

[平成23年度後期学術集会一般演題]

原 著

婦人科がん治療専門病院でない施設における子宮体癌治療の実際

—子宮体癌57例の後方視的検討—

深谷赤十字病院産婦人科

松本 直樹 長田まり絵 深谷 普子
鈴木 永純 松本智恵子 高橋 幸男

Key words

chemotherapy
complication
obesity
prognosis
surgery

概要：子宮体癌治療の主軸は手術療法と化学療法である。標準術式は腹式単純子宮全摘(TAH)+両側付属器摘出(BSO)とされるが症例に応じてリンパ節郭清や広汎子宮全摘が行われている。深谷赤十字病院(当院)では高度な婦人科がん手術を行っていないので症例によりがん専門病院へ紹介するが、合併症のため当院で治療することも多い。当院における子宮体癌治療の実際を評価することを目的とし、当院で治療を行った子宮体癌57例を対象として後方視的に検討した。進行期(FIGO1988)はI期70%、II期7%、III期19%、IV期4%。平均年齢59歳。肥満49%、糖尿病26%、高血圧26%。95%でTAH+BSOが行われ、その39%で術後補助化学療法が行われていた。5年全生存率はI、II期100%、III期86%、IV期0%、5年無再発生存率はI期81%、II期100%、III期71%であった。I期の再発率がやや高いものの生命予後としては良好な成績であった。子宮体癌治療においては内科的管理を必要とする症例も多く総合病院の役割は大きい。

緒 言

子宮体癌治療の主軸は手術療法と化学療法である。標準術式は腹式単純子宮全摘(total abdominal hysterectomy, TAH)+両側付属器摘出(bilateral salpingo-oophorectomy, BSO)であるが、症例に応じて骨盤・傍大動脈リンパ節郭清や(準)広汎子宮全摘術が適用されることもある¹⁾。深谷赤十

字病院(当院)では高度な婦人科がん手術を行っていないため、組織学的分化度 grade (G) 3の症例やII期以上が疑われる症例などは、婦人科がん治療を専門とする病院に紹介することも検討する。しかしながら、そのような症例であっても合併症を有する場合や出血などの症状のため急を要する場合には紹介することが困難なこともある。このような状況に置かれた症例も含め、当院における治療方針だけでなく婦人科がん治療専門病院で行われることが予想される治療内容も併せて説明し同意を得た後に、当院での治療を開始してい

表1 対象症例の進行期分類と組織型分類

手術進行期	組織型					計 (%)
	endometrioid adenocarcinoma				その他	
	G1	G2	G3	G 不明		
IA	6	1	0	2	0	9 (15.8)
IB	12	9	3	0	1	25 (43.9)
IC	1	3	1	0	1	6 (10.5)
IIA	1	0	0	1	0	2 (3.5)
IIB	0	0	1	0	1	2 (3.5)
IIIA	2	3	2	1	0	8 (14.0)
IIIB	0	1	0	0	0	1 (1.8)
IIIC	0	1	0	0	1	2 (3.5)
IVB	0	0	0	0	2	2 (3.5)
計	22	18	7	4	6	57 (100)

G : grade

る。当院は内科をはじめ多くの診療科を有する総合病院であり、合併症に関しては必要に応じて各科に管理を依頼している。また、現在化学療法を行う場合には、cisplatinを軸とするレジメンに比べ輸液管理が容易で催吐性・骨髄抑制などの有害事象が比較的軽いpaclitaxel・carboplatin併用療法(TC療法)を第一選択としている。このような当院における子宮体癌治療の実態とその妥当性を評価することを目的として今回の検討を行った。

方 法

当院で過去12年間(2000年1月~2011年9月)に治療または管理を行った子宮体癌症例57例を対象とした。同期間に子宮肉腫(leiomyosarcoma, endometrial stromal sarcoma)症例を5例管理したがそれらは今回の対象から除外した。情報は当院の婦人科悪性腫瘍データベースおよび診療録(紙カルテ)から収集した。

病理組織診断は子宮体癌取り扱い規約第2版(日本産科婦人科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会, 1996年)に従った。また、進行期分類は手術進行期分類(International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 1988年; 日本産科婦人科学会, 1996年)とした。初回治療として手術を行っていない症例についてもそれに準じた。

