

総

説



子宮頸部腺癌の術後補助化学療法

弘前大学大学院医学研究科産科婦人科学講座

横山良仁・二神真行・水沼英樹

Adjuvant chemotherapy for adenocarcinoma of the uterine cervix

Yoshihito YOKOYAMA, Masayuki FUTAGAMI, Hideki MIZUNUMA

Department of Obstetrics and Gynecology Hirosaki University Graduate School of Medicine

はじめに

子宮頸癌における子宮頸部腺癌の占める割合は年々増加傾向にある。日本産科婦人科学会の婦人科腫瘍委員会報告によると、子宮頸癌における子宮頸部腺癌の占める割合は1981年の8.2%から2007年には22.3%まで増加している¹⁾。また、予後について、26th FIGO Annual Reportによると腺癌と扁平上皮癌の臨床進行期別の5年生存率は、Ib2期では65.3%対79.5%、IIb期55.9%対67.4%、IIIb期23.7%対44.0%と腺癌で予後不良である²⁾。難治性との印象の強い子宮頸部腺癌であるが、最近増加しているこの疾患をどのように治療すればよいか、術後補助化学療法療法を中心に現状を概説する。

なぜ子宮頸部腺癌は扁平上皮癌に比べ予後不良なのか？

東北婦人科腫瘍研究会 (TGCU) と三海婦人科スタディーグループ (SGSG) と共同で1997年から2003年までに広汎子宮全摘術を行ったIb期からIIb期までの子宮頸部腺癌 (AC) 282例、子宮頸部扁平上皮癌 (SCC) 543例の予後調査を行った³⁾。全体の5年生存率はACで83.4%、SCCで87.4%であったが、進行期別に見てみると、IIa期で54.5%対87.4%、IIb期で63.3%対78.8%とACで有

意に予後不良であった。骨盤リンパ節転移率は、ACとSCCの比較ではII期では同等であったが、Ib1、Ib2期でSCCのほうが有意に高い頻度であった (表1)。そこで骨盤リンパ節転移の有無によってACとSCCの5年生存率を比較してみると、骨盤リンパ節転移陰性症例ではAC (234例) 91.2%、SCC (380例) 93.9%と差は認められなかったが、骨盤リンパ節転移陽性症例ではAC (48例) 73.7%、SCC (163例) 83.1%とACで有意に予後不良であった (図1)。

次に、何らかの再発危険因子を有するため術後放射線療法を行った症例での5年生存率を比較してみると、AC (69例) 70.4%、SCC (252例) 81.7%とACで予後が悪い傾向にあった ($p=0.086$) (図2)。これらの症例でどこに再発したかを調べたところ、SCCでは照射野内再発が10.7% (27/252)、照射野外再発が14.7% (37/252) あった (表2)。一方ACでは照射野外再発が15.9% (11/69) であったのに対し照射野内再発が24.7% (17/69) であり、SCCに比べ局所制御が有意に低率であった ($p=0.003$) (表2)。

これらの結果から、骨盤リンパ節転移を有するとACの予後は明らかに不良となり、放射線感受性の低さが予後不良の一因になっていると考えられた。

表 1 組織型別の骨盤リンパ節転移頻度 (文献³⁾ より引用)

進行期	扁平上皮癌 (543症例)	腺癌 (282症例)	P値
Ib1	16.5% (43/261)	9.7% (18/186)	0.039
Ib2	46.3% (31/67)	20.1% (8/39)	0.006
IIa	34.9% (29/83)	36.4% (4/11)	0.81
IIb	45.5% (60/132)	39.1% (18/46)	0.46

