

14. 研究結果の発表

研究代表者は、研究の進捗状況および研究結果等について厚生労働省研究事業研究発表会ならびに報告書にて報告することができる。

研究結果は、主たる公表論文、学会発表は最終解析終了後に効果・安全性評価委員会の承認を経て、専門誌または英文誌に投稿する。

14.1 論文発表に関するauthorship等に関する取り決め

原則として論文発表に関する authorship は以下の通りとする。

試験結果の公表論文の 1st author は症例登録数が最も多かった施設の実務担当者もしくは代表者(該当施設内の筆頭者の選択は、その施設の判断による。ただし研究に最も直接実務に貢献した者を原則とする)とする。ただしその authorship を取得するかどうかは当該施設の選択による。2nd author は研究代表者(当該試験実施計画書の発案者: study chair)、3rd author は JGOG データセンターの統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者 1名)とする。それ以外は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に選び共著者とする。症例登録数が最も多かった施設の代表者が 1st author を辞退した場合は、1st author は研究代表者、2nd author は症例登録数が最も多かった施設の代表者となる。

プロトコル委員会のメンバーにおいては、その試験実施計画書の完成への過程、研究結果の解析など、研究の作成、運営に対する貢献度を考慮して author とする。すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。JGOG データセンターの担当データマネージャーに対する謝辞を acknowledgement で述べる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があり、1.症例登録数が最も多かった施設の代表者、2.研究代表者、3.以下、登録数が多い順の施設代表者の優先順位で発表する権利を与える。

15. 研究組織

本臨床試験は厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業「子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究」の一環として行われる厚生労働省研究班(主任研究者:青木大輔 分担研究者:勝俣範之、木口一成、寒河江悟、櫻木範明、進 伸幸、竹内正弘、星合 昊、深澤一雄、八重樫伸生)から提案された試験実施計画書を基に、婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) 理事長: 落合和徳) の臨床研究として行うものとする。

15.1 研究組織

婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (JGOG)

子宮体がん委員会 委員長

八重樫伸生

東北大学医学部 産婦人科

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL: 022-717-7251 FAX: 022-717-7258

15.2 研究代表者

慶應義塾大学医学部 産婦人科

青木 大輔

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 03-3353-1211 FAX: 03-3226-1667

15.3 研究事務局

慶應義塾大学医学部 産婦人科

進 伸幸、野村 弘行

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 03-3353-1211 (内線: 62386) FAX: 03-3353-0249

e-mail: jgog2043@jgog.gr.jp

15.4 JGOG事務局

特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構

高橋 幸男

〒162-0825 東京都新宿区神楽坂 6-22 小松ビル4階

TEL: 03-5206-1982 FAX: 03-5206-1983

e-mail: info@jgog.gr.jp

15.5 JGOG登録センター/JGOGデータセンター

北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門

〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

TEL: 03-5791-6400 FAX: 03-5791-6407

e-mail: jgog-dc@kitasato-ctcc.jp

JGOG 登録センター/JGOG データセンター代表者

北里大学臨床薬理研究所

所長 竹内 正弘

15.6 統計解析

高橋 史朗

北里大学大学院薬学研究科 臨床統計部門

〒108-8642 東京都港区白金5-9-1

TEL: 03-5791-6322 FAX: 03-3444-2546

e-mail: takahashifu@pharm.kitasato-u.ac.jp

16. 参考文献

1. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al: Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 24(1): 36-44, 2006.
2. 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* 23(16s): 455s, 2005 (abstr 5002).
3. 財団法人がん研究振興財団 がんの統計, 2003.
4. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告: 日産婦誌 57(5): 1011-1014, 2005.
5. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告: 日産婦誌 56(3): 772-777, 2004.
6. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告: 日産婦誌 57(5): 1019, 2005.
7. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al: Carcinoma of the corpus uteri. *J Epidemiol Biostat* 6(1): 47-86, 2001.
8. 1979~1996年 国立がんセンター中央病院 (<http://www.ncc.go.jp/jp/index.html>).
9. Podratz KC, O'Brien PC, Malkasian GD, et al: Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 66: 106-110, 1985
10. Aalders JG, Abeler V, Kolstad P: Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol* 17: 85-103, 1984
11. 進 伸幸, 青木大輔, 鈴木直, 他: 子宮体がんの化学療法. *産科と婦人科* 69(5): 595-603, 2002
12. 勝俣範之, 山中康弘, 喜多川亮: 子宮体がん. *がんと化学療法* 29(8): 1371-1376, 2002
13. Turbow MM, Ballon SC, Sikic BI, et al: Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. *Cancer Treat Rep* 69: 465-467, 1985.
14. Hancock KC, Freedman RS, Edwards CL, et al: Use of cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide to treat advanced and recurrent adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Treat Rep* 70: 789-791, 1986.
15. Trope C, Johnsson JE, Simonsen E, et al: Treatment of recurrent endometrial adenocarcinoma with a combination of doxorubicin and cisplatin. *Am J Obstet Gynecol* 149: 379-381, 1984.
16. Barrett RJ, Blessing JA, Homesley HD, et al: Circadian-timed combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 16: 494-496, 1993.
17. Seski JC, Edwards CL, Gershenson DM, et al: Doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for disseminated endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 58: 88-91, 1981.
18. 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): 3902-8, 2004
19. Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G, et al: Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomized study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 14:441-448, 2003.
20. Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, et al: 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, 1996.
21. Price FV, Edwards RP, Kelley JL, et al: A trial of outpatient paclitaxel and carboplatin for advanced, recurrent, and histologic high-risk endometrial carcinoma: preliminary report. *Semin Oncol* 24 (5, suppl 15): S 15-78-S 15-82, 1997.

