

## 第4章

# 治療後の経過観察

### 総説

子宮体癌治療後の経過観察の目的は、再発の早期発見による予後の改善と治療により損なわれた QOL (quality of life) の維持・向上にある。前者に関して、本邦では経過観察のルーチン検査として、内診、腔断端細胞診、経腔超音波断層法検査、腫瘍マーカー測定、胸部 X 線検査、CT などの画像検査などを組み合わせて行うことが一般的となっている (CQ20～CQ22)。しかし、これが再発の早期発見や予後の改善に貢献するかどうかに関するエビデンスは少なく、施設ごとの基準や臨床医の判断に従って施行されているのが現状である。欧米の報告では、定期的経過観察による再発診断率よりも患者の自覚症状によって再発と診断される率の方が高く、定期的経過観察の必要性の是非が問われている。自覚症状に加えて、いわゆる身体診察のみで 80% 以上の再発が発見されると報告されており<sup>1)</sup>、内診については一定の有用性が示されているものの、定期的経過観察および施行される各種検査の臨床的有用性を疑問視する報告が多い。しかし、その多くは後方視的検討であり、背景にバイアスがあることも指摘されている<sup>1)</sup>。さらに、欧米では本邦よりも費用対効果に重点が置かれるため、腫瘍マーカーや CT、MRI など画像検査も含めたコストのかかる検査は推奨されないことが多い (CQ22)。また腔断端細胞診に関しても、細胞診単独で再発が診断された症例が少ないこと、さらに医療経済的側面から、欧米ではルーチンの検査項目から削除される傾向があり (CQ21)、SGO (Society of Gynecologic Oncology) recommendation<sup>1)</sup>、ESMO ガイドライン 2013 年版<sup>2)</sup>や NCCN ガイドライン 2017 年版<sup>3)</sup>では必須項目とはされていない。しかし、欧米でも、再発の高リスク群に関しては身体診察と内診に加え腔断端細胞診、さらに症例によっては CA125 などによる経過観察は必要とする意見もある。以上より、治療後の具体的なフォローアップ、すなわちどの検査をルーチンに、あるいはどの時期に行うかに関しては、レビューや各種ガイドラインでも一定のコンセンサスは得られていない<sup>1-7)</sup>、今後、本邦においても定期的経過観察を見直し、本邦の医療状況と患者個々の状態に応じた経過観察の個別化が必要であると考えられる。

一方、経過観察のもう一つの目的には cancer survivors の QOL の維持・向上があり、この観点からの細やかな、しかも長期間のフォローアップはますます重要となっている。しかし、各種治療の有害事象である更年期障害様症状、浮腫、排尿障害、セクシュアリティなどについての実態調査は十分ではなく、具体的サーベイランスに関するコンセンサスは得られていない。子宮体癌は基本的にエストロゲン感受性であるため、治療後の更年期障害様症状に対するホルモン補充療法 (hormone replacement therapy ; HRT) の施行に関しては過去に議論されてきた。I・II 期 (FIGO 1988 分類) 症例を対象としたエストロゲン単独療法 (estrogen therapy ; ET) とプラセボ群を比較検討したランダム化二重盲検試験 (GOG137 試

験<sup>8)</sup>では、ET 施行による再発リスクの上昇は認められていない。また、複数の症例対照研究とそれらのメタアナリシス<sup>9)</sup>からHRT 施行群の再発リスクは上昇することはないとされ、HRT は有用と思われる(CQ23)。治療後のHRT の施行に関するJGOG (Japanese Gynecologic Oncology Group) サーベイからは、本邦の婦人科医は概ねHRT には好意的であることが示されている<sup>10)</sup>。HRT の開始時期、黄体ホルモンの併用の必要性、投与期間など不明確な点も多く、今後ランダム化比較試験などでリスクを十分に検討する必要がある。

また、DNA ミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とし、常染色体優性遺伝形式をとるLynch 症候群関連子宮体癌の頻度は、諸外国のデータからは子宮体癌全体の2～6%とされており<sup>11-13)</sup>、本邦でも同様の頻度が報告されている<sup>14)</sup>。Lynch 症候群家系女性の関連腫瘍の累積発生率(70歳まで)は、子宮体癌28～60%、大腸癌30～52%、胃癌6～13%、卵巣癌6～14%、小腸癌3～4%などとされている<sup>15)</sup>。したがって、Lynch 症候群と診断された患者やその血縁者に対しては、大腸、子宮・卵巣、胃、胆道・膵臓、尿路系の定期的な検診(サーベイランス)が提唱されており<sup>15)</sup>、十分な説明と適切な予防医療や早期診療にも配慮する必要がある(Lynch 症候群のスクリーニング検査や遺伝カウンセリング、遺伝子検査に関しての詳細は他書を参照されたい)。

