

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

がん診療ガイドラインの作成（新規・更新）と公開の維持および  
その在り方に関する研究  
平成21年度～平成23年度

研究分担者 八重樫 伸生・東北大学大学院医学系研究科・教授  
研究協力者 片渕 秀隆 熊本大学大学院生命科学研究部・教授  
永瀬 智 東北大学大学院医学系研究科・准教授

**研究要旨**

日本婦人科腫瘍学会の全会員を対象に実施された卵巣がん治療ガイドラインに対するアンケート調査では、会員の93%がガイドラインを診療に利用しており、卵巣がん治療の均てん化に重要な役割を果たしていることがわかる。卵巣癌に対する初回治療についての国際的なコンセンサスがあるものの、再発がんや稀な腫瘍である性索間質腫瘍の治療法は必ずしも標準化されていない現状にある。また、境界悪性腫瘍に関しては一定の見解が得られていなかった。卵巣腫瘍取扱い規約の改定版が発刊予定であり、病理学的所見の整合性も必要と考えられる。今回の改訂では、これらの事項に関して新たな章が設けられ、より実臨床に即すものと期待される。今後も、検証と改訂により本治療ガイドラインが成熟していくことが望まれる。

婦人科腫瘍関連の治療ガイドラインは日本婦人科腫瘍学会が中心となって作成している。子宮頸癌、子宮体がん（子宮肉腫を含む）、卵巣がん（胚細胞性腫瘍、性索間質腫瘍、卵管癌、腹膜癌、境界悪性腫瘍などを含む）の3種類を3から4年おきに順次改定している。平成23年度は子宮頸癌治療ガイドラインの改定版が発刊された。いずれのガイドラインも作成を担当する学会内外からの客観的な評価と検証の時期に来ており、平成23年秋には日本婦人科腫瘍学会で評価・検証のためのワークショップが開催された。

**A. 研究目的**

最近の医学・医療の進歩はめざましく、新たな知見が次々と報告されている。日本婦人科腫瘍学会のガイドライン委員会では、新たなエビデンスを取り入れるために、3年ごとに治療ガイドラインの改訂を行なっている。卵巣がん治療ガイドラインは日本婦人科腫瘍学会が作成し、2004年に初版が発刊され、2007年には改訂版が出版された。2010年版卵巣がん治療ガイドラインの発刊を前に、2007年版からの変更点を主体にガイドラインを検証した。

子宮頸癌治療ガイドラインは初版（2007年版）から4年が経過し数々のエビデンスが蓄積されてきたため、新規エビデンスの収集と解析・解釈を行い国内の治療に関する意見を集約することで改定版（2011年版）を作成した。

さらに、婦人科腫瘍学会では3つのガイドラインを刊行してきたが、それぞれの内容の評価を受けるため

に、平成23年11月26日の日本婦人科腫瘍学会でガイドラインの評価と今後に関するワークショップを行った。

**B. 研究方法**

**1、卵巣がん治療ガイドラインのアンケートによる評価**

ガイドラインの検証作業として、日本婦人科腫瘍学会の全会員（約2000名）に対し、アンケート調査を行った。

**2、子宮頸癌治療ガイドライン改定**

日本婦人科腫瘍学会の会員を中心に「作成委員会」と「評価委員会」を独立して設け、両者の十分な検討を経て原案を作成した。その後、日本産科婦人科学会、日本癌治療学会、婦人科悪性腫瘍研究機構（JGOG）、日本産婦人科医会、日本放射線腫瘍学会、日本病理学会などの関係する諸学会や諸団体の意見を取り入れて最終案をまとめ、本学会会員に公開しコンセンサスを得た後、学会の

承認を経て最終版とした。本ガイドラインに採用したエビデンスの多くは欧米、一部は本邦における臨床試験から得られた内容である。しかし、欧米と日本との様々な背景の違いから、欧米における質の高いエビデンスのなかには本邦で受け入れ難いものもある。逆に、日本で一般に行われている治療内容が欧米のものとは異なることもある。このような事例では、国内における現時点でのコンセンサスを優先させている内容もあった。

### 3、治療ガイドラインの内容の評価

婦人科腫瘍学会では子宮頸癌、子宮体がん（子宮体癌＋子宮肉腫）、卵巣がんの3つのガイドラインを刊行してきたが、各ガイドラインの内容や普及の客観的な評価をするために、平成23年11月26日の日本婦人科腫瘍学会で3名の専門家によるガイドラインの評価と今後に関するワークショップを行った。

（倫理面への配慮）

本研究に関係するすべての研究者は研究対象者に対する人権擁護の配慮としてヘルシンキ宣言に従うほか、臨床試験に関する倫理指針に準拠することとした。

## C. 研究結果

### 1、卵巣がん治療ガイドラインのアンケートによる評価

学会員の98%が個人的または施設で本ガイドラインを保有しており、95%が概ね内容を把握していた。会員の93%がガイドラインを診療に利用しており、99%が本ガイドラインは指針として適切あるいはほぼ適切と解答した。このように、本ガイドラインは卵巣がん治療の均てん化に重要な役割を果たしていることがわかった。卵巣がん治療ガイドラインを検証すると、卵巣がんは子宮体癌や子宮頸癌に比べてレベルの高いエビデンスが比較的多く、国内外における治療法の差異も比較的少なかった。子宮体癌や子宮頸癌の治療ガイドラインでは、クリニカルクエスション（CQ）形式となっているのに対して、卵巣がんは総説形式が採用されていた。一方、上皮性卵巣癌や胚細胞性腫瘍に対する初回治療についての国際的なコンセンサスがあるものの、再発がんや稀な腫瘍である性索間質腫瘍の治療法は必ずしも標準化されていない現状にあるといえた。しかしながら、臨床の場では、

しばしば遭遇する問題でもある。また、境界悪性腫瘍に関しては一定の見解が得られていなかった。2010年には、卵巣腫瘍取扱い規約の改訂版が発刊されたため、病理学的所見の整合性も必要と考えられる。

## 2、子宮頸癌治療ガイドライン改定版

### 1) 推奨グレードの変更

初版では推奨グレードがA、B、C、D、A'、Eの6段階になっていたが、子宮体がん治療ガイドライン2009年版や卵巣がんのガイドライン2010年版に倣いA、B、C1、C2、Dの5段階に変更した。

### 2) 新FIGO進行期分類との関係

本ガイドラインの作成作業中にFIGOの進行期分類が改訂された。新分類では上皮内癌0期を除外することとなっているが、0期は患者数も多く患者年齢も若年者が多いためにガイドラインに記述する意義は高いと判断し、従来通り0期に対する治療指針を示すこととした。一方、新分類で2A期が2A1と2A2に再分類された。それに伴い日本産科婦人科学会を中心とした子宮頸癌取扱い規約の改訂作業が急速に進み、本ガイドライン発刊時期とそれほど離れてない時期に発刊されることが明らかとなった。そこで、本ガイドラインでは2A1と2A2の細分類を採用した。

### 3) 子宮頸癌取扱い規約との役割分担

取扱い規約との役割分担という意味で、放射線療法の具体的な方法については本ガイドラインで詳述することとした。

### 4) 腺癌関連のCQの取り扱い

子宮頸癌では腺癌単独での臨床試験がほとんど施行されていないことから、初版に設けられていた腺癌単独の章は削除し、各進行期の中で腺癌についても記述することとした。

### 5) 妊娠合併症例の充実

子宮頸癌症例の若年化、妊娠出産年齢の高齢化という傾向から、妊娠に合併した子宮頸癌の取り扱いはますますその重要性を増している。そのためこれに関連するCQを増やし詳細に治療指針を示すこととした。

### 6) 利益相反

本ガイドラインの作成ならびに評価を担当した委員、そしてそれに関連する者（配偶者、一親等内の親族、または収入・資産を共有する者）は、日本婦人科腫瘍学会利益相反委員会の調査によって、特定の利益団

体との関与はなく、また委員相互の利害対立もないことが確認した。

### 3、ガイドラインの評価のためのワークショップ開催

ワークショップでは、3つのガイドラインに対して、婦人科腫瘍専門医（ガイドラインの作成には直接関与していない）が1人ずつ、客観的な評価を行った。ワークショップの時間は150分間であり、聴衆は婦人科腫瘍専門医500名以上が集まり、活発な議論があった。

#### D. 考察

卵巣がん治療ガイドラインでは、標準治療ばかりでなくオプションの治療についても記載されており、インフォームドコンセントに際して、選択肢の説明にも有用であると考えられた。また今回の改訂では、上記の事項に関して新たな章が設けられ、より実臨床に即すものと期待される。

子宮頸癌治療ガイドラインの改定までの時間が4年かかったが、これは第一に子宮頸癌の治療法のエビデンスが蓄積されているとはいえ、エビデンスが一つ一つ連続して積み重なっておらず各エビデンス間での比較が難しかったことによる。第二に国内の治療法発達の歴史的背景の違いから、せつかく欧米で高いエビデンスがある領域であってもそれがそのまま国内の治療指針に適応とならなかったという点にも依る。そのために初版作成に当たっては作成委員会内でも意見がなかなか集約せず、コンセンサスミーティングでも多くの意見が出される中でコンセンサスに至らないでしまった事項が残っていた。今回の改訂に際しては、新たな項目は設けずに、最新のエビデンスを収集しながら国内の意見を再度集約することを目的とした。すなわち初版を吟味しなおしてブラッシュアップするという方針で改訂作業を進めることとした。そのために、できるだけ全国の大学やがんセンター、中核病院などで実地診療に携わっている専門家に作成をお願いしたいと考え、今回初めて作成委員を公募した。また、初版で放射線腫瘍医側の意見を十分に反映できなかったのではないかという反省から日本放射線腫瘍学会に事前に作成委員の推薦を依頼した。こういった点で、今回の子宮頸癌治療ガイドライン2011年版は、初版の多くの弱点を克服しな

