

【子宮体癌 2】

再発に対するレジメンとその有効性

■ 小林 佑介* 阪埜 浩司 青木 大輔

はじめに

本邦における子宮体癌の発症頻度は欧米と比較して低く、ほかの婦人科がんと比較して比較的前後良好な疾患とされてきた。しかし、最近では罹患数の著しい増加に伴い、臨床の現場では再発の症例に遭遇することも少なくない状況となっている。National Comprehensive Cancer Network (NCCN)の子宮体癌ガイドラインにおいても再発子宮体癌の治療法は多岐にわたり、明確な指針がないのが現状である。当然ながら、治療法の選択は臨床試験により集積されたエビデンスに基づいてなされるべきであり、臨床試験のデザインが比較的容易であることから再発子宮体癌の化学療法を対象とした大規模な臨床試験がすでに行われ、新しいエビデンスが得られつつある。また、再発子宮体癌に対するprogesterone製剤をはじめとする内分泌療法についてもさまざまな報告がなされている。

本稿では、再発・進行子宮体癌を対象としたランダム化比較試験におけるレジメンの変遷とその有効性を概説するとともに、内分泌療法についても触れることによって再発子宮体癌の化学療法を考察し、今後の展望について紹介する。

単剤化学療法

現在までに報告されている子宮体癌に対する各種抗がん剤のなかで、単剤で20%を超える奏効率を認めるものとして、anthracycline系薬剤のadriamycin (ADM), epirubicin (EPI), platinum系薬剤のcisplatin (CDDP), carboplatin (CBDDCA), taxane系薬剤のpaclitaxel (PTX), docetaxel (DOC)が挙げられる(表1^{1~7})。

ADMはGynecologic Oncology Group (GOG) studyにより37%の奏効率が報告され¹⁾、現在に至るまで子宮体癌のkey drugとされている。Platinum系薬剤はCDDPで20~42%、CBDDCAで27~33%の奏効率が報告されており^{3,4)}、anthracycline系薬剤と同様にkey drugの1つと考えられている。ADMの作用機序としては、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とRNA双方の生合成を抑制する。一方、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分裂の阻害がCDDPの作用機序である。

また、比較的最近導入されたtaxane系薬剤の奏効も報告されており、作用機序としてはtubulinの重合を促進し、微小管を過剰形成させるとともに、脱重合抑制により形成された微小管の安定化であることが知られている。PTXは、本邦で施行された第II相試験によると、再発・進行癌23例に対して30.4%の奏効率が報告されている⁶⁾。

* こばやし ゆうすけ、ばんの こうじ、あおき だいすけ：慶應義塾大学医学部産婦人科学教室
(〒160-8582 東京都新宿区信濃町35)

表1 単剤化学療法第Ⅱ相試験

	症例数	奏効率 (%)	PFS中央値 (月)	文献
Doxorubicin (60 mg/m ² ・every 3 weeks)	43	37	5	1)
Epirubicin (80 mg/m ² ・every 3 weeks)	27	26	9.5	2)
Cisplatin (50 mg/m ² ・every 3 weeks)	49	20	2.9	3)
Carboplatin (400 mg/m ² ・every 4 weeks)	64	17	—	4)
Paclitaxel (24h) (250 mg/m ² /24h・every 3 weeks)	28	36	7	5)
Paclitaxel (3h) (210 mg/m ² /3h・every 3 weeks)	23	30	4.3	6)
Docetaxel (70 mg/m ² ・every 3 weeks)	32	31	3.9	7)

PFS : progressive free survival

またDOCは、同じく本邦で施行された第Ⅱ相試験の結果から31.3%の奏効率が得られている⁷⁾。これらの成績をもとに、本邦では2005年より子宮体癌に対してtaxane系製剤が保険適用とされた。

以上のように、anthracycline系、platinum系、taxane系薬剤などは単剤で20~37%と比較的高い奏効率を認めているが、complete responseが得られるものは少なく、その効果としても奏効期間は2.9~5か月、生存期間の中央値は1年未満である。

多剤併用化学療法

多剤併用化学療法は、単独で有効とされ、かつ異なる機序の抗癌剤を組み合わせ、その相加・相乗効果でより高い奏効率を得ることを目的としている。しかしながら、各施設間での個々の結果を比較することは、背景も異なっており、またselection biasも存在することから正確な評価とはなりえない。そこで、より高いエビデンスを追求するにはランダム化比較試験(RCT)が必要となる。以下に再発・進行子宮体癌を対象とした、特にGOGでのランダム化第Ⅲ相試験の変遷について、比較したレジメンとその結果を述べていく

(表2^{1,8-11)}、図1)。

1994年に報告されたGOG48試験(ランダム化第Ⅲ相試験)の対象は、前治療として化学療法の行われていない再発・進行子宮体癌である。ただし、前治療として放射線療法とprogestin製剤は許容されている。比較レジメンはADM 60 mg/m² 3週ごと v.s. AC (ADM 60 mg/m² + CPA 500 mg/m²) 療法3週ごとであり、結果としては、ADM単剤とAC療法の奏効率はそれぞれ22%と30%でAC療法が有意に優れていたが、無増悪生存期間および全生存期間では明らかかな有意差は認められず、CPAの併用効果は否定された。

次いで、2004年に報告されたGOG107試験(ランダム化第Ⅲ相試験)は、対象を化学療法治療歴のない、stageⅢ、Ⅳの進行子宮体癌と初回治療で手術療法および/もしくは放射線療法が施行された再発子宮体癌とし、比較レジメンはADM 60 mg/m² 3週ごと v.s. AP (ADM 60 mg/m² + CDDP 50 mg/m²) 療法3週ごとであった。結果は、奏効率においてはADM単剤の25%に対しAP療法が42%と有意に優れており(p=0.004)、加えて無増悪生存期間も中央値でそれぞれ3.8か月と5.7か月(p=0.014)とAP療法はADM単剤治療よりも有意に優れていた。全生存期間の中央値で

表2 多剤併用化学療法第Ⅲ相試験

	レジメン	症例数	奏効率 (%)	PFS中央値 (月)	生存期間中央値 (月)	文献
GOG 48	A	132	22	3.2	6.9	1)
	AC	144	30 (NS)	3.9 (NS)	7.3 (p=0.048)	
GOG 107	A	150	25	3.8	9.2	8)
	AP	131	42 (p=0.004)	5.7 (p=0.014)	9.0 (NS)	
EORTC 55872	A	87	17	7	7.0	9)
	AP	90	43 (p<0.001)	8 (NS)	9.0 (NS)	
GOG 163	AP	157	40	7.2	12.6	10)
	AT	160	43 (NS)	6 (NS)	13.6 (NS)	
GOG 177	AP	129	34	5.3	12.3	11)
	TAP	134	57 (p<0.01)	8.3 (p<0.01)	15.3 (p=0.037)	
GOG 209	TAP TC			on going		
JGOG 2043	AP TC DP			on going		

A: adriamycin, AC: adriamycin + cyclophosphamide, AP: adriamycin + cisplatin, AT: adriamycin + paclitaxel, TAP: paclitaxel + adriamycin + cisplatin, TC: paclitaxel + carboplatin, DP: docetaxel + cisplatin
PFS: progressive free survival, NS: no significance

は9.0か月と9.2か月と有意差は認められなかったものの、AP療法は毒性も許容できると考えられたことから、ADM単剤と並んでAP療法も進行・再発子宮体癌に対する有用な化学療法レジメンの1つと考えられるようになり、GOGのこれ以降のランダム化第Ⅲ相試験ではAP療法が再発・進行子宮体癌の標準治療群とされるようになった。

