

に変えており、その同じ検体でH.P.Vの検出もやります。そのようなハイブリットキャプチャー2という方法で実はCIN2、3の異常検出には細胞診よりも有用であるという発表も昨年あります。日本の現状はまだガラスの上で塗っており、いつになったら変わるのでしょうか。正直言って、もう少しエビデンスが積み重ねられないと、なかなか本当の意味での実用化には厳しいかなという印象です。しかし、これらのエビデンスも出てきているのは事実であります。

次には頸がんの治療の話ですが、早期がんは手術、進行がんは放射線治療がこれまでの標準治療でした。ところが手術を行う症例でも、やはり若い女性に1-2cmの浸潤がんの診断で広汎手術で摘出すると肉眼的に限りなく小病巣しかない場合など、何とか子宮を残してあげられなかったかなという思いを10年ぐらい前から感じておりました。1990年に腔式に子宮頸部を切断し体部は残す術式をフランスのDargentという人が始め、90年代の後半に腹式広汎手術をやっている先生方が腔壁をカットして子宮頸部をお腹から取り出し、子宮体部は残すという腹式の術式も開発されました。このように子宮頸部切断のみで体部を残すという

術式が1990年代から欧米で発表が続いており、イギリスでは全国的にこのtrachelectomy術式の国内登録が昨年からは始まっています。カナダでもDargentの弟子が積極的に治療しており、アメリカGOGもDargentから学んで盛んに施行しております。日本では先日、この腹式の手術の後に慶応大学で妊娠し、帝王切開での分娩例が北海道新聞に出ていました。腹式を慶応大学でやっていますが、腹腔鏡下にも倉敷の安藤先生がやっております。札幌医大では先代の工藤教授と私と一緒に、2年前に初めてうちの症例に子宮頸部切断術を行いました。2003年12月のことです。今までに6例行い、最初の1例は運良く妊娠中で、いま30週なんですけれども、産科医の判断であと6週くらい待って帝王切開で娩出が計画されております。その後はまだ妊娠症例はありません。このように世界的には今のところ400から500例の試みがされている時代になったということをお知らせいたします(図3)。

我々の術式をビデオでご覧いただけます。Dargentはお臍にカメラを入れ、他に3カ所トロッカーを入れて、超音波メスを使って腹膜を展開しております。そして展開する範囲は極めて限局して腹膜を開放し、総腸骨節の見える

範囲から大腿上節の外側、そして閉鎖節、内腸骨節というリンパ節郭清を、片方で大体1時間、対側も含め大体2時間で終わり、出血量は50ml以上出血したことはありません。2時間で腹腔鏡手術が終了し、腔式にアプローチします。腔式のアプローチは大体1時間で、合計3時間で終わります。超音波メスを用いて、外腸骨リンパ節、大腿上リンパ節、閉鎖節、内腸骨リンパ節をはずし、子宮動脈や基帯帯は一切いじらず、また反対側の一塊としてリンパ節を郭清しガーゼを縦に4つに切って短冊にして溜まった血液を取り出すという事で、最近の症例では腹部の傷は合計4cm程度の傷です。腹腔内操作で出血量はガーゼで計測できない程

trachelectomy
妊孕能温存 子宮頸部切断術

- 腔式V Dargent
- 腹式A 米国NY
- 適応 2cm以下の腫瘍 SCC lb1子宮頸癌
- 世界の状況 欧州 カナダ 米国
- 日本の状況 慶応A 倉敷L 札幌V

図 3

度です。この症例は37歳の未妊未産の方で、11時方向に2cm以上の病巣があり、本人がとにかく何とか将来の妊娠の可能性をとということで、術前に化学療法としてTaxol/CBDCAを3コース行いました。その結果肉眼的に2cm以上あった腫瘍が5mmぐらいのサイズになり、それでは何とか子宮頸部だけ切り取って体部は残すという手術に踏み切りました。傍腔組織を処理、膀胱子宮靱帯の外側の腔壁を切開します。膀胱子宮靱帯の一部を落として結紮し、このときに尿管や子宮動脈は触診で確認します。次に基帯帯の子宮頸部附着部を切断し、そして頸部を切断します。切断するときには頸部を全部切り取らず、術前に超音波で長さを計測しておき、1cm以上は頸管が残るよう切断部位を決めます。切断に伴う出血量も少量です。将来の妊娠に備えて子宮頸部にマクドナルド手術を追加します。そのとき完全に閉めないで、リスタ1本分の頸管は開けます。その断端に腔壁を縫合して終了します。

さらなる子宮頸がん治療の進歩は、明らかに肉眼的に4cmを超すIb2期の腫瘍の場合、手術の前に化学療法はどうか、主治療が放射線療法の場合に化学療法を先に行ったらどうかということの臨床試験が90年代から盛んに行

われました。

2003年に主治療の前に化学療法をやって手術あるいは放射線療法をやっても、合計22の臨床試験をメタアナリシスしましたが、最終的には推奨されませんでした。使ったシスプラチンの量がこの場合の効果に関係があるとされ、高用量で短期間に縮小できる症例の場合には非常に有効であると言われております。われわれも先ほどの症例のように手術を前提とした症例で4cmを超すようなIb2には3コースぐらい術前化学療法を応用しております。次に手術療法での神経温存についてであります。昔は大きく取れば何とかなるといのが広汎手術でしたけれども、そうではなく機能を温存ということも最近検討されております。下腹神経や骨盤神経叢の走行を確認しつつ、基韧带との位置関係はどうなのか、危惧するのは広汎度が低下するのでは、最終的には予後改善効果はまだ合計何百例のデータとしての比較は出ておりません。

さらに進行頸がんでは昔は放射線治療一辺倒でしたが、進行がんでは放射線療法に抗がん剤を同時併用するという方法が注目されております。毎週のように抗がん剤を使いつつ放射線療法を追加していく治療法で明らかに予後

改善効果があるということが1990年以降に行われた臨床研究に関する5つの論文が出て、アメリカのNCIは「もう放射線療法だけではだめですよ、これからは化学療法を絶対併用しなさい」というクリニカルアラートが発せられました。しかし、それに対してカナダから反論が出て、「放射線療法のやり方が不十分だからそんなことになる」という文句がついたのですけれども、使っている薬剤もある意味ではまだまだ確定されていません。少なくともシスプラチンを40mg/m²を毎週続けることで、放射線治療が終わった段階で完全に病巣がなくなることもあり、現在メタアナリシスが行われております。この化学療法併用放射線療法に関する問題点は依然たくさんあり、コストの問題、NCIカナダのデータとの比較が不明瞭、より効果を上げるに最適な薬剤は何なのかという問題もあります。5つのトライアルで頸がん死亡率がどれだけ減らせられたかという比較のデータです(図4)が、GOG 85では約25%死亡率が減少したし、SWOG研究では45%も死亡率を下げた。ところが最後のカナダのデータでは10%程度で有意な差はなかった。それは、カナダでは放射線療法の線量が他のトライアルに比べ明らかに違い、

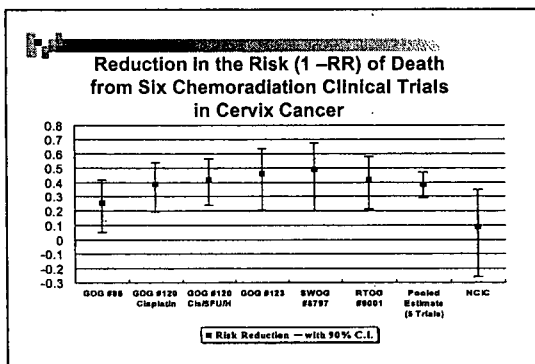


図 4

積極的に放射線治療をやっている国では差は出なかったということであり、議論の最中であります。これもひとつの大きな流れであります。

頸癌検診ということでは、先ほどいろいろのHPVのことなど、例えば細胞診でクラスIIIaというように出たらどうしますか、そのままもしないで放置するのは確かに問題だと思えます。でもIIIaという状況だったらすぐに円錐切除はできません。少なくともクラスIIIb以上とかIVのデータが出るまで待ちますか、果たして他の方法はないのだろうかということに頭を悩ませているところであります。何とか細胞診に異常が出ないような治療を施すことが

患者さんへの利益になるのではないかと考えています。そのためには、HPVの検査を導入し、発がん性の高いHPVの16とか18の検出される方なのか否かのチェックは必要になるのではないのでしょうか。そして、何よりも最近、妊娠初期に細胞診でクラスIIIaと出る方がすごく多いと思います。これを考えると、いま検診は20歳、もしくは初交後3年以降は毎年絶対受けるべきであるということが、いまの英語論文には常識のように書かれており、日本の現状はまだまだお寒いです。

頸がんの治療に関してまとめますと、手術は低侵襲術式と機能温存術式、さらに化学療法併用放射線療法などの集学的治療、以上より、私がいま考えていることは「I期からIII期までの子宮頸がんは何とかなるのではないかと、何とかしてあげるべきであろう」と。ただし、遠隔転移は限界であろうと感じております。

次に、子宮体がんの話であります。子宮体がんは局所的に黄体ホルモン刺激を伴わないエストロゲン刺激が子宮内膜に曝露されることで発症する。そのエストロゲンはどこから来るかというと内因性のエストロゲン、すなわち肥満の主成分である脂肪から代謝されてエストロゲン産生に関連することが

