

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

子宮内膜間質肉腫 18 例の臨床病理学的検討

研究分担者 木口一成 聖マリアンナ医科大学産婦人科・教授

研究要旨

神奈川県内 3 私立医大（聖マリアンナ・北里・東海）における子宮内膜間質肉腫（ESS）症例を臨床病理学的に検討し報告する。診断・治療を行った ESS 症例は 18 例（Low-grade 11 例、high-grade 6 例、grade 不明 1 例）で ESS と診断された症例は 11.1% (2/18) であった。手術療法を行った症例は 15 例、化学療法のみを行った症例は 2 例であった。術後療法として抗癌剤投与 8 例（IAP 療法 3 例、CYVADIC 療法 3 例、TC 療法 1 例、DC 療法 1 例）、MPA 内服 6 例、放射線療法 1 例、経過観察 3 例であった。転帰に関しては、原病死が 4 例、無病生存が 13 例、不明が 1 例であった。

A. 研究目的

子宮内膜間質肉腫（ESS）は悪性度の低い low-grade と悪性度の高い high-grade に大別（新しい WHO の分類では undifferentiated endometrial sarcome;UES）とされ、low-grade が全体の 80%を占める。low-grade は比較的長期予後が期待できるが、high-grade は進行した状態で発見されることが多く、また、再発率も高いため予後不良である。治療法としては手術療法が一般的であり、化学療法は奏効率が悪く、有効な治療法はいまだ確立されていない。今回 3 大学病院において経験した ESS 症例を臨床および病理学的所見を中心に解析したので報告する。

B. 研究方法

3 大学で集積された症例の臨床所見および病理学的所見を中心に後方視的に検討した。検討項目は病理結果・臨床進行期・初回治療・後治療・転帰について解析した。

C. 研究結果

ESS 18 症例の内訳は、low-grade 10 例、high-grade 7 例、grade 不明が 1 例であった。術前の診断では子宮筋腫と診断した症例が最も多く 38.9% (7/18) であり、術前に ESS と診断された症例は 11.1% (2/18) と低い結果となった。初回治療で術前化学療法（Neoadjuvant Chemotherapy; NAC）を

行った症例は1例、手術療法は15例、化学療法は2例であった。NACの症例はIAP(ifosfamide + adriamycin + cisplatin)療法を施行した。手術療法は腹式子宮全摘術(total abdominal hysterectomy;TAH)を行った症例が12例あり、骨盤内リンパ節郭清を行った症例は2例あった。子宮筋腫の診断で子宮核出術、子宮内膜全面搔爬を行った症例が各1例であった。術後の後療法に関してはESS low-gradeはホルモン療法として medroprogesterone acetate(MAP)内服が最も多く、化学療法を行った例が4例((IAP療法2例、CyVADIC(cyclophosphamide+vincristine+adriamycin+dacarbazine)療法2例))であった。また、再発に対しては放射線療法を行った症例を1例認めた。ESS high-gradeの術後療法は4例化学療法((IAP

1例、CyVADIC1例、TC(paclitaxel+carboplatin)療法1例、DC(docetaxel+carboplatin)療法1例))を施行したが、レジメンに一貫性が見られなかった。

ESS low-gradeの転帰は原病死が1例、無病生存が8例(観察期間9-192ヶ月、中央値22ヶ月)不明が1例であった。ESS high-gradeに関しては原病死が3例、無病生存例が4例(観察期間1-108ヶ月、中央値45ヶ月)であった。

D. 考察

ESSの平均発症年齢は45歳前後と言われており、今回の検討でも

low-gradeの発症年齢は平均47.9歳、high-gradeが57.0歳でと約10歳の差を認め、low-gradeの閉経前発症が7例(70%)と高い傾向を示した。初発症状として過多月経や不性器出血が多く、われわれの検討でも不正性器出血が44.4%(8/18)と最も多く、過多月経および腹部膨満感が11.1%(2/18)と続いた。術前診断は困難であり、術後の病理学的診断で初めてESSと診断される場合がほとんどである。ドップラー超音波が診断に有効であるとの報告もあるが、画像上肉腫の診断は困難で、子宮筋腫の術前診断で手術が行われる例が多い。術前診断が付きにくい理由として、腫瘍組織が子宮内膜から主に筋層内に浸潤・進展し内腔に突出することが少ないことや、リンパ管を中心し脈間内に進展することが挙げられる。腫瘍が子宮筋層内を圧排性に浸潤するため、子宮筋腫あるいは子宮腺筋症と診断されることがほとんどで、術前の子宮内膜細胞診・組織診で診断されることは稀である。今回の検討でも術前にESSと診断された症例は11.1%(2/18)と低い結果となり、術前診断が困難であることが示唆された。

初回治療としては手術療法が一般的で子宮全摘術および両側付属器摘出術が行われている。症例によっては骨盤内リンパ節郭清も追加する必要があるといわれているが一定の見解は得られていない。18症例中初回治療で手術療法を行った15例中リンパ節郭清を行った症例は2症例のみであった。

ESS low-grade の発育は暖除で、子宮の限局する症例が 60%で、びまん性あるいはポリープ状に発育する。Piver et al. の報告では、52 例の ESS low-grade のうち初回治療後 3~274 ヶ月 (平均 34 ヶ月) に約 50%の症例が再発している。今回の検討で ESS low-grade は 10 症例認めたが、原病死 1 例、無病生存 8 例 (観察期間 9~192 ヶ月、中央値 22 ヶ月)、不明が 1 例であった。今後、再発に関して慎重に経過をみていく予定である。

ESS の臨床病理学的検討として Chang et al. は 109 例の検討を行っている。ESS の I 期症例で 36%に再発を認め、III 期および IV 期症例は 72.7%、83%と高い再発率を認めた。今回の検討では I 期症例が 9 例 (low grade 6 例、high grade 3 例)、III 期症例が 2 例 (low grade 2 例)、IV 期症例が 3 例 (low grade 2 例、high grade 1 例)、不明 4 例であったが、観察期間が短いこともあり再発症例は認められなかった。

