

発巣における奏効率は 100%(CR 50%, PR 50%)であった。CCRT を実施した症例における Grade 3 以上の骨髄抑制は、白血球減少が 36.4%、に、貧血が 9.1%、にみられた。血小板減少はみられず、放射線治療の遅延をきたすほどの有害事象はみられなかった。また、Grade 3 以上の晩期粘膜障害としては 11.1%に腸炎がみられた。

Kaplan-Meyer 法による全生存期間の比較では両群間に有意差は認められなかったものの (p=0.144)、CCRT 期間群において良好な傾向がみられた。

#### D. 考察

子宮頸癌に対する CCRT の効果を考える上で、臨床進行期Ⅲ期という対象は、これまでほとんどが放射線単独治療が行われてきたため、非常に重要な試金石となる。欧米での臨床試験の結果では、CCRT がⅢ期以上に対しても有効であるとの結果を示しているが、その内容には、傍大動脈リンパ節陽性例の除外や、放射線治療自体の違いなどもあり、そのまま受け入れがたい部分もある。そのため、本邦での CCRT の標準的治療法の確立が早急に望まれる。その上での CCRT の臨床試験の実施が急務と思われる。

今回の結果は、標準的な放射線治療に加えて、化学療法を動注投与方法で行うことにより、現在主流となっている CDDP の Weekly 投与よりも少ない薬剤投与量で、同等以上の結果を期待できることを示しており、今後の CCRT の標準治療法を考える上で一つに選択枝となりうる事が示された。

#### E. 結論

進行子宮頸癌の治療において、CCRT は従来の放射線単独治療より予後改善に寄与する可能性が高い。しかし、晩期毒性には注意すべきであり、長期間の観察が必要である。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Zhang Z-M, Joh K, Yatsuki H, Zhao W, Soejima H, Higashimoto K, Noguchi M, Yokoyama M, Iwasaka T, Mukai T. Retinoic acid receptor  $\beta$  2 is epigenetically silenced either by DNA methylation or repressive histone modifications at the promoter in cervical cancer cells. Cancer Letters 247:318-327, 2007.
2. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, Nakanishi T, Sasaki H, Saji F, Iwasaka T, Hatae M, Kodama S, Saito T, Terakawa N, Yaegashi N, Hiura M, Sakamoto A, Tsuda H, Fukunaga M, Kamura T: Multicenter Phase II Study of Fertility-Sparing Treatment With Medroxyprogesterone Acetate For Endometrial Carcinoma and Atypical Hyperplasia in Young Women. J Clin Oncol 125:2798-2803, 2007.
3. Yokoyama M, Noguchi M, Nakao Y, Yasunaga M, Yamasaki F, Iwasaka T: Anti-proliferative effects of the major polyphenol, (-)-epigallocatechin gallate and retinoic acid in cervical adenocarcinoma. Gynecologic Oncology 2007 (in press).

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

骨盤および傍大動脈リンパ節廓清を含む手術療法と術後化学療法による  
子宮体癌治療後の再発様式と治療成績

分担研究者 櫻木範明 北海道大学大学院医学研究科婦人科学分野 教授  
渡利英道 北海道大学病院 講師

研究要旨

子宮体癌の手術療法においては、骨盤および傍大動脈リンパ節を含む系統的なリンパ節廓清が正確な病期の決定のために重要であることは広く認知されているが、特に傍大動脈リンパ節廓清の治療的意義については未だ議論のあるところである。また、子宮体癌の術後療法として、従来より広く用いられていた放射線療法よりも化学療法の有用性に関する報告が近年散見されるようになってきている。そこで、従来よりわれわれの教室で行って来た系統的なリンパ節廓清を含む手術療法と術後化学療法を組み合わせた治療法を用いた場合の再発部位とそれらの危険因子、および治療成績を検討することで、その治療戦略の有用性を検証することを本研究の目的とした。

A. 研究目的

系統的な骨盤および傍大動脈リンパ節廓清を含む手術療法と術後化学療法を行った患者の初回再発部位とその危険因子および治療成績を検討することで、治療戦略の有用性を明らかにすること、治療成績向上の為の今後の課題を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1982-2002年に初回治療として拡大子宮全摘術＋両側付属器摘出術＋系統的骨盤および傍大動脈リンパ節廓清を行い、再発危険群に対して化学療法を施行した子宮体癌症例の初回再発部位およびその病理組織学的危険因子、進行期別の5年生存率を検討した。

C. 研究結果

この研究期間の5年生存率は、I期：97.5%、II期：87.5%、III期：85.2%、IV期：12.5%

であった。288例中32例（11.1%）に再発を認めた。リスク群別には、低リスク群92例中2例（2.2%）、中リスク群98例中9例（9.2%）、高リスク群98例中20例（20.4%）の頻度であった。再発部位としては、遠隔（12例）、膣断端（8例）、腹腔内（7例）、骨盤内（2例）リンパ節2例の順に認められた。リンパ節再発の2例はいずれも廓清範囲外の再発であった。最も高頻度に認められた遠隔再発に対する病理学的危険因子は、構造異型、核異型、筋層浸潤、脈管侵襲、頸部浸潤、リンパ節転移であり、膣断端再発の危険因子は頸部浸潤とリンパ節転移であった。I/II期症例においては、構造異型と核異型が遠隔再発と関連が認められた。低・中リスク群の再発症例においては、11例中7例が生存していたが、高リスク群にお

る再発症例では20例中わずか1例のみが生存していた。

#### D. 結論と考察

系統的骨盤および傍大動脈リンパ節廓清を含む手術療法と術後化学療法の組み合わせによる集学的治療により、リンパ節再発を減少させることが明らかとなった。また、遠隔再発が最も高頻度に認められたことから、今後は新たな薬剤の組み合わせによる化学療法の有用性、あるいは分子標的薬剤の有効性などを検討することで、さらなる子宮体癌患者の治療成績の向上を目指さなければならないと考えられた。

#### E. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### F. 研究発表

##### 1. 学会発表

- 1) 渡利英道、森脇征史、保坂昌芳、原洋子、藤堂幸治、武田真人、蝦名康彦、櫻木範明. 骨盤および傍大動脈リンパ節廓清を含む手術療法と術後化学療法による子宮体癌治療後の再発様式. 第42回日本婦人科腫瘍学会、2007年6月
- 2) 武田真人、荒木直人、森脇征史、保坂昌芳、原洋子、藤堂幸治、蝦名康彦、渡利英道、工藤正尊、水上尚典、櫻木範明. 子宮頸部扁平上皮癌(3cm未満)の子宮外進展とそれに関連する病理組織学的予後因子の検討. 第59回日本産科婦人科学会総会・学術講演会、2007年4月

##### 2. 論文発表

- 1) Todo Y, Okamoto K, Hayashi M, Minobe S, Nomura E, Hareyama H, Takeda M, Ebina Y, Watari H, Sakuragi N. A validation study of a scoring system to estimate the risk of lymph node metastasis for patients with endometrial cancer for tailoring the indication of

lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*.