初回治療として開腹手術を行った症例におい

て、術式、術中出血量、手術時間などを調べた。

術後補助化学療法の実施の有無とそのレジメンについて調べた。また、術後補助化学療法を行った症例のうち、近年第一選択としているTC療法(またはdocetaxel・carboplatin併用療法(DC療法))を行った症例においては化学療法による有害事象について調べた。有害事象の評価はCommon Terminology Criteria for Adverse Events v4.0(National Cancer Institute, 2009年)の日本語訳²⁾に従った。

治療成績を評価するアウトカムは再発および子宮体癌による死亡とし、診断からそれぞれのイベントまでの期間(月)を調べた。

予後因子を検証するために新しいFIGO進行期分類(FIGO, 2008年)³⁾でI期に相当した46例(現行分類(FIGO, 1988年)のI期, IIA期, 腹腔細胞診陽性でIIIA期にupstageとなった症例)において無再発生存(recurrence-free survival, RFS)を解析した。

統計解析手法としてKaplan-Meier法, log-rank検定, Cox比例ハザードモデル分析を用いた。両側検定で $p < 0.05$ を統計学的有意とした。統計解析ソフトウェアはJMP[®]8(SAS Institute Inc, USA)を用いた。

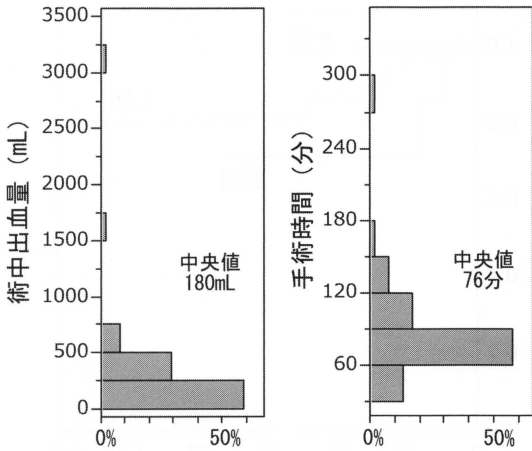


図1 初回治療として開腹手術が行われた54例における術中出血量, 手術時間

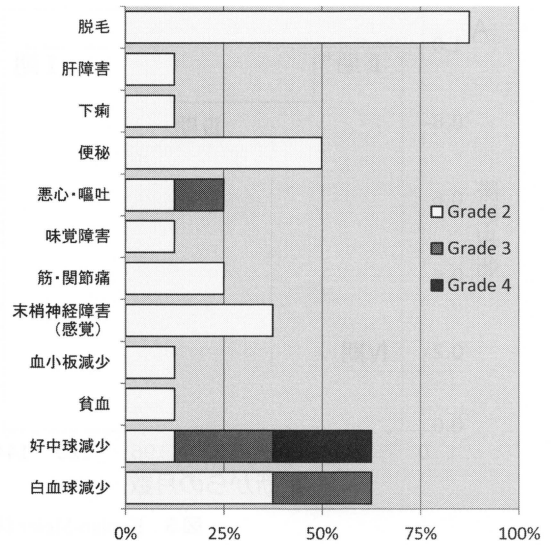


図2 術後補助化学療法としてTCまたはDC療法が行われていた8例におけるGrade2以上の有害事象
TC: paclitaxel+carboplatin, DC: docetaxel+carboplatin

成績

I. 患者背景

診断時の年齢は24~85歳で平均58.5歳. 閉経後が75.4%. 出産歴は経産婦85.1%, 未産婦14.9%. 体型に関して, body mass index (BMI, kg/m²)は17.5~41.4で平均25.0. 肥満 (BMI≥25)に相当したのは48.8%であった. Performance status(PS)は0~3で, それぞれ45.6%, 47.4%, 1.8%, 5.3%. 何らかの合併症を有する症例は56.1%で, 合併症として糖尿病, 高血圧が多く共に26.3%ずつであった(重複あり). また既往症として乳癌手術歴ありが10.5%であった.

II. 診断と初回治療

症例の進行期分類および組織型分類を表1に示す. 進行期はI期70.2%, II期7.0%, III期19.3%, IV期3.5%であった. 組織型はendometrioid adenocarcinomaが89.5%であった. その他の組織型はcarcinosarcoma 3.5%, undifferentiated carcinoma 3.5%, serous adenocarcinoma 1.8%, clear cell adenocarcinoma 1.8%であった.

