

## (7) クリニカルカンファレンス(5)；婦人科難治性癌の治療戦略

## 1) 子宮頸部腺癌

座長：琉球大学教授  
金澤 浩二近畿大学教授  
山本嘉一郎佐賀大学教授  
岩坂 剛

## はじめに

子宮頸部腺癌は同一臨床進行期の扁平上皮癌に比較して予後が不良であり、罹患数も増加している。上皮内腺癌および前癌病変のスクリーニング、進行症例に対する治療戦略の検討が必要である。

## 症例数の推移

1994および2003年度の日本産科婦人科学会(以下、日産婦)・婦人科腫瘍委員会患者年報を比較してみると、子宮頸癌に占める扁平上皮癌の割合が低下(82.7%→77.5%)する一方、腺癌の割合は上昇(11.6%→15.8%)し、罹患数も増加(500→712)しつつある。近畿大学の集計でも約1.5倍(35症例：1975～1984, 54症例：1985～1994)に増加し

(表1) 症例数の推移(近畿大学, 1975～96)

年度	症例数
'75～'79	13
'80～'84	22 (35)
'85～'89	28
'90～'94	26 (54)
'95～'96.7	10

(表2) Age-Adjusted Incidence Rates by Histology and Time Periods(SEER, 1973-1997)(Gynecol Oncol 78 : 97-105, 2000)

Time period	Adenocarcinoma		Squamous cell carcinoma		Total	
	No.	Rate	No.	Rate	No.	Rate
1973-1977	694	1.34	4,909	9.45	6,441	12.35
1993-1996	1,061	1.73	3,326	5.49	4,740	7.79

## Uterine Cervical Adenocarcinoma

Kaichiro YAMAMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology, Sakai Hospital, Kinki University School of Medicine, Osaka

Key words : Adenocarcinoma · Cervix · Prognosis · Chemotherapy · Radiotherapy

ており(表1), これは米国でも同様である(表2).

**予 後**

日産婦婦人科腫瘍委第38回治療年報によると, 腺癌および扁平上皮癌の5年生存率(%)は, それぞれIb期で80.5, 79.7, II期で48.6, 63.1, III期で18.5, 37.4, IV期で8.3, 11.3となっており, II期以上では扁平上皮癌に比較して腺癌の予後は不良である.

**上皮内腺癌に対するスクリーニング**

上皮内腺癌および浸潤腺癌の診断時平均年齢は, それぞれ38.8歳および51.7歳で13年の差違があり, 上皮内腺癌をスクリーニングするには十分な期間であるが扁平上皮癌に比較して成果は上がっていない. 細胞診における上皮内腺癌および前癌病変の検出率を上げるために liquid-based cytology(ThinPrep), p16-INK4a 導入などが注目されている.

**放射線に対する感受性**

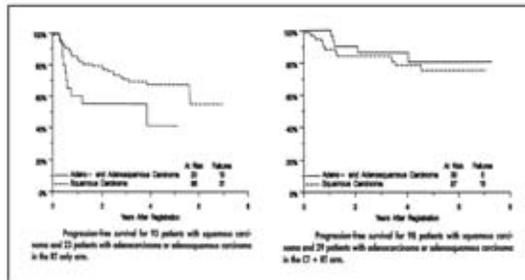
放射線に対する腺癌の感受性は扁平上皮癌に比較して低下している(表3)が, 抗癌剤併用により効果の増強が期待できる(図1).

**治療と問題点**

AIS(上皮内腺癌)およびIa1期では, 妊孕能温存希望女性に対して conization(円錐切除術)適

(表3) Ib-IIa 期頸癌における放射線の効果 (Lancet 350 : 535-540, 1997)

	5-year			
	OAS (%)		DFS (%)	
	sq	ad	sq	ad
Surgery	84	70	76	66
Radiotherapy	88	59	78	47
p	ns	0.05	ns	0.02



(図1) Postoperative RT vs CT+RT for stage Ia2, Ib, IIa (JCO 18 : 1606-1613, 2000)

- Simple hysterectomy or conization 施行
- 特に妊孕能温存希望女性に対して conization (cold knife, Loop Electrical Excisional Procedure-LEEP, Laser) 適用可 (Gynecol Oncol 79:6-10,207-210,2000; Obstet Gynecol 98:726-731,2001)
- 15% risk of residual disease in negative margins (BJOG 108:1184-1189,2001)
- IC: regarding risks of residual/recurrent disease
- Endocervical curettage at conizationは残存病変推定に有用 (Gynecol Oncol 87:129-132,2002)

(図2) AIS の治療

- Conization or Simple hysterectomy(modified RH) 施行
- 特に妊孕能温存希望女性に対して conization (cold knife, Loop Electrical Excisional Procedure-LEEP, Laser) 適用可 (Gynecol Oncol 78:217-220,2000; Obstet Gynecol 98:726-731,2001)
- IC: regarding risks of residual/recurrent disease
- 骨盤リンパ節転移は稀, リンパ節郭清は通常不要 (Gynecol Oncol 77:467-470,2000)