メインに考えられています。

最近のトピックスとしてようやく日本のJGOGのデータであります。まず世界的にはI期で手術をして何らかの再発危険因子があった場合には、どんなガイドラインを見てもまず放射線療法です。それがどのエビデンスに基づくかといえば、最近のGOG99とヨーロッパのPORTECという臨床研究の結果であります。日本では1994年から8年間登録しました「子宮体がん第4次研」のデータが最近集計され、私が整理をして抄録を書いて今年のASCOに演題を出しましたところ、800題の婦人科の演題の中からたった9題しか選ばれない口演演題に選ばれて、困惑しております。5月にオランダに行って発表予定ですが、そのデータをここで少しだけお見せいたします。

GOG99とは術後に放射線療法を行う臨床研究の内訳はIbが約6割、Icが3割という割合でG1は40%で、G2も同じという症例を対象に検討したところ、2年での再発生存は明らかに術後放射線療法をやった方がよかったです。2年後に再発する人は明らかに減りましたが、4年後の生存率は何ら変わらなかった(図5)。さらにヨーロッパのPORTECは71例を対象に

した2000年Lancetの論文(図6)ですが、これでも10年長期予後の解析で、再発に関しては明らかに放射線療法をやった方が少なかったが、生存率には有意差が出なかったということでも術後療法そのものの意義が問われています。

このPORTECでの再発危険因子は、intermediate risk症例すなわちI期で内膜腺癌で半分以上筋層浸潤している症例を対象に行ったら放射線療法のあるほうが、再発のリスクは少なくなるけれども長期生存には差は出ないという結果となりました。それで彼らは分化度G3、筋層浸潤が半分以上、年齢60歳以上、このうち

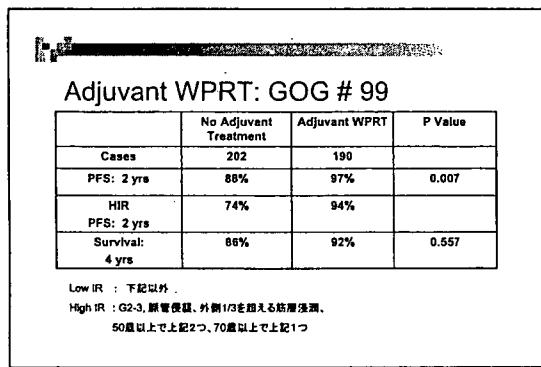


図 5

2つ以上があったら局所再発は20%ぐらいあるともいっております。そして、PORTECの多変量解析では、年齢、FIGO分化度G3、さらにJonesHopkinsのKurman教授が提唱した2段階組織分化度でのhigh因子が有意な予後因子でした。我々もこの分化度の解析を200例で行ったところ、I、II期の症例でhighグレードの症例とIII、IV期のlowグレードの症例は予後が同等であり、進行がんでもlowグレードだったら成績はかなりいいということをお知らせいたします。

つづいて先ほどいきましたJGOGの研究でASCOに採用になった仕事

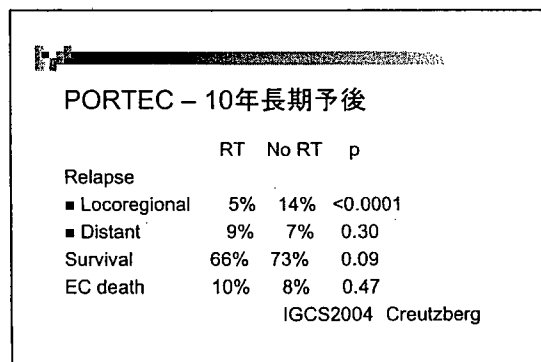


図 6

を述べさせていただきます(図7)。完全手術で全部取りきれた症例に術後に放射線療法を行う群と、CAP療法3コース以上行う群に分けて無作為化して、当初465例登録いただきました。解析の中で、結局、リンパ節転移陽性、違う組織型など系脱落例が出て、最終解析は約400例です。類内膜腺癌だけのほぼ各群200例で比較しました。無再発期間は放射線療法群とCAP療法群でまったく差はありません。それを再発リスクのintermediateとhighに分けて解析したところ、intermediateリスクの症例ではCAP療法の方が予後良好であり、さらに進行しているhighリスクの方では放射線療法が良

を述べさせていただきます(図7)。

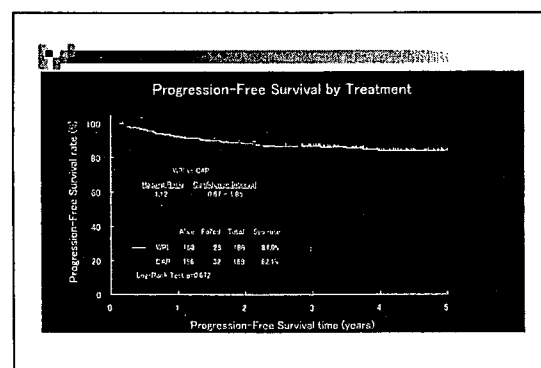


図 7

さそうというようなデータにもなって
おります。

解析方法をさらに検討中ですが、全
生存期間ではCAPの方がよさそうで
すが両群に差はない。つまり我々の主
張は、「これまでの放射線療法を超え
る成績にはならないが、充分選択肢と
してCAP療法は成り立つだろう」と
いうことであります。

いままでも術後の放射線療法と化学療
法の話をしてきましたけれども、進行
がんの治療法ということでも重要な発
表が2年ほど前のASCOであり、G
OG122であります(図8)。これは腹部
全体を放射線療法で治療する群と、標
準化学療法はドキシソルビンとシスプ
ラチンの2つです。両群200例合計400例
での比較では、無再発期間のデータが
明らかに化学療法群が放射線療法より
予後良好で、Ⅲ期とⅣ期に分けても同
様で、また全生存期間でも明らかに化
学療法が良好で、Ⅲ、Ⅳ期に分けても
予後はいい。つまり子宮体がんにも化
学療法は限りなく将来応用されていく
重要な治療法であろうと考えられます。
その他に、ホルモン療法で効きそう
なのは分化度G1の症例、性ホルモン
レセプター陽性症例ということ、奏
効率はせいぜい25%内外でその期間は
4カ月ほどです。CR/PRR率はMP

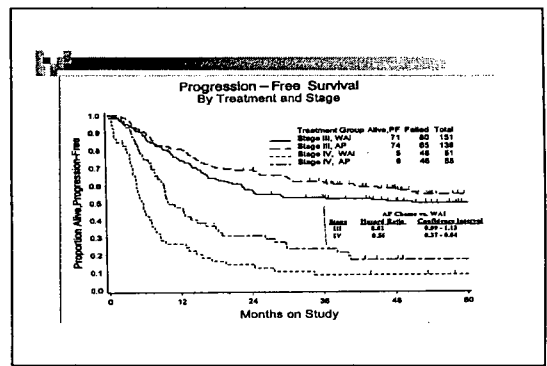


図 8

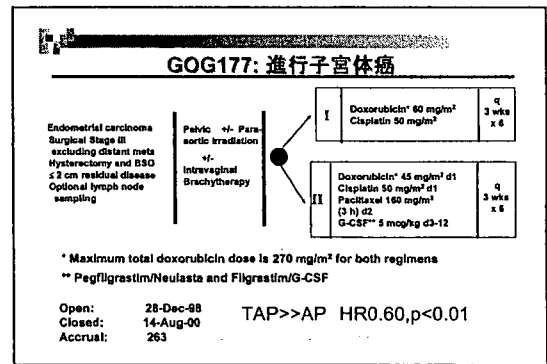


図 9

Aはたかだか22%ぐらいです。また子
宮体がんでも何とかホルモン剤を使い
妊孕能の温存が可能かということもM
PAで盛んに試みられました。最近、
金沢大学の井上教授が「適応と限界」
について、MRIで明らかに筋層浸潤
がないことを確認し、組織分化度はG
1、G2、妊孕能の温存を本人が強く
希望している、インフォームドコンセ
ントが充分得られている、これらの症
例に限るべきだと述べております。

その限定すべき理由は、日本の臨床
治験ではMPAで完全寛解は9%、部
分寛解が14・5%のみで、変化なしと
進行したのが65%もあります。とい
うことで、頸がんとは違い、早期体がん

ホルモン療法によりその初期治療とし
ての効果とかが再発予防への期待はまだ
まだの様子であります。

化学療法に関しても先ほどAP
療法という話をしました。ドキシソルビ
ン、シスプラチンです。アメリカで
はGOG177が2004年に論文になり
まして、パクリタクセルをさらに加え
た3剤(TAP療法)が圧倒的に予後
にいいということでもあります(図9)。
パクリタクセル、カルボプラチン療
法は卵巣がんの標準治療です。この標
準治療が子宮体がんにも充分に8割効
くし、再発にも6割効くということが
いわれ、アメリカでは何とTAP療法
が標準療法になっております。

しかし実際には、臨床家は「axol/
CBDCA (TJ) を子宮体がんでは圧倒
的に使っています。日本ではまだ保
険適用はAP療法までです。パクリタ
クセルがやっと2005年4月に適用
になりました。カルボプラチンは保険
適用になりません。

