

than in the specialist hospitals. The General Rules for Clinical and Pathological Management of Uterine Corpus Cancer by JSGO (1995) [9] originally adopted parametrial spread as a factor for determination of surgical stage IIIc. However, the present survey shows that recent Japanese gynecologic oncologists, especially members belonging to the specialist hospitals (including cancer and specialist medical centers) think that TAH is a more suitable hysterectomy procedure for endometrial cancer. Regarding the survival benefit of RH, Sartoli et al. [10] studied the treatment outcome of 203 stage II endometrial cancers and reported that the survival of patients treated with RH was significantly higher than that of patients treated with TAH. However, Ayhan et al. [11] studied 48 patients with stage II endometrial cancer and reported that the initial surgical staging procedure consisting of RH achieved excellent survival, although there was no significant difference in survival between patients treated with RH only and those treated with TAH plus adjuvant radiation therapy. Therefore, it is still not known whether RH can improve the survival of patients with endometrial cancer. Moreover, 30.2% of institutions performed Class II hysterectomies despite there being no reliable clinical evidence as to whether Class II hysterectomy is suitable for endometrial cancer. Furthermore, the present survey revealed that even though no comparative study has been performed to determine whether systematic PAN dissection can improve survival of patients with endometrial cancer, 47.7% of institutions determined the need for PAN dissection/biopsy by intraoperative palpation. However, Eltabbakh [12] studied 178 consecutive women undergoing a lymphadenectomy and concluded that although systemic intraoperative clinical evaluation of lymph nodes by a trained surgeon has a high overall accuracy and correlates well with the final histopathologic diagnosis, it also has a high false-negative rate and cannot be considered a substitute for histopathologic examination. Therefore, the outcome of a discussion of not only whether PAN dissection or biopsy is required but also whether determination of a PAN is warranted should be decided based on a detailed analysis of the individual clinical condition of patients with endometrial cancer. Although the results of the present survey were limited in order to clarify how treatment procedures were dependent on the individual clinical condition of patients with endometrial cancer, they still suggest that surgical treatment procedures vary in each Japanese institution. Furthermore, the results of the present survey also suggest that although it may be difficult to conduct a comparative phase III clinical trial to determine the survival effects of the different surgical procedures, an accurate meta-analysis based on international

reports of survival benefit by surgical procedure is needed to establish standard surgical treatment procedures and to conduct accurate clinical trials (such as a comparison of survival in patients who have undergone a Class II hysterectomy versus RH or a PAN biopsy versus systematic PAN dissection) to improve the survival of patients with endometrial cancer. Moreover, a standard surgical manual for endometrial cancer is needed to improve the precision of clinical trials and to educate JGOG members as to the most suitable treatment procedures for endometrial cancer.

References

- [1] National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. <http://www.nccn.org/>.
- [2] Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999;85(7):1547–54.
- [3] Otsuka I, Kubota T, Aso T. Lymphadenectomy and adjuvant therapy in endometrial carcinoma: role of adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2002;87:377–80.
- [4] Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44(2):265–72.
- [5] Annual Report of Oncology Committee of Japan Society of Obstetrics and Gynecology. <http://www.jsog.or.jp/report/syuyou/>.
- [6] Crawford SC, Caestecker LD, Gillis CR, Hole D, Davis JA, Penney G, et al. Staging quality is related to the survival of women with endometrial cancer: a Scottish population based study. Deficient surgical staging and omission of adjuvant radiotherapy is associated with poorer survival of women diagnosed with endometrial cancer in Scotland during 1996 and 1997. *Br J Cancer* 2002;86:1837–42.
- [7] Maggino T, Romagnolo C, Landoni F, Sartori E, Zola P, Gadducci A. An analysis of approach to the management of endometrial cancer in North America: A CTF Study. *Gynecol Oncol* 1998;68:274–9.
- [8] Amadoni A, Bucchi L, Gori G, Falcini F, Saragoni L, Amadoni D. Frequency and determinants of lymphadenectomy in endometrial carcinoma: a population-based study from Northern Italy. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9):723–8.
- [9] Japan Society of Gynecology and Obstetrics, Japan Society of Pathology, Japan Radiological Society. The General Rules for Clinical and Pathological Management of Uterine Corpus Cancer. Kanehara Syuppan 1996.
- [10] Sartoli E, Gadducci A, Landoni F, et al. Clinical behavior of 203 stage II endometrial cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11(6):430–7.
- [11] Ayhan A, Taskiran C, Celic C, Yuce K. The long-term survival of women with surgical stage II endometrioid type endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93(1):9–13.
- [12] Eltabbakh GH. Intraoperative clinical evaluation of lymph nodes in women with gynecologic cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(6):1177–81.