この結果を追証する形で2003年に報告されたEORTC55872試験(ランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験)は、対象を化学療法治療歴のない再発・進行子宮体癌とし、比較レジメンはADM 60 mg/m² 4週ごと vs. AP(ADM 60 mg/m² + CDDP 50 mg/m²)療法4週ごとであった。結果は、AP療法が、ADM単剤治療に対し、奏効率がそれぞれ43%と17%(p<0.001)と有意に優れていた。毒性もGOG107試験の結果とほとんど差がなく、有効性・安全性ともにGOG107試験が検証された形となり、AP療法は進行・再発子宮体癌の標準的化学療法と考えら

れるようになった。しかし、全生存期間に関してはGOG107試験と同様、有意差は認められなかった。

続いて、taxane系製剤の単剤投与での高い奏効率を認めた報告⁵⁾を背景に2004年にはGOG163試験(ランダム化第Ⅲ相試験)が報告された。この試験の対象は化学療法治療歴のない、stageⅢ、Ⅳの進行子宮体癌、再発子宮体癌とされ、比較レジメンはAP療法 vs. AT療法(ADM 50 mg/m² + PTX 150 mg/m² 24時間投与 + G-CSF併用3週ごと)であった。結果は、AP療法とAT療法間で、奏効率がそれぞれ40%、43%、無増悪生存期間中央値がそれぞれ7.2か月、6か月、全生存期間中央値がそれぞれ12.6か月、13.6か月と有意差を認めず、血液毒性と上部消化管障害でも有意差を認めなかった。この試験ではPTXの24時間投与とG-CSFサポートを必要とするAT療法についてADMと併用する薬剤をCDDPからPTXに変

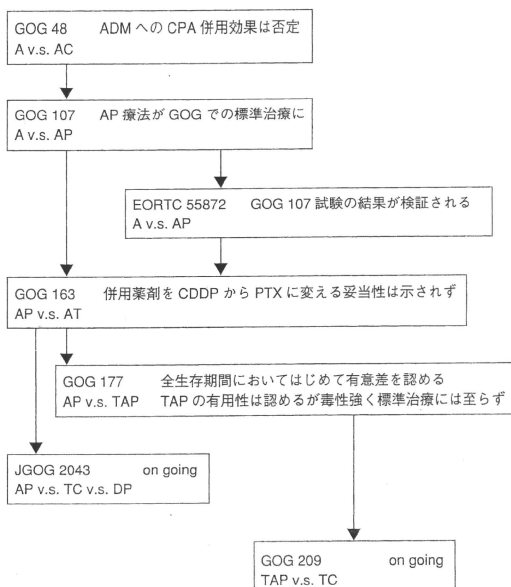


図1 再発子宮体癌に対するRCTの変遷

A: adriamycin, AC: adriamycin + cyclophosphamide, AP: adriamycin + cisplatin, AT: adriamycin + paclitaxel, TAP: paclitaxel + adriamycin + cisplatin, TC: paclitaxel + carboplatin, DP: docetaxel + cisplatin

える妥当性は示されなかった。

そこで次にAP療法にPTXの上乗せ効果を検証するために2004年に行われたGOG177試験(ランダム化第Ⅲ相試験)では、対象を化学療法治療歴のない、stageⅢ、Ⅳの進行子宮体癌、再発子宮体癌とし、比較レジメンはAP療法v.s. TAP療法(PTX 160 mg/m²+ADM 45 mg/m²+CDDP 50 mg/m²+G-CSF併用3週ごと)であった。結果は、TAP療法がAP療法に対し、奏効率がそれぞれ57%と34%(p<0.01)、無増悪生存期間中央値が、それぞれ8.3か月と5.3か月(p<0.01)と有意に優れていただけでなく、全生存期間中央値においても15.3か月と12.3か月(p=0.037)と有意に優れていた。子宮体癌のRCTで全生存期間

において初めて有意差を認めたが、grade 2の末梢神経障害がそれぞれ27%と4%、grade 3の末梢神経障害は12%と1%の頻度で認められるなどTAP療法の毒性はAP療法よりも強く、有症状のうっ血性心不全をTAP群131例中3例に認め、治療関連死も5例に認めたことなどから毒性の点で問題があり、TAP療法がにわかに標準治療と結論されるには至らなかった。

以上のように、単剤で比較的高い奏効率を認めていたanthracycline系薬剤のADMを出発点とし、platinum系薬剤のCDDPを加えたAP療法が標準治療となり、GOG177試験では初めてPTXのAP療法に対する上乗せ効果を確認するに至った。しかし、TAP療法は生存期間延長を認める

もののG-CSF投与を必要とするうえに毒性は強く、末梢神経障害の有意な増加や心不全、治療関連死を認めている点が問題であり、現在EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) において追試 (EORTC5984) が行われている。一方、PTXが単剤としてはADMに匹敵する奏効率を示すことが明らかとなり^{5,6-12)}、CDDPもしくはBDCAとの併用療法においては50~56%と高い奏効率が報告されている¹³⁻¹⁵⁾。また、本邦の婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (JGOG) が2005年に行った全国調査では、過半数の施設がエビデンスが不十分にもかかわらずTC (PTX + CBDCA) 療法を第一選択としている現状が報告されている。AP療法とTC療法 (PTX 175 mg/m² 3時間投与 + CBDCA AUC5 3週ごと) の第II相試験も行われており¹⁶⁾、AP療法群34例とTC療法36例で、奏効率はそれぞれ27.6%と35.3%、無増悪期間の中央値は3.9か月と5.1か月、15か月全生存率は31%と45%でTC療法が良好な結果を示し、感染や嘔気・嘔吐といった毒性についてはAP療法で多い傾向を示した。

このようにTC療法の有用性を示唆する結果が報告されているが、第III相試験で検討されておらず、今後検証する必要がある。このように、現時点での再発子宮体癌に対する標準的化学療法はAP療法であると考えられる。

しかし、GOGおよびEORTCでの臨床試験の対象は、放射線療法や内分泌療法の治療歴については制約がないものの、化学療法については前治療歴のない再発・進行子宮体癌としているため、化学療法施行後の再発子宮体癌に対するレジメンの選択に関しては判断に迷うところであるが、PTXは前化学療法に無効あるいは再発の子宮体癌19例に対しても36.8%の奏効率が報告されていることから¹²⁾、前治療としてPTXが用いられていなければtaxane製剤を中心とした併用療法も試みるに値すると思われる。

内分泌療法

子宮体癌の発がん機序にestrogenが関係して

いることから、progesteroneには子宮体癌に対する抗腫瘍効果が認められる。その作用機序としては、estrogen receptorのdown regulationを惹起する、progesterone receptorを介して腫瘍細胞のapoptosisを誘導する、estradiolからestroneへ変換させることでestrogen活性を下げる、などと考えられている。Progesterone製剤としてはmedroxyprogesterone acetate (MPA) やmegestrol acetate (MA)、hydroxyprogesterone caproateが用いられ、progesterone単剤としての再発・進行子宮体癌に対する奏効率は9~16%と報告されている¹⁷⁾。また、選択的estrogen受容体作動薬 (SERM) であるtamoxifenも子宮体癌に対する抗腫瘍効果が期待され、GOGではMAとtamoxifenとの交代療法やMPAもしくはMAとtamoxifenとの併用試験などが行われているが、現時点においてはprogesterone単剤と比較して有意差は認められず、tamoxifen追加投与の有用性は報告されていない^{18,19)}。その他のSERMとしてarzoxifeneやtoremifene, raloxifeneがあるが、その効果は未知数である。

内分泌療法は欧米では再発子宮体癌に対しても積極的に用いられているのに対し、本邦では化学療法や放射線療法の補助療法として用いられているのが現状である。GOGによって再発・進行子宮体癌を対象にTAP療法v.s. tamoxifen + MA療法の比較試験 (GOG 189試験) が試みられたが、症例登録が少なく中止となっている。現時点では、化学療法と内分泌療法のどちらを選択するかについて妥当性のあるエビデンスはないが、今後QOLを重視する点で内分泌療法は注目される治療法であり、今後のエビデンスの集積が期待される。