がら国内の治療の現状と世界のエビデンスを融合させることができたのではないかと考えている。

ワークショップでは3つのガイドラインに対し、それぞれ第三者的評価を行われ、今後の改定作業の参考となった。3つのガイドラインの内容や公表に関する評価は、今後の改訂に大きな影響を与えるものと考えている。

さらに、患者さん向けのガイドラインとして3つのガイドラインを併せたもの「患者さんとご家族のための子宮頸がん・子宮体がん・卵巣がん治療ガイドラインの解説」を2010年に刊行した、この刊行に当たっては婦人科がん患者会「カトレアの森」の評価を受けている。すでに子宮頸癌治療ガイドラインは2回目が発刊され、卵巣がんは3回目の改訂版が発刊され、子宮体がんは3回目の改訂に向け準備が始まった。婦人科領域のガイドラインはいずれも婦人科腫瘍学会内での評価のみならず、今後は他学会や患者会の評価も受けながら、よりよいものに発展していくものと考えている。

#### E. 結論

婦人科領域の悪性腫瘍の3つの治療ガイドラインはいずれも3年～4年間隔で改定を繰り返しているが、作成を担当する日本婦人科腫瘍学会の内外的客観的に評価と検証を行うことで、さらに改善されていくことが期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 石田志子, 伊藤潔, 片渕秀隆, 宇田川康博, 八重樫伸生: 「子宮体がん治療ガイドライン2006年版」の検証—アンケート調査の集計結果から—, 日本婦人科腫瘍学会誌, 27: 107-114, 2009
- 2) 紀川純三, 片渕秀隆, 八重樫伸生: 卵巣がん治療ガイドラインの検証と改訂(2010年版), 癌と化学療法, 37: 617-618, 2010
- 3) 八重樫伸生, 片渕秀隆(監修): 患者さんとご家族のための子宮頸がん・子宮体がん・卵巣がん治療ガイドラインの解説, 金原出版, 2010
- 4) Nagase S, Katabuchi H, Udagawa Y, Yaegashi N, et al. Evidence-based guidelines for

treatment of cervical cancer in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2007 edition. Int. J. Clin. Oncol. 15: 117-24, 2010.

5) Nagase S, Katabuchi H, Udagawa Y, Yaegashi N. Evidence-based guidelines for treatment of uterine body neoplasm in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2009 edition. Int. J. Clin. Oncol. 15:5 31-42. 2011.

## 2. 学会発表

1) 八重樫伸生, 片渕秀隆: 卵巣がん治療ガイドライン2010年版について. 解説講演、第48回日本婦人科腫瘍学会, 2010

2) 八重樫伸生, 片渕秀隆: ワークショップ: 子宮頸がん治療ガイドラインコンセンサスマーケティング. 第49回日本婦人科腫瘍学会, 2010

3) 八重樫伸生, 片渕秀隆: 子宮頸癌治療ガイドライン解説. 第50回日本婦人科腫瘍学会, 2011

4) 八重樫伸生, 片渕秀隆: 3つの婦人科がん治療ガイドラインの検証と評価. ワークショップ、第51回日本婦人科腫瘍学会, 2011

## 3. その他

①子宮頸癌治療ガイドライン2011年版 (日本婦人科腫瘍学会編) 金原出版

②卵巣がん治療ガイドライン2010年版

(日本婦人科腫瘍学会編) 金原出版

③子宮体がん治療ガイドライン2009年版 (日本婦人科腫瘍学会編) 金原出版

④患者さんとご家族のための子宮頸がん・子宮体がん・卵巣がん治療ガイドラインの解説 (監修 八重樫伸生 片渕秀隆) 2010年 金原出版

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 卵巣がん治療ガイドラインの検証と改訂 (2010年版)

日本婦人科腫瘍学会ガイドライン作成委員会  
 紀川 純三<sup>\*1</sup> 片淵 秀隆<sup>\*2</sup> 八重樫伸生<sup>\*3</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 37(4): 617-619, April, 2010]

Review and Revision of Guidelines for Ovarian Cancer Treatment in Japan: Junzo Kigawa<sup>\*1</sup>, Hidetaka Katabuchi<sup>\*2</sup> and Nobuo Yaegashi<sup>\*3</sup> (<sup>\*1</sup>Dept. of Gynecologic Oncology, Tottori University, <sup>\*2</sup>Dept. of Obstetrics and Gynecology, Kumamoto University, <sup>\*3</sup>Dept. of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University)

## Summary

A survey of members of the Japan Society of Gynecologic Oncology revealed that 93% of the members use the present Guideline for Ovarian Cancer Treatment in practice. There is an international consensus about first-line treatment for ovarian cancer. In contrast, the treatment for sex-cord stromal tumor, which is rare, and recurrent cancer are not standardized. In addition, management for borderline malignant tumor has been controversial. The new revision incorporates a new chapter regarding these matters. The revised Guideline may be more useful. We hope that re-examination and future revisions will be made to continually update the Guideline. Key words: Ovarian cancer, Treatment, Guideline, Corresponding author: Junzo Kigawa, Department of Gynecologic Oncology, Tottori University School of Medicine, 36-1 Nishimachi, Yonago 683-8504, Japan

**要旨** 日本婦人科腫瘍学会の全会員を対象に実施されたアンケート調査では、会員の93%がガイドラインを診療に利用しており、卵巣がん治療の均てん化に重要な役割を果たしていることがわかる。

卵巣がんに対する初回治療についての国際的なコンセンサスがあるものの、再発がんやまれな腫瘍である性索間質腫瘍の治療法は必ずしも標準化されていない現状にある。また、境界悪性腫瘍に関しては一定の見解が得られていなかった。卵巣腫瘍取扱い規約の改訂版が発刊予定であり、病理学的所見の整合性も必要と考えられる。今回の改訂では、これらの事項に関して新たな章が設けられ、より実臨床に即すものと期待される。今後も、検証と改訂により本治療ガイドラインが成熟していくことが望まれる。

## はじめに

卵巣がんの罹患率は明らかに増加傾向にある。1970年からの30年間で罹患数は1,500人から7,500人へと5倍に、罹患率では10万人当たり3.4人から12.4人へと4倍に増加し、2015年には罹患数12,000人、罹患率も17人とさらなる増加が予想されている<sup>1)</sup>。一方、卵巣がんの治療成績は施設間で大きな格差があることが知られており、卵巣がん治療の均てん化が求められていた<sup>2)</sup>。治療ガイドラインの最大の目的は、施設間格差の是正により治療の均てん化を図ることである。

卵巣がん治療ガイドラインは日本婦人科腫瘍学会が作成し、2004年に初版が発刊され、2007年には改訂版が出版された。その間、ガイドラインの検証作業として2007年に、日本婦人科腫瘍学会の全会員にアンケート調査が実施された。その結果では、98%が個人的または施設で本ガイドラインを保有しており、95%がおおむね内容を把握していた。会員の93%がガイドラインを診療に利用しており、99%が本ガイドラインは指針として適切あるいはほぼ適切と回答した<sup>3)</sup>。このように、本ガイドラインは卵巣がん治療の均てん化に重要な役割を果たしていることがわかる。

<sup>\*1</sup> 鳥取大学医学部・婦人科腫瘍科

<sup>\*2</sup> 熊本大学医学部・産科婦人科

<sup>\*3</sup> 東北大学医学部・産科婦人科

最近の医学・医療の進歩はめざましく、新たな知見が次々と報告されている。日本婦人科腫瘍学会のガイドライン委員会では、新たなエビデンスを取り入れるために、3年ごとに治療ガイドラインの改訂を行っている。2010年版卵巣がん治療ガイドラインの発刊準備が進みつつあることから、2007年版からの変更点を主体にガイドラインを検証してみたい。

## I. 卵巣がん治療ガイドラインの意義と検証

2007年4月より施行されたがん対策基本法におけるがん対策推進基本計画は、がんの予防及び早期発見の推進(第十二条・第十三条)、がん医療の均てん化の促進(第十四条―第十七条)、がん研究の推進(第十八条)からなる。なかでも、がん医療の均てん化は最重要課題である。がん医療の均てん化のためには治療ガイドラインは必須であり、施設間格差の是正により治療の均てん化を図ることが治療ガイドラインの最大の目的である。同時に、医療側・患者側で共通の認識が得られる、インフォームド・コンセントがとりやすくなる、チーム医療に役立つ、知識の整理が容易になり教育に役立つ、などの意義もある。

卵巣がん治療ガイドラインを検証すると、卵巣がんは子宮体がんや子宮頸がんに比べてレベルの高いエビデンスが比較的多く、国内外における治療法の差異も比較的少ない。子宮体がんや子宮頸がんの治療ガイドラインでは、クリニカルクエスチョン(CQ)形式となっているのに対して、卵巣がんは総説形式が採用されている。また、卵巣がん治療ガイドラインでは、標準治療ばかりでなくオプションの治療についても記載されており、インフォームド・コンセントに際して選択肢の説明にも有用である。

