka Y., Andoh M., Fujiwara Y., Watanabe T.: Weekly paclitaxel in patients with CAP-resistant advanced or recurrent endometrial carcinoma: a series of four patients. Int. J. Clin. Oncol., 10: 272-275, 2005
- 4) Yonemori K., Katsumata N., Yamamoto N., Kasamatsu T., Yamada T., Tsunematsu R., Fujiwara Y.: A phase I study and pharmacologic evaluation of irinotecan and carboplatin for patients with advanced ovarian carcinoma who previously received platinum-containing chemotherapy. Cancer, 104: 1204-1212, 2005
- 5) Katsumata N., Noda K., Nozawa S., Kitagawa R., Nishimura R., Yamaguchi S., Aoki D., Susumu

N., Kuramoto H., Jobo T., Ueki K., Ueki M., Kohno I., Fujiwara K., Sohda Y., Eguchi F.: Phase II trial of docetaxel in advanced or metastatic endometrial cancer: a Japanese Cooperative Study. Br. J. Cancer, 93: 999-1004, 2005

2. 学会発表

- 1) 勝俣範之：シンポジウム：再発卵巣がんの化学療法. 日本産科婦人科学会関東連合地方部会（松本），2005，10月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamagami W., Susumu N., Banno K., Hirao T., Kataoka F., Hirasawa A., Suzuki N., Aoki D., Nozawa S.	Clinicopathologic manifestations of early-onset endometrial cancer in Japanese women with a familial predisposition to cancer	J. Obstet. Gynaecol. Res.	31(5)	444-451	2005
Katsumata N., Noda K., Nozawa S., Kitagawa R., Nishimura R., Yamaguchi S., Aoki D., Susumu N., Kuramoto H., Jobo T., Ueki K., Ueki M., Kohno I., Fujiwara K., Sohda Y., Eguchi F.	Phase II trial of docetaxel in advanced or metastatic endometrial cancer: a Japanese Cooperative Study	Br. J. Cancer	93(9)	999-1004	2005
Kanasugi M., Aoki D., Suzuki N., Susumu N., Nakata S., Horiuchi M., Udagawa Y., Nozawa S.	Sensitivity to cisplatin determined by the histoculture drug response assay and clinical response of endometrial cancer	Int. J. Gynecol. Cancer	16(1)	409-415	2006
Okamura C., Tsubono Y., Ito K., Niikura H., Takano T., Nagase S., Yoshinaga K., Terada Y., Murakami T., Sato S., Aoki D., Jobo T., Okamura K., Yaegashi N.	Lactation and Risk of Endometrial Cancer in Japan: A Case-Control Study	Tohoku J. Exp. Med.	208(2)	109-115	2006
Watari H., Todo Y., Takeda M., Ebina Y., Yamamoto R., Sakuragi N.	Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer	Gynecol. Oncol.	96(3)	651-657	2005
Sakuragi N., Watari H., Ebina Y., Yamamoto R., Steiner E., Koelbl H., Yano M., Tada M., Moriuchi T.	Functional analysis of p53 gene and the prognostic impact of dominant-negative p53 mutation in endometrial cancer	Int. J. Cancer	116(4)	514-519	2005
Ueda M., Hung Y. C., Terai Y., Saito J., Nunobiki O., Noda S., Ueki M.	HER-2 codon 655 polymorphism in cervical carcinogenesis	Int. J. Gynecol. Cancer	16(1)	325-328	2006