おわりに

本稿では、再発子宮体癌を対象とした臨床試験におけるレジメンの変遷とその有効性を概説した。再発子宮体癌に対する化学療法としては、platinum製剤を中心としてanthracycline系またはtaxane系薬剤を組み合わせたレジメンが代表的であると思われる。しかし、子宮体癌の化学療法

における taxane 系薬剤と platinum 系薬剤の位置付けを確立する必要があり、本邦においても AP 療法を標準治療として TC 療法または DP 療法 (DOC + CDDP) の優位性を検証するランダム化第Ⅲ相試験 (JGOG2043) が、GOG においては TAP 療法 v.s. TC 療法のランダム化第Ⅲ相試験 (GOG209 試験) が進行中であり、その結果が待たれる。また、内分泌療法については、現時点でのエビデンスは乏しいものの、今後多くの臨床試験で検討されるべき治療法である。われわれは常に臨床試験の動向を注視し、また、積極的に参加する姿勢が求められている。

文 献

- 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: 1408-1414, 1994
- Calero F, Asins-Codoner E, Jimeno J, et al: Epirubicin in advanced endometrial adenocarcinoma: a phase II study of the Grupo Ginecologico Espanol para el tratamiento Oncologico (GGETO). *Eur J Cancer* 27: 864-866, 1991
- Thigpen JT, Blessing JA, Homesley H, et al: Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 33: 68-70, 1989
- Van Wijk FH, Lhomme C, Bolis G, et al: Phase II study of carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. A trial of the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Eur J Cancer* 39: 78-85, 2003
- 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
- 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: 471-476, 2004
- Katsumata N, Noda K, Nozawa S, et al: Phase II trial of docetaxel in advanced or metastatic endometrial cancer: a Japanese Cooperative Study. *British Journal of Cancer* 93: 999-1004, 2005
- Thigpen JT, Brady MF, Homesley H, et al: Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 22: 3902-3908, 2004
- 9) Apro 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
- 10) 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: 1173-1178, 2004
- 11) Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al: Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 22: 2159-2166, 2004
- 12) Lissoni A, Zanetta G, Losa G, et al: Phase II study of paclitaxel as salvage treatment in advanced endometrial cancer. *Ann Oncol* 7: 861-863, 1996
- 13) Scudder SA, Liu PY, Smith HO, et al: Paclitaxel and carboplatin with amifostine in advanced or recurrent endometrial cancer: a Southwest Oncology Group trial. *Proc ASCO* 20: 205a, 2001
- 14) 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: 4048-4053, 2001
- 15) Dimopoulos MA, Papadimitriou CA, Georgoulis V, et al: Paclitaxel and cisplatin in advanced or recurrent carcinoma of the endometrium: long-term results of a phase II multicenter study. *Gynecol Oncol* 78: 52-57, 2000
- 16) 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
- 17) Lentz SS, Brady MF, Major FJ, et al: High dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 14: 357-361, 1996
- 18) Moore TD, Phillips PH, Nerenstone SR, et al: Systemic treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma: current status and future directions. *J Clin Oncol* 9: 1071-1088, 1991
- 19) Carlson JA Jr, Allegra JC, Day TG, et al: Tamoxifen and endometrial carcinoma: alterations in estrogen and progesterone receptors in untreated patients and combination hormonal therapy in advanced neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 149: 149-153, 1984

子宮体がん術後患者における 骨密度の特徴に関する検討

平沢 晃 牧田和也 堀場裕子
 弟子丸亮太 柳本茂久 野村弘行
 片岡史夫 岩田卓 富永英一郎
 阪埜浩司 進 伸幸 堀口文
 青木大輔

はじめに

子宮体がんは近年増加の一途をたどっている。近年、40歳未満の若年発生の増加が指摘されているが¹⁾、厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録」研究班の報告によると、子宮体がんの総罹患率が著しく上昇しているとともに、罹患率の構成が変化し生殖年齢層でも多くの発生がみられ、以前から提唱されている閉経前後にピークを認めるという概念が変化してきている(図1)。

子宮体がんの標準的治療は手術療法であり、ほぼ全症例で両側卵巣摘出術が行われる(表1)。卵巣由来の女性ホルモンは骨粗鬆症や脂質代謝異常症の主因としてきわめて重要な意義があるが、近年の子宮体がん罹患の低年齢化や罹患率の急速な増加、さらには術後補助療法の改良が奏効の改善をもたらしたことにより、今後非担当で卵巣摘出された患者の増加が考えられ、大きな問題となることが容易に想像される。

そこでわれわれは、子宮体がん術後患者にお

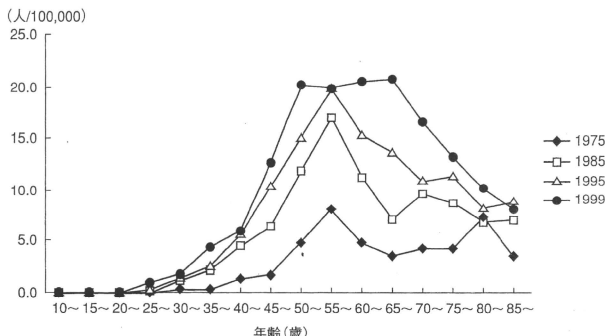


図1 子宮体がんの年齢別罹患率の推移(厚生労働省がん研究助成金による「地域がん登録」研究班より)

総罹患率が著しく上昇しているとともに、罹患率の構成が変化している(1975~1999年)。

表1 慶應義塾大学病院産婦人科における子宮体がんの手術療法
手術施行はば全例で両側卵巣摘出を行う。

子宮摘出術式

I期が推定される場合	単純子宮全摘出術または準広汎子宮全摘出術
II期が推定される場合	広汎子宮全摘出術
III期が推定される場合	準広汎子宮全摘出術 (がんが頸部に及んでいる可能性がある場合は広汎子宮全摘出術)
リンパ節郭清範囲	
骨盤内リンパ節	原則として郭清
傍大動脈リンパ節	手術時所見(肉眼+迅速病理)にて下記のいずれかか確認されれば郭清筋層浸潤が1/2以上, G3頸内膜癌, 漿液性腺癌, 明細胞腺癌付属器転移陽性, 骨盤リンパ節転移陽性

表2 体がん群と対照群の例数, 平均年齢および範囲

	例数	平均年齢(歳)(範囲)
体がん群	132	60(30~85)
対照群	224	56(41~82)
計	356	

ける骨粗鬆症の至適管理法を確立することを究極目的として, まず子宮体がん術後患者における骨代謝の特徴について自然閉経例との比較検討を行った。

1 対象と方法

対象は当院産婦人科にて初回治療として両側卵巣摘出術を伴う手術療法を施行した子宮体がん症例132例(体がん群)と当科健康維持外来に受診した非担がん自然閉経症例224例(対照群)の計356例で, 各群の平均年齢と範囲を表2に示した。

これらの症例に対して, 日本骨代謝学会の診断基準に準じて第2~第4腰椎の平均骨密度値(L₂₋₄BMD)より骨粗鬆症および骨量減少を診断した。そのうえで, それらの結果を体がん群および対照群の2群間で比較検討することで子宮体がん症例における骨密度の特徴を検討し

た。さらに子宮体がん症例において卵巣摘出時における閉経の有無と骨粗鬆症/骨量減少の発症頻度についても比較を行った。

2 結果

体がん群において, 骨粗鬆症/骨量減少と診断できた症例は132例中35例(27%), 対照群では224例中90例(40%)であり, 体がん群では骨量正常例が有意に多い($p < 0.05$)ことが判明した(図2)。また, 卵巣摘出時の閉経の有無により, 骨粗鬆症/骨量減少の発症頻度に有意差を認めなかった(表3)。