22. 中村俊昭, 大西義孝, 山本文子, 他: 子宮体がんに対する Paclitaxel・Carboplatin 併用療法の効果. *がんと化学療法* 27(2): 257-262, 2000.
23. Gordon AN, Hart DJ, et al: Phase II trial of docetaxel in recurrent or advanced endometrial carcinoma. *Ann Oncology* 13 (suppl 5): 109, 2002 (abstr 3940).
24. 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*. 2004; 22(11): 2159-66.
25. Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC, et al: Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 15(8): 1173-8, 2004.
26. Weber B, Mayer F, Bougnoux P, et al: What is the best chemotherapy regimen in recurrent or advanced endometrial carcinoma? Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:453, 2003 (abstr 1819).
27. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al: Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 40(1): 55-65, 1991.
28. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al: Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 63(6): 825-32, 1984.
29. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al: Endometrial cancer: predictors of peritoneal failure. *Gynecol Oncol* 2003; 89(2): 236-42.
30. National Comprehensive Cancer Network: Clinical practice guideline in oncology. Uterine cancers. Version 1.2005
(http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf#search='NCCN%20practice%20guidelines%20for%20endometrial%20carcinoma%20Teng').
31. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告: *日産婦誌* 56(1): 89, 2004.
32. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告: *日産婦誌* 56(3): 775, 2004.
33. 第38回子宮がん研究会: *産科と婦人科* 66(9): 1173-1200, 1999.
34. 「抗がん剤併用療法に関する報告書の情報」資料9 シスプラチン及びドキシソルビシン (子宮体がんAP療法). 医薬品医療機器情報提供ホームページ
(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/s0521-5i.html>)
35. 喜多川亮, 牛嶋公生, 藤吉啓造, 他: 子宮体部悪性腫瘍の再発高危険群に対する術後 doxorubicin/cisplatin 併用化学療法 (AP療法) の feasibility study. *日産婦誌* 58(2): 608, 2006 (abstr P2-50).
36. 「新薬の承認に関する情報」平成 17 年度 部会報告品目. 医薬品医療機器情報提供ホームページ
(http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r05/0401/67060500_20900AMY00170_A100_2.pdf)
37. 「新薬の承認に関する情報」平成 17 年度 部会報告品目. 医薬品医療機器情報提供ホームページ
(http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r05/0701/78006900_20800AMY10113_A100_1.pdf)
38. Go RS and Adjei AA: Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 17(1): 409-422, 1999.
39. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 21(17): 3194-3200, 2003.
40. du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al: A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95(17): 1320-1329, 2003.

41. NeijtCP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al: Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 18(17): 3084-3092, 2000.

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
野村弘行, 青木大輔	子宮体癌 術後補助化学療法	監修/野田起一郎	婦人科癌化学療法ポケットマニュアル	メディカルレビュー社	東京	2009	34-44
青木大輔	各種のがん 子宮体がん(子宮内膜がん)	監修/跡見裕 編集/島田安博, 杉原健一, 谷本光音, 吉村泰典	日本医師会雑誌 がん診療update 生涯教育シリーズ76	日本医師会	東京	2009	S258-S261
原野謙一, 勝俣範之	婦人科癌化学療法 クリニカルパス	監修/野田起一郎	婦人科癌化学療法ポケットマニュアル	メディカルレビュー社	東京	2009	180-188

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
Kawaguchi M, Yanokura M, Banno K, Kobayashi Y, Kuwabara Y, Kobayashi M, Nomura H, Hirasawa A, Susumu N, Aoki D	Analysis of a correlation between the <i>BRAF</i> V600E mutation and abnormal DNA mismatch repair in patients with sporadic endometrial cancer	Int J Oncol	34	1541-1547	2009
Kawaguchi M, Banno K, Yanokura M, Kobayashi Y, Kishimi A, Ogawa S, Kisu I, Nomura H, Hirasawa A, Susumu N, Aoki D	Analysis of candidate target genes for mononucleotide repeat mutation in microsatellite instability-high (MSI-H) endometrial cancer	Int J Oncol	35	977-982	2009
Watari H, Xiong Y, Hassan MK, Sakuragi N	Cyr61, a member of ccn (connective tissue growth factor/cysteine-rich 61/nephroblastoma overexpressed) family, predicts survival of patients with endometrial cancer of endometrioid subtype	Gynecol Oncol	112	229-234	2009

Mitamura T, Watari H, <u>Todo Y</u> , Koshida T, <u>Sakuragi N</u>	A 14-year-old female patient with FIGO stage IB endometrial carcinoma: a case report	Int J Gynecol Cancer	19	896-897	2009
Watari H, Mitamura T, Moriwaki M, Hosaka M, Ohba Y, Sudo S, <u>Todo Y</u> , Takeda M, Ebina Y, <u>Sakuragi N</u>	Survival and failure pattern of patients with endometrial cancer after extensive surgery including systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy followed by adjuvant chemotherapy	Int J Gynecol Cancer	19	1585-1590	2009
<u>Todo Y</u> , Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, <u>Sakuragi N</u>	Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis	Lancet		Epub ahead of print (2010 Feb 24)	2009
Takahashi-Shiga N, Utsunomiya H, Miki Y, Nagase S, Kobayashi R, Matsumoto M, Niikura H, Ito K, <u>Yaegashi N</u>	Local Biosynthesis of Estrogen in Human Endometrial Carcinoma through Tumor-Stromal Cell Interactions	Clin Cancer Res	15	6028-6034	2009
矢作奈美子, 小林陽一, 細沼信示, 津田千春, 大原 樹, 近藤春裕, 鈴木直, <u>木口一成</u> , 石塚文平	Performance status 不良の進行婦人科癌に対する weekly paclitaxel + carboplatin 療法の有用性	日本婦人科腫瘍学会雑誌		in press	2010
<u>Aoki Y</u> , Inamine M, Hirakawa M, Kudaka W, Nagai Y, Masamoto H, Watanabe M:	Heparanase expression and angiogenesis in endometrial cancer: Analyses of RT-PCR and immunohistochemistry.	Current Research in Cancer	3	13-27	2009
Sunagawa N, Inamine M, Norioka T, Chiba I, Morita N, <u>Aoki Y</u> , Suzui M, Yoshimi N	Inhibitory effect of rice bran-derived crude glycosphingolipid on colon preneoplastic biomarker lesions induced by azoxymethane in male F344 rats	Mol Med Rep	2	45-49	2009
Kitchener HC, Trimble EL Endometrial Cancer Working Group of the Gynecologic Cancer Intergroup	Endometrial cancer state of the science meeting	Int J Gynecol Cancer	19	134-140	2009
寒河江 悟, 杉村政樹, 長多正美: 婦人科がん	治療ガイドライン策定の背景と今後の動向	癌と化学療法	36	220-223	2009