国際連携事業報告

GCIG 委員会

GCIG委員会

委員 紀川 純三 委員長 寒河江 悟

寒河江委員長が海外出張のため、代理でお話しさせていただきます。

Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG)は、世界の婦人科腫瘍の研究グループのインターグループです。ドイツのAGOとか、アメリカのGOG、われわれのJGOGもこのグループに入って活動を行っているということです(図1)。

ちょうど2003年からJGOGがこのGCIGに参加しました。初めは、GOG Japanの委員会がGCIG委員会を担当していたのですが、やはり組織改組になり、GCIG国内委員として、寒河江先生を委員長としてこのメンバーで実際の活動を行っております(表1)。GCIG委員会の構成につきましては、お手元の資料を参照していただければと思います。

2005年のGCIG活動は、まず電話会議が行われ、

表1

- GCIG国内委員
 - 寒河江 悟 (札幌鉄道病院) 委員長
 - 青谷恵利子 (北里研究所)
 - 紀川 純三 (鳥取大学)
 - 高橋 史朗 (北里研究所)
 - 波多江正紀 (鹿児島市立病院)
 - 藤原 恵一 (川崎医科大学)
- GCIG委員会細則
 - 理事会 運営委員会 承認済み

表2 GCIG 2005

1. Teleconferences
 - Executive Board (Jan 18)
 - Endometrial Cancer Working group (Feb 17, Apr 14)
2. GCIG Annual Spring Meeting
 - Pre ASCO May 12&13, 2005 Orlando, Florida
3. GCIG Annual Fall Meeting
 - After ECCO13 Nov 3&4, Paris

その後、ASCOの前にオーランドでGCIGの年次総会、これは春と秋にミーティングがあるのですが、春の総会がありました。現在パリで、ちょうど11月3、4日にJGOG総会とダブるのですが、ECCOのあとに秋の総会を行っております。寒河江委員長が、現在その会議に出席されておりますので、代わりに私がお話をさせていただいております(表2)。

電話会議の内容としては、イタリア、インド、オーストリア、中国と韓国のグループが、GCIGの新会員としてノミネートされており、さらに、

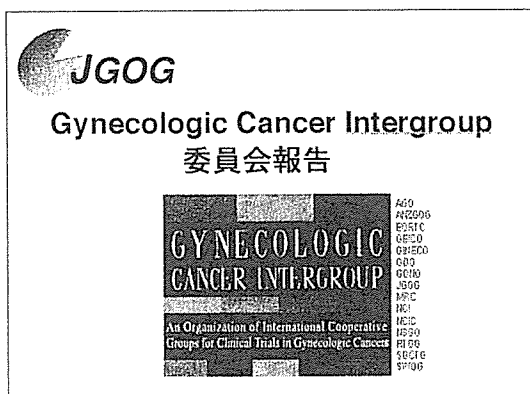


図1

表3 Teleconferences

1) Executive Board meeting
 Membership: Italian, Chinese, Austrian, Korean groups nominate
 Finances: \$42,847 Cdn.
 Statutes : honorary membership
 provisional memb. Criteria
 Chair-elect nominations
 Website Report: 134,000 visitors in 2004
 Working groups: endometrial, Radiotherapy
 HNPC protocol(GOG)
 Sentinel nodes/vulvar cancer by Levenback
 Ovarian consensus workshop update

2) Endometrial cancer working group
 Taxol/Carbo vs Taxol/Carbo/CCI-779
 For advanced or recurrent endometrial cancer