Ueda M., Terai Y., Kanda K., Kanemura M., Takehara M., Yamaguchi H., Nishiyama K., Yasuda M., Ueki M.	Fas gene promoter -670 polymorphism in gynecological cancer	Int. J. Gynecol. Cancer,	16 (Suppl.1)	179-182	2006
寒河江 悟, 杉村政樹, 江坂嘉昭	ハイリスク症例に対する後療法には adjuvant raditherapy か adjuvant chemotherapy かー adjuvant radiotherapy の立場から	産婦人科の世界	57(6)	459-467	2005
寒河江 悟	婦人科がん多施設共同研究の現状と将来像 European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg)	産科と婦人科	72(9)	1112-1119	2005
寒河江 悟	各委員会報告事項 子宮体がん委員会	第3回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構総会記録集		57-58	2005
寒河江 悟	子宮がん治療の進歩と展望	北海道産婦人科医会会報	115	11-18	2005
勝俣範之, 杉山 徹	抗がん剤併用療法に関する検討会 第3回子宮体がん	がん分子標的治療	3(4)	82-84	2005
橋本浩伸, 勝俣範之	がん薬物療法におけるがん専門薬剤師と腫瘍内科医の連携について	EBM ジャーナル	7(1)	266-270	2005
Akizuki S., Katsumata N., Yamanaka Y., Andoh M., Fujiwara Y., Watanabe T.	Weekly paclitaxel in patients with CAP-resistant advanced or recurrent endometrial carcinoma: a series of four patients	Int. J. Clin. Oncol.	10(4)	272-275	2005
Yonemori K., Katsumata N., Yamamoto N., Kasamatsu T., Yamada T., Tsunematsu R., Fujiwara Y.	A phase I study and pharmacologic evaluation of irinotecan and carboplatin for patients with advanced ovarian carcinoma who previously received platinum-containing chemotherapy	Cancer	104(6)	1204-1212	2005

Clinicopathologic manifestations of early-onset endometrial cancer in Japanese women with a familial predisposition to cancer

Wataru Yamagami[†], Nobuyuki Susumu[†], Kouji Banno, Takeshi Hirao, Fumio Kataoka, Akira Hirasawa, Nao Suzuki, Daisuke Aoki and Shiro Nozawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Abstract

Aim: The number of patients under 40 years of age with early-onset endometrial cancer is on the rise in Japan. Preservation of fertility in younger patients is a critical issue. In order to examine the clinical and pathological characteristics of these patients, cases of early-onset endometrial cancer at a single hospital were analyzed.

Methods: Seventy-four patients were diagnosed with endometrial cancer before age 40 and included in this study after obtaining informed consent.

Results: The clinical characteristics included a significantly higher prevalence of complications such as nulligravidity and nulliparity ($P < 0.001$). Pathologically, well-differentiated endometrial carcinoma was significantly more frequent ($P = 0.011$). The 5-year survival rate was high (98.7%). In regards to the relationship between clinicopathological features and grade of differentiation, the prevalence of G2 and G3 carcinoma was not significantly lower ($P = 0.24$) in patients with obesity. Although the frequency of G2 and G3 carcinoma was significantly higher in patients with a family history of cancer ($P = 0.02$), their 5-year survival rate was not significantly lower (100%).

Conclusion: This study found that these two types of early-onset endometrial cancer are clinicopathologically different. In patients with a family history of cancer, their body mass index was lower, and the frequency of G2 and G3 carcinoma was significantly higher, but their 5-year disease-free survival rate was not significantly lower.

Key words: endometrial cancer, family history of cancer, HNPCC, obesity.

Introduction

Recently, the number of patients with endometrial cancer has increased in Japan.¹ Dietary changes to the Western lifestyle, resulting in excessive fat intake and leading to obesity, are cited as primary causes of this increase.^{2,3} Similarly, the prevalence of premenopausal endometrial cancer has also increased. As endometrial

carcinoma occurs at a high frequency in patients with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), it has been suggested that some endometrial cancers are familial, indicating a predisposition to cancer, attracting significant attention to young patients.^{1,4,5} Although different pathways are thought to underlie endometrial carcinogenesis, the detailed mechanisms of carcinogenesis remain poorly understood. The

Received: January 5 2005.

Accepted: June 13 2005.