#### 【参考文献】

- 1) Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies : Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 : 466-78(ガイドライン)
- 2) Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al ; ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013 ; 24 (Suppl 6) : vi33-8(ガイドライン)
- 3) Uterine Neoplasms (Version 2. 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)(ガイドライン)
- 4) Sartori E, Pasinetti B, Chiudinelli F, Gadducci A, Landoni F, Maggino T, et al. Surveillance procedures for patients treated for endometrial cancer : a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2010 ; 20 : 985-92(レベルⅢ)
- 5) Lajer H, Jensen MB, Kilsmark J, Albæk J, Svane D, Mirza MR, et al. The value of gynecologic cancer follow-up : evidence-based ignorance? *Int J Gynecol Cancer* 2010 ; 20 : 1307-20(レベルⅢ)
- 6) Querleu D, Planchamp F, Narducci F, Morice P, Joly F, Genestie C, et al ; Institut National du Cancer ; Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique. Clinical practice guidelines for the management of patients with endometrial cancer in France : recommendations of the Institut National du Cancer and the Société Française d'Oncologie Gynécologique. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21 : 945-50(ガイドライン)
- 7) Vistad I, Moy BW, Salvesen HB, Liavaag AH. Follow-up routines in gynecological cancer-time for a change? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011 ; 90 : 707-18(レベルⅢ)
- 8) Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, Bell J, Mannel RS ; Gynecologic Oncology Group study. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 587-92(レベルⅡ)
- 9) Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors : a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2014 ; 50 : 1628-37(レベルⅡ)
- 10) Yokoyama Y, Ito K, Takamatsu K, Takehara K, Nakanishi T, Harano K, et al ; Disease Committee of Uterine Cancer, Japanese Gynecologic Oncology Group. How do Japanese gynecologists view hormone

- replacement therapy for survivors of endometrial cancer? Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) survey. *Int J Clin Oncol* 2015 ; 20 : 997-1004 (レベルⅢ)
- 11) Ferguson SE, Aronson M, Pollett A, Eiriksson LR, Oza AM, Gallinger S, et al. Performance characteristics of screening strategies for Lynch syndrome in unselected women with newly diagnosed endometrial cancer who have undergone universal germline mutation testing. *Cancer* 2014 ; 120 : 3932-9 (レベルⅢ)
  - 12) Hampel H, Frankel W, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 7810-7 (レベルⅢ)
  - 13) Leenen CH, van Lier MG, van Doorn HC, van Leerdam ME, Kooi SG, de Waard J, et al. Prospective evaluation of molecular screening for Lynch syndrome in patients with endometrial cancer  $\leq$  70 years. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125 : 414-20 (レベルⅢ)
  - 14) Hirai Y, Banno K, Suzuki M, Ichikawa Y, Udagawa Y, Sugano K, et al. Molecular epidemiological and mutational analysis of DNA mismatch repair (MMR) genes in endometrial cancer patients with HNPCC-associated familial predisposition to cancer. *Cancer Sci* 2008 ; 99 : 1715-9 (レベルⅢ)
  - 15) 大腸癌研究会 編. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 年版. 金原出版, 2016 (ガイドライン)