とにかく最初に言いましたように、
子宮体がんは手術で取りきれれば予後
良好です。ただし、日本では子宮の摘
出広汎度やリンパ節の郭清度にはバラ
ツキがありますが、少なくとも子宮を
全部、子宮の中に体がんを含めて取り
きれた症例は極めて予後良好といえま
す。今後の展望では、我々は今や自分
の内診よりも超音波をルーチンに使っ
ていますので、明らかに子宮内膜の超
音波診断が早期診断に有効と思いま
す。そして、閉経後の女性の出血があ
ろうがなかろうが、内膜に肥厚があっ
たら積極的に細胞診や組織診を行うべ
きであります。そしてI、II期の段階
で取りきれたらハッピーで、これから
の子宮体がんの場合には、進行がんの
治療成績の向上に重きが置かれてお
り、ホルモン剤や放射線療法との併用
とか、新しい薬剤とか、種々囁かれて
いますけれども、こちらの対象をいか
にコントロールできるかということが
主たる目的と思えます。

肉腫につきましては、子宮筋腫として手術を行い偶然見つかる人が圧倒的に多い。術前に肉腫と診断がついて手術をされる症例はほとんどいない。子宮体がんとという形で手術をしたら一部肉腫だったというのが多い。明らかに手術がすべてで化学療法には期待できないのが現状です。このことは北海道内の15施設の106例の肉腫症例の解析を、北海道がんセンターの山下幸紀先生と一緒に化学療法談話会で行った結果に基づいております。

最後のまとめとして、子宮頸がんで将来的にはHPVのtypingが重要になるのでは、それから手術療法も変わりつつある、放射線療法も化学療法との併用ということで、Ⅲ期までは確実に5年生存率が7割以上の状況にできるのではと楽観しております。子宮体がんは多くの症例がⅠ、Ⅱ期です。で、まずは早く見つけることが大事で、術後の再発危険因子の解析を熱心に行い、術後療法が先ほどの放射線療法から化学療法という時代が来ることを信じ、進行がんの治療成績を上げることに主眼がおかれるのではないかと思っています。

以上で私の講演を終わらせていただきます。ご静聴ありがとうございました。

〈質疑応答〉

座長 寒河江先生ありがとうございます。本日に今お聞きして、いろいろな治療法がありますし、その進歩も目覚ましいものがあり、今までの考え方は違った方法で何とか対応していけそうで、ちょっと明るい感じがしました。何か質問がありましたら、佐野先生どうぞ。

佐野 先ほどプレバライトについて少しコメントを入れられたのですが、実は2、3カ月前、うちの医院に「液状検体」で診断する方法があり、診断は完璧にできますという案内が来ました。ただし、その細胞を診断する人が問題なので、少し躊躇していました。現状なら何かあれば、先生方に見てもらうという状況ですが、今こういう勧誘が来ましたが、それを誰が見るのかということとちょっと二の足を踏んでいる状況ですが、何か教えていただければ。

寒河江 まだそういう「液状検体」を作成するマシン、すなわち自動的にガラスの上にスポットとして細胞を塗るというか、乗せるというマシンが、それほど普及していないのが最大の欠点です。できた標本に関しては、1枚のガラスで面積を考えると十分に耐えられ

ます。あの範囲内だけで十分に診断はつくと思います。だから今までのスクリーナーの方々が、そんなに躊躇する必要はないかと思えます。

追加答弁 道内にはジェネティックラボにしか、液状検体作成マシンは導入されていません。現在、共同研究で、通常検体と液状検体の比較試験を始めています。その詳細が皆様には「診断の正確性の確保」という意味で必要な情報と考えております。

佐野 実際、そういう方法があるので申し込めばやりますとその会社の案内があったわけです。実際に日本のどこかでやられていると思うのですが。寒河江 まだ婦人科での液状検体の普及率は20%以下と思いますが、普及しつつあると思います。

佐野 そのパンフレットを捨ててしまったのですけれども。

寒河江 ありますよ。

佐野 検鏡する方の問題なのですが、細胞診指導医などの監視下にあるのでしたら、やりたいかなとも思っています。

寒河江 先生が心配しているのは、きつと機械で診断して…

佐野 違います。

寒河江 そういう意味ではなくて？

佐野 意味ではなくて、実際に見る

人が。

寒河江 同じ標本で何か異常細胞があるというものを、われわれが指導医として見ろというのであれば、それは全く問題はありません。そういう検体をわれわれのところへ送っていただければあれば何ら問題はない。

佐野 先生も実際にはそういう検体を見られているのですか。

寒河江 まだ、われわれのところには来ていないですけれども。

佐野 来ていないのですか。

寒河江 以前にその標本のチェックは何十枚としたことはあります。

佐野 では、もしそういうことあったらやっても。

寒河江 ええ、どんどん送ってください。

佐野 はい、わかりました。よろしくお願いします。

座長 兼元先生どうぞ。

兼元 ちょっと佐野先生が話題にしたのでちょっと立ったのですけれども、清水先生もご存知だろうと思いますが、北大の第一病理におられた吉木教授が定年退職されて、いま顧問をやっているジェネティックラボというのがございまして、実は一昨日の夕方にかかったのですが、そこでは液状検体標本の作成「チャポチャポ」なるも

のが値段も書いてありました。それですぐできるということで、実は私の家が15年前に移ったところ、第一病理の名簿は南12条西13丁目というので、結局、私は行方知れずになって連絡がでななかつた。清水先生の方にもご連絡申し上げたら「兼さんのところにおちょっと相談せ」と言われたというお言葉があった。そして一昨日の晩、来たんです。それで、「いやあ、これは遠藤先生の方ともからむ、どうやってその作業を進めるかという部分もあるので、保険もおそらく無理だろうし、そうすると、いろいろとその作業を考えたうえに医会というか、そういうものの産婦人科の集団が、こういうものを利用する必要があると結論が出ていたときに、それを社会的にまだ定着しない作業も考えさせていただくようにいたします」というのが一昨日です。ですから、これからいろいろ患者さんからのお金の徴収の方法、集める方法もいろいろあるかと思うのですが、もしもその辺に抵抗がなければ、それからジェネティクラボというのが、どのような北海道の方になるか、全国的なものかいろいろあると思うのです。ですから是非、先生とか、大学の先生たちと、ほりかえの実際取る側のこととで、少し今年、作業を進め

させていたただきたいというように考えていたのです。遠藤先生には保険という問題もあるけれども、それを社会的な問題を起こさないようにするというものをひとつの臨床研究としてよいのではないかと昨日の理事会でお話したことがあります。是非そういうことがありましたら、先ほどの先生のお話のほんの一部ですけれども、ただそれを先生のおっしゃられたようにどうやって治療するというか、その辺の先生のお考えが現在ありましたらお話を伺いしたい。

寒河江 検体の採取方法のお話というよりもHPVのタイピングのことですね。実はその辺は先ほどあまりにも典型的な論文を少しお話させていただきましたが、決してHPVの16、18が陽性だからどうだこうだといって患者さんに説明することの利点と欠点を充分に理解して説明するというのが現状です。というのは16、18陽性ですと言った瞬間に「あなたは遺伝子に異常があります」というような意味のかなりオーバーに解釈する方がきつとほとんどの国民であろうというのが今のコンセンサスですので、たかだか感染しても実際の浸潤がんになる方は数%なのです。というエビデンスがまだまだ揃っていない状況で、検査をやって陽

性ですからすぐ次なる治療法をこうしよう、臨床の先生方に正確にガイドラインがまだ出来上がっていないのが現実です。ですので、やるのはよいのですが、やって出た結果を患者さんに還元するときの対策は、産婦人科医学会、臨床細胞学会、婦人科腫瘍学会、日本産科婦人科学会というところでしっかりとガイドラインを出すべきであろうというように思います。私個人ではとてもできません。そのように思っております。

座長 それで今の子宮頸がん、がんになった人はHPVを持っている可能性が高いですね。ところが逆にHPV陽性者を調べたら、そんなに癌になる人の確率が低いのです。逆が成り立たないですね。それでうまくいかないみたいですよ。それで医会でもそういう検査を保険適応へ向けて要望は出しているのですが、そういうエビデンスの問題でうまくいっていないのではな

いでしょうか。

寒河江 欧米のデータは確かに何万例のデータとしてどんどん出てきていますが、アメリカは多くが液状検体の細胞診で、ほぼ全部変わりました。でないとスクリーナーはトラブルが多くて訴えられます。そういうのを契機に10年前に変わりましたので、ほぼ液状検

体なのですけれども、果たしてHPVのタイピングの成績をどこまで臨床に、そして、患者さんに還元するかに関しては、アメリカでもまだまだ普及はしていないと思います。完全なるガイドラインはまだ出来ていません。という状況を眺めているだけでは、日本はちょっとあまりにも遅れるのではないかと。すぐに5年、10年先になつてしまいます。