(図3) Ia1 期の治療

用が可能であるが、残存病変・再発に関するインフォームドコンセントが必要である(図2, 3)。本邦における子宮頸癌臨床進行期分類では、腺癌についてはIa1, Ia2期の細分類は行わないとあるが、Ia2期では骨盤リンパ節郭清が必要であるとの報告がある(図4)。Ib1期とIb2~IIa期では、術後再発に関するhigh-risk因子の出現頻度に有意差があり、予後、術後放射線照射症例の頻度、重篤な合併症の頻度も相違を認めるため、Ib1期ではRH(広汎子宮全摘術)、Ib2~IIa期ではRT(放射線療法)あるいはCCRT(化学療法併用放射線療法)を施行するという米国の報告がある(図5)。Ib~IIb期に対して本邦では殆どの施設で広汎子宮全摘術が施行されているが、Ib2~IIb期の治療においてはNAC(術前化学療法)+RH, CCRTなどの比較検討が必要と考える(図6, 7)。

**子宮頸部腺癌に対する抗癌剤**

本邦ではcisplatinはじめ13剤の子宮頸癌適応抗癌剤があるが、phase II試験はほとんどが扁平上皮癌を対象にしており腺癌に対する成績は非常に乏しい(表4)。一方米国GOGでは、non squamousの子宮頸癌を対象にphase II試験を施行しておりcisplatin(25%), paclitaxel(31%)が高い奏効率を示している(表5)。化学療法レジメンではMEP(50%), CPT-11+5-FU(27%, 初回治療例), DJ(86%)などが高い奏効率を示しており、CCRTではweekly TJのMTD(T: 50mg/m<sup>2</sup>, J: AUC=2.5)が報告されている。

- Simple hysterectomy or modified RH施行
- At higher risk of positive lymph node status or recurrence , pelvic lymphadenectomy is necessary (Obstet Gynecol 97:701-706,2001)

(図4) Ia2期の治療

High-risk surgical-pathologic factor	Stage Ib <sub>1</sub> (%) (n = 114)	Stage Ib <sub>2</sub> -IIa (%) (n = 19)	P
Lymph node metastases	8 (7)	7 (37)	<.001
Lymph-vascular space invasion	21 (18)	13 (68)	<.001
Adenosquamous cell type	28 (25)	10 (53)	.025
Grade 3 histology	19 (17)	5 (26)	.337
Depth of invasion >10 mm	15 (11)	11 (58)	<.001
One-third cervical-wall invasion	21 (18)	16 (84)	<.001
Parametrial extension	4 (4)	8 (42)	<.001
Tumor width >15 mm	32 (28)	16 (84)	<.001
Positive surgical margin	4 (4)	9 (47)	<.001

	Ib1	Ib2-IIa	
5-yDFS	80%	55%	Ib1 st → RH
Postoperative RT	<20%	95%	Ib2-IIa st → primary RT
Major complications	rare	16%	CCRT

(図5) Ib, IIa期の治療 (Obstet Gynecol 94 : 386-390, 1999)

- IIb(-IIa)期に対して本邦ではRHが第1選択(NAC+RH)
- 米国ではplatinum-based chemoradiationが standard of care (NEJM 340:1137-1143,1144-1153,1154-1161,1999;JCO 17,1339-1348,1999)
- IIb期に対しては、NAC+RH,chemoradiationの比較検討が必要

(図6) IIb-IVa期の治療

- Pelvic exenteration  
Central recurrence after radiationの症例ではSCCと同様の予後 (Gynecol Oncol 58:74-78,1995)
- Chemotherapy,CCRT
- 有効なChemotherapy regimenの開発が重要

(図7) IVb期, 再発症例の治療

(表4) 本邦における子宮頸癌適応抗癌剤

drug	adeno.%	squamous%	tot.%
CDDP	0 (0/5)	39.4 (13/33)	35.9 (14/39)
CDGP	0 (0/3)	38.2 (13/34)	34.2 (13/38)
CBDCA	25 (1/4)	18.5 (5/27)	19.4 (6/31)
THP-ADR	0 (0/1)	37.5 (3/8)	33.3 (3/9)
ETOP	0 (0/6)	31.7 (19/60)	27.1 (19/70)
CPT-11	9.1 (1/11)	29.3 (12/41)	23.6 (13/55)
5-FU			31.8 (14/44)
UFT	0 (0/2)	17.4 (4/23)	16 (4/25)
5'-DFUR	25 (1/4)	20.7 (6/29)	20.6 (7/34)

(表5) GOG STUDY

drug	Ad (non squamous) %	N
tamoxifen		15
razoxane	4	20
teniposide	4.3	23
etoposide	5.3	19
velban (vinblastine)	6.7	15
aminothiadiazole	7.7	26
mitoxantrone	8	25
aziridinybenzoquinone	8	25
piperazinedione	14.2	14
ifosfamide	15	40
cisplatin	25	12
paclitaxel	31	42

## おわりに

子宮頸部腺癌に対する治療戦略として以下のように考える。

1. 細胞診による adenocarcinoma and it's precursor の検出率をあげて second prevention of adenocarcinoma を目指す。これには liquid-based cytology (Thin-Prep), p16-INK4a 導入が注目されている。
2. 放射線感受性の低下—CCRT で治療効果の上昇が期待できる。
3. 抗癌剤としては cisplatin, carboplatin etc., paclitaxel, docetaxel, CPT-11, 5-FU etc. が有望。
4. 症例数が少ない—新しい治療開発には prospective multicenter trial が必要。