

表 2 Radiotherapy versus Chemotherapy in endometrial cancers
JGOG2033¹¹⁾, Italian Study¹²⁾ and GOG122¹³⁾

	JGOG2033* (Susumu N, 2007)	Italian Study (Maggi R, 2006)	GOG 122 (Randall ME, 2006)
Regimen RT	Pelvic	Pelvic±PA	WAI
CT	CAP	CAP	AP
Number of Patients	385	340	396
Disease Stage	I c, 61%; II, 14% III, 25%	I, 26.5%; II, 9% III, 64.5%	III, 73%; IV, 27%
5-year PFS RT	84	63	38
CT	82	63	50**
5-year OS RT	86	69	42
CT	87	66	55**

*In press **Adjusted for stage, p<0.01

発期間の短い傾向が確認され、さらに術後の放射線治療によるリンパ浮腫の増大という危険性もあると強調した。日本の婦人科がん化学療法研究機構 JGOG は子宮体癌に関するアンケート調査⁷⁾を行い、子宮の摘出方法やリンパ節郭清には国内的に種々の方法が用いられていることを報告し、子宮摘出法は単純と Piver II 型（いわゆる準広汎）が 1/3 ずつで、あとは進行期を考慮して子宮を摘出するというものであった。さらなる広汎手術を行うか否かの質問では、30%のみが行うと回答し、決して子宮を広範囲に摘出することが予後改善につながるとは考えていない。また傍大動脈リンパ節郭清については、いつも行うのが 13% しかなく、81% は腫瘍関連因子の存在で選択的に行っていたし、6% の施設では全然行っていなかった。この場合の腫瘍関連因子は傍大動脈リンパ節転移、分化度 3、筋層浸潤 1/2 以上、組織型が漿液性・明細胞、骨盤リンパ節転移などが 20% 以上の因子であった。結論としては子宮体癌の手術術式はいまだ標準化されておらず、子宮全摘術、両側付属器摘出術、骨盤リンパ節郭清、選択的傍大動脈リンパ節郭清が日本で行われている子宮体癌の今日的術式であることが判明した。子宮体癌における手術に関する三大問題点は、子宮の摘出術式すなわち単純か広汎か、リンパ節郭清か生検か、傍大動脈リンパ節の扱いである。これらの種々の術式の治療的意義を決定づける臨床試験を大々的に行うことは、子宮体癌における術式の標準化に最も寄与するであろうと結論つけられた。

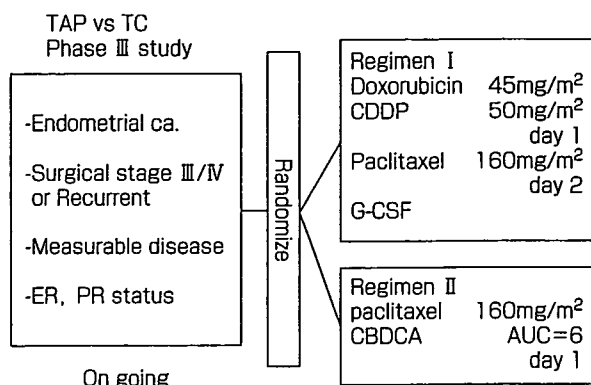
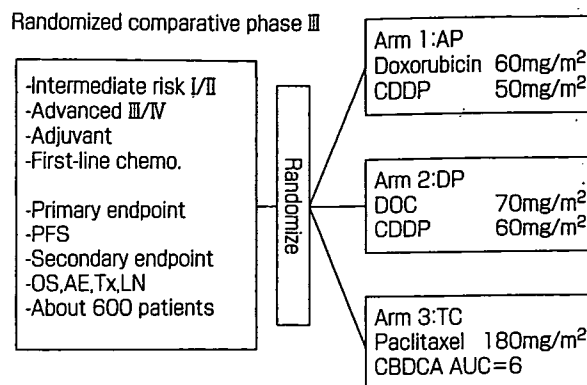
2. 術後療法

次に骨盤放射線療法、すなわち外照射と腔内照射は、これまで何十年も広く子宮体癌治療の基本であった。特に進行期不明な症例の術後療法の場合や intermediate や high リスク症例やリンパ節転移症例など、さらに摘出不能な骨盤内進展症例などには放射線療法が標準であった。Intermediate リスク症例に対する放射線療法

は三つの無作為化臨床試験が存在し、the Norwegian trial⁸⁾, PORTEC I⁹⁾, GOG99¹⁰⁾である。これらはすべて骨盤内再発の減少には寄与するが、最終生存には寄与しなかった。さらに GOG 試験ではリンパ節郭清後の骨盤照射群に合併症の明らかな増加を認めた。

術後療法としての放射線療法と化学療法を直接比較した日本の臨床試験は 2005 年に ASCO で報告されたが、I c 期から III 期までの 385 例が登録され、CAP 療法と骨盤放射線療法が比較された¹¹⁾が、これまでに放射線療法と化学療法の直接比較は三つの臨床試験（表 2）しか存在せず、JGOG2033¹¹⁾, Italian Study¹²⁾, GOG122¹³⁾である。これらを比較すると、JGOG2033 では完全手術で筋層浸潤 1/2 以上症例で I c から III c 期まで登録され、類内膜腺癌 385 例が放射線療法と CAP 化学療法の無作為化比較試験で検討された。一次評価項目は全生存期間であり、二次的には無再発期間と副作用であった。両群は年齢、閉経、合併症、術式、進行期などに有意な差はなく、I c 期 61%、II 期 14%、III a 期 13%、III c 期 12%であった。約 74% が I c から II b 期までであった。結論としては 385 例での両群の比較では無再発や全生存期間には全く差はなく、サブ解析で intermediate リスクでもさらに再発危険度の低い群 190 例では両群に予後の差はないが再発危険度の高い群（II 期から III a 期など）では放射線治療群より有意に化学療法群で予後良好であった¹¹⁾。

Italian Study の high リスク子宮体癌症例に対する放射線療法と化学療法 CAP 療法の比較であり、I c/II 期 G3 と III 期症例 345 例が登録され、化学療法は cisplatin (CDDP) 50 mg/m², doxorubicin (DXR) 45 mg/m², cyclophosphamide (CPA) 600 mg/m² を 4 週毎に 5 サイクルであり、放射線療法は外照射（45~50 Gy 週 5 日治療）であった。両群で全生存期間に差はなかったが放射線療法は骨盤内再発を遅らせ、化学療法は遠隔転移を遅らせた¹²⁾。

図 3 GOG209¹⁵⁾図 4 Ongoing Phase III JGOG2043¹⁶⁾

進行子宮体癌での放射線療法と化学療法の比較は GOG122 研究があり 2004 年に ASCO で報告され 2006 年に論文化された。全腹腔内照射と AP 化学療法の比較であり、396 例のⅢ期Ⅳ期症例が登録され、予後の比較では神経障害や心毒性がより強く出たが、明らかに放射線療法より化学療法が良好であった。この研究結果はその後の治療法に多大なインパクトを与え、標準であった放射線療法から選択肢としての「化学療法」の時代へのあけぼののようであった¹³⁾。

3. 子宮体癌における化学療法

それまでの化学療法は進行・再発子宮体癌症例の中でも肥満症例や前回放射線療法症例、高齢者などに限られていた。化学療法の既往なし症例では 20% 程度の効果が期待できた。たとえば DXR/epirubicin (EPI), paclitaxel (PTX)/docetaxel (DOC), さらに CDDP/carboplatin (CBDCA) などの併用療法である。AP 療法は長い間唯一の標準化学療法であったが、GOG が AP 対 AP+PTX (TAP) の比較試験 GOG177 を行った¹⁴⁾。既往の化学療法なしで測定可能病変がある進行・再発子宮体癌症例を対象に、AP 療法と AP+PTX (G-CSF 補助) 療法の比較を行った。結果として TAP 療法が生存率の優越性を認めたが副作用が重症であり死亡症例も認められた。そこで現在より副作用の少ない PTX/CBDCA 療法が第Ⅱ相試験で検討され 60% を越える奏効率が得られている。そこで現在 GOG では TAP 療法 vs TC 療法の比較をⅡ期からⅣ期子宮体癌症例を対象に登録を進めている (GOG209) (図 3)。本試験には JGOG 中の GOG Japan を通じて日本人女性も登録が行われており、今後の研究成果が期待されている。

