

# 第3章 ■ 術後治療(特殊組織型を含む)

## 総説

### 術後再発リスクと補助療法

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，骨盤および傍大動脈リンパ節郭清（生検），大網切除，腹腔細胞診などが行われる。

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。リスク因子は，年齢<sup>1-4)</sup>，手術進行情<sup>2,5)</sup>，組織型<sup>2,6-8)</sup>，組織学的分化度<sup>3,4,9,10)</sup>，腫瘍発生部位（lower uterine segment）<sup>11)</sup>，骨盤ならびに傍大動脈リンパ節転移<sup>4,7,12,13)</sup>，腹腔細胞診<sup>14,15)</sup>，腫瘍径<sup>16)</sup>，筋層浸潤<sup>4)</sup>，脈管侵襲<sup>4,7,17)</sup>，子宮頸部浸潤<sup>4,18)</sup>，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>19)</sup>（18頁表1参照）。また，中リスク群での術後治療の遠隔成績を考慮して，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>20,21)</sup>。

手術療法のみで治療されたI期(旧FIGO分類)子宮体癌の再発率はおよそ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。組織学的分化度がG3であったり，筋層浸潤が1/2をこえる（Ic期）場合には再発リスクは高まる。I期子宮体癌に対する術後放射線治療についての系統的レビュー<sup>22)</sup>によれば，術後放射線治療（全骨盤照射）は局所再発を減少させる。しかし，生存率改善効果は明らかではない。サブグループ解析の結果からは，G3，Ic期などのリスク因子を複数認める症例に対する術後放射線治療は生存率改善に寄与する可能性がある。リスク因子が1つだけの場合の術後治療の意義は不明である（CQ19）。

術後放射線治療に化学療法を併用することの有用性については，化学療法を追加することによる付加的なメリットがあるという報告もある<sup>23)</sup>。

術後放射線治療と化学療法との比較では，JGOGはIc～IIIc期（旧FIGO分類）症例を対象に，術後全骨盤照射と化学療法のランダム化比較試験（JGOG2033）を行った<sup>24)</sup>。両群間に無再発生存，全生存ともに差を認めなかった。サブグループ解析ではあるが，Ic期，G3で70歳をこえる症例，II～IIIa期患者の中・高リスク症例では，化学療法がより長い生存期間をもたらした。イタリアのグループは，Ic期G3，II期G3で筋層浸潤が1/2をこえる症例，III期症例を対象に，術後放射線治療と化学療法をランダム化比較した<sup>25)</sup>。その結果，化学療法が放射線治療を上回るデータは得られなかった。臨床試験において化学療法の優越性は証明されなかったが，同等である可能性が示唆された（CQ17，CQ19）。

子宮外進展を伴う高リスク群の予後は不良である。Ⅲ・Ⅳ期（旧FIGO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の結果は、化学療法が無再発生存、全生存ともに全腹部照射を上回っていたが<sup>26)</sup>、この試験では照射量に問題があるとの指摘もある<sup>27)</sup>。化学療法については、シスプラチンとアドリアマイシン（ドキシソルピシン塩酸塩）にパクリタキセルを加えても無再発生存期間の延長は認められなかった<sup>28)</sup>。また、Ⅲ・Ⅳ期あるいは再発癌を対象としたJGOG2041では、タキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法の有用性が示唆されており<sup>29)</sup>、今後化学療法のレジメンのさらなる検討が望まれる（CQ17, CQ19, CQ20）。

### 術後再発部位

子宮体癌の術後再発の好発部位は腔、骨盤内、腹腔内、遠隔臓器である。組織型別では、類内膜腺癌G3はG1に比べ再発率も高く、遠隔再発をきたしやすい<sup>30,31)</sup>。また、漿液性腺癌はⅠ・Ⅱ期（旧FIGO分類）の症例でも再発率が高く、遠隔再発をきたしやすく予後不良である<sup>32)</sup>。

子宮体癌の手術療法により再発率と再発部位に違いがみられる。子宮全摘出術+骨盤リンパ節郭清のみの群とさらに傍大動脈リンパ節郭清を加えた群で後方視的に比較検討を行った結果、骨盤内の再発率には差を認めなかったが、骨盤リンパ節郭清のみでは骨盤外再発率が優位に高く、また、傍大動脈リンパ節への再発も優位に多く認められた<sup>33,34)</sup>。結論として、骨盤リンパ節郭清に傍大動脈リンパ節郭清を加えたほうが、予後は改善されることが示された。一方、手術療法に関して子宮全摘出術+両側付属器摘出術のみの群と骨盤リンパ節郭清を加えた群とのランダム化比較試験が2つ報告されている<sup>35,36)</sup>。いずれの報告も、再発部位は、骨盤リンパ節郭清を加えても、骨盤内再発率・遠隔再発率とも変わらず、予後も同じであった。