表4 GCIG Annual Spring Meeting 2005 Orlando, Florida

May 12

- 11 Working groups
- Executive Board
- Social evening

May 13

- General Assembly

表5 11 Working groups

Harmonization	Aotani, Sugiyama, Fujiwara
Cervix Cancer	Hatae
Translational Research	Kigawa
Rare tumours	Fujiwara, Hatae
Symptom Benefit	Sugiyama
Classifications	
Screening	HNPC
Sentinel Nodes	vulvar cancer
Endometrial Cancer	Sagae, Sugiyama
TJ vs TJ+target	
Response/Progression	Sagae, Sugiyama
1st line response criteria	
Early Ovary	Sagae
Proteomic evaluation	

GCIGが4万2,000ドルほどの予算で行われているということぐらいです。

この会議の後、2005年5月にオーランドで年次総会の春季総会が行われました(表4)。その会議では、前日に11種類のワーキンググループの会議、理事会、さらに懇親会です(表5)。翌日

表6 Executive Board

- Membership : NCI-US (and GOG, RTOG) request reject by vote
- Statutes : membership
Austria OK, Italy and India OK,
but Korea and Chinese were NO.
- Website : concept form, webtrends, Q & A, bibliography(include JGOG)/Trials format
- Working groups :
Endometrial cancer consensus conference 2006
- OVCC update BMS germany X Annal Oncol? IJGC? Gyn Oncol?

表7 General Assembly

- Executive board report
- Chair-elect nominations MRC or NCIC NCICanada winner
- FIGO staging review up to July
- Ovarian cancer
1st line, recur, Clear cell, small cell etc
intraperitoneal therapy clinical announce
by NCI-US in July
- Endometrial cancer Taxol/Carbo ± Target
- Cervix Cancer CCR ± C225(Cetuximab)
- Vulvar Cancer sentinel nodes
- Other Gyne disease sites vagina GTD
- Working group reports

表8 GCIG Annual Fall Meeting
Nov 3&4, 2005 Paris, France

- Attendance ; Sagae, Takahashi, Isonishi
Schedule
Nov 3
- Executive Board
- 11 Working groups
- Social evening
- Nov 4
- General Assembly
JGOG3017CCC protocol

には全体会議が行われ、日本から参加したのは、委員長のほか、北里データセンターの青谷さん、杉山徹先生が明細胞腺がんのプロトコル関連で参加していただきましたし、藤原恵一、波多江正紀の両先生が各委員会に参加しております。

決定事項は、GCIG新会員として、オーストラリア、イタリア、インドは認可されましたが、P3臨床試験が未実施であることから、韓国と中国は、

表9 Next meeting of GCIG

■ 2006 Teleconference January
■ 2006 Spring meeting June preASCO, Atlanta
■ 2006 Fall meeting October preIGCS, Santa Monica

残念ながら今回GCIGのメンバーには入れなかったということです。さらに、GCIGの議長選挙があり、今回はイギリスとカナダとの投票になりま

して、結局カナダのグループが議長国になったということです。

現在、パリで寒河江先生と北里データセンターの高橋さん、卵巣がん委員会から磯西先生が、このGCIG秋季会議に出席されております。また来年2006年の予定ですが、1月電話会議、来年6月のASCOアトランタで春季総会が行われ、どちらもアメリカになりますが10月IGCSの後に秋季総会が予定されております(表9)。

● 原 著 ●

進行子宮体癌に対する術後 Doxorubicin/Cisplatin (AP) 併用化学療法の認容性の検討

西尾 真 勝俣 範之 田部 宏 松本 光史 米盛 勸
河野 勤 清水千佳子 安藤 正志 藤原 康弘*

[*Jpn J Cancer Chemother* 33(11): 1589-1593, November, 2006]

A Feasibility Study of Doxorubicin/Cisplatin (AP) for Postoperative Chemotherapy in Patients with Advanced Endometrial Cancer: Shin Nishio, Noriyuki Katsumata, Hiroshi Tanabe, Koji Matsumoto, Kan Yonemori, Tsutomu Kouno, Chikako Shimizu, Masashi Ando and Yasuhiro Fujiwara (*Division of Medical Oncology, National Cancer Center Hospital*)

Summary

Objective: We evaluated the feasibility of doxorubicin/cisplatin (AP) for postoperative chemotherapy in patients with advanced endometrial cancer.

Methods: Patients with newly diagnosed advanced endometrial cancer received AP (doxorubicin 60 mg/m², cisplatin 50 mg/m²) every 3 weeks. Treatment was continued until disease progression or completion of 6 courses. Toxicities were evaluated every cycle according to NCI-CTCAE Ver. 3.0.

