

## 第3章

# 術後治療(特殊組織型を含む)

### 総説

子宮体癌の治療の第一選択は手術療法である。子宮全摘出術，両側付属器摘出術を基本として骨盤および傍大動脈リンパ節郭清(生検)，大網切除術，腹腔細胞診などが行われる(CQ01~CQ05)。手術後は症例の再発リスクの評価に基づいて術後補助療法が決定される。リスク因子は手術進行期，組織型，組織学的異型度，骨盤ならびに傍大動脈リンパ節転移，筋層浸潤，脈管侵襲，子宮頸部間質浸潤，付属器・漿膜・基靭帯進展，腔壁浸潤，膀胱・直腸浸潤，腹腔内播種，遠隔転移などが挙げられ，これらの因子の組み合わせから再発リスクは低リスク群，中リスク群，高リスク群に分類される<sup>1)</sup>(51頁図1)。本ガイドラインでは2013年版を踏襲した再発リスク分類を用いているが，現時点で完全にコンセンサスを得た分類はない。本邦で行われてきた再発中・高リスク群を対象としたJGOG2033試験<sup>2)</sup>や再発高リスク群を対象としたJGOG2043試験<sup>3)</sup>でも対象と本ガイドラインの再発リスク分類とは完全には一致せず，臨床試験によって用いる再発リスク分類が異なることにも注意する必要がある。また，再発中リスク群での術後治療の遠隔成績を考慮して，再発中リスク群をさらにlow-intermediate リスク群，high-intermediate リスク群に分類する試みも行われている<sup>4)</sup>。

手術療法のみで治療されたI期子宮体癌の再発率はおおよそ10%である。低リスク群では再発率は低く補助療法の有用性は認められないため，再発低リスク群に対する術後補助療法は奨められない。一方，再発中・高リスク群では再発のリスクは高まるため，術後補助療法の適応となる。術後補助療法として化学療法，放射線治療のいずれかを用いるが，本邦と欧米で状況が異なる。欧米では術後補助療法としては放射線治療が主流であるが，本邦では化学療法が広く普及しており<sup>6)</sup>，本ガイドラインでは化学療法を再発高リスク群に推奨し，再発中リスク群には提案するとした(CQ16)。

術後放射線治療(全骨盤照射)は局所再発を減少させるため欧米で広く用いられてきたが，複数のランダム化比較試験(randomized controlled trial ; RCT)を含むメタアナリシスの結果より，骨盤内再発を減らすが生存率の向上には寄与しないと結論付けられている<sup>7,8)</sup>。本邦では，欧米と比較して骨盤リンパ節の郭清や腔壁切除が十分に行われ，術式の違いを考慮すると，欧米で確立した術後照射に関するエビデンスをそのまま本邦の臨床に適用することはできない。本邦ではほとんどの施設において化学療法を選択している<sup>6)</sup>ことから，術後補助療法としての放射線治療を欧米と同様に推奨するのは適切ではないと考えられる。したがって本ガイドラインでは，本邦における術後の放射線治療は，局所再発を減少させるための選択肢の一つと位置付けた(CQ19)。

欧米と異なりリンパ節郭清を十分に行う本邦では，化学療法が術後治療の主体である。これまで術後治療として化学療法と放射線治療を比較した臨床試験によると，Ⅲ・Ⅳ期(FIGO