座長 われわれのレベルで、大きなデータを出せばよいのですね。そういうようにやりたいと思いますけど。

寒河江 そうですね。

座長 そのほかにございませぬか。確かに佐野先生おっしゃったように、パンフレットが来ていました。どのぐらい正確性があるのか、われわれもわからないものから、佐野先生が聞かれたと思うのですが、ただそれに応募して、どこまでそれを信じてよいのかはわからないということです。細胞診なんか出してもヘルペス細胞が見えるというのが時々聞きますね。だからそういう細胞診でも明らかにわかるわけですね、普通の細胞診でも。

寒河江 わかります。

座長 それをちゃんとやればある程度わかるのですね。その他ございませぬか。寒河江先生、最新の情報をありがとうございます。

厚生労働省 「抗がん剤併用療法に関する 検討会」

第3回 子宮体がん

国立がんセンター中央病院内科医長 勝俣 範之
岩手医科大学医学部産婦人科学教授 杉山 徹

はじめに

子宮がんは日本では女性の悪性腫瘍においては胃がん、乳がんに次いで、3番目に多い腫瘍である。子宮がんの中では子宮頸がんの発生率が高いが、近年、子宮体がんの割合が増加してきている。しかし子宮体がんのほとんどは、I期、II期であり、手術単独もしくは放射線併用で治療され、5年生存率はI期：86.0%、II期：83.8%（国立がんセンター中央病院、1978～1988年）を得ている。手術適応のない進行・再発子宮体がんはきわめて予後不良であり、抗がん剤治療（単剤もしくは多剤併用療法）や内分泌治療の適応となるが、進行例や再発例は比較的少数であるため、臨床試験から得られるエビデンスが限られている。

1. 子宮体がんに対する併用化学療法

併用化学療法の基本的な考え方は単独で有効とされる異なる機序の化学療法剤を組み合わせ、その相乗効果によってより高い奏効率を得ようとするものである。奏効率は単剤に比較して良好な成績が得られており、CAP療法（シクロフォスファミド（CPA）+ドキソルビシン（ADM）+シスプラチン（CDDP））で31～56%、AP療法（ADM+CDDP）で33～81%、CA療法（CPA+ADM）で31～46%の奏効率が認められている。しかし、単アームだけの結果からは背景も異なるうえ、selection biasも存在することから一概に比較することは困難である。より高いエビデンスを供給するものはランダム化比較試験（randomized controlled

trial；RCT）の結果であるが、進行子宮体がんに対するRCTは多くは行われていない。Gynecologic Oncology Group（GOG）で行われたRCTが代表的なものであるが、ADM単剤（60mg/m²）とCA療法（ADM 60mg/m²+CPA 500mg/m²）のRCT¹⁾では奏効率で24% vs 32%、無増悪期間の中央値で3.2ヵ月 vs 3.9ヵ月、生存期間の中央値でそれぞれ6.7ヵ月 vs 7.3ヵ月であり、奏効率では有意差は認められず、生存期間でわずかにCA療法群が優れていた。一方、ADM単剤（60mg/m²）とAP療法（ADM 60mg/m²+CDDP 50mg/m²）のRCT²⁾（GOG107）では奏効率では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ヵ月 vs 9.0ヵ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。以上よりGOGは進行・再発子宮体がんにおいてADM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。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・再発子宮体がんADM単剤（60mg/m²）87例とADM 60mg/m²+CDDP 50mg/m² 90例のRCTを行った³⁾。ADM+CDDPでは43%が奏効し、ADM単剤（17%）に比べ有意に良好であった。生存期間中央値はADM+CDDPが9ヵ月でADM単剤の7ヵ月に比して有意差には至らなかったものの良好であり（Wilcoxon p=0.0654）、GOG107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・再発子宮体がん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。GOGは、術後リンパ節転移が陽性または、50%以上の筋層浸潤、頭部・付属器浸潤のあった症例を対象として、放射線治療後にADM 60mg/m²を3週間ごとに総投与量500mg/m²まで投与する群（92名）と、無治療で経過観察する群（89名）とのRCTを行った（GOG34）。しかし、この試験は症例登録率がきわめて悪く、9年間で181例しか登録されず、不適格症例

も43例と多く、ADM群に割り付けられた患者のうち25名は実際にADMの投与がなされなかった。結果として、再発率、生存率とも両群で差は認められなかったが、検出力が低いため、この試験だけでは化学療法が本当に無効なのかどうかは証明することはできないと考えられていた。その後、GOGは、Ⅲ/Ⅳ期症例で術後2 cm以上の残存腫瘍を有さない症例を対象に全腹部照射をコントロールアームとしてAP療法、3週ごと8コース(CDDP 50mg/m²+ADM 60mg/m²)とのRCTを行った(GOG122)⁹⁾。この結果、主評価項目の無増悪生存期間(PFS)はAP療法が良好(HR 0.81)であった。また、副評価項目の全生存期間(OS)もAP療法が優っていた(HR 0.71)。毒性は骨髄抑制がAP療法で強かったが許容できる範囲であった。この結果、子宮体がんにおいて、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。

以上のようなエビデンスから子宮体がんにおいて、AP療法は標準的治療として確立されていった背景があり、今回併用療法委員会に取り上げられ、2005年2月に承認取得された経緯となった。このように世界的なエビデンスをもとにして、わが国で承認されるに至ったことは意味のあることであると思われる。これまで、子宮体がんに関する化学療法のエビデンスとしては、その対象症例が少ないことから、日本から海外に向けて発信するエビデンスはほとんどなかった。しかし、今年のASCO(American Society of Clinical Oncology)にて、日本の婦人科臨床試験グループであるJGOG(Japanese Gynecologic Oncology Group)から、子宮体がん術後の放射線治療と化学療法(CAP療法)とを比較した臨床第Ⅲ相試験の結果が発表された⁹⁾。この試験は、子宮体がん術後患者475例を対象に、全骨盤照射または、化学療法(CAP療法)にランダムに割り付けた。無再発生存期間、全生存期間に差は認められなかったが(5年無再発生存率84.0% vs 82.1%, 5年生存率85.9% vs 87.1%), サブセットアナリシスで、Ⅱ/Ⅲa期に限って、化学療法群のほうが、全骨盤照射群より優れていた(5年生存率97.5% vs 80.3%)。この結果は、術後化学療法の有用性を証明した

GOG122の結果の追加的結果となったことは評価できる。子宮体がんの化学療法の今後の展開として、タキサン製剤が期待されている。タキサン製剤+AP療法であるTAP療法⁹⁾や、タキサン+カルボプラチン(CBDCA)療法⁹⁾などの有用性が期待されているが、まだ確固たるエビデンスが証明されているわけではない。わが国でも、臨床第Ⅱ相試験を終了し、本年5月、8月にパクリタキセル⁹⁾、ドセタキセル⁹⁾がそれぞれ子宮体がんの適応承認されている。JGOGでは、タキサン製剤を含んだ化学療法のRCTが行われている。今後ますますわが国から世界に発信できる臨床試験が活発になることが期待される。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Randall ME, Brunetto G, Muss H, et al : Whole abdominal radiotherapy versus combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma : A randomized phase III trial of the Gynecologic Oncology Group (GOG122). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22(2) (Abstr. 3), 2003
- 5) Sagae S, Udagawa Y, Susumu N, et al : JGOG2033 : Randomized phase III trial of whole pelvic radiotherapy vs cisplatin-based chemotherapy in patients with intermediate risk endometrial carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* (Abstr. 5002), 2005
- 6) 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.

- cinoma ; a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 22(11) : 2159-2166, 2004
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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 2005 (in press)

エビデンスをつかう⑧

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

橋本浩伸 Hashimoto Hironobu 国立がんセンター中央病院薬剤部

勝俣範之 Katsumata Noriyuki 国立がんセンター中央病院腫瘍内科



多様化するがん診療中で、がん医療の地域格差、専門医の不足が問題になっている。厚生労働省の「癌医療水準の均てん化に関する検討会」では、「国民が全国のどこに住んでいても質が高く、安心して療養ができる癌医療の提供体制を日常の生活圈域レベルすなわち二次医療圏において確立することを念頭に、癌医療における地域格差の是正方策を検討することが適当であると考え」としている¹⁾。「がん均てん化」のなかでも専門医の育成について検討されているが、各学会において、「がん専門医」の認定制度をはじめとした専門医の育成が進められている。また、がん医療の現場においては、医師の業務内容は多岐にわたり、医師のみでの対応は困難となってきており、がん医療に携わるコメディカルスタッフと一体となったチーム医療の推進が重要である。薬剤師の分野でも2005年（平成17）度中に「がん専門薬剤師」認定制度が開始される予定である。医師と薬剤師は、よきパートナーとしてそれぞれの専門性を生かし、それぞれの観点に基づいたエビデンスを提供し、よりよい医療に貢献することが望まれる。

腫瘍内科医の役割

がんを内科的立場からアプローチし、抗がん剤を専門とするのが、腫瘍内科医であるが、これまでがん治療の主役と言うと、手術が基本で、抗

がん剤（化学療法）は脇役のような立場と考えられてきたが、近年の抗がん剤治療の発展はめざましく、抗がん剤を適切に使用することによって生存率を向上させるという結果が次々と報告されるようになった。また、最近では、分子標的治療薬の登場により、ますます抗がん剤治療は多様化、複雑化してきており、より専門的な知識、経験が必要となってきた。腫瘍内科医制度は、米国ではすでに1965年に始まり、現在9,500人の認定腫瘍内科医が活躍している。わが国では、腫瘍内科医（メディカルオンコロジスト）を育成する学会として臨床腫瘍学会が設立され、2005年末には日本発の認定腫瘍内科医が誕生することになる。