術後治療の種類によっても再発部位は異なる。術後放射線治療の有無による2群間での比較試験がいくつか報告されている<sup>21,37,38)</sup>。術後放射線治療はいずれの試験でも局所再発は有意に抑えることができたが、生存率を改善するまでには至っていない。また、子宮体癌に対する術後治療に関する系統的レビュー<sup>23)</sup>によれば、術後化学療法は術後放射線治療に比べ、骨盤内再発が多い傾向が認められるが遠隔再発は有意に抑えられ、結果的には生存率改善に寄与すると報告されている。

### 【参考文献】

- 1) Jolly S, Vargas CE, Kumar T, Weiner SA, Brabbins DS, Chen PY, et al. The impact of an age on long-term outcome in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiation. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 87-93 (レベルⅢ)
- 2) Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age, and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system : an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Semin Surg Oncol* 1994 ; 10 : 31-46 (レベルⅢ)

- 3) Marchetti C, Pisano C, Mangili G, Lorusso D, Panici PB, Silvestro G, et al. Use of adjuvant therapy in patients with FIGO stage III endometrial carcinoma : a multicenter retrospective study. *Oncology* 2011 ; 81 : 104-112 (レベルⅢ)
- 4) Gadducci A, Cosio S, Fabrini MG, Fanucchi A, Barsotti C, Cristofani R, et al. Patterns of failures in endometrial cancer : clinicopathological variables predictive of the risk of local, distant and retroperitoneal failure. *Anticancer Res* 2011 ; 31 : 3483-3488 (レベルⅢ)
- 5) Wolfson AH, Sightler SE, Markoe AM, Schwade JG, Averette HE, Ganjei P, et al. The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1992 ; 45 : 142-146 (レベルⅢ)
- 6) Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, Gliedman J, Bundy BN, Voet R, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1991 ; 68 : 2293-2302 (レベルⅢ)
- 7) Sakuragi N, Hareyama H, Todo Y, Yamada H, Yamamoto R, Fujino T, et al. Prognostic significance of serous and clear cell adenocarcinoma in surgically staged endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 ; 79 : 311-316 (レベルⅢ)
- 8) Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, Chen L, Teng NN, Longacre TA, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer* 2006 ; 94 : 642-646 (レベルⅢ)
- 9) Abeler VM, Kjørstad KE. Endometrial adenocarcinoma in Norway : a study of a total population. *Cancer* 1991 ; 67 : 3093-3103 (レベルⅢ)
- 10) Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advanced-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2000 ; 24 : 1201-1208 (レベルⅢ)
- 11) Kizer NT, Gao F, Guntupalli S, Thaker PH, Powell MA, Goodfellow PJ, et al. Lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011 ; 18 : 1419-1424 (レベルⅢ)
- 12) Nishiya M, Sakuragi N, Hareyama H, Ebina Y, Furuya M, Oikawa M, et al. Cox multivariate regression models for estimating prognosis of patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus who underwent thorough surgical staging. *Int J Cancer* 1998 ; 79 : 521-525 (レベルⅢ)
- 13) Chan JK, Kapp DS, Cheung MK, Osann K, Shin JY, Cohn D, et al. The impact of the absolute number and ratio of positive lymph nodes on survival of endometrioid uterine cancer patients. *Br J Cancer* 2007 ; 97 : 605-611 (レベルⅢ)
- 14) Hirai Y, Takeshima N, Kato T, Hasumi K. Malignant potential of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2001 ; 97 : 725-728 (レベルⅢ)
- 15) Obermair A, Geramou M, Tricopy L, Nicklin JL, Perrin L, Crandon AJ. Peritoneal cytology : impact on disease-free survival in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Cancer Lett* 2001 ; 164 : 105-110 (レベルⅢ)
- 16) Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991 ; 40 : 55-65 (レベルⅢ)
- 17) Narayan K, Khaw P, Bernshaw D, Mileshekin L, Kondalsamy-Chennakesavan S. Prognostic significance of lymphovascular space invasion and nodal involvement in intermediate- and high-risk endometrial cancer patients treated with curative intent using surgery and adjuvant radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2012 ; 22 : 260-266 (レベルⅢ)
- 18) Tewari KS, Filiaci VL, Spirto NM, Mannel RS, Thigpen JT, Cibull ML, et al. Association of number of positive nodes and cervical stroma invasion with outcome of advanced endometrial cancer treated with chemotherapy or whole abdominal irradiation : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125 : 87-93 (レベルⅢ)
- 19) Lurain JR, Mariani A, Dowdy SC. Uterine cancer. In : Berek JS, eds. *Berek & Novak's Gynecology* 15th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2012 ; 1250-1303 (レベルⅢ)
- 20) 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 : 1234-1241 (レベルⅢ)
- 21) 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 : 744-751 (レベルⅡ)
  - 22) Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; (3) : CD003916 (レベルⅠ)
  - 23) Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; (10) : CD003175 (レベルⅠ)
  - 24) 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 : 226-233 (レベルⅡ)
  - 25) 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 : 266-271 (レベルⅡ)
  - 26) 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)
  - 27) Tangjitgamol S, See HT, Kavanagh J. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer. *Int J Gynecol Oncol* 2011 ; 21 : 885-895 (レベルⅠ)
  - 28) 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 : 533-552 (レベルⅡ)
  - 29) 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 : 636-642 (レベルⅡ)
  - 30) Abu-Rustum NR, Chi DS, Leitao M, Oke EA, Hensley ML, Alektiar KM, et al. What is the incidence of isolated paraaortic nodal recurrence in grade I endometrial carcinoma ? *Gynecol Oncol* 2008 ; 111 : 46-48 (レベルⅢ)
  - 31) Rasool N, Fader AN, Seamon L, Neubauer NL, Shahin FA, Alexander HA, et al. Stage I, grade 3 endometrioid adenocarcinoma of the endometrium : an analysis of clinical outcomes and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol* 2010 ; 116 : 10-14 (レベルⅢ)
  - 32) Mahdavi A, Tajalli TR, Dalmar A, Vasilev SA, Lentz SE, Berman ML. Role of adjuvant chemotherapy in patients with early stage uterine papillary serous cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21 : 1436-1440 (レベルⅢ)
  - 33) Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study) : a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010 ; 375 : 1165-1172 (レベルⅡ)
  - 34) Todo Y, Kato H, Minobe S, Okamoto K, Suzuki Y, Sudo S, et al. Initial failure site according to primary treatment with or without para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011 ; 121 : 314-318 (レベルⅡ)
  - 35) Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial) : a randomised study. *Lancet* 2009 ; 373 : 125-136 (レベルⅡ)
  - 36) Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma : randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 1707-1716 (レベルⅡ)
  - 37) Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, et al. Adjuvant external beam

radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials) : pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009 ; 373 : 137-146 (レベルⅡ)

- 38) 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 : 1404-1411 (レベルⅡ)

## I 化学療法・ホルモン療法

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ている。本邦では、骨盤リンパ節の郭清が多くの症例に行われており、化学療法が積極的に行われている。

化学療法の有用性についてのエビデンスを示す臨床試験が報告されつつあり、その詳細はCQ 17で解説する。特筆すべき結果としては、残存腫瘍が2cm以下の進行子宮体癌に対しては化学療法が放射線治療に対して有意に全生存期間を延長したとするものである<sup>1)</sup>。一方、子宮外進展のない中リスク群を含んだ症例に対する化学療法と放射線治療の有用性を検討したランダム化比較試験はこれまで4つ報告されている<sup>2-5)</sup>。最近発表されたメタアナリシス<sup>6)</sup>によると、上記5つの臨床試験を総合して解析した結果、化学療法は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た。しかし、骨盤内制御に関して化学療法は放射線治療と比べて不十分であることも指摘された。また、中リスク群に関しては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、今後の臨床試験が望まれる。また、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。

術後のホルモン療法としてメドロキシプロゲステロン酢酸エステル (medroxyprogesterone acetate; MPA) やタモキシフェンなどが試みられてきたが、再発予防効果は証明されていない (CQ18)。

### 【参考文献】

- 1) Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spiratos 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)
- 2) 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 / EORTC 55991). J Clin Oncol 2007 ; 25 (Suppl) : 5503 (レベルⅡ)
- 3) 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 : 226-233 (レベルⅡ)
- 4) 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 : 266-271 (レベルⅡ)
- 5) Hogberg T, Signorelli M, Freire de Oliveira C, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer : results from two randomised studies. Eur J Cancer 2010 ; 46 : 2422-2431 (レベルⅡ)
- 6) Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. Cochrane Database Syst Rev 2011 ; (10) : CD003175 (レベルⅠ)

## CQ 17

## 術後化学療法を行う適応と推奨される薬剤は？

## 推奨

- ① 高リスク群に対しアドリアマイシン（ドキソルビシン塩酸塩）とシスプラチンの併用療法（AP療法）が奨められる（グレードB）。
- ② 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（グレードC1）。
- ③ 中リスク群に対し術後化学療法が考慮される（グレードC1）。
- ④ 低リスク群に対する術後化学療法は奨められない（グレードD）。

図2 フローチャート2～4参照

## 【目的】

術後化学療法の有用性と薬剤の組み合わせについて検討する（レジメンの詳細は29～31頁参照）。

## 【解説】

術後化学療法の適応については、再発リスクをまず高・中・低リスク群に分けて考えるが、高リスク群においては適応が明瞭に示されている。

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がん剤は、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>（CQ29参照）。