1988分類)症例を対象として全腹部照射と化学療法をランダム化比較したGOG122試験(NCT00002493)の結果は、化学療法が無再発生存期間、全生存期間ともに全腹部照射を上回っていた<sup>9)</sup>。本邦で実施された、再発中・高リスク群を対象とした全骨盤照射と化学療法をランダム化比較したJGOG2033試験<sup>2)</sup>や、同様に再発中・高リスクを対象としたMaggiらによるイタリアの試験<sup>10)</sup>でも、全骨盤照射と化学療法に有意差はなかった。これらに進行子宮体癌の放射線治療後の追加治療としてAP療法〔アドリアマイシン(ドキシソルピシン塩酸塩)+シスプラチン〕とTAP療法(パクリタキセル+AP療法)を比較したGOG184試験(NCT00006011)の結果<sup>11)</sup>を加えて解析されたCochrane Libraryのメタアナリシスでは、高リスク群において化学療法が放射線治療に比較して無増悪生存期間ならびに全生存期間を延長することが示唆されている<sup>12)</sup>。本ガイドラインではこの結果を踏まえて、再発高リスク群に関しては化学療法を推奨することとした(CQ16)。術後治療に使用される抗悪性腫瘍薬としては、Ⅲ・Ⅳ期(FIGO 1988分類)の進行子宮体癌を対象にしたGOG122試験でAP療法の予後改善効果が示された<sup>9)</sup>。GOG184試験では、進行子宮体癌の放射線照射後の追加治療として行うAP療法6サイクルと、TAP療法6サイクルの効果を比較検討したが、TAP療法は無再発生存期間を延長することができず<sup>11)</sup>、神経障害を含む毒性が有意に増加した<sup>13)</sup>。これらのGOG(Gynecologic Oncology Group)の試験からは、術後化学療法としての標準治療はAP療法とされている。本邦で2005年に婦人科悪性腫瘍研究機構(Japan Gynecologic Oncology Group; JGOG)が行った全国調査<sup>14)</sup>では、術後化学療法として過半数の施設がTC療法(パクリタキセル+カルボプラチン)を第一選択としていた。進行・再発子宮体癌に対するTC療法の奏効率は50~60%<sup>15-17)</sup>と報告されており、その有効性・安全性から実地臨床でのTC療法の使用は許容されるものと判断される。術後化学療法のレジメンのエビデンスレベルという点ではAP療法が標準であるが、進行・再発子宮体癌においてTAP療法に比べてTC療法が非劣性とされたGOG209試験(NCT00006399)の中間解析結果<sup>18)</sup>や、再発中・高リスク群に対してAP療法とTC療法、DP療法(ドセタキセル+シスプラチン)を比較したJGOG2043試験の結果<sup>3)</sup>を勘案して、本ガイドラインではTC療法等のタキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法も術後化学療法として考慮されることとした(CQ17)。再発中リスク群に関する術後化学療法については、これまでの臨床試験の対象が再発中・高リスク群とされているものが多く、再発中リスク群に対する有用性が示唆されるものの、エビデンスは不十分である。今後の中リスク群に対する術後補助化学療法の有用性を検証する臨床試験が望まれる。術後の補助療法としてのホルモン療法は、ほぼすべての試験で生存率の改善を認めておらず、本ガイドラインでも推奨されない(CQ18)。

### 【参考文献】

- 1) Lurain JR, Mariani A, Dowdy SC. Uterine cancer. In : Berek JS, eds. Berek & Novak's Gynecology 15th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2012, pp1250-303(レベルⅢ)
- 2) Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, et al. Randomized phase III trial of

- pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer : a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008 ; 108 : 226-33(レベルⅡ)
- 3) Nomura H, Aoki D, Takahashi F, Michimae H, Mizuno M, Nakai H, et al. A randomized phase III trial of docetaxel plus cisplatin or paclitaxel plus carboplatin compared with doxorubicin plus cisplatin as adjuvant chemotherapy for endometrial cancer at high risk of recurrence : Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2043). *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (Suppl) : 5503(レベルⅡ)
  - 4) Creutzberg CL, van Putten WL, Wárlám-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients : the postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma trial. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1234-41(レベルⅢ)
  - 5) Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, 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 : 744-51(レベルⅡ)
  - 6) Shigeta S, Nagase S, Mikami M, Ikeda M, Shida M, Sakaguchi I, et al. Assessing the effect of guideline introduction on clinical practice and outcome in patients with endometrial cancer in Japan : A project of the Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) guideline evaluation committee. *J Gynecol Oncol* 2017 ; 28 : e76(レベルⅣ)
  - 7) Kong A, Simera I, Collingwood M, Williams C, Kitchener H. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer : systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 1595-604(レベルⅠ)
  - 8) Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer : systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007 ; 114 : 1313-20(レベルⅠ)
  - 9) Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, 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(レベルⅡ)
  - 10) Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma : results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006 ; 95 : 266-71(レベルⅡ)
  - 11) Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, Long HJ, Cella D, Spirtos NM, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 533-52(レベルⅡ)
  - 12) Galaal K, AI Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; (5) : CD010681(レベルⅠ)
  - 13) Cella D, Huang H, Homesley HD, Montag A, Salani R, De Geest K, et al. Patient-reported peripheral neuropathy of doxorubicin and cisplatin with and without paclitaxel in the treatment of advanced endometrial cancer : results from GOG184. *Gynecol Oncol* 2010 ; 119 : 538-42(レベルⅡ)
  - 14) Watanabe Y, Kitagawa R, Aoki D, Takeuchi S, Sagae S, Sakuragi N, et al. Practice pattern for postoperative management of endometrial cancer in Japan : a survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115 : 456-9(レベルⅣ)
  - 15) Akram T, Maseelall P, Fanning J. Carboplatin and paclitaxel for the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 : 1365-7(レベルⅢ)
  - 16) Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Wong F, Lim P, Acquino-Parsons C, et al. Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer : a phase II study. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 4048-53(レベルⅢ)
  - 17) Nomura H, Aoki D, Takahashi F, Katsumata N, Watanabe Y, Konishi I, et al. Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma : a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041). *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 636-42(レベルⅢ) UMINC000000170
  - 18) Miller D, Filiaci V, Fleming G, Mannel R, Cohn D, Matsumoto T, et al. Randomized phase III

noninferiority trial of first-line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2012 ; 125 : 771-3(レベルⅡ)