初回治療として, 94.7% (54/57)で開腹手術が行われた. そのうち5.6% (3/54)は, 性器出血に対する止血目的で緊急的に手術が行われていた.

開腹手術を行った全例でTAH+BSOが行われていた. また全例で腹腔細胞診および傍大動脈・骨盤リンパ節の触診が行われていた. リンパ節郭清が行われた症例はなかったが, 2例(3.7%)において腫大していた骨盤リンパ節の摘出(生検)が追加されていた(病理組織診断の結果, 2例ともリンパ節転移陽性). この2例以外では, 術前画像診断または術中の触診によってリンパ節転移が明らかでない症例はなかった. また腸管浸潤を認めた1例においてS状結腸部分切除・端端吻合が追加されていた. 初回治療として開腹手術が行われた54例における術中出血量は中央値180mL, 手術時間は中央値76分であった(図1). 輸血はIII期の2例(3.7%)で行われた. 卵巣転移を伴うIIIA期の1例で術中に尿管損傷を起こしたため尿管端端吻合による修復を要したが, その他に重大な術中・術後合併症を起こした例はなかった.

初回治療として手術が行われていなかった3例の内訳は, 若年子宮体癌1例とIVB期2例であった. 前者は, 32歳, 未婚, 子宮内膜掻爬によりendometrioid adenocarcinoma, G1と診断された. その

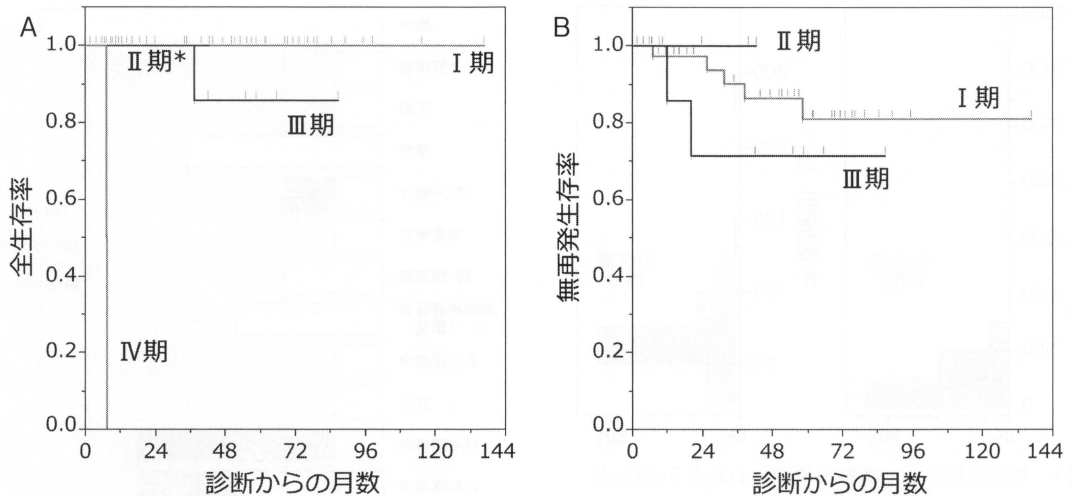


図3 Kaplan-Meier法による進行期別の生存曲線

A 全57例の全生存曲線

B 初回治療として手術が行われ、かつ明らかな残存腫瘍を認めず一時的に根治が得られたと判断された53例の無再発生存曲線

*II期の全生存率は100%でありI期のラインと重なっている。

の後黄体ホルモン療法を行ったが、寛解が得られずTAH+BSOを行った。現時点で再発を認めていない。IVB期の2例は共に生検でundifferentiated carcinomaと診断された。そのうち1例は癌性胸水・水腎症を伴う症例でneoadjuvant chemotherapyとしてTC療法5コースを行ったが奏功は得られず、診断から7カ月で死亡した。もう1例は多発骨転移(腰椎・大腿骨)、肝転移、肺転移を伴う症例で、緩和目的で骨転移部に対し放射線療法を行った。この症例も7カ月で死亡した。