	IV.子宮体がん再発の治療				
寒河江 悟 他 (GCIG 委員会編集)	GCIG だより 2009 年総集号 婦人科悪性 腫瘍化学療法研究機構	JGOG web site	5		2010
Watanabe Y, Kitagawa R, Aoki D, Takeuchi S, Sagae S, Sakuragi N, Yaegashi N Disease Committee of Uterine Endometrial Cancer, Japanese Gynecologic Oncology Group	Practice pattern for postoperative management of endometrial cancer in Japan: A survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group	Gynecol Oncol	115	456-459	2009
Hata K, Watanabe Y, Nakai H, Minami T, Ohsaki H, Hirakawa E, Hoshiai H	Association of metastin/aG-protein-coupled receptor signaling and Down syndrome critical region 1 in epithelial ovarian cancer	Anticancer Res	29	617-623	2009
Watanabe Y, Tsuritani M, Kataoka T, Kanemura K, Shiina M, Ueda H, Hoshiai H	Radical hysterectomy for invasive cancer during pregnancy: a retrospective analysis of a single institution experience	Eur J Gynaecol Oncol	30	79-81	2009
Kodaira T, Fuwa N, Nakanishi T, Tachibana H, Nakamura T, Tomita N, Nakahara R, Inokuchi H	Prospective study of alternating chemoradio- therapy consisting of extended-field dynamic conformational radiotherapy and systemic chemotherapy using 5-FU and nedaplatin for patients in high-risk group with cervical carcinoma	Int J Radiat Oncol Biol Phys	73	251-258	2009
小谷 凡子, 勝俣 範之	第三相試験	日本臨床	67	408-413	2009
Yonemura M, Katsumata N, Hashimoto H, Satake S, Kaneko M, Kobayashi Y, Takashima A, Kato Y, Takeuchi M, Fujiwara Y, Yamamoto H, Hojo T.	Randomized Controlled Study Comparing Two Doses of Intravenous Granisetron (1 and 3 mg) for Acute Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Cancer Patients: A Non-inferiority Trial	Jpn J Clin Oncol	39	443-448	2009
Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K,	Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane	Support Care Cancer	17	1483-1491	2009

Ohsumi S, Makino H, Mukai H, <u>Katsumata N</u> , Sunada Y, Watanabe T, Hausheer FH	chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02				
<u>Katsumata N</u> , Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, <u>Aoki D</u> , Tsuda H, Sugiyama T, Kodama S, Kimura E, Ochiai K, Noda K, for the Japanese Gynecologic Oncology Group	Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial	Lancet	374	1331-1338	2009

②子宮体癌

1) 術後補助化学療法

はじめに

子宮体癌は通常、手術と放射線療法との併用により多くの患者で治癒が期待できる一方、進行例で明らかに予後不良である。子宮体癌全体の5年生存率は78.9%に対し、病期別の5年生存率は、Ⅲ期54.8%、Ⅳ期17.4%と報告されている¹⁾。また、子宮体癌は、進行症例に限らず、初回手術により完全摘出されたと考えられる症例の中にも再発・死亡の転帰をたどる場合がある。よって、手術進行期や病理組織学的因子に基づく術後再発高危険群に対しては、術後補助療法の適応と考えるべきである。

この術後再発高危険群に対する術後補助療法は、従来から海外では放射線療法が行われてきた²⁾。しかしながら、化学療法剤の進歩により子宮体癌に対しても奏効が得られる併用化学療法が開発され、海外の臨床試験においても、ドキソルビシン+シスプラチン併用療法（AP療法）が、ドキソルビシン（ADM）単剤治療や全腹部放射線照射（whole abdominal irradiation：WAI）と比較し有用性を示し、標準治療として推奨されるに至っている³⁾。

わが国においても2005年2月にAP療法が保険適応を承認されている。AP療法については、子宮体癌術後再発高危険群を対象にfeasibilityが確認され、わが国においても十分施行可能である⁴⁾。しかし術後補助化学療法の第Ⅲ相試験による検証は、現在婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構（JGOG）主導の多施設共同臨床試験JGOG2043で行われている段階であり、その有用性についてはさらに検討を重ねる必要がある。

子宮体癌術後再発高危険群について

初回手術により完全摘出されたと考えられる子宮体癌症例でも再発をきたす症例があり、手術進行期ならびに病理組織学的予後因子に基づいて、再発リスク評価が行われている⁵⁾。

NCCN（National Comprehensive Cancer Network）では、遠隔再発を有意にきたしうる因子としての、手術進行期、組織学的分化度、筋層浸潤度、年齢、脈管侵襲、腫瘍径、頭部への進展などの条件により、術後補助療法の実施を推奨している⁶⁾。わが国における子宮体癌治療実態調査（2004年）の結果では、術後補助化学療法が90%以上施行されていた群は、Ⅲ・Ⅳ期のすべて、Ⅱb期のG3、Ⅱa期のG3の脈管侵襲陽性、Ⅰc期のG2の脈管侵襲陽性、Ⅰc期のG3であり、50%以上術後化学療法が施行されていた群は、Ⅰc期以上の群、Ⅰb期のG2の脈管侵襲陽性、Ⅰb期のG3という治療実態であった。