2007 Mar;104(3):623-8. Epub 2006 Nov 13.

- 2) Dong P, Tada M, Hamada J, Nakamura A, Moriuchi T, Sakuragi N. p53 dominant-negative mutant R273H promotes invasion and migration of human endometrial cancer HHUA cells. *Clin Exp Metastasis* 2007;24:471-483

- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

進行・再発子宮頸がんに対する標準的治療体系の確立に関する研究

分担研究者 山本嘉一郎 近畿大学医学部 堺病院産婦人科教授

研究要旨

子宮頸がん I b/II 期根治手術後症例に対する 5-FU 経口剤の補助化学療法としての有用性の検討において、骨盤リンパ節転移はないが術後放射線照射の追加が必要と判断された **medium risk** 症例に対しては、5-FU を 200~300mg/日で連日 1 年間経口投与する治療法は予後改善に十分に有用であることが判明した。

A. 研究目的

日本では、子宮頸がん I b/II 期症例の根治手術後、再発のリスクが低いと判断された **low risk group** には追加治療は施行されず、pT1b および pT2a でリンパ節転移陰性症例の 5 年生存率はそれぞれ 82.5%、78.5% と良好である。一方子宮傍結合織や骨盤リンパ節等に転移が認められた再発のリスクが高い **high risk group** には補助療法として骨盤への放射線療法（45~50Gy）を追加することが一般的である。しかしこれら pT1、pT2 でリンパ節転移陽性症例の 5 年生存率はそれぞれ 61.8%、53.5% と低い。そこで予後の改善を目指して、補助化学療法非施行群をコントロール群においた無作為化比較試験で、手術療法後あるいは手術+放射線療法後の 5-FU 経口剤による補助化学療法の有用性について検討した。

B. 研究方法

子宮頸がん I b/II 期で、根治手術のみを施行した症例（A 群）および根治手術後放射線療法を施行した症例（B 群）を対象とした。A 群、B 群ともに適格基準は以下のようであった。①既往にがん治療を受けたことがない②年齢 75 歳以下③十分な肝、腎、

骨髄機能を有する症例、総ビリルビン 3mg/dl 以下、GOT、GPT 正常値の 2 倍以下、クレアチニン 2mg/dl 以下、BUN30mg/dl 以下、白血球 4000/mm<sup>3</sup> 以上、血小板 100000/mm<sup>3</sup> 以上④PS 0~3⑤活動性の重複がんがない⑥心、肝、腎、肺に重篤な既往症がない⑦感染などの重篤な合併症がない。対象症例は乱数表に従って無作為に作成された割付票により、2 治療群（対照群、補助化学療法群）に割り付けられた。手術療法は広汎子宮全摘術による根治手術に限定した。術後照射は 1.8~2.0Gy/日、5 日/週として病巣総線量を 40.0~50.0Gy に規定した。補助化学療法は A 群では術後 4 週から、B 群では放射線治療後できるだけ早期から 5-FU200~300mg/日を 1 年間連日経口投与した。解析は予後追跡が完遂していない不適格例、不完全例を除いた症例を対象とし、患者個別のデータを用いて **intention to treat** の原則に則り行った。エンドポイントは生存期間とし、手術日を起算日とした。治療効果はリスク比（Cox モ

デルのハザード比で定義) およびその 95% 信頼区間で示した。p 値は Logrank 検定での結果を示し、 $p < 0.05$  で統計学的有意とした。また、Cox 回帰モデルで予測された対照群および補助化学療法群の 5 年生存率を算出した。

### C. 研究結果

#### 1. A 群 (623 例) における 5-FU 投与の有用性

症例数および補正 5 生率は、対照群で 316 および 94.9%、補助化学療法群で 307 および 95.8% であった。相対リスクは 0.826 (95%CI:0.421~1.596,  $p = 0.575$ ) で両群間における予後に有意差は認められなかった。

#### 2. B 群 (919 例) における 5-FU 投与の有用性

症例数および補正 5 生率は、対照群で 457 および 78.2%、補助化学療法群で 462 および 83.4% であった。相対リスクは 0.744 (95%CI:0.558~0.991,  $p = 0.043$ ) で補助化学療法群 (5-FU 投与群) は対照群より有意に予後は良好であることが判明した。

#### 3. B 群リンパ節転移の有無別における 5-FU 投与の有用性

##### a. リンパ節転移陰性症例

症例数および補正 5 生率は、対照群で 326 および 79.4%、補助化学療法群で 309 および 90.7% であった。補助化学療法群 (5-FU 投与群) の相対リスクは 0.423、 $p < 0.001$  となっており対照群に比較して予後は有意に良好であった。補正 5 生率で 11.3% の向上が認められた。

##### b. リンパ節転移陽性症例

症例数および補正 5 生率は、対照群で

131 および 71.4%、補助化学療法群で 153 および 65.9% で補助化学療法群 (5-FU 投与群) の相対リスクは 1.247 ( $p = 0.286$ ) となり、5-FU 投与の有用性は認められなかった。

### D. 考察

子宮頸がんに対する補助化学療法の有用性に関する報告はいずれも pilot study の段階で、多数例を対象とした無作為化比較試験によるものではなく、またその結論も一定しない。