## CQ 16

## 術後補助療法の適応と推奨される治療法は？

## 推奨

- ①再発高リスク群に対して術後化学療法を奨める(グレードB)。
- ②再発中リスク群に対して術後化学療法を提案する(グレードC1)。
- ③再発低リスク群に対して術後補助療法は奨めない(グレードD)。

## 目的

術後補助療法の選択と有用性について検討する。

## 解説

子宮体癌の術後治療は、個々の症例の再発リスクの評価に基づいて決定される。リスク因子の組み合わせから再発リスクは低リスク群、中リスク群、高リスク群に分類される<sup>1)</sup>。また、再発中リスク群での術後治療の遠隔成績を考慮して、再発中リスク群をさらに low-intermediate リスク群、high-intermediate リスク群に分類することも行われている<sup>2,3)</sup>。ただし、臨床試験ごとにリスク分類は異なっているのが現状である。なお、本ガイドラインでの再発リスク分類は、51頁 図1を参照されたい。

子宮体癌の術後には、再発リスクに応じて放射線治療や化学療法が補助療法として用いられる。欧米では放射線治療が広く実施されている。一方、本邦では、欧米と比較して骨盤リンパ節の郭清や腔壁切除が十分に行われるため、腔断端再発を含めた局所再発のリスクが少ないと判断されている。そのため、放射線治療はほとんど行われず、主に遠隔転移の予防を目的とした化学療法が積極的に行われている<sup>4)</sup>。

子宮外進展を伴う再発高リスク群の予後は不良である。Ⅲ・Ⅳ期(FIGO 1988分類)症例を対象として、全腹部照射と化学療法〔AP療法：アドリマイシン(ドキソルビシン塩酸塩)+シスプラチン〕をランダム化比較したGOG122試験(NCT00002493)の結果では、無再発生存期間、全生存期間ともに化学療法群が全腹部照射群を有意に上回っていた<sup>5)</sup>。しかしこの試験では、全腹部照射の線量に問題があったとの指摘がある<sup>6)</sup>。術後照射後の化学療法としてAP療法とさらにパクリタキセルを加えたTAP療法を比較したGOG184試験(NCT00006011)では、無再発生存期間の延長は認められなかった<sup>7)</sup>。本邦で再発中・高リスク群〔Ic～Ⅲc期(FIGO 1988分類)で筋層浸潤1/2以上]症例を対象として、全骨盤照射と化学療法をランダム化比較したJGOG2033試験が行われた。その結果、全生存率において両者に有意差はなかったが、high-intermediate リスクに限定したサブセット解析で、化学療法群の無増悪生存期間が全骨盤照射群を有意に上回っていた<sup>8)</sup>。同様に再発中・高リ

スタ群〔Ic期G3, II期G3で筋層浸潤1/2以上, III期(FIGO 1988分類)]を対象としたイタリヤの試験では, 全骨盤照射と化学療法に全生存期間と無増悪生存期間で有意差はなかった<sup>9)</sup>。これら4つの臨床試験を総合して解析したCochrane Libraryのメタアナリシスの結果が2014年に発表された<sup>10)</sup>。この中で, 再発高リスク群においては, 化学療法が放射線治療に比較して無増悪生存期間ならびに全生存期間を延長することを示唆する結果が報告された。以上より, 再発高リスク群では術後補助療法として化学療法を実施することは合理的と考えられる。一方, 手術がより根治を目指して行われる本邦において, 化学療法に放射線治療を加えることの意義は不明である。

再発中リスク群に関しては, 本邦では局所再発の頻度が7.3%と再発中・高リスク群でも低率であり<sup>8)</sup>, 術後補助療法として放射線治療の適応は少ない。一方, 化学療法については, 中リスク群のみに限定した臨床試験は行われておらず, 化学療法の有用性を論じるだけのエビデンスに関しては未だ不十分であると考えられ(CQ17), 今後の臨床試験が望まれる。