ESS low-grade は約 70~80%の症例でエストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PR) の性ステロイド受容体を発現している。ESS low-grade における ER 陽性が 83.3%、PR 陽性が 100%であったことから、ホルモン療法の適応の可能性が再認識された。今回、後療法として medroxyprogesteron acetate (MPA) 投与したが、6 例全例とも CR であった。これより、ESS low-grade の後療法としてホルモン療法の重要性が示唆された。

ESS high-grade は、閉経後に発症することが多く、無症状で子宮腫大から発見されることが多い。治療は手術療法が第一選択となり、一般的な術式は腹式単純子宮全摘術および両側付属器摘出術であり、リンパ節郭清の意義は今のところ不明である。術後追加治療としてホルモン療法、放射線療法および化学療法などが行われているが、進展の早い ESS high-grade に対してホルモン療法の効果は期待し難いとされており、外科的に病巣を摘出することが非常に重要である。しかしながら、完全摘出例であっても再発することが多く、予後は極めて不良である。ESS high-grade に対して TC 療法、IAP 療法の有効性例、isosfamide 投与による 33%の有効率が報告されているが、有効な治療法が確立されていない。今回検討した ESS high-grade の 4 例の後療法においても IAP 療法 1 例、CyVADIC 療法 1 例、TC 療法 1 例、DC 療法 1 例と一貫性がなかった。IAP 療法では CR が 1 例、CyVADIC 療法は CR が 1 例であった。今回の検討では、症例数が少ないため high-grade における有用なレジメンを決めることができなかった。更なる症例の集積と解析により治療法を確立する体制が望まれる。

E. 結論

ESS は稀な疾患であり、今回の検討では術前の正診率も低く管理方法にも一貫性がみられなかった。今後多施設での症例の集積と解析による治療法の確立が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大原 樹, 小林陽一, 鈴木 直, 木口一成, 新井正秀, 角田新平, 上坊敏子, 平澤 猛, 村松俊成, 三上幹男: 子宮内膜間質肉腫 18 例の臨床病理学的検討. 日本婦人科腫瘍学会雑誌, 28 : 144-149, 2010

2. 学会発表

- 1) 赤埴由紀子, 大川千絵, 小泉宏隆, 鈴木 直, 小林陽一, 木口一成: 術前内膜細胞診または組織診で子宮体部漿液性腺癌が疑われた 12 例の検討. 第 49 回日本臨床細胞学会秋期大会 (神戸), 2010 年 11 月
- 2) 西島義博, 後藤優美子, 杉山太郎, 平澤 猛, 村松俊成, 石本人士, 和泉俊一郎, 鈴木 直, 木口一成, 三上幹男・レクチンアレイを用いた子宮内膜・子宮体癌 (高分化型・低分化型) に発現する糖蛋白質鎖の検索. 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 (東京), 2010 年 4 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

子宮体部類内膜腺癌 G3・漿液性腺癌・明細胞腺癌の臨床背景と予後

研究分担者 青木陽一 琉球大学大学院医学研究科 環境長寿医科学
女性・生殖医学講座 教授

研究要旨

子宮体部類内膜腺癌 G3・漿液性腺癌・明細胞腺癌は、子宮体部の局所的な腫瘍ではなく、全身的な広がりを示すものが多く、治療に関しては、この点をふまえた戦略が必要と考えられる。新たな補助療法の開発が急務である。

A. 研究目的

予後不良とされる子宮体部類内膜腺癌 G3・漿液性腺癌・明細胞腺癌の臨床背景と予後を明らかとする。

B. 研究方法

1985 年から 2007 年に当科で診断、治療を行った類内膜腺癌 G3・漿液性腺癌・明細胞腺癌 66 例を対象として、患者背景と予後を後方視的に解析した。

（倫理面への配慮）

診療録を用いた後方視的検討であるが、個人情報への漏洩がないよう配慮した。

C. 研究結果

類内膜腺癌 G3：進行期は I 期が 23 例、II 期が 3 例、III 期が 14 例、IV 期が 5 例であった。49 例中 45 例に初回手術が施行され、25 例には術後補助

療法が行われた。放射線療法、化学療法が各 10 例、放射線＋化学療法が 5 例であった。19 例（38.8%）に再発がみられ、1 例のみが骨盤内再発で、他は上腹部、遠隔再発であった。16 例は再発後 1 年以内の原病死となった。

漿液性腺癌・明細胞腺癌：進行期は I 期が 5 例、II 期が 1 例、III 期が 5 例、IV 期が 6 例で、進行例の比率が高かった。17 例中 15 例で手術が施行され、術後療法は放射線療法が 2 例、化学療法が 6 例、放射線＋化学療法が 2 例であった。9 例で再発し、8 例は腹腔内再発（1 例のみ骨盤内）、1 例は Virchow LN 再発であった。8 例では 1 年以内の原病死となったが、残りの 1 例は手術と化学療法により無病生存中である。

組織型別生存率：Kaplan-Meier 法による 5 年生存率は類内膜腺癌 G3 63.1%、漿液性腺癌 53.0%、明細胞腺癌

66.6%であり、組織型間に有意差を認めなかった。

D. 考察

子宮体部類内膜腺癌 G3・漿液性腺癌・明細胞腺癌は、子宮体癌全体の中での頻度は低いが、低分化型であり、体部筋層浸潤が深く、リンパ節転移も高率であり、その結果5年生存率は30%以下ときわめて予後不良といわれている。

今回の検討で、類内膜腺癌 G3 は高分化型の腺癌と比較すると III, IV 期の進行例の比率が高くなり、明細胞腺癌、漿液性腺癌では、さらにその比率が高くなっていた。初回治療は、原則として手術療法が施行されていた。また術後療法として、放射線療法、化学療法、放射線療法+化学療法が施行されたが、いずれの治療にても治療成績は満足いくものではなかった。再発部位は、遠隔再発、上腹部を含めた腹腔内再発がほとんどを占め、再発後の病変進行も急速であり、1年以内の現病死が多くをしめた。