今回対象とした子宮頸がん I b/II 期は、手術療法のみかあるいは手術後放射線照射を追加施行するかは腫瘍の骨盤内における拡がりや骨盤・傍大動脈リンパ節転移の有無等の情報をもとに決定されている。今回の結果から A 群、B 群におけるリンパ節転移陽性率はそれぞれ 2.4% および 30.9%、I b 期比率はそれぞれ 76.2% および 39.0% で 2 群における患者背景は明らかに異なっており、実際 A 群、B 群の対照群における補正 5 年生存率はそれぞれ 94.9% および 78.2% と B 群の予後は不良であった。よって A 群、B 群における主治療法の選択すなわち予後リスク分類は妥当であると考えられた。A 群では補助化学療法の追加による有意な予後改善効果は認められなかった。一方 B 群では補助化学療法の追加で有意な予後改善効果が認められた。この効果はリンパ節転移陰性例で顕著に認められ、その相対リスクは 0.423 (補正 5 年生存率換算で 79.4% vs 90.7%) であった。またこのリンパ節転移陰性例における再発リスク比は 0.655 (95%CI:0.426~1.007,  $p = 0.054$ ) で再発抑制傾向も示唆された。対照群および補助化学療法群 (5-FU 投与群) における副作用

のうち、有意差が認められたのは白血球減少および食欲不振、悪心嘔吐であったが、重篤なものは認められなかった。5-FU は78%の症例で予定投与量の80%以上が服薬されておりこの治療法は十分に耐受でき、かつ有用性が高いと考えられた。一方、B群リンパ節転移陽性例では5-FU投与の有用性は認められなかった。このような high risk group の症例には放射線照射にCDDP-basedの化学療法が必要と考えられた。

5-FUは消化器がんをはじめ各種悪性腫瘍に対する基本薬剤として汎用されている。婦人科癌領域では主に子宮頸がんに対して使用されており、放射線療法施行例に対してはCDDPを基本とした化学療法を追加すべきであるというNCIアナウンスメントの根拠となった5報の論文のうち4報に5-FUが併用されていた。5-FUには放射線増感効果があることも知られている。5-FUの抗腫瘍効果や再発予防効果を発揮し持続するためには長期間の投与が合理的である。日本では5-FUおよびその誘導体の経口投与可能な剤型が臨床で使用されている。術後放射線照射の追加が必要と判断された症例のうち約2/3が骨盤リンパ節転移が陰性であり、これらの症例に5-FUによる補助化学療法を行うことにより5年生存率は上昇し、術後放射線照射の追加は必要がないと判断された症例の5年生存率に匹敵するものでその有用性は非常に高いと考えられた。

#### E. 結論

今回我々は子宮頸がんIb/II期症例に対する5-FU経口剤の補助化学療法としての有用性の検討を行ったが、骨盤リンパ節転移はないが術後放射線照射の追加が必要と判断された medium risk 症例に対しては、

5-FUを200~300mg/日で連日1年間投与する治療法は十分に有用であることが明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yamamoto K, Izumi R, Hasegawa K, Nakajima H, Ohashi K, Kudo R, Okuda H, Takahashi T, Origasa H, Sugimori H, Adjuvant Oral 5-Fluorouracil for Cervical Cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group report, Int J Oncol, 24:1175-1179, 2004.

##### 2. 山本嘉一郎

子宮頸がん再発一肺転移の手術療法—産科と婦人科 74(10): 1162~1167, 2007.

##### 3. 山本嘉一郎

子宮頸部0期がん・初期がんの診断に円錐切除は有効か—なるべく適応範囲を狭くしている 産婦人科の世界 59(8): 25~32, 2007.

##### 4. 山本嘉一郎

婦人科関連抗がん剤の必修知識 経口フッ化ピリミジン系薬剤 産科と婦人科 75(3): 325~332, 2008.

#### 2. 学会発表

1. Yamamoto K, et al. Efficacy of Shakuyaku-kanzo-to in the Treatment of Paclitaxel-induced Muscle Pain-VAS Assessment. The 12th World Congress on Advances in Oncology, and 10th International Symposium on Molecular Medicine, Greece. (2007. 10. 11-10. 13)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含) なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告書

進行・再発子宮頸がんに対する標準的治療体系の確立に関する研究

分担研究者 杉山 徹 岩手医科大学医学部 産科婦人科学教室 教授

研究要旨

局所進行子宮頸癌に対する短期間の術前化学療法の有用性を検証するための研究において、扁平上皮癌に対する cisplatin/irinotecan 併用療法（3週ごと）の phase II study (feasibility study) では、Ib2～II 期での奏効率は 85.7% で、腺癌に対する paclitaxel or docetaxel + carboplatin では 77.8% と高い奏効が確認され、毒性も管理可能であった。若年で卵巣機能温存が望まれる III 期でも症例により有用である可能性が示唆された。Cisplatin や nedaplatin の weekly 投与での放射線化学療法も短期間の観察であるが安全に行えることが示唆されたが、これまでの症例での晩期毒性を観察していく。

A. 研究目的

局所進行子宮頸癌の臨床進行期別の予後の改善はみられていない。手術法の取り組みが欧米と日本では異なることより、その研究方法の困難性がある。JCOG での BOMP 療法を用いた術前化学療法 neoadjuvant chemotherapy (NAC) のランダム化比較試験は中間解析で NAC 群での予後が改善されなかったことより中止されたが、術前化学療法としての NAC が否定されたわけではない。欧米での meta-analysis でもその有効性が示唆されている。日本婦人科悪性腫瘍研究機構 (JGOG) での CPT-11/Nedaplatin を用いたの Phase II study も短期間で終了し現在解析中である。このように手術可能な Ib2～IIb 期では NAC での検討が本邦では広く受け入れられている。また、III 期でも NAC が有効に効果を示せば卵巣機能を温存でき、QOL 維持に繋がる可能性があり、我々は若年婦人を検討対象としている。術前化学療法 (NAC) として扁平上皮癌に対しては、irinotecan/ cisplatin 療法、腺癌に対しては、タキサン系薬剤とカルボプラチンの併用療法でのパイロット研

究を多施設 phase II study として行なっている。一方、欧米では Ib2 以上では chemoradiation (CCRT) が推奨されている。毒性で未知な部分が多く、我々は、高齢者、合併症を有する患者や手術を希望しない患者に対しては放射線化学療法として cisplatin を用いたパイロット研究と nedaplatin を用いた多施設共同研究を行い、その安全性についても同時に検討している。