Reprint request to: Dr Wataru Yamagami, Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine, Shinanomachi 35, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan. Email: y_gami@msc.biglobe.ne.jp

[†]These two authors contributed equally to this work.

definition of early-onset endometrial cancer is not consistent in published reports (under ages 40, 45 or 50).^{2,6-13} Most reports, however, define early-onset endometrial cancer as occurring before age 40. It has been reported that early-onset endometrial cancer is generally estrogen-dependent, is a well-differentiated endometrioid adenocarcinoma, and, if treated in early stages, has a favorable prognosis.^{2,6-8,10-13} Some reports reveal that about half of the patients have never been pregnant, due to infertility from complications of polycystic ovarian syndrome (PCOS) or ovulation disorder.^{6,14}

At present, surgical hysterectomy is the primary treatment for endometrial cancer. As the number of patients with endometrial cancer has been traditionally low in Japan and endometrial cancer occurs most frequently after menopause, total hysterectomy is relatively acceptable for those patients. At the present time, however, due to the increase in early-onset endometrial cancer and the etiologic characteristics frequently leading to complications of infertility, the preservation of fertility has to be taken into serious consideration in an increasing number of cases. Therefore, therapeutic methods, such as hormone (progesterone) therapy, that enable preservation of the uterus have been examined. As the efficacy of hormone therapy is not high, 62% of the patients who choose this therapy at our hospital have recurrence.¹⁵ Fertility preservation alone is not a sufficient reason for choosing this method of treatment, therefore necessitating the development of new treatment methods.^{6,16,17}

To examine whether early-onset endometrial cancer, which we define as having an onset before 40 years of age, can be further divided clinicopathologically, we analyzed the clinical and pathological manifestations in 74 cases of early-onset endometrial cancer.

Methods

Of 780 endometrial cancer patients who were treated at Keio University Hospital from 1975 to 2001, 74 patients (age 25–39 years, 34.1 ± 3.6 years) were diagnosed before age 40 with early-onset endometrial cancer and were examined after obtaining informed consent.

The diagnosis of endometrial cancer was made by pathological identification of malignant tissue in the endometrium. The surgical stage, histological type and tumor differentiation were classified according to the criteria of the 1988 International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). For some cases in which surgery was not performed, clinical staging was also performed by transvaginal ultrasound, magnetic reso-

nance imaging (MRI) and computed tomography (CT). Clinical characteristics were determined on initial physical examination and history at the time of hospitalization. Obesity was defined as a body mass index (BMI; weight/height²) of greater than 25, which is the criterion of the Japanese Society for the Study of Obesity, at the time of the initial physical examination. Polycystic ovary (PCO) was considered present when a large number of ovarian follicles were observed by ultrasound or pathological examination of surgical samples. The patient was considered to have a positive family history of hereditary non-polyposis colon cancer (HNPCC)-associated cancer when more than one member within second relatives had had colorectal, endometrial, small intestinal, ureteral or renal cancer, which are included in the new Amsterdam criteria for HNPCC, along with gastric or breast cancer, which are reported to be associated with HNPCC.^{18,19} Breast cancer occurs in some women with a germline mutation of the *hMSH6* gene, one of the genes responsible for HNPCC.²⁰

Statistical significance was determined by the chi-squared test. The 5-year survival rate was calculated by the Kaplan–Meier method and significance was determined by the generalized Wilcoxon method.

Results

The total number of endometrial cancer patients appeared to increase at our hospital over the years, as did early-onset endometrial cancer (data not shown). The age distribution of endometrial cancer patients is shown in Figure 1. The mean age of onset for