再発低リスク群では化学療法, 放射線治療ともに補助療法の有用性を示唆する報告はない。

#### 【参考文献】

- 1) Lurain JR, Mariani A, Dowdy SC. Uterine cancer. In : Berek JS, eds. Berek & Novak's Gynecology 15th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2012, pp1250-303(レベルⅢ)【旧】
- 2) Creutzberg CL, van Putten WL, Wárlám-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients : the postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma trial. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 1234-41(レベルⅢ)【旧】
- 3) Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirto NM, Bloss JD, 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 : 744-51(レベルⅡ)【旧】
- 4) Shigeta S, Nagase S, Mikami M, Ikeda M, Shida M, Sakaguchi I, et al. Assessing the effect of guideline introduction on clinical practice and outcome in patients with endometrial cancer in Japan : A project of the Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) guideline evaluation committee. J Gynecol Oncol 2017 ; 28 : e76(レベルⅣ)【委】
- 5) Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirto NM, Mannel RS, Fowler J, 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(レベルⅡ)【旧】
- 6) Tangjitgamol S, See HT, Kavanagh J. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer 2011 ; 21 : 885-95(レベルⅣ)【旧】
- 7) Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, Long HJ, Cella D, Spirto NM, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel : a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2009 ; 112 : 543-52(レベルⅡ)【旧】
- 8) Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer : a Japanese Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2008 ; 108 : 226-33(レベルⅡ)【旧】
- 9) Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs

radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma : results of a randomised trial. Br J Cancer 2006 ; 95 : 266-71 (レベルⅡ) 【旧】

- 10) Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014 ; (5) : CD010681 (レベルⅠ) 【検】

## CQ 17

### 術後化学療法に推奨される薬剤は？

#### 推奨

- ①再発高リスク群に対して AP 療法を奨める (グレード B)。
- ②再発高リスク群に対してタキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法も提案できる (グレード C1)。
- ③再発中リスク群に対しては再発高リスク群と同様の薬剤を提案する (グレード C1)。

#### 目的

術後化学療法の薬剤について検討する。

#### 解説

術後化学療法の適応については、再発リスクを高・中・低リスク群に分けて考えるが、再発高リスク群においては適応が明瞭に示されている。ただし、リスク分類は臨床試験ごとに異なっており、本ガイドラインでの再発リスク分類は、51頁 図1を参照されたい。

進行・再発子宮体癌に対して単剤での奏効率が20%をこえると報告されている抗悪性腫瘍薬は、シスプラチン、カルボプラチン、アドリアマイシン(ドキソルビシン塩酸塩)、エピルビシン、パクリタキセル、ドセタキセル、フルオロウラシルなどである<sup>1-5)</sup>。GOG34試験は、アドリアマイシン(ドキソルビシン塩酸塩)単剤を、術前推定I期症例で筋層浸潤1/2をこえる、骨盤あるいは傍大動脈リンパ節転移、子宮頸部浸潤、付属器転移の再発リスク因子を少なくとも1つ有する181例を対象とした試験である。術後放射線治療にアドリアマイシン(ドキソルビシン塩酸塩)を追加投与する群としない群とにランダム割付して比較したが、化学療法を追加することの有用性は示されなかった<sup>6)</sup>。GOG122試験(NCT00002493)は、2cm以上の残存腫瘍を有しないⅢ・Ⅳ期(FIGO 1988分類)の進行子宮体癌を対象にした術後全腹部照射群とAP療法〔アドリアマイシン(ドキソルビシン塩酸塩)60mg/m<sup>2</sup>+シスプラチン50mg/m<sup>2</sup>〕とのRCTで、AP療法の予後改善効果が示された<sup>7)</sup>。ただし、AP療法は3週毎、7サイクルの後にシスプラチン単剤を追加するデザインであり、有害事象による治療中止例も17%と多く、治療完遂率は63%と低かった。GOG184試験(NCT00006011)は、進行子宮体癌の放射線照射後の追加治療としてのAP療法6サイクルと、AP療法+パクリタキセル併用(TAP)療法6サイクルを比較したが、TAP療法は無再発生存期間を延長せず<sup>8)</sup>、神経障害を含む毒性が有意に増加した<sup>9)</sup>。これらの試験から、術後化学療法としての標準治療はAP療法であると考えられる。