一方、上皮性卵巣がんや胚細胞性腫瘍に対する初回治療についての国際的なコンセンサスがあるものの、再発がんやまれな腫瘍である性索間質腫瘍の治療法は必ずしも標準化されていない現状にある。しかしながら、臨床の場ではしばしば遭遇する問題でもある。また、境界悪性腫瘍に関しては一定の見解が得られていなかった。2010年には卵巣腫瘍取扱い規約の改訂版が発刊予定であり、病理学的所見の整合性も必要と考えられる。今回の改訂では、これらの事項に関して新たな章が設けられ、より実臨床に即すものと期待される。

## II. 2010年(改訂版)の主な改訂ポイント

### 1. 推奨の基準の変更

今までの推奨基準は、日本がん治療学会・抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会の基準に準じたもので

あった。他のガイドラインでは、Minds 診療ガイドラインが多く用いられるようになった<sup>4)</sup>。2010年改訂版では、Minds 診療ガイドラインの手引きに従い、グレードA: 行うよう強く奨められる、グレードB: 行うよう奨められる、グレードC1: 行うことを考慮してもよいが、未だ科学的根拠が十分ではない、グレードC2: 十分な根拠がなく日常診療での実践は推奨されない、グレードD: 行うよう奨められない、の5段階に分類した。推奨レベルがより明確になるとともに、他のガイドラインとの共通認識が向上すると思われる。

### 2. 特殊組織型に対する化学療法のオプションの掲載

上皮性卵巣がんには、漿液性腺がん、粘液性腺がん、類内膜腺がん、明細胞腺がんなどが含まれ、Müller 管由来の組織を模倣する。しかしながら、組織型により生物学的特性は異なる。従来は上皮性卵巣がんに対する標準的化学療法として、carboplatin と paclitaxel との併用化学療法が用いられてきた。近年、明細胞腺がんや粘液性腺がんの化学療法抵抗性が報告され、組織型に基づく化学療法レジメンの必要性が指摘されている<sup>5,6)</sup>。

今回の改訂では、特殊組織型に対する化学療法のオプションを記載した。現状では臨床試験の段階にあり、エビデンスはまだ得られていないが、インフォームド・コンセントなどに役立つと思われる。

### 3. 初回治療後のフォローアップの変更

卵巣がん初回治療後の適切なフォローアップの間隔については定説がない。今までのガイドラインでは、治療後1年ごとの5段階に分けていた。NCCNのガイドラインでは最初の2年を2~4か月ごと、次の3年を3~6か月ごと、そして5年以降は1年ごととしており<sup>7)</sup>、その他のガイドラインでも、最初の2年は3か月ごと、それ以降はそれより長い間隔でよいとの緩やかな記載である。世界の状況も勘案して、最初の2年を1~3か月ごと、次の3年を3~6か月ごと、そして5年以降は1年ごととする3段階に分けた。

CA125は最も信頼できる上皮性卵巣がんの腫瘍マーカーであり、日常診療で広く用いられている。2009年のASCOで、CA125に関する極めて重要な報告を英国 Medical Research Council (MRC) と European Organization for Research and Treatment on Cancer (EORTC) が行った。すなわち、CA125上昇後直ちに治療を開始すべきか否かについてのランダム化第Ⅲ相比較試験(MRC OV5/EORTC 55955)の中間報告である<sup>8)</sup>。この試験は、1996~2005年の間に登録されたCA125が陰性化した卵巣がん治療後患者1,442名のうち、CA125が正常上限の2倍を超過した529例を対象とした。CA125上昇のみで治療を開始する早期治療群と症状・病変出現後に治療を

開始する待機治療群とに無作為に割り付けした。その結果、早期治療群は待機治療群より二次化学療法が中央値で4.8か月、三次化学療法が4.6か月早く開始されたものの、全生存で差を認めず、早期治療群で有意にQOLが低下したことから、CA125上昇のみで治療を開始することには否定的な見解が示された。

この成績は現在の再発がん治療の限界を示すものであり、経過観察におけるCA125の測定を否定するものではない。同時に、再発がんの経過観察や管理に大きな影響を与えることが予想される。改訂ではこの報告を記載した。

#### 4. 再発上皮性悪性腫瘍に関する章の追加

再発がんに対する治療法として、種々の抗がん剤の有効性の検証が急速に進んでいることから、再発がんの項を新たに一つの章として独立させた。

MRC OV5/EORTC 5595の成績から、CA125上昇のみで治療を開始することは否定的となった。今後は、disease free interval (DFI) と treatment free interval (TFI) との間隔が開くものと考えられる。また、従来のガイドラインでは、再発がん初回化学療法耐性 (refractory) との区別が不十分であった。この章では、初回治療により完全完解となった後、画像診断などで再発腫瘍が確認された場合とし、単にCA125の上昇のみの症例 (いわゆるマーカー再発) は含めないものとした。

プラチナ製剤を主体とした化学療法に対して、再発例では70%以上が耐性を示す。推奨されている薬剤の奏効率は14~35%であり、薬剤有効性に差はなく、奏効期間も8か月未満と必ずしも満足できるものではない<sup>7)</sup>。さらに、プラチナ耐性がんに対する二次化学療法に際しては、奏効率が必ずしも生命予後に結び付かないことや薬物有害反応によるQOLの低下を考慮することが必要である。再発がんに対する手術、放射線療法とともに緩和療法を追加した。

新たな治療法開発のために、臨床試験への取り組みが重要である。臨床試験を行うためには、倫理的、科学的な配慮が求められることを記載した。

#### 5. 境界悪性腫瘍に関する章の追加

臨床医にとって、境界悪性腫瘍の概念についての理解は容易ではない。「2010年版 卵巣腫瘍取り扱い規約第1部」との整合性をとる必要があった。これらのことから、境界悪性腫瘍の詳細な説明を加えた。

漿液性の境界悪性腫瘍では浸潤性腹膜播種が予後因子の一つとされている。浸潤性腹膜播種は腹膜下組織への不規則な破壊性浸潤を示すものをいい、非浸潤性腹膜播

種は腹膜表面や腹膜下組織に増生・陥入するものをいう。NCCNのガイドラインによると、破壊性浸潤の場合には原発病巣が境界悪性腫瘍であっても上皮性卵巣がんに従った治療が推奨されている。本邦における浸潤性腹膜播種の取扱いに関しては、見解の一致をみていないのが現状である。改訂では、浸潤性腹膜播種に関して化学療法と経過観察の両方の選択肢を残した。今後の課題としたい。

#### 6. 性索間質腫瘍の章の新設

NCCNでは性索間質性腫瘍の治療に関するガイドラインがすでに作成されている。しかしながら、まれな腫瘍である性索間質性腫瘍の治療法は必ずしも標準化されていない現状にある。今後の知見の集積を待ちながら、コンセンサスを作り上げる必要がある。

#### おわりに

2010年版の卵巣がん治療ガイドラインは3回目の改訂であり、また卵巣腫瘍取り扱い規約の改訂とも時期が重なったことから、かなり新たな試みがなされている。作成委員会のメンバーの労力に敬服する。一方、さらなる知見の集積が必要な分野も多々あり、今後も検証と改訂により本治療ガイドラインが成熟していくことが望まれる。

#### 文 献

- 1) 田島和雄, 黒石哲夫, 大島 明・他編: がん統計白書. 篠原出版新社, 東京, 2004.
- 2) 井岡亜希子, 大島 明, 津熊秀明・他: 効果的かつ合理的ながん対策を実現するための支援方法に関する研究 治療医療機関規模別の5年生存率計測及び公表方法に関する検討. 大和証券ヘルス財団研究業績集 30: 116-121, 2007.
- 3) 宇田川康博, 八重樫伸生: 「卵巣がん治療ガイドライン2004年版」の検証 アンケート調査の集計結果から. 日婦腫瘍会誌 26(2): 109-115, 2008.
- 4) 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人・他編: Mind 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院, 東京, 2007.
- 5) Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, *et al*: Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 88: 2584-2589, 2000.
- 6) Shimada M, Kigawa J, Ohishi Y, *et al*: Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 113: 331-334, 2009.
- 7) Epithelial ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer: In NCCN practice guidelines oncology-Ver. 2. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf).
- 8) Rustin GJ and van der Burge ME: A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). In: ASCO Annual Meeting 2009.