B. 研究方法

1. NAC: ①Ib2～IIb 期と III 期に区分して症例を登録している。2002 年より Ib2～bulky IIb 期と卵巣機能温存が必要な 45 歳未満の III 期を対象として cisplatin 70mg/m<sup>2</sup>(day 1) +irinotecan 70mg/m<sup>2</sup>(day 1, 8) 静注、2 コースでの phase II study (feasibility study) を前年度に引き続き継続検討した。さらに JGOG study としての nedaplatin/irinotecan への症例登録を行った。② pilot 研究 (平成 19 年度): 同上の進行期の腺癌に対してはタキサン系薬剤 (paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup>/3h あるいは docetaxel 70mg/m<sup>2</sup>) とカルボプラチン

AUC 5~6 を検討した。

2. Chemoradiation : Ib2~IVa 期の患者を対象として、cisplatin 30mg/m<sup>2</sup> 毎週併用を継続検討した。また、多施設研究 (TGCU) にて nedaplatin (30mg/m<sup>2</sup>/week) を用いた検討 (phase II study) を行なった。

#### C. 研究結果

1) NAC: 全症例 (扁平上皮癌) は 19 例で、14 例 (Ib2~IIb 期: 14 例、IIIb 期: 5 例): I/II 期では CR 3 例、PR 9 例、SD 1 例、PD 1 例で、奏効率は 89.5% であり、全例広汎子宮全摘術が施行された。IIIb 期では PR 1 例で SD が 4 例であった。Grade3 以上の有害事象は好中球減少が 11 例 (57.5%)、貧血 3 例 (15.7%) にみられたが、G-CSF 投与等により速やかに回復した。Grade3 以上の非血液毒性として悪心・嘔吐が 1 例に発現したが、下痢は認めなかった。Nedaplatin/cisplatin は JGOG へ 4 例の登録を行なった (施設内判定では全例 PR であった)。腺癌は 9 例 (Ib 期: 1 例、IIb 期: 6 例、IIIb 期: 2 例) で、CR 1 例、PR 6 例、SD 2 例で PD を認めず、奏効率は 77.8% で主な毒性は好中球減少症であり、grade 3 以上が 63.2% (per cycle) に出現した。

2) Chemoradiation : ~2006 年までの 38 例で放射線単独 (RT 23 例) と放射線化学療法 (CCRT 15 例) の比較解析を行った (IIb 期 10 例、III 期 23 例、IV 期 5 例)。grade 3 の好中球減少は CCRT に多く、3 例で治療遅延が発生したが放射線療法は予定どおり完遂された。現時点で重篤な晩期障害は認めていない。Nedaplatin は重篤な有害事象や治療の遅延なく、多施設にて試験は終了し、データ解析中である。

#### D. 考察

3 週ごとの cisplatin/irinotecan 併用療法は、安全に行え、短期間での治療であり、cisplatin dose intensity (DI) も 30mg/week で、従来の 4 週ごとの成績と比較して同等であり、術前化学療法としてその有用性が示唆された。さらに次年度

も Phase II study として試験を継続する。腺癌に関しては本 pilot study より良好な NAC としての期待が認められ、現在開始している docetaxel/carboplatin での intergroup phase II study での症例登録をすすめる。放射線化学療法も短期間の観察であるが安全に行えることが示唆されたが、長期に渡り晩期毒性を監視していく必要があり、次年度は欧米と同様に cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> を用いた CCRT での臨床試験 (JGOG) に参加する。

#### E. 結論

3 週ごとの cisplatin/irinotecan 併用療法は、安全かつプラチナ DI も 30 以上あり、術前化学療法の有用性が示唆された。腺癌に対してはタキサン系薬剤の有用性が期待でき、本年度から開始された phase II study を推進していく。また、cisplatin 30mg/m<sup>2</sup> あるいは nedaplatin 30mg/m<sup>2</sup> 毎週併用での放射線化学療法も安全に行えることが示唆され、次年度は cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> での全国レベルでの臨床試験に参加する。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### I. 論文発表

1. 熊谷晴介、杉山徹 : 進行・再発子宮体癌に対する化学療法。 (鈴木光明、吉村泰典編)、中外医学社 pp290-291, 2007
2. 杉山徹: 腫瘍別診療ガイドラインをめぐるとる諸問題 4) 婦人科腫瘍。腫瘍内科 2007; 1 (1) : 79-88.
3. 庄子忠宏、畑山伸弥、杉山徹. 卵巣がんを疑うとき一問診から確診まで。臨床腫瘍オプラクテイス 3(2):120-124, 2007.
4. 熊谷晴介、杉山徹 : 「術後補助療法



- の現状と将来、卵巣癌」コンセンサス  
癌治療 6 (2) : 90-93, 2007.
5. 杉山徹: 悪性卵巣腫瘍の術前診断までの  
コツ. 産科と婦人科 74(7):858-859,  
2007
  6. 杉山徹: 子宮体がん編-1. がんサ  
ポート 5(8):48-52, 2007.
  7. 杉山徹、吉崎陽、畑山伸弥: 卵巣癌—  
外科の立場から—. 癌と化学療法  
34(7):1011-1016, 2007.
  8. 杉山徹: 子宮体がん編-2. がんサポ  
ート 9 (47):70-74, 2007.
  9. Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N,  
Suzuki M, Tsuda H, Sagae S, Udagawa  
Y, Kuzuya K, Kigawa J, Takeuchi S,  
Tsuda H, Moriya T, Kikuchi Y.  
Progression-free survival and  
overall survival of patients with  
clear cell carcinoma of the ovary  
treated with  
paclitaxel-carboplatin or  
irinotecan-cisplatin:  
retrospective analysis. Int J Clin  
Oncol 2007;12: 256-260.
  10. Nishio S, Sugiyama T, Shouji T,  
Yoshizaki A, Kitagawa R, Ushijima K,  
Kamura T. Pilot study evaluating  
the efficacy and toxicity of  
irinotecan plus oral etoposide for  
platinum- and taxane-resistant  
epithelial ovarian cancer. Gynecol  
Oncol 2007;106: 342-347.
  11. 杉山徹: 子宮体がん編-3. がんサ  
ポート 5(11):48-52, 2007.
  12. 杉山徹: 子宮肉腫: 診療上の問題点.  
日本産科婦人科学会誌  
59(9):N-277-N282, 2007.
  13. 杉山徹: Japan Gynecologic Cancer  
Workshop 2007: 卵巣の明細胞腺癌—  
日本ではありふれた ” Rare  
subtype” Clinical Newswire p2-3,  
2007
  14. 杉山徹: ASCO Education Session:  
Rare Subtype of Ovarian Cancer  
“Clear cell carcinoma” ASCO 報告  
集、2007
  15. 杉山徹: 臨床腫瘍学の最前線—第 4  
3 回米国腫瘍学会より—p14-15,  
2007
  16. 熊谷晴介、杉山徹: 疾患からみる各  
種癌の診断・治療 卵巣癌. 内科  
100: 1266-1273, 2007.
  8. Sugiyama T, Fujiwara K. Clear cell  
carcinoma of the ovary. ASCO  
educational book 2007, p313-326.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