腫瘍内科医の主な役割としては、抗がん剤の投与だけではなく、がん診療のチーム医療のコーディネーター的役割をすることである。がん診療には、放射線診断医、病理医、外科医、放射線治療医、精神科医、緩和ケア医とさまざまな専門家が集まり、総合的に患者のケアにあたっていくチーム医療が理想的な姿である。そのチーム医療のまとめ役的な働きをするのが腫瘍内科医の仕事である。個々の状況において、エビデンスを駆使して適切な治療方針を選ぶことが大切であるが、がん治療には不確実なものも多く、必ずしも第一級のエビデンスがあるわけではない。治療効果指標のアウトカムとしては生存率ばかりではなく、患者

のQOL(クオリティー・オブ・ライフ)も考慮に入れないといけない。また、医師だけではなく、看護師、薬剤師、ソーシャルワーカー、栄養士などのコメディカルスタッフとの連携も大切である。

がん診療におけるエビデンスの使い方

日々の多忙な臨床のなかで、最先端かつ最善のがん診療に追いついていくのは容易なことではない。オリジナルの論文を批判的吟味して臨床にかすことも必要なことであるが、診療ガイドラインのような二次資料を用いることもよい方法である。がん診療においても、ほかの分野に見られるようなガイドラインが作成されている。いくつかガイドラインがあるなかで、特に有用なものは、ASCO(American Society of Clinical Oncology; 米国臨床腫瘍学会)のガイドライン²⁾、NCCN(National Comprehensive Cancer Network)のガイドライン³⁾、NCI(National Cancer Institute 米国癌研究所)のPDQ(Physician Data Query)⁴⁾の3つである。ASCOのガイドラインは、ASCOから出されているガイドラインであるが、エビデンスにかなり忠実につくられており、エビデンスの質が、level of evidence, grade of recommendation A~Dとわかりやすくカテゴライズされている。NCCNのガイドラインは、米国の19のCancer Centerの代表が集まって作成したガイドラインで、アルゴリズムを使い治療の選択肢がわかりやすいようにつくられている。NCIのPDQは、NCIが作成しているがん情報データベースであり、65人の専門家からなる編集委員会を中心にしてpeer reviewが行われ、1か月ごとに更新されている。患者向けの情報も掲載されているのが特徴である。

がん専門薬剤師に求められるもの

がんのチーム医療を実現するためには、薬剤師の関与も重要である。薬剤師には薬学の知識を生かし、がん薬物療法に関する患者教育やモニタリ

ングへの積極的な参加が求められる。具体的な内容としては、2002(平成14)年、2003(平成15)年度の厚生労働科学研究「病院等における薬剤師業務の質の向上に関する研究」によると、がん薬物療法の処方監査と抗がん剤調製、がん薬物療法処方設計への関与、抗がん剤に関する医薬品情報提供などがあげられ、基盤となる知識としては抗がん剤の薬理学・臨床薬理学、標準的治療・治療ガイドラインに関する知識、抗がん剤調製の知識が必要とされている⁵⁾。また、がん専門薬剤師認定申請資格のなかには薬剤管理指導やTDM(therapeutic drug monitoring; 薬物治療モニタリング)、緩和ケアなどの実務経験が必要とされているうえ、日本病院薬剤師会などが実施するがん領域講習会や日本癌治療学会や日本臨床腫瘍学会が主催する教育セミナーなどの履修も必須とされており、より専門性の高い知識の習得が求められている⁶⁾①。

次に、がん薬物療法における「がん専門薬剤師」による腫瘍内科医との連携について国立がんセンター中央病院(以下、当院)での例を交えて紹介したい。

レジメン管理と処方監査

レジメンとは、抗がん剤・輸液・併用薬などの投与に関する時系列による治療計画をいい、当院におけるがん薬物療法はすべてレジメンに基づき行われている。レジメンは診療グループごとに登録され、薬剤部において一括管理を行っている。新規レジメンは、薬剤部が事務局となっているレジメン小委員会に申請され、薬剤部長、各診療グループ医長、薬物療法部長により、エビデンスレベルや倫理的な妥当性について検討した後、使用可能となる。しかし、レジメンのエビデンスがしっかりとしたものであっても、抗がん剤を投与する際に必要となる希釈液(補液)にまで言及している報告は少なく、薬剤部では登録にあたって当該薬剤の添付文書などを基に検討を行う必要があ



① がん専門薬剤師認定資格

以下の全てを満たすものは認定を申請することができる。

- (1) 日本国の「薬剤師免許を有し、薬剤師として優れた見識を備えていること。
- (2) 申請時において、日本薬剤師研修センター認定薬剤師、日本病院薬剤師会生涯研修認定薬剤師、あるいは日本医療薬学会認定薬剤師であること。(海外での研修、教育を受けた者は別途審査する)
- (3) 薬剤師歴が5年以上あり、日本薬剤師会、日本病院薬剤師会、日本薬学会、日本医療薬学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会のいずれかの会員であること。
- (4) 申請時において、引き続いて3年以上、日本医療薬学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会のいずれかが認定する施設においてがん薬物療法に従事していること(所属長の証明が必要)、あるいは日本病院薬剤師会専門薬剤師認定制度委員会が認定する研修施設において病棟業務、抗がん剤ミキシング、TDM、緩和ケアなどの実技実習を3か月以上履修していること。
- (5) 認定対象となる講習(日本病院薬剤師会あるいは各都道府県病院薬剤師会が実施する癌領域の講習会、日本癌治療学会や日本臨床腫瘍学会が主催する教育セミナーなど)を所定の単位以上履修していること。
- (6) 日本薬学会、日本医療薬学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会の各年会、日本薬剤師会学術大会、関連する国際学会あるいは全国レベルの学会においてがん領域に関する学会発表が3回以上(うち、少なくとも1回は発表者)、複数査読性のある国際的あるいは全国的学会誌・学術雑誌にがん領域に関する学術論文が2編以上(うち、少なくとも1編は筆頭著者)、薬剤管理指導の実績50例以上(複数の癌種)の全てを満たしていること。
- (7) 所属長(病院長あるいは施設長)の推薦があること。
- (8) 日本病院薬剤師会が行う認定試験に合格していること。

なお、平成17年度については、別に定める方法・様式により推薦された(1)から(7)に該当する有資格者を対象に癌専門薬剤師部会・認定審査委員会が審査し認定薬剤師として委嘱する過渡的措置をとることとする。試験による認定は平成18年度から開始する。

日本病院薬剤師会「がん専門薬剤師および感染制御専門薬剤師の認定資格について」より一部抜粋

り、薬剤師の視点によるチェックが行われる。

また、個々の患者への処方についても、投与量、投与間隔、ドセタキセルの溶解液の選択に代表さ

れる過敏症に対する確認など、薬剤師が第三者的立場から処方内容を確認することは安全ながん薬物療法を提供するうえで欠かせないものである。

抗がん剤混合調製

抗がん剤の混合調製は正確かつ清潔な調製はもとより、薬剤の性質上、調製を行う者の安全も確保する必要がある。2002年4月の外来化学療法加算導入により、薬剤師を中心とした抗がん剤調製手順の確立が急務となり、1994年の日本病院薬剤師会学術第1小委員会による抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針を基に、2005年に改訂された。今回の改訂では、『抗がん剤調製マニュアル』という副題が加わり、より実践的なマニュアルとなっている。抗がん剤の院内取扱い指針と注解、抗がん剤の基本的調製手順、添付文書による注射用抗がん剤の調製情報、設備・備品、用具などの解説から構成されており、抗がん剤の取扱い指針については米国国立健康研究所(NIH)や米国国立疾病研究所(CDC)、米国ヘルスシステム薬剤師会(ASHP)などのガイドラインを参考にしている⁷⁾。これにより、最新の情報を踏まえた抗がん剤の取扱いに関する明確な指針が示された。当院では、これらを基に薬剤部における抗がん剤調製マニュアルと、医師が調製する場合の、医師向けの抗がん剤調製マニュアルを作成し、情報提供を行っている。

抗がん剤のTDM

国内での抗がん剤の認可は、第Ⅱ相試験が終了した時点で承認を受けるため、比較的少数例の試験結果を用いて承認される。そのため臨床試験で認められなかった副作用が市販後に発生する可能性がある。がん薬物療法の対象となる患者では複雑な病態にある場合が多く、肝機能や腎機能は薬物血中濃度に影響を与える可能性が高い。また、抗がん剤の投与量は体表面積を基準に算出されるため個人差が少ないと考えられる一方、個人ごとに血中濃度のばらつきが大きいとする報告もあ

り⁹⁾、個人間の血中濃度のばらつきを補正し、投与量を設定することを目的とした TDM の適用は、がん薬物療法において薬剤師に求められる業務の一つと考えられる。しかし、現状では多くの施設において、メトトレキサート・ロイコボリン救援療法における副作用回避のためメトトレキサートの TDM が実施されるのみで、がん薬物療法における TDM は実地医療において研究途上であるといえる。