## Evidence-based guidelines for treatment of uterine body neoplasm in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2009 edition

Satoru Nagase · Hidetaka Katabuchi · Masamichi Hiura · Noriaki Sakuragi · Yoichi Aoki · Junzo Kigawa · Tsuyoshi Saito · Toru Hachisuga · Kiyoshi Ito · Takashi Uno · Noriyuki Katsumata · Shinichi Komiyama · Nobuyuki Susumu · Makoto Emoto · Hiroaki Kobayashi · Hirohito Metoki · Ikuo Konishi · Kazunori Ochiai · Mikio Mikami · Toru Sugiyama · Makio Mukai · Satoru Sagae · Hiroshi Hoshiai · Daisuke Aoki · Masahide Ohmichi · Hiroyuki Yoshikawa · Tsuyoshi Iwasaka · Yasuhiro Udagawa · Nobuo Yaegashi

Received: 30 August 2010/Published online: 11 November 2010  
© Japan Society of Clinical Oncology 2010

**Abstract** Endometrial carcinoma is one of the most common gynecologic malignancies in Japan and its incidence has increased recently. Although surgery is the cornerstone of the management of patients with endometrial cancer, there is significant variation in Japan with regard to the type of hysterectomy employed. Additionally, it remains controversial whether full nodal staging is required in all

patients. Furthermore, adjuvant therapy differs between Japan and Western countries. To delineate clearly the standard of care for endometrial cancer treatment in Japan, the guidelines for the treatment of endometrial cancer were published in 2006 and revised in 2009. The 2009 edition included topics not addressed in the previous edition including the treatment of mesenchymal tumors, for example

S. Nagase (✉) · K. Ito · H. Metoki · N. Yaegashi  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Tohoku University Graduate School of Medicine,  
1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan  
e-mail: nagases@med.tohoku.ac.jp

H. Katabuchi  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Faculty of Life Science,  
Kumamoto University School of Medicine,  
Kumamoto, Japan

M. Hiura  
Department of Gynecology, Shikoku Cancer Center,  
Matsuyama, Ehime, Japan

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

Y. Aoki  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Faculty of Medicine, University of the Ryukyus,  
Nishihara, Okinawa, Japan

J. Kigawa  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Tottori University School of Medicine, Yonago, Japan

T. Saito  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Sapporo Medical University, Sapporo, Japan

T. Hachisuga  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
University of Occupational and Environmental Health School  
of Medicine, Kitakyūsyū, Japan

T. Uno  
Department of Radiology,  
Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

N. Katsumata  
Department of Medical Oncology, National Cancer Center,  
Tokyo, Japan

S. Komiyama · Y. Udagawa  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Fujita Health University School of Medicine,  
Toyoake, Aichi, Japan

N. Susumu · D. Aoki  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

M. Emoto  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka, Japan

H. Kobayashi  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Kyūsyū University Graduate School of Medicine,  
Fukuoka, Japan



leiomyosarcoma, and sections covering the treatment of serous and clear-cell adenocarcinoma. These guidelines are composed of nine chapters and include nine algorithms. The guidelines also contain fifty-one clinical questions (CQs) and each CQ consists of recommendations, background, explanations, and references. The treatment recommendations herein are tailored to reflect current Japanese clinical practice and ensure equitable care for all Japanese women diagnosed with endometrial cancer.

**Keywords** Endometrial cancer · Clinical practice guidelines · Surgery · Chemotherapy · Irradiation

## Introduction

Endometrial carcinoma is one of the most common malignancies of the female genital tract. In Japan, the age-adjusted incidence rate of endometrial cancer was 6.5 (per 100,000 women) in 2004, indicative of a four to fivefold increase over the last three decades [1]. To treat endometrial cancer, surgery, chemotherapy, radiation, and hormone therapy are used either alone or sequentially. Surgery is the cornerstone of the management of patients with endometrial cancer. When the disease is limited to the uterus, hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, and pelvic/para-aortic lymph node dissection are recommended by The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology [2]. There is, however, significant variability with regard to the type of hysterectomy performed for endometrial cancer in Japan [3]. Additionally, it remains controversial whether all patients require full nodal staging [4, 5].

Furthermore, there are differences with regard to the adjuvant therapies employed in Japan and in Western countries. In Western countries, radiotherapy is the mainstay of postoperative adjuvant therapy whereas in Japan it is more frequently chemotherapy. These differences are one reason why evidence from Western countries cannot be applied directly to developing recommendations for Japanese patients. To delineate clearly the standard of care for endometrial cancer treatment in Japan, the guidelines for the treatment of endometrial cancer were published in 2006 for the first time, and revised in 2009. The revision contains two new sections. The first is a chapter addressing the treatment of mesenchymal tumors, for example leiomyosarcoma. The second is a section addressing the treatment of serous and clear-cell adenocarcinoma. The treatment recommendations herein are tailored to reflect current Japanese clinical practices and ensure equitable care for all Japanese women diagnosed with endometrial cancer.

## Basic policies in creating the guidelines

To create these guidelines, the Guidelines Formulation Committee and Evaluation Committee were independently established within the Committee for Treatment Guidelines for Uterine Body Neoplasms. The initial draft was created after a thorough evaluation. Opinions from within and outside the Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) were incorporated into the final draft. The guidelines were published after their approval by the JSGO. These guidelines were created in accordance with the principles of “Evidence-Based Medicine”, considered to be the international standard for creating clinical practice guidelines. Searches were performed of data

I. Konishi  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Kyoto University School of Medicine, Kyoto, Japan

K. Ochiai  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

M. Mikami  
Department of Obstetrics and Gynecology, Tokai University  
School of Medicine, Isehara, Kanagawa, Japan

T. Sugiyama  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Iwate Medical University, Morioka, Iwate, Japan

M. Mukai  
Department of Diagnostic Pathology,  
Keio University Hospital, Tokyo, Japan

S. Sagae  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
JR Sapporo Hospital, Sapporo, Japan

H. Hoshiai  
Department of Obstetrics and Gynecology, Kinki University  
School of Medicine, Osakasayama, Osaka, Japan

M. Ohmichi  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Osaka Medical College, Takatsuki, Osaka, Japan

H. Yoshikawa  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Graduate School of Comprehensive Human Science,  
University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan

T. Iwasaka  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Saga Medical School, Saga, Japan

and literature published up until October 2008 and included Japanese and non-Japanese studies in Japan and overseas. The surgical staging criteria described in the 2009 edition were based on the surgical staging system developed in 1988 by the International Federation of Gynecology and Obstetrics.

Much of the evidence that formed the basis for the Japanese guidelines was obtained from clinical trials in Western countries. However, given the differences between practice in Japan and other countries, the consensus clinical practice in Japan took priority in the event of discrepancies. Wherever possible, high-level Japanese evidence was utilized to formulate these guidelines. Finally, these guidelines are not intended to restrict the use of treatments not mentioned in this text.

### Evidence levels and the grade of recommendation

The collected evidence was evaluated for quality using the criteria of the Japan Society of Clinical Oncology and its Formulation Committee of Clinical Practice Guidelines for the Use of Anticancer Agents (Table 1). The grades of the recommendations in our guidelines were also determined according to the Medical Information Network Distribution Service as shown in Table 2.

**Table 1** Evidence quality evaluation criteria (levels)

I	Evidence from meta-analyses of multiple randomized controlled trials
II	Evidence from at least one randomized controlled trial, or evidence from multiple well-designed controlled studies without randomization
III	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study, or evidence obtained from well-designed, non-experimental descriptive studies, for example comparative studies, correlation studies, and case studies
IV	Expert committee reports, or opinions and/or clinical experiences of respected authorities

**Table 2** Grades of recommendation

A	Can be strongly recommended that clinicians provide the intervention to eligible patients. There is evidence from at least one level I quality study to indicate efficacy
B	Recommended that clinicians provide to eligible patients. There is evidence from at least one level II quality study to support efficacy
C1	There is insufficient evidence to make a recommendation; however, clinicians may use their discretion to provide this intervention to eligible patients. There is evidence from more than one level III quality study suggesting efficacy
C2	There is insufficient evidence to recommend the intervention for routine practice
D	The intervention is not recommended as there is a possibility that its benefits are outweighed by its harm

### Algorithms

These guidelines contain the following nine algorithms:

1. Initial Treatment: Clinical Stages I and II (Fig. 1).
2. Initial Treatment: Clinical Stages III and IV (Fig. 2).
3. Postoperative Adjuvant Therapy for Endometrial Cancer (Fig. 3; Table 3).
4. Treatment of Recurrent Endometrial Cancer (Fig. 4).
5. Strategies for Fertility-Preserving Treatment: Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrioid Adenocarcinoma of Grade 1 (Fig. 5).
6. Initial Treatment and Postoperative Adjuvant Therapy for Serous or Clear-Cell Adenocarcinoma (Fig. 6).
7. Treatment of Recurrent Serous or Clear-Cell Adenocarcinoma (Fig. 6).
8. Treatment for Carcinosarcoma (Fig. 7).
9. Treatment for Uterine Sarcoma (Leiomyosarcoma, Endometrial Stromal Sarcoma) (Fig. 8).

### Summary of recommendations

In general, each chapter consists of a clinical question (CQ), recommendations, background, objectives, explanations, and references. This article summarizes these guidelines in a question and answer format. Recommendations from each chapter are listed below under their respective chapter titles. References in each chapter are available through the JSGO web site (<http://www.jsgo.gr.jp/>).