## CQ 20

## 治療後の経過観察の間隔は？

## 推奨

治療後の経過観察の間隔は、初回治療開始日を起点として

1～3年目：1～4カ月ごと

4～5年目：6カ月ごと

6年目以降：1年ごと

を目安とする(グレードC1)。

## 目的

治療後の経過観察の間隔について検討する。

## 解説

欧米では、再発例の75%以上が3年以内であるという報告が多数あり<sup>1-10)</sup>、無症状の再発例の早期発見が予後に関連せず、定期的経過観察の有用性が示されないため、経過観察の間隔を延ばすことを推奨する論文も多い<sup>1-5)</sup>。例えば、子宮体癌治療後の317例を対象に、1年目は3カ月ごと、2年目は4カ月ごと、その後は6カ月ごとに、内診、陰断端細胞診、胸部X線検査(2年に1回の撮影)の定期的経過観察を行った報告では、経過観察で再発を診断された症例は11例(21%)、症状(出血、腹痛、骨盤痛、下肢浮腫、咳嗽、呼吸困難など)により再発を診断された症例は40例(75%)であり、陰断端細胞診で再発がスクリーニングされた症例は1例もみられなかった。再発後の生存率は、定期的経過観察で再発を診断された群と、症状により再発を診断された群では有意差はなく、定期的経過観察は再発の早期診断や生存率の向上に寄与しないと結論している<sup>2)</sup>。さらにI～II期の早期子宮体癌552例を累積調査したところ81例に再発が認められたが、無症状で診断されたのは8例(10%)のみで、定期的経過観察の有用性は認められないとの報告もある<sup>11)</sup>。本邦の報告でも同様に、無症状再発例と有症状再発例の生存率に有意差は認められていない<sup>12)</sup>。

一方、定期的経過観察が有用であるとの報告もある<sup>10,13,14)</sup>。本邦での子宮体癌の治療後271症例を対象とした検討では、1年以内は1カ月ごと、2年以内は4～6カ月ごと、3年以内は6カ月ごと、4～5年経過した症例は1年に1回の定期的経過観察を行ったところ、29例(11%)に再発が認められ、そのうち1年以内の再発が12例(41%)、2年以内の再発が27例(93%)、3年以内には全例(100%)が再発し、無症状再発で化学療法を施行した症例の方が、有意差はないが、生存期間は長い傾向があったと報告している<sup>13)</sup>。

経過観察の間隔についてのエビデンスはさらに不明確で、報告によりプロトコールに差異

があるため、至適なプロトコールを提示するのは困難である。子宮体癌治療後の経過観察についての12報告および4ガイドラインのレビューによれば、1年以内は2~3カ月ごと、2年以内は3~6カ月ごと、3~5年以内は6~12カ月ごと、5年以上経過した症例では1年に1回の経過観察を行うプロトコールが多くみられた。検査内容として、身体診察、膣断端細胞診が主に行われていた<sup>9)</sup>。国外のガイドラインをみると、NCCNガイドライン2017年版では、2~3年以内は3~6カ月ごと、それ以降は6~12カ月ごとの身体診察と内診による経過観察を推奨している<sup>15)</sup>。ESMOガイドライン2013年版では、治療後2年以内は3~4カ月ごと、3~5年は6カ月ごとの身体診察と内診を推奨している<sup>16)</sup>。

いくつかの論文でも指摘されているように、再発の危険度は主に進行期、組織型、手術の完遂度により異なるため、症例によって再発リスクを考慮した上で患者個々の経過観察計画を考慮する必要がある。また、再発低リスクの症例が1年以内に再発することも稀ではないため、治療直後の経過観察の間隔は比較的短期間が望ましい。さらに、G1の再発例の約20%は初回治療後5年以降に再発するとの報告<sup>14)</sup>があることから、5年以上の経過観察も考慮される。

#### 【参考文献】

- 1) Reddoch JM, Burke TW, Morris M, Tornos C, Levenback C, Gershenson DM. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma : development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol* 1995 ; 59 : 221-5 (レベルⅢ) 【旧】
- 2) Shumsky AG, Stuart GC, Brasher PM, Nation JG, Robertson DI, S angkarat S. An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994 ; 55 : 229-33 (レベルⅢ) 【旧】
- 3) Owen P, Duncan ID. Is there any value in the long term follow up of women treated for endometrial cancer? *Br J Obstet Gynaecol* 1996 ; 103 : 710-3 (レベルⅢ) 【旧】
- 4) Agboola OO, Grunfeld E, Coyle D, Perry GA. Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. *CMAJ* 1997 ; 157 : 879-86 (レベルⅢ) 【旧】
- 5) Morice P, Levy-Piedbois C, Ajaj S, Pautier P, Haie-Meder C, Lhomme C, et al. Value and cost evaluation of routine follow-up for patients with clinical stage I/II endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2001 ; 37 : 985-90 (レベルⅢ) 【旧】
- 6) Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1991 ; 78 : 63-9 (レベルⅢ) 【旧】
- 7) Podczaski E, Kaminski P, Gurski K, MacNeil C, Stryker JA, Sin gapuri K, et al. Detection and patterns of treatment failure in 300 consecutive cases of "early" endometrial cancer after primary surgery. *Gynecol Oncol* 1992 ; 47 : 323-7 (レベルⅢ) 【旧】
- 8) Mandell LR, Nori D, Hilaris B. Recurrent stage I endometrial carcinoma : results of treatment and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985 ; 11 : 1103-9 (レベルⅢ) 【旧】
- 9) Sartori E, Pasinetti B, Chiudinelli F, Gadducci A, Landoni F, Maggino T, et al. Surveillance procedures for patients treated for endometrial cancer : a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2010 ; 20 : 985-92 (レベルⅢ) 【旧】
- 10) Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2007 ; 107 : S241-7 (レベルⅢ) 【旧】
- 11) Aung L, Howells RE, Lim KC, Hudson E, Jones PW. Why routine clinical follow-up for patients with