これらの状況の中、JGOG は最近さらに子宮体癌における化学療法のアンケート調査を行い、国内的にも PTX/Platinum (CBDCA) が最も汎用されている化学療法であることが示されている¹⁵⁾。JGOG では数年前から Taxane 系薬剤とプラチナ系薬剤の併用の中で最も有効

な薬剤の検討も始めており、JGOG2041 では、DOC/CDDP, DOC/CBDCA, PTX/CBDCA の 3 種類の併用療法を 30 例ずつ登録し、2004 年に登録終了し現在予後解析を待っているところである。中間解析では PTX/CDDP が最も神経毒性が強かった¹⁶⁾。3 併用療法の中で副作用の出現頻度は異なり、DOC/CDDP では消化器毒性がより強く発現し、DOC/CBDCA や PTX/CBDCA では貧血や血小板減少がより高頻度であった。さらに 1 年経過での奏効率は DOC/CDDP で 51.7% であり、PTX/CBDCA は 60.0% であったが、DOC/CBDCA では 48.3% とやや低かった。

この JGOG2041 に引き続き、現在国内では臨床第Ⅲ相試験 JGOG2043 (図 4) が進行中である¹⁷⁾。Ic 期、G2/G3, Ⅱ/Ⅲ期子宮体癌の術後治療として 3 種類の併用化学療法が無作為化され、登録が進んでいる。化学療法の内容は JGOG2041 で評価された DOC/CDDP と PTX/CBDCA であり、対照治療がこれまでの基本である AP 療法の 3 治療法である。現在各群 200 例の目標に対しやや登録が遅れているがすでに計 100 例以上の登録がなされており、今後の登録を期待しつつ最終成績に注目しているところである。一次評価項目は無再発期間であり、二次評価項目は全生存期間、副作用、治療内容、リンパ節転移などである。本研究は、GOG209 と並んで、子宮体癌に対する Taxane 系薬剤とプラチナ系薬剤の併用療法のなかで何が最も効果的なのかを決定することにもなり極めて重要である。

4. ホルモン療法

ホルモン療法は過去 40 年以上にわたって進行・再発子宮体癌症例に効果があるとされてきた。単剤プロゲステロン製剤 (GOG48 や GOG81¹⁸⁾) では PR 陽性腫瘍や G1 腫瘍に 20% の奏効率があるとされた。またプロゲステロン製剤とタモキシフェンの併用療法 (GOG119 and GOG153¹⁹⁾) は 30% 内外の臨床効果があるとされた。さらに昨今では aromatase inhibitors, anastrozole や le-

trozole などの臨床効果が検討されたが極めて限定的であった。またホルモン剤のこれまでの臨床試験を総合的に判定した Meta-analysis では、プロゲステロン製剤は初回治療の補助療法としての臨床効果は有効でないと結論されている²⁰⁾。それでも子宮体癌症例に対する保存的治療法への応用も本邦では検討され、早期子宮体癌や内膜増殖症の症例に MPA を投与する第 II 相試験がこのほど発表された²¹⁾。40 歳未満の I a 期子宮体癌症例 28 例と異型内膜増殖症 17 例の合計 45 例が登録され、MPA 600 mg を低用量アスピリンとともに 26 週間連続投与された。病理学的 CR は子宮体癌症例の 55%，異型増殖症の 82% で観察され、全体で pCR 率は 67% にのぼった。これらの症例群では経過観察 3 年間で 12 例にその後妊娠が確認され、7 例で無事出産にこぎつけている。従って子宮体癌や異型増殖症に対する妊娠能温存高用量 MPA 療法の有用性はこの前方視的研究により証明された。しかし有効例においても実質的再発率の高さから嚴重な経過観察が必要であることが結論つけられた。

5. 分子標的療法

現在、生物学的治療法が種々の分子標的に対して多くの臨床試験が実施されている。子宮体癌においても同様であり、大きな流れとして二つの方向性が現存する。すなわちひとつは子宮体癌で 43% に発現している PTEN に対する治療法である。PTEN 機能の欠損が AKT を増加させ、mTOR を増加させる。原発腫瘍では mTOR が 70% で増加しており、再発腫瘍でも 50% で増加しており、この mTOR 抑制剤は治療に極めて重要である、たとえば RAD001²²⁾、CCI-779 (NCIC) などが報告されており、CCI-779 は 16 例中 5 例の PR が得られ 31% の奏効率を報告している²³⁾。もうひとつは EGFR に対する治療法である。EGFR は子宮体癌の 60~80% (とくに漿液性) に発現しており、EGFR 標的治療はこれまで多くの薬剤が開発され、たとえば Iressa (GOG 229-C)、Herceptin (GOG 181b), and Erlotinib などであり、OSI-774 (NCIC) では 7% の奏効率が報告されている。

6. ASCO2007 における NSGO/EORTC 臨床試験

以上のごとく、子宮体癌に対する化学療法にも種々の薬剤の試みが現在進行中である。そのような状況の中、本年の ASCO で子宮体癌の治療法に関して極めて重要な報告がなされた。それは NSGO/EORTC の共同研究であり、早期 high リスク子宮体癌症例の術後療法として、放射線単独療法か、それに化学療法を併用するか否かの無作為化臨床試験 (図 5) である²⁴⁾。登録の基準は、子宮全摘術と両側付属器摘出術の後に手術進行期 I 期と II 期、さらに腹腔内細胞診陽性の III a 期、骨盤リンパ節転移要請の III c 期を対象にしており、さらに漿液性、明

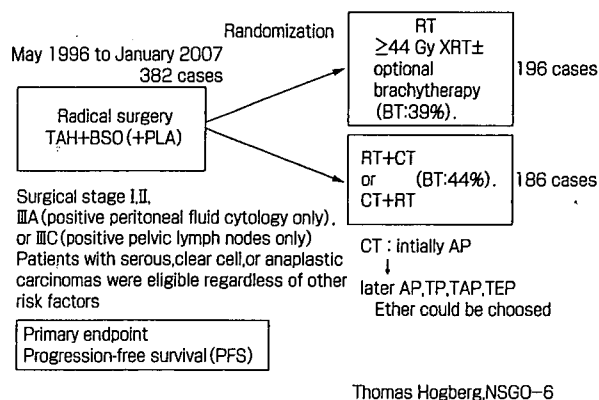


図 5 NSGO and EORTC at ASCO 2007.³¹⁾

細胞、未分化癌などは他のリスク因子の有無にかかわらず登録対象としている。症例は放射線療法群と放射線療法と化学療法の併用群に無作為に分けられ、化学療法はこれまで有効とされた AP, TP, TAP, または TEP 療法などが含まれている。一次評価項目は無再発期間であり、90% の症例が進行期 I 期に属したが、67% は類内膜腺癌 G3, 明細胞, 漿液性がんであった。これまでの試験の結果は無再発期間で両群間に明らかに差があり、放射線療法に化学療法が併用された群で有意に予後良好であった。演者らはこれらのデータより、併用群に割り振られた症例の 27% が化学療法を受けなかったり、一部しか受けなかったにもかかわらず、両治療法の併用が早期子宮体癌で微小転移を認める high リスクの症例には術後療法として両治療法の併用が放射線療法単独より有用であると結論した。NSGO/EORTC では現在今後の臨床試験としてまずは術後に化学療法を行い、その後に放射線療法を行うか否かの臨床試験を企画中である。ということは、NSGO/EORTC では早期子宮体癌の術後療法の標準は化学療法であり、高 intermediate リスク症例である微小転移を認める可能性がある症例がまさに適応であると伝えている。