子宮体部類内膜腺癌 G3・漿液性腺癌・明細胞腺癌は、子宮体部の局所的な腫瘍ではなく、全身的な広がりを示すものが多く、治療に関しては、この点をふまえた戦略が必要と考えられる。新たな補助療法の開発が急務である。

E. 結論

子宮体部類内膜腺癌 G3・漿液性腺癌・明細胞腺癌に対する新たな補助療

法の開発が急務である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ferdousi J, Nagai Y, Asato T, Hirakawa M, Inamine M, Kudaka W, Kariya K, Aoki Y: Impact of human papillomavirus genotype on response to treatment and survival in patients receiving radiotherapy for squamous cell carcinoma of the cervix. *Exp Ther Med*, 1: 525-530, 2010
- 2) Nakayama K, Ishikawa M, Nagai Y, Yaegashi N, Aoki Y, Miyazaki K: Prolonged long-term survival of low grade endometrial stromal sarcoma (LGESS) patients with lung metastasis following treatment with medroxyprogesterone acetate (MPA). *Int J Clin Oncol*, 15: 179-183, 2010
- 3) Nakayama K, Nagai Y, Ishikawa M, Aoki Y, Miyazaki K: Concomitant postoperative radiation and chemotherapy following surgery was associated with improved overall survival in patients with FIGO stage III and IV endometrial cancer. *Int J Clin Oncol*, 15: 440-446, 2010
- 4) 平川 誠, 久高 亘, 稲嶺盛彦, 長井 裕, 青木陽一: 子宮体癌治療の厳しさ 子宮体部類内膜腺癌 G3、漿液性腺癌、明細胞腺癌の臨床背景と治療予後. *日本婦人科腫瘍学会誌*. 28 : 138-143, 2010

5) 平川 誠, 長井 裕, 青木陽一: 子宮体癌の特殊な組織型への対応
明細胞癌, 漿液性癌, 癌肉腫. 臨床
婦人科産科, 64 : 1656-1661, 2010

2. 学会発表

1) Ferdousi J, Nagai Y, Asato T, Aoki Y.
et al.: Impact of human
papillomavirus genotype on response
to treatment and survival in patients
receiving radiotherapy for squamous
cell carcinoma of the cervix. The 62nd
Annual Congress of Japan Society of
Obstetrics and Gynecology, Tokyo
Japan, Apr 23-25, 2010

2) Asato K., Nagai Y, Kudaka W,
Inamine M, Toita T, Aoki Y. et al.:
Risk factors for tumor recurrence in
patients with stage III-IVA squamous
cell carcinoma of the cervix treated
with concurrent chemoradiotherapy.
International Gynecological Cancer
Society biennial meeting, Prague
Czech Republic, Oct 23-26, 2010

3) Nagai Y, Toita T, Aoki Y. et al.:
Locally advanced adenocarcinoma of
the cervix treated with concurrent
concurrent chemoradiotherapy using
paclitaxel and cisplatin. International
Gynecological Cancer Society
biennial meeting, Prague Czech
Republic, Oct 23-26, 2010

4) Kudaka W, Nagai Y, Toita T, Inamine
M, Aoki Y et al.: High-risk group for

loco-regional recurrence in patients
with stage IB-II squamous cell
carcinoma of the cervix treated with
concurrent chemoradiotherapy.
International Gynecological Cancer
Society biennial meeting, Prague
Czech Republic, Oct 23-26, 2010

5) Yoneyama K, Aoki Y, Asakura H,
Tanaka K, Takeshita T, et al.:
Gynecologic Cancer Network. Long
term follow-up of advanced ovarian
cancer patients treated with biweekly
paclitaxel / carboplatin (TC)
combination chemotherapy.
International Gynecological Cancer
Society biennial meeting, Prague
Czech Republic, Oct 23-26, 2010

6) Takano T, Yaegashi N, Aoki D, Aoki
Y, et al.: Adjuvant paclitaxel and
carboplatin in patients with
complementaly or optimally resected
carcinosarcomas (mixed mesodermal
tumors) of the uterus. International
Gynecological Cancer Society
biennial meeting, Prague Czech
Republic, Oct 23-26, 2010

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

生存曲線の併合推定法の提案

研究分担者 竹内 正弘 北里大学 薬学部 臨床医学 (臨床統計学)・教授
研究協力者 高橋 史朗 北里大学 薬学部 臨床医学 (臨床統計学)・講師
研究協力者 井上 永介 北里大学 薬学部 臨床医学 (臨床統計学)・助教
研究協力者 菊森 久仁佳 北里大学大学院 薬学部研究科 臨床医学
(臨床統計学)

研究要旨

生存曲線を精密に推定するメタアナリシスの方法を提案し、その性能をシミュレーションを通して既存方法と比較した。

A. 研究目的

メタアナリシスは、過去に行われた独立した複数の結果を統合して情報量を増やすことにより、興味のある母数をより精密に推定したり、興味のある母数の違いをより高い精度で検定するために用いられている統計手法である。近年、医療現場においてもEBMの実践が重要視され、エビデンスレベルが最も高いとされるメタアナリシスが盛んにおこなわれるようになってきている。がん領域の目を向けて、((meta analysis[title]) or (systematic review[title]) and ((cancer[title]) or (carcinoma[title]))をキーワードとしてPubMedで論文検索を実施し、簡単に要旨に目を通すと、治療効果や効果に影響する因子のオッズ比やハザード比を併合する論文が大多数であり、生存関数の推定精度を上げるといった