#### Chapter 1: Overview of guidelines

#### Chapter 2: Initial treatment

**CQ01** Which surgical techniques for hysterectomy are recommended for clinical stage I?

Recommendations:

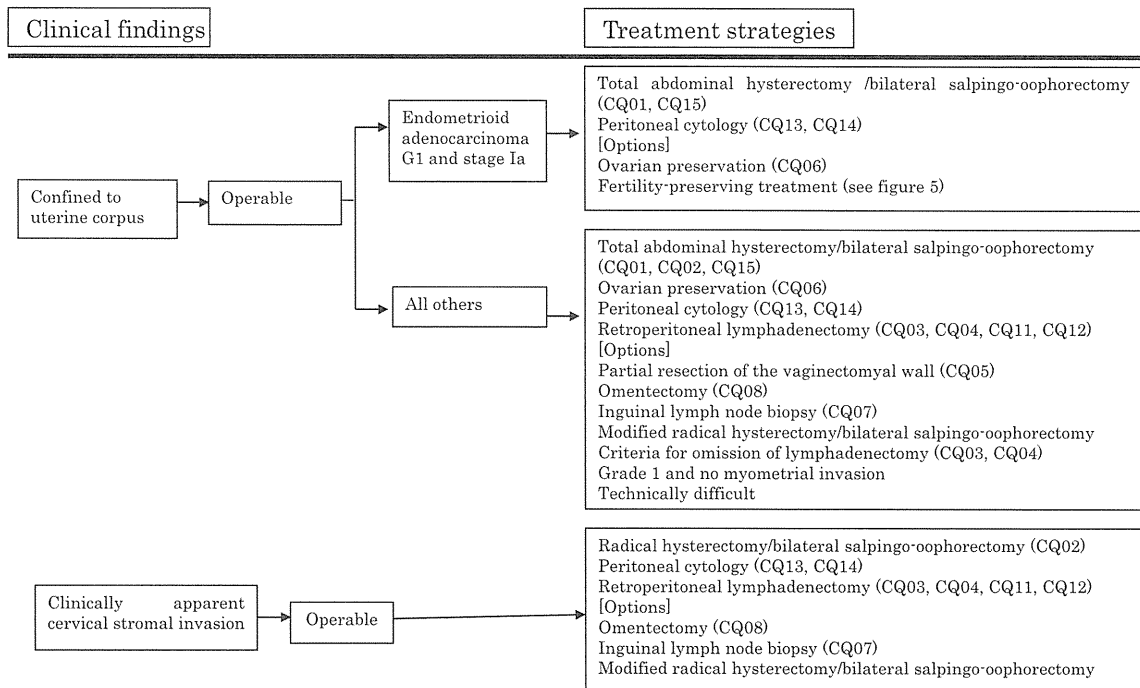
1. Abdominal total hysterectomy (extrafascial technique) is recommended (Grade B).
2. Modified radical (extended) hysterectomy is also an option (Grade C1).

**CQ02** Which surgical techniques of hysterectomy are recommended for clinical stage II?

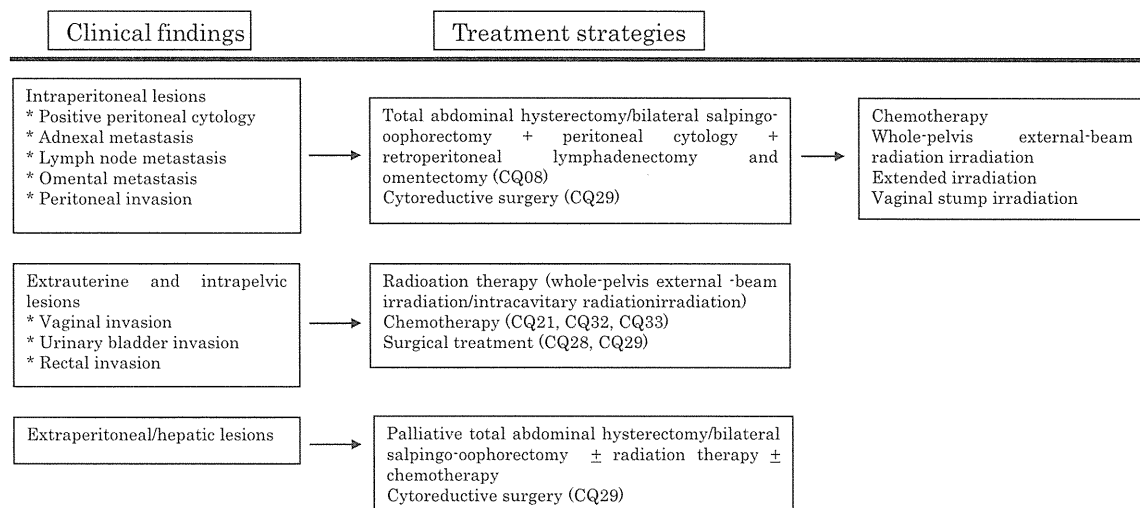
Recommendations: It is advisable to employ either radical hysterectomy or modified radical hysterectomy for patients with clinically apparent cervical involvement (Grade C1).

**CQ03** What are the benefits of pelvic lymphadenectomy?

Recommendations: Pelvic lymphadenectomy is critical for accurate surgical staging, which has implications



**Fig. 1** Initial treatment for clinical stages I and II. Staging is based on clinical findings. Radiotherapy or chemotherapy is performed for inoperable patients. *CQ* indicates a clinical question



**Fig. 2** Initial treatment for clinical stage III–IV. Patients with extraperitoneal/hepatic lesions can present with symptoms such as hemorrhage. Accordingly, palliative total abdominal hysterectomy is sometimes performed

for prognosis. There are, however, no therapeutic benefits of pelvic lymphadenectomy demonstrated thus far (Grade C1).

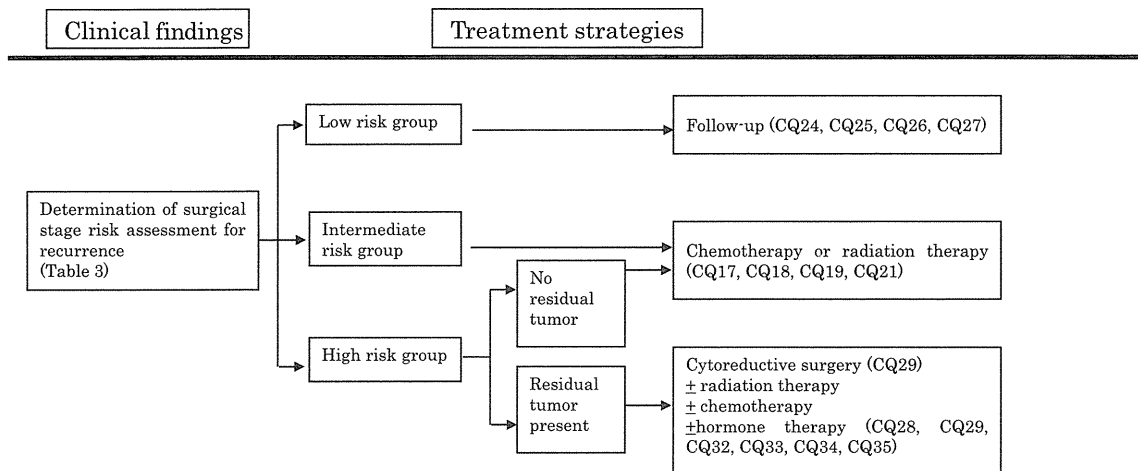
**CQ04** What are the benefits of para-aortic lymphadenectomy in addition to pelvic lymphadenectomy?

**Recommendations:** Para-aortic lymphadenectomy enables accurate surgical staging, although there still remain

controversies regarding therapeutic benefit of para-aortic lymphadenectomy (Grade C1).

**CQ05** What are the clinical benefits of partial vaginectomy?

**Recommendations:** Partial vaginectomy might be performed to reduce vaginal stump recurrence, although the benefit of partial vaginectomy has not been demonstrated (Grade C1).



**Fig. 3** Postoperative adjuvant therapy for endometrial cancer (endometrioid adenocarcinoma). Patients with positive peritoneal cytology are classified as stage IIIa in the surgical staging. However, if there are no predictive factors associated with a poor prognosis other than positive peritoneal cytology, or there are no findings of extrauterine spread, it has been reported that positive peritoneal cytology is not a predictive factor associated with a poor prognosis. If there are

predictive factors associated with a poor prognosis other than positive peritoneal cytology or spread to an extrauterine site, in addition to positive peritoneal cytology, the appropriate postoperative treatment is recommended. Radiotherapy and chemotherapy are often performed as adjuvant therapy for the intermediate risk group. However, there is insufficient evidence for their utility. Therefore additional clinical trials need to be performed. See CQ17, CQ18, CQ19, and CQ21

**Table 3** Classification of postoperative recurrence risk of uterine body cancer

<p>Low-risk group</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Endometrioid adenocarcinoma G1 or G2 and <math>\leq 1/2</math> myometrial invasion</li> <li>No cervical invasion</li> <li>Negative peritoneal cytology</li> <li>No venous or lymphatic invasion</li> <li>No distant metastasis</li> </ul> <p>Intermediate-risk group</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Endometrioid adenocarcinoma G3 and <math>\leq 1/2</math> myometrial invasion</li> <li>Endometrioid adenocarcinoma and <math>&gt; 1/2</math> myometrial invasion</li> <li>Cervical invasion</li> <li>Positive peritoneal cytology (see CQ12)</li> <li>Venous or lymphatic invasion</li> <li>Serous adenocarcinoma, clear-cell adenocarcinoma, or undifferentiated carcinoma</li> <li>No distant metastasis</li> </ul> <p>High-risk group</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Spread to the uterine adnexae, serosa, or cardinal ligament</li> <li>Invasion of the vaginal wall</li> <li>Pelvic or para-aortic lymph node metastasis</li> <li>Vesical or rectal invasion</li> <li>Peritoneal dissemination</li> <li>Distant metastasis</li> </ul>
---

Extracted from reference [6] (with some modifications)

**CQ06** Are young patients candidates for ovarian preservation?

**Recommendations:** Caution should be exercised with regard to ovarian preservation, even in young patients (Grade C1).

**CQ07** In the surgical staging guidelines, inguinal lymph node metastases are considered for staging. Is an inguinal lymph node biopsy necessary?