GOG34は、アドリアマイシン（ドキソルビシン塩酸塩）単独を、術前にI期と考えられた症例で筋層浸潤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例を対象に検証した試験である。術後放射線治療（全骨盤照射、傍大動脈リンパ節転移がある場合には傍大動脈照射を追加）にアドリアマイシン（ドキソルビシン塩酸塩） $60\text{mg}/\text{m}^2$ を総量で $500\text{mg}/\text{m}^2$ まで追加投与する群と投与しない群とにランダム化割付して比較した結果、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は、2cm以上の残存腫瘍を有しないⅢ・Ⅳ期（旧FIGO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〕 $60\text{mg}/\text{m}^2$  + シスプラチン $50\text{mg}/\text{m}^2$ ）とのランダム化比較試験で、AP療法の子後改善効果が示された<sup>7)</sup>。ただし、本試験でのAP療法は3週毎、7サイクルの後にシスプ

ラチン単剤を追加し、計8サイクルを施行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、AP療法+パクリタキセル併用（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>8)</sup>、神経障害を含む毒性が有意に増加した<sup>9)</sup>。この試験でのTAP療法の用量はパクリタキセル160mg/m<sup>2</sup>、アドリアマイシン（ドキソルビシン塩酸塩）45mg/m<sup>2</sup>、シスプラチン50mg/m<sup>2</sup>を用いているが、照射後の化学療法であること、ならびにday 2から11までG-CSF製剤を併用していることから、本邦で用いる場合には投与量に十分留意する必要がある。

これらのGOGの試験からは、術後化学療法としての標準治療はAP療法6サイクルであると考えられる。

中リスク群を含んだ症例を対象にしたランダム化比較試験はこれまでに4つ行われている。その中でJGOG2033は本邦で実施されたランダム化比較試験である。中・高リスク群（Ic～IIIc期〔旧FIGO分類〕で筋層浸潤1/2以上）を対象（385例）に、術後全骨盤照射（45～50Gy）を標準治療としてCAP療法（シクロホスファミド333mg/m<sup>2</sup>+アドリアマイシン〔ドキソルビシン塩酸塩〕40mg/m<sup>2</sup>+シスプラチン50mg/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（186例）で86%、CAP療法群（188例）で87%と有意差はなかった<sup>10)</sup>。この試験においては特殊組織型については検討されていない。同様のデザインで中・高リスク群（Ic期G3、II期G3で筋層浸潤1/2以上、III期）を対象（345例）に、術後全骨盤照射（45～50Gy）とCAP療法（シクロホスファミド600mg/m<sup>2</sup>+アドリアマイシン〔ドキソルビシン塩酸塩〕45mg/m<sup>2</sup>+シスプラチン50mg/m<sup>2</sup>）にランダム化割付した試験も報告された<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>。この試験においても特殊組織型については検討されていない。NSGO/EORTCグループが発表したNSGO-EC-9501<sup>12)</sup>は、I～IIIc期（旧FIGO分類）を対象（傍大動脈リンパ節転移は除外）に全骨盤照射単独群 vs. 全骨盤照射+化学療法群に割り付け、1996～2007年に382例が登録された（目標症例数は400例であったが、登録速度が遅かったため登録を途中で中止した）。放射線照射は44Gy以上の照射が規定され、92%が完遂した。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。4サイクルの化学療法が予定されたが、30%が完遂できなかった。プライマリーエンドポイントである無増悪生存期間は、全骨盤照射+化学療法群が優っていた（ハザード比 0.64, p=0.04）。しかし、全生存期間では化学療法追加群が優れる傾向が示されたものの有意差はみられなかった（5年生存率：76 vs. 83%）。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>12)</sup>でも、生存についても有意差は示されていない。

2011年に発表されたCochrane Library<sup>13)</sup>では、上記5つの臨床試験を総合して解析

した結果、化学療法は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た。

以上から、化学療法の有用性は高リスク群に関しては十分に証明されているが、中リスク群に関しては、患者選択の面でさらなる検討が必要である。なお、漿液性腺癌や明細胞腺癌については、メタアナリシスでは言及がない。以上から、現時点で特殊組織型が術後化学療法の適応に影響するといえるデータは示されていない。

一方、本邦で2005年にJGOGが行った全国調査<sup>14)</sup>では、術後化学療法として過半数の施設が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60~87%<sup>15-18)</sup>と報告されており、その有効性、かつ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。最近になって、進行・再発子宮体癌を対象にしたGOG209の中間解析では、無増悪生存の検討でTAP療法に対するTC療法は非劣性であると報告されている<sup>19)</sup>。TC療法はTAP療法よりも神経障害等の毒性が有意に低いとされ、術後化学療法として考慮される。また、本邦で子宮体癌術後再発の中・高リスク群に対する第Ⅲ相ランダム化比較試験JGOG2043（AP療法 vs. DP療法 vs. TC療法）が行われ、症例登録を終え経過観察中である<sup>20)</sup>。この結果により、中・高リスク群に対する術後化学療法の標準治療が決定されることが期待される。