3 考察

骨粗鬆症治療のエンドポイントは, 高齢者の骨折予防にあり, 当然のことながら子宮体がん術後患者においてもあてはまる。

子宮体がん患者と骨折の関係については, 以前より相反する関係が指摘されている²⁾。1992年にPerssonらは子宮体がん例では, 大腿骨頸部骨折のリスクが低いことを報告している²⁾。一方, 子宮体がん患者と骨密度との関係についても, 1999年にDouchiらは, 子宮体がん例のBMD値は非担がん対照群と比較し有意に高値であることを指摘している³⁾。また最近でもデンマークにおいて, 23,935例の各種がん罹患患者

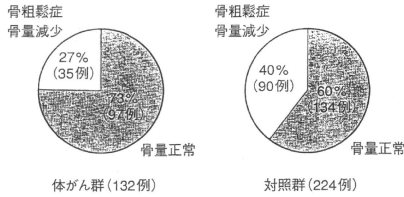


図2 体がん群と対照群における骨密度測定結果
体がん群では骨密度正常例が有意に多いことが判明した
($p < 0.05$)。

を対象として骨密度測定を施行した報告によると、子宮体がん罹患者は70歳未満例、および70歳以上例の両者においても骨粗鬆症と診断される割合が、非担がん対照群と比較してそれぞれ約6割と低率であったとしている⁴⁾。今回のわれわれの結果も、これらの報告と同じ傾向が示された。

元来、子宮体がんの発生に対しては、エストロゲンの関与が指摘されており、これらの報告を総合すれば、持続的高エストロゲン状態が卵巣摘出後の骨密度の低下を抑制している可能性が示唆される。

しかしながら、発症頻度は低くても、骨粗鬆症に罹患する患者は少なからず存在するため、術後早期からの介入が必要ないわけでは決してなく、長期的なフォローアップを行うことがこれらの患者の quality of life (QOL) の向上に役立つことはいままでの間もない。

おわりに

今回の検討からは、子宮体がん例は卵巣摘出を施行しているにもかかわらず、骨粗鬆症/骨量減少の高危険群とはいいいがたいことが判明した。しかしながら近年、若年発症例が増加していることから、長期にわたる慎重なフォローアップが必要であると考えられた。また近年、乳がんで使用されているアロマターゼ阻害薬投与により、骨塩量が低下することが問題になりつつあるが、わが国でも子宮体がん治療におい

表3 子宮体がん症例における卵巣摘出時の月経の有無と、骨粗鬆症/骨量減少の発症頻度

	骨粗鬆症/骨量減少	骨密度正常
閉経前	15	42
閉経後	20	39

$p = 0.374$
卵巣摘出時の閉経の有無により、骨粗鬆症/骨量減少の発生頻度に有意差を認めなかった。

てアロマターゼ阻害薬を使用する臨床試験が行われており(適応外)、当該症例については乳がん患者同様に骨密度測定による慎重な管理が必要であると考えられる。

文 献

- 1) Yamagami W, Susumu N, Banno K, Hirao T, Kataoka F, Hirasawa A, et al. Clinicopathologic manifestations of early-onset endometrial cancer in Japanese women with a familial predisposition to cancer. J Obstet Gynaecol Res 2005;31:444-51.
- 2) Persson I, Naessén T, Adami HO, Bergström R, Lagrelus A, Möllerström G, et al. Reduced risk of hip fracture in women with endometrial cancer. Int J Epidemiol 1992;21:636-42.
- 3) Douchi T, Yamamoto S, Nakamura S, Oki T, Maruta K, Nagata Y. Bone mineral density in postmenopausal women with endometrial cancer. Maturitas 1999;31:165-70.
- 4) McGlynn KA, Gridley G, Mlemmlejaer L, Brinton LA, Anderson KC, Caporaso NE, et al. Risks of cancer among a cohort of 23,935 men and women with osteoporosis. Int J Cancer 2008;122:1879-84.

特集 子宮がんの治療指針

4. 子宮がん患者へのインフォームドコンセント (IC)

進 伸幸^{*1}・平沢 晃^{*2}・阪埜浩司^{*1}・藤井多久磨^{*1}・青木大輔^{*3}*慶徳義塾大学医学部産婦人科学教室 ¹講師, ²助教, ³教授

View Points !

- ▶ がん告知は十分な組織学的根拠が得られてから慎重に行う。
- ▶ がん告知は患者と家族が同席する場で行い、診療録にその説明内容を記載する。特に妊孕性温存の可否、妊娠中の子宮頸がん発症時の妊娠継続の可否、卵巣機能温存の可否などの説明には、詳細な evidence の説明、選択決定のための反復説明も必要となる場合がある。
- ▶ 病態説明や治療法選択に関しては、口頭だけでなく書面でも情報提供を行い informed consent を得ることが望ましい。

● 子宮がんは子宮頸がんと子宮体がんに大別される。本稿では、早期の子宮頸がんまたは子宮体がんと診断された患者に対してインフォームドコンセント (IC) を行う際における重要点ならびに注意すべき点についてその要点を述べる。

■ がん告知について

● がん告知については様々な論議はあるものの、現在は原則患者本人にありのままの検査結果と病態を説明した上で、治療の選択肢について詳細に説明を行い、患者に治療法を選択してもらうという流れが広く受け入れられている。しかしながら、患者本人のみへの説明では、精神的動揺により説明内容が十分には理解・記憶されず、誤解を生じて逆に治療の妨げになることもあり得る。

● 特に、近年は子宮頸がん発症年齢の若年化が進み、10～20歳代の浸潤癌例にも遭遇す

る。

● 子宮体がんは罹患総数が増加しているため、20～30歳代の異型内膜増殖症や Ia 期推定の類内膜癌症例も増加傾向にある。

● 未婚の若年患者に対するがん告知は、妊孕性の問題や患者本人の学業・結婚・就職という問題も加わるため、慎重に行う必要がある。

● 患者がひとり外来に来院されている場合は、がんの可能性が高いので詳しい検査が必要で次回外来に家族と共に来院するように、と勧め、後日の機会に詳しく説明するという段取りを踏むことも場合によって必要であろう。

● また、告知とそれに続く病態や治療の説明内容は、その場で診療録に可及的に詳細に記載し、後日に説明内容について医師・患者間で齟齬をきたさぬように十分留意する必要がある。

● 確実な組織診上のがん診断が得られておら

ず、細胞診や画像診断で疑いがあるという段階ではあくまでがんの可能性がある（否定できない）という説明にとどめる慎重さが必要である。

- 女性にとって重要な妊孕性温存に関わる卵巣や子宮温存の可能性について、または妊娠中にがんが発見された場合の妊娠継続の可否についての説明に際しては、十分な検査結果に基づき、最新の evidence を集めた上で、患者本人と配偶者・家族とともに妊孕性温存や妊娠継続の可否や危険性について説明を行うことが重要である。
- 患者本人のみに説明を行った場合には、妊孕性温存・妊娠継続を強く希望する患者が説明内容を家族に伝える際に、妊孕性温存・妊娠継続の demerit に関する情報提供が十分に行われず、バイアスがかかった家族間協議に陥ってしまう可能性があるからである。一度の説明では患者側の疑問点が整理されず納得されないまま判断を下さざるを得ないことにもなりかねないので、書面での説明を加えたり、必要に応じて、反復説明および疑問点への回答を行ったりすることも患者からの信頼を得るために重要であろう。
- 閉経前の患者に対して、標準治療として医師側からは当然と判断される両側付属器切除術や骨盤照射が必要な場合でも、術後または照射後に生じ得る女性ホルモン欠落症状（更年期障害）、骨粗鬆症などについて確実に説明しておくことが求められる。何故なら、治療前の患者側の意識は生命の危険について集中されるため、更年期障害について意識が回らず、重度の症状が生じた場合は QOL が損なわれ、患者側には治療に対する不満が残る、その後の補助療法や follow up が的確に行われづらくなることもあるからである。