III. 術後補助化学療法

初回治療として手術が行われていた54例のうち21例(38.9%)で術後補助化学療法が行われていた。この21例の内訳はIB期9例、IC期3例、IIA期1例、IIB期1例、IIIA期6例、IIIC期1例であった。2005年以前の症例ではcisplatinを軸としたcisplatin・adriamycin・cyclophosphamide併用療法(CAP療法)などが主に行われており(57.1%)、それ以降の症例ではtaxaneを軸としたTCまたはDC療法(38.1%)が主に行われていた(paclitaxelの製剤にはエタノールが含まれている

ため、エタノール不耐の2例でdocetaxelを代替として使用)。TCまたはDC療法における実際の初回投与量は最大許容投与量の56~86%、平均70.4%であった(最大許容投与量をpaclitaxel 180 mg/m², docetaxel 70mg/m², carboplatin AUC 6として計算)。

TCまたはDC療法が行われていた8例におけるG2以上の有害事象を図2に示す。G4の好中球減少を25.0%の症例で認めたが、それも含めて対応に苦慮するような重篤な有害事象はなかった。顆粒球コロニー刺激因子製剤は37.5%の症例で用いられた。また37.5%が外来化学療法として行われていた。TC療法とDC療法の有害事象の差異についてはサンプルサイズが小さいため検証できなかったが、G2末梢神経障害(感覚)を認めたのは全てTC療法例であった。

IV. 予後

全例の全生存(overall survival, OS)曲線を図3Aに示す。5年OS率は、I期100%、II期100%、III期85.7%、IV期0%であった。初回治療として手術が行われ、かつ明らかな残存腫瘍を認めず一

表2 再発した7例

年齢(歳)	PS	合併症	手術進行期	pTNM stage	grade*	根治を目的とした治療†	再発部位	再発に対する治療	再発治療の効果	転帰	無再発期間(月)	全生存期間(月)
67	1	肝障害 高脂血症	IA	pT1aNxMx	G2	手術のみ	肝転移	手術 化学療法(TC)	CR	無病生存	58	73
64	0		IB	pT1bNxMx	G2	手術のみ	陰断端部	放射線(他院)	CR	無病生存	38	115
56	0		IB	pT1bNxMx	G2	手術のみ	陰断端部	放射線(他院)	CR	無病生存	26	99
71	0		IC	pT1cNxMx	G1	手術のみ	骨盤内 肺転移	化学療法(他院)	不明	不明	32	34以上
62	0		IC	pT1cNxMx	G2	手術+術後補助化学療法(CAP療法)	陰断端部	放射線(他院)	不明	不明	7	12以上
52	1	腎障害	IIIA [§]	pT3aNxMx (筋層浸潤1/2以上)	G3	手術+術後補助化学療法(paclitaxel [¶])	腹腔内播種 肝転移	化学療法(carboplatin)	PRの後PDへ	死亡	12	37
64	1	高血圧	IIIA [§]	pT3aNxM0 (筋層浸潤1/2以上)	G2	手術のみ(術後化学療法を希望せず)	腹腔内播種	化学療法(DC)	PRの後PDへ	不明	20	38

CAP: cisplatin+adriamycin+cyclophosphamide, CR: 著効, DC: docetaxel+carboplatin, PD: 進行, PR: 有効, PS: performance status, TC: paclitaxel+carboplatin

*組織型はすべて endometrioid adenocarcinoma.

†術式はすべて腹式単純子宮全摘+両側付属器摘出.

§ 腹腔細胞診陽性による upstage.

¶ 腎障害合併のため初回レジメンは paclitaxel 単剤とした.

時的に根治が得られたと判断された53例のRFS曲線を図3Bに示す。5年RFS率は、I期80.9%、II期100%、III期71.4%であった。また再発した7例の詳細を表2に示す。初発再発部位(重複あり)は陰断端部再発が42.9%(3/7)、その他の骨盤内再発が14.3%(1/7)、骨盤外再発が57.1%(4/7)であった。