以上より、Ⅱb期以上の病期、Ⅰc期の類内膜腺癌、すべてのG3の類内膜腺癌、高度な脈管侵襲を認める非類内膜腺癌、のいずれかを認める場合、術後再発高危険群として術後補助療法の適応とすべきと考えられる。

子宮体癌に対する化学療法

子宮体癌に対し単剤で効果が認められている薬剤の中でも、比較的奏効率が高いものがアントラサイクリン系薬剤のドキソルビシン（ADM）である。ドキソルビシンは、DNA鎖とinterstrand crosslinkを形成して結合し、DNA合成およびそれに引き続く癌細胞の分裂阻害を作用機序とするプラチナ系薬剤とDNAと複合体を形成することによりDNA polymerase反応、RNA polymerase反応を阻害

し、DNA、RNAの双方の生合成を抑制することを作用機序としている。

進行・再発子宮体癌に対しては、奏効率の向上を目指してこれらの薬剤を中心に作用機序の異なる薬剤を組み合わせた併用化学療法が試みられた。進行・再発子宮体癌に対するADM単剤治療とAP療法を比較検討したランダム化第Ⅲ相試験(GOG107試験)では、AP療法が、ADM単剤治療に対し有意に優れていた⁴⁾。同様に、進行・再発子宮体癌に対するADM単剤治療とAP療法を比較検討したランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験(EORTC 55872試験)においても、AP療法が、ADM単剤治療に対し有意に優れていた⁵⁾。AP療法は毒性も許容できることから、進行・再発子宮体癌の標準的的化学療法と考えられるようになった。

一方、AP療法とドキソルビシン+シスプラチン+パクリタキセル併用療法(TAP療法)を比較したランダム化第Ⅲ相試験であるGOG177試験の報告では、TAP療法が、AP療法に対し、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間中央値ともに有意に優れていたものの、TAP療法の毒性はAP療法よりも強かった⁶⁾。その後のGOG試験においてはTAP療法が標準治療群となさされてはいるものの、毒性、また忍容性の点で、TAP療法が標準治療と結論するには時期早尚と考えられる。

術後補助療法

子宮体癌の術後補助療法は、欧米においては従来放射線療法が用いられることが多かった。術後補助療法においては、化学療法と放射線療法の優位性を検討した試験として、術後のⅢ、Ⅳ期子宮体癌を対象とした全腹部放射線照射(WAI)とAP療法を比較したランダム化第Ⅲ相試験がある(GOG122試験)⁷⁾。毒性はGrade 3-4の白血球減

少、消化器症状、治療関連死などでAP療法が高率であったものの、相対的再発リスクは29%、死亡リスクは38% AP療法群で減少し、有意に良好な結果であった。これらのことから、進行子宮体癌の術後療法においてもAP療法の有用性が確立し、標準治療として推奨されるに至った。

わが国においては、JGOGが、筋層浸潤が1/2を超える完全手術例を対象とした術後放射線療法(全骨盤外照射: whole pelvic irradiation: WPI)と術後化学療法(シクロホスファミド+ドキソルビシン+シスプラチン併用療法: CAP療法)のランダム化第Ⅲ相試験(JGOG2033試験)を実施した⁸⁾。その結果、subset analysisではあるものの、Ⅱ期およびⅢa期(細胞診陽性)といった再発リスク中等度危険群において放射線療法に勝る術後補助化学療法の有用性が示唆されている。

わが国におけるAP療法について

厚生労働省「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」は、複数のランダム化比較試験により有用性が示されたAP療法を審議し、シスプラチン(CDDP) 50 mg/m²とドキソルビシン(ADM) 60 mg/m²の併用療法(3週間隔)について、2005年2月から子宮体癌に対する保険の適応拡大を事実上承認した⁹⁾。

しかし、ADMを増量したAP療法の臨床経験はわが国ではほとんどないため、子宮体癌術後再発高危険群を対象にfeasibility試験が実施されている⁶⁾。この試験は、AP(ADM 60 mg/m²+CDDP 50 mg/m²)療法3週ごと3-6サイクルを目標として投与された。22例が登録され、好中球減少の遅延により次サイクル開始を約1/3の患者に認めしたが、治療完遂率は86%、治療関連死や投与量減量症例は

認めなかった。この結果は、GOG122試験の feasibility を上回るものであり、AP療法はわが国においても十分施行可能であることが確認された。Grade 3以上の主な自他覚的有害事象は、登録された22例中、菌膜炎などの感染症が14%、発熱性好中球減少、嘔吐が4.5%に認められた。Grade 3以上の臨床検査値異常変動は、好中球数減少91%、白血球数減少64%であった。