### 【参考文献】

- 1) Muss HB. Chemotherapy of metastatic endometrial cancer. *Semin Oncol* 1994 ; 21 : 107-113 (レベルⅢ)
- 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 : 278-281 (レベルⅢ)
- 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 : 861-863 (レベルⅢ)
- 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)
- 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 : 471-476 (レベルⅢ)
- 6) Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Creasman WT, Hornback NB, Kurman RJ, 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 : 166-171 (レベルⅢ)
- 7) Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spiratos 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)
- 8) Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, Long HJ, Cella D, Spiratos 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 : 543-552 (レベルⅡ)
- 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 GOG 184. *Gynecol Oncol* 2010 ; 119 : 538-542 ( レベルⅡ)
- 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 : 226-233 ( レベルⅡ)
  - 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 : 266-271 ( レベルⅡ)
  - 12) Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G, de Oliveira CF, de Pont Christensen R, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer : results from two randomized studies. *Eur J Cancer* 2010 ; 46 : 2422-2431 ( レベルⅡ)
  - 13) Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; (10) : CD003175 ( レベルⅠ)
  - 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 : 456-459 ( レベルⅣ)
  - 15) Michener CM, Peterson G, Kulp B, Webster KD, Markman M. Carboplatin plus paclitaxel in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005 ; 131 : 581-584 ( レベルⅢ)
  - 16) Akram T, Maseelall P, Fanning J. Carboplatin and paclitaxel for the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 : 1365-1367 ( レベルⅢ)
  - 17) 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 : 4048-4053 ( レベルⅢ)
  - 18) 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 : 636-642 ( レベルⅢ)
  - 19) 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 : 771-773 (Abstract) ( レベルⅡ)
  - 20) JGOG ホームページ <http://www.jgog.gr.jp/> ( レベルⅣ)

## CQ 18

## 術後の補助療法としてホルモン療法は有用か？

## 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】

術後の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、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例をこす症例での術後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<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して行われた7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。子宮体癌による再発は、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 : 368-376 (レベルⅢ)
- 2) McDonald RR, Thorogood J, Mason MK. A randomized trial of progestogens in the primary treatment of endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1988 ; 95 : 166-174 (レベルⅡ)
- 3) Vergote I, Kjørstad K, Abeler V, Kolstad P. A randomized trial of adjuvant progestagen in early

- endometrial cancer. *Cancer* 1989 ; 64 : 1011-1016 (レベルⅡ)
- 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 hormonotherapy according to pathological prognostic groups. Long-term results of a randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 1993 ; 29 : 1133-1140 (レベルⅡ)
  - 5) COSA-NZ-UK Endometrial Cancer Study Groups. Adjuvant medroxyprogesterone acetate in high-risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1998 ; 8 : 387-391 (レベルⅢ)
  - 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 : 2265-2271 (レベルⅡ)
  - 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)

## II 放射線治療

子宮体癌の術後治療として、欧米では放射線治療が広く用いられている。欧米では婦人科腫瘍専門医でも、その45%が標準的に骨盤リンパ節郭清を行っているに過ぎない<sup>1)</sup>。本邦では、一般に骨盤リンパ節郭清が行われており、術後放射線治療について検討する際にはこの点に留意する必要がある。

子宮体癌の術後照射として腔内照射と外部照射が用いられる（CQ19）。術後の再発リスクにより、それぞれ単独あるいは併用にて適用される。NCCNガイドライン2012年版にリスク別の適応が示されている<sup>2)</sup>。米国SEERによると、I・II期（旧FIGO分類）に対する術後照射において腔内照射単独での実施が近年増加していると報告されている<sup>3)</sup>。術後照射により全生存の改善を明らかにした報告はないが、照射範囲内の再発率を有意に低下させる<sup>4,5)</sup>。これまで術後照射に伴う晩期合併症が問題とされ、術後照射を回避する方向性が探られてきた。本邦では、JGOG2033の結果<sup>6)</sup>を受けて術後照射実施率は低下してきている。日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の2009年度子宮体癌患者年報によると、子宮体癌I～IV期（旧FIGO分類）6,113例中、術後照射は181例（3%）のみに施行されていた<sup>7)</sup>。その一方で、近年の放射線治療技術の進歩は著しく、毒性の軽減が期待されている。

腔内照射の方法は、NCCN<sup>2)</sup>、American Brachytherapy Society（ABS）<sup>8,9)</sup>、日本放射線腫瘍学会のガイドライン<sup>10)</sup>を参考にする（CQ19）。

外部照射は通常全骨盤領域に対して行われる（CQ19）。従来、骨構造を指標として平面的に照射範囲（照射野）を設定する2次元治療計画が行われてきたが、近年ではCTを用い直接臨床標的体積（clinical target volume；CTV）を定義した3次元治療計画が広く行われている。さらに、強度変調放射線治療（intensity modulated radiotherapy；IMRT）により、早期・晩期の合併症発現率は低減されることが報告されている<sup>11,12)</sup>。IMRTは、通常の高エネルギーX線を用いた腫瘍への線量集中性を高めた治療方法として開発され、空間的・時間的に不均一な放射線強度を有するビームを多方向から照射するものである。それにより、腫瘍形状に合致した線量分布が作成され、同時に周囲臓器への線量軽減を可能とする。