進行・再発子宮頸がんに対する標準的治療体系の確立に関する研究

分担研究者 瀧澤 憲 癌研究会有明病院婦人科 部長

研究要旨

1971年から1995年に、当科で高線量率腔内照射と外照射により治療したIb-IV期の子宮頸部扁平上皮癌1495人を対象とし、生存率、晩期合併症、二次がんの発生を検討した。5年、10年生存率は、Ib期；93.5、90.9%、II期；77.0、74.5%、III/IV期；60.3、56.1%であった。グレードIII/IVおよびV（致死的）の晩期合併症は82例（5.5%）、であり、二次がんは13例（0.87%）に認められた。

長期の経過観察により得られた当科の放射線単独治療の成績は、合併症や二次がんの発生が少なく、良好な生存率が得られていることが判明した。

A. 研究目的

子宮頸部扁平上皮癌は、放射線治療で治しうる癌ではあるが、従来はIII期以上の進行がんを除き、手術の二番手の治療という位置づけであった。最近では、化学療法を同時併用した放射線治療（CCRT）が推奨されるようになると共に、Ib2-II期の子宮頸がんは手術からCCRTへシフトする傾向も強まって来た。そこで、私達は、当院に於ける、放射線単独治療の成績を後方視的に解析して、生存率、合併症、二次がんの発生率等について検討した。この結果は、現在、当院で進行させているweekly CDDP(30mg/m<sup>2</sup>)+Taxol(50mg/m<sup>2</sup>)を併用するCCRTの有用性を検証する際の比較対象になる事も期待している。

B. 研究方法

1971年から1995年に、当科で放射線単独治療を受けた1600人のうち、組織型が扁平上皮癌である1495人を対象とした。その臨床進行期は、Ib期174人、II期608

人、III/IV期713人であった。

放射線治療は、高線量率腔内照射（ICBT）が外照射（EBRT）と同時に開始された。ICBTは、4グレイづつ10回、合計40グレイが最初の3-4週間に投与され、EBRTは最初からセンターブロックを置き、2グレイづつ25回、合計50グレイ投与された（なお、1996年からは、現在の一般的な照射法に変更された）。

当院は戸籍調査を許可された病院であるため、この1495人について、戸籍調査を含むほぼ完全な予後調査を、最低10年間実施した。この調査により、判明した生存率、晩期合併症、二次がんの発生について検討した。

（倫理面への配慮）

全症例に対して、可能な限り説明し、Informed consentを得て、調査結果をまとめた。

C. 研究結果

臨床進行期別累積5年および10年生存率は、Ib期;93.5、90.9%、II期;77.0、74.5%、III/IV期;60.3、56.1%であった。また、局所制御率は、Ib期;92%、II期;74.5%、III/IV期;64.2%であった。

RTOG/EORTC scoring systemを用いた晩期合併症は、グレードIII;41例、グレードIV;40例、グレードV;1例で、合計82例、5.5%の発生頻度であった。晩期合併症の内容は、直腸、小腸、膀胱・尿管の単独あるいはそれらの合併であった。

二次がんの発生については、直腸がん5例、大腸がん3例、子宮体がん2例、卵巣がん、急性白血病、骨盤内繊維性悪性組織球腫がそれぞれ1例ずつで、合計13例、0.87%であった。

#### D. 考察

以前の当院の放射線治療単独による成績は、III/IV期の5年生存率60.3%、局所制御率64.2%と良好であった。中野が放射線医学総合研究所のデータをまとめた成績（III期の5年生存率66%;ICBTは高線量率）と同等であり、Perez et alのそれ（III期の5年生存率40%;ICBTは低線量率）より優ると思われた。当院独特の放射線治療によりA点線量が通常より多い事（ICBTで40グレイ）、治療期間が7週間以内と短いことが関連していると考えられるが、これについては、最近のCCRTの成績と比較対照する予定である。晩期合併症の内容については、他の報告と同じく、膀胱、直腸、小腸関連が大部分を占めたが、グレードIII以上は82例、5.5%に認められたのみで、少ない印象である。二次がんについては、他の報告と同じく被照射部位の骨盤内臓器か

らの発生が多かった。

#### E. 結論

今回の検討は、単施設の遡及的解析とはいえず、著しく多数例を10年以上に渡り、戸籍調査も加えて検討した結果である。この結果は、同じく多数例を放射線単独で治療した中野らの成績とともに、今後予定されている、CCRTによる成績の比較対照となることが期待される（私達も、中野らもICBTは高線量率で欧米と異なる）。そして、この2つは、本邦においてCCRTがのりこえるべき高いハードルになるであろう。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 瀧澤 憲; リハ医が知っておきたい術式のポイント。子宮頸癌根治手術 広汎性子宮全摘出術-膀胱神経温存術式. Journal of Clinical Rehabilitation16; 500-503, 2007

2) T., Ota, N., Takeshima, T. Tabata, K., Hasumi, K., Takizawa.; Treatment of squamous cell carcinoma of the uterine cervix with radiation therapy alone; long-term survival, late complications, and incidence of second cancers.