また、こういった業務の展開として AUC (血中濃度 - 時間曲線下面積) や肝機能・腎機能から投与量調節 (dose modification) を行い、薬剤師自ら抗がん剤の投与設計を行うこともチーム医療における薬剤師の新たな役割と考える。

患者への情報提供

副作用のモニタリングと対策は、腫瘍内科医らが薬剤師に求める職能の一つであり、がん薬物療法における安全性および有用性を確保するためには、薬剤師による副作用モニタリングと迅速かつ適切な対応がきわめて有用であるとされている⁹⁾。しかし、本来こういった情報を最も必要とするのは、実際に抗がん剤を投与される患者自身であり、抗がん剤治療開始にあたって治療の内容の説明はもちろん副作用について発現時期や頻度、その対策を含めて説明することは患者が安心して治療を受けるうえでとても重要であると考えられる。薬剤師はこれまでの業務のなかで薬剤管理指導を通じて患者に情報提供を行ってきた。近年のがん薬物療法における外来治療への移行に伴い当院では、副作用に対する患者サポートを目的に乳がん、消化器がんのレジメンについて作成したパンフレット (②) を用いて服薬指導を開始している。このパンフレットには、点滴に用いる薬剤の説明と点滴スケジュール、支持療法のための内服薬、副作用とその対策などの説明を掲載した。がん薬物療法では複数の薬剤の併用が主流であり、添付文書、インタビューフォームなどで副作用の発



② 患者向けパンフレット

現頻度を説明することは難しく、海外の臨床試験に関する文献より引用した。

支持療法に関して例をあげると、発熱性好中球減少症への対策では、米国感染症学会 (IDSA) のガイドライン¹⁰⁾を基に薬剤選択、服用方法や発熱時の対処方法に関する説明を作成し医師との合意のもと説明にあたっている。しかし、ただガイドラインを基に説明を行っただけでは、とうてい EBM を実践しているとはいえない。実際に患者に起こった副作用をモニターし、パンフレットによる説明を受けた患者の意見を聞き内容を評価することも今後検討している。

がん専門薬剤師と腫瘍内科医の連携

がん薬物療法において、腫瘍内科医を中心としてがん専門薬剤師、がん専門看護師が関与することは、患者教育やニーズの把握、リスクマネジメントのうえで意義深い¹¹⁾。がん専門薬剤師もがん治療のチームの一員として積極的にかかわっていくことが望ましいと思われる。当院では、乳がん患者における術後 AC 療法における初回治療時に前述のパンフレットを用いて薬剤師が服薬指導と副作用モニタリングをすることで問題点を抽出し、情報をフィードバックしている。しかし、そのためには、薬剤師も薬剤のみのエビデンスだけではなく、がんに関する病態や治療体系について



ある程度の知識をもち、そのなかでのがん薬物療法の位置づけを理解する必要がある。たとえば chemo vs radiation や chemo vs best supportive care などに関する比較試験の結果を基にがん薬物療法における説明の基礎知識として情報収集することも重要だと考える。また、医師に対する新しいエビデンスの情報提供を個別にまた、カンファレンスなどを通して積極的に行っている。

近年の分子標的薬剤の登場によって、がん薬物

療法はますます進歩し、また複雑化していく傾向にある。そのなかで、各々の薬剤のエビデンスをしっかりと認識して正しい標準的な治療を患者に提供していく必要がある。がん薬物療法の専門家である腫瘍内科医が少ないことが指摘されているが、がん専門薬剤師が、がん治療チームの一員としてがん治療を支えていくよきパートナーとなることが今後期待される場所である。

●文献

1. 厚生労働省HP. がん医療水準の均てん化に関する検討会報告.
2. <http://www.asco.org/> ASCOホームページ
3. <http://www.nccn.org/> NCCNホームページ
4. <http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment> NCI PDQホームページ
5. 全田 浩. 癌(化学療法)専門薬剤師における業務の専門性について(アンケート)の集計結果報告. 日本病院薬剤師会雑誌 2003; 39: 1269-72.
6. 日本病院薬剤師会. がん専門薬剤師および感染制御専門薬剤師の認定資格について. 日本病院薬剤師会雑誌 2005; 41: 1182-3.
7. 日本病院薬剤師会. 抗悪性腫瘍剤の院内取扱指針 改訂版. 2005. p.3-12.
8. Felici A, Verweij j. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. Eur J Cancer 2002; 38: 1677-84.
9. 後藤伸之ほか. 平成13年度学術委員会学術第1小委員会報告 薬剤師の専門性に関する業務領域の調査・研究. 日本病院薬剤師会雑誌 2002; 38: 1001-5.
10. Hughes WT, et al: 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 34; 730-51, 2002.
11. 清水千佳子ほか. 外来化学療法の実際. 消化器外科 2005; 28: 1287-93.

CASE REPORT

Shoko Akizuki · Noriyuki Katsumata
Yasuhiro Yamanaka · Masashi Andoh
Yasuhiro Fujiwara · Toru Watanabe

Weekly paclitaxel in patients with CAP-resistant advanced or recurrent endometrial carcinoma: a series of four patients

Received: June 4, 2004 / Accepted: February 10, 2005

Abstract We evaluated the feasibility of weekly paclitaxel in patients with recurrent or advanced endometrial carcinoma who had failed treatment with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CAP). We treated four patients with CAP-resistant recurrent or advanced endometrial carcinoma with paclitaxel. Paclitaxel (80 mg/m²; infused over 1 h) was administered weekly for a maximum of 18 weeks, unless disease progression or intractable toxicity developed. A complete response was observed in one patient and a partial response in two patients. Disease progression was found in one patient. Two patients developed grade 3 leukopenia or neutropenia. Neurotoxicity for all patients was within grade 1. Outpatient treatment with weekly paclitaxel was well-tolerated and feasible for patients with CAP-resistant recurrent or advanced endometrial carcinoma. Further trials to confirm the efficacy and toxicity of weekly paclitaxel are warranted.

Key words Weekly paclitaxel · Advanced or recurrent endometrial carcinoma · CAP-resistant

Introduction

Patients with localized endometrial carcinoma can usually be treated successfully by surgery alone or surgery with radiotherapy. However, standard therapies have not yet

been established for advanced and recurrent disease. Chemotherapy remains a palliative treatment for these disease, although modest responses have been achieved by recent developments in chemotherapy.

Doxorubicin, which is effective when given alone or in combination, has been the most frequently studied cytotoxic drug for the treatment of endometrial carcinoma. The response rate to chemotherapy of advanced endometrial carcinoma has been reported to be 31% to 56% with conventional cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CAP) therapy, and 33% to 81% with doxorubicin and cisplatin (AP) therapy. Although the CAP and AP regimens are widely used in practice, their effects on survival rates have not been shown in clinical trials.¹ The effectiveness of second-line chemotherapy following the failure of a CAP or AP regimen also remains unclear.

Recently, the effectiveness of paclitaxel for endometrial carcinoma has been reported.^{2–7} In 1996, the Gynecologic Oncology Group (GOG) conducted a phase II trial of paclitaxel in 30 patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma.⁵ In that study, 250 mg/m² paclitaxel was administered over 24 h, and a response rate of 35.7% was reported. Grade 3 or 4 leukopenia was found in 62% of patients and grade 3 neurotoxicity in 10% of patients. Subsequently, the GOG conducted a randomized clinical trial of 273 patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. That trial compared AP (doxorubicin 60 mg/m² and cisplatin 50 mg/m²) with paclitaxel and AP (TAP; doxorubicin 45 mg/m², cisplatin 50 mg/m², paclitaxel 160 mg/m²) as first-line chemotherapy. The response rate for AP was 34% and that for TAP was 57%; the progression-free survivals were 5.3 months and 8.3 months, respectively; and the overall survivals were 12.1 months and 15.3 months, respectively. The rate of grade 3/4 thrombocytopenia was 2% with AP and 21% with TAP, and the rate of grade 4 neutropenia was 50% for AP and 36% for TAP. More patients with the TAP regimen suffered from sensory neuropathy of grade 3 or higher compared with these with the AP regimen. (s16 vs 1).⁸ Although this trial demonstrated the effectiveness of paclitaxel in endometrial carcinoma, TAP is not considered feasible in clinical practice because of the inconvenience

S. Akizuki (✉) · N. Katsumata · Y. Yamanaka · M. Andoh · Y. Fujiwara
Department of Medical Oncology, National Cancer Center Hospital,
5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan
Tel. +81-3-3542-2511; Fax +81-3-3542-3815
e-mail: sakizuki@ncc.go.jp

S. Akizuki
Department of Gynecologic Oncology, National Cancer Center
Hospital, Tokyo, Japan

T. Watanabe
Department of Medical Oncology, Clinical Research Center,
International University of Health and Welfare, Tochigi, Japan

of administration, the required use of granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF), and the rates of toxicity.

Because the role of chemotherapy in advanced and recurrent endometrial carcinoma is limited, regimens should have a minimal impact on a patient's quality of life (QOL). We evaluated the feasibility of weekly paclitaxel treatment in four patients with CAP-resistant recurrent or advanced endometrial carcinoma.