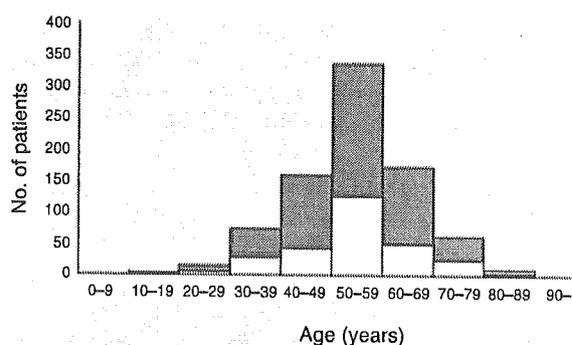


Figure 1 Age at onset of endometrial cancer. The mean age of onset of endometrial cancer was 54 years for both groups with and without a family history of hereditary non-polyposis colorectal cancer-associated cancer.

endometrial cancer was 54.2 ± 10.6 years (range 25–87 years), and was similar for patients with a familial predisposition to cancer (mean 53.8 ± 10.2 years, range 25–80 years). Of these cases, 74 patients were under the age of 40 (22 patients with a familial predisposition to cancer), accounting for 9.5% of the total (9.8% of the patients with a familial predisposition to cancer).

Clinicopathological manifestations of endometrial cancer were compared between patients over age 40 and patients under age 40.

In early-onset endometrial cancer (Figs 2 and 3), the percentage of FIGO stage I cancers was higher (73%). More cases (66%) had a grade 1 (G1) differentiation and fewer cases (3%) had grade 3 (G3) of poor differentiation. Hysterectomy was chosen as a common

treatment in many cases of endometrial cancer. However, there was a large number of younger cases, 23%, in which methoxyprogesterone acetate (MPA) treatment was selected to preserve fertility (Fig. 4). The 5-year survival rate in early-onset endometrial cancer was better than in the group of patients 40 years or older (Fig. 5), but the survival rate in FIGO stage I was not significantly different between the two groups (Fig. 6). Most of early-onset endometrial cancer was early cancer, Stage I, therefore the prognosis was good.

Clinical manifestations of early-onset endometrial cancer are shown in Table 1. The prevalence of nulligravidity and nulliparity was significantly higher ($P < 0.001$) in younger patients compared to patients over age 40. The younger patients had a significantly

Table 1 Clinical manifestations of early-onset endometrial cancer in patients aged <40 years and those aged ≥ 40 years

Clinical items	<40 years (%)	≥ 40 years (%)	P-value
Nulligravidity	71.2 (52/73)	19.2 (131/681)	<0.001*
Nulliparity	83.6 (61/73)	25.6 (172/681)	<0.001*
Spontaneous abortion	6.9 (5/72)	16.8 (114/679)	0.030**
Induced abortion	12.3 (9/73)	28.8 (196/681)	0.003**
Family history of cancer	30.1 (22/73)	29.8 (202/678)	0.951
Double cancer	13.0 (7/54)	15.2 (71/468)	0.667
Obesity	30.0 (21/70)	27.0 (172/638)	0.588

* $P < 0.01$, ** $P < 0.05$.