論文は皆無であった。

情報量を増やしたメタアナリシスでは、臨床的に意味のない小さな違いを検出する可能性も考えられるため、その治療の生存関数を精密に生存することは非常に重要であると考えた。そこで本稿では生存関数を精密に推定するためのメタアナリシスの方法について考察することとした。

B. 研究方法

生存関数を併合するメタアナリシスに関する文献を調査し、その方法を吟味する。さらに、この方法を改善する方法を提案する。モンテカルロシミュレーションによって、提案方法の性能を検討する。

C. 研究結果

生存関数を精密に推定するための

メタアナリシスの方法として近年に報告されたものは、Arends らの報告 (Statistics in Medicine 2008; 27: 4381-4396)のみであった。

Arends らの方法は、試験ごとに複数回推定される時点ごとの生存率を非線形な経時測定データとして捉えた。一般的な生存時間解析で用いられる確率分布は、生存率を complementary log-log 変換することにより対数変換された時間の線形関数として表現されることを利用し、Arends らは complementary log-log 変換を施した生存率を結果変数、処置群や対数変換された時間などを固定効果、試験間の変動などを変量効果とした混合効果モデルを用いて生存関数を推定する方法を提案した。この方法の問題点としては、混合効果モデルの残差項に対して、生存時間解析でしばしば生じる打ち切りを考慮に入れていないことがあげられる。分散共分散行列の誤特定は推定量の不偏性には影響しないが、その精度に影響すると考えられた。

そこで本稿では、Kaplan-Meier 推定量は漸近的に独立増分な正規確率過程に従うことを利用し、より精密な推定を可能とする分散共分散構造を仮定する方法を提案する。実際には、試験 i 、治療群 j 、観測時点 k における分散成分として

$$\frac{1}{\log S_{ij}(t_k)} \sum_{t_i < t_k} \frac{d_{ijl}}{n_{ijl}(n_{ijl} - d_{ijl})},$$

観測時点 k と k' ($k < k'$) の共分散成分として

$$\frac{1}{\log S_{ij}(t_k) \log S_{ij}(t_{k'})} \sum_{t_i < t_k} \frac{d_{ijl}}{n_{ijl}(n_{ijl} - d_{ijl})}$$

といった構造を仮定する。実際にパラメータを推定する際には $S_{ij}(t_k)$ には Kaplan-Meier 推定量を用い、

$$\sum_{t_i < t_k} \frac{d_{ijl}}{n_{ijl}(n_{ijl} - d_{ijl})} \quad \text{には } S_{ij}(t_k) \text{ の}$$

Kaplan-Meier 推定値と Greenwood の公式から求められた $S_{ij}(t_k)$ の分散の推定値から算出される値を用いる。

提案する共分散構造によって、推定精度が改善するかを考察するために、治療効果の違いを表す未知母数の平均二乗誤差、バイアスおよび薬効差の検定の検出力を評価することとした。SAS v9.1.3 を使用し、シミュレーション回数を 1000 回に設定し、以下の 2 つのシナリオのもとでシミュレーションを実施した。

シナリオ 1: 真の生存関数として指数分布を仮定した。試験間のばらつきを表現する変量効果にガンマ分布を仮定した。真の薬効差はハザード比にして 1.2, 1.5, 2.5 の 3 通りに設定した。試験数は 20 試験と 50 試験の 2 通りに設定した。作業モデルの固定効果は、切片 (β_0)、対数時間の効果 (β_1)、治療群間の薬効差 (β_2) および治療と対数時間の交互作用 (β_3) とした。さらに、切片、対数時間、治療効果、および交互作用項に変量効果を想定した。

シナリオ 2: 治療群間の比例ハザード性が成り立たない状況としてワイブ

ル分布を想定した。シナリオ1と同様に平均薬効差を1.2, 1.5, 2.5と設定し、ワイブル分布のスケールパラメータは0.12に設定した。試験間のばらつきを表現する変量効果, 試験数, および作業モデルは, シナリオ1と同様に設定した。

シナリオ1において, 提案法に対する既存法の平均二乗誤差の比を図1に, 既存法と提案法のバイアスの絶対値の差を図2に示した。

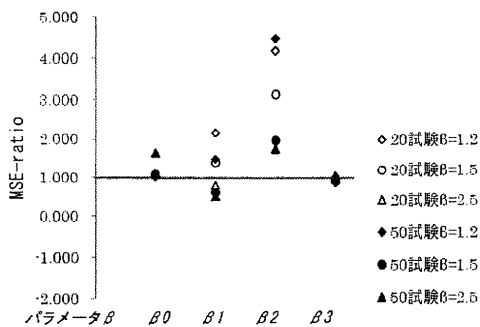


図1：平均二乗誤差の比 (Arendsら/提案法)

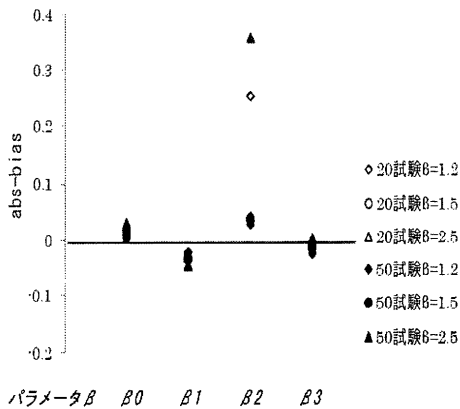


図2：バイアス差(|Arendsら|-|提案|)