- early stage endometrial cancer is not always necessary. A study on women in South Wales. *Int J Gynecol Cancer* 2013 ; 24 : 556-63(レベルⅢ)【検】
- 12) Yoshida T, Takei Y, Machida S, Taneichi A, Sato N, Takahashi S, et al. Prognosis of endometrial cancer patients with and without symptoms at recurrence. *J Obstet Gynaecol Res* 2016 ; 42 : 1814-21(レベルⅢ)【委】
- 13) Ueda Y, Enomoto T, Egawa-Takata T, Miyatake T, Yoshino K, Fujita M, et al. Endometrial carcinoma : better prognosis for asymptomatic recurrences than for symptomatic cases found by routine follow-up. *Int J Clin Oncol* 2010 ; 15 : 406-12(レベルⅢ)【旧】
- 14) Smith CJ, Heeren M, Nicklin JL, Perrin LC, Land R, Crandon AJ, et al. Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007 ; 107 : 124-9(レベルⅢ)【旧】
- 15) Uterine Neoplasms (Version 2. 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf) (ガイドライン)【委】
- 16) Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al ; ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013 ; 24 (Suppl 6) : vi33-8(ガイドライン)【委】

## CQ 21

## 治療後の経過観察に内診や腔断端細胞診を行うべきか？

## 推奨

- ①骨盤内再発の診断のために内診を奨める(グレードA)。
- ②腔断端再発の診断のために細胞診が考慮される(グレードC1)。

## 目的

術後経過観察における内診と細胞診の有用性を検討する。

## 解説

子宮体癌再発の多くは初回治療から3年以内に発見され、定期的な受診による再発診断率よりも患者が自覚症状のため受診して再発と診断された率の方が高いとする報告が多い。しかし、再発部位は30~65%が骨盤内であり、内診・直腸診による通常の婦人科的診察で再発を診断できる症例は少なくないため<sup>1-9)</sup>、内診・直腸診は不可欠である。

一方、定期的経過観察の際に施行される腔断端細胞診については、多くの後方視的研究からその有用性は示されていないか、あるいは極めて限定的とされている<sup>6,7,10-16)</sup>。すなわち腔断端の単独再発はG1症例では少ないとの報告や<sup>10)</sup>、無症状で腔断端細胞診のみで再発が発見される症例は少数(0.5%)との報告もあり<sup>11)</sup>、さらに再発治療後の局所制御率や予後が比較的良好とされている(CQ29)。

腔断端再発診断を目的とした細胞診は、その診断率のみならず医療経済的な側面からも、欧米では定期的な経過観察時の検査としては否定的な意見が多い<sup>7,10-12,14)</sup>。腔断端細胞診に関しては、ESMOガイドライン2013年版<sup>16)</sup>では推奨されておらず、NCCNガイドライン2017年版<sup>17)</sup>にも必須項目には含まれていない。

海外では術後治療として放射線治療を施行される症例が多いため、腔断端再発症例が減少していることも指摘されており、細胞診の有効性にも影響を与えていることが示されている<sup>18)</sup>。一方、本邦では術後治療として化学療法が行われることが多く、治療背景が異なるため、海外の後方視的研究の成績をそのままサーベイランスに適用するのは困難である。本邦での腔断端細胞診の診断的、医療経済的有用性に関する調査研究はないことから、現時点では医療状況と患者個々の状態に応じた経過観察の個別化が必要と考えられる。