Results: Fifteen patients were enrolled from April 2004 through December 2005. All patients successfully completed therapy. There were two patients who needed dose reduction and nine patients with prolongation of treatment interval. Patients with over Grade 3/4 toxicity were observed to have leucopenia (47%), neutropenia (67%), anemia (26%), and vomiting (13%). No grade 3/4 cardiac and renal failure were observed.

Conclusions: The doxorubicin/cisplatin (AP) regimen is tolerated and can be safely given without severe toxicity.
Key words: Endometrial cancer, Postoperative chemotherapy, Doxorubicin/cisplatin (*Received Apr. 3 2006/ Accepted May 23, 2006*)

要旨 目的: 進行子宮体癌に対する術後 doxorubicin (DXR)/cisplatin (CDDP) (AP) 療法の認容性について検討した。方法: 進行子宮体癌で初回に標準手術を施行し、年齢 20~80 歳、PS 0~2、十分な骨髄、肝、腎、心機能をもつ患者を対象とした。DXR 60 mg/m²と CDDP 50 mg/m²をそれぞれ day 1 に投与し、21 日ごとに病状の進行や重篤な有害事象がみられない限り 6 コース施行した。有害事象は NCI-CTC Ver. 3 により判定した。結果: 2004 年 4 月から 2005 年 12 月まで 15 例に施行した。投与中止症例はなかった。2 例に減量を要し 9 例に投与遅延を認めた。grade 3 以上の有害事象を白血球減少 7 例 (47%)、好中球減少 10 例 (67%)、貧血 4 例 (26%)、嘔吐 1 例 (13%) に認めたが、いずれも可逆性であった。6 コース終了後腎障害、心障害は認めなかった。結論: 進行子宮体癌に対する術後 DXR/CDDP (AP) 療法は推奨用量の DXR 60 mg/m²と CDDP 50 mg/m²で投与可能であり、有害事象も管理可能である。

はじめに

ライフスタイルの変化などに伴い、本邦における子宮体癌の子宮癌に占める割合は年々増加傾向にある¹⁾。

子宮体癌の初回治療は手術であり、進行症例をはじめ術後の病理学的な予後不良因子を有する再発高危険群には、再発制御と生存率改善を目的に術後(補助)療法が行われている²⁾。

この術後療法について、欧米では放射線療法を用いる

ことが多く、本邦では多くの施設で化学療法が行われてきた³⁾。アメリカの Gynecologic Oncology Group (GOG) は III/IV 期の optimal 切除例を対象とした術後補助療法について、全腹部外照射と AP 療法を比較した大規模ランダム化比較試験を行い、AP 療法が生存期間において優越であることを証明した (GOG 122)⁴⁾。

子宮体癌に対する化学療法としては、doxorubicin (DXR) と cisplatin (CDDP) が長い間 key drug とみなされており、その併用による AP 療法は第 III 相試験での

連絡先: 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 * 国立がんセンター中央病院・腫瘍内科
西尾 真

0385-0684/06/¥500/論文/JCLS

生存期間に関する成績⁵⁻⁷⁾も多く、毒性も許容範囲内とみなされていた。それを術後補助療法に用いた前述の GOG 122 の成果は、化学療法による術後補助療法の有用性を示し、それによるさらなる予後改善の可能性を示した。

これらの結果を踏まえて、厚生労働省「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」は、子宮体癌に対する AP 療法を審議し、CDDP 50 mg/m²と DXR 60 mg/m²の併用療法（3 週間隔）について、2005 年 2 月からの子宮体癌に対する保険の適応拡大を承認するに至った⁸⁾。しかし、このレジメンの本邦での使用経験は十分とはいえ、また安全に施行できるという保証はない。さらに、前述の GOG 122 でも放射線療法と比較した白血球減少、消化器症状増強などに伴う毒性中止の多さ（17%）、治療完遂率の低さ（63.4%）、治療関連死割合の高さ（4.1%）がみられ、有害事象増強に伴う feasibility 低下が問題とされた⁹⁾。