通常、放射線治療は術後1～2カ月の時期に開始される。手術と術後照射開始の間隔、総治療期間による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、近年手術療法と術後照射開始の間隔が9週間をこえると局所制御に悪影響を与えるとの報告がある<sup>13)</sup>。通常、1回1.8～2.0Gy、45～50Gy/5週程度が照射される。

傍大動脈リンパ節転移が陽性の症例には同部位を含めた拡大照射が行われることがある（CQ20）<sup>14)</sup>。全骨盤照射に連続して腎静脈分岐部付近までCTVを延長し45Gy程度まで照射される。直交4門照射にて行う場合には腎臓への線量が最小になるように留意する。III・IV期（旧FIGO分類）、漿液性腺癌および明細胞腺癌などでは、再発形式と

して腹腔内再発が少なからずみられることから、全腹部照射が行われることがある (CQ20)<sup>15)</sup>。

### 【参考文献】

- 1) Naumann RW, Higgins RV, Hall JB. The use of adjuvant radiation therapy by members of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol* 1999 ; 75 : 4-9 (レベルⅢ)
- 2) Uterine Neoplasms (Version 2, 2012) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (ガイドライン)
- 3) Patel MK, Cote ML, Ali-Fehmi R, Buekers T, Munkarah AR, Elshaikh MA. Trends in the utilization of adjuvant vaginal cuff brachytherapy and / or external beam radiation treatment in Stage I and II endometrial cancer : a surveillance, epidemiology, and end-results study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 83 : 178-184 (レベルⅢ)
- 4) 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 randomized trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 2000 ; 355 : 1404-1411 (レベルⅡ)
- 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 : 744-751 (レベルⅡ)
- 6) 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 : 226-233 (レベルⅡ)
- 7) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会 : 2009年度子宮体癌患者年報. *日産婦誌* 2011 ; 63 : 1066-1075 (レベルⅣ)
- 8) Nag S, Erickson B, Parikh S, Gupta N, Varia M, Glasgow G. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 48 : 779-790 (レベルⅣ)
- 9) Small W Jr, Beriwal S, Demanes DJ, Dusenbery KE, Eifel P, Erickson B, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy. *Brachytherapy* 2012 ; 11 : 58-67 (レベルⅣ)
- 10) 日本放射線専門医会・医会, 日本放射線腫瘍学会, 日本医学放射線学会編. 子宮体癌. 放射線治療計画ガイドライン2008. 2008 ; 225-232 [http://www.kkr-smc.com/rad/guideline/2008/uterine\\_body.pdf](http://www.kkr-smc.com/rad/guideline/2008/uterine_body.pdf) (ガイドライン)
- 11) Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC. Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 56 : 1354-1360 (レベルⅢ)
- 12) Beriwal S, Jain SK, Heron DE, Kim H, Gerszten K, Edwards RP, et al. Clinical outcome with adjuvant treatment of endometrial carcinoma using intensity-modulated radiation therapy *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 195-199 (レベルⅢ)
- 13) 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 : 169-173 (レベルⅢ)
- 14) 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 : 1154-1160 (レベルⅢ)
- 15) Sutton G, Axelrod JH, Bundy BN, Roy T, Homesley HD, Malfetano JH, et al. Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer : a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2005 ; 97 : 755-763 (レベルⅢ)

## CQ 19

## 術後の放射線治療の適応は？

## 推奨

- ① 全骨盤照射は、再発のリスク因子を有する場合には考慮される（グレードC1）。
- ② 腔内照射は、腔再発率を下げる目的で考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート2～4参照

## 【目的】

術後の全骨盤照射，腔内照射の意義について検討する。

## 【解説】

子宮体癌に対する術式の異なる欧米において確立した術後放射線治療に関するエビデンスを，本邦の臨床に適応することはできない点に留意する必要がある。

子宮体癌の筋層浸潤が1/2未満でG1，G2の低リスク群では，再発率が低く，術後全骨盤照射は必要ない。

再発のリスクがより高い群では，全骨盤照射によって骨盤内再発率が低下するが，全生存期間の延長は証明されていない<sup>1-3)</sup>。術後に腔内照射を施行された症例を対象に全骨盤照射の有用性がランダム化比較試験で検討され<sup>1)</sup>，術前にI期と考えられた子宮体癌に対する全骨盤照射が，骨盤内再発を有意に減少させることが示された。PORTEC-1は，リンパ節検索を実施していない子宮体癌症例に対する術後全骨盤照射の有用性について検討した大規模ランダム化比較試験で，主な対象は中リスク群（G1で筋層浸潤が1/2をこえる，G2ならば筋層浸潤の程度を問わない，G3では筋層浸潤が1/2以内）であった。全骨盤照射群と非照射群の5年骨盤内再発率は4%，14%と照射群で有意に良好であったが<sup>2)</sup>，全生存率に差は認められなかった。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（旧FIGO分類）を対象に，全骨盤照射群と非照射群のランダム化比較試験を行った（GOG99）。全骨盤照射群と非照射群の2年再発率は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。しかし，生存率の有意な向上は認められなかった<sup>3)</sup>。GOG99では中リスク群の中で，G2またはG3症例，脈管侵襲あり，外側1/3をこえる筋層浸潤の3因子に注目し，3因子全て，50歳以上で2因子，あるいは70歳以上で1因子の群を高～中リスク群と定義すると，術後放射線治療の再発予防効果は高～中リスク群でより顕著であり，術後放射線治療は高～