最後に、2006 年英国で開催された子宮体癌に関するコンセンサス国際会議のまとめとして、

A) 今後早期子宮体癌に対する術後療法としては化学療法の重要性を十分に認識しておかなければならない。今後将来の方向性として注目される臨床試験は以下のごとくである。

1) 現在登録中の PORTEC III 臨床試験

これは骨盤放射線療法と化学療法併用放射線療法+地固め化学療法の比較である。対象は I b 期 I c 期 G3, II 期 G3, III a 期または II c 期の類内膜腺癌、さらに I b 期から III c 期までの明細胞か漿液性癌である。化学療法併用放射線療法は 7 日目と 22 日目に CDDP 50 mg/m² を併用し、地固めに PTX/CBDCA (175/AUC5) を 3 週毎

に4サイクル行うものである。800例の登録を予定している。

2) 骨盤放射線療法と化学療法+腔内照射の比較をリンパ節転移陰性の子宮体癌に行う無作為化比較試験

3) 手術進行期を決定してリンパ節転移があった症例に化学療法を追加する群と手術なしに骨盤照射と化学療法の併用を行う群の無作為化比較試験

B) さらに進行子宮体癌への治療としてⅢ期症例の術後地固め療法として、NSGO/EORTCの今回の発表の延長として全身化学療法に放射線療法の有無による無作為化比較試験も期待される。

C) そして最後に再発子宮体癌症例に対する治療としては、孤立性の骨盤内再発にはGOG238すなわち放射線療法単独かCDDP併用放射線療法の比較試験が現在進行中である。さらにⅣ期または再発子宮体癌の治療としてPTXはGOG209, TAP vs TCにおいて標準治療の一部として汎用されているし、欧州でのAPとCBDCA/Doxil (liposomal DXR)の比較試験も進行中である。さらには分子標的薬剤CC1-779に化学療法やホルモン療法を併用する臨床試験がGCIGを中心に展開されている。

以上が今後期待される臨床試験としてまとめられた。

文 献

- Kitchener HC, Trimble EL on behalf of the Endometrial Cancer Consensus Group. Endometrial Cancer State of The Science (SOTS) meeting, sponsored by NCRI, UK, NCI-US, and GCIG. November 28 and 29th, 2006 Manchester, UK.
- 日本婦人科腫瘍学会/編:子宮体癌治療ガイドライン. 2006年版, 金原出版, 東京, 2006.
- 日本産科婦人科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会/編:子宮体癌取扱い規約. 改定第2版, 金原出版, 東京, 1996.
- Mariani A, Webb M, Keeney GL, *et al*: Role of wide/radical hysterectomy and pelvic node dissection in endometrial cancer with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 83: 72-80, 2001.
- Chan JK, Urban R, Cheung MK, *et al*: Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients. *Cancer* 109: 2454-2460, 2007.
- Orton J, Blake P, *et al*: Adjuvant external beam radiotherapy (EBRT) in the treatment of endometrial cancer: Results of the randomised MRC ASTEC and NCIC CTG EN. 5 trial. *J Clin Oncol* 25: 275s (suppl; abstr 5504), 2007.
- Watanabe Y, Aoki D, Kitagawa R, *et al*: Status of surgical treatment procedures for endometrial cancer in Japan: results of a Japanese Gynecologic Oncology Group survey. *Gynecol Oncol* 105: 325-328, 2007.
- Aalders J, Abeler V, Kolstad P, *et al*: Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: Clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 56: 419-427, 1980.
- Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, *et al*: Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: Multicentre randomised trial—PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 355: 1404-1411, 2000.
- Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, *et al*: A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92: 744-751, 2004.
- Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, *et al*: Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate-risk endometrial cancer: A Japan Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* (in press)
- Maggi R, Lissoni A, Spina F, *et al*: Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: Results of a randomised trial. *Br J Cancer* 95: 266-271, 2006.
- 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: 36-44, 2006.
- 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: 2159-2166, 2004.
- 喜多川亮: オープンデイスカッション子宮体がん委員会 JGOG2044 報告. 第5回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構総会記録集: 85-87, 2007.
- 青木大輔: オープンデイスカッション子宮体がん委員会進行・再発子宮体癌に対するDP (Docetaxel+Cisplatin), DJ (Docetaxel+Carboplatin), TJ (Paclitaxel+Carboplatin)のランダム化第Ⅱ相試験. 第5回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構総会記録集: 74-76, 2007.
- 青木大輔: 子宮体がん再発高危険群に対するAP (Doxorubicin+Cisplatin)療法とDP (Docetaxel+Cisplatin)療法, TC (Paclitaxel+Carboplatin)療法による術後化学療法のランダム化第Ⅲ相試験 JGOG2043.
- Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, *et al*: Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 17: 1736-1744, 1999.
- Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, *et al*: Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: A GOG study. *Gynecol Oncol* 92: 10-14, 2004.
- Martin-Hirsch PL, Jarvis G, Kitchener H, *et al*: Progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001040, 2000.
- Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, *et al*: Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 25: 2798-2803, 2007.
- Slomovitz BM, Burke T, Lu KH, *et al*: Loss of PTEN expression associated with response to RAD001 (mTOR inhibitor) in patients with recurrent endometrial cancer: Translational evaluation from a phase II study. *Gynecol Oncol* 104: S30, (suppl, abstr 70) 2007.
- Oza Md AM, Elit L, Biagi J, *et al*: Molecular correlates associated with a phase II study of temsirolimus (CCI-779) in patients with metastatic or recurrent endometrial cancer: NCIC IND 160. *J Clin Oncol* 24: 121s, (suppl; abstr 3003) 2006.
- Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G, *et al*: A random-

ized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early stage high-

risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991) *J Clin Oncol* 25: 274s, (suppl; abstr 5503) 2007.

進行子宮体癌における術前化学療法を試み

札幌鉄道病院産婦人科 寒河江 悟、長多 正美、杉村 政樹

はじめに

子宮体癌は全体としては比較的予後良好であり、その理由は進行期Ⅰ/Ⅱ期で発見される症例が多いからである。しかし全体の2割ほどは子宮外に進展し進行した状態で発見され、これらの症例の予後は極めて不良である。手術療法を行うも病巣の摘出が不完全に終わり、その後の放射線療法、化学療法に奏効せず、不幸な転移にいたる症例も多く見受けられる。

このような症例の予後改善を目指した取り組みとして、我々は術前化学療法により子宮外病巣の縮小を図りつつ完全摘出を目指し、その後術後化学療法などを行う治療法を試みている。術前化学療法は子宮頸癌や卵巣癌で一般的な治療法であるが、子宮体癌での可能性について少数例の経験ではあるがそれらの症例を呈示し、文献的考察を加える。

〈症例1〉 62歳 女性 para1(1)

初潮12歳、閉経51歳

合併症：高血圧、身長154cm 体重46kg
現病歴：両側卵巣腫瘍を指摘され、他院より紹介。子宮内腔に充満する充実腫瘍と両側卵巣が腫大し一部充実性の腫瘍を認めた。子宮体部、卵巣、消化管などの原発部位を考慮しつつ、細胞診、組織診、腫瘍マーカー、MRIを施行した。頸部細胞診Ⅰ型、内膜細胞診Ⅴ型腺癌、CA125 246・5U/ml、CA19-9 275・5U/ml、MRIにて、子宮体癌が左卵管、卵巣への播種、頸部浸潤の疑いの読影(図1)であり、ただちの手術療法は困難と判断し、Taxol 175mg/m²、CBDCA AUC5のTC療法を4サイクル行った。CA125は正常化し、子宮内腫瘍と卵巣腫瘍は明らかに縮小し(図2)、3ヵ月後手術を行った。子宮ならびに卵巣は124gで癒着し、骨盤リンパ節は左内腸骨リンパ節が腫大し、傍大動脈リンパ節は正常大であった。TAH、BSO、PLN、OMを行い、出血量