よって、今回われわれは AP 療法の実施可能性を検証することは重要と思われ、認容性を検討することとした。

I. 対象

2004 年 4 月から 2005 年 12 月まで当科にて診断、治療を行った症例を対象とした。以下の適格基準をすべて満たす患者を適格例とした。

- ① 組織学的に上皮性子宮体部悪性腫瘍と診断されているもの。
- ② 手術以外の前治療歴がない。
- ③ 手術進行期 IIIa 期以上。
- ④ 手術から 2 週間以上経過している。
- ⑤ 20 歳以上 80 歳以下。
- ⑥ Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) が 0~2 のいずれか。
- ⑦ 骨髄、肝、腎、心機能が保たれている。

II. 方法

プライマリー・エンドポイントは治療完遂率、治療関連死割合とし、セカンダリー・エンドポイントは有害事象発生割合とした。また、有害事象の評価には CTCAE Ver. 3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いた⁸⁾。治療中止・終了後に増悪した後の後治療は規定しなかった。

1. 治療レジメン

1) AP 療法

DXR 60 mg/m² 15 分で点滴静注 day 1, CDDP 50 mg/m² 2 時間で点滴静注 day 1 を 3 週 1 コースとし、病変増悪、重篤な有害事象がみられない限り 6 コース施行した。

支持療法は ASCO のガイドラインに沿って施行した。day 1 には急性悪心・嘔吐対策として dexamethasone 20 mg と 5-HT₃ 製剤投与、遅発性悪心・嘔吐対策として day 2, 3 には dexamethasone 12 mg を投与した。予期性悪心・嘔吐対策としてベンゾジアゼピン製剤を積極的に使用した。また CDDP による腎障害予防のために day 1 には十分な点滴による水分負荷を施行し、day 2, 3 も飲水の状態に応じて点滴による水分負荷を施行した。day 4 の状態で十分な飲水が可能であれば退院とした。全症例当科で作成したクリティカルパスに遵守した（図 1）。

1 コース退院時には感染対策として抗生剤 (ciprofloxacin hydrochloride)、解熱剤 (acetaminophen) を処方した。来院も 3 週間に一度とし、頻繁な採血による血液毒性の確認、予防的 G-CSF 製剤の投与は行わなかった。

2. 治療中止基準

以下いずれかの場合、治療を中止した。

- ① 治療開始後に病変の増悪が認められた場合。
- ② 重篤な有害事象により治療が継続できない場合。
 - ・ grade 4 の非血液毒性
 - ・ grade 2~3 の血清クレアチニンの上昇
 - ・ grade 3 の末梢神経障害
 - ・ grade 2~3 の聴力障害
 - ・ grade 2~3 の左室収縮機能不全、伝導障害
- ③ 後述の減量規定により用量レベルを下げた後にも、再び減量規定に抵触した場合。
- ④ 担当医が治療中止を必要と判断した場合。

3. コース開始基準

第 2 コース以降、コース開始 2 日以内に以下の条件をすべて満たしていることを確認し開始とした。これらの条件を満たさない場合、次コースは延期とした。

- ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^2$ 。
- ② 血小板数 $\geq 75 \times 10^3/\text{mm}^2$ 。
- ③ PS 2 以下。
- ④ 血清クレアチニンの上昇 grade 1 以下。
- ⑤ 脱毛、末梢神経障害以外の非血液毒性が grade 1 以下。
- ⑥ 末梢神経障害 grade 2 以下。

4. 減量規定

1) Doxorubicin

コース中、以下の有害事象のいずれか一つ以上が認められた場合、次コースからは DXR を 45 mg/m² に減量することとした。また、有害事象が消失・軽減しても再度用量レベルを上げることはしなかった。