**Recommendations:**

1. If an enlarged inguinal lymph node is detected in preoperative imaging, for example CT scanning, then biopsy is recommended to determine the surgical stage (Grade B).
2. If an enlarged inguinal lymph node is not detected, the benefits of biopsy are not evident. Therefore, routine inguinal lymph node biopsy is not recommended (Grade C2).

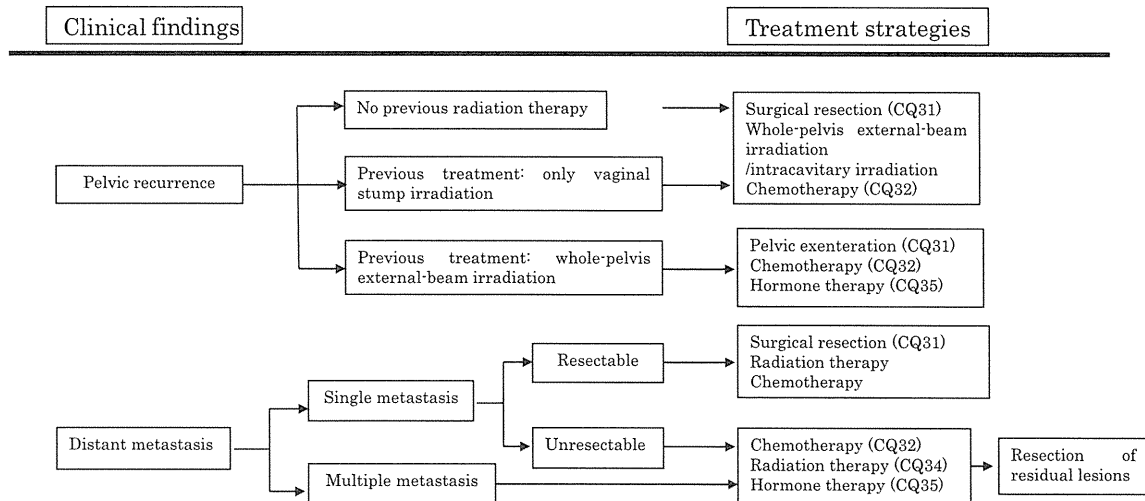


Fig. 4 Treatment of recurrent endometrial cancer. Surgical resection is sometimes performed for patients with multiple resectable metastases

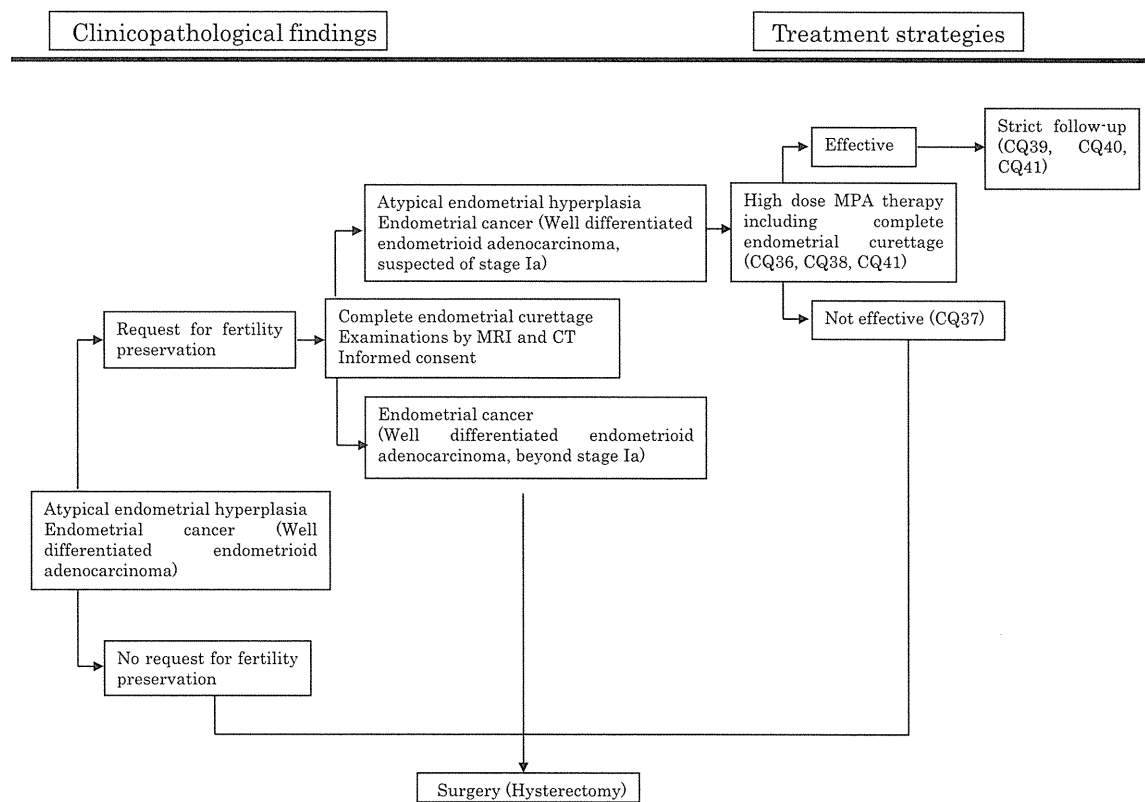


Fig. 5 Strategies for fertility preservation in the treatment of atypical endometrial hyperplasia and well differentiated endometrioid adenocarcinoma (G1)

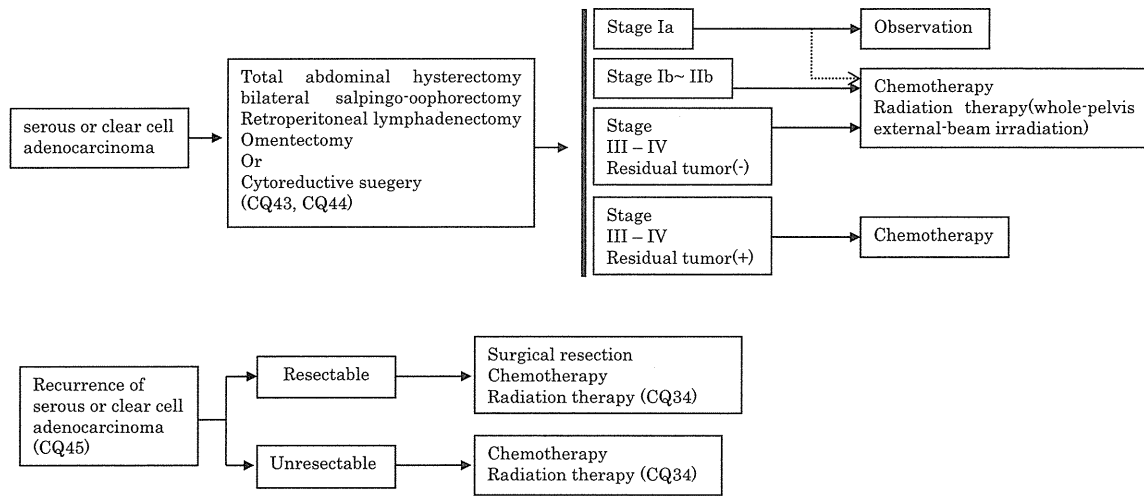
CQ08 Is omentectomy necessary?

Recommendations: Omentectomy is useful to determine metastatic involvement in the setting of visible macroscopic intrapelvic or peritoneal dissemination, or if the pathological diagnosis is serous adenocarcinoma or clear-cell adenocarcinoma (Grade C1).

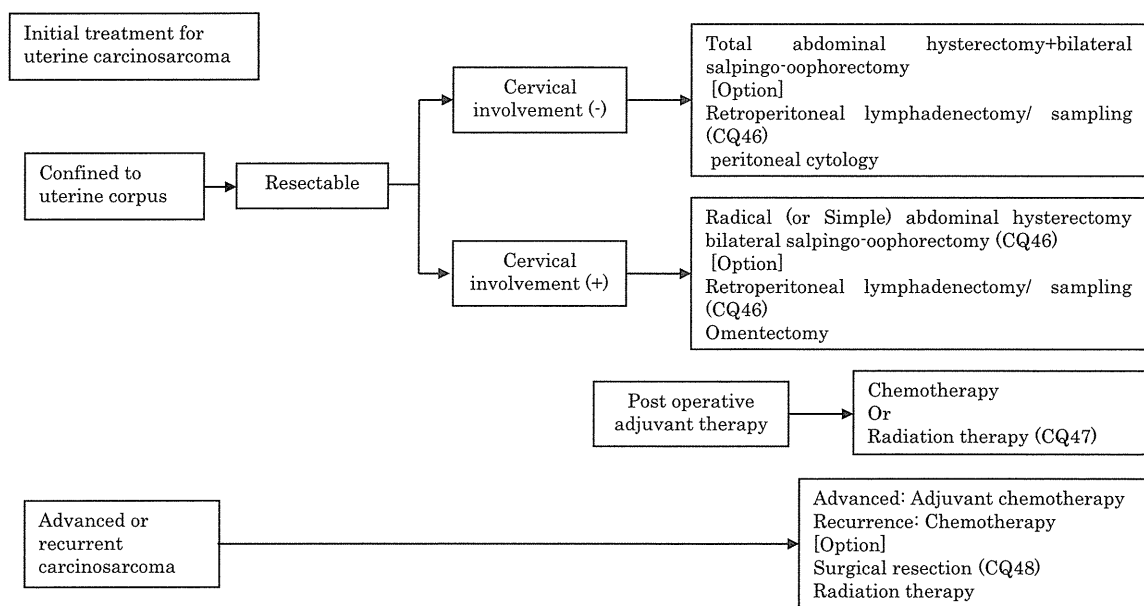
CQ09 Is preoperative diagnostic imaging necessary for surgical planning?