Evidence について

- 基本的には、各病態に対して、日本婦人科腫瘍学会編の子宮頸癌治療ガイドライン 2007年版³⁾または子宮体癌治療ガイドライン 2006年版²⁾、NCCN の子宮頸癌ガイドライン³⁾、子宮体癌ガイドライン⁴⁾などに記載されている標準治療について説明をまず行う。
- まず、標準治療を行った場合の治療効果と合併症について説明し、次に、何も治療を行わなかった場合の経過予測を、さらに標準治療以外の治療を行った場合の治療効果と合併症にも言及した上で、患者および家族に治療法を選択してもらうことになる。
- 合併症については、その重症度と頻度に関する情報はできるだけ具体的に客観的説明を行うことが、患者が不必要な不安を感じず、よりの確な治療法選択を行う手助けとなる。
- 標準治療がまだ定まっていない病態に対しては、複数の治療法をまず同列に客観的に説明し、その上で主治医としてどの治療を勧めるのか、その理由を説明すべきであり、またこのような場合は標準治療を定めるべく prospective な無作為比較試験が多施設で行われていることが多いので、その臨床試験に参加することの意義、メリットとデメリットを説明する。また自施設で提供できない治療法についても情報提供を行う必要がある。
- 近年は、患者は internet 上で様々な専門的情報にアクセスすることも可能になっている一方で、多分にバイアスの入った他の患者からの情報に戸惑って来院されることもしばしば経験される。様々な evidence を誤りなく的確に患者に提供する姿勢がより強く求められる時代になっていると言えよ

う。

- 当教室では、基本的な病態や治療手技に対して、院内の安全対策室を通してリーガルアドバイザーの助言を得た上で、病態の説明と治療に関する説明文書と同意書を作成しており、可能な限り口頭と文書にて患者に説明を行い、質問とそれに対する回答は診療録に記載を行っている。
- 以下に早期の子宮頸がんと子宮体がんの主な病態におけるICの要点をのべる。詳細は他稿を参照されたい。

■ 子宮頸がん

1. 上皮内癌

- 組織診にて上皮内癌と診断された場合、妊孕性温存希望がなければ単純子宮全摘または円錐切除術を行い、妊孕性温存希望がある場合は子宮頸部円錐切除術を標準治療として説明する。
- 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告⁹⁾によると、2006年では79%の症例に対して円錐切除術が選択されている。説明すべき要点を列挙する。
- 最終病理診断では少なからず微小浸潤癌が確認される場合や、高齢者の場合は頸管内の高い位置に病変が存在することがあり、円錐切除術で病変が切除しきれず子宮全摘出が必要となる場合もある。
- まれに skip lesion が残存する可能性があること、完全摘出例でも再発の可能性がある。
- 当科治療成績では、まれに（約2%）子宮口閉鎖または狭窄により子宮口開口手術や開大処置が必要となる場合や、手術中または直後に出血多量となり輸血または子宮摘出を余儀なくされた例が0.2%に認められている。
- 術後1～2週間後に月経量以上の再出血が

生じることもあり、緊急受診の必要性については夜間祝日は当直医と電話で相談していただく必要がある。

- 妊娠に至った場合は早産になり得る可能性が約20%の症例に生じ、円錐切除を受けていない場合の9%よりかなり高い頻度となっている。
- 妊娠中に細胞診、コロポスコピー診、組織診にて総合的に上皮内癌までと診断された場合は、妊娠中は円錐切除術を施行せず分娩後まで待機することも可能である。
- 光線力学療法（PDT療法）はまだ広く普及しているとは言えない状況である（当科では施行していない）が、切除を行わない点で出血がきわめて少なく早産の危険性がないことではメリットがある一方、最終病理診断が得られないことや光過敏症が生じるため日常生活に支障をきたすデメリットも有する。光感受性物質の改良により過敏症の軽減が図られているが、まだ標準療法には至っていない。PDT療法を希望する患者に対しては治療を実施している他施設に second opinion として紹介している。

2. 微小浸潤癌

- コロポスコピー下狙い組織診にて術前に微小浸潤癌と判定された場合、Ia1期が推定される場合は、妊孕性温存希望症例では子宮頸部円錐切除を、温存希望がない場合は拡大子宮全摘出術を勧めている。しかしながら円錐切除術でIa2以上の病変が確認されたり、Ia1の範囲内であっても癒合浸潤や脈管侵襲が認められたり断端陽性である場合は子宮全摘出術が必要になることも説明している。
- Ia1期でも0～1%にリンパ節転移が認められることも事前に説明しておく。
- Ia2期が円錐切除標本で推定される場合

は、リンパ節転移頻度が0～10%と報告されていることから、骨盤リンパ節郭清が必要となる。当科では原則として広汎子宮全摘出（または準広汎子宮全摘出）、両側付属器切除、骨盤リンパ節郭清を行っているが、妊孕性温存希望例では骨盤リンパ節郭清も併せ行う広汎性子宮頸部摘出術（Radical trachelectomy）を施行している。

- 当教室での適応基準は、①妊孕性温存希望がある、②不妊症でない、③Ia2期からIb1期までである、④腫瘍径が2cm以下である（外向發育型で浸潤が浅い場合は2cm以上でも適応とすることもある）、⑤コルポスコピー・MRI検査にて内頸部浸潤は限局している、⑥転移を疑う所見を認めない、などである⁹⁾。なお、子宮全摘出に伴う合併症の説明内容については次項の広汎子宮全摘出術の項で述べる。
- 妊娠中にIa期が疑われる場合には、診断確定のために円錐切除術が必要であり、妊娠継続希望があり、Ia1期で脈管侵襲、癒合浸潤、がん遺残がなければ、円錐切除術で治療終了としてもよい。
- 上記以外のIa1期であったり、Ia2期であれば、胎児が体外生活が可能な時期であれば帝王切開で胎児を娩出し、同時に子宮頸がん根治術を行う場合が多い。体外生活が不可能な時期であれば、子宮頸がん手術の施行時期を延期する可能性を含めて、個々のケースに応じた慎重な検討が必要である。

3. 浸潤癌Ib1期

- Ib1期が推定される場合は、標準治療である広汎子宮全摘出術（骨盤リンパ節郭清と両側付属器切除を含む）を勧めるが、放射線療法、同時化学放射線療法を選択肢もあり得ることを説明する必要がある。広汎子

宮全摘出術施行の合併症については以下の点に留意し十分説明を行う必要がある。

- ①出血多量に対する輸血の可能性と輸血の合併症について
- ②尿管・膀胱・直腸など他臓器の術中損傷の可能性（1～2%）と、術後の尿管瘻・膀胱瘻発生の可能性（1～2%）、水腎症の可能性（1%以下）とそれに対する治療について
- ③腹腔内または皮下の再出血の可能性（1%以下）と再開腹止血術の可能性について
- ④排尿障害については、子宮、膀胱、尿管、膀胱機能に関与する神経（下腹神経・骨盤内臓神経）について解剖学的に説明した上で、手術操作に伴う神経切断の可能性を説明する。術後しばらく尿意を感じない、尿が出ないまたは出にくい、などの症状が出ること、また症状改善には個人差があること、数年経過後でも尿意を感じにくく（30%）、軽症を含めると尿漏れが約50%あり得るという報告があること、自己導尿の必要性があり得ること、などである。また神経温存術式を施行してもこれらの合併症の可能性が0%になるわけではないことも言及しておく。
- ⑤軽度な排便障害が起こりうるものの下剤服用で改善されることがほとんどであること。
- ⑥リンパ浮腫（10～20%）に対してリンパマッサージや弾性包帯や弾性ストッキングによる予防が重要であること、下肢の傷や炎症に注意すること、リンパ嚢胞に対しては大きなものや炎症を併発したものにはドレナージ排液などの外科的処置が必要になり得ること、蜂窩織炎では入院して抗生剤投与を受ける必要があり得ること、などを説明しておく。