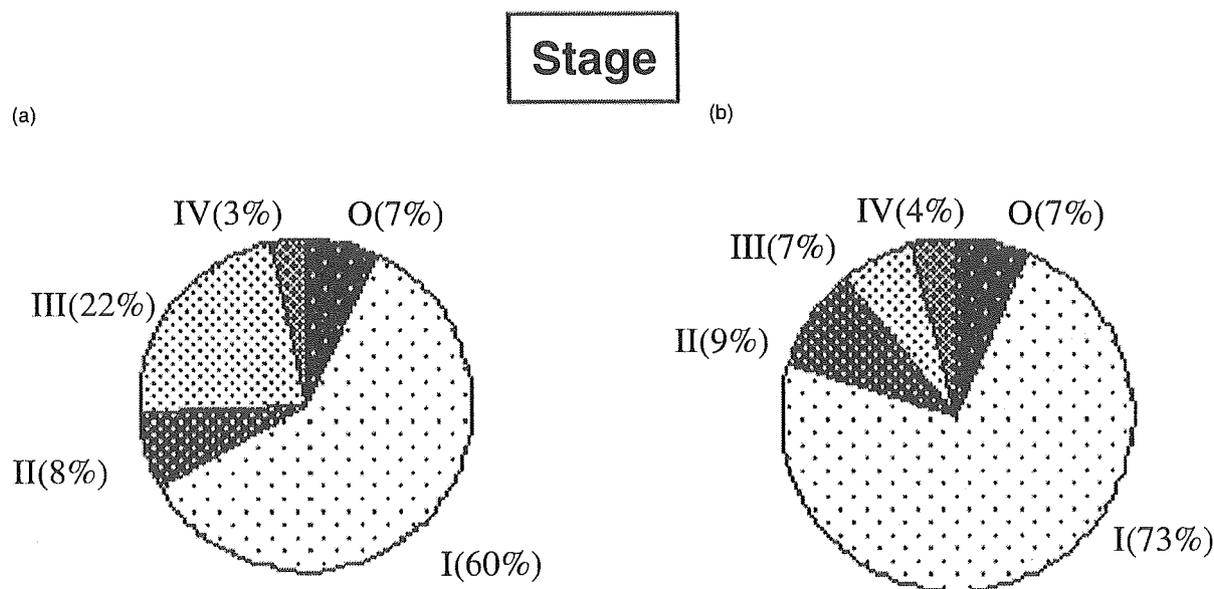


Figure 2 Clinicopathologic characteristics of early-onset endometrial cancer. Clinical stages are shown. (a) Patients ≥ 40 years old; (b) patients <40 years. There are more early stage tumors of FIGO stage I in early-onset endometrial cancer patients under 40 years.