Recommendations:

1. It is advisable to evaluate for myometrial invasion and cervical invasion by preoperative MRI (Grade C1).



**Fig. 6** Initial treatment and postoperative adjuvant therapy for serous/clear-cell adenocarcinoma and recurrent tumors



**Fig. 7** Treatment for carcinosarcoma. Radiotherapy or chemotherapy is performed for inoperable patients with advanced disease

2. It is advisable to evaluate for lymph node metastases or distant metastases by preoperative imaging (Grade C1).

**CQ10** Is intraoperative frozen-section diagnosis useful for the determination of histological type, degree of differentiation, and degree of myometrial invasion?

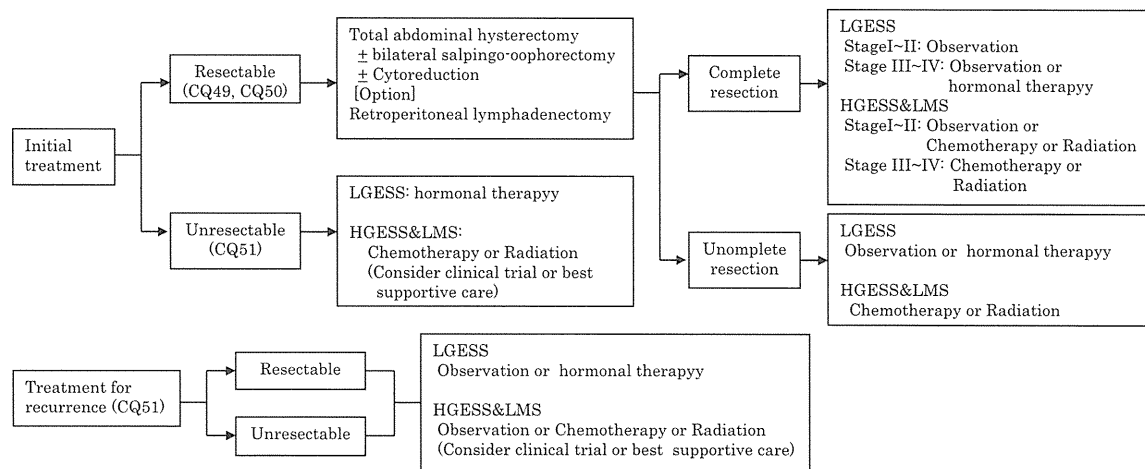
**Recommendations:** Intraoperative frozen-section diagnosis is useful for predicting high-risk disease for which pelvic and para-aortic lymphadenectomy or omentectomy would be appropriate (Grade C1).

**CQ11** Should intraoperative frozen-section diagnosis be performed to detect lymph node metastases?

**Recommendations:** There is insufficient evidence to recommend modification of the surgical technique on the basis of the status of lymph node metastases assessed with intraoperative frozen-section. It is not recommended in daily practice (Grade C2).

**CQ12** Can lymphadenectomy be omitted if a sentinel node biopsy is performed?

**Recommendations:** There is insufficient evidence to omit retroperitoneal lymphadenectomy on the basis of sentinel lymph node status. It is not recommended in daily practice (Grade C2).



**Fig. 8** Treatment for uterine sarcoma (leiomyosarcoma, endometrial stromal sarcoma). *LGESS* Low-grade endometrial stromal sarcoma, *HGESS* high-grade endometrial stromal sarcoma, *LMS* uterine leiomyosarcoma

**CQ13** Should peritoneal cytology be used to determine the surgical approach?

**Recommendations:** Positive peritoneal cytology is not an independent factor for poor prognosis, if it is an isolated finding during complete surgical staging and if there is no other evidence of extrauterine spread. Peritoneal cytology is, however, a required component of complete surgical staging in accordance with the recent General Rules for Clinical and Pathological Management of Uterine Corpus Cancer (2nd edition) in Japan (Grade A).

**CQ14** Is rapid intraoperative peritoneal cytology necessary for determination of the surgical technique?

**Recommendations:** There is insufficient evidence to support basing the surgical technique on the results of rapid intraoperative peritoneal cytology. It is not recommended in daily practice (Grade C2).

**CQ15** Will endoscopic surgery become the standard surgical technique?

**Recommendations:** At present, endoscopic surgery has not been established as the standard surgical technique, and is not recommended in daily practice (Grade C2).

**CQ16** Is radiotherapy recommended for patients who are poor surgical candidates?

**Recommendations:** Radiotherapy is recommended for these patients (Grade B).

### Chapter 3: Postoperative adjuvant therapy

#### I. Radiotherapy

**CQ17** What are the indications for postoperative whole-pelvis external-beam irradiation?

**Recommendations:**

1. Postoperative whole-pelvis external-beam irradiation might be useful for patients with multiple risk factors for recurrence (Grade C1).
2. Postoperative whole-pelvis external-beam irradiation is not recommended for patients without risk factors for recurrence (Grade D).

**CQ18** Is postoperative vaginal brachytherapy useful?

**Recommendations:** Postoperative vaginal brachytherapy might be performed to reduce the vaginal recurrence rate, although it is unclear whether it prolongs overall survival (Grade C1).

**CQ19** Is postoperative irradiation of the para-aortic lymph node region and whole abdominal irradiation useful?

**Recommendations:**

1. Postoperative irradiation of the para-aortic lymph node region may be considered, although there is insufficient clinical evidence to demonstrate its benefits (Grade C1).
2. Postoperative whole abdominal irradiation is not clearly beneficial, and is not recommended in daily practice (Grade C2).

**CQ20** Are there contraindications for postoperative radiotherapy?

**Recommendations:**

1. Postoperative radiotherapy is contraindicated in patients with previous radiotherapy to the pelvis (Grade A).
2. Postoperative radiotherapy may be considered for patients with concurrent rheumatic diseases or concurrent inflammatory bowel diseases if the patients are

deemed to be at high risk of recurrence. These patients must be closely monitored for adverse radiation effects (Grade B).

## II. Chemotherapy and hormone therapy

**CQ21** Has the efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy been established?

Recommendations:

1. Postoperative adjuvant chemotherapy is recommended for high-risk patients with residual tumor smaller than 2 cm (Grade B).
2. Postoperative adjuvant chemotherapy may improve the prognosis for intermediate-risk patients (Grade C1).
3. Postoperative adjuvant chemotherapy is not recommended for low-risk patients (Grade D).

**CQ22** Which drugs are recommended for postoperative adjuvant chemotherapy?

Recommendations:

1. Regimens including anthracyclines and platinum-based drugs are recommended (Grade B).
2. Taxanes may also be used in combination with the above, although there is insufficient evidence to recommend this (Grade C1).

**CQ23** Is hormone therapy recommended as a postoperative adjuvant therapy?

Recommendations: Postoperative high-dose progesterone therapy is not recommended for patients with a low risk of recurrence (Grade D).

## Chapter 4: Post-treatment follow-up

**CQ24** What intervals are recommended for post-treatment follow-up?

Recommendations: Standard intervals between routine follow-up appointments are as shown below (Grade C1):

1. Every 1–3 months for the first 1–3 years after treatment;
2. Every 6 months for the fourth and fifth years after treatment;
3. Annually from the sixth year after treatment.

**CQ25** Should serum tumor markers be measured in post-treatment follow-up?

Recommendations: CA-125 or CA19-9 may be measured in post-treatment follow-up, although the merits of measuring tumor markers have not been established (Grade C1).

**CQ26** Are a pelvic examination and vaginal vault smears useful in post-treatment follow-up?

Recommendations:

1. Because pelvic recurrences account for 30–65% of recurrences, pelvic examination is useful (Grade B).
2. Vaginal vault smears may be useful for detecting vaginal stump recurrences (Grade C1).

**CQ27** How often should chest X-rays and other diagnostic imaging methods be performed in post-treatment follow-up?

Recommendations:

1. It is advisable to perform a chest X-ray annually or biannually for early detection of recurrence (Grade C1).
2. Diagnostic imaging methods other than chest X-ray are useful as a method to confirm recurrence which is clinically suspected (Grade B).

## Chapter 5: Treatment of advanced and recurrent cancer

**CQ28** What is the indication for surgery for clinical stages III and IVa?

Recommendations: It is advisable to choose surgery whenever a hysterectomy and cytoreduction are possible (Grade C1).

**CQ29** What are the therapeutic benefits of cytoreductive surgery for patients with macroscopic extrapelvic and intra-abdominal spread?

Recommendations: The prognosis may be improved by cytoreductive surgery (Grade C1).

**CQ30** Are neoadjuvant chemotherapy and preoperative radiotherapy useful for advanced cancer?

Recommendations:

1. The benefits of preoperative chemotherapy are not evident; it is, therefore, not recommended for routine practice (Grade C2).
2. Preoperative radiotherapy may be used for patients with cervical invasion and enlargement; however, it is not commonly practiced in Japan (Grade C2).