治療群間の薬効の違いを表すパラメータ β_2 において, 顕著に提案法のMSE およびバイアスが小さいことがうかがわれた。

治療群間の薬効差の検定の検出力曲線を図3に示した。

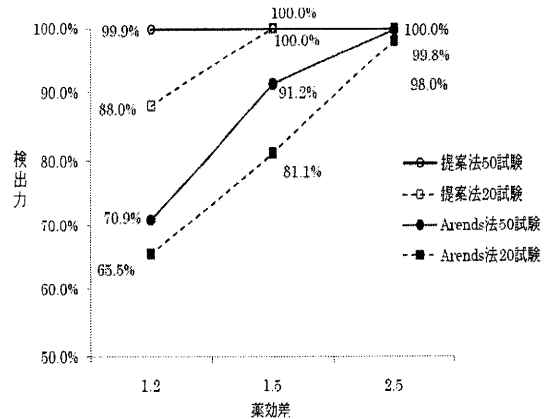


図3：検出力曲線

設定した状況において提案法の検出力は既存法に比べて高い傾向にあることが示唆された。

本稿ではシナリオ1の結果のみを提示したが, シナリオ2においても平均二乗誤差, バイアス, および検出力のいずれの性能評価指標においても提案法が既存法に優っている傾向がうかがわれた。

D. 考察

限られたシミュレーション条件ではあるが, 提案法は既存法に比べて優れた方法であると考えられた。いずれの方法も十分な推定精度と検出力を保持するためには, 20 試験以上が必要であった。

実際の臨床研究では, 興味のある試験治療と既存治療の比較試験の結果が 20 報以上報告されることはまず考えられない。しかしながら, 本方法は混合効果モデルを想定しているため, 興味のある治療と標準治療を直接比

較した試験以外にも、興味のある治療の単剤試験の結果、興味のある治療と他の治療法との比較試験の結果などをモデルに含めることができる。このようなネットワークメタアナリシスの考えを用いることにより、試験数を十分大きなものに確保することが可能となり、実臨床においても適応可能であると考えられる。

今後は、ネットワークメタアナリシスを適用可能な状況での提案法の性能と、がん臨床研究で最も頻繁に用いられている Dersimonian-Laird 法による統合ハザード比によるメタアナリシスの性能を比較検討していく必要がある。

E. 結論

本研究では Arends らの方法を拡張した生存関数を推定する方法を提案した。その推定精度は Arends らの方法と比べて性能が良いことがうかが

われた。さらに提案方法は薬剤間に比例ハザード性の仮定を必要としないため、既存法に比べてより柔軟なメタアナリシスが実施可能であることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当項目なし
2. 学会発表
該当項目なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

子宮体癌における術後療法の有用性の検討

研究分担者 寒河江 悟 JR 札幌病院産婦人科・副院長

研究要旨

子宮体癌における術後療法は欧米のガイドラインにあるように放射線療法が依然標準である。しかし米国では進行子宮体癌において放射線療法より化学療法が有効であるという報告もなされ、比較的早期の子宮体癌の術後療法でも放射線療法か化学療法を比較する RCT がわが日本婦人科がん化学療法研究機構（JGOG）、イタリアなどから報告され、化学療法も放射線療法と同様の効果を示すことが明らかになってきている。さらに NSGO/EORTC 試験では術後に放射線療法のみか化学療法を含むかの PFS の比較で有意に化学療法を含んだ治療群が予後良好であったことから、最近ではますます化学療法の必要性が高まっている。2010 年 IGCS での発表では meta-analysis の結果、術後化学療法の有用性が証明された。

現在世界の術後療法の流れは、依然として放射線療法を主体に考え、単独から CCRT、さらに化学療法の追加などを考慮しているものと、まずは化学療法での有用性を証明しようとする考えの両方が存在する。我々の JGOG2043 術後化学療法の臨床試験も症例登録が終了し、現在予後追跡中である。世界の臨床試験と競い合って、確固たる evidence の構築を目指し研究を遂行中であり術後療法としての化学療法の有用性の確立が注目される。

A. 研究目的

FIGO の進行期分類が 2009 年に改訂発表され、I 期 II 期での予後因子の扱いが変更になっている。それをうけて国内外での子宮体癌の術後療法のありかたも新たな進行期分類に則り、治療法の検討が進んでいる。なかでも術

後リンパ節廓清の有無や予後因子の存在から、さらなる術後療法を放射線療法、CCRT、さらに化学療法を選択しようとする欧米での臨床試験が提案されており、それらの試みを我が国での実情と比較検討した。

B. 研究方法

FIGO の新進行期分類の内容の把握と国内外の臨床試験の比較を GCIG 会議あるいは SGO、ASCO、IGCS 学会での討論の内容、さらには最近報告された臨床試験に関する論文などを詳細に検討した。

C. 研究結果

FIGO の新進行期分類は I 期を筋層浸潤 1/2 未満と以上に再分類し Ia 期と Ib 期に分類し、II 期は頸管浸潤を伴うもののみとし、IIIa 期は腹腔内洗浄細胞診陽性を upstage せずという内容のものであり、I/II 期の扱いが大きく変貌した。

これらの世界の変化を受けて、それぞれの学会、臨床試験グループでの議論はどのように進んでいるのかを比較検討した。まず Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) での春・秋の討論では、術後療法の臨床試験として、現在遂行中の試験は GOG-0249 (A Phase III Trial of Pelvic Radiation Therapy versus Vaginal Cuff Brachytherapy Followed by Paclitaxel/Carboplatin Chemotherapy in Patients with High Risk, Early Stage Endometrial Cancer) , GOG-0258 (A Randomized Phase III Trial of Cisplatin and Tumor Volume Directed Irradiation Followed by Carboplatin and Paclitaxel vs. Carboplatin and Paclitaxel for Optimally Debulked, Advanced Endometrial cancer) , PORTEC-3(Randomized Phase III Trial Comparing Concurrent Chemoradiation

and Adjuvant Chemotherapy with Pelvic Radiation Alone in High Risk and Advanced Stage Endometrial Carcinoma), After 4 (A Phase III intergroup trial on adjuvant therapy in radically operated endometrial cancer patients with high risk for micro-metastatic disease: 4 courses of adjuvant CT (CT) followed by radiation therapy (RT) versus 2 more courses of CT) などである。また新しい試みとして、LYTEC という試験も提案・検討され、まず手術で子宮と付属器を摘出し、リンパ節廓清の有無で無作為化し、さらに進行の程度で無治療と BT の RCT、GOG249 で RT か BT の RCT、GOG258 で CCRT+CT か CT または After4 で CT+RT か CT 、さらに ENGOT-EN2-DGCG で CT か無治療などの RCT をフローチャートで症例を振り分けて最終的にリンパ節廓清の有無性の評価を試みる予定である。また ENGOT-NESTEC 試験で進行期 I/II 期などを対象に、まず術後にリンパ節に明らかな転移があるか否かで振り分け、さらにリンパ節廓清をするか否かで無作為化の後、Mayo trial で RCCT を行い、転移なしではさらに ENGOT-EN2-DGCG で CT か無治療、転移ありでは After4 で RCT を行う。さらに進行がん症例には AGO 試験で TC+/-mTOR inhibitor の RCT を行うという子宮体がんでの Network study が検討されている。

