

卒後研修プログラム

1. 子宮体癌の標準的治療

自治医科大学
産婦人科学講座教授
鈴木 光明

座長：産業医科大学病院長
柏村 正道

はじめに

近年わが国の子宮体癌の罹患数は増加の一途を辿っている。このような背景から日本婦人科腫瘍学会は、「卵巣がん治療ガイドライン」に引き続き子宮体癌のガイドラインの作成に着手し、2006年10月に第一版が発刊されるに至った¹⁾。本ガイドラインは卵巣がんにおける総説形式とはらず、「何を知りたいか?」という疑問点の抽出から始まり、question and answer形式を採用している。本稿では、このガイドラインに基づいて、子宮体癌の標準的治療について考察したい。

初回治療、とくに手術療法

1) 子宮摘出術式

子宮体癌は頸癌に比べ放射線感受性が低いこと、卵巣癌に比べ抗癌剤の標準的治療の確立が遅延していることなどから、外科手術が治療法の第一選択になっている。まず子宮摘出術式から述べる。

I期癌の子宮摘出法に関しては、単純子宮全摘が基本である。欧米では従来から単純子宮全摘が広く施行されてきており、これに両側付属器切除を加えることにより5年生存率は90%を超える。拡大手術がI期癌の予後を改善したとする確かなエビデンスはなく、ガイドラインでは“I期に対しては腹式単純子宮全摘出術が推奨される(グレードC)”となった。腔断端再発防止の目的で筋膜外摘出術(extrafascial hysterectomy)により腔壁を少し切除する工夫を心掛けること、またハイリスク症例に対しては後腹膜リンパ節郭清の併用、あるいは術後の補助療法の追加などが考慮されるが、子宮摘出法に関しては単純子宮全摘でよいと考えられる。

II期癌に関しては異論のあるところである。わが国では広汎子宮全摘を選択している施設が多いようだが、欧米では単純子宮全摘が基本とされることが多い。しかしながら、欧米では多くの場合放射線療法が併用されており、両者の単純比較は困難である。広汎子宮全摘が予後を改善するという報告がある一方、否定的なものもみられ、controversialで

Standard Therapy for Endometrial Cancer

Mitsuaki SUZUKI

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Jichi Medical University, Tochigi***Key words** : Endometrial cancer · Standard therapy · Surgery · Chemotherapy · Evidence based medicine

(表1) 子宮体癌の傍大動脈リンパ節(PA)転移

報告者(年)	症例数(進行期)	PA陽性例 (%) : α	PA単独陽性例 (%) : β	$\beta/\alpha \times 100$ (%)
Boronow RC, et al. (1984)	157 (I期)	17 (10.8)	3 (1.9)	17.6%
Creasman WT, et al. (1987)	621 (I期)	34 (5.5)	12 (1.9)	35.3%
Ayhan A, et al. (1994)	183 (I期)	17 (9.3)	5 (2.7)	29.4%
Matsumoto K, et al. (2002)	106 (I期)	20 (18.9)	2 (1.9)	10.0%
Lo KWK, et al. (2003)	95 (I~IIc期)	12 (12.6)	4 (4.2)	33.3%
計	1,162	100 (8.6)	26 (2.2)	26.0%

ある。ガイドライン委員会(以下委員会)でも多くの議論がなされた。その結果、“明らかな頸部間質浸潤を有する症例には、広汎子宮全摘手術が望ましい(グレードE)”という表現に落ちついた。推奨レベルもEランクと低いレベルである。こと手術手技に関してはランダム化比較試験は困難であり、エビデンスレベルの高い報告は今後も期待薄と考えられる。

2) リンパ節郭清

リンパ節の郭清については、骨盤節および、それに加えて傍大動脈節の郭清が問題となる。委員会の推奨としては、両者とも“①正確な進行期決定を可能にする(グレードA)、②治療的意義は確立されていない(グレードC)”と表現された。この問題も、ランダム化比較試験によるエビデンスが得られておらず、治療的意義は不明とせざるを得ない。傍大動脈節の転移頻度については、全国子宮体癌調査成績を含めた蔵本ら²⁾のまとめによると、その頻度は11.2%であり、骨盤リンパ節転移(12.5%)とほぼ同等の頻度である。この数字からは正確な進行期の決定に傍大動脈節の郭清は不可欠ということになるが、傍大動脈節への単独転移は比較的 low rate であり、2.2%にすぎない(表1)³⁾⁴⁾。したがって、少なくとも低リスク群においては、骨盤リンパ節転移がない症例では、傍大動脈節の郭清は省略できるだろう。具体的にはG1あるいはG2の類内膜腺癌で、筋層浸潤1/2以下の症例では傍大動脈節の郭清は省略できるものと考えられる。