**CQ31** What are the indications for surgery for recurrent cancer?

Recommendations:

1. Surgical resection is considered for all operable patients without obvious distant metastasis (Grade C1).
2. Partial resection of the lung is considered for patients with lung metastases smaller than 4 cm (Grade C1).



**CQ32** Is chemotherapy useful for advanced and recurrent cancer?

**Recommendations:** Chemotherapy is useful for patients with incompletely resected advanced cancer (stages III and IVa), distant metastasis (stage IVb), or recurrent cancer (Grade B).

**CQ33** Which regimens are recommended for chemotherapy in advanced and recurrent cancer?

**Recommendations:** Platinum-based drugs in combination with anthracyclines or taxanes are recommended (Grade B).

**CQ34** Is radiotherapy useful for recurrent and inoperable advanced cancer?

**Recommendations:**

1. Radiotherapy is useful for patients with recurrence at the vaginal cuff (Grade B).
2. Radiotherapy is a palliative option for advanced and recurrent cancer (Grade C1).

**CQ35** Is progesterone therapy useful for advanced and recurrent cancer?

**Recommendations:** Progesterone therapy is useful for patients with well-differentiated endometrioid adenocarcinoma and advanced or recurrent cancer with positive progesterone receptors (Grade B).

#### Chapter 6: Fertility-preserving treatment

**CQ36** Is progesterone therapy useful for patients with well-differentiated endometrioid adenocarcinoma who desire fertility preservation?

**Recommendations:** Progesterone therapy might be useful as a fertility-preserving treatment for patients with well-differentiated endometrioid adenocarcinoma suspected to be confined to the endometrium (Grade C1).

**CQ37** What treatments are recommended for recurrent cases of well-differentiated endometrioid adenocarcinoma after fertility preservation therapy?

**Recommendations:**

1. The effectiveness of retreatment with progesterone has not been established in patients with recurrent disease. Retreatment with progesterone is not recommended for routine practice (Grade C2).
2. Total hysterectomy is recommended for patients with recurrent disease, an incomplete response, or progressive disease (Grade B).

**CQ38** What are the adverse effects of progesterone therapy and their associated risk factors?

**Recommendations:** Thrombosis is a serious adverse reaction associated with progesterone therapy. Use of progesterone should be avoided in patients with a high risk of thrombosis (Grade D).

**CQ39** Is ovulation induction permissible in patients who have preserved fertility?

**Recommendations:** Induction of ovulation is not contraindicated, because there is no evidence that it negatively affects prognosis (Grade C1).

**CQ40** What are suitable follow-up periods and examinations?

**Recommendations:** It is advisable to perform a complete endometrial curettage and transvaginal ultrasonography every 3 months after completion of medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy (Grade C1).

#### Chapter 7: Atypical endometrial hyperplasia

**CQ41** What are the benefits of progesterone therapy if fertility-preserving treatment is used for atypical endometrial hyperplasia?

**Recommendations:** Progesterone therapy is useful in patients who desire fertility preservation. In this setting, it is advisable to perform a complete endometrial curettage and transvaginal ultrasonography at intervals of 3–6 months (Grade C1).

**CQ42** Is endometrial biopsy alone sufficient for diagnosing atypical endometrial hyperplasia?

**Recommendations:** Even if endometrial atypical hyperplasia is diagnosed by endometrial biopsy, a complete endometrial curettage is recommended because of the high rate of concomitant cancer (Grade A).

#### Chapter 8: Non endometrioid types

**CQ43** What surgical technique is recommended for serous adenocarcinoma and clear-cell adenocarcinoma?

**Recommendations:**

1. Total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy is employed to determine the accurate surgical stage (Grade B).
2. It is advisable to perform pelvic and para aortic lymphadenectomy/lymph nodes biopsy (Grade C1).
3. Omentectomy is useful to assess spread (Grade C1).

**CQ44** What postoperative adjuvant therapy is recommended for surgical stage I and II serous and clear-cell adenocarcinoma?

**Recommendations:** It is advisable to perform chemotherapy or radiotherapy for surgical stage Ib and II serous adenocarcinoma (Grade C1). There is insufficient evidence to support the routine use of adjuvant therapy for clear-cell adenocarcinoma.

**CQ45** What treatments are recommended in advanced or recurrent cases of serous adenocarcinoma or clear-cell adenocarcinoma?

**Recommendations:**

1. For advanced cases, it is advisable to attempt to achieve optimum cytoreduction in addition to total hysterectomy (Grade C1).
2. The effectiveness of chemotherapy for advanced or recurrent serous adenocarcinoma is equivalent to, if not superior to, that of radiotherapy (Grade C1).

## Chapter 9: Carcinosarcoma and sarcoma

**CQ46** What surgical techniques are recommended for uterine carcinosarcoma?

**Recommendations:**

1. Total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy is the standard method (Grade B).
2. Radical hysterectomy or modified radical hysterectomy is considered for patients with cervical stromal invasion (Grade C1).
3. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy/lymph node biopsy is required for accurate surgical staging, although no therapeutic benefits have been established (Grade C1).

**CQ47** What postoperative adjuvant therapy is recommended for uterine carcinosarcoma?

**Recommendations:**

1. If postoperative chemotherapy is selected, regimens which include ifosfamide, platinum-based drugs, and paclitaxel are preferable (Grade C1).
2. Radiotherapy (whole-pelvis external-beam irradiation) may also be considered (Grade C1).

**CQ48** What treatments are recommended in advanced and recurrent uterine carcinosarcoma?

**Recommendations:**

1. Regimens including ifosfamide, platinum-based drugs, and paclitaxel are advisable for chemotherapy in advanced or recurrent cases (Grade C1).
2. Surgical resection may be performed to treat intraperitoneal dissemination and recurrence, or distance metastasis (Grade C1).

**CQ49** What surgical techniques and postoperative adjuvant therapy are recommended for uterine leiomyosarcoma?

**Recommendations:**

1. Complete extraction including a total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy is recommended (Grade B).
2. Chemotherapy is considered if postoperative adjuvant therapy is needed (Grade C1).
3. Postoperative radiation is less efficacious, and therefore is not recommended in routine practice (Grade C2).

**CQ50** What surgical techniques and postoperative adjuvant therapy are recommended for endometrial stromal sarcoma (ESS)?

**Recommendations:**

1. Complete extraction including a total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy is recommended (Grade B).
2. For high grade ESS, pelvic and para-aortic lymphadenectomy/lymph node biopsy or cytoreductive surgery should be considered (Grade C1).
3. For early stage low grade ESS, follow-up without postoperative adjuvant therapy is recommended (Grade B).
4. For high grade ESS, adjuvant chemotherapy is advisable (Grade C1).

**CQ51** What treatments are recommended for unresectable or recurrent ESS/leiomyosarcoma?

**Recommendations:**

1. Recurrences should be treated surgically if the tumor is resectable (Grade C1).
2. Chemotherapy may be considered (Grade C1).
3. Hormonal therapy may be considered for low-grade ESS (Grade C1).
4. Radiation therapy for the purpose of palliative care may be considered (Grade C1).

**Acknowledgments** We thank the Japan Society of Obstetrics and Gynecology, Japan Association of Obstetricians and Gynecologists, Japanese Gynecologic Oncology Group, and Japan Society of Clinical Oncology for their comments and contributions throughout the project. We also thank Dr Ryoichi Nagatomi (Department of Medicine and Science in Sports and Exercise, Tohoku University) for his pointed advice in the translation.

**Conflict of interest** M. Mikami received a research funding from Mitsubishi Chemical Group Science and Technology Research Center, Inc., and N. Katsumata has received honoraria from Sanofi-aventis, Kyowa Hakko Kirin, Chugai Pharmaceutical, Yakult Honsha,

Nippon Kayaku, and Ono Pharmaceutical. The other authors have no conflict of interest.

## References

1. Matsuda T, Marugame T, Kamo K et al (2009) Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2003: based on data from 13 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 39:850–858
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical practice guidelines in oncology. <http://www.nccn.org/>
3. Watanabe Y, Aoki D, Kitagawa R et al (2007) Status of surgical treatment procedures for endometrial cancer in Japan: results of a Japanese Gynecologic Oncology Group Survey *Gynecologic. Oncology* 105:325–328
4. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM et al (2009) Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 373:1764
5. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M et al (2010) Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 375:1165–1172
6. Lurain JR (2002) Uterine cancer. In: Berek JS (ed) *Novak's gynecology*, 13th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 1143–1147

厚生労働科学研究費補助金  
(分担研究報告書)

がん診療ガイドラインの作成（新規・更新）と公開の維持および  
その在り方に関する研究

(研究分担者 平尾佳彦・奈良県立医科大学・教授)

研究要旨

本邦において増加の一途をたどっている前立腺がんの診療標準化を目的に、前立腺がん診療ガイドライン2006年版を日本癌治療学会ホームページで公開し、前立腺癌診療ガイドライン2006年度のアンケート評価を実施した。前立腺がんの診療に関わる医療者を対象に改訂作業を行い、2012年4月に改訂版を刊行する。また前立腺がん患者と家族を対象に前立腺がんの診療に対するガイドライン解説書を作成し、2012年4月に刊行する。