- ① 血小板数 $\leq 50 \times 10^3/\text{mm}^2$ 。
- ② grade 3 の嘔吐・口内炎・下痢。

患者氏名 _____ ID _____
 在院日数: 5 日

年月日	/	/	/	/
病日	day 1	day 2	day 3	day 4
達成目標	嘔気・嘔吐が Grade 1 以下である 尿量が 1,500 ml 以上確保されている	嘔気・嘔吐が Grade 1 以下である 尿量が 1,500 ml 以上確保されている	嘔気・嘔吐が Grade 1 以下である 尿量が 1,500 ml 以上確保されている	コップ 1 杯の水を飲むことができる
薬剤	9:00 ① ソルデム 1 1,000 ml / 3時間 12:00 ② 生食 50 ml / デキサート 24 mg カイトリル 1 A 15分 12:15 ③ アドリアシン _____ mg 生食 50 ml 15分 12:30 ④ シスプラチン _____ mg 生食 500 ml 2時間 ※合わせて計 500 ml とする 14:30 ⑤ 生食 500 ml 2時間 16:30 ⑥ ラシックス 10 mg ワンショット静注 16:30 ⑦ ソルデム 1 1,000 ml / 3時間	9:00 ① 生食 50 ml / デキサート 12 mg 15分 9:15 ② ソルデム 3 A 2,000 ml / 8時間	9:00 ① 生食 50 ml / デキサート 12 mg 15分 9:15 ② ソルデム 3 A 1,500 ml / 6時間	
	悪心・嘔吐時 (①から④の順番に) ① プリンペラン 5 mg 1錠 (1日3回まで, 経口不能時②へ) ② ナウゼリン坐薬 60 mg 1個 ③ 生食 50 ml + プリンペラン 10 mg 1 A / 30分 ④ ソラナックス 0.4 mg 1錠 (1日3回まで)	便秘時 カマ, マグミット, プルゼニド, ラキソベロン内服可 GE, レンカルボン坐薬使用可 (各薬剤の投与量, タイミングは状態にて調節可) 発熱時 (38.0°C以上) ① カロナール 200 mg 2錠内服 ② カロナール内服でも解熱しなければ Dr call	不眠時 アモバン 7.5 mg 1錠 (追加 1錠まで可)	

図 1 当科のクリティカルパス (抜粋)

表 1 患者背景

年齢 (歳)	
中央値 (範囲)	57 (42~80)
Performance status	
0/1	13/2
進行期	
IIIa	10
IIIc	2
IVb	3
病理組織型	
類内膜腺癌	8
漿液性腺癌	6
低分化腺癌	1

表 2 血液毒性

Toxicity	grade				grade 3~4
	1	2	3	4	
白血球減少	0	3	7	0	47%
好中球減少	0	0	4	6	67%
血小板減少	2	0	0	0	0%
好中球減少性発熱	0	0	2*	0	13%
貧血	4	3	2	2	26%

*: 1名に G-CSF 使用

2) Cisplatin

血清クレアチニン grade 1 の時は 24 時間クレアチニン・クリアランスを施行し, 60 ml/min 以上は減量なし, 60~50 ml/min の場合は CDDP を 40 mg/m² に減量した。また, 有害事象が消失・軽減しても再度用量レベルを上げることはしなかった。

III. 結 果

2004 年 4 月から 2005 年 12 月まで 15 例を登録した。表 1 に患者背景を示す。年齢中央値は 57 歳であった。performance status (PS) は 0, 1 のみで 2 は認めなかった。進行期は IIIa 期 10 例, IIIc 期 2 例, IVb 期 3 例であった。IVb 期はいずれも横隔膜下に播種性の転移を認めた

だけで, 他の臓器に転移は認めなかった。全症例, 初回手術で腫瘍は完全切除されており, 明らかな肉眼的残存は認めなかった。病理組織では類内膜腺癌が 8 例と最も多く, 漿液性腺癌も 6 例と多く認められた。血液毒性は表 2 に示すごとくで, grade 3 以上の白血球減少症 7 例 (47%), 好中球減少症 10 例 (67%) を高率に認めた。好中球減少性発熱を 2 例 (13%) に認めたが, G-CSF 製剤を使用したのは 1 例であった。grade 3 以上の貧血を 4 例 (26%) に認め, 2 例に濃厚赤血球の輸血を要した。

非血液毒性を表 3 に示す。grade 3 以上の毒性は嘔吐の 1 例 (13%) のみであった。grade 2 の脱毛を 9 例 (60%) と高頻度に認めた。その他は支持療法にて管理可能であった。

治療は 15 例全症例に投与中止なしで完遂できた。次コース延期は 15 例中 9 例 (60%) に認めた。好中球減少症での投与延期が 7 例で grade 3 の感染による延期を 2

表 3 非血液毒性

Toxicity	grade				grade 2~4
	1	2	3	4	
食欲不振	11	2	0	0	13%
嘔気	10	3	0	0	20%
嘔吐	9	1	1	0	13%
体重減少	0	0	0	0	0%
疲労	4	0	0	0	0%
粘膜炎・口内炎	3	0	0	0	0%
脱毛	4	9	—	—	60%
血清クレアチニン上昇	6	1	0	0	6.5%