- ⑦下肢静脈血栓と肺塞栓の可能性が0.5～1%程度に認められ、それらに対する予防策として術中から下肢の血流を補助するエアマッサージャーを使用し、早期離床に心がける。
- ⑧腸閉塞は2～4%に認められ、術後放射線療法が加わるとこの頻度はさらに上昇する。術後早期離床が重要であり、発症した場合はチューブ留置による保存的治療をまず行うが、軽快が見られない、または反復する場合は腸閉塞解除術が必要になることもあり得る。
- ⑨予防的な抗生剤投与にもかかわらず、術後感染症が約10%に起こり得る。膿瘍が形成され抗生剤投与が奏効しない場合はドレナージ手術が必要なこともある。
- 準広汎子宮全摘出術では上記の排尿障害や排便障害の頻度が低くなり、広汎性子宮頸部摘出術後には、上記以外に、子宮頸管狭窄または閉鎖、子宮内感染、早産などのリスクが加わる。
 - 妊孕性温存を希望される患者の場合は、前項微小浸潤癌で述べた広汎子宮頸部切除術の適応基準を満たすかどうかを具体的に検討し患者に判りやすく説明を行う。適応を満たす場合でも、腺癌では扁平上皮癌よりskip lesionが認められる頻度が高く、より慎重な適応検討が求められる。さらに、術中に腫大リンパ節が迅速病理検査にて転移陽性と判断され広汎子宮全摘出術へ変更される可能性があること、また術後にリンパ節転移が判明する場合は後療法を追加することも事前に十分に説明しておくことが必要である。
 - 放射線療法、CCRTについても、合併症について婦人科側から、または放射線科医からも事前に説明を行うことが求められる。
 - 卵巣機能温存希望の患者に対しては、扁平

上皮癌での卵巣転移率は1%未満であると報告が多く卵巣温存は可能であるが、腺癌での卵巣転移率は数%とする報告があり、卵巣温存には慎重であるべきで、多数の症例を基にしたデータ⁷⁾での説明が望ましいと考えられる。

子宮体がん

1. 子宮内膜異型増殖症

- 本邦では子宮体がん0期として分類されている複雑型子宮内膜異型増殖症に対しては、標準的治療として子宮全摘出が勧められる。これは、異型内膜増殖症が、前癌病変の性格を有すること、しばしば子宮体がんに伴うものであり、内膜組織診で子宮内膜異型増殖症と診断された症例の子宮全摘出術後の最終診断におけるがんの併存率は17～50%とされているからである。
- したがって、内膜組織診で子宮内膜異型増殖症と診断された場合は、上記を患者によく説明した上で静脈麻酔下で内膜全面搔爬を行いがんの共存の可能性を確認する必要がある。全面搔爬にて異型内膜増殖症までと診断されればリンパ節郭清の必要はないとしてよい。
- 妊孕性温存希望の症例に対しては、高用量黄体ホルモン投与と反復内膜全面搔爬により81～94%の奏効率が報告されている⁸⁻¹⁰⁾。本邦では酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)のみが使用可能であるが、血栓症(約1%)、肝機能障害(約1%)、体重増加などの合併症にも言及しておく必要がある。治療に不応性で腺癌へ進行する場合もあり、その場合は子宮全摘出と両側付属器切除術が必要となることは十分説明しておく必要がある。

2. Ia期推定

- 子宮内膜全面搔爬標本にてがん（腺癌、腺扁平上皮癌、癌肉腫、肉腫など）と診断された場合は、基本的に子宮全摘出術、両側付属器切除術、骨盤リンパ節郭清術が標準治療とされている。合併症で手術が施行できない場合以外は、手術に代わって放射線療法や化学療法を第一選択とするevidenceはない。
- 画像診断（MRI, CT）や子宮鏡検査にて子宮外進展や頸部進展が否定的である場合の子宮全摘出の術式としては、単純腹式子宮全摘出が選択されることが多く、筋層浸潤を伴う場合は準広汎子宮全摘出術が選択される施設もある。
- 摘出卵巣への転移率は、術前にI期推定の場合には約5%、II期推定の場合には約10%と比較的高く、また若年子宮体がんの場合は卵巣がん合併率は45歳未満で約29%と、45歳以上の約5倍高率であるという報告¹³⁾もあり、I期といえども安易に付属器を温存することは望ましくなく、慎重な情報提供と検討が必要と言えよう。
- 当科ではIa期推定の場合でも卵巣温存の危険性を十分説明し、原則として両側付属器切除を施行している。卵巣温存希望の患者にはsecond opinionを聞いた上で判断してもらうこともある。
- リンパ節郭清は、Ia期が推定される類内膜癌G1の場合のみに省略可能とされている⁹⁾。当科のデータでは筋層浸潤が1/3未満のG1例での骨盤リンパ節転移頻度は約2%であり、術後初めて筋層浸潤が病理学的に確認された場合に、改めてリンパ節郭清を追加するかどうかの検討のためのデータとして情報提供している。なお、術後病理診断にて類内膜癌G2で筋層浸潤1/3

未満例では約4%に、類内膜癌G1で筋層浸潤1/3から1/2の症例では約7%に、類内膜癌G2で筋層浸潤1/3から1/2の症例では約15%に転移を認めている。

- 画像診断（MRI, CT）にて筋層浸潤や子宮外進展が否定的である場合で、強い妊孕性温存希望がある場合は、高用量黄体ホルモン（MPA600mg/d）投与と反復内膜全面搔爬による保存的治療の適応となり得、53~100%の奏効率が報告されている^{2,8,9)}。しかしながら、子宮腔内に再発する可能性が高い（約50%程度）こと、重複がんとしての卵巣がんや腹膜がん症例があり得ること、病変消失後の排卵誘発の安全性にまだevidenceがないこと、など、まだ検討すべき余地が多い段階であることに留意して、十分な情報提供を行うべきである。
- また、病変消失後の定期的follow upが大切であることをよく説明しておかないと、未通院後の久しぶりの来院時に再発、子宮外転移を認める危険性もある。
- 妊孕性温存療法は、的確な病理診断、画像診断に基づいて行われる必要性があり、病理診断やMRI上筋層浸潤判定に悩む場合は積極的にsecond opinionを依頼して検討することが望ましい。
- MRIで筋層浸潤が疑われる病変が確認されない場合は、単純子宮全摘出と両側付属器切除が、Ia期が推定されても上記のように類内膜癌G1以外の組織型・分化度である場合は、子宮全摘出術、両側付属器切除術、骨盤リンパ節郭清が勧められる。

3. Ib期以上

- 画像診断上、Ib期、Ic期、IIa期、IIb期が推定される症例に対しては、子宮全摘出、両側付属器切除、骨盤リンパ節郭清が標準治療である。子宮摘出方法としては、一般

的に単純子宮全摘出術が行われることが多いが、筋層浸潤を伴う症例には準広汎子宮全摘出術が選択される施設も多く、明らかに頸部間質浸潤を示す症例には広汎子宮全摘出術が望ましい。しかし、この準広汎、広汎子宮全摘出には術後排尿障害などの合併症(子宮頸がんの項で既述)を伴うため、拡大手術の必要性和demeritについては術前に十分説明を行っておく必要がある。

- また、NCCN Clinical Practice Guidelineでは筋層浸潤の有無にかかわらず骨盤および傍大動脈リンパ節郭清を行うことを推奨している。一方、一定の条件の下で骨盤および傍大動脈リンパ節の生検を推奨している海外のガイドラインも存在する。
- 現時点では、傍大動脈リンパ節郭清を省略できるのは、類内膜腺癌G1またはG2相当で、筋層浸潤1/2以下、術中の観察で子宮外病変のみられない場合である⁹⁾。