投与サイクル数はGOG試験が7-8サイクルを規定しているものの、わが国においては従来行われてきたCAP療法等に準じ、6サイクルを標準として用いる。

AP療法の実際

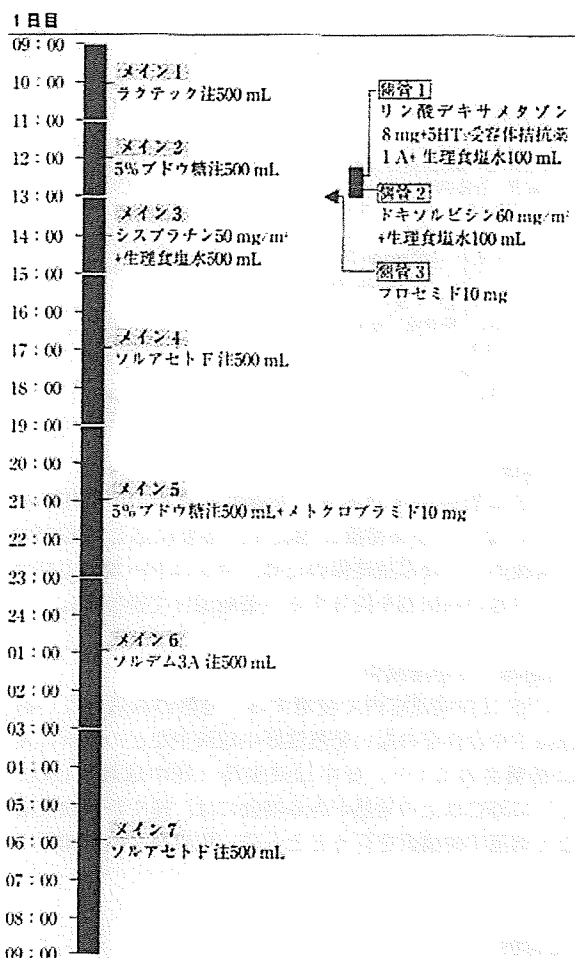
1日目にドキソルビシン (ADM) 60 mg/m²を10分以内で(点滴)静注し、240分以上かけて1,000 mLの電解質開始液(生理食塩液もしくは1/2生理食塩液に相当)を投与後、シスプラチン (CDDP) 50 mg/m²を120分以上かけて点滴静注する。その後、さらに240分以上かけて1,000 mLの電解質開始液を投与し、十分な利尿を図る。これを1サイクルとし3週ごとに6サイクル投与する(レジメン1)。

また投与開始規準、減量規準の1例を表1、表2に示す。なお、AP療法を行う際には以下の併用療法・支持療法が推奨される。

1. 化学療法時の悪心・嘔吐

CDDPは high emetic risk、ADMは moderate emetic riskに分類される抗がん剤であり、5HT₃受容体拮抗薬(オンダンセトロン、グラニセトロン等)、それ以外の制吐剤(ステロイド、メトクロプラミド、ドンペリドン、ロラゼパム等)の積極的な予防投与を行うことが推奨される¹³⁾。

レジメン1 AP療法の投与スケジュールの1例



- ・シスプラチン投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトールおよびフロセミド等の利尿剤を投与すること
- ・2日目以降も、経口水分摂取量に応じて適宜十分な量の輸液を行う。

表1 AP療法の投与開始標準の1例

2サイクル目以降の投与のときには、投与開始予定前に以下の規準を満たしていることを確認し、以下の規準を満たさない場合は、次サイクルの投与を適宜延期する。

- 1) 血液毒性
好中球数：1,500/mm³以上
血小板数：75,000/mm³以上
- 2) 肝障害、腎障害
AST (GOT)：100 U/L以下
ALT (GPT)：100 U/L以下
総ビリルビン：1.5 mg/dL以下
血清クレアチニン：1.5 mg/dL以下
- 3) 発熱・一投状態 (P.S.)
発熱：38℃ (腋窩温) 未満
P.S.：2以下
- 4) その他の非血液毒性
Grade 2以下

2. 腎毒性

CDDPは腎排泄性であり、腎毒性を有する。CDDP投与の際には、十分な輸液に加えて、必要に応じてCDDP投与前後の十分な尿量確保のため、マンニトールおよびフロセミド等の利尿剤を投与する(薬剤添付文書参照)。

3. 白血球・好中球減少

G-CSFは保険適応内で使用する。発熱のみられない好中球減少や合併症のない発熱性好中球減少などの場合は使用は推奨されない¹⁴⁾。好中球減少時(好中球数 \leq 1,000/mm³)に38℃以上の発熱がある場合には、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うとともに、抗生剤治療を開始する。

4. 心毒性

ADMの重篤な有害事象として心筋障害があげられる。これは蓄積毒性として知られ、一般に総投与量が500 mg/

表2 AP療法の減量規準の1例

前サイクル投与時に下記の有害事象が認められた場合には、次サイクルの投与量を下表に従って1レベルずつ減量する。ただし、Level-2まで減量したにもかかわらず、減量規準に抵触する有害事象が発現した場合は、薬剤投与を中止する。

- ① 発熱性好中球減少〔好中球数が1,000/mm³未満、かつ38.5℃以上の発熱：Grade 3〕が認められた場合
- ② Grade 4の好中球減少(好中球数が500/mm³未満)が5日以上継続する場合
- ③ Grade 3以上の非血液学的毒性が認められた場合。
(悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く。)

減量する場合の投与量

Level	ADM投与量 (mg/m ²)	CDDP投与量 (mg/m ²)
Level-0	60	50
Level-1	50	40
Level-2	40	30
Level-3	中止	中止

心臓一般所見の異常を認め、心臓超音波検査にてLVEFを確認した際、50%を下回るあるいは基準値から20%以上減少している場合は、薬剤投与を中止する。

m²を超過してからの発現が多いとされる。6サイクルまでの投与であれば、総投与量は最大360 mg/m²となるが、身体所見に注意し、心電図による心臓一般所見、および心臓超音波検査による左室駆出率(LVEF)値のモニタリングを適宜行う(薬剤添付文書参照)。

おわりに

タキサン系薬剤についても、進行・再発子宮体癌に対しても効果が検討され、パクリタキセルで35%の奏効率¹⁵⁾、ドセタキセルで33%の奏効率が得られ¹⁶⁾、両剤とも保険適応承認された。パクリタキセルを用いた併用化学療法は、進行・再発子宮体癌に対し、ドキシソルビン+パクリタキセル併用療法(AT療法)や¹⁷⁾パクリタキセル+カルボプ