術後補助化学療法を行った21例の転帰は、再発10.0%(初回手術で根治が得られた20例中2例)、死亡4.8%(1/21)であった。

V. 再発リスク因子の検証

初回治療として手術が行われ、かつ新進行期分類I期に相当した46例における各因子別のRFS曲線を図4Aに示す。Log-rank検定による単変量解析の結果、年齢60歳以上および筋層浸潤1/2以上がそれぞれ有意な再発のリスク因子であった。またCox比例ハザードモデル分析で多変量解析した結果、腹腔細胞診陽性が独立した再発のリスク因子であった(図4B)。

考 察

婦人科がん治療専門病院でない当院における子宮体癌治療の実際とその治療成績を示した。再発例に最終予後を追跡しきれていない症例も含まれるが、高度に進行していたIVB期の2例を除いた生命予後は全般に良好な成績であった。一方、再発については再発率がI期19.1%、II期0%、III期28.6%であり、I期の再発率がやや高かった。初回治療として手術が行われていた症例の38.9%で術後補助化学療法が行われており、近年では主にTC療法が行われ、また高度な有害事象は少なかった。当院で管理が行われた子宮体癌症例では約半数が肥満に相当し、また糖尿病や高血圧などを合併する頻度も高かった。再発のリスク因子として、年齢60歳以上、筋層浸潤1/2以上、腹腔細胞診陽性が挙げられた。

日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の報告⁴⁾によると、日本における子宮体癌の5年生存率は、I期95.9%、II期93.3%、III期69.8%、IV期23.3%

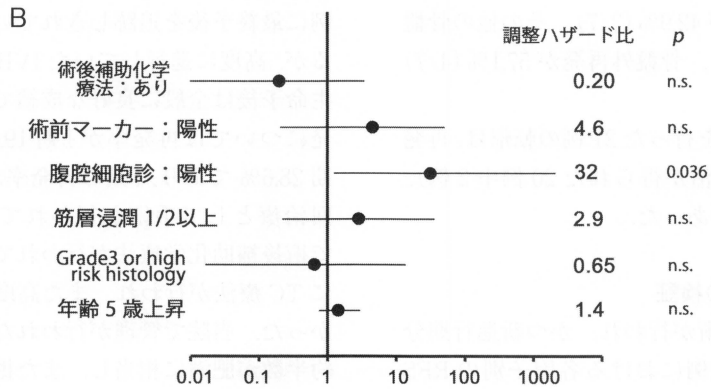
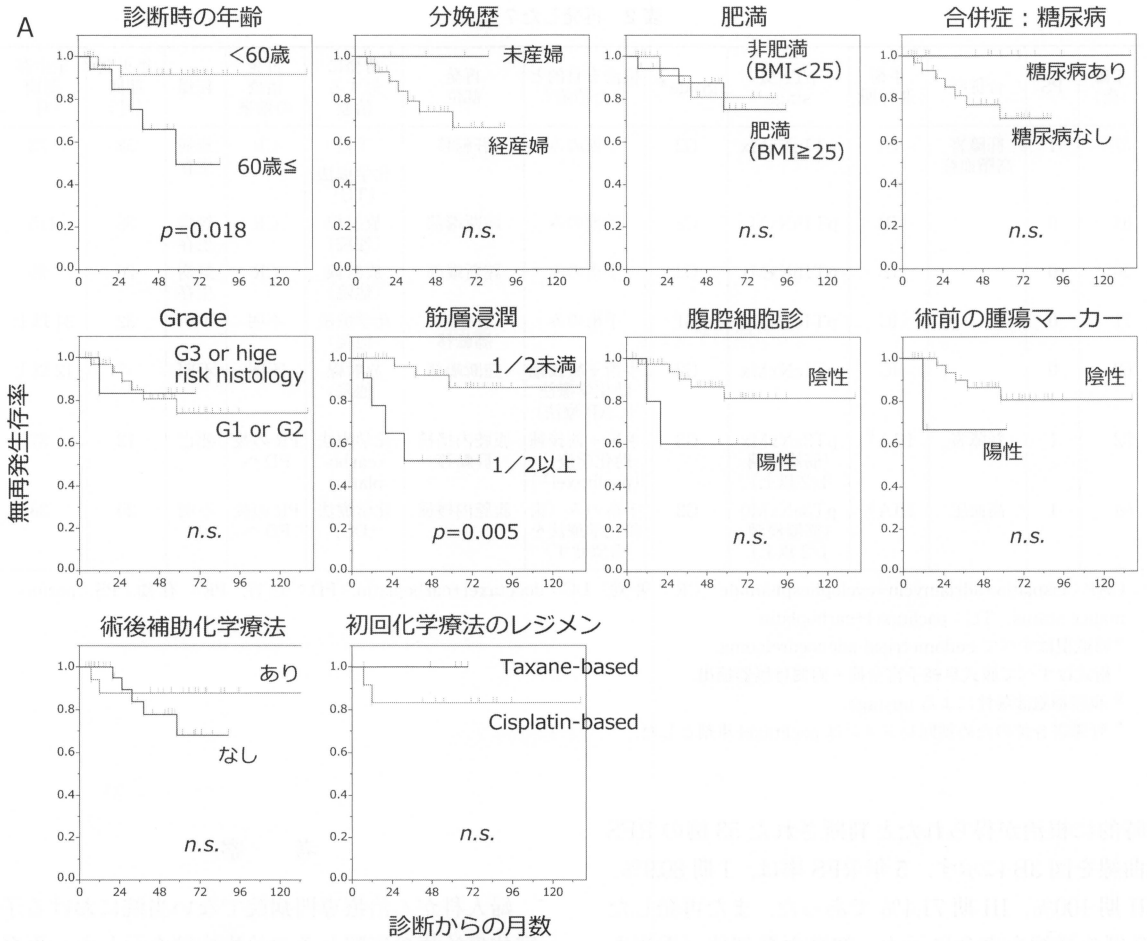