## 【参考文献】

- 1) Mandell LR, Nori D, Hilaris B. Recurrent stage I endometrial carcinoma : results of treatment and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985 ; 11 : 1103-9(レベルⅢ) 【旧】

- 2) Kuten A, Grigsby PW, Perez CA, Fineberg B, Garcia DM, Simpson JR. Results of radiotherapy in recurrent endometrial carcinoma : a retrospective analysis of 51 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ; 17 : 29-34(レベルⅢ) 【旧】
- 3) Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1991 ; 78 : 63-9(レベルⅢ) 【旧】
- 4) Podczaski E, Kaminski P, Gurski K, MacNeil C, Stryker JA, Singapuri K, et al. Detection and patterns of treatment failure in 300 consecutive cases of “early” endometrial cancer after primary surgery. *Gynecol Oncol* 1992 ; 47 : 323-7(レベルⅢ) 【旧】
- 5) Reddoch JM, Burke TW, Morris M, Tornos C, Levenback C, Gershenson DM. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma : development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol* 1995 ; 59 : 221-5(レベルⅢ) 【旧】
- 6) Shumsky AG, Stuart GC, Brasher PM, Nation JG, Robertson DI, Sangkarat S. An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994 ; 55 : 229-33(レベルⅢ) 【旧】
- 7) Morice P, Levy-Piedbois C, Ajaj S, Pautier P, Haie-Meder C, Lhomme C, et al. Value and cost evaluation of routine follow-up for patients with clinical stage I/II endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2001 ; 37 : 985-90(レベルⅢ) 【旧】
- 8) 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 : 527-35(レベルⅢ) 【旧】
- 9) Sartori E, Laface B, Gadducci A, Maggino T, Zola P, Landoni F, et al. Factors influencing survival in endometrial cancer relapsing patients : a Cooperating Task Force (CTF) study. *Int J Gynecol Cancer* 2003 ; 13 : 458-65(レベルⅢ) 【旧】
- 10) Cooper AL, Dornfeld-Finke JM, Banks HW, Davey DD, Modesitt SC. Is cytologic screening an effective surveillance method for detection of vaginal recurrence of uterine cancer? *Obstet Gynecol* 2006 ; 107 : 71-6(レベルⅢ) 【旧】
- 11) Bristow RE, Purinton SC, Santillan A, Diaz-Montes TP, Gardner GJ, Giuntoli RL 2nd. Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 709-13(レベルⅢ) 【旧】
- 12) Agboola OO, Grunfeld E, Coyle D, Perry GA. Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. *CMAJ* 1997 ; 157 : 879-86(レベルⅢ) 【旧】
- 13) Owen P, Duncan ID. Is there any value in the long term follow up of women treated for endometrial cancer? *Br J Obstet Gynaecol* 1996 ; 103 : 710-3(レベルⅢ) 【旧】
- 14) Rimel BJ, Burke WM, Higgins RV, Lee PS, Lutman CV, Parker L. Improving quality and decreasing cost in gynecologic oncology care. Society of gynecologic oncology recommendations for clinical practice. *Gynecol Oncol* 2015 ; 137 : 280-4(レベルⅢ) 【検】
- 15) Hunn J, Tenney ME, Tergas AI, Bishop EA, Moore K, Watkin W, et al. Patterns and utility of routine surveillance in high grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015 ; 137 : 485-9(レベルⅢ) 【検】
- 16) Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al ; ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013 ; 24 (Suppl 6) : vi33-8(ガイドライン) 【委】
- 17) Uterine Neoplasms (Version 2. 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf) (ガイドライン) 【委】
- 18) Novetsky AP, Kuroki LM, Massad LS, Hagemann AR, Thaker PH, Powell MA, et al. The utility and management of vaginal cytology after treatment for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2013 ; 121 : 129-35(レベルⅢ) 【検】



## CQ 22

## 治療後の経過観察に血清腫瘍マーカーの測定や画像検査を行うべきか？

## 推奨

- ①血清腫瘍マーカーとしてCA125やCA19-9の測定を考慮する(グレードC1)。
- ②個々の症例の再発リスクを勘案した上で、適宜胸部X線検査やCTなどの画像検査を考慮する(グレードC1)。
- ③再発が疑われた場合の病巣の検索にはCT、MRIやPET/CTなどの画像検査を奨める(グレードB)。