中リスク群に限って施行されるべきであると結論づけた。2007年に上記3つのランダム化比較試験を含む複数のメタアナリシスの結果が報告された<sup>4,5)</sup>。いずれも、術後放射線治療は骨盤内再発を減らすのが、生存率の向上には寄与しないという結論であり、高リスク群に限って推奨されると結論づけた。

術後再発のうち、骨盤内における好発部位の一つは腔である。PORTEC-1のランダム化比較試験では、再発例の73%が腔に局限した再発であった<sup>2)</sup>。リンパ節など他の骨盤内再発や遠隔転移のリスクの少ない症例では、術後に腔内照射を施行することで骨盤内再発率の低下が期待される。ただし、腔単独の再発であれば再発後の救済率が高いため<sup>2,6)</sup>、術後腔内照射が生存に寄与するかどうかは不明である。PORTEC-1の結果をもとに、高～中リスク群（60歳をこえるIc期〔旧FIGO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）を対象に術後の腔内照射と全骨盤照射とを比較するPORTEC-2のランダム化比較試験が行われた。両群で5年腔再発（1.8% vs. 1.6%）、骨盤内再発率（5.1% vs. 2.1%）、全生存率（85% vs. 80%）ともに有意な差は認められず、術後の腔内照射によって、全骨盤照射を施行した場合と同等の制御率が得られることが示された。また、Grade 1～Grade 2の急性消化管毒性は腔内照射群で有意に少なかった（13% vs. 54%）<sup>7)</sup>。術後に全骨盤照射を行うと有害事象の発症率が上昇するため、術後照射を行うとすれば腔内照射が望ましいとする意見がある<sup>8-10)</sup>。GOGでは、I・II期の高～中リスク群に対して、術後の腔内照射に補助化学療法を加えた治療法を術後の全骨盤照射と比較する臨床試験（GOG 249）を施行中である。

術後補助療法として、放射線治療と化学療法とのランダム化比較試験結果が報告されている。JGOGによる、Ic～IIIc期（旧FIGO分類）の筋層浸潤が1/2をこえる症例を対象とした全骨盤照射と化学療法（CAP療法）とのランダム化比較試験（JGOG2033）では、5年無再発生存率、5年全生存率とも差が認められなかった<sup>11)</sup>。同様に、Ic期G3からIII期までを対象としたイタリアでの放射線治療と化学療法（CAP療法）のランダム化比較試験でも、無増悪生存率、全生存率とも差が認められなかった<sup>12)</sup>。Ic期（旧FIGO分類）やG3症例、あるいはより再発のリスクが高い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>13,14)</sup>。現在、このような高リスク群を対象として術後の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）が行われている。

## 【参考文献】

- 1) Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma : clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980 ; 56 : 419-427 (レベルⅡ)

- 2) 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 : 1404-1411 (レベルⅡ)
- 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 : 744-751 (レベルⅡ)
- 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 : 1595-1604 (レベルⅠ)
- 5) Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer : systematic review and meta-analysis. BJOG 2007 ; 114 : 1313-1320 (レベルⅠ)
- 6) Ackerman I, Malone S, Thomas G, Franssen E, Balogh J, Dembo A. Endometrial carcinoma—relative effectiveness of adjuvant irradiation vs therapy reserved for relapse. Gynecol Oncol 1996 ; 60 : 177-183 (レベルⅢ)
- 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 : 816-823 (レベルⅡ)
- 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 : 490-494 (レベルⅢ)
- 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 : 103-107 (レベルⅢ)
- 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 : 417-425 (レベルⅢ)
- 11) 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 : 226-233 (レベルⅡ)
- 12) 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 randomized trial. Br J Cancer 2006 ; 95 : 266-271 (レベルⅡ)
- 13) Kuoppala T, Maenpää 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 chemo-radiotherapy. Gynecol Oncol 2008 ; 110 : 190-195 (レベルⅡ)
- 14) 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 randomised studies. Eur J Cancer 2010 ; 46 : 2422-2431 (レベルⅢ)

## CQ 20

## 術後の傍大動脈リンパ節領域への照射，全腹部照射の適応は？

## 推奨

- ① 術後の傍大動脈リンパ節領域への照射は，進行癌では考慮される（グレードC1）。
- ② 術後の全腹部照射は，特殊組織型の症例では用いられることがあるが，国内での日常診療では一般的ではない（グレードC2）。