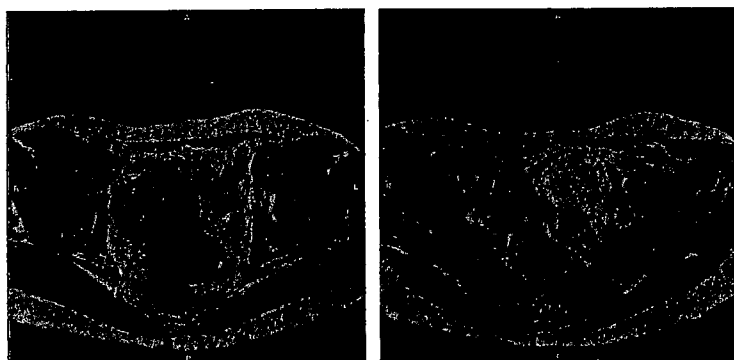


図1 症例1における治療前のMRI

500ml、時間150分で終了した。病理結果はendometrial adenocarcinoma G1、筋層浸潤2/3以上、傍結合織浸潤陽性、両側付属器転移、左外腸骨と右大腿上リンパ節転移を認め、¹⁸F-FDG PET/CTにて、腸管との癒着はなく、子宮・付属器は完全摘出が出来た。術後さらにTC療法4サイクル追加し、6ヶ月間の初回治療は終了した。その後の腫瘍マーカー、CTなどの検索では再発転移はない。現在2年経過しNE

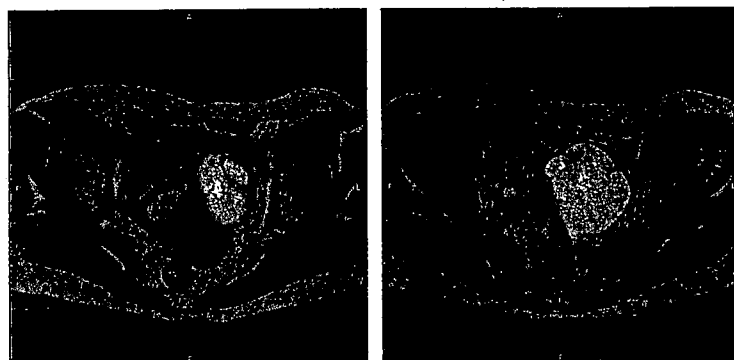


図2 症例1における術前化学療法後のMRI

Dである。

〈症例2〉 58歳 女性 para0(0)

初潮14歳、閉経50歳

合併症：なし、身長155cm 体重46kg
現病歴：他院にて子宮体癌の診断で紹介さる。子宮は超が卵大に腫大し両側卵巣は4-5cmに腫大していた。CA125は103U/mlであった。MRIでは子宮体癌と直腸癌の合併の可能性と診断され(図3)、手術的に摘出が困難と判断し、AP療法60/60を2サイクル

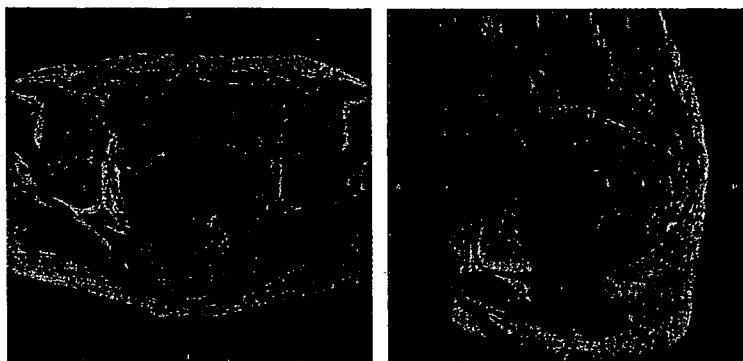


図3 症例2における治療前のMRI

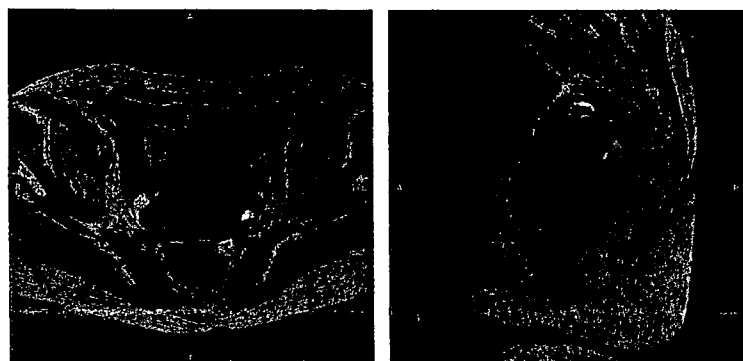


図4 症例2における術前化学療法後のMRI

行うも子宮が増大したため、Taxol/CBCDA 270/600療法に変更し3サイクル行った。腫瘍マーカーは正常化し、子宮は縮小し直腸との境界は保たれているとの診断(図4)のもと、初診から6ヵ月後に手術を施行した。TADH、BSO、PLNを行い、傍大動脈リンパ節が1・5cm大に腫大したのが2-3個認められた。直腸は完全に癒着しており外科医による剥離術にて完全摘出が可能であった。出血量2486

ml、重量222g、時間8時間の手術であった。病理結果は類内膜腺癌G3、筋層浸潤1/2以上、頸管浸潤(+)、左付属器転移(+)、骨盤リンパ節転移(+)、ypTaNOM0であった。術後TC療法3サイクル追加し、NEDで現在1年6ヶ月経過している。

考 察

進行子宮体癌の治療は手術療法と放射線療法を併用することが標準であ

り、術後化学療法の有効性については最近のRCTにより徐々に明らかにされつつある。まず1990年代に記録が進んでいた進行子宮体癌症例の術後に放射線療法とAP療法を無作為に比較した臨床試験GOG122が2003年ASCOにおいてplenary sessionで衝撃的に発表された。その結果III/IV期症例では有意にAP療法の化学療法群が放射線療法群より予後良好であった。また同時期に本邦で登録が進んでいたJGOG2033RCTでは放射線療法群と化学療法群(CAP療法)のPFS、OSともにほぼ同等の予後を示し、一部intermediate risk群においては明らかに化学療法群が予後良好であった。再発危険因子の中でもlow risk群では両群の予後に差はないが、よりhigh risk群では化学療法の有用性が示された。この研究は2005年ASCOで講演発表された。さらに2006年にはイタリアでも術後療法で放射線療法とAP療法の比較研究の成果が発表され、全体として両群に予後の差はなかった。したがってこれまで術後療法としての標準であった放射線療法は化学療法という新たな治療法の有用性が近年解明されつつあるのである。今年2007年のASCOではNSGOから術後療法での

放射線療法とその前後に化学療法を併用した群の予後の比較では、明らかに化学療法の併用群が予後良好であったという発表があった。現在進行中のPORTEC3で放射線療法単独と放射線療法に化学療法を同時併用するあとに化学療法を追加する群の比較試験が進行中である。この臨床試験の存否を左右しかねない今回の研究結果である。

現在の術後化学療法の動向は以上のごとくであるが、近年進行子宮体癌症例に手術不能であるために術前に化学療法を行って予後改善が得られたという報告が散見されるようになり、子宮体部の漿液性腺癌、明細胞腺癌という特殊な組織型の症例においても相当な治療効果が得られる可能性が示されている。その意味では我々の症例の経験からも完全手術不能症例には術前に行う化学療法の有用性を今後RCTにおいて検証される時代が来るかもしれない。これまでの手術療法と放射線療法という標準治療に、全身化学療法や分子標的治療などさらにホルモン療法を併用を行うなどの多彩性も近年進歩している。現在JGOGでは子宮体癌の術後化学療法におけるAP、DP、TC療法のRCTが進行中であり、600例の症例登録の成績が期待され

758°

文 献

- ①Ayhan A, et al. Eur J Gynaecol Oncol 2006, 27, 11.
- ②子宮体癌ガイドライン 日本婦人科腫瘍学会編 2006
- ③Randall ME, et al. J Clin Oncol 2006 ; 24, 36.
- ④Sagae S, et al. ASCO2005.
- ⑤Maggi R, et al. Br J Cancer 95, 266.
- ⑥Hogberg T, et al. ASCO2007.
- ⑦PORTEC3 GCIIG2006.
- ⑧Fujiwaki R, et al. Gynecol Oncol 1997, 65, 258.
- ⑨Despiere E, et al. Int J Gynecol Cancer 2006, 16, suppl 1, 273.
- ⑩Takami M, et al. Jpn J Cancer Chemother 2007, 34, 457.
- ⑪Kieser K, Oza AM. Curr Opin Oncol 2005, 17, 500.