## 目的

初回治療後の経過観察における血清腫瘍マーカーの測定や画像検査の有用性を検討する。

## 解説

子宮体癌の腫瘍マーカーとして血清CA125の陽性率は、腫瘍の子宮外進展や脈管侵襲により上昇する傾向があると報告されている<sup>1)</sup>。治療後の経過観察においては再発の早期発見にCA125が有用とされ、主に腹腔内再発時にはその画像検査、細胞診、組織診などによる再発確認診断に数カ月先行して上昇するとの報告がある<sup>1-4)</sup>。またCA125とCA19-9を組み合わせることで診断率が上昇するという報告もある<sup>3)</sup>。しかし、無症候性再発症例でCA125値の上昇によって再発が発見された場合には、遠隔転移や腹腔内再発のことが多く、既存の治療法では再発治療後の生存の改善には結び付かないとする報告が多く、医療経済的側面からも症例を選んで行うべきとする文献もある<sup>5-9)</sup>。NCCNガイドライン2017年版では、CA125の測定は治療前に高値であった症例を適応としている<sup>10)</sup>。

子宮体癌の再発は50~70%が骨盤外である<sup>11-13)</sup>。そのうち遠隔転移部位として肺転移は5~23%と高頻度であり<sup>11-14)</sup>、胸部X線検査は再発のスクリーニングとして有用であると考えられる。しかし、無症候性再発症例のうち胸部X線検査でスクリーニングされた頻度は0~55%で、標準的な検査として採用すべきか否かの結論は報告により様々である<sup>4,6,14,15)</sup>。

経過観察中の諸検査によって無症状で再発が発見される例はごく少数で、大多数の再発は有症状であり<sup>6,16-18)</sup>、CT、MRI、PET/CTなどの画像検査がその検索に用いられるのが欧米では一般的である。さらに、無症状と有症状での再発症例の予後に有意差はないとするデータ<sup>6,12,17,18)</sup>も画像検査がルーチン化されない一因となっている。

CTは短時間に比較的広い範囲の撮影が可能であるため、腹腔内、骨盤・傍大動脈リンパ節をはじめとする転移巣の検出、再発の有無を検索するには有用である<sup>4,19)</sup>。また、PET/

CTも再発が疑われた場合には有用な検査方法である<sup>20,21)</sup>。しかし、CTなどの画像検査で再発が発見されても予後の改善は証明されていないという報告<sup>21,22)</sup>もある。

一方、画像検査を含めた定期的経過観察により診断された無症状再発は、有症状再発に比べ、再発後の予後は良好との報告もある<sup>15,23,24)</sup>。画像検査を定期的に行っている本邦から定期的経過観察によって発見された無症状再発は、有症状再発に比べ、有意差はないものの再発後の予後が良好であったことが報告されている<sup>15)</sup>。

NCCNガイドライン2017年版では、臨床的に適応がある場合にはCT、MRI、PETを行うとされており<sup>10)</sup>、個々の症例の再発リスクを勘案した上での経過観察の計画と画像診断の施行が実際的と思われる。