再発中リスク群に限定した臨床試験は行われていないが、再発中リスク群を含んだRCTはこれまでに4つ行われている。その中でJGOG2033試験は、再発中・高リスク群を対象に、術後全骨盤照射(45~50 Gy)を標準治療としてCAP療法〔シクロホスファミド 333 mg/m<sup>2</sup> + アドリアマイシン(ドキソルビシン塩酸塩)40 mg/m<sup>2</sup> + シスプラチン 50 mg/m<sup>2</sup>〕とランダム化比較した。主要評価項目である5年生存率は全骨盤照射群で86%、CAP療法群で87%と有意差はなかった<sup>10)</sup>。同様のデザインで再発中・高リスク群を対象に、術後全骨盤照射(45~50 Gy)とCAP療法〔シクロホスファミド 600 mg/m<sup>2</sup> + アドリアマイシン(ドキソルビシン塩酸塩)45 mg/m<sup>2</sup> + シスプラチン 50 mg/m<sup>2</sup>〕にランダム割付したイタリアの試験も報告された<sup>11)</sup>。主要評価項目である5年生存率は、全骨盤照射群 66%、CAP療法群 69%で有意差はなかった<sup>11)</sup>。NSGO/EORTC グループが発表したNSGO-EC-9501試験<sup>12)</sup>は、再発中・高リスク群を対象(傍大動脈リンパ節転移は除外)に全骨盤照射単独と全骨盤照射+化学療法のRCTを行った。化学療法はAP療法、TC療法、TAP療法、TEP療法(パクリタキセル+エピルビシン+シスプラチン)などが行われた。無増悪生存期間は化学療法追加群が優っていたが、全生存期間では有意差はみられなかった。ほぼ同様のプロトコールで行われたイタリアの試験との統合解析<sup>13)</sup>でも、生存について有意差は示されなかった。以上より、再発中リスク群に対しても再発高リスク群と同様の薬剤が実地臨床でも考慮される。

一方、本邦で2005年にJGOGが行った全国調査<sup>14)</sup>では、術後化学療法において過半数の施設がTC療法を第一選択としていた。進行・再発子宮体癌に対するTC療法の奏効率は50~60%<sup>15-17)</sup>と報告されており、その有効性・安全性から実地臨床での使用は許容されるものと判断される。本邦で子宮体癌術後再発の中・高リスク群に対する第Ⅲ相JGOG2043試験〔AP療法〔アドリアマイシン(ドキソルビシン塩酸塩)60 mg/m<sup>2</sup> + シスプラチン 50 mg/m<sup>2</sup>〕 vs. DP療法(ドセタキセル 70 mg/m<sup>2</sup> + シスプラチン 60 mg/m<sup>2</sup>) vs. TC療法(パクリタキセル 180 mg/m<sup>2</sup> + カルボプラチン AUC 6)〕が行われた。primary endpointである無増悪生存期間においてDP療法とTC療法は、AP療法に対する優越性を証明できなかった。再発中リスク群、再発高リスク群ごとのサブセット解析でも、DP療法とTC療法はAP療法に対する優越性を証明できなかった<sup>18)</sup>。しかし、DP療法は統計学的有意差を認めないものの、AP療法に比べて良好な傾向にあり、有害事象も管理可能であった。術後化学療法レジメンは、AP療法が標準治療ではあるが、海外や本邦での実地臨床を勘案すると、TC療法等のタキサン製剤とプラチナ製剤併用療法も考慮される。

### 【参考文献】

- 1) Muss HB. Chemotherapy of metastatic endometrial cancer. *Semin Oncol* 1994 ; 21 : 107-13(レベルⅢ) 【旧】
- 2) Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, Mutch DG. A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996 ; 62 : 278-81(レベルⅢ) 【旧】
- 3) Lissoni A, Zanetta G, Losa G, Gabriele A, Parma G, Mangioni C. Phase II study of paclitaxel as salvage treatment in advanced endometrial cancer. *Ann Oncol* 1996 ; 7 : 861-3(レベルⅢ) 【旧】

- 4) Katsumata N, Noda K, Nozawa S, Kitagawa R, Nishimura R, Yamaguchi S, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced or metastatic endometrial cancer : a Japanese Cooperative study. *Br J Cancer* 2005 ; 93 : 999-1004 (レベルⅢ) 【旧】
- 5) Hirai Y, Hasumi K, Onose R, Kuramoto H, Kuzuya K, Hatae M, et al. Phase II trial of 3-h infusion of paclitaxel in patients with adenocarcinoma of endometrium : Japanese Multicenter Study Group. *Gynecol Oncol* 2004 ; 94 : 471-6 (レベルⅢ) 【旧】
- 6) Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Creasman WT, Hornback NB, Kurman R, et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990 ; 36 : 166-71 (レベルⅢ) 【旧】
- 7) Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, 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 (レベルⅡ) 【旧】
- 8) Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, Long HJ, Cella D, Spirtos NM, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 543-52 (レベルⅡ) 【旧】
- 9) Cella D, Huang H, Homesley HD, Montag A, Salani R, De Geest K, et al. Patient-reported peripheral neuropathy of doxorubicin and cisplatin with and without paclitaxel in the treatment of advanced endometrial cancer : results from GOG184. *Gynecol Oncol* 2010 ; 119 : 538-42 (レベルⅡ) 【旧】
- 10) Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, et al. Randomized Phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer : a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008 ; 108 : 226-33 (レベルⅡ) 【旧】
- 11) Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma : results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006 ; 95 : 266-71 (レベルⅡ) 【旧】
- 12) Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G, de Oliveira CF, de Pont Christensen R, Sorbe B, et al. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC55991). *J Clin Oncol* 2007 ; 25 (Suppl) : 5503 (レベルⅡ) 【旧】
- 13) Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer : results from two randomized studies. *Eur J Cancer* 2010 ; 46 : 2422-31 (レベルⅡ) 【旧】
- 14) Watanabe Y, Kitagawa R, Aoki D, Takeuchi S, Sagae S, Sakuragi N, et al. Practice pattern for postoperative management of endometrial cancer in Japan : a survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115 : 456-9 (レベルⅣ) 【旧】
- 15) Akram T, Maseelall P, Fanning J. Carboplatin and paclitaxel for the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 : 1365-7 (レベルⅢ) 【旧】 NCT00063999
- 16) Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Wong F, Lim P, Acquino-Parsons C, et al. Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer : a phase II study. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 4048-53 (レベルⅢ) 【旧】
- 17) Nomura H, Aoki D, Takahashi F, Katsumata N, Watanabe Y, Konishi I, et al. Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma : a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041). *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 636-42 (レベルⅢ) 【旧】 UMINC000000170
- 18) Nomura H, Aoki D, Takahashi F, Michimae H, Mizuno M, Nakai H, et al. A randomized phase III trial of docetaxel plus cisplatin or paclitaxel plus carboplatin compared with doxorubicin plus cisplatin as adjuvant chemotherapy for endometrial cancer at high risk of recurrence : Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2043). *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (Suppl) : 5503 (レベルⅡ) 【委】