がん緩和療法 (Palliative cancer therapy)

化学療法

片山博文 勝俣範之

Palliative chemotherapy in cancer patients

Hirofumi Katayama, Noriyuki Katsumata

Department of Medical Oncology, National Cancer Center Hospital

Abstract

Palliative chemotherapy is applied for incurable cancer patients to prolong their survival, decrease their cancer-related symptoms, and improve their quality of life. These are important end points in clinical trials of palliative chemotherapy. A lot of clinical studies have demonstrated the palliative effect of chemotherapy for incurable cancers such as advanced pancreatic cancer, non-small cell lung cancer and so on. On the other hand, treatment with anti-cancer drugs can be harmful, and sometimes the toxicities may be very-severe leading to worsened quality of life and shortened survival. So, we must carefully consider the application of palliative chemotherapy and discuss it with patients.

Key words: palliative chemotherapy, cancer, quality of life

はじめに

がん治療における化学療法の目的は、治癒、延命、症状緩和および quality of life (QOL) の改善である。治癒を目指すものとして、急性白血病や胚細胞腫瘍のように、化学療法への感受性が高く、化学療法のみで治癒を目指すものや、乳癌や大腸癌などにおける術後補助療法としての化学療法のように、手術や放射線治療と組み合わせて治癒を目指すものがある。一方、治癒が望めない多くの進行・再発がんの場合、化学療法により腫瘍の縮小を図り、延命効果や症状緩和効果が期待できる場合には化学療法が選択される。このような化学療法は palliative chemotherapy と呼ばれる^{3,4)}。

本稿では、治癒が望めないがんにおける緩和医療としての化学療法-palliative chemotherapy について述べる。

1. Palliative chemotherapy

表 1 に、各悪性腫瘍に対する化学療法の有効性について示す¹⁾。

A 群：がん薬物療法単独で治癒が期待できるがんであり、がん薬物療法が絶対適応となる。

B 群：がん薬物療法単独で治癒することは難しいが、大半の症例で延命が十分に期待できる。また、再発防止目的の術後療法や、集学的治療がとられることも多い。

C 群：がん薬物療法単独で治癒は得られない。延命効果は得られるが、その割合は B 群に比べ

表1 各種悪性腫瘍に対する化学療法の有効性

A群 治癒が期待できる 急性骨髄性白血病 急性リンパ性白血病 Hodgkin病 非Hodgkinリンパ腫(中・高悪性度) 胚細胞腫瘍 絨毛癌	C群 症状の緩和が期待できる 軟部組織腫瘍 頭頸部癌 食道癌 子宮癌 非小細胞肺癌 胃癌 大腸癌 膀胱癌
B群 延命が期待できる 乳癌 卵巣癌 小細胞肺癌 多発性骨髄腫 非Hodgkinリンパ腫(低悪性度) 慢性骨髄性白血病 骨肉腫 前立腺癌	D群 効果の期待が少ない 悪性黒色腫 膵癌 肝癌 脳腫瘍 腎癌 甲状腺癌

ると少なくなり、症状緩和、QOL改善も重要な治療目標となる。

D群：がん薬物療法の有効性は低く、延命効果も不十分である。抗悪性腫瘍薬使用は臨床試験における実施が好ましく、実地医療の場ではその適応を慎重に検討する必要がある。

化学療法の有効性を測る指標として、奏効率、全生存期間、無再発生存期間などがある。奏効率の高い治療が必ずしも効果の高い治療とはいえない。多剤併用療法の場合、単剤に比べ一般に奏効率は高くなるが、毒性も強くなるため、むしろ早期死亡が増え、QOLをかえて損ねてしまう場合がある。また、化学療法により延命効果が得られたとしても、その延命効果がわずかで、一方、治療のために長期の入院を要し、しかも抗がん剤の毒性に苦しめられるというのであれば、そのような治療はがん患者の真に望むものといえるだろうか？

palliative chemotherapyにおいては、延命効果とともに、がんの進行に伴う症状の緩和、QOLの改善が、治療の有効性を測る重要なエンドポイントとなる。

以下に、臨床試験において化学療法の症状緩和効果が示された例を幾つか示す。

a. 膵 癌

膵癌は難治がんの一つであり、多くの症例は進行がんの状態で見られ、その予後は極めて不良である⁹⁾。抗がん剤としては5-FUが長らく使用されてきたが、進行膵癌に対する治療成績は不良であった。1990年代に入り gemcitabine (GEM)が登場し、未治療進行膵癌患者を対象とする5-FUとのランダム化比較試験⁹⁾において、Karnofsky performance status・疼痛・体重を指標とする clinical benefit response (CBR)が主要評価項目とされた。CBRの改善がGEM群24%、5-FU群5%とGEM群で有意に高かった。生存期間中央値もGEM群5.7カ月、5-FU群4.4カ月とGEM群で有意に良好であり、この結果、GEMが現在、進行膵癌に対する第一選択薬として位置付けられることとなった。

b. 非小細胞肺癌 (NSCLC)

肺癌は1998年以降、胃癌を抜いて日本人のがん死亡の第1位となっている。肺癌の80-85%を占めるNSCLCは化学療法の効果が低く、進行例の予後は依然不良である。未治療進行NSCLCに対し、プラチナ製剤を含む併用化学療法⁶⁻⁸⁾や paclitaxel (PTX)⁹⁾, docetaxel (DTX)¹⁰⁾, vinorelbine (VNR)¹¹⁾による単剤化学療法が、

表 2 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の performance status (PS)

PS	内 容
0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体的労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる。例えば軽い家事、事務など。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の 50% 以上は起居している。
3	身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の 50% 以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

best supportive care (BSC) との比較試験において、生存期間の延長とともに、QOL を改善させることが示された。VNR については、70 歳以上の高齢者が対象であった。その後我が国で 70 歳以上の未治療 NSCLC を対象に、VNR と DTX の第 III 相比較試験が行われ、DTX が奏効率、生存期間、QOL の点で VNR より優れていたと報告された¹³⁾。

プラチナ製剤を含む併用化学療法後の増悪例については、DTX が BSC との第 III 相比較試験で生存期間の延長と QOL の改善効果が示された¹²⁾。上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤である gefitinib と erlotinib であるが、既化学療法例を対象としたプラセボとの第 III 相比較試験において、gefitinib の場合、延命効果は示されなかったが、サブセット解析で非喫煙者およびアジア人種で生存期間の延長が示唆された¹⁴⁾。erlotinib では、プラセボに比し奏効率、生存期間、症状改善効果が有意に優れ、効果予測因子として女性、腺癌、非喫煙者、アジア人種があげられた¹⁵⁾。gefitinib による急性肺障害が我が国で社会問題となったが、適した症例の選択が重要と考えられる。

c. 乳 癌

Paul Geels らは、300 例の転移性乳癌患者を対象に、化学療法による腫瘍の縮小と疼痛、呼吸困難、不安や抑うつ改善が有意に相関すると報告し、転移性乳癌における化学療法の症状緩和効果を示した¹⁶⁾。