#### 【参考文献】

- 1) Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, de Bruijn HW. CA125 : a useful marker in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986 ; 155 : 1097-102 (レベルⅢ) 【旧】
- 2) Lo SS, Khoo US, Cheng DK, Ng TY, Wong LC, Ngan HY. Role of serial tumor markers in the surveillance for recurrence in endometrial cancer. *Cancer Detect Prev* 1999 ; 23 : 397-400 (レベルⅢ) 【旧】
- 3) Takeshima N, Shimizu Y, Umezawa S, Hirai Y, Chen JT, Fujimoto I, et al. Combined assay of serum levels of CA125 and CA19-9 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994 ; 54 : 321-6 (レベルⅢ) 【旧】
- 4) Lee JY, Kim JH, Seo JW, Kim HS, Kim JW, Park NH, et al. Detecting asymptomatic recurrence in early-stage endometrial cancer : the value of vaginal cytology, imaging studies, and CA-125. *Int J Gynecol Cancer* 2016 ; 26 : 1434-9 (レベルⅢ) 【検】
- 5) Otsuka I, Uno M, Wakabayashi A, Kameda S, Udagawa H, Kubota T. Predictive factors for prolonged survival in recurrent endometrial carcinoma : Implications for follow-up protocol. *Gynecol Oncol* 2010 ; 119 : 506-10 (レベルⅢ) 【旧】
- 6) Agboola OO, Grunfeld E, Coyle D, Perry GA. Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. *CMAJ* 1997 ; 157 : 879-86 (レベルⅢ) 【旧】
- 7) Morice P, Levy-Piedbois C, Ajaj S, Pautier P, Haie-Meder C, Lhomme C, et al. Value and cost evaluation of routine follow-up for patients with clinical stage I/II endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2001 ; 37 : 985-90 (レベルⅢ) 【旧】
- 8) Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer : a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006 ; 101 : 520-9 (レベルⅢ) 【旧】
- 9) Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies : Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 : 466-78 (レベルⅢ) 【旧】
- 10) Uterine Neoplasms (Version 2. 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf) (ガイドライン) 【委】
- 11) Menczer J. Endometrial carcinoma. Is routine intensive periodic follow-up of value? *Eur J Gynaecol Oncol* 2000 ; 21 : 461-5 (レベルⅢ) 【旧】
- 12) Odagiri T, Watari H, Hosaka M, Mitamura T, Konno Y, Kato T, et al. Multivariate survival analysis of the patients with recurrent endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2011 ; 22 : 3-8 (レベルⅢ) 【旧】
- 13) Esselen KM, Boruta DM, del Carmen M, Schorge JO, Goodman A, Growdon WB. Defining prognostic variables in recurrent endometrioid endometrial cancer : a 15-year single-institution review. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21 : 1078-83 (レベルⅢ) 【旧】
- 14) Shumsky AG, Stuart GC, Brasher PM, Nation JG, Robertson DI, Sangkarat S. An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994 ; 55 : 229-33 (レベルⅢ) 【旧】
- 15) Ueda Y, Enomoto T, Egawa-Takata T, Miyatake T, Yoshino K, Fujita M, et al. Endometrial carcinoma : better prognosis for asymptomatic recurrences than for symptomatic cases found by

- routine follow-up. *Int J Clin Oncol* 2010 ; 15 : 406-12(レベルⅢ) 【旧】
- 16) Aung L, Howells RE, Lim KC, Hudson E, Jones PW. Why routine clinical follow-up for patients with early stage endometrial cancer is not always necessary. A study on women in South Wales. *Int J Gynecol Cancer* 2013 ; 24 : 556-63(レベルⅢ) 【検】
  - 17) Wylie J, Irwin C, Pintilie M, Levin W, Manchul L, Milosevic M, et al. Results of radical radiotherapy for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000 ; 77 : 66-72(レベルⅢ) 【旧】
  - 18) Owen P, Duncan ID. Is there any value in the long term follow up of women treated for endometrial cancer? *BJOG* 1996 ; 103 : 710-3(レベルⅢ) 【旧】
  - 19) Sugimura K, Okizuka H. Postsurgical pelvis : treatment follow-up. *Radiol Clin North Am* 2002 ; 40 : 659-80(レベルⅢ) 【旧】
  - 20) Belhocine T. An appraisal of 18F-FDG PET imaging in post-therapy surveillance of uterine cancers : clinical evidence and a research proposal. *Int J Gynecol Cancer* 2003 ; 13 : 228-33(レベルⅢ) 【旧】
  - 21) Oldan JD, Patel PS. Positron emission tomography/computed tomography for gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol Surv* 2016 ; 71 : 545-56(レベルⅢ) 【検】
  - 22) Connor JP, Andrews JI, Anderson B, Buller RE. Computed tomography in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2000 ; 95 : 692-6(レベルⅢ) 【旧】
  - 23) Smith CJ, Heeren M, Nicklin JL, Perrin LC, Land R, Crandon AJ, et al. Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007 ; 107 : 124-9(レベルⅢ) 【検】
  - 24) Carrara L, Gadducci A, Landoni F, Maggino T, Scambia G, Galletto L, et al. Could different follow-up modalities play a role in the diagnosis of asymptomatic endometrial cancer relapses? : an Italian multicentric retrospective analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2012 ; 22 : 1013-9(レベルⅢ) 【検】

## CQ 23

## 治療後のホルモン補充療法(HRT)は奨められるか？

推奨

ベネフィットとリスクを十分に説明した上でHRTを行うことを考慮する(グレードC1)。

## 明日への提言

Cancer survivors のQOLの維持・向上のためにはHRTは重要な役割を担うが、HRTのリスクを正確に評価するためのさらなる前方視的試験により、真に恩恵を受ける対象者の選択、標準的な治療方法(開始時期、投与薬剤、投与期間)などが明確になることに期待したい。