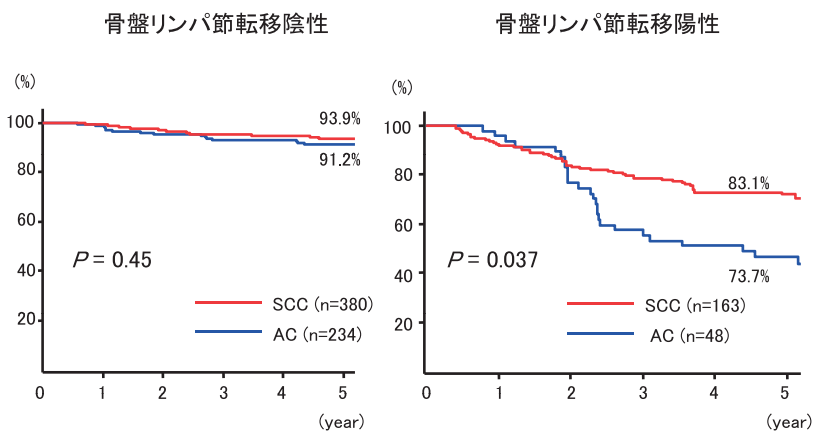


図 1 骨盤リンパ節転移の有無による扁平上皮癌と腺癌の予後の比較 (文献³⁾ より引用)

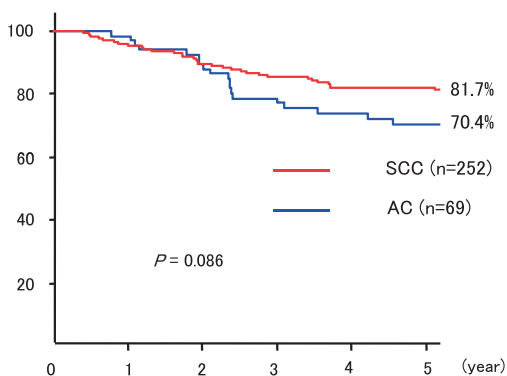


図 2 術後放射線治療を受けた扁平上皮癌と腺癌の予後の比較 (文献³⁾ より引用)

放射線療法, 化学療法, 化学療法同時放射線療法のうち再発高危険因子を有する子宮頸部腺癌の術後補助療法としてどれがより有効か?

2000年, Petersらは子宮頸癌の広汎子宮全摘術後の補助療法として, 放射線単独と化

学療法同時放射線療法の無作為大規模臨床試験の結果を報告した⁴⁾。4年無病生存率, 4年全生存率とも化学療法同時放射線療法群で有意に良好な成績であった。さらに子宮頸癌をSCCとACにわけたサブグループ解析を行ったところ, 放射線単独治療群の中でACはSCCに比べ有意に治療成績は劣っていた

表 2 組織型別の再発様式 (文献³⁾ より引用)

	腺癌 (n=69)	扁平上皮癌 (n=252)	P 値
再発なし	41 (59.4%)	188 (74.6%)	
骨盤外再発 (遠隔転移)	11 (15.9%)	37 (14.7%)	
骨盤内再発 (照射野内再発)	17 (24.7%)	27 (10.7%)	
局所制御率	75.3%	89.3%	0.003

表 3 患者背景

	年齢	症例数 (324例)
進行期	46.2 (18-84)	
	Ib1	212
	Ib2	46
	IIa	13
	IIb	53
組織型	腺癌	265
	腺扁平上皮癌	59
術後補助療法の有無	あり	154
	なし	170

ものの、化学療法同時放射線療法群の中では AC と SCC の治療成績は同等であった。これらの結果をもとに欧米では、再発高危険因子をもつ子宮頸癌の術後補助療法として、組織型にかかわらず化学療法同時放射線療法が推奨されるにいった。

1999 年から 2000 年にかけては 5 つの大規模臨床試験の結果から、進行子宮頸癌の治療には放射線単独からシスプラチンを中心とした化学療法同時放射線療法に移行した歴史的な時期であった。その中に Peters らの術後補助療法として化学療法同時放射線療法も含まれていた。

本邦でも欧米にならい、再発高危険因子をもつ子宮頸癌の術後補助療法に化学療法同時放射線療法を採用している施設が増えている。はたして本邦婦人に Peters らの治療方法をそのまま採用できるのだろうか？ Peters らの論文を精読してみると、シスプラチン 70 mg/m² を Day1 に Bolus 投与プラス 5-FU 1000 mg/m²/day を 96 時間連続投与、これを 3 週毎に 4 コース行うレジメンである。この方法での化学療法同時放射線療法の治療完遂率は 60% であった。さらに注意しなければならないのは、1, 2 コースでこ