ASCO2010 では、手術に関しては子宮の摘出のみなのかリンパ節廓清の必要性が近年注目されていることが議論

され、放射線療法でも Brachytherapy の有無 (PORTEC 1)、骨盤照射と BT の比較 PORTEC 2、現在 PORTEC3 で PRTvsCCRT+TC4X の比較を行うことで、low や LIR では BT の有用性は認めるが、high risk では RT なのか RT+CT なのか、さらに分子標的 MT の新薬の登場に期待するのかが議論された。欧米での MT の応用の流れの中で、SGO2010 では Bev+Temsil (m TOR inhibitor)分子標的の併用と Doxil の 3 剤の PII で 24%の RR の報告があり、今後の方向性を示すものかもしれない。また IGCS2010 でも mTOR inhibitor である Ridaforolimus の PII の報告が注目された。さらに Cochrane library の術後療法に関する meta-analysis の報告があり、その内容は JGOG2033 を含む 9RCTs を参考に化学療法の有用性の評価が行われた。その結果、再発危険度の Odds Ratio は 0.72、死亡の危険度は 0.83、骨盤外への初発転移でも 0.72 であり、術後化学療法の予後改善効果は明らかであり、今後放射線療法との併用がさらに予後向上の可能性があると結論している。

以上の世界の臨床試験の進行状況の中で、我々の JGOG2043 臨床試験も登録が終了し現在予後調査期間に入り、確固たる evidence の構築を目指しデータ解析が待たれるところである。

D. 考察

本年は昨年同様、手術療法におけるリンパ節廓清の意義が大いに問われる年となり、その意識の中で臨床試験

が大いに変貌を遂げた。さらなる進歩としての分子標的薬の応用の可能性が欧米では多く試みられている。術後療法としての化学療法の検討がやや希薄になった感が否めないが、GCIG では新しい試みとしての Network 研究が開始され、その中で現在行っている JGOG2043 試験の結果がいかに重要であるかがまざまざと覗える。この臨床試験の成果を世界に公表し、子宮体癌のさらなる標準的治療は何なのかを今後も検討することが急務と考える。

E. 結論

現在世界の流れは、手術療法の内容としてリンパ節廓清の意義はなにか、さらには術後療法としての放射線療法単独から CCRT、さらに化学療法の追加などの意義を多くの症例を応用して大々的に遂行している臨床試験が動き始めている。その中で唯一といえる、まずは化学療法での有用性を証明しようという JGOG2043 の登録が終了し、経過観察期間に突入できたことはますます確固たる evidence の構築が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nagase S, Katabuchi H, Hiura M, Sakuragi N, Aoki Y, Kigawa J, Saito T, Hachisuga T, Ito K, Uno T, Katsumata N, Komiyama S, Susumu N, Emoto M, Kobayashi H, Metoki H, Konishi I, Ochiai K, Mikami M, Sugiyama T, Mukai M, Sagae S,

Hoshiai H, Aoki D, Ohmichi M, Yoshikawa H, Iwasaka T, Udagawa Y, Yaegashi N; Japan Society of Gynecologic Oncology: Evidence-based guidelines for treatment of uterine body neoplasm in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2009 edition. Int J Clin Oncol, 15: 531-542, 2010

- 2) 寒河江 悟: クリニカルカンファレンス; 婦人科癌進行期分類の問題点. 日産婦誌, 62: N-211-N-216, 2010
- 3) 寒河江 悟: FIGO 進行期分類改訂の経緯 Current Organ Topics: Gynecologic Cancer 婦人科がん 婦人科がんの新しいステージング. 癌と化学療法 38: 203-206, 2011
- 4) GCIG だより 2010 年総集号. 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 GCIG 委員会編集 (委員長: 寒河江 悟), 第 6 号, 2011. 2 (web site)

2. 学会発表

- 1) 寒河江 悟: クリニカルカンファレンス 1) 婦人科癌進行期分類の改定 婦人科癌進行期分類の問題点. 第 62 回日本産科婦人科学会 (東京), 2010 年 4 月
- 2) 寒河江 悟, 長多正美, 杉村政樹: 特別講演 世界を目指す婦人科がん臨床研究組織 JGOG その組織

力の結実— 単一施設から国際連携まで —. 第 64 回日本交通医学会 (札幌), 2010 年 6 月

- 3) 寒河江 悟: ASCO 報告. 第 7 回婦人科がん会議 (松山), 2010 年 6 月
- 4) 寒河江 悟: 新 FIGO 進行期分類改訂の経緯. 第 48 回日本婦人科腫瘍学会 (筑波), 2010 年 7 月
- 5) 寒河江 悟: 世界の最先端卵巣がん治療戦略 —2010 GCIG, ASCO, OVCCC より—. 第 48 回日本婦人科腫瘍学会 (筑波), 2010 年 7 月
- 6) 寒河江 悟: GCIG 委員会報告 2010 年. 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構年次総会 (東京), 2010 年 11 月
- 7) 寒河江 悟: 特別講演 「本邦で可能な世界の臨床試験とその模索」 —GCIG 会議から—. GOTIC 総会, 2010 年 11 月