Br. J. Cancer(2007)97;1058-1062

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

なし。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

進行・再発子宮頸がんに対する標準的治療体系の確立に関する研究

分担研究者 戸板孝文 琉球大学医学部 放射線医学分野 准教授

研究要旨

子宮頸癌放射線治療における高線量率腔内照射の最適線量スケジュールを明らかにする目的で、多施設共同前向き臨床試験を計画遂行した。

I, II 期子宮頸癌に対する放射線治療単独の臨床第 II 相試験を遂行し予定 60 例の登録を終了した。

III, IVA 期子宮頸癌に対する同時化学放射線療法が多施設臨床第 II 相試験の研究計画書を完成し、試験を開始した。

A. 研究目的

子宮頸癌に対する高線量率腔内照射（HDR-ICBT）を用いた根治的放射線治療の線量スケジュールにおいて、日米間には大きな差異が認められる。本邦の線量スケジュールの妥当性（安全性、有効性）を多施設共同前向き臨床試験により、科学的に明らかにする。

B. 研究方法

1. I, II 期子宮頸癌に対する HDR-ICBT を用いた根治的放射線治療に関する多施設共同前向き試験

- ・対象：I, II 期子宮頸部扁平上皮癌、腫瘍径 40mm 未満かつ骨盤内リンパ節転移なし（MRI にて測定/判定）
- ・治療内容：放射線治療単独、全骨盤照射 50Gy/25 回（中央遮蔽 20Gy より）+ HDR-ICBT 6Gy x 4 回
- ・主要評価指標：2 年骨盤内無増悪割合
- ・目標症例数：60 例（3 年間）

2. 局所進行子宮頸癌に対する HDR-ICBT を用いた同時化学放射線療法（CCRT）に

関する多施設共同前向き臨床試験

- ・対象：III, IVA 期子宮頸癌（扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌）、CT 上 10mm 以上の傍大動脈リンパ節腫大なし
- ・治療内容：同時化学放射線療法、全骨盤照射（中央遮蔽 30-41.4Gy 時より適用）+HDR-ICBT（合計 BED=74-78Gy<sub>10</sub>）、CDDP 40mg/m<sup>2</sup>, weekly 投与 x 5 コース
- ・主要評価指標：2 年無増悪生存割合
- ・目標症例数：70 例（2 年間）

C. 研究結果（研究の進捗状況）

1. I, II 期子宮頸癌に対する HDR-ICBT を用いた根治的放射線治療に関する多施設共同前向き試験

2004 年 9 月より登録を開始し、2007 年 7 月まで 13 施設より 60 例が登録された。今年度定期モニタリングは 2 回行われ、順調な症例集積と重篤な有害事象の報告がないことが確認された。2007 年 10 月に第 3 回 QA 委員会（放射線治療品質評価）

を行い、評価基準に基づき 26 例について 16 項目の評価を行った。QA 結果を日本放射線腫瘍学会第 20 回学術大会にて報告した。現在論文作成中である。

## 2. 局所進行子宮頸癌に対する HDR-ICBT を用いた同時化学放射線療法 (CCRT) に関する多施設共同前向き臨床試験

北里研究所臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門、及び厚生労働省がん研究助成金研究班小口班 (放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究) の協力を得て、試験実施計画書を完成した。放射線治療 QA/QC プログラムに従い、JGOG (婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構) 放射線治療委員会委員が中心となり、参加予定施設の放射線治療適格性の審査を行った。JGOG 臨床試験審査委員会の承認を受け症例登録が開始された。

## D. 考察 (本研究の意義と今後の見通し)

I, II 期子宮頸癌に対する試験は無事予定症例数の登録を終了した。放射線治療の QA/QC 解析により、試験治療として放射線治療が行われる子宮頸癌臨床試験における問題点と課題が明らかにされた。2 年後に行われる最終解析により、早期子宮頸癌に対する本邦の線量スケジュールの妥当性が明らかになることが期待される。

III, IVA 期子宮頸癌に対する同時化学放射線療法 (CCRT) の試験実施計画書は無事完成した。放射線治療の品質を担保しつつ試験を実施していく計画である。本研究は本邦における CCRT の認容性と有効性を科学的に証明するのみならず、子宮頸癌の集学的治療における標準的放射

線治療の確立に寄与すると思われる。

## E. 結論

子宮頸癌に対する放射線治療における、本邦の線量スケジュールの妥当性を探索する多施設共同臨床試験を策定、遂行した。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Gaffney DK, Du Bois A, Narayan K, Reed N, Toita T, et al. Practice patterns of radiotherapy in cervical cancer among member groups of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68: 485-90.
- 2) Iraha S, Ogawa K, Moromizato H, Shiraishi M, Nagai Y, Samura H, Toita T, et al. Radiation enterocolitis requiring surgery in patients with gynecological malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68: 1088-93.
- 3) Nagai Y, Inamine M, Hirakawa M, Kamiyama K, Ogawa K, Toita T, Postoperative whole abdominal radiotherapy in clear cell adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2007;107:469-73.
- 4) Hirakawa M, Nagai Y, Inamine M, Kamiyama K, Ogawa K, Toita T, Predictive factor of distant recurrence in locally advanced

squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol.* 2008;108:126-9.

5) Toita T, Kodaira T, Uno T, et al. Patterns of pretreatment diagnostic assessment and staging for patients with cervical cancer (1999-2001): Patterns of Care Study in Japan. *Jpn J Clin Oncol* (in press).

6) Toita T, Kodaira T, Shinoda A, et al. Patterns of radiotherapy practice for patients with cervical cancer (1999-2001): Patterns of Care Study in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (in press).

7) 戸板孝文、玉城稚奈、小川和彦、垣花泰政、長井裕、青木陽一、村山貞之。子宮頸癌に対する同時化学放射線療法。産婦人科の実際。2007; 56: 587-594.

8) 戸板孝文。1. 子宮頸癌。 a. 根治照射, (1) 化学放射線療法。In: 渋谷均、晴山雅人、平岡眞寛, editors. エビデンス放射線治療。東京: 中外医学社, 2007: 298-304.

9) 戸板孝文。1. 子宮頸癌。 a. 根治照射, (2) 放射線治療単独。In: 渋谷均、晴山雅人、平岡眞寛, editors. エビデンス放射線治療。東京: 中外医学社, 2007: 305-313.

## 2. 学会発表

1) Toita T, Nagai Y, Tamaki W, et al. Pelvic node control in patients with locally advanced uterine cervical cancer treated with concurrent

chemoradiotherapy. *J Clin Oncol.* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S, 2007: 16018.