文 献

- 1) 日本婦人科腫瘍学会編：子宮頸癌治療ガイドライン 2007年版。金原出版，東京(2007)pp. 1-126
- 2) 日本婦人科腫瘍学会編：子宮体癌治療ガイドライン 2006年版。金原出版，東京(2006)pp. 1-127
- 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Cervical Cancer- Version 1. (2008) National Comprehensive Cancer Network.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1. (2008). Uterine Neoplasmas. National Comprehensive Cancer Network.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf
- 5) 婦人科腫瘍委員会報告(2006年登録分)。日本産科婦人科学会雑誌 60:1001-1085 (2008)
- 6) 仲村 勝，藤井多久磨，青木大輔ほか：広汎性子宮頸部摘出術(Radical Trachelectomy)産婦人科の実際 56:565-569 (2007)
- 7) Shimada M, Kigawa J, Nishimura R et al: Ovarian metastases of the uterine cervical cancer. Gynecol Oncol 101:234-237 (2006)
- 8) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H et al: Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. J Clin Oncol 25:2798-2803 (2007)
- 9) Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H et al: Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. Cancer Lett 67:39-48 (2001)
- 10) 進 伸幸，青木大輔，玉田 裕ほか：子宮体癌の治療-保存的療法としてのホルモン療法-。子宮頸癌・子宮体癌・卵巣癌の診断と治療，日本臨床 62:375-380 (2004)
- 11) Gitsch G, Hanzal E, Jensen D et al: Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. Obstet Gynecol 85:504-508 (1995)

Treatment of cervical cancer with adjuvant chemotherapy versus adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy

Masayoshi Hosaka, Hidemichi Watari, Mahito Takeda, Masashi Moriwaki, Yoko Hara, Yukiharu Todo, Yasuhiko Ebina and Noriaki Sakuragi

Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

Abstract

Aim: To compare the clinical efficacy focused on post-treatment morbidity between adjuvant chemotherapy (CT) and pelvic radiotherapy (RT) after radical hysterectomy for patients with cervical cancer.

Methods: A total of 125 patients with cervical squamous cell carcinoma who underwent radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy at Hokkaido University Hospital between 1991 and 2002 were enrolled in the study for retrospective analysis. Seventy patients with recurrent risk factors, including deep stromal invasion, lymph vascular space invasion, parametrial invasion, lymph node metastasis (LNM), and bulky tumor (≥ 4 cm), received adjuvant therapy; 42 were treated with RT, and 28 were treated with CT. Almost all patients with multiple LNM received RT. Analyses were also performed on a subgroup of 50 patients without multiple LNM (23 RT, 27 CT). Clinical efficacy of post-treatment morbidity and survival was evaluated.

Results: Because there were more patients with multiple LNM in the RT group, we analyzed disease-free survival in 50 patients without multiple LNM. The 3-year disease-free survival rate was 82.6% with RT and 96.3% with CT ($P = 0.16$). Postoperative bowel obstruction was significantly more frequent in the RT group versus the CT ($P = 0.007$) and no-therapy ($P = 0.0026$) groups. Urinary disturbance was also more frequent in the RT group than in the CT ($P = 0.0016$) and no-therapy ($P = 0.089$) groups.

Conclusion: CT has the equivalent therapeutic effect as RT with fewer postoperative complications for patients with intermediate risks. A prospective randomized trial is needed to compare CT combined with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy to RT or chemoradiotherapy.

Key words: adjuvant chemotherapy and radiotherapy, cervical cancer.

Introduction

Cervical cancer is generally treated by surgery, radiotherapy (RT), or a combination of the two. At many institutions in Japan, cervical cancer (International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] stage Ib1–Ib2) is treated with radical surgery and adjuvant RT when postoperative pathological examinations reveal risk factors for recurrence, including deep stromal invasion (DSI), lymph vascular space involve-

ment (LVSI), parametrial invasion (PI), lymph node metastasis (LNM), and bulky tumor (tumor diameter >4 cm [BT]). We traditionally treated radical surgery first, and used RT as an adjuvant therapy for patients with stage Ib1–Ib2 disease. However, there is no definitive evidence that RT is beneficial after radical surgery for cervical cancer.^{1,2} Adjuvant chemotherapy (CT) combined with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy may also provide a survival benefit. However, there are no randomized

Received: August 15 2007.

Accepted: October 24 2007.

Reprint request to: Dr Hidemichi Watari, Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, North 15 West 7 Kita-ku, Sapporo, 060-8638, Japan. Email: watarih@med.hokudai.ac.jp

controlled studies comparing the clinical efficacy of CT and RT.

In our institution, adjuvant RT was used after radical hysterectomy. However, we observed severe postoperative complications (lymphedema, bowel obstruction and urinary disturbance) among patients receiving adjuvant RT that significantly reduced quality of life. Based on these observations and some data suggesting that the therapeutic effects of adjuvant CT and adjuvant RT were similar,³ we began to use more frequent adjuvant CT after surgery after the year 2000. In the present retrospective study, we investigated the clinical efficacy of adjuvant RT and CT after radical and systematic lymphadenectomy in women with cervical cancer by comparing patient survival and postoperative complications.

Methods

One hundred twenty-five patients with FIGO stage Ib1-Ib2 cervical squamous cell carcinoma were treated at Hokkaido University Hospital between 1991 and 2002. All patients underwent radical hysterectomy with removal of a vaginal cuff of at least 2 cm, total resection of parametrial tissue and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. This operation is a nerve-sparing modification of the Okabayashi operation.^{4,5} The nerve-sparing procedure was further refined by introducing the preservation of vesical branches of pelvic plexus after 1997. Patients with risk factors for recurrence, including DSI (>2/3 thickness), LVSI, PI, LNM, and BT, received adjuvant RT or CT.

RT consisted of whole pelvic external irradiation by four-field technique with 50 Gy for 25 fractions beginning 4 weeks after surgery. Chemotherapy consisted of bleomycin (7 mg/body from days 1–5), vincristine (0.7 mg/m² on day 5), mitomycin C (7 mg/m² on day 5), and cisplatin (14 mg/m² from days 1–5). Patients received at least three courses at 4-week intervals beginning 2–3 weeks after surgery.

The patients' 3-year overall survival and disease-free survival were evaluated. We also assessed postoperative complications, including leg lymphedema, bowel obstruction and urinary disturbance. Patients with grade 1 leg edema were considered positive for lymphedema. Patients treated for bowel obstruction with intravenous infusion and/or surgery were considered positive for bowel obstruction. Patients with long-term self-catheterization or incontinence were considered positive for postoperative urinary disturbance.

Patient survival was calculated using the Kaplan-Meier method. The significance of the survival difference was evaluated using the log-rank test. The χ^2 test was used to analyze correlations between variables. Significance was set at $P < 0.05$. Statistical analyses were performed with the Statview software package (SAS Institute; Cary, NC, USA).

Results

Patient characteristics are listed in Table 1. Of the 125 patients who underwent radical hysterectomy, 83 patients had risk factors, 13 patients did not receive adjuvant therapy because four had post operative complications, and nine refused to receive adjuvant therapy. Forty-two of the patients with risk factors were treated with adjuvant RT between 1991 and 2000. In this group, the mean age was 50.3 years (range 28–74). Nine of the patients treated with adjuvant RT presented with clinical stage Ib1 cancer, 13 with stage Ib2 cancer, one with stage IIa cancer, and 19 with stage IIb cancer. Postoperative pathology examination confirmed that 24 patients had DSI, 35 had LVSI, 14 had PI, 16 had BT and 32 had LNM (19 cases had multiple LNM). Twenty-eight patients with risk factors for recurrence were treated with adjuvant CT between 2000 and 2002. Their mean age was 52.2 years (range 35–71). Eleven of these patients presented with clinical stage Ib1 cancer, nine with stage Ib2 cancer, two with stage IIa cancer, and six with stage IIb cancer. Postoperative pathology examination confirmed that 27 cases treated with adjuvant CT had some risk for recurrence; 11 had DSI, 27 had LVSI, five had PI, 10 had BT, and three had LNM. Only one case with multiple LNM received CT.