Case reports

All of the patients had histologically confirmed endometrial carcinoma, and fulfilled the following conditions: (1) advanced or recurrent disease; (2) measurable disease; (3) World Health Organisation (WHO) performance status (PS) 0-2; and (4) adequate organ function. All patients gave their written informed consent for their treatment.

Paclitaxel was administered intravenously (IV) at a dose of 80 mg/m² over 1 h. The regimen was repeated every 7 days for 6 weeks with a pause for 2 weeks. All patients were premedicated with dexamethasone 8 mg IV, ranitidine 50 mg IV and chlorpheniramine 10 mg IV, 30 min prior to each administration. The administration of paclitaxel was continued weekly, for a maximum of 18 cycles, unless disease progression or intractable toxicity was observed. Toxicity data were recorded according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.

The tumor responses were assessed according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines.⁹

Paclitaxel was administered weekly in four patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma, diagnosed between November 1999 and December 2002, at the National Cancer Center Hospital. The patients' characteristics are listed in Table 1. Two patients had endometrioid adenocarcinoma, one had mucinous adenocarcinoma with a clear-cell component, and one had serous papillary adenocarcinoma with an endometrioid component. Patients' ages ranged from 55 to 73 years. Three patients had received the CAP therapy for recurrent disease following surgery alone or surgery in combination with radiation. One patient had received the CAP therapy as a first-line chemotherapy for advanced disease with multiple lung metastases.

The CAP regimen (cyclophosphamide 500 mg/m², doxorubicin 40 mg/m², cisplatin 50 mg/m²) was repeated every 21 days for 6 cycles unless disease progression occurred. Three patients completed their planned 6 cycles, but one discontinued the CAP regimen because of disease progression after 2 cycles. The intervals from the last administration of CAP to the administration of paclitaxel in the three patients who completed 6 cycles of CAP were 4, 9, and 13 months. Three patients completed their planned 18 cycles of weekly paclitaxel. One patient discontinued weekly paclitaxel after 6 cycles because of disease progression. The responses to the weekly paclitaxel, and the progression-free survival (PFS) after treatment are also listed in Table 1.

Table 1. Patients' characteristics, responses to weekly paclitaxel, and progression-free survival

Patient no.	Age (years)	Histology	Stage	Initial therapy	Therapy after recurrence	Number of cycles of CAP	Interval from last administration of CAP (months)	Number of cycles of weekly PTX	Response	Progression-free survival (months)
1	56	Endometrioid	Unknown	Surgery + radiation	CAP	6	4	6	PD	1.5
2	55	Endometrioid	Ia	Surgery	CAP; MPA	6	9	18	CR	8
3	62	Mucinous + clear cell	IV	Surgery	CAP	2	0	18	PR	6.5
4	73	Serous papillary + endometrioid	IV		CAP; MPA*	6	13	18	PR	12

CAP, cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin; MPA, medroxyprogesterone acetate; CR, complete response; PR, partial response; PD, progressive disease

*First-line chemotherapy for advanced disease with multiple lung metastases

Table 2. Number of patients with each toxicity

	Grade			
	1	2	3	4
Leukopenia	0	1	1	0
Neutropenia	1	1	1	0
Anemia	0	2	0	0
Thrombocytopenia	0	0	0	0
Alopecia	0	4	—	—
Neuropathy	4	0	0	0
Arthralgia	2	0	0	0
Myalgia	1	1	0	0

One patient achieved a complete response after 18 cycles of paclitaxel, two patients achieved partial responses after 18 cycles of treatment, and one patient had disease progression after 6 cycles of treatment (Table 1). The PFS of the four patients ranged from 1.5 to 12 months. The PFSs were 1.5 months in the patient whose disease progressed and 8 months in the patient whose disease achieved a complete response. The PFSs for the two patients who had partial responses were 6.5 and 12 months.

All patients were assessed for toxicity, and no patients discontinued or skipped administration of paclitaxel because of toxicity. Toxicity was evaluated according to the NCI-CTC, version 2. Toxicities are listed in Table 2. Two patients experienced grade 2 or 3 leukopenia, three experienced grade 1, 2, or 3 neutropenia, and two experienced grade 2 anemia. No patients experienced thrombocytopenia. All of the patients experienced grade 2 alopecia. Peripheral neuropathy was within grade 1 for all patients. Grade 1 arthralgia occurred in two patients and grade 1 or 2 myalgia in two patients. All of the patients were able to have paclitaxel administered at the outpatient clinic.

Discussion

Weekly paclitaxel has been reported as effective salvage chemotherapy for ovarian carcinoma.¹⁰⁻¹² Markman et al.¹⁰ conducted a phase II trial of weekly single-agent paclitaxel in platinum/paclitaxel-refractory ovarian cancer. They treated 52 patients with weekly paclitaxel (80mg/m²; 1-h infusion) and reported that it was generally well tolerated. Of a total of 248 cycles, only 13 (5%) were modified (dose reduction or treatment delay) because of side effects. Therapy was discontinued in 5 patients because of toxicity (4 because of peripheral neuropathy, and 1 because of painful fingernail beds). Because of these reports of minimal toxicity in patients with ovarian carcinoma, weekly paclitaxel is thought to be a reasonable treatment for patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. Because it is not currently possible to provide curative therapy to patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma, the role of chemotherapy for these patients remains palliative. It is, therefore, important that patients do not suffer from severe toxicity during treatment, and that the impact of treatment on patients' QOL is minimized.

In our case series of weekly paclitaxel for CAP-resistant advanced or recurrent endometrial carcinoma, none of the four patients suffered from severe toxicity requiring hospitalization or treatment discontinuation. Furthermore, all the patients were able to have treatment in an outpatient setting.

The effectiveness of paclitaxel for endometrial carcinoma has recently become evident. The response rate of paclitaxel for endometrial carcinoma has been reported as 36% to 46% in three trials.^{2,4,13} Paclitaxel should therefore also be beneficial in CAP-resistant advanced or recurrent endometrial carcinoma. Indeed, three of our four patients had some response to paclitaxel. Weekly administration of paclitaxel may also be an improved method for sustained cumulative exposure and dose-dense drug delivery. Pre-clinical data have suggested that the duration of exposure is an important factor in the cytotoxic activity of paclitaxel.¹⁴ In patients with metastatic breast cancer who have undergone prolonged (96-h) infusions of paclitaxel, duration of exposure has been found to be important for the clinical activity of the drug. However, a 96-h continuous infusion of paclitaxel is inconvenient for both clinics and patients. Extended cumulative exposures can also be achieved with frequent, repetitive drug administrations; for example, with a weekly schedule. Weekly dosing of paclitaxel has been demonstrated to be well-tolerated and feasible. Weekly administration of paclitaxel is dose-intense, but also yields a favorable toxicity profile. Cellular cytokinetic principles imply that frequent drug exposure affords less opportunity for the emergence and regrowth of drug-resistant cell clones. Thus, weekly paclitaxel therapy may be an improved method for sustained cumulative exposure and dose-dense drug delivery.¹⁵

We suggest that weekly administration of paclitaxel may be a feasible chemotherapy treatment for CAP-resistant advanced or recurrent endometrial carcinoma. However, we treated only a small number of patients; therefore, future clinical trials are needed to further evaluate the effectiveness and toxicity of this treatment.

References

1. Katsumata N, Yamanaka Y, Kitagawa R (2002) Latest information of therapeutic approach for endometrial cancer. *Gan To Kagaku Ryoho; Cancer Chemother* 29:1371-1376
2. Fleming GF, Fowler JM, Waggoner SE, et al. (2001) Phase I trial of escalating doses of paclitaxel combined with fixed doses of cisplatin and doxorubicin in advanced endometrial cancer and other gynecologic malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 19:1021-1029
3. Nishio S, Ota S, Sugiyama T, et al. (2003) Weekly 1-h paclitaxel infusion in patients with recurrent endometrial cancer: a preliminary study. *Int J Clin Oncol* 8:45-48
4. Price FV, Edwards RP, Kelley JL, et al. (1997) A trial of outpatient paclitaxel and carboplatin for advanced, recurrent, and histologic high-risk endometrial carcinoma: preliminary report. *Semin Oncol* 24:S15-78;82
5. Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, et al. (1996) A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 62:278-281

6. Lissoni A, Zanetta G, Losa G, et al. (1996) Phase II study of paclitaxel as salvage treatment in advanced endometrial cancer. *Ann Oncol* 7:861-863
7. Woo HL, Swenerton KD, Hoskins PJ (1996) Taxol is active in platinum-resistant endometrial adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 19:290-291
8. Fleming GF, Brunetto V, Cella D, et al. (2004) Phase III Trial of Doxorubicin Plus Cisplatin With or Without Paclitaxel Plus Filgrastim in Advanced Endometrial Carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 22:2159-2166
9. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92:205-216
10. Markman M, Hall J, Spitz D, et al. (2002) Phase II trial of weekly single-agent paclitaxel in platinum/paclitaxel-refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 20:2365-2369
11. Abu-Rustum NR, Aghajanian C, Barakat RR, et al. (1997) Weekly paclitaxel in recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol* 24:S15-62;67
12. Loffler TM, Freund W, Lipke J, et al. (1996) Schedule- and dose-intensified paclitaxel as weekly 1-hour infusion in pretreated solid tumors: results of a phase I/II trial. *Semin Oncol* 23:32-34
13. Jordan MA, Wendell K, Gardiner S, et al. (1996) Mitotic block induced in HeLa cells by low concentrations of paclitaxel (Taxol) results in abnormal mitotic exit and apoptotic cell death. *Cancer Res* 56:816-825
14. Lopes NM, Adams EG, Pitts TW, et al. (1993) Cell kill kinetics and cell cycle effects of taxol on human and hamster ovarian cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 32:235-242
15. Seidman AD, Hudis CA, Albanel J, et al. (1998) Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 16:3353-3361

A Phase I Study and Pharmacologic Evaluation of Irinotecan and Carboplatin for Patients with Advanced Ovarian Carcinoma who Previously Received Platinum-Containing Chemotherapy

Kan Yonemori, M.D.¹
 Noriyuki Katsumata, M.D.¹
 Noboru Yamamoto, M.D.¹
 Takahiro Kasamatsu, M.D.²
 Takuro Yamada, M.D.²
 Ryuichiro Tsunematsu, M.D.²
 Yasuhiro Fujiwara, M.D.¹

¹ Breast and Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan.