2. Palliative chemotherapy の適応

palliative chemotherapy の適応を考慮する際に、患者の performance status (PS) (表 2)¹⁾ の評価は重要である。PS 低下は多くのがんで予後不良因子であることが示されている。PS の低下した患者では化学療法の毒性が強く現れ、化学療法の効果も得られにくい。表 1 の化学療法の有効性が限られる C、D 群に含まれるがんで、PS3-4 の症例は多くの場合化学療法の適応とはならない。

化学療法の効果を評価する臨床試験において対象となる患者は、大抵 PS が 0-2 まで、臓器機能が保たれており、重篤な合併症を有さない症例に限られている。多くの抗がん剤が、このような比較的全身状態の良い患者を対象にその効果が評価されている点に留意すべきである。

また、抗がん剤には毒性があり、十分な支持療法が行われなければ、毒性のために QOL を低下させ、重篤な場合には治療関連死を招きかねない。化学療法は、十分な知識と経験を有する医師の下、緊急時の対応も十分に行える施設において行われるべきである。

標準的な化学療法がやり尽くされた症例で、なお PS、臓器機能が保たれており、患者の希望がある場合には、未承認薬の第 I 相試験も勧められる。

3. Palliative chemotherapy の中止

palliative chemotherapy の適応がないと判断

される場合、その中止を患者に伝える必要がある。標準的化学療法をやり尽くし、これ以上化学療法の適応がないと考えられる場合でも、患者が強く希望しているという理由で、有効性の証明されていない化学療法が延々と行われることがある。抗がん剤には必ず毒性があり、そのような化学療法はかえって患者の余命を縮め、QOLを低下させてしまう可能性が高く、そのことを患者に十分説明する必要がある。有効性の証明されていない化学療法は可能なかぎり臨床試験の形で行われるべきである。

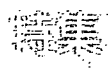
おわりに

治癒不可能ながん患者にとって、残された時間は短く貴重である。化学療法は両刃の剣である。化学療法を行おうとするとき、その限界を知り、適応を慎重に選ばなければ、かえって患者の不利益を招いてしまう。何とかして欲しいと強く願う患者を目の前にして、その真の思いを汲み取り、その思いに化学療法が役立てるのかどうかを率直に患者と話し合わなければならない。本稿が適切な palliative chemotherapy が行われ、一人でも多くの患者がその利益を受けられる一助となることを願って止まない。

■ 文 献

- 1) 国立がんセンター内科レジデント(編): がん診療レジデントマニュアル第3版, 医学書院, 2003.
- 2) 日本臨床腫瘍学会(編): Third edition 臨床腫瘍学 CLINICAL ONCOLOGY, 癌と化学療法社, 2003.
- 3) Ellison NM: Palliative chemotherapy. In: Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology second edition (ed by Berger AM, et al), p 698-709, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002.
- 4) Browner I, Carducci MA: Palliative chemotherapy: historical perspective, applications, and controversies. *Semin Oncol* 32(2): 145-155, 2005.
- 5) Burris HA III, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15: 2403-2413, 1997.
- 6) Cullen MH, et al: Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small cell lung cancer: Effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 17: 3188-3194, 1999.
- 7) Thongprasert S, et al: Relationship between quality of life and clinical outcome in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. *Lung Cancer* 24: 17-24, 1999.
- 8) Helsing M, et al: Quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving supportive care plus chemotherapy with carboplatin and etoposide or supportive care only. A multicentre randomized phase III trial. *Joint Lung Cancer Study Group. Eur J Cancer* 34: 1036-1044, 1998.
- 9) Ranson M, et al: Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 92(13): 1074-1080, 2000.
- 10) Roszkowski K, et al: A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 27(3): 145-157, 2000.
- 11) The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group: Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 91(1): 66-72, 1999.
- 12) Shepherd FA, et al: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18: 2095-2103, 2000.
- 13) Takeda K, et al: Randomized phase III study of docetaxel (D) versus vinorelbine (V) for elderly

- patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG9904). *J Clin Oncol* 23: 623s, 2005.
- 14) Thatcher N, et al: Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 366: 1527-1537, 2005.
 - 15) Shepherd FA, et al: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353 : 123-132, 2005.
 - 16) Geels P, et al: Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 18(12): 2395-2405, 2000.



産婦人科外来マニュアル

〔腫瘍〕

11. 外来化学療法の実際

山本春風¹・勝俣範之²

国立がんセンター中央病院内科¹、国立がんセンター中央病院第二通院治療センター・腫瘍内科医長²

Key Words/悪心，過敏反応，好中球減少症

要旨

外来化学療法を行ううえで大切なことは、外来化学療法を行える設備を整えることはもちろん、まず自分が行うレジメンについて、効果・副作用など習熟し、それに十分認容性をもつ患者を選択することである。患者のQOLを可能な限り保つよう、治療強度に応じた副作用対策を前もって行い、さらに副作用が生じたときに適切な対処が取れるシステムを院内に作っておくことも重要である。

外来化学療法は、患者さんが社会生活を送りながら治療を受けることができ、QOLの向上を得ることができる治療法である。さらに、それまで入院で行ってきた治療を外来にシフトすることで、医療費の抑制や医療効率の向上（短期間に多くの患者をケアすることができる）などを得ることができるという利点もある。しかし、一方では、化学療法に伴う副作用を考えると外来治療への移行を足踏みしてしまうという懸念もあるようである。したがって、ここでは、婦人科領域における化学療法を施行する上でのポイントを挙げていくこととする。

外来化学療法の施設基準 ならびに対象患者

平成14年度および18年度の診療報酬改定における外来化学療法加算にて、1日につき400点の加算が得られるようになった。また、施設基準としては、外来化学療法を行うにあたって必要な機器および十分な専用施設を有しており、緊急時の体制整備ができていこととあり、そのうえで専用の病床の設置や専門看護師・専門薬剤師が勤務していることとある。

以上の施設基準を満たしたうえで、患者を選択するわけであるが、外来で治療を行うためには、外来通院ができることが前提となる。

(Performance statusで1ないし2)。また、肝・腎・心・肺などの臓器機能が保たれていることや、投与薬剤に対する重篤な副作用を認めないこと、その他重篤な合併症がないことなどが必要になってくると考えられる。

外来化学療法の治療レジメン

現在、婦人科領域に対し使用される化学療法レジメンで主なものとして以下のレジメンがある。

子宮頸がん：①遠隔転移を認めない症例に対する放射線同時化学療法；Cisplatin単剤毎週投与＋放射線照射，FP(5-FU/cisplatin)療法＋放射線照射，②遠隔転移を認める進行例(IVb期)および再発例；CT(topotecan/cisplatin)療法³⁾，TP(paclitaxel/cisplatin)療法²⁾など。

子宮内膜がん：①術後補助療法；AP(doxorubicin/cisplatin)療法³⁾，②再発例；(C)PA(cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin)療法，TAP(paclitaxel/doxorubicin/cisplatin)療法⁴⁾など。

卵巣がん：TC(paclitaxel/carboplatin)療法³⁾，DC(docetaxel/carboplatin)療法⁶⁾，Paclitaxel単剤，Docetaxel単剤，Irinotecan単剤など。

婦人科領域の化学療法はプラチナ製剤がbaseとなることが多いため、腎機能障害予防目的での十分な補液が必要なcisplatinを含むレジメンは外来治療としては困難であると考えられる。卵巣がんで主として用いられるcarboplatinを含むレジメンは点滴時間の確保が可能であれば外来でも十分施行可能であろう。