Treatment outcomes are shown in Table 2. In the RT group, 16 of 42 patients (38.1%) had recurrent disease and nine of 42 patients (21.4%) died due to disease of cancer. Seven patients had pelvic tumor recurrence affecting the vaginal stump, pelvic wall, or pelvic lymph node. Nine patients had extrapelvic recurrence affecting the lung, liver, brain, or supraclavicular lymph node. In the CT group, one of 28 patients (3.6%) experienced recurrence. The site of recurrence was the sacral surface, and the patient was alive with no evidence of disease after salvage radiation. The 3-year overall survival was 92.0% for the entire patient population, 98.2% for the patients not receiving adjuvant therapy, 100% for the CT group, and 78.5% for the RT group. The 3-year disease-free survival rate was 83.2% for the entire patient population, 92.7% for the patients

Table 1 Characteristics of 125 patients treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy

	No treatment	Adjuvant therapy		P-value
		Radiotherapy	Chemotherapy	
No. patients	55	42	28	
Age	49.0 (28–76)	50.3 (28–74)	52.2 (35–71)	NS
Stage				NS
Ib1	26	9	11	
Ib2	5	13	9	
Ila	1	1	2	
Ilb	23	19	6	
LVSI	13	35	27	NS
Depth of stromal invasion				NS
<2/3	49	18	17	
≥2/3	6	24	11	
Parametrial invasion	2	14	5	NS
Bulky tumor	0	16	10	NS
Pelvic lymph node metastasis				0.0001
0	54	10	25	
1	1	13	2	
≥2	0	19	1	

LVSI, lympho-vascular space invasion; NS, not significant.

Table 2 Outcome of 125 patients at 3 years after surgery, according to type of adjuvant therapy

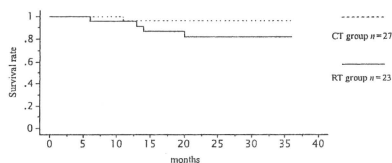
Adjuvant therapy	No. patients	NED	Recurrence site (pelvic, distant)	DOD
No treatment	55	52	3, 0	1
Radiotherapy	42	26	7, 9	9
Chemotherapy	28	27	1, 0	0
Total	126	105	11, 9	10

DOD, dead of disease; NED, no evidence of disease.

not receiving adjuvant therapy, 96.4% for the CT group, and 61.9% for the RT group.

Because multiple LNM was more frequent in the RT group than in the CT group, we repeated the above analyses on 50 patients without multiple LNM. There was no statistically significant difference between the RT and CT patients with regard to clinical stage, DSI, LVSI, BT or PI. Single-node metastasis was more frequent in the RT group. The 3-year disease-free survival rate was 82.6% in the RT group and 96.3% in the CT group (Fig. 1); the difference was not statistically significant ($P = 0.16$).

The incidences of postoperative complications are shown in Table 3. Among the 55 patients who did not receive adjuvant treatment, eight (14.5%) had leg lymphedema, five (9.1%) had grade 1 bowel obstruction, and 12 (21.8%) had urinary disturbance. Among the 42 patients who received adjuvant RT, 12 (28.6%) had leg lymphedema, 16 (38.1%) had urinary distur-

**Figure 1** Three-year disease-free survival in 50 cases without multiple lymph node metastasis according to type of adjuvant therapy. CT, adjuvant chemotherapy; RT, pelvic radiotherapy.

bance, and 13 (31.0%) had bowel obstruction. Nine bowel obstructions were cured by conservative treatment, two required insertion of an ileus tube, and two necessitated intestinal surgery. Among the 28 patients in the CT group, four (14.3%) had leg lymphedema, one (3.6%) had grade 1 bowel obstruction, and two (7.1%)

Table 3 Rate of incidence of complications according to type of adjuvant therapy

Adjuvant therapy	No. patients	Data unavailable	Lymphedema	Bowel obstruction	Urinary disturbance
No treatment	55	7	8 (16.7%) ^a	5 (9.1%) ^g	12 (21.8%) ^h
Radiotherapy	42	4	12 (31.6%) ^b	13 ^a (31.0%) ^e	16 (38.1%) ^h
Chemotherapy	28	0	3 (14.3%) ^c	1 (3.6%) ^f	2 (7.1%) ⁱ
Total	125	11	24 (19.2%)	19 (15.2%)	30 (24.0%)

Two cases required intestinal surgery. Lymphedema, a versus b: $P = 0.086$, b versus c: $P = 0.090$. Bowel obstruction, d versus e: $P = 0.007$, e versus f: $P = 0.0026$. Urinary disturbance, g versus h: $P = 0.089$, h versus i: $P = 0.0016$, g versus i: $P = 0.052$.

had urinary disturbance. The incidence of lymphedema tended to be higher in the RT group versus the other groups, but the difference was not statistically significant. Urinary disturbance was more frequent in the RT group versus the CT group ($P = 0.0016$) and no therapy group ($P = 0.089$). The incidence of bowel obstruction was significantly higher in the RT group than in the patients not receiving adjuvant treatment ($P = 0.007$) and in the CT group ($P = 0.0026$).

Discussion

A difference in the distribution of patients with lymph node metastasis across the treatment groups was found in this study, and we examined 50 patients without multiple LNM. We investigated the effect of adjuvant therapies after radical surgery in patients with intermediate risk factors for recurrence because it has been reported that multiple LNM has an effect on patient survival.⁶⁻¹⁰

Radical hysterectomy and radical RT for invasive cervical cancer are performed with the intent to cure the patient. However, these treatments can be associated with significant morbidity. Surgical complications are prevalent shortly after treatment, while complications of RT often occur years later. Combining these radical treatments increases the risk of complications compared to either treatment alone.¹¹⁻¹³ Regarding quality of life, radical hysterectomy has advantages over RT in terms of sexual function in young women with cervical cancer.¹⁴ However, postoperative bladder dysfunction (neurogenic bladder) is a major disadvantage of radical hysterectomy. Recent attempts to avoid this complication with nerve-sparing surgical techniques have significantly decreased the risk of postoperative bladder dysfunction.¹⁵⁻¹⁷ However, postoperative RT may extinguish the advantages of surgical therapy. As an alternative, some data support the clinical usefulness of CT as an adjuvant setting after radical hysterectomy.¹⁸

The most important prognostic factors of cervical cancer include parametrial extension of a cancer, posi-

tive surgical margins, and lymph node metastasis. Survival of node-positive patients is further affected by the site and number of positive nodes. An analysis in patients without multiple LNM revealed no significant difference in 3-year disease-free survival in CT versus RT. Although it has been suggested that adjuvant CT combined with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy has a survival benefit,¹⁹ the role of adjuvant CT alone has not been extensively investigated.¹⁸ In order to reduce the morbidity that may be caused by aggressive multimodality therapy, it seems important to conduct randomized trials to verify the effectiveness of this strategy.

The type of surgery is another important factor when considering adjuvant therapy. Japanese gynecologic oncologists use the Okabayashi operation and its modification, which correspond to type IV radical hysterectomy in the Piver-Rutledge classification. The extent of lymphadenectomy is also an important factor. Recent publications have shown that the number of lymph nodes removed is related to the survival of patients with various types of cancer, including breast, bladder, colon, and endometrial cancers, suggesting the therapeutic importance of systematic lymphadenectomy. Pieterse *et al.* found a significant relationship between the number of removed lymph nodes and the survival of cervical cancer patients with positive nodes.²⁰ Adjuvant RT is probably useful for eradicating tumor cells in unresected lymph nodes; we have evidence that postoperative pelvic radiation reduces the local recurrence of tumors at the cost of increased morbidity.

The failure pattern differs across adjuvant therapies. Adjuvant RT reduces local recurrence but not distant metastasis.²¹ Adjuvant CT does not reduce local recurrence,²² but reduces distant metastasis.²³ In the present study, there was a trend toward a difference between RT and CT in this regard, although not significant, because RT arm included more frequent cases with multiple LNM as a prognostic factor.

There was increased incidence of urinary disturbance and bowel obstruction in the RT group versus