## 目的

治療後のHRTと再発のリスクを検討する。

## 解説

医原性閉経による更年期障害様症状は自然閉経よりも程度が重いことが知られている<sup>1)</sup>。米国 Nurses' Health Study では、45歳未満で卵巣摘出術が行われた場合、乳がんの発症率の減少が認められるものの、心血管系疾患の発症のリスク(ハザード比1.26)と、すべての原因による死亡率が増加することが示されている<sup>2)</sup>。子宮体癌手術では、若年者であっても卵巣温存には慎重な対応が望まれている。したがって、心血管系イベント以外に脂質異常症や骨塩量の低下など、卵巣摘出によって惹起される様々な事象を理解し適切な対応を行うことがQOLの維持・向上に重要である。

治療後の更年期障害様症状にはHRTが治療の選択肢の一つとなる。I・II期(FIGO 1988分類)を対象としたエストロゲン単独療法(estrogen therapy; ET)とプラセボ群を比較検討したランダム化二重盲検試験(GOG137試験:NCT00002976)では、ET群の618例中の再発は14例(2.3%)、対照群では618例中の再発は12例(1.9%)であり、ETは少なくとも再発率を増加させないことが示されている<sup>3)</sup>。その他の症例対照研究でも、術後のET施行群と非施行群では再発のリスクに有意差は認められていない<sup>4,5)</sup>。また、治療後にエストロゲンと黄体ホルモンの併用療法(estrogen progestogen therapy; EPT)施行群と非施行群を比べた症例対照研究でも、EPT施行群で再発イベントに差がないか、あるいは低下していた<sup>6,7)</sup>。治療後のHRTの再発リスクを検討したこれらの報告のメタアナリシスによると、HRT施行群の再発リスクは上昇することではなく、むしろ低下していた<sup>8)</sup>。

フランスの子宮体癌治療に関するガイドライン(2011年)では、50歳未満の女性の治療後にはETは禁忌ではなく更年期障害様症状の治療となり得ること、50歳以上では一般健常

人における適応と禁忌に従うこととされている<sup>9)</sup>。

以上より、子宮体癌治療後のHRTは再発の危険性を高めないと考えられるが、これまでの報告では対象としてI～II期症例が大多数で、年齢、組織学的異型度、HRTの開始時期、エストロゲンの種類・量や黄体ホルモン併用の有無などのレジメン、投与期間、フォローアップ期間など報告によりばらつき(セレクション・バイアス)があり、これら不明確な点に関しては今後、前方視的研究などで検討する必要がある。HRTの施行にあたっては、ベネフィットとリスクについて十分な説明を行い同意を得ることが重要である(HRTの施行に際しては、HRTガイドライン<sup>10)</sup>を参照されたい)。

#### 【参考文献】

- 1) Singh P, Oehler MK. Hormone replacement after gynaecological cancer. *Maturitas* 2010 ; 65 : 190-7(レベルⅢ)【旧】
- 2) Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2009 ; 113 : 1027-37(レベルⅢ)【委】
- 3) Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, Bell J, Mannel RS. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 587-92(レベルⅡ)【旧】
- 4) Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990 ; 36 : 189-91(レベルⅢ)【旧】
- 5) Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, Roth PD, Gillotte DL, Berman ML. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 175 : 1195-200(レベルⅢ)【旧】
- 6) Suriano KA, McHale M, McLaren CE, Li KT, Re A, DiSaia PJ. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients : a matched control study. *Obstet Gynecol* 2001 ; 95 : 555-60(レベルⅢ)【旧】
- 7) Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, Sever A. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 : 805-8(レベルⅢ)【旧】
- 8) Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors : a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2014 ; 50 : 1628-37(レベルⅡ)【検】
- 9) Querleu D, Planchamp F, Narducci F, Morice P, Joly F, Genestie C, et al ; Institut National du Cancer ; Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique. Clinical practice guidelines for the management of patients with endometrial cancer in France : recommendations of the Institut National du Cancer and the Société Française d'Oncologie Gynécologique. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21 : 945-50(ガイドライン)【旧】
- 10) 日本産科婦人科学会, 日本女性医学学会 編. ホルモン補充療法ガイドライン 2017年度版. 日本産科婦人科学会, 東京, 2017(ガイドライン)【委】