² Division of Gynecologic Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan.

BACKGROUND. The objectives of the current study were to determine the maximum tolerated dose (MTD) of irinotecan and carboplatin in combination, to evaluate the efficacy and toxicity of the combination in patients with advanced ovarian carcinoma who previously received platinum-containing chemotherapy, and to examine the pharmacokinetics and pharmacodynamics of both drugs by using the Chatelut formula.

METHODS. Patients with advanced ovarian carcinoma who previously received platinum-containing chemotherapy were treated with a combination of irinotecan and carboplatin. Carboplatin was administered as a 60-minute intravenous infusion on Day 1 and was followed by irinotecan, which was administered as a 90-minute intravenous infusion on Days 1, 8, and 15. Six dose levels of irinotecan (in mg/m²)/carboplatin (mg · mL/min) were planned: 50 mg/m²/4 mg · mL/minute, 60 mg/m²/4 mg · mL/minute, 50 mg/m²/5 mg · mL/minute, 60 mg/m²/5 mg · mL/minute, 50 mg/m²/6 mg · mL/minute, and 60 mg/m²/6 mg · mL/minute. The carboplatin dosage was calculated by using the Chatelut formula. Treatment was repeated at 28-day intervals.

RESULTS. In total, 19 patients in cohorts of 3 to 5 patients received irinotecan and carboplatin at 5 dose levels. The dose-limiting toxicities were Grade 4 neutropenia and Grade 4 thrombocytopenia. The MTD of the irinotecan/carboplatin combination was 60 mg/m²/5 mg · mL/minute. Partial responses were observed at higher dose levels. Pharmacologic studies demonstrated that administration of the dosage estimated with the Chatelut formula instead of the Chatelut formula with adjustment for serum creatinine resulted in a slightly excessive dose of carboplatin.

CONCLUSIONS. The recommended dose for the Phase II study was irinotecan 60 mg/m² on Days 1, 8, and 15 with carboplatin 5 mg/mL · minute on Day 1 repeated every 4 weeks. *Cancer* 2005;104:1204–12. © 2005 American Cancer Society.

KEYWORDS: irinotecan, carboplatin, ovarian carcinoma, pharmacokinetics, Chatelut formula.

An objective response is achieved in approximately 60–80% of women with advanced ovarian carcinoma who are treated with platinum plus taxane combination chemotherapy.^{1,2} Nonetheless, recurrence rates remain high even with current treatments, and most women with advanced ovarian carcinoma ultimately die of their disease. Thus, it is important not only to establish effective second-line chemotherapies but to use new drugs with no cross-resistance in first-line chemotherapy to avoid expression of drug-resistant clones in the early treatment period.

Address for reprints: Noriyuki Katsumata, M.D., Breast and Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan; Fax: (011) 81 335423815; E-mail: nkatsuma@ncc.go.jp

Received December 9, 2005; revision received April 20, 2005; accepted May 11, 2005.

© 2005 American Cancer Society
 DOI 10.1002/cncr.21287
 Published online 26 July 2005 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

Irinotecan (CPT-11) is a plant alkaloid extract from *Camptotheca acuminata* and a potent inhibitor of DNA topoisomerase I. It exhibits excellent antitumor activity not only against experimental models of a broad spectrum of tumors but against drug-resistant tumor cell lines. No cross-resistance has been found between CPT-11 and carboplatin, and a synergistic effect has been observed when CPT-11 has been used in combination with carboplatin in preclinical studies.³⁻⁵ Moreover, it was demonstrated recently that CPT-11 is an active agent in patients with platinum-resistant ovarian carcinoma.⁶

Carboplatin is an analogue of cisplatin with less nonhematologic toxicity, and leukopenia and thrombocytopenia are its dose-limiting toxicities (DLTs).^{7,8} The area under the plasma concentration-versus-time curve (AUC) of carboplatin correlates well with the extent of myelosuppression as well as with the response rate in patients with ovarian carcinoma,⁹ and the dose of carboplatin can be individualized to achieve a particular AUC by using several formulae.^{10,11} The most widely accepted is the Calvert formula, which is based on the linear correlation between carboplatin clearance and the glomerular filtration rate.¹⁰ However, because the effect of the possible pharmacokinetic interaction with coadministered drugs on carboplatin clearance is unknown, the most practical formula for routine clinical use remains a matter of controversy.¹²⁻¹⁷ The objectives of the current study were: 1) to determine the maximum tolerated dose (MTD) and the recommended dose of CPT-11 and carboplatin in combination for patients with advanced ovarian carcinoma who previously received platinum-containing chemotherapy, 2) to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the combination, and 3) to evaluate the utility of the serum creatinine adjustment model for the Chatelut formula by using the creatinine peroxidase-anti-peroxidase (PAP) method developed in a previous study in Japanese patients.¹⁸

MATERIALS AND METHODS

Patient Selection

Patients were enrolled in the study if they fulfilled the following eligibility criteria: 1) histologically proven ovarian carcinoma; 2) prior platinum-containing chemotherapy, whether in platinum-sensitive or platinum-resistant patients¹⁹; 3) life expectancy \geq 3 months; 4) age 15 years or older but younger than 75 years; 5) an Eastern Cooperative Oncology Group performance status $<$ 2; 6) adequate bone marrow and organ function (leukocytes \geq 4000/ μ L, neutrophils \geq 2000/ μ L, platelets \geq 100,000/ μ L, total bilirubin \geq 1.5 mg/dL, serum transaminase levels not more

than 2.5 times the upper limit of normal, serum creatinine \geq 1.5 mg/dL); 7) having measurable lesions was not required; and 8) written informed consent. This study was approved by the Institutional Review Board of the National Cancer Center Hospital.

Patients who had active infection, bowel obstruction, interstitial pneumonitis, severe heart disease, or a past history of hypersensitivity to antitumor drugs were excluded from the study. Patients who had pleural effusion or ascites that required drainage, brain metastasis, or active concomitant malignancy also were excluded.

Treatment Plan and Dose-Escalation Procedure

Carboplatin dissolved in 250 mL of saline or 5% glucose solution was infused over 60 minutes; subsequently, CPT-11 dissolved in 500 mL saline or 5% glucose solution was given as a 90-minute intravenous infusion. Administration of CPT-11 was planned for Days 1, 8, and 15, and administration of carboplatin was planned on Day 1 at a dose targeting a specific AUC, as determined by the Chatelut formula: dose (mg) = AUC \cdot [0.134 \cdot weight + (218 \cdot weight \cdot (1-0.00457 \cdot age) \cdot (1-0.314 \cdot gender)/serum creatinine expressed in micromolar concentration)], with weight expressed in kilograms, age in years, and gender equal to 0 for male and 1 for female.¹¹ Serum creatinine was measured by the PAP method with the Serotec CRE-L kit (Serotec Company, Sapporo, Japan). CPT-11 was withdrawn on Days 8 and 15 if the leukocyte count was $<$ 3000/ μ L, the platelet count was $<$ 100,000/ μ L, or diarrhea was \geq Grade 1. This chemotherapy regimen was repeated every 4 weeks. Granisetron was used routinely as an antiemetic on Days 1, 8, and 15. Prophylactic granulocyte-colony stimulating factors were not used routinely.

The starting dose of CPT-11 and carboplatin was 50 mg/m² and AUC 4. Dose escalation with six different dose levels was planned, and at least three patients were entered at each dose level. No interpatient dose escalation was performed.

DLT and MTD

Severe or life-threatening (Grade 3 or 4) nonhematologic toxicity, with the exception of nausea and emesis, was considered dose limiting. A leukocyte count $<$ 1000/ μ L or a neutrophil count $<$ 500/ μ L that lasted $>$ 3 days or a platelet count $<$ 25,000/ μ L of any duration also were considered dose limiting. The dose was escalated to the next level when none of the three patients experienced DLT in the first cycle. If one of the three patients experienced DLT in the first cycle, then three additional patients were entered at that dose level. The MTD was defined as one dose level