外来化学療法施行時の注意点

化学療法による副作用は、各レジメンにおける抗がん剤の種類・投与量やスケジュールにより異なってくる。外来化学療法を施行するにあたり、その副作用の出現時期・種類や程度を把握しておくことは重要である。

1) 悪心・嘔吐

化学療法誘発悪心・嘔吐(Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting; CINV)は、抗がん剤投与後の出現時期などにより、①急性(抗がん剤投与開始数時間～24時間以内)、②遅発性(抗がん剤投与後24時間～数日)、③予測性の3種類に分類される。CINVの発現には、消化管粘膜から分泌される5-hydroxytryptamine(セロトニン、5-HT₃)が5-HT₃受容体を刺激する経路に加え、その他、ドパミン、アセチルコリンやSubstance P(受容体はNK₁)などが関与すると考えられている⁷⁾。セロトニンは、急性期に大きく関与しているが、遅発期での関与は薄い。そのため、現在日本で利用可能な5-HT₃受容体拮抗薬は、遅発期で使用しても大きな効果は期待できない。一方、現在治験進行中のPalonosetronは5-HT₃受容体に高い親和性と長い半減期を特徴としており、遅発期に対する効果もある程度期待できる。Aprepitant(NK₁阻害剤)はNCCN(National Comprehensive Cancer Network)およびASCO(American Society of Clinical Oncology)のガイドラインで推奨されているが、これもまだわが国では未承認である。表1, 2に、具体的投与法を示す。

2) アレルギー反応

婦人科領域の化学療法で使用されるもので、アレルギー反応発現に注意を要するものとして、Paclitaxel(PTX)、Docetaxel(DTX)、Cisplatin(CDDP)、Carboplatin(CBDCA)がある。そのため、投与時には十分な観察と予防

表1 悪心・嘔吐を起こしやすい抗がん剤のrisk別分類⁹⁾

High risk (> 90%)	CDDP, CPA \geq 1500 mg/m ² , DTIC, ACT-D, mechlorethamine, streptozotocin, carmustine
Moderate risk (30 ~ 90%)	CBDCA, CPA < 1500 mg/m ² , Ara-C > 1 g/m ² , DNR, ADR, EPI, IDR, IFM, CPT-11, L-OHP
Low risk (10 ~ 30%)	5-FU, Ara-C \leq 1 g/m ² , DTX, VP-16, GEM, MTX, MMC, MIT, PTX, topotecan, trastuzumab, pemetrexed, bortezomib, cetuximab
Minimal risk (< 10%)	Ciadiribine, BLM, BUS, fludarabine, rituximab, VLB, VCR, VNR, bevacizumab

表2 制吐剤の投与方法

High risk	Day 1 : ①カイトリル® (Granisetron) 2 mg 経口または 1 mg (0.01 mg/kg) 静注 or ソフラン® (Ondasetron) 24 mg 経口または 8 mg (0.15 mg/kg) 静注 or ナボバン® (Tropisetron) 5 mg 経口または 静注 or Palonosetron 0.25 mg 静注 + ②デキサメタゾン 12 mg (Aprepitant 未併用では 20 mg) 経口または 静注 + ③ Apretitant 125 mg 経口 Day 2-3 : Aprepitant 80 mg 経口 Day 2-4 : デキサメタゾン 8 mg (Aprepitant 未併用では 16 mg) 経口
Moderate risk	Day 1 : ①カイトリル® (Granisetron) 2 mg 経口または 1 mg (0.01 mg/kg) 静注 or ソフラン® (Ondasetron) 16 mg (8 mg を 1 日 2 回) 経口または 8 mg (0.15 mg/kg) 静注 or ナボバン® (Tropisetron) 5 mg 静注 or Palonosetron 0.25 mg 静注または 5 mg 経口 + ②デキサメタゾン 12 mg 経口 (Aprepitant 未併用では 8 mg 静注) + ③ Apretitant 125 mg 経口 Day 2-3 : Aprepitant 80 mg 経口 Day 2-3 : デキサメタゾン 8 mg 経口 (Aprepitant 未併用でのみ投与)
Low risk	Day 1 : デキサメタゾン 8 mg 経口または 静注
Minimal risk	ルーチンとしての投与は必要なし
上記にても効果が不足する場合、下記のいずれか、もしくは併用を考慮	
・ワイバックス® (Lorazepam) 0.5 ~ 2 mg 経口もしくは 1 ~ 1.5 mg/m ² 静注 4 時間毎	
・プリンペラン® (Metoclopramide) 20 ~ 40 mg 経口もしくは 静注 4 ~ 6 時間毎	
・ノバミン® (Prochlorperazine) 10 mg 経口もしくは 静注 4 ~ 6 時間毎	
・セレネース® (Haloperidol) 1 ~ 2 mg 経口もしくは 1 ~ 3 mg 静注 4 ~ 6 時間毎	
予測性悪心・嘔吐	・ワイバックス® (Lorazepam) 0.5 ~ 2 mg 経口 治療前夜および当日朝 ・ソラナックス® (Alprazolam) 0.5 ~ 2 mg 経口 1 日 3 回、治療前夜より開始

(文献 9, 10 より改変)

処置が必要である。

① PTX

投与開始後に膨疹、呼吸困難、頻脈や血圧低下などのアレルギー症状が現れることがある。特に初回、もしくは2回目までに出現することが多い。そのため、PTXの投与には前投薬が必須である。PTX投与30分前にデキサメタゾン20mgとH2-blocker(ラニチジン50mgなど)の投与に引き続き、抗ヒスタミン剤(レスタミン50mgなど)の投与を行う¹³⁾。

② CBDCA

CBDCAにも過敏反応が報告されており、症状はPTXによる症状と大きくは異なる。しかしながら、投与回数が増えるほど出現頻度が増す傾向にあり、この点でPTXによるものとは異なる。特に投与回数が7回を超えてくるときに注意を要する¹³⁾。症状出現時にはCBDCAの投与を中止し、抗ヒスタミン剤、ステロイドやエピネフリンの投与など、一般的なアナフィラキシーに対する治療を重症度に応じて行う。

CBDCAによる過敏反応が生じた際に、次回よりCBDCA投与を中止するかという問題が生

じるが、プラチナ感受性を持っている場合、投与継続が利益となることが多い。Roseらは過敏症状が出現した患者に対する脱感作療法の有効性を報告している¹³⁾。脱感作療法は低濃度にしたCBDCAの濃度を上げながら順次投与していくというもので、それを行うことで過敏反応を抑制し、CBDCAの継続も可能と考えられる。

3) 好中球減少

化学療法後は骨髄抑制が生じ、時に高度の好中球減少から重篤な感染症に陥り、生命にかかわることもあるため、化学療法を行う際には好中球減少性発熱(Febrile Neutropenia; FN)に対する適切な抗菌薬療法に習熟している必要がある。しかしながら、好中球減少のみで安易にG-CSF製剤を使用することは、医療コストなどの面からも厳に慎むべきである。表3にG-CSF製剤使用に関するASCOガイドラインを示す。外来で治療を行う場合、FNのrisk、対処法について患者に説明をしておき、適切な抗生剤を前もって渡しておくことなどを考えておくべきであろう。

以上、特に問題となりやすいと考えられるも

表3 造血因子使用に関するガイドライン

一次的予防投与	<ul style="list-style-type: none"> ・20%以上の確率でFNが生じると考えられるときはG-CSFを初回から投与することが推奨される(上記に示した婦人科領域のレジメンで20%を超えるものはガイドラインにはあげられていない)。 ・20%未満の確率でも、high risk患者(65歳以上、PS不良、過去にFNをきたしたことがある、低栄養、開放創や活動性感染症の存在、より進行したがん、骨髄抑制をきたすような併用化学療法や広範囲放射線療法の既往、骨髄浸潤による骨髄抑制の存在などの有合併症患者)では一次的予防投与を考慮してもよい。
二次的予防投与	<ul style="list-style-type: none"> ・前コースの治療にてFNを経験した患者で、なおかつ抗がん剤の減量がoverall survivalやdisease free survival, treatment outcomeに不利益をもたらす場合はG-CSFの使用が推奨される。 ・好中球減少(500/mm³未満)で無熱の患者にはルーチンでG-CSFを使用してはならない。
治療的投与	<ul style="list-style-type: none"> ・FNで、さらにhigh risk患者(65歳以上、好中球100/mm³未満が10日以上続いている、コントロールされていない悪性腫瘍、肺炎、低血圧、多臓器不全、敗血症、浸襲的真菌感染症、入院中の発熱)ではG-CSFを考慮してよい。