の化学療法から逸脱した患者の予後は、3, 4 コース完遂した患者にくらべ有意に予後不良であったことである。このレジメンは本邦の臨床の場になじむのだろうか。本邦の多くの施設は術後補助療法にシスプラチン単剤を使用した化学療法同時放射線療法を行っている。すなわち術後補助療法に限って言えば本邦ではエビデンスのない治療を行っていることになる。

そこで、TGCU と SGSG では 1997 年から 2003 年の間に広汎子宮全摘術を施行した Ib 期から IIb 期までの子宮頸部腺癌 324 例を集め、術後補助療法別の治療成績の後方視的検討を行った (表 3)。324 例中何らかの術後補助療法が行われた症例は 154 例 (47.5%)、術後補助療法が不要であった症例は 170 例であった。まず進行期別の 5 年生存率であるが、Ib1 期 91.4% (86.8%)、Ib2 期 76.2% (65.3%)、IIa 期 61.5% (66.4%)、IIb 期 63.7% (55.9%) であった (括弧内の数値は FIGO の成績)。

術後補助療法を受けた症例の内訳を表 4 に示した。化学療法は 66 例、放射線治療は 70 例、化学療法 + 放射線治療は 18 例であった (化学療法と放射線治療の時期をずらして行った症例もあるため、ここでは化学療法同時放射

表 4 術後補助療法を受けた 154 症例の内訳

	化学療法 (CT) (n=66)	放射線療法 (RT) (n=70)	CT+RT (n=18)
進行期			
Ib1	34	30	7
Ib2	16	14	3
IIa	3	4	1
IIb	13	22	7
組織型			
腺癌	58	54	13
腺扁平上皮癌	8	16	5
術前化学療法			
あり	18	21	5
なし	48	42	13
不明	0	7	0

表 5 各治療群の再発危険因子の内訳

再発危険因子	化学療法 (CT) (n=66*)	放射線療法 (RT) (n=70*)	CT+RT (n=18*)
骨盤リンパ節転移	15 (22.7%)	27 (27.0%)	13 (52.0%)
子宮傍結合織浸潤	12 (18.2%)	14 (14.0%)	7 (28.0%)
深い間質浸潤	19	17	2
脈管浸潤	26	35	3
断端陽性	1	7	0

* 症例により複数の因子を持つものもある。

線療法をいう用語は使用しない)。術後補助療法の適応となった再発高危険因子については、脈管浸潤陽性、リンパ節転移陽性、深い間質浸潤、子宮傍結合織浸潤の順が多かった(表5)。各治療群で見ると、化学療法群と放射線治療群では子宮外進展である骨盤リンパ節転移のあった症例が22.7%、27.0%、子宮傍結合織浸潤のあった症例が18.2%、14.0%とほぼ同様であったが、化学療法+放射線治療群では骨盤リンパ節転移と子宮傍結合織浸潤が80%を占めていた(表5)。各治療群の予後を見ても、5年全生存率は化学療法群80.4%、放射線療法群70.9%、化学療法+放射線治療群66.2%であり、化学療法群で良好な傾向はあったが各群間で統計的な有意差は認められなかった(図3)。5年無

病生存率も化学療法群72.6%、放射線療法群59.0%と化学療法群で良好な傾向にあったが有意ではなかった。また再発部位に関しての検討でも局所再発、遠隔転移の率は各々化学療法群55.0%、45.0%、放射線療法群50.0%、50.0%と差は認められなかった。

この検討方法の問題点は、多施設後方視的検討という性質であろう。すなわち、使用された化学療法のレジメンが多様であるということである。最も多かったレジメンはマイトマイシン+エトポシド+シスプラチン(MEP)、続いてタキサン+プラチナ、CAPの順であった。再発高危険因子を持つ子宮頸部腺癌の補助療法については、化学療法がより有効な傾向にあったが有意ではなく、今後適切なレジメン決定のための臨床試験の遂行