3) 大網切除

体癌の基本術式に大網切除は入っておらず、ガイドラインでは“肉眼的に骨盤内または腹腔内に播種が認められる場合や、組織型が漿液性腺癌または明細胞腺癌である場合は、大網切除を行い、播種の有無を病理学的に検索することは診断的に望ましい(グレードC)”というマイルドな表現とされた。臨床進行期I期の類内膜腺癌を対象としたわれわれの前方視的検討では、大網転移頻度は3.0%であり、他のstage決定因子に比べて低率であり、staging laparotomyとしてルーチンに施行することは支持されない、という結果であった(表2)⁵⁾。しかしながら大網転移症例(4例)は、全例早期に死亡(5~15ヵ月)しており、重要な予後不良因子と考えられた⁵⁾。したがって、少なくとも術中に大網の詳細な視触診は必要であり、癒着や肥厚などの所見があるときには切除して組織学的検索がなされるべきと考えられる。

(表2) 臨床進行期I期の子宮体癌(類内膜腺癌)症例の子宮外転移・播種

転移・播種部位	陽性例/検討例	陽性率 (%)
大網	4/134	3.0
付属器	10/134	7.5
腹腔細胞診	13/133	9.8
後腹膜リンパ節	13/128	10.2

(表 3) 子宮体癌(類内膜腺癌, Ia～IIb期)におけるリスク因子(n = 307)

	5年生存率 (%)	単変量解析 p値	多変量解析*	
			ハザード比 (95% CI)	p値
腹腔細胞診				
陰性	97			
陽性	87	0.011	4.66 (1.13 ~ 12.47)	0.031
年齢				
< 60歳	98			
≥ 60歳	91	0.007	3.20 (0.90 ~ 10.80)	0.073
組織分化度				
G1	98			
G2/3	90	0.005	4.63 (1.12 ~ 12.10)	0.031
筋層浸潤				
< 1/2	97			
≥ 1/2	93	0.025	0.61 (0.48 ~ 5.44)	0.436
頸部浸潤				
無	98			
有	91	0.097	—	—
脈管侵襲				
無	93			
有	90	< 0.001	2.42 (0.76 ~ 10.97)	0.120

* Cox-proportional hazards model

4) 腹腔細胞診

癌が子宮に局限していても腹腔細胞診が陽性的場合はⅢ A 期にアップステージされる。腹腔細胞診陽性は予後不良因子であろうか？この点に関しては、これまでに多くの報告がなされており、単変量解析では予後不良因子とするものが多くみられるものの、多変量解析では否定的な報告が多い。そこで委員会は“正確な進行期決定のための手術がなされ腹腔細胞診陽性以外に予後不良因子や子宮外進展所見がない場合は、腹腔細胞診陽性は独立した予後不良因子とはならない(グレード B)”という結論に至った。しかし引用された文献を詳細に検討すると、①対象の症例背景(進行期, 組織型, 分化度等)がまちまちで、② staging laparotomy(リンパ節郭清)の施行率に差があり、③治療法, とくに後療法がまちまちであり、④対象数が少なく(大部分が300例以下)解析パワー不足, などの欠点が目立つ。われわれは2施設共同で、系統的後腹膜リンパ節郭清をはじめとして正確な staging laparotomy がなされた Ia 期～ II b 期の307例の類内膜腺癌を対象に、腹腔細胞診の陽性率と、その予後に及ぼす影響を検討した。その結果、腹腔細胞診陽性率は10.4%(32/307)であり、また腹腔細胞診陽性は多変量解析においても独立予後因子と評価された(表 3)⁶⁾。したがって腹腔細胞診に関しては、今後もデータを蓄積して結論を導く必要があると考えられる。

術後療法

1) 術後の放射線療法(全骨盤照射)

早期子宮体癌に対する術後補助療法は、完全手術例の根治成績を向上させる目的で施行されるわけで、ほとんどが評価可能病変を有しておらず、その有効性を証明するのは困難なことが多い。最近 I 期癌を主体とした早期癌を対象に、放射線療法の意義を検証するた

(表4) 早期子宮体癌の術後補助療法(放射線療法)のランダム化比較試験

試験名 (reference)	対象症例	手術	術後補助療法	局所再発率	生存率
PORTEC (Lancet 355 : 1404, 2000)	n = 714 I B G2/G3 I C G1/G2	TAH + BSO ± リンパ節郭清	なし vs 骨盤照射 (46 Gy)	14% (p < 0.001) vs 5年間 4%	85% (n.s.) vs 5生率 81%
GOG 99 (Gynecol Oncol 92:744, 2004)	n = 392 I B, I C II (occult)	TAH + BSO + リンパ節郭清	なし vs 骨盤照射 (50.4 Gy)	12% (p < 0.01) vs 2年間 3%	86% (n.s.) vs 4生率 92%