(文献14より抜粋改変)

ののみを取り上げたが、その他に抗がん剤血管外漏出や下痢などの副作用も認められることがある。このような副作用への対処は外来に限ったことではなく、化学療法を行う場合、医療従事者はそれらを習熟している必要がある。そのうえで、外来治療可能な患者・レジメンを選択し、化学療法を行うことは決して難しいものではないと考えられる。

1) Harry J Long, et al.: Randomized Phase III Trial of Cisplatin With or Without Topotecan in Carcinoma of the Uterine Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 23:4626-4633, 2005.

2) David H Moore, et al.: Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 22:3113-3119, 2004.

3) Marcus E Randall, 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* 24:36-44, 2006.

4) Gini F Fleming, 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* 22:2159-2166, 2004.

5) A du Bois, et al.: 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 16: Suppl 8 viii 7-viii 12, 2005.

6) Paul A Vasey, et al.: Phase III Randomized Trial of Docetaxel — Carboplatin Versus Paclitaxel — Carboplatin as First-line Chemotherapy for Ovarian Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 96:1682-1691, 2004.

7) 佃 守: 化学療法剤による催吐作用と制吐剤. *日本臨床* 61:902-905, 2003.

8) 嶋田 顕・他: 新しい有害反応対策 悪心・嘔吐, 食欲不振. *癌と化学療法* 30:760-764, 2003.

9) Mark G Kris, et al.: American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 24:2932-2947, 2006.

10) NCCN http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf

11) M A Bookman, et al.: Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Ann Oncol* 8:611-614, 1997.

12) Maurie Markman, et al.: Clinical Features of Hypersensitivity Reactions to Carboplatin. *J Clin Oncol* 18:102-105, 2000.

13) Peter G Rose, et al.: Successful administration of carboplatin in patients with clinically documented carboplatin hypersensitivity. *Gynecol Oncol* 89:429-433, 2003.

14) Thomas J Smith, et al.: 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 24:3187-3205, 2006.

著者連絡先

(〒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
 勝俣範之

子宮体がんに対する化学療法

—MPA から分子標的薬まで—

堀田 洋介* 勝俣 範之*

Key words

子宮体がん, 化学療法

はじめに

欧米では婦人科がんの中で子宮体がんが最も多いのと比較し、我が国では罹患率において第1位は子宮頸がんであり、子宮体がんはそれに次いで全子宮がんの約38%を占めるに過ぎない¹⁾。しかしながら、食生活の欧米化や少子化・晩婚化といったライフスタイルの変化に伴い、体がんは年齢階級を通じて近年、増加傾向にある²⁾。今後、体がんの長期予後改善における化学療法の位置付けは、さらに重要となってくることが予想される。化学療法剤の進歩は、子宮体がんにおいてもその恩恵を与え始めているが、本稿では子宮体がん化学療法の現状と問題点ならびに将来的展望について、ホルモン療法や分子標的薬の話題も加えながら進めていきたい。

Horita Yosuke, Katsumata Noriyuki

* 国立がんセンター中央病院腫瘍内科
(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1)

1. 化学療法の適応

表1に子宮体がんの進行期別標準治療を示す。ここにあるように化学療法は進行III, IV期, 再発例に対しての治療として適応がある。また、この進行期と悪性度分類を組み合わせると術後の再発リスクが分類され、術後補助療法の方針決定に用いられている(表2)。Highリスクの患者には術後補助化学療法の適応となるが、Intermediateリスクの場合にはコンセンサスが得られておらず、その適応には慎重を要する。

表1 子宮体がんのステージ別標準治療

進行期	標準治療
Stage I	手術 (子宮単摘+両側付属器切除)
Stage II	手術
Stage III	手術+化学療法
Stage IV	放射線 or ホルモン療法 or 化学療法
再発期	なし (放射線 or ホルモン療法 or 化学療法)

表2 再発のリスクと術後療法

Risk 分類		術後治療法
Low risk	IA, G1 & G2	経過観察のみ
Intermediate risk	IA, G3 IB, IC any grade IIB, IIC any grade IIIA (cytology) Non-endometrioid	コンセンサスなし
High risk	IIIA, IIIB, IIIC any grade IVA, IVB	化学療法±放射線療法

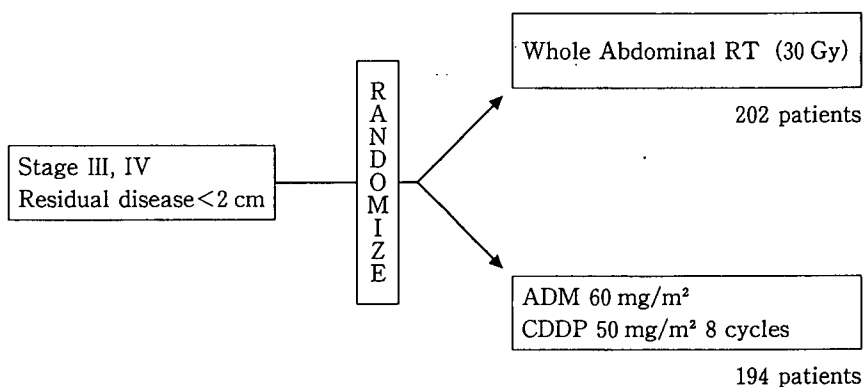


図1 Adjuvant RT vs. Chemotherapy—GOG 122

2. 術後化学療法

子宮体がん術後補助全身療法は確立されていなかったが、米国 GOG (Gynecologic Oncology Group) が III/IV 期で術後残存腫瘍径 2 cm 未満の症例 (n=396) を対象に行った RCT (GOG 122 試験; 図 1) の結果において、AP 療法 (ADM 60 mg/m²+CDDP 50 mg/m², 21 日毎, 計 8 サイクル) が全腹部放射線療法 (WAR; 計 30 Gy/20 Fr) と比較し、無増悪生存期間 (PFS)・全生存期間 (OS) とともに優れる (PFS; HR=0.68, 95% CI: 0.52~0.87, OS; HR=0.69, 95% CI: 0.53~0.89) という報告がなされ、III 期・IV 期 (High リスク群) の患者に対する術後補助療法の第 1 選択としての根拠となっている³⁾。しか

しながら AP 群において感染や心毒性のため、約 4% の症例に治療関連死亡が生じており (WAR 群では 2%)、化学療法選択の際にはその患者の耐用性も十分吟味する必要がある。

本邦では、JGOG (Japan Gynecologic Oncology Group) が行った JGOG 2033 において術後化学療法について検討された。対象は、内膜浸潤が筋層の 50% 以上を超える、Ic~IIIC 期の術後残存病変を認めない症例 385 名で、全骨盤照射群 (WPI; 40 Gy/20 Fr) と CAP 群 (CPA 333 mg/m²+ADM 40 mg/m²+CDDP 50 mg/m², 4 週毎, 計 3 サイクル以上) に振り分けられ検討された。全体では PFS・OS とともに、両群に差は見られなかったが (WPI vs. CAP; PFS (5 yr) = 84.0:82.1 (%), p=0.672 OS (5 yr) = 85.9:87.1 (%), p=0.496)、サブグループ解析では High-Intermediate リスク群 (stage II and IIIa (cytology+)) において CAP 群が良好な結果