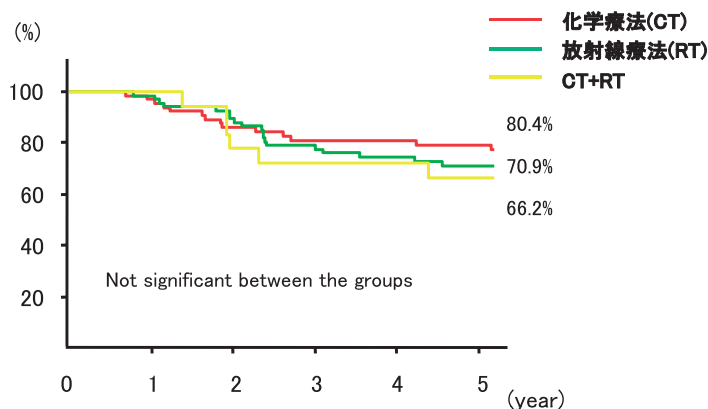


図3 治療法別の5年生存率の比較

が必要である。

骨盤リンパ節陽性の子宮頸部腺癌の術後補助療法の治療成績を文献的にレビューしてみると、いずれも少数例ではあるが放射線療法では5年生存率が40.9%から63.2%⁵⁻⁷⁾、化学療法では66.7%であった⁸⁾。化学療法を施行した Takeshima らはシスプラチンを中心としたレジメンを採用しているが決まったレジメンがないことを弱点としてあげ、また遠隔転移が再発症例の60%以上であったことから、現時点では化学療法は放射線療法と比べ明らかな優位性は認められないと述べている⁸⁾。

では、再発高危険因子を有する子宮頸部腺癌の術後補助化学療法の適切なレジメンは何が有望か？

比較的エビデンスの高い子宮頸部腺癌に対する化学療法のレジメンを文献的にレビューしてみると、MEP療法がNAC症例、進行例、再発例に有効であったとする報告がある^{9,10)}。MEP療法によるNACについては16例の子宮頸部腺癌のうち50%にPR以上の奏功例があり、またグレード3以上の白血球減少が69%に認められたが、有効性・認容性が高いと結論づけている⁹⁾。またMEP療法をIVb期、再発の子宮頸部腺癌31例に使用した第II相臨床試験では、奏功率が16.1%であった

が、前化学療法がない症例の奏功率は26.7%であったため、MEPは有効なレジメンとして報告されている¹⁰⁾。これも認容性は問題がなかったとしている。また、使用症例数は少ないものの7例の進行・再発子宮頸部腺癌にイリノテカン+ネダプラチンを使用したところ、奏功率は57.1%、グレード3以上の血液毒性は67%であり認容性に問題なく、有効なレジメンとして報告された¹¹⁾。

興味深いのは、これら3本のトライアルが本邦からの報告であるということである。なぜならば欧米、特に米国においては子宮頸部腺癌を含め進行再発の子宮頸癌ではパクリタキセル+シスプラチンが標準的レジメンとなっているからである¹²⁾。しかしパクリタキセル+シスプラチンは神経毒性が強いレジメンであり、現在、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)が中心となりIV期・再発子宮頸癌(SCCもACも含めて)症例でのパクリタキセル+シスプラチン対パクリタキセル+カルボプラチンの無作為臨床試験が進行中でありその結果が待たれる。

一方、子宮頸部腺癌に有望なレジメンの一つにドセタキセル+カルボプラチンがある。Nagaoらは、子宮頸癌のNAC症例、再発症例にドセタキセル+カルボプラチンを投与するPilot studyを行ったところ、子宮頸部腺癌では7例中6例にPRが得られた(奏功率

85.7%)¹³⁾。この結果をふまえ、SGSGでは臨床第II相試験として、NAC, 進行例, 再発例での子宮頸部腺癌28例にドセタキセル+カルボプラチンを投与し、67.9%の奏功率を得ている。グレード3以上の好中球減少が79%の症例に発現しているが、グレード3以上の非血液毒性は発現しておらず認容性に問題はなかった。