図4 初回治療として手術が行われ、かつ新進行期分類 (FIGO, 2008年) I期に相当した46例における再発リスク因子の検証

A 各因子別の無再発生存曲線と log-rank 検定の結果
 B Cox 比例ハザードモデル分析による多変量解析の結果

である。今回の検討における当院の治療成績は、IV期を除きそれと同等であった。

一方、再発についてはI期の再発率が19.1%と高かった。海外の報告では、術後(TAH+BSO)に放射線療法を行ったI期子宮体癌の再発率は15~20%とされている⁵⁾。近年の日本の報告ではI期子宮体癌の再発率は4.5~5.8%とそれより低い^{6)~8)}。日本では、症例に応じて(準)広汎子宮全摘やリンパ節郭清を実施する施設も少なくないこと⁹⁾、術後補助療法として以前から化学療法が主に用いられてきたこと¹⁰⁾などの違いが関係しているのかもしれない。今回の検討におけるI期症例の再発率はやや高かったが、その理由として術式が影響している可能性も否定できない¹¹⁾。しかしながら、(準)広汎子宮全摘に比べTAHの方が当然手術侵襲は小さい。特に膀胱機能障害は基靱帯切除と大きく関連する¹¹⁾¹²⁾。今回の検討においては、術中出血量は少なく、手術時間も短かった。術後合併症について長期的な調査は行っていないが、経験的に長期間におよぶ膀胱機能障害、リンパ嚢胞、リンパ管炎などは認めない。このような成績から、特に合併症をもつ症例において、より低侵襲な術式を選択することは妥当な判断であると考えられる。

今回の検討において、術後補助療法として38.9%で化学療法が実施されていた。術後補助療法として放射線療法やホルモン療法は行われていなかった。化学療法の優位性が示される¹³⁾以前から、日本では子宮体癌の術後補助療法として化学療法が用いられてきた。さらに近年では、TC療法が広く用いられている¹⁰⁾。その理由として、現時点で標準レジメンとされているcisplatin・adriamycin併用療法に比べ、TC療法の方が効果は同等またはそれ以上が期待され、さらに有害事象もより軽く管理が容易であることが挙げられる¹⁴⁾。今回の検討でも、合併症を有する症例も含まれる中、有害事象は十分許容できる範囲であった。術後補助化学療法のレジメンによる予後の違いについては臨床試験が進行中であり、その結果が待たれる。