ラチン併用療法 (TC 療法)¹⁰⁾ が AP 療法と比較され、TC 療法は有用性を示唆する結果が報告されているが、第Ⅲ相試験における検証はまだ行われている途中である。

JGOG は、進行・再発子宮体癌に対して有用な治療レジメンを探索することを目的として、TC 療法、ドセタキセル+シスプラチン併用療法 (DP 療法)、ドセタキセル+カルボプラチン併用療法 (DC 療法) を比較するランダム化第Ⅱ相試験 (JGOG2041 試験) を実施した¹¹⁾。奏効率は TC 療法で60.0%、DP 療法で51.7%、DC 療法で48.3%であり、3つのレジメンとも、AP 療法を上回る有効性および忍容性がある可能性が示唆された。

さらにこの結果を踏まえ、子宮体癌再発高危険群を対象とした AP 療法、TC 療法、DP 療法を比較するランダム化第Ⅲ相試験 (JGOG2043) が現在わが国において実施されている。今後も、さらなる成績の向上と忍容性に優れたレジメンの探索を目的とした臨床試験が行われることで、術後補助化学療法においても新たなエビデンスが構築されることが期待される。

(野村 弘行, 青木 大輔)

● References

- 1) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告：日本産科婦人科学会雑誌 60(11)：1876-1901, 2008
- 2) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC : Endometrial cancer : predictors of peritoneal failure. *Gynecol Oncol* 89(2) : 236-242, 2003
- 3) Randall ME, Filiaci VL, Muss H et al : Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 24(1) : 36-44, 2006
- 4) 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
- 5) 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 Gynecological Cancer Group. *Ann Oncol* 14(3) : 441-448, 2003
- 6) 喜多川亮, 牛嶋公生, 藤吉啓造ほか：子宮体部悪性腫瘍の再発高危険群に対する術後 doxorubicin/cisplatin 併用化学療法 (AP 療法) の feasibility study (Group 119 子宮体部腫瘍Ⅱ, 一般演題, 講演要旨, 第58回日本産科婦人科学会学術講演会)。日本産科婦人科学会雑誌 58(2) : 608(abstr P2-50), 2006
- 7) Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ et al : Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 40(1) : 55-65, 1991
- 8) Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT et al : Surgical staging in endometrial cancer : clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 63(6) : 825-832, 1984
- 9) National Comprehensive Cancer Network : Clinical practice guideline in oncology. Uterine cancers. Version 1.2008
- 10) Fleming GF, Brunetto VL, Cella D et al : Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 22(11) : 2159-2166, 2004
- 11) Susumu N, Sagae S, Udagawa Y et al : Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer : a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 108(1) : 226-233, 2008
- 12) 抗がん剤併用療法に関する報告書について。資料9 抗がん剤報告書：シスプラチン及びドキシソルビシン (子宮体癌 AP 療法) : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/s0521-5i.html>
- 13) American Society of Clinical Oncology, Kris MG, Hesketh PJ et al : American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology : update 2006. *J Clin Oncol* 24(18) : 2932-2947, 2006
- 14) Ozer H, Armitage JO, Bennett CL et al : 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors : evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 18(20) : 3558-3585, 2000

- 15) Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, Mutch DG : A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* **62**(2) : 278-281, 1996
- 16) Gordon AN, Hart DJ, et al : Phase II trial of docetaxel in recurrent or advanced endometrial carcinoma. *Ann Oncology* **13** (suppl 5) : 109 (abstr 3940), 2002
- 17) Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC et al : Phase III randomized trial of doxorubicin+cisplatin versus doxorubicin+24-h paclitaxel+filgrastim in endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* **15**(8) : 1173-1178, 2001
- 18) Weber B, Mayer F, Bougnoux P et al : What is the best chemotherapy regimen in recurrent or advanced endometrial carcinoma? Preliminary results. ASCO Annual Meeting (Abstr 1819), 2003
- 19) Nomura H, Aoki D, Takahashi F et al : Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma : Japanese Gynecologic Oncology Group trial (JGOG2041). ASCO Annual Meeting (Abstr 16526), 2008

子宮体がん (子宮内膜がん)

Uterine Corpus Cancer (Endometrial Cancer)

青木大輔
Daisuke Aoki

子宮体がんとは

子宮体がん(子宮内膜がん)とは、子宮体部の内膜部分を発生母地とするがんで、その取扱いの相違から別稿で述べられている子宮頸がんとはまったく異なる独立した疾患と捉えたほうがよい。

1993～2002年までの日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会に報告された子宮内膜がん症例25,214例を集計したところ、組織学的には類内膜がんが93.8%と最も多く、ほかの組織型は漿液性腺がん2.41%、明細胞腺がん1.12%、粘液性腺がん1.07%、扁平上皮がん0.30%など、比較的まれであった。

疫学

わが国において子宮体がんは比較的頻度の低い疾患であったが罹患率は増加の一途をたどり、死亡率も増加が続いている(図1)¹⁾。

日本人女性における2001年の子宮体がん罹患率は10万人あたり10.6人、2005年の子宮体がん死亡率は10万人あたり2.3人で、日本人女性のがんによる死亡原因の第9位であった¹⁾。

子宮体がんの好発年齢は閉経を中心とした40～70歳代であるが、最近では、いずれの年齢層においても罹患率の上昇が認められる(図2)¹⁾。

危険因子

プロゲステロン非併用のエストロゲン補充療法が危険因子としてよく知られているが、このほかにもエストロゲン作用との相関があると思われる因子として肥満、高脂肪の食事、未産、早発月経ならびに遅発閉

経、多嚢胞性卵巣症候群、およびタモキシフェン使用などがある。

また、Lynch症候群(遺伝性非ポリポーシス大腸がん(hereditary nonpolyposis colorectal cancer: HNPCC)症候群)が危険因子として知られており、本疾患における子宮体がんの推定累積発生率は、20～60%であるとされている。