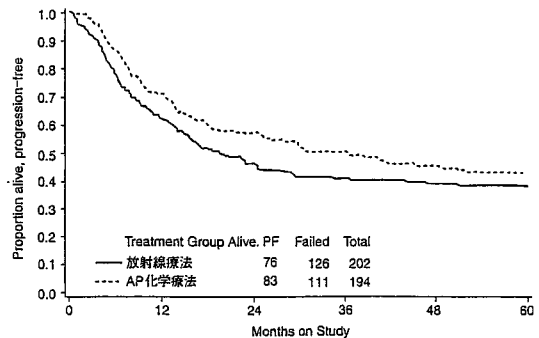
めの2つのランダム化比較試験(RCT)の結果が発表された。表4にPORTEC study group⁷⁾とGOG 99⁸⁾の2つのRCTの概要と結果を示す。両試験結果は極めて類似しており、放射線照射により局所再発率は有意に抑えられたものの、生存率には差がみられていない。すなわち早期癌に対する術後の放射線療法は局所再発の制御には有効だが、生存への貢献は乏しいことを示唆している。したがってガイドラインでは“骨盤内再発を減らすのが、全生存期間の延長に寄与するかどうかは明らかではない(グレードC)”という推奨となった。私見では推奨グレードはBにランクアップしてもよいのではないかと考えている。

2) 術後の補助化学療法

術後補助化学療法の有効性に関して、ガイドラインでは、“①低リスク症例に対する術後補助化学療法は奨められない(グレードC)、②中リスク症例に対する術後補助化学療法は、放射線療法と同等あるいはそれ以上に有効である可能性がある(グレードC)、③高リスク症例、術後残存腫瘍2cm以下の症例に対して、術後化学療法を行うことが奨められる(グレードB)”。とリスク別に分けて推奨基準を設定した。

中リスク症例に対するランダム化比較試験としては、わが国で実施されたJGOG 2033試験⁹⁾がある。術後の全骨盤外部照射とCAP療法の比較試験であるが、前者の5年生存率は85.9%、後者のそれは87.1%で、両者に差はみられていない。すなわち中リスク症例における化学療法の有用性が示された。

高リスク症例に対するランダム化比較試験では、最近発表されたGOG 122試験¹⁰⁾のインパクトが強い。Ⅲ、Ⅳ期癌で残存病変が2cm以下の症例を対象とした、AP化学療法と全腹部照射との比較試験であり、結果は主評価項目の無再発生存期間(PFS)および副評価項目の全生存期間(OS)ともに化学療法群が有意に良好であった(図1)。化学療法群で骨髄毒性、心毒性などの有害事象が強く出現したことなど課題は残されたものの、進行子宮体癌の術後療法としての化学療法の優位性を示したのものとして注目に値する。



(図1) 子宮体癌(Ⅲ、Ⅳ期)術後補助療法のGOG (122)ランダム化比較試験—無再発生存期間(PFS)—

進行、再発癌の治療

進行・再発癌に対して化学療法は有用か？ という設問に対して、ガイドラインは“不完全摘出の進行癌(Ⅲ, IVa期)または遠隔転移例(IVb期), 再発癌に対して化学療法は有用である(グレードB)”と、化学療法を強く推奨している。では、これらに対してどのような薬剤が推奨されるか？という問いに対しては、“プラチナ製剤を中心としてアンストラサイクリン系またはタキサン系薬剤との併用が推奨される(グレードB)”としている。子宮体癌に対して単剤で有効と考えられる抗癌剤としては、ドキソルピシン, エピルピシン, シスプラチン, カルボプラチン, パクリタキセルがあげられる。これらの抗癌剤を組み合わせさまざまなレジメンが紹介されている。Fleming et al.¹¹⁾はAP療法をスタンダードとしたうえで、これにパクリタキセルを加えたTAP療法を考案し、両者の比較試験を行った。その結果、TAP療法は奏効率(57% vs 34%), PFS(中央値: 8.3カ月 vs. 5.3カ月), OS(中央値: 15.3カ月 vs. 12.3カ月)すべてAP療法を凌駕した。しかしながらTAP療法は神経毒性が強く、また治療関連死が5%(7例)にみられたことから、標準療法として受け入れられるに至らなかった。最近では全国的に、子宮体癌に対する化学療法レジメンは上皮性卵巣癌と同様にパクリタキセル+カルボプラチン(TC)療法を採用している施設が多いようだ。奏効率は40~60%と比較的高く、コンプライアンスも良好であり、今後TC療法は子宮体癌の標準的療法になる可能性がある。しかしながら現状では体癌に対する標準的化学療法は開発途上にあるといえる。