2) Toita T, Kitagawa R, Nagao M, et al. Guidelines for treatment of cervical cancer: Concurrent chemoradiation. 6<sup>th</sup> Japan-Korea Gynecologic Cancer Joint Meeting. August 17, 2007. Meeting Program, 23-26.

3) Toita T. Special speech, Workshop 3, Chemoradiotherapy ± Surgery. 5<sup>th</sup> Japan-US Cancer Therapy Symposium & 5<sup>th</sup> S. Takahashi Memorial International Joint Symposium. September 7-9, 2007.

4) Toita T. QA/QC of clinical study in gynecologic cancer: Radiation. 4<sup>th</sup> Gynecologic Cancer Conference. September 8, 2007. Abstract book P56-59.

5) Toita T. Patterns of Care Study of radiotherapy for uterine cervical cancer in Japan. RAS6040 IAEA/RCA Regional Training Course on Optimal Management of Locally Advanced Cervical Cancer, 10-14 September 2007, P9-18.

6) Toita T, Tamaki W, Nagai Y, et al. Pelvic node control in locally advanced uterine cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Eur J Cancer Supplements* 2007; 5/4: 321-3

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawano K, <u>Kamura T</u> , et al.,	Peptide YY producing strumal carcinoid of the ovary as the cause of severe constipation with contralateral epithelial ovarian cancer.	J Obstet Gynaecol Res	33	392-396	2007
Nishio S, <u>Sugi yama T, Kitaga wa R, Kamura T</u> , et al.,	Pilot study evaluating the efficacy and toxicity of irinotecan plus oral etoposide for platinum-and taxane - resisitant epithelial ovarian cancer.	Gynecol Oncol	106	342-347	2007
Ushijima K, <u>Yoshikawa H</u> , <u>Konishi I</u> , <u>Saito T, Saji E, Iwasaka T</u> , <u>Kamura T</u> , 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
<u>Kasamatsu T</u> , et al.,	Surgical treatment for neuroendocrine carcinoma of the ut erine cervix.	Int J Gynec ol Obstet	99	225-228	2007
Arimoto T, <u>Yosh ikawa H</u> , et a l.,	Treatment with pacl itaxel plus carbopl atin, alone or with irradiation, of ad vanced or recurrent endometrial carcino ma.	Gynecol Onc ol	104(1)	32-35	2007

Ohara K, <u>Yoshikawa H</u> , et al.,	Explanation for the failure of neoadjuvant chemotherapy to improve outcomes after radiotherapy for locally advanced uterine cervical cancer from the standpoint of the tumor regression rate.	Radiat Med	25	53-59	2007
<u>Saito T</u> , et al.	Management of lymph nodes in the treatment of vulvar cancer.	Int J Clin Oncol	12	187-191	2007
Zhang Z-M, <u>Iwasaka T</u> , et al.,	Retinoic acid receptor $\beta 2$ is epigenetically silenced either by DNA methylation or repressive histone modifications at the promoter in cervical cancer cells.	Cancer Letters	247	318-327	2007
Todo Y, <u>Sakuragi N</u> , et al.,	A validation study of a scoring system to estimate the risk of lymph node metastasis for patients with endometrial cancer for tailoring the indication of lymphadenectomy.	Gynecol Oncol	104(3)	623-628	2007



Takano M, <u>Sugiyama T</u> , et al.,	Progression-free survival and overall survival of patients with clear cell carcinoma of the ovary treated with paclitaxel-carboplatin or irinotecan-cisplatin: retrospective analysis.	Int J Clin Oncol	12	256-260	2007
Ota T, <u>Takizawa K</u> , et al.,	Treatment of squamous cell carcinoma of the uterine cervix with radiation therapy alone: long-term survival, late complications, and incidence of second cancers.	Br J Cancer	97	1058-1062	2007
Gaffney DK, <u>Toita T</u> , et al.,	Practice patterns of radiotherapy in cervical cancer among member groups of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCI G).	Int J Radiat Oncol Biol Phys	68	485-490	2007

Nagai Y, <u>Toita</u> I, et al.,	Postoperative whole abdominal radiothe rapy in clear cell adenocarcinoma of t he ovary.	Gynecol Onc ol	107	469-473	2007
-------------------------------------	---	-------------------	-----	---------	------

# Peptide YY producing strumal carcinoid of the ovary as the cause of severe constipation with contralateral epithelial ovarian cancer

Kouichiro Kawano, Kimio Ushijima, Takefumi Fujimoto, Kan Komai and Toshiharu Kamura

*Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University, School of Medicine, Kurume, Fukuoka, Japan*

## Abstract

Primary ovarian carcinoid tumors are rare. It has been reported that constipation was a presenting symptom in some patients with ovarian carcinoid. A case of strumal carcinoid of the ovary with contralateral clear cell adenocarcinoma of the ovary discovered with a complaint of constipation is described. Constipation was dramatically improved by resectioning the tumor. The tumor cells were positive for peptide YY (PYY) in the carcinoid component, but not in any other components. The present case could provide evidence of the correlation between constipation and PYY that has been reported elsewhere. Interestingly, the constipation caused by PYY also helped in discovering epithelial ovarian cancer.

**Key words:** carcinoid tumor, constipation, endometriosis, ovarian cancer, peptide YY.

## Introduction

Primary ovarian carcinoid tumors comprise less than 0.1% of ovarian cancers.<sup>1</sup> The histologic patterns have been divided into four groups: insular, trabecular, strumal, and mucinous with or without associated mature teratoma. The insular type is the most common type of ovarian carcinoid, usually with carcinoid syndrome. Strumal carcinoids are the second most common type, and this type of carcinoid is usually a trabecular type carcinoid rather than an insular type. A number of cases of ovarian carcinoid with the chief complaint of severe constipation correlating with the production of peptide YY (PYY) have been reported.<sup>2–4</sup> A patient with ovarian carcinoid with synchronous contralateral epithelial ovarian cancer who suffered from severe constipation, which was relieved by removal of the tumor, is described.

## Case Report

A 47-year-old nulliparous woman visited the gastroenterology clinic because of persistent severe constipation. The patient had defecation once in 10 days despite taking 2 g of magnesium oxide every day. She was referred to the authors' University Hospital because an ovarian tumor had been suspected by ultrasonography. There was no clinical evidence of carcinoid syndrome (flushing, diarrhea, or cardiac disease) or abnormal thyroid function.