## CQ 18

## 術後補助療法として黄体ホルモン療法は奨められるか？

## 推奨

術後補助療法としての黄体ホルモン療法は奨められない(グレードD)。

## 目的

術後補助療法としてのホルモン療法の有効性を検討する。

## 解説

術後ホルモン療法として、medroxyprogesterone acetate(MPA)やタモキシフェンなどが1970年代より試みられてきた。MPAを使用した956例での成績<sup>1)</sup>では、MPA使用群とプラセボ群の生存率の間に差はなかった。英国<sup>2)</sup>やノルウェー<sup>3)</sup>からの報告では、黄体ホルモン療法は生存率の改善効果に乏しかった。さらに、1990年代のイタリアでの検討<sup>4)</sup>で生存率改善の効果はなかった。また、オーストラリアなどでの1,000例をこえる症例における術後MPA補助療法の検討<sup>5)</sup>でも予後改善効果は乏しかった。2000年代に入って行われたMPAとタモキシフェンの比較<sup>6)</sup>では、補助ホルモン療法の効果は乏しいが、タモキシフェンは合併症を有する症例には有用である可能性が報告された。

以上の報告をまとめたものとして、2011年のCochrane Libraryのメタアナリシス<sup>7)</sup>において、子宮体癌における術後再発予防に黄体ホルモン剤投与が有効か否かの評価がなされた。子宮体癌の術後に黄体ホルモン剤の投与をランダム化比較して行われた7つの臨床試験に含まれた4,556例(3試験は進行期I期のみ、4試験は進行癌も含む)を対象に、生存率、死亡原因、再発を評価した。生存率は、6試験において術後黄体ホルモン療法で改善されなかった。子宮体癌の再発は、I～III期を含む1試験において黄体ホルモン療法で減少傾向はあるものの、子宮体癌による死亡や子宮体癌に関連しない心血管障害等による死亡に差を認めなかった。

## 【参考文献】

- 1) Lewis GC Jr, Slack NH, Mortel R, Bross ID. Adjuvant progestogen therapy in the primary definitive treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974 ; 2 : 368-76(レベルⅢ)【旧】
- 2) Macdonald RR, Thorogood J, Mason MK. A randomized trial of progestogens in the primary treatment of endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1988 ; 95 : 166-74(レベルⅡ)【旧】
- 3) Vergote I, Kjørstad K, Abeler V, Kolstad P. A randomized trial of adjuvant progestagen in early endometrial cancer. *Cancer* 1989 ; 64 : 1011-6(レベルⅡ)【旧】

- 4) De Palo G, Mangioni C, Periti P, Del Vecchio M, Marubini E. Treatment of FIGO (1971) stage I endometrial carcinoma with intensive surgery, radiotherapy and hormonal therapy according to pathological prognostic groups. Long-term results of a randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 1993 ; 29 : 1133-40 (レベルⅡ) 【旧】
- 5) COSA-NZ-UK Endometrial Cancer Study Groups. Adjuvant medroxyprogesterone acetate in high-risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1998 ; 8 : 387-91 (レベルⅢ) 【旧】
- 6) von Minckwitz G, Loibl S, Brunnert K, Kreienberg R, Melchert F, Mösch R, et al. Adjuvant endocrine treatment with medroxyprogesterone acetate or tamoxifen in stage I and II endometrial cancer : a multicentre, open, controlled, prospectively randomised trial. *Eur J Cancer* 2002 ; 38 : 2265-71 (レベルⅡ) 【旧】
- 7) Martin-Hirsch PL, Bryant A, Keep SL, Kitchener HC, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; (6) : CD001040 (レベルⅠ) 【旧】