妊孕性温存治療

妊孕性温存を希望する若年子宮体癌患者に対する子宮温存治療に関しては、作成委員会、評価委員会、コンセンサスミーティングで多くの議論がなされた。その結果、黄体ホルモン療法の有用性についてガイドラインは、“内膜に限局していると考えられる高分化型類内膜腺癌での妊孕性温存治療法として有用なことがある(グレードC)”という表現(推奨)に帰結した。

(表5) 妊孕性温存治療の成績

報告者	文献	対象	奏効率 (≒ CR)	再発率	妊娠率
Kaku et al.	Cancer Lett 2001; 167: 39	類内膜癌 I a, G1 12例	9/12 (75%)	2/9 (22%)	5/9 (56%)
Wang et al.	Cancer 2002; 94: 2192	類内膜癌 I a, G1 9例	8/9 (89%)	4/8 (50%)	2/8 (25%)
Gotlieb et al.	Obstet Gynecol 2003; 102: 718	類内膜癌 I a, G1 13例	13/13 (100%)	6/13 (46%)	9/13 (69%)
鈴木, 他	日産婦誌 2004; 56: 389 (抄)	類内膜癌 I a, G1 12例	9/12 (75%)	3/9 (33%)	6/9 (67%)
Niwa et al.	BJOG 2005; 112: 317	類内膜癌 I a, G1 12例	12/12 (100%)	8/12 (67%)	7/10 (70%)
上坊, 他	日産婦関連連合会誌 2005; 42: 142 (抄)	類内膜癌 I・II 34例	21/34 (62%)	8/21 (38%)	8/13 (62%)
Ushijima et al. (JCOG)	Proc ASCO 2005; 23: 460 (# 5022)	類内膜癌 I a, ATH 42例	25/42 (60%)	12/30 (40%)	—
Total			97/134 (72%)	43/102 (42%)	37/62 (60%)

妊孕性温存治療の主な報告例を表5に示す。適応は類内膜腺癌/I a期/G1症例にほぼ限られる。黄体ホルモンの投与は400~600mg/日を連日経口投与するが、その期間は16~24週位が多い。奏効率はおよそ70%、妊娠率は約60%であるが、約40%が再発することを銘記すべきである。したがってガイドラインでは、治療中に繰り返して内膜全面搔爬を行い、組織学的に癌の消失の有無を確認する必要性を強調している。また効果が認められても癌が再度出現することが多いため、黄体ホルモン療法は体癌の治療経験が十分にあり施設で行われるべきとしている。すなわち黄体ホルモン療法は、あくまでもオプションであることを患者および医療者側双方がよく認識する必要がある。

おわりに

日本婦人科腫瘍学会編2006年版、子宮体癌治療ガイドラインをもとに、現段階での子宮体癌の標準的治療について概説した。ガイドラインは治療レベルの均霑化と治療の安全性と成績向上を目指すものであるが、あくまでも診療の参考とするものであって、治療自体に制約を加えるものではない。個々の症例や患者の意向を考慮したうえで医師の裁量で行われるべきものと考えられる。また医学は日進月歩であり、毎年新しいエビデンスが誕生している。これらを検証し、よりエビデンスレベルの高い的確な治療法を積極的に取り入れていく姿勢をもち続けたいものである。

《参考文献》

1. 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. 東京: 金原出版, 2004
2. 蔵本博行, 上坊敏子, 新井正秀. 新女性医学大系, 子宮体部の悪性腫瘍. F 治療法: 手術療法. 東京: 中山書店, 2001: 169—186
3. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: Clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 825—832
4. Lo KWK, Cheung TH, Yu MY, et al. The value of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer to avoid unnecessary radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 863—869
5. Fujiwara H, Saga Y, Suzuki M, et al. Omental metastases in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007(in press)
6. Saga Y, Imai M, Suzuki M, et al. Is peritoneal cytology a prognostic factor of endometrial cancer confined to the uterus? *Gynecol Oncol* 2006; 103: 277—280
7. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma: Multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1404—1411
8. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 744—751
9. Sagae S, Udagawa Y, Susumu N, et al. Randomized phase III trial of whole pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate risk endometrial carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 455S(#5002)
10. Randall ME, Filiaci VL, Muss M, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 36—44
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* 2004; 22: 2159—2166