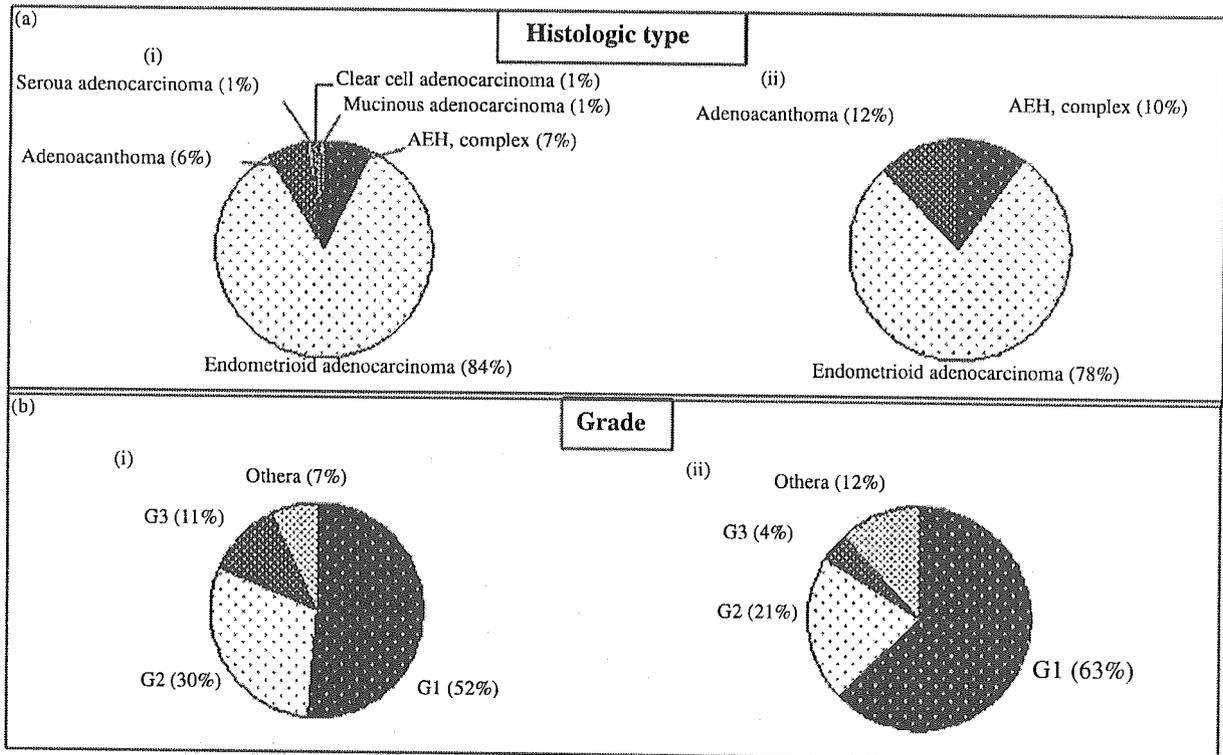


Figure 3 Clinicopathologic characteristics of early-onset endometrial cancer. (a) Histologic type and (b) differentiation grade. (i) Patients aged ≥ 40 years; (ii) patients aged < 40 years. There are more endometrioid adenocarcinomas and well-differentiated tumors in early-onset endometrial cancer patients aged < 40 years.

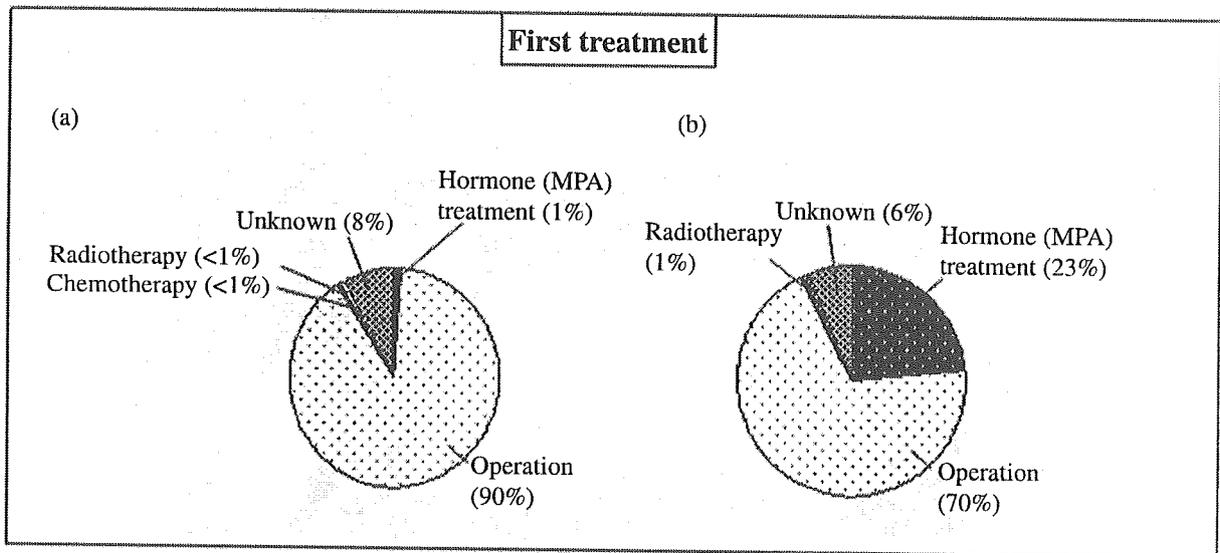


Figure 4 First treatment choice for early-onset endometrial cancer. The first treatment carried out for endometrial cancer in patients (a) ≥ 40 years and (b) < 40 years. Hormone (progesterone) treatment was chosen more frequently for early-onset cancer.

lower prevalence of miscarriage or abortion ($P < 0.05$). Table 2 shows the pathological characteristics of early-onset endometrial cancer. In younger patients, there was a significantly lower prevalence of FIGO stage III and IV ($P = 0.015$), a significantly higher prevalence of well-differentiated endometrial carcinoma ($P = 0.011$), and a significantly lower prevalence of myometrial invasion, vessel permeation and lymph node metastasis ($P < 0.05$). There was no significant difference in adnexal metastasis or cervical invasion ($P = 0.94$ and 0.22).