## CQ 19

## 術後放射線治療の適応は？

推奨

骨盤内再発を減少させるための選択肢の一つとして考慮される(グレードC1)。

## 目的

術後放射線治療の適応について検討する。

## 解説

子宮体癌に対する術式は欧米と本邦で異なる。本邦では、欧米と比較し骨盤リンパ節の郭清や腔壁切除が十分に行われる。術式の違いを考慮すると、欧米で確立した術後照射のエビデンスを、そのまま本邦の臨床に適用することは適切でないと考えられる。また、本邦での術後補助療法は、ほとんどの施設で化学療法が選択されている<sup>1)</sup>。

子宮体癌の術後照射として全骨盤外部照射と腔内照射が用いられる。術後の再発リスクにより、それぞれ単独あるいは併用で行われる。術後照射は通常、術後1~2カ月時に開始される。手術と術後照射の間隔が局所制御率等の治療成績に与える影響について十分なエビデンスはないが、9週間をこえると局所制御率が低下するとの報告がある<sup>2)</sup>。外部照射は1回1.8~2.0 Gy、45~50 Gy/5週が照射される。

GOGでは、子宮全摘出術と両側付属器摘出術に骨盤および傍大動脈リンパ節郭清(生検)を施行したIb~Ic、IIa~IIb期(FIGO 1988分類)を対象としたRCT(GOG99試験)が行われた。全骨盤照射群と非照射群の2年再発率はそれぞれ3%、12%で、2年骨盤内単独再発率は1.6%、7.4%、無病生存率は94%と85%で、照射群で有意に良好であったが、生存率に有意差はなかった<sup>3)</sup>。本試験では、再発中リスク群の中で、G2またはG3、脈管侵襲、外側1/3をこえる筋層浸潤の3因子に注目し、3因子すべて、50歳以上で2因子、あるいは70歳以上で1因子の群を中・高リスク群と定義すると、術後照射の再発予防効果は中・高リスク群でより顕著であった。子宮体癌術後照射に関するメタアナリシスの結果が2007年に報告された<sup>4,5)</sup>。術後照射は骨盤内再発を減らすが生存率向上には寄与せず、高リスク群に限って推奨されると結論された。

術後骨盤内再発の好発部位は腔である。リンパ節検索を実施していない中リスク群に対する全骨盤照射の有用性について検討したPORTEC-1試験では、再発例の73%が腔限局の再発であった<sup>6)</sup>。骨盤リンパ節再発や遠隔転移のリスクが低い症例では、腔内照射のみで骨盤内再発率の低下が期待される。ただし、腔単独再発は救済率が高いため(CQ26)、術後腔内

照射の生存率向上への寄与は不明である。以上を踏まえ、術後再発中・高リスク群〔60歳をこえるIc期(FIGO 1988分類)でG1・G2またはIb期でG3、年齢によらずIIa期でG1・G2あるいはG3で筋層浸潤が1/2未満〕を対象に、腔内照射と全骨盤照射とを比較するRCT(PORTEC-2試験:NCT00376844)が行われた。両群で5年腔再発率(1.8% vs. 1.6%)、骨盤内再発率(5.1% vs. 2.1%)、全生存率(85% vs. 80%)に有意差は認められず、腔内照射は、全骨盤照射と同等の治療成績を得ることが示された。また、Grade 1~2の急性消化管有害事象は腔内照射群で有意に少なかった(13% vs. 54%)<sup>7)</sup>。この結果を踏まえ、低毒性の腔内照射が、術後照射として望ましいとする意見がある<sup>8-10)</sup>。I・II期術後再発中・高リスク群に対し、術後の腔内照射に補助化学療法を加えた治療法を全骨盤照射と比較するRCT(GOG249試験)が行われ、現在経過観察中である。

Ic期(FIGO1988分類)やG3症例、II期以上の進行例では、骨盤内再発と遠隔転移の発症率が高いため、化学療法と放射線治療の併用が報告されるようになった<sup>11,12)</sup>。このような高リスク群を対象として全骨盤照射単独と同時化学放射線療法および補助化学療法とを比較する臨床試験(PORTEC-3試験:NCT00411138)が行われ、現在、主たるendpointに関して経過観察中である<sup>13)</sup>。