これらの報告はいずれも子宮頸部腺癌のNAC, 進行・再発例での成績である。したがって、子宮頸部腺癌に特化した術後補助化学療法の有効性が評価されているレジメンは存在しない。

そこで、TGCUとSGSGでは、術後補助療法が行われた152例の子宮頸部腺癌を多変量解析し、予後に直結にする再発高危険因子を調べたところ、骨盤リンパ節転移と子宮傍結合織浸潤が独立した予後不良因子であった。その結果をもとに、TGCUとSGSG intergroup studyとして、骨盤リンパ節転移または子宮傍結合織浸潤（あるいは両者）が病理学的に確認された子宮頸部腺癌の術後補助療法としてのドセタキセル+カルボプラチンまたはパクリタキセル+カルボプラチンの有効性と安全性を評価する第II相臨床試験が進行中である。

ま と め

本邦では、子宮頸部腺癌のための適切な化学療法レジメンはまだ確立されていない。術後骨盤リンパ節転移や子宮傍結合織浸潤のある子宮頸部腺癌は、術後補助療法がなされても予後不良である。臨床第II相試験で有効かつ安全な化学療法のレジメンが早急に確立され、子宮頸部腺癌の術後補助療法として、放射線療法、化学療法、化学療法同時放射線療法のどれが最も適しているのかの臨床比較試験が施行されることが望まれる。

文 献

1)小西郁生. 婦人科腫瘍委員会報告. 日産婦誌 2009; 61: 913-997.

2)FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95 Suppl 1: S1-257.

3)Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, Hiura M, Hatae M, Takehara K, Sato A, Kurachi H, Mizunuma H, Sugiyama T. Comparison of the outcome between cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma patients with adjuvant radiotherapy after radical surgery: SGSG/TGCU Intergroup Surveillance. J Clin Oncol 2009; 27: S5585.

4)Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W Jr, Alberts DS. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 2000; 18: 1606-1613.

5)横須賀薫, 荷見克彦. 内頸部型子宮頸部腺癌における予後因子の検討. 日産婦誌 1994; 46: 889-895.

6)Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y, Inoue T, Nakamura S, Kuzuya K. A comparison of prognoses of pathologic stage Ib adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol 2000; 79: 289-293.

7)Irie T, Kigawa J, Minagawa Y, Itamochi H, Sato S, Akeshima R, Terakawa N. Prognosis and clinicopathological characteristics of Ib-IIb adenocarcinoma of the uterine cervix in patients who have had radical hysterectomy. Eur J Surg Oncol 2000; 26: 464-467.

8)Takeshima N, Utsugi K, Hasumi K, Takizawa K. Postoperative adjuvant chemotherapy for node-positive cervical adenocarcinoma. Int J Gynecol Cancer 2009; 19: 277-280.

9)Iwasaka T, Fukuda K, Hara K, Yokoyama M, Nakao Y, Uchiyama M, Sugimori H. Neoadjuvant chemotherapy with mitomycin C, etoposide, and cisplatin for adenocarcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1998; 70: 236-240.

10)Umesaki N, Izumi R, Fushiki H, Hasegawa K, Kono I, Nishida M, Noguchi H, Okuda H, Sugimori H, Takizawa K, Udagawa Y, Yamamoto K, Tanaka T, Noda K. Cervical adenocarcinoma, a novel combination chemotherapy with mitomycin C, etoposide, and cisplatin for advanced or

- recurrent disease. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 142-144.
- 11) Tsuda H, Hashiguchi Y, Nishimura S, Miyama M, Nakata S, Kawamura N, Negoro S. Phase I-II study of irinotecan (CPT-11) plus nedaplatin (254-S) with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor support in patients with advanced or recurrent cervical cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 1032-1037.
- 12) Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, Benda J, Cella D. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009; 27, in press.
- 13) Nagao S, Fujiwara K, Oda T, Ishikawa H, Koike H, Tanaka H, Kohno I. Combination chemotherapy of docetaxel and carboplatin in advanced or recurrent cervix cancer. A pilot study. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 805-809.
-