名に認めた。投与量の減量を2例に要した。1例は grade 3 の嘔吐で DXR を 45 mg/m² に減量し、1例は grade 2 の血清クレアチニンの上昇で CDDP を減量規定に従って 40 mg/m² に減量した。治療関連死は認めなかった。1例を除き入院日数は5日間以内であった。2日目以降の点滴を省略できたのが2例あり、これら症例では、2コース目以降は入院日数は3日間で管理可能であった。

IV. 考 察

進行子宮体癌に対する化学療法は、いくつかの randomized controlled trial (RCT) の結果 evidence として培われてきた。GOG で行われた RCT が代表的なものであるが、DXR 単剤 (60 mg/m²) と cyclophosphamide (CPA)/DXR (CA) 療法 (CPA 500 mg/m²+DXR 60 mg/m²) の RCT では奏効率で 24% vs 32%、無増悪期間の中央値で 3.2 か月 vs 3.9 か月、生存期間の中央値でそれぞれ 6.7 か月 vs 7.3 か月であり、奏効率では有意差は認められず、生存期間でわずかに CA 群が優れていた⁵⁾。

一方、DXR 単剤 (60 mg/m²) と AP 療法 (DXR 60 mg/m²+CDDP 50 mg/m²) の RCT では奏効率で 25% vs 42% と AP 療法が優れていたが、生存期間の中央値は 9.2 か月 vs 9.0 か月と差が認められなかったものの、毒性も許容範囲内であった⁶⁾。以上より GOG は進行・再発子宮体癌において DXR 単剤と並んで AP 療法も標準治療とし、GOG の RCT では AP 療法を標準治療群と定めるようになった。これらの結果を受けて GOG は AP 療法を進行・再発子宮体癌の標準的治療とするに至った。さらに European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) でも化学療法の既往がない 177 例の進行・再発子宮体癌に DXR 単剤 87 例 (DXR 60 mg/m²) と DXR 60 mg/m²+CDDP 50 mg/m² 90 例の無作為化比較試験を行った⁷⁾。DXR+CDDP では 43% が奏効し、DXR 単剤 (17%) に比べ有意に良好であった。生存期間中央値は DXR+CDDP が 9 か月で、

DXR 単剤の 7 か月に比して有意差には至らなかったものの良好であり、GOG 107 と同様な結果が示された。以上の結果より、欧米では AP 療法は進行・再発子宮体癌の標準的化学療法と考えられるようになった。

術後補助療法としての化学療法は再発のハイリスク例 (骨盤または傍大動脈リンパ節転移のある症例や、筋層浸潤が深い症例など) が対象となると考えられるが、これまで術後化学療法の有用性は確認されなかった。しかし、GOG 122⁹⁾ の結果より子宮体癌において初めて術後補助療法としての化学療法の有用性が示され、標準的治療として推奨されるに至ったと考えられる。

本邦においても 2005 年 2 月に承認取得された経緯となった⁹⁾。しかし、GOG 122 の問題として治療完遂率の低さ (63.4%) と治療関連死割合の多さ (4.1%) があげられる。原因として考えられるのは、GOG 122 において AP 療法が 6 コースではなく 8 コース (実際は AP 療法は 7 コースで、8 コース目は心毒性の観点から CDDP だけ投与されている) だったこと、70 歳以上の症例が 2 割も登録されていたことが考えられる。以上の観点から承認取得となったもののすぐに実地臨床での実施は難しいと考えられ、認容性試験が必須と考えられ今回の試験を行った。