子宮体がんを考える臨床症状

子宮体がんの主たる症状は不正出血で、子宮体がん症例で不正出血を認めたものは90%にも達するとされ、しかもごく初期からみられることが多いことから、不正出血を認めるものに対して病理学的検索を行うことで子宮体がんは早期発見が可能とされている。

診察上のポイント

不正出血を認めるものを放置せず、子宮内膜の病理学的検索を行うことが肝要である。特に閉経後の不正出血に対しては、子宮体がんの好発年齢であることを念頭に十分な検索を行う必要があり、また更年期などで月経不順のものは性器出血が月経であったのか、不正出血であったのか本人にも不明のことがあるので、問診では不正出血の有無を尋ねるとどまらず、積極的に月経歴を聞き出し不正出血が疑わしい場合にはすみやかに子宮内膜の病理学的検索に移るべきである。

診断の進め方

1. 診断のファーストステップ

子宮内膜の病理学的検査がファーストス

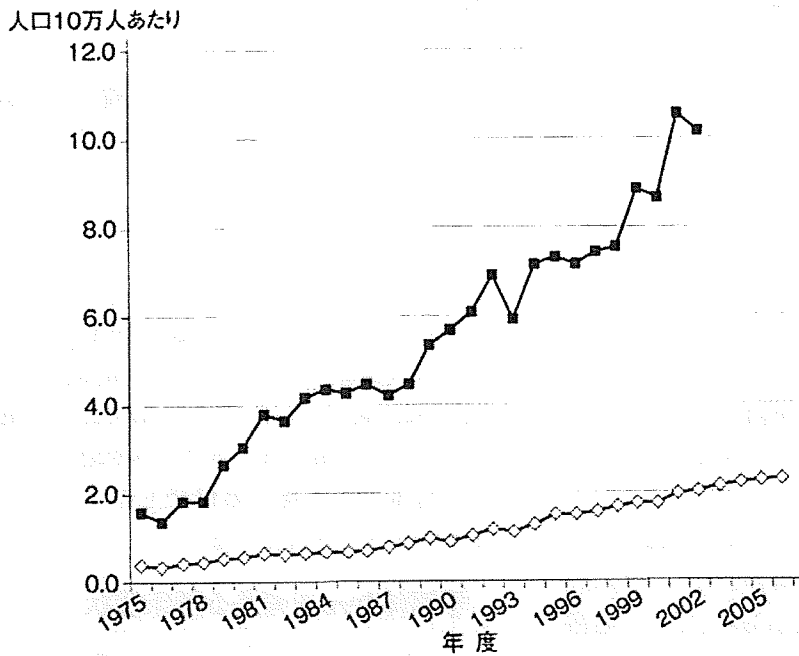


図1
わが国における子宮体がんの罹患率、死亡率の推移

■：女性10万人あたりの子宮体がん罹患率、◇：女性10万人あたりの子宮体がん死亡率。わが国では、子宮体がんの罹患率、死亡率がともに上昇傾向にある。
(国立がんセンターがん対策情報センター <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html> より引用 作成)

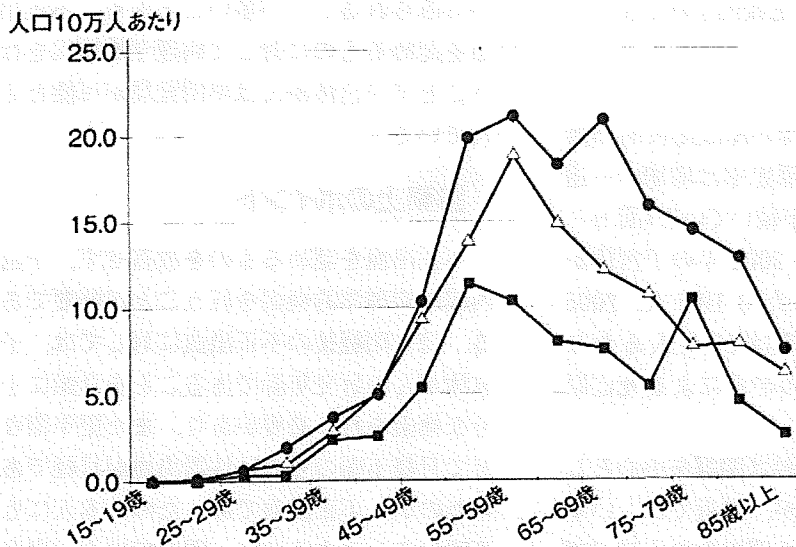


図2
わが国における子宮体がんの年齢別罹患率の推移

わが国の子宮体がんの罹患率は閉経期を中心に40~70歳代に多く、またすべての年齢層において増加傾向にある。■：1980年、△：1990年、●：2000年
(国立がんセンターがん対策情報センター <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html> より引用 作成)

トップである。子宮内膜キュレッタージによる組織診断は若干の疼痛を伴うものの外来で施行可能であり、かつ悪性についての確定診断が得られる。わが国ではファーストステップとして子宮内膜キュレッタージ

に代わって子宮内膜細胞診が行われることがあり、細胞診で子宮体がんの存在が疑われる場合には引き続き内膜組織診を行い確定診断とする。また、内膜細胞診での偽陰性の発生が知られており、細胞診の結果が

II

1. 各種のがん

表1 子宮体がんの手術進行期分類 (日産婦 1995, FIGO 1988)