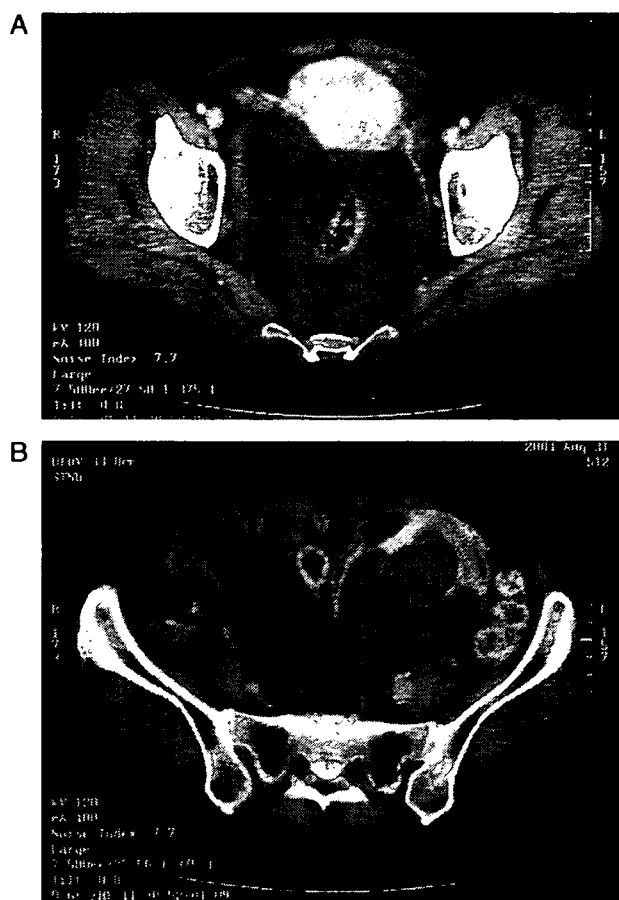
On physical examination, a cystic, immobile mass that was larger than fist-size and had a smooth surface was palpated in the lower abdomen. The uterus was enlarged to over goose-egg size with poor mobility. Computed tomography revealed a 17 × 9-cm sized right ovarian tumor and a 12 × 8-cm sized left ovarian tumor. The right ovarian tumor showed a cystic mass

---

Received: June 1 2006.

Accepted: September 22 2006.

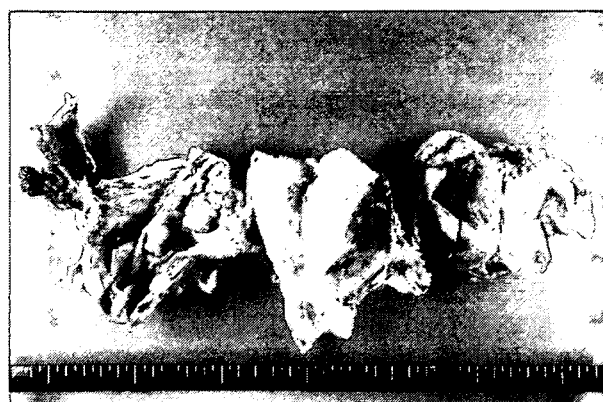
Reprint request to: Dr Kouichiro Kawano, Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University, School of Medicine, 67 Asahi-machi, Kurume, Fukuoka 830-0011, Japan. Email: kkawano@mbp.ocn.ne.jp



**Figure 1** Pelvic computed tomography. (a) Right ovarian tumor: cystic tumor containing solid part. (b) Left ovarian tumor: multicystic tumor containing solid part.

with a papillary part suggestive of a malignant tumor (Fig. 1a). The left ovarian tumor showed a multi-cystic mass containing a solid part (Fig. 1b). Serum testing for tumor markers showed a carbohydrate antigen (CA)-19-9 level of 251.2 IU/mL, a CA-125 level of 283 IU/mL, and a carcinoembryonic antigen (CEA) level of 2.3 ng/mL. Dripped infusion of pyelography revealed a deviation of the running of the right ureter due to the pelvic mass. Mucosal invasion of the colon was negative, but barium enemas revealed deviation of the sigmoid colon due to the pelvic mass. Malignant ovarian tumor was suspected from preoperative examination.

At laparotomy, an enlarged uterus and bilateral ovarian tumors were revealed. The rectum was involved by the adhesion in the uterus and bilateral ovarian tumors. Only a small amount of ascites was observed and was collected for cytological examina-



**Figure 2** Macroscopic finding of excised uterus with bilateral tubes and ovaries.

tion. No metastatic or implanted lesions were observed in the abdominal cavity. The excised right ovarian tumor consisted of a mainly cystic part with some solid part, and a brown serous fluid was observed (Fig. 2). The left ovary was divided by the solid part and the cystic part. The solid part of the left ovarian tumor was firm, tan to yellow in color, and its cut surface was homogeneous. The frozen section gave rise to a diagnosis of clear cell adenocarcinoma of the right ovary and a sex cord tumor (e.g. granulosa cell tumor) of the left ovary. A total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, pelvic lymphadenectomy, para-aortic lymph node sampling, omentectomy and appendectomy were performed. Pelvic and para-aortic lymph node metastases were not observed. Cytological examination of the cells in the ascites was negative. The excised uterus had an enlarged myometrium at the posterior wall without obvious tumor.

Histopathologically, papillary proliferation was observed inside the right ovarian tumor. The papillae were lined by cells that had a clear cytoplasm or showed a hobnail pattern (Fig. 3), which is the typical appearance of clear cell adenocarcinoma. The left ovarian tumor exhibited various histologic patterns. The solid part of the left ovarian tumor consisted of two carcinoid and thyroid components (Fig. 4a). The carcinoid was composed of uniform, medium-sized, cuboidal to columnar cells arranged in a trabecular pattern. The cells had round uniform nuclei that contained finely dispersed chromatin and inconspicuous nucleoli. The cytoplasm appeared granular and eosinophilic to amphophilic. The thyroid component demonstrated what appeared to be normal thyroid tissue. The size of the colloid was somewhat small where the