欧米の各種ガイドライン(ASTRO, NCCN, ESMO-ESGO-ESTRO)では、術後照射を再発中・高リスク例に対する術後補助療法の推奨として位置付けている。ASTROガイドラインにおいて、リンパ節転移陽性例を含む高リスク症例に対する術後補助療法として、同時化学放射線療法とそれに続く化学療法を推奨している<sup>14)</sup>。NCCNガイドライン2017年版では、傍大動脈リンパ節領域を含めたextended field(拡大照射野)の放射線治療(拡大照射)をtumor-directed radiotherapyの一つと位置付け、外科的病期診断によりIII期と診断された症例における術後補助療法の選択肢に挙げている<sup>15)</sup>。拡大照射の報告は、症例の少ない後方視的研究のみ<sup>16-18)</sup>であることから、有効性と安全性のエビデンスは十分でないと考えられる。本邦では傍大動脈リンパ節領域まで十分な郭清を行うことが多く、拡大照射の適用は、より慎重な姿勢が望まれる。

### 【参考文献】

- 1) Shigeta S, Nagase S, Mikami M, Ikeda M, Shida M, Sakaguchi I, et al. Assessing the effect of guideline introduction on clinical practice and outcome in patients with endometrial cancer in Japan : A project of the Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) guideline evaluation committee. J Gynecol Oncol 2017 ; 28 : e76(レベルⅣ)【委】
- 2) Fabrini MG, Gadducci A, Perrone F, La Liscia C, Cosio S, Moda S, et al. Relationship between interval from surgery to radiotherapy and local recurrence rate in patients with endometrioid-type endometrial cancer : a retrospective mono-institutional Italian study. Anticancer Res 2012 ; 32 : 169-73(レベルⅢ)【委】
- 3) Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, 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 : 744-51(レベルⅡ)【旧】
- 4) Kong A, Simera I, Collingwood M, Williams C, Kitchener H. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer : systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2007 ; 18 : 1595-604(レベルⅠ)【旧】

- 5) Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer : systematic review and meta-analysis. BJOG 2007 ; 114 : 1313-20(レベルⅠ)【旧】
- 6) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma : multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet 2000 ; 355 : 1404-11(レベルⅡ)【旧】
- 7) Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2) : an open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet 2010 ; 375 : 816-23(レベルⅡ)【旧】
- 8) Ng TY, Perrin LC, Nicklin JL, Cheuk R, Crandon AJ. Local recurrence in high-risk node-negative stage I endometrial carcinoma treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. Gynecol Oncol 2000 ; 79 : 490-4(レベルⅢ)【旧】
- 9) Chadha M, Nanavati PJ, Liu P, Fanning J, Jacobs A. Patterns of failure in endometrial carcinoma stage IB grade 3 and IC patients treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. Gynecol Oncol 1999 ; 75 : 103-7(レベルⅢ)【旧】
- 10) Anderson JM, Stea B, Hallum AV, Rogoff E, Childers J. High-dose-rate postoperative vaginal cuff irradiation alone for stage IB and IC endometrial cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 ; 46 : 417-25(レベルⅢ)【旧】
- 11) Kuoppala T, Maenpaa J, Tomas E, Puistola U, Salmi T, Grenman S, et al. Surgically staged high-risk endometrial cancer : randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemoradiotherapy. Gynecol Oncol 2008 ; 110 : 190-5(レベルⅡ)【旧】
- 12) Hogberg T, Signorelli M, De Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer-results from two randomized studies. Eur J Cancer 2010 ; 46 : 2422-31(レベルⅢ)【旧】
- 13) de Boer SM, Powell ME, Mileschkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3) : an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016 ; 17 : 1114-26(レベルⅢ)【検】
- 14) Meyer LA, Bohlke K, Powell MA, Fader AN, Franklin GE, Lee LJ, et al. Postoperative radiation therapy for endometrial cancer : American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. J Clin Oncol 2015 ; 33 : 2908-13(ガイドライン)【委】
- 15) Uterine neoplasms (version 2. 2017). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)(ガイドライン)【委】
- 16) Mundt AJ, Murphy KT, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Connell PP. Surgery and postoperative radiation therapy in FIGO Stage IIIC endometrial carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ; 50 : 1154-60(レベルⅢ)【旧】
- 17) McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, Johnson G, Walker JL, Mannel R. Analysis of FIGO Stage IIIC endometrial cancer patients. Gynecol Oncol 2001 ; 81 : 273-8(レベルⅢ)【旧】
- 18) Secord AA, Geller MA, Broadwater G, Holloway R, Shuler K, Dao NY, et al. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIIC endometrial cancer. Gynecol Oncol 2013 ; 128 : 65-70(レベルⅢ)【検】