The relationship of prognostic factors to the FIGO surgical stage and grade of differentiation was analyzed to examine prognostic factors in early-onset endometrial cancer. Although there were no significant relationships among obesity, PCO and surgical stage, grade of differentiation, the prevalence of poorly differentiated carcinoma appeared to be significantly higher ($P = 0.02$) in patients with a familial predisposition to cancer (Table 3). In addition, we analyzed the relationship between the patients with a familial predisposition to cancer and BMI. The prevalence of

poorly differentiated carcinoma tended to be higher in patients with a familial predisposition to cancer associated with low BMI ($P = 0.05$) (Table 4).

However, in terms of prognostic factors, we found that the 5-year survival rate was favorable whether or not the patients had a family history of HNPCC-associated cancer (100% vs. 98%) although G2 and G3 carcinomas were more frequent in the patients with a family history of HNPCC-associated cancer. The 5-year survival rate was 100% in G2 and G3 carcinomas with a family history of HNPCC-associated cancer.

Discussion

Endometrial carcinoma has been classified into two types. One is an estrogen-dependent type that becomes cancerous following continuous proliferation of the endometrium induced by chronic exposure to estrogen. The other is an estrogen-independent type that develops into atrophic endometrium. It is known that the estrogen-dependent type occurs in relatively younger patients and is well-differentiated with a

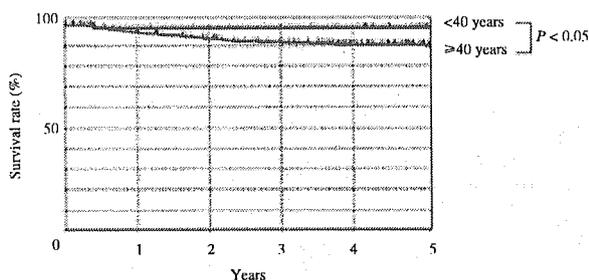


Figure 5 Five-year survival rate for early-onset endometrial cancer. The 5-year survival rate in early-onset endometrial cancer was better for patients aged <40 years than those aged ≥ 40 years (Kaplan–Meier analysis).

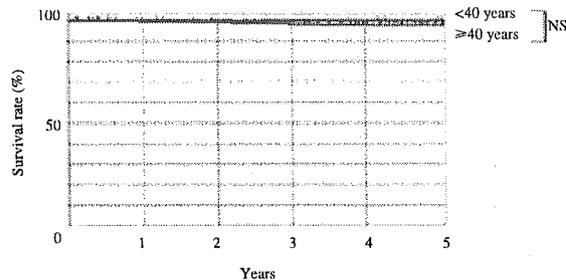


Figure 6 Five-year survival rate for early-onset endometrial cancer in early stage tumors of FIGO stage I. The survival rate in FIGO stage I was not significantly different between patients aged <40 years and those aged ≥ 40 years (Kaplan–Meier analysis). NS, not significant.

Table 2 Pathologic manifestations of early-onset endometrial cancer in patients aged <40 years and those aged ≥ 40 years

Pathologic items	<40 years (%)	≥ 40 years (%)	P-value
Stage III–IV	11.0 (8/73)	23.4 (165/705)	0.015*
Differentiation (G2, G3)	25.7 (19/74)	40.9 (282/690)	0.011*
Muscle invasion $>1/2$	4.5 (3/66)	28.2 (195/691)	$<0.001^{**}$
Vessel permeation	3.2 (2/63)	29.0 (196/675)	$<0.001^{**}$
Lymph node metastasis	1.5 (1/66)	8.7 (61/704)	0.041*
Adnexal metastasis	10.3 (7/68)	10.0 (70/700)	0.938
Cervical invasion	10.6 (7/66)	16.3 (115/704)	0.223
Positive cytodiagnosis	45.1 (32/71)	58.8 (399/678)	0.025*