今回の検討では症例数が 15 例と少ないものの、治療完遂割合は 100% であり、重篤な有害事象もなく治療関連死も認めなかった。GOG 122 に比して高い完遂割合であったのは、症例数が少ないことはもちろん考えられるが、PS がすべて 0 または 1 だったことや 55 歳以下の症例が多く登録されていたことも考えられる。喜多川らも AP 療法の治療完遂割合は、PS と関連すると指摘している¹⁰⁾。また、当科では AP 療法を 4 泊 5 日のクリティカルパスに遵守して施行しており、十分な支持療法がすべての症例で施行されたのも高い治療完遂割合に寄与したのと考えられる。さらに、消化管毒性 (悪心・嘔吐、食思不振) が許容される症例に関しては 2 日目以降の点滴の省略も可能であり、短期 (1 泊 2 日や 2 泊 3 日) での入退院が可能であった。退院後は 3 週間に 1 回の経過観察であったが、退院時に抗生剤を処方することにより、grade 3 の感染を 2 例認めるにとどまった。また、DXR の心毒性については、総投与量 450 mg/m² を超えなければ重篤な心毒性の発生頻度は低いとされている¹¹⁾。実際の AP 療法では 6 コース終了時点での総投与量は 360 mg/m² であることから、本検討でも重篤な心毒性が生じたものはなかった。AP 療法は安全に行えるレジメンと考えられる。

子宮体癌の化学療法の今後の展開として、taxane 製剤が期待されている。AP 療法に paclitaxel (TXL) を追加

した TAP 療法¹²⁾や、TC(TXL/carboplatin(CBDCA))療法¹³⁾などの有用性が期待されているが、まだ確固たる evidence が証明されているわけではない。わが国でも第 II 相試験が終了し、2005 年 5 月、8 月に TXL¹⁴⁾, docetaxel (TXT)¹⁵⁾がそれぞれ子宮体癌に適応承認されている。Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) でも、taxane 製剤を含んだ化学療法 (TXT/CDDP, TXT/CBDCA, TXL/CBDCA) の無作為化第 II 相試験が行われ、その結果の解析が待たれるところである。

しかし、現時点で進行子宮体癌に対する taxane/platinum 療法は第 II 相試験の evidence であり、標準治療である AP 療法を第 III 相試験で凌駕したデータがない今、術後補助療法として安易な認容性の観点から、taxane/platinum 療法を行うべきではない。まず、現段階では AP 療法をしっかりと施行することが肝要であろう。今後この点に関しては GOG でも RCT が進行中であり (GOG 209: TAP vs TC)、本邦においても JGOG が標準治療を AP 療法として試験治療群に taxane/platinum 製剤とした第 III 相試験を計画している。そのためにも各施設において AP 療法を安全に行えることは必須だと考える。

今回、推奨用量である DXR 60 mg/m²と CDDP 50 mg/m²は十分な支持療法の下で重篤な有害事象なく管理可能であった。単施設のデータであるが、十分に認容性は保たれており、施行可能なレジメンだと考えられた。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会子宮癌登録委員会: 全国子宮体癌調査成績. 第 4 報. 1989-1990 年度症例. 日本産科婦人科学会, 東京, 1999.
- 2) Lurain JR: Uterine cancer. In: Berek JS. Novak's Gynecology, 13 th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002, pp. 1143-1197.

- 3) 婦人科腫瘍委員会報告: 日産婦誌 56(3): 775, 2004.
- 4) Randall ME, Filiaci VL, Muss H, *et al*: Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 24(1): 36-44, 2006.
- 5) Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, *et al*: A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 12(7): 1408-1414, 1994.
- 6) Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, *et al*: Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 22(19): 3902-3908, 2004.
- 7) Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G, *et al*: Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 14(3): 441-448, 2003.
- 8) <http://www.jcog.jp/>
- 9) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/s0521-5.html>
- 10) 喜多川亮, 牛嶋公生, 藤吉啓造・他: 子宮体部腫瘍に対する doxorubicin/cisplatin 併用 (AP 療法) の feasibility study. 日産婦九州連合会誌 56(9): 49-55, 2005.
- 11) Singnal PK and Iliskovic N: Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 339: 900-905, 1998.
- 12) Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, *et al*: 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(11): 2159-2166, 2004.
- 13) Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, *et al*: Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 19(20): 4048-4053, 2001.
- 14) Hirai Y, Hasumi K, Onose R, *et al*: Phase II trial of 3-h infusion of paclitaxel in patients with adenocarcinoma of endometrium: Japanese Multicenter Study Group. *Gynecol Oncol* 94(2): 471-476, 2004.
- 15) Katsumata N, Noda K, Nozawa S, *et al*: Phase II trial of docetaxel in advanced or metastatic endometrial cancer: A Japanese Cooperative Study. *Br J Cancer* 93(9): 999-1004, 2005.