☞ フローチャート2～4参照

## 【目的】

術後の傍大動脈リンパ節領域への照射，全腹部照射の臨床的意義について検討する。

## 【解説】

本邦では，手術時に骨盤あるいは傍大動脈リンパ節転移の検索を行うため，術後に傍大動脈リンパ節領域まで照射することは少ない。また，全腹部照射を積極的に行うことは稀である。

骨盤および傍大動脈リンパ節郭清（生検）を行った術前にⅠ・Ⅱ期と考えられた895症例中，傍大動脈リンパ節転移陽性例はわずか48例（5%）であった。このうちの47例（98%）は骨盤リンパ節転移陽性，筋層浸潤が外側1/3に及ぶ，付属器あるいは腹腔内転移陽性などの因子を持つものであった<sup>1)</sup>。逆に上記予後不良因子がある場合には，5%前後で傍大動脈リンパ節転移が陽性である<sup>2)</sup>。したがって，これらの症例では傍大動脈リンパ節領域に潜在的な病変がある可能性が高く，骨盤および傍大動脈リンパ節領域への照射がこれらの領域の制御に有用である可能性がある。NCCNガイドライン2012年版では，傍大動脈リンパ節領域への照射をtumor-directedな外部照射と位置づけ，完全手術ステージングにより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>3)</sup>。しかし，傍大動脈リンパ節領域への照射についての報告は，症例の少ない後方視的研究のみである<sup>4-6)</sup>。傍大動脈リンパ節領域まで照射しても，遠隔転移など照射野外に再発することが多く，傍大動脈リンパ節領域への照射がどのような症例に有用であるかは不明である。

病変が子宮外に及ぶⅢ期症例や漿液性腺癌，明細胞腺癌など悪性度が高いとされる組織型の場合には，20～30%程度の症例で腹腔内や遠隔転移など骨盤外に再発がみられるとされる<sup>4-8)</sup>。したがって，補助療法として全骨盤照射では不十分である。これらの症例の再発が腹腔内に最も多いことから，全腹部照射の有用性を提唱している<sup>9-11)</sup>。し

かし、全腹部照射の後方視的報告によると、照射にもかかわらず多くの症例で腹腔内に再発を生じている。また、これらの予後不良群では、腹部まで照射を行っても、さらに照射野外に再発する症例が多い。一般に病変が子宮外に及ぶ症例では、30~50%が全身的な再発であるとされる。したがって、広範囲に及ぶ放射線治療が生存に寄与するかどうかは不明である。全腹部照射では、腎臓や消化管などへの毒性を考慮して総線量が制限される。Ⅲ・Ⅳ期（旧FIGO分類）症例に対しては化学療法の有用性が示されている<sup>12)</sup>。

### 【参考文献】

- 1) Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991 ; 40 : 55-65 (レベルⅡ)
- 2) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer : a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1987 ; 60 : 2035-2041 (レベルⅢ)
- 3) Uterine Neoplasms (Version 2. 2012) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (ガイドライン)
- 4) Corn BW, Lanciano RM, D'agostino R, Kiggundu E, Dunton CJ, Purser P, et al. The relationship of local and distant failure from endometrial cancer : defining a clinical paradigm. *Gynecol Oncol* 1997 ; 66 : 411-416 (レベルⅢ)
- 5) Mundt AJ, Murphy KT, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Connell PP, et al. Surgery and postoperative radiation therapy in FIGO Stage IIIc endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 50 : 1154-1160 (レベルⅢ)
- 6) McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, Johnson G, Walker JL, Mannel R. Analysis of FIGO Stage IIIc endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2001 ; 81 : 273-278 (レベルⅢ)
- 7) Greven KM, Curran WJ Jr, Whittington R, Fanning J, Randall ME, Wilder J, et al. Analysis of failure patterns in stage III endometrial carcinoma and therapeutic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ; 17 : 35-39 (レベルⅢ)
- 8) Grigsby PW, Perez CA, Kuske RR, Kao MS, Galakatos AE. Results of therapy, analysis of failures, and prognostic factors for clinical and pathologic stage III adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1987 ; 27 : 44-57 (レベルⅢ)
- 9) Stewart KD, Martinez AA, Weiner S, Podratz K, Stromberg JS, Schray M, et al. Ten-year outcome including patterns of failure and toxicity for adjuvant whole abdominopelvic irradiation in high-risk and poor histologic feature patients with endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 54 : 527-535 (レベルⅢ)
- 10) Smith RS, Kapp DS, Chen Q, Teng NN. Treatment of high-risk uterine cancer with whole abdominopelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 48 : 767-778 (レベルⅢ)
- 11) Sutton G, Axelrod JH, Bundy BN, Roy T, Homesley HD, Malfetano JH, et al. Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005 ; 97 : 755-763 (レベルⅢ)
- 12) Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spiratos 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)