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

子宮体癌の子宮外進展に関する研究

研究分担者 渡部 洋 近畿大学医学部産科婦人科学教室・准教授

研究要旨

子宮体癌子宮外進展について当科において広汎子宮全摘術および骨盤リンパ節郭清術、傍大動脈リンパ節郭清術が施行された子宮体癌例の後方視的検討から解析を行った。この結果、骨盤リンパ節転移、傍大動脈リンパ節転移、卵巣転移、傍結合織転移の頻度は、各々12.9%、4.8%、4.8%、8.4%であった。

A. 研究目的

子宮体癌の子宮外進展について検討する。

脈管侵襲が最も多く、直接浸潤例は5例のみであった。

B. 研究方法

当科において広汎子宮全摘術および骨盤リンパ節郭清術、傍大動脈リンパ節郭清術が施行された子宮体癌 334例の後方視的検討から解析を行った。

D. 考察

子宮体癌の子宮外進展の主経路は脈管侵襲にともなう転移であることが推定された。

(倫理面への配慮)

診療録調査ならびに病理組織標本の再検討による后方視的検討として倫理委員会報告を行った

E. 結論

進行子宮体癌の予後改善には癌の脈管内進展の予防と治療が必要であると考えられた。

C. 研究結果

検討症例における骨盤リンパ節転移、傍大動脈リンパ節転移、卵巣転移は、各々12.9%、4.8%、4.8%あった。また28例(8.4%)に傍結合織浸潤が確認された。しかし傍結合織浸潤形式は

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe Y, Satou T, Nakai H, Etoh T, Dote K, Fujinami N, Hoshiai H: Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*, 116; 1027-1034, 2010

- 2) Nomura H, Aoki D, Takahashi F, Katsumata N, Watanabe Y, Konishi I, Jobo T, Hatae M, Hiura M, Yaegashi N: Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041). Ann Oncol. 22: 636-642, 2011
- 3) Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, Yamaguchi S, Ochiai K, Takano M, Yokota H, Kawakami Y, Nishimura S, Ogishima D, Nakagawa S, Kobayashi H, Shiozawa T, Nakanishi T, Kamura T, Konishi I, Yoshikawa H: Outcomes of fertility-sparing surgery for stage 1 epithelial ovarian cancer: a proposal for patients selection. J Clin Oncol, 28; 1727-1732, 2010

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

子宮体癌組織型の術前診断に関する研究等

研究分担者 中西 透 愛知県がんセンター中央病院 婦人科・部長

研究要旨

子宮体癌の術前の子宮内膜組織診断の有用性を、1991年1月～2007年12月に当院で治療した子宮体癌症例315例を対象とし、手術摘出標本による病理診断結果とを比較検討した。対象症例の平均年齢は57.2歳（範囲24.2-79.9）、術前の子宮内膜組織検査と手術摘出標本の病理検査の組織型診断が完全に一致していたのは90.6%で、組織型別に検討すると漿液性腺癌、類内膜腺癌、明細胞腺癌で一致率が高かった。類内膜腺癌を組織分化度別に検討すると正診率は低下し63.5%となった。全体を予後良好群と予後不良群に分けて検討したところ正診率は87.9%と80.3%であった。術前の組織診断により術後の組織型診断を推定するのはある程度可能と考えられた。

A. 研究目的

腫瘍の組織型や組織分化度は子宮体癌の予後因子として重要であり、近年よく用いられている子宮体癌の再発危険因子の分類にも用いられている。この組織型や組織分化度を診断するには、手術摘出された子宮の標本を用い、全体を確認して診断することと規定されている。このため、術前に行う子宮内膜組織診断では採取された少量の組織片で診断するため、術後の診断と異なる可能性が多分にあり、術前での確定診断は事実上不可能と考えられる。しかし、重要な予後因子である組織型や組織分化度が術前に確認できれば、ホルモン療法の適用などの治療方針の検討等に有用であるのも事実である。

今回は子宮体癌の術前の子宮内膜組織診断と、手術摘出標本による病理診断結果とを比較し、術前診断の有用性について検討したので報告する。

B. 研究方法

1991年1月～2007年12月に当院で治療した子宮体癌症例で、子宮全摘+両側付属器摘出術+骨盤リンパ節郭清を施行し、術前に子宮内膜組織検査とMRI検査を施行した315例を対象とし、術前の子宮内膜組織検査と術後摘出子宮の病理検査の組織型を比較した。

（倫理面への配慮）

解析には、予め臨床的・病理学的項目を臨床研究のために、個人を特定できない形態で使用することを説明し、文書による同意が得られた症例を対象とした。

C. 研究結果

対象症例の平均年齢は57.2歳（範囲24.2-79.9）、経妊回数は0回が51例（16.2%）、1回が34例（10.8%）、2回が87例（27.6%）、3回が71例（22.5%）、4回以上が72例（22.8%）で、経産回数は0回が65例（20.6%）、1回が47例（14.9%）、2回

が152例(48.3%)、3回以上が51例(16.2%)で、86例(27.3%)が閉経前、229例(72.7%)が閉経後であった。BMIは<20が58例(18.4%)、20-25が177例(56.2%)、25-30が69例(21.9%)、>30が11例(3.5%)であった。進行期はFIGO Ia期が37例(11.7%)、Ib期が135例(42.9%)、Ic期が38例(12.1%)、IIa期が1例(0.3%)、IIb期が14例(4.4%)、IIIa期が30例(9.5%)、IIIb期が1例(0.3%)、IIIc期が46例(14.6%)、IVa期が1例(0.3%)、IVb期が7例(2.2%)で、pTNM分類ではpT1aが40例(12.7%)、pT1bが149例(47.3%)、pT1cが57例(18.1%)、pT2aが5例(1.6%)、pT2bが23例(7.3%)、pT3aが35例(11.1%)、pT3bが2例(0.6%)、pT3cが2例(0.6%)、pT4aが1例(0.3%)、pN0が262例(83.2%)、pN1が53例(16.8%)、pM0が303例(96.2%)、pM1が12例(3.8%)であった。