手術進行期分類	定義
I期	がんが子宮体部に限局するもの
a	子宮内膜に限局
b	筋層浸潤1/2以内
c	筋層浸潤1/2を超える
II期	がんが子宮体部と子宮頸部に及ぶもの
a	頸管腺のみを侵す
b	頸部間質浸潤がある
III期	がんが子宮外に広がるが小骨盤腔を超えない、または所属リンパ節転移 (+)
a	漿膜 and/or 付属器浸潤 (+), and/or 腹腔細胞診陽性
b	腔転移 (+)
c	骨盤リンパ節 and/or 傍大動脈リンパ節 (+)
IV期	がんが小骨盤腔を超えているか、明らかに膀胱または腸粘膜を侵すもの
a	膀胱 and/or 腸粘膜浸潤 (+)
b	腹腔内 and/or 鼠径リンパ節転移を含む遠隔転移 (+)

(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: 子宮体癌取扱規程, 改訂第2版, 金原出版, 東京, 1996より一部改変)

表2 わが国における子宮体がんの進行期別割合と5年生存率

進行期	割合 (%)	(小計 (%))	5年生存率 (%)	(小計 (%))
I	a	42.9	80.4	78.0
	b	26.5	74.9	
	詳細不明	1.6	65.4	
II	16.8	16.8	68.5	68.5
III	7.3	7.3	41.9	41.9
IV	a	1.6	12.0	10.3
	b	2.8	8.9	
	詳細不明	0.5	12.5	

(日本産科婦人科学会 婦人科腫瘍委員会: 婦人科腫瘍委員会報告 第39回治療年報 1991年に治療した子宮頸癌, 子宮体癌の5年治療成績について, 日産婦誌 2008; 60: 233-263より改変)

陰性であっても、閉経後症例で経膈超音波検査にて内膜肥厚所見が認められる場合や、不正出血がある場合には細胞診を反復したり、麻酔下で十分な内膜組織診を行うなどの配慮が必要である。一方、内膜組織診は細胞診に比較してサンプリングエラーの発生率が高いとの報告もあり、内膜細胞診、組織診にはそれぞれ精度に限界があることから、不正出血症例に対してはその原因の探求を十分に行うこと、原因が判明しない場合には厳重にフォローアップを行うことが必要である。

2. 診断のセカンドステップ

組織学的に子宮体がんが確認された場合、以下の検査を行い、治療方針(術式)決定に役立つ。

(1) MRI

腫瘍の筋層浸潤の程度、頸管浸潤の術前評価に有用である。

(2) CT

腹腔内への進展や後腹膜リンパ節転移あるいは遠隔転移を検索する術前検査として行われる。

(3) 子宮鏡検査 (hysteroscope)

腫瘍の子宮内腔の占拠状況と頸部進展状況を検索する。

(4) 腫瘍マーカー

子宮体がんの存在診断としてではなく、治療効果・再発のモニタリング・マーカーとしてCA125, CA19-9などが測定されることがある。

治療

子宮体がんの治療の基本は手術療法である。病変の存在する子宮の摘出とともに、両側付属器を摘出する。子宮摘出術式について、単純子宮全摘にとどめるか、準広汎子宮全摘を行い、また後腹膜リンパ節郭清を行うかは進行期によっても異なり、一定の見解が得られていない。進行期としては手術進行分類 (日産婦 1995, FIGO 1998) が用いられている (表 1)²⁾。I 期での 5 年生存率は 78.0% (表 2)³⁾ と比較的良好であり、単純子宮全摘出術症例でも予後良好であったとの報告がある。

その一方、Ⅲ期、Ⅳ期の進行症例は予後不良であり (表 2)³⁾、手術だけで治癒を期待することは困難である。そこで進行がんでは、いわゆる optimal surgery が完遂し得ない場合や再発症例に対しては化学療法が施行される。さらに、初回手術により完全摘出されたと考えられる子宮体がん症例の中にも再発・死亡の転帰をたどる場合があることから、Ⅱb 期以上の病期、Ic 期の類内膜腺がん、G3 (低分化型) の類内膜腺がん、高度な脈管侵襲を認める、非類内膜腺がんである、といった high risk あるいは intermediate risk 症例の中でも比較的风险が高いと考えられる症例には術後療法を追加する。

術後療法として、欧米では主に放射線療法 (全骨盤照射あるいは腔断端照射) ある

いは化学療法との併用、わが国では主として化学療法が行われている。化学療法ではドキソルビシンとシスプラチンによる AP 療法が現段階では標準レジメンとされている。

わが国における子宮体がんの現状と展望

わが国における子宮体がんの現状の問題点は罹患率と死亡率の増加である。子宮頸がん検診受診者のうち、不正出血を認めるものに対して子宮内膜細胞診を施行してきたが、子宮頸がん検診自体の受診率が 10% 台と低迷していること、無症状者に対して有効な子宮体がん検診手法が現段階では確立していないことから、「不正出血を認めるもの、特に好発年齢のものはすみやかに子宮内膜の病理学的検索を受けることを強く勧める」ことを広く啓発し、早期発見に結び付けていく必要があると考えられる。

術後化学療法としては、タキサン製剤とプラチナ製剤の有効性が内外で期待され、標準治療の AP 療法とタキサン製剤、プラチナ製剤併用療法との優位性について系統的に検討する第Ⅲ相無作為比較対照試験がわが国において進行中である。この結果は諸外国とも共有し、進行・難治性子宮体がん治療の次なるステップに結びつくことが期待されている。

参考文献

- 1) 国立がんセンターがん対策情報センター：統計。国立がんセンターがん対策情報センター がん情報サービス。http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html
- 2) 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。改訂第 2 版。金原出版、東京、1996：5-6。
- 3) 日本産科婦人科学会 婦人科腫瘍委員会：婦人科腫瘍委員会報告 第 39 回治療年報。1991 年に治療した子宮頸癌、子宮体癌の 5 年治療成績について。日産婦誌 2008；60：233-263。

II

1. 各種のがん