今回の検討において、再発のリスク因子として

年齢60歳以上、筋層浸潤1/2以上、腹腔細胞診陽性が挙げられた。腹腔細胞診の意義に関しては未だcontroversialであるが、単独のリスク因子としては否定的な文献が多い¹⁵⁾¹⁶⁾。今までの手術進行期分類では腹腔細胞診陽性ならばIIIA期にup-stageされるが、2008年の新しいFIGO進行期分類ではこの因子は進行期を決定する因子から除外されている。今回の検討においても、腹腔細胞診陽性例の再発例は2例とも他のリスク因子(G3や筋層浸潤1/2以上)を伴っていた。少なくとも他の再発リスク因子を伴う症例においては腹腔細胞診陽性を予後因子としてとらえ注意すべきであろう¹⁷⁾。

子宮体癌患者の背景因子・リスク因子として、肥満、糖尿病、高血圧などは以前から知られている¹⁸⁾。今回の検討は当院で治療を行った症例における後方視的検討であり、子宮体癌全体における合併症の割合を算出することはできない。しかしながら、肥満、糖尿病、高血圧の合併が多い傾向は示唆された。このように、子宮体癌の管理・治療においては内科的疾患の管理能力が要求されることも多く、当院のような総合病院での治療も求められる。今後、新たな子宮体がん取り扱い規約や治療ガイドラインが示されると思われるが、それらの指針に鑑みて、地域の総合病院として存在する当院の役割を果たしていきたい。

(本論文の要旨は第80回埼玉産科婦人科学会・埼玉県産婦人科医会平成23年度後期学術集会で発表した。)

文 献

- 1) 日本婦人科腫瘍学会(編)。子宮体がん治療ガイドライン2009年版。東京：金原出版、2009
- 2) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 日本語訳 JCOG (日本臨床腫瘍研究グループ) 版。JCOG ホームページ2011：http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20111217_miekeshi.pdf
- 3) Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009; 105:109
- 4) 青木陽一。婦人科腫瘍委員会報告 第50回治療年報。日産婦誌 2011;63:1817-1880
- 5) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al.

- Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma : multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Lancet* 2000 ; 355 : 1404—1411
- 6) 多賀茂樹, 定本麻里, 徳毛敬三, 他. 子宮体癌 I, II 期再発症例の検討. *現代産婦人科* 2009 ; 57 : 41—44
 - 7) Fujimoto T, Nanjyo H, Fukuda J, et al. Endometrioid uterine cancer : histopathological risk factors of local and distant recurrence. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 342—347
 - 8) 杉野法広, 武田 理, 末岡幸太郎, 他. 当科における子宮体癌の治療成績. *現代産婦人科* 2007 ; 56 : 43—47
 - 9) Watanabe Y, Aoki D, Kitagawa R, et al. Status of surgical treatment procedures for endometrial cancer in Japan : results of a Japanese Gynecologic Oncology Group survey. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 325—328
 - 10) Watanabe Y, Kitagawa R, Aoki D, et al. Practice pattern for postoperative management of endometrial cancer in Japan : a survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115 : 456—459
 - 11) 高野浩邦, 木村英三, 高梨裕子, 他. 子宮体癌の手術法 基靱帯切除の必要性和その程度 子宮体癌における基靱帯切除の意義 I 期を中心に当院における 294 例の分析から. *日婦腫瘍会誌* 2002 ; 20 : 410—415
 - 12) 宇津木久仁子, 松浦正明, 加藤友康, 他. 婦人科手術と QOL 婦人科癌手術式別にみた排尿・排便・性交に関する後遺症. *産婦治療* 2007 ; 94 : 309—316
 - 13) Randall ME, Filiaci VL, Muss H, 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
 - 14) Hidaka T, Nakamura T, Shima T, et al. Paclitaxel/carboplatin versus cyclophosphamide/adriamycin/cisplatin as postoperative adjuvant chemotherapy for advanced endometrial adenocarcinoma. *J Obstet Gynaecol Res* 2006 ; 32 : 330—337
 - 15) Wethington SL, Barrena Medel NI, Wright JD, et al. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma : Unraveling a mystery. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115 : 18—25
 - 16) Havrilesky LJ, Secord AA, O'Malley DM, et al. Multicenter analysis of recurrence and survival in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009 ; 114 : 279—283
 - 17) Takeshima N, Nishida H, Tabata T, et al. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer : enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 2001 ; 82 : 470—473
 - 18) 水口剛雄. 知っておきたい婦人科がんのリスク 子宮体がんリスクに関わる環境因子. *産と婦* 2010 ; 77 : 39—44