術前の子宮内膜組織診断結果は、類内膜腺癌が274例(G1が101例(32.1%)、G2が127例(40.3%)、G3が46例(14.6%)、粘液性腺癌5例(1.6%)、漿液性腺癌9例(2.9%)、明細胞腺癌5例(1.6%)、腺扁平上皮癌4例(1.3%)、腺棘細胞癌6例(1.9%)、扁平上皮癌2例(0.6%)で、組織量が少なく組織型診断できなかつた症例が10例(3.2%)であった。手術摘出標本の病理検査結果は、類内膜腺癌が273例(G1が83例(26.3%)、G2が137例(43.5%)、G3が53例(16.8%)、粘液性腺癌1例(0.3%)、漿液性腺癌21例(6.7%)、明細胞腺癌4例(1.3%)、腺扁平上皮癌7例(2.2%)、腺棘細胞癌5例(1.6%)、未分化癌1例(0.3%)で、小細胞癌が3例(1.0%)であった。

術前の子宮内膜組織検査と、手術摘出標本の病理検査の組織型診断が完全に一

致していたのは270例(90.6%)であった。組織型別に検討すると、術前診断が術後診断に一致する可能性は漿液性腺癌9例中9例(100%)、類内膜腺癌274例中254例(92.7%)、明細胞腺癌5例中4例(80.0%)の順で、未分化癌や小細胞癌は術前診断できていなかった。類内膜腺癌を組織分化度別に検討すると、G1は101例中64例(63.4%)、G2は127例中90例(70.9%)、G3は46例中30例(65.2%)と正診率は低下し、全体でも200例(63.5%)にとどまった。全体を類内膜腺癌G1-2、粘液性腺癌、腺棘細胞癌の予後良好群と、類内膜腺癌G3、漿液性腺癌、明細胞腺癌、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌の予後不良群に分けて検討したところ、予後良好群の正診率は239例中210例(87.9%)、予後不良群は66例中53例(80.3%)であった。

D. 考察

腫瘍の組織型や組織分化度は子宮体癌の予後因子として重要であり、近年よく用いられている子宮体癌の再発危険因子の分類にも用いられている。この組織型や組織分化度を診断するには、手術摘出された子宮の標本を用い、全体を確認して診断することと規定されている。このため、術前に行う子宮内膜組織診断では採取された少量の組織片で診断するため、術後の診断と異なる可能性が多分にあり、術前での確定診断は事実上不可能と考えられる。しかし、重要な予後因子である組織型や組織分化度が術前に確認できれば、ホルモン療法の適用などの治療方針の検討等に有用であるのも事実であると考え、今回の検討を行った。

結果、組織型のみでの術前の子宮内膜

組織検査と、手術摘出標本の病理検査の組織型診断との一致率は 90.6%であったが、類内膜腺癌を組織分化度別に分類して検討すると 63.5%となった。組織分化度は組織型と同様に予後因子の一つと考えられており、この組織分化度を加味することで、術前の子宮内膜組織診断と術後の病理診断の相違が拡大したのは残念な結果であった。しかし全体を類内膜腺癌 G1-2、粘液性腺癌、腺棘細胞癌の予後良好群と、類内膜腺癌 G3、漿液性腺癌、明細胞腺癌、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌の予後不良群に分けて検討したところ、診断が共に予後良好群となったのが 87.9%、予後不良群となったのは 80.3%と良好な結果であり、予後を推定する意味からの術前組織検査の有用性が示唆された。

さらに組織型別にみると、漿液性腺癌や類内膜腺癌、明細胞腺癌で、術前の子宮内膜組織検査と、手術摘出標本の病理検査の組織型診断との一致率が高く、術前診断でこれらの結果が得られた場合の信頼性が高いことが示唆された。逆に腺扁平上皮癌や腺棘細胞癌では一致率が低く、扁平上皮への分化の評価が難しいことが示唆された。さらに未分化癌や小細胞癌は術前診断できていなかったが、これらは分化度が低いため組織片が少量であれば評価が難しいためと考えられた。また術前の子宮内膜組織検査では組織量が少ないなどの理由により、組織型診断できなかった症例が 2.9%含まれた。頻度としては高くはないものの、分化度の低い漿液性腺癌や小細胞癌、類内膜腺癌 G3 など、最終的に予後不良群に属する組織型が多く、このような結果が得られた場合には十分な注意が必要と考えられた。

E. 結論

術前の子宮内膜組織診断により、組織型や組織分化度の推定はある程度可能であり、特に漿液性腺癌や類内膜腺癌、明細胞腺癌では一致率が高かった。しかし加味すると類内膜腺癌の一致率は低下したことから、組織分化度の有用性は高くないことが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, Yamaguchi S, Ochiai K, Takano M, Yokota H, Kawakami Y, Nishimura S, Ogishima D, Nakagawa S, Kobayashi H, Shiozawa T, Nakanishi T, Kamura T, Konishi I, Yoshikawa H: Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. J Clin Oncol, 28: 1727-1732, 2010

2. 学会発表

- 1) 細野覚代, 松尾恵太郎, 広瀬かおる, 伊藤秀美, 川瀬孝和, 鈴木勇史, 渡邊美貴, 中西透, 田島和雄, 田中英夫: 日本人女性における成人期の体重増加と子宮内膜癌リスクとの関連. 第 48 回日本婦人科腫瘍学会 (筑波), 2010 年 7 月
- 2) 水野美香, 吉田憲夫, 伊藤則雄, 谷田部恭, 中西透: 低悪性度子宮内膜間質肉腫の臨床病理学的検討 MPA 療法は有用か?. 第 48 回日本婦人科腫瘍