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Table 3 Relationship between the FIGO clinical stage and the cancer differentiation grade in early-onset endometrial cancer in patients with a familial predisposition to cancer

Clinical items	n	Stage III and IV		Grade 2 and 3	
		% (n)	P value	% (n)	P-value
Obesity					
Positive	21	9.5 (2)	0.61	14.3 (3)	0.24
Negative	49	6.1 (3)		26.5 (13)	
Polycystic ovary					
Positive	36	11.1 (4)	0.21	16.7 (6)	0.26
Negative	32	3.1 (1)		28.1 (9)	
Family history of cancer					
Positive	22	13.6 (3)	0.58	40.9 (9)	0.02*
Negative	51	9.8 (5)		15.7 (8)	

*P < 0.05.

Table 4 Body mass index of poorly differentiated tumors in early-onset endometrial cancer in patients with a familial predisposition to cancer

BMI	n	Grade 2 and 3 (%)		P value
		Positive predisposition	Negative predisposition	
<20	19	62.5 (5/8)	18.2 (2/11)	0.048*
>20	54	28.5 (4/14)	15.0 (6/40)	0.261
>25	21	20.0 (1/5)	12.5 (2/16)	0.676
Total	73	40.9 (9/22)	15.7 (8/51)	0.019*

*P < 0.05.

favorable prognosis, and that the estrogen-independent type occurs in older patients.^{6,21,22} Recently, endometrial cancer with a genetic background has been reported in cases of HNPCC, and an abnormality of a DNA mismatch repair gene is considered to be a causative factor.^{1,23-25} In addition to colorectal cancer, the following are frequently observed within the family of an HNPCC patient: endometrial cancer, ureteral cancer, renal cancer, small intestinal cancer and breast cancer.^{6,26}

In the present study, we examined the clinicopathological characteristics of 74 patients with early-onset endometrial cancer. We found that well-differentiated, FIGO stage I carcinoma with a favorable prognosis was more frequently observed in early-onset endometrial cancer compared to that in patients over age 40. These results suggest that most early-onset carcinomas in younger patients are estrogen-dependent. As complications of nulligravidity and nulliparity are often observed clinically in patients with early-onset endometrial cancer, abnormal female hormones appear to be associated with its carcinogenesis. Although hysterectomy was the initial treatment of choice, fertility preservation is a primary concern in

many younger patients, and there are many cases in which progesterone therapy is performed in consideration of the early stage of the disease.

Pathological analysis of early-onset endometrial cancers shows that the frequency of myometrial invasion, vessel permeation and lymph node metastasis is low. However, there is no significant difference in cancer progression such as cervical invasion and ovarian metastasis compared to cases over the age of 40. Based on the results of this study, careful consideration toward preservation of the ovaries in surgery for early-onset endometrial cancer is essential, and ovarian biopsy, by unilateral oophorectomy or contralateral wedge resection, may be desirable.

Pathological characteristics were compared in separate groups based on the clinical background of early-onset endometrial cancer: one group with obesity and one with a familial predisposition to cancer. Well-differentiated carcinoma tended to be more frequent in the group with obesity. There are reports showing an association of obesity or PCO with endometrial carcinogenesis in a chronic estrogen-stimulated condition.²⁷⁻²⁹ In obesity, the aromatase activity in fat tissue converts ovarian- and adrenal gland-derived androgen to estrone, generating a chronic estrogen-stimulated condition. In PCO, estrogen is secreted continuously, without progesterone secretion, due to anovulation. In both cases therefore it has been suggested that carcinogenesis originates from endometrial hyperplasia following hypertrophy of the endometrium, and well-differentiated carcinoma is frequently observed. These are known to be the common mechanisms of carcinogenesis for early-onset endometrial cancer.

In contrast, it has been suggested that early-onset endometrial cancer in patients with a familial predisposition to cancer may be caused by a different