

第5章

進行・再発癌の治療

1
2
3
4
5
6
7

総説

I 進行癌

術前にⅢ・Ⅳ期と考えられる進行子宮体癌症例の治療においては、個々の状況に応じて手術療法、化学療法、放射線治療、あるいはホルモン療法を用いて個別化した治療方針の立案が求められる。治療法の選択は病巣の部位や患者の performance status(PS)、合併症、ホルモンレセプターの有無などに基づいて決定される。一般的に腫瘍減量が可能な場合にはまず手術療法が選択される(CQ26)。手術により完全切除が可能であった場合には、術後に化学療法を中心とした追加治療が計画される(新規 CQ, CQ29)。腫瘍減量術が困難な場合や手術後に残存腫瘍がある場合には、化学療法、ホルモン療法、放射線治療のいずれかが状況により選択されるが、基本的に根治が望めない症例のため、治療の選択にあたって患者の quality of life(QOL)に配慮することが重要である。

治療開始前に子宮外進展が判明している場合には、まず、子宮摘出と腫瘍減量術の可能性の有無の判断が必要である。一般的には、Ⅲ期であれば完全切除を目指し子宮全摘出術+両側付属器摘出術を基本に骨盤・傍大動脈リンパ節郭清(生検)や大網切除術を施行する。Ⅳ期に対しては腫瘍減量術が予後を改善することは直接的には証明されていないものの、手術により optimal になった症例では術後に化学療法や放射線治療などの補助療法を行うことにより予後が改善されることが示されている¹⁻⁷⁾(CQ26)。以上よりⅢ・Ⅳ期の進行子宮体癌には術前に十分な評価を行い、optimal surgery が可能と判断された場合には積極的な手術が考慮される。一方で、遠隔転移などにより optimal surgery が困難で病巣残存が予想される症例に対して術前の化学療法を行うことは、エビデンスに乏しいものの数少ない治療法の選択肢となる⁸⁾(CQ27)。術前の放射線治療は、欧米で頸部浸潤や傍(結合)組織浸潤例に施行した報告があるが⁹⁾、本邦では頸部浸潤のみの場合には手術で切除することが多く、術前照射はほとんど行われていないのが現状である。

進行子宮体癌に対する化学療法としては、現時点では GOG107(AP vs. A)¹⁰⁾、GOG177(AP vs. TAP)¹¹⁾などの結果から 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〕、TAP 療法(パクリタキセル+AP 療法)のいずれかが推奨される(CQ29)。TAP 療法は奏効率、無病生存期間、全生存期間において AP 療法を上回ることが示されたが、神経障害をはじめとする毒性は TAP 療法でより高率であった点には留意すべきである。TC 療法(パクリタキセル+カルボプラチン)は投与が簡便で管理が比較的容易なことから、明確なエビデンスのないまま国内外の実地臨床で広く用いられているが、TAP 療法に対する TC 療法の非劣性を確認する第Ⅲ相試験(GOG209)¹²⁾の最終結果がまだ公表されていないため、

現時点で TC 療法は標準治療とは結論できない。ただし、TC 療法は進行・再発子宮体癌を対象とした第Ⅱ相試験では高い奏効率(50~78%)が報告されており^{13,14)}、進行子宮体癌に対して有効性・安全性の面から TC 療法も考慮される(CQ29)。

切除不能の局所進行子宮体癌を対象とした放射線治療単独の効果についてまとめた報告はないが、腫瘍制御を目標にする場合には、外部照射と腔内照射の併用を原則とする(CQ16参照)。現時点で進行した子宮体癌に対して放射線治療は、単発や限局した残存病巣に対する照射、もしくは症状緩和を目的とした照射に限定して用いられている(CQ30)。化学療法や放射線治療以外にも、エストロゲン受容体(estrogen receptor; ER)、プロゲステロン受容体(progesterone receptor; PR)陽性例においては medroxyprogesterone acetate(MPA)によるホルモン療法の効果が期待できる¹⁵⁾(CQ31)。

Ⅱ 再発癌

再発例の根治は非常に困難であり、治療の立案にあたっては治療効果のみならず QOL に対する十分な配慮が必要である。患者の状況や再発部位によって適宜、手術療法や放射線治療、ホルモン療法、化学療法、あるいは best supportive care(BSC)を選択する。

再発癌の中で最も根治が望める可能性があるのは腔断端再発である。治療には放射線治療が推奨され、術後腔断端再発に対する放射線治療症例の遡及解析では、5年骨盤内制御率は約40~80%、5年生存率は約30~75%と報告されている¹⁶⁻²⁰⁾。照射の方法としては、外部照射と小線源治療(腔内照射や組織内照射)の併用、またはそれぞれの単独とされる。腔断端再発に対する手術治療の報告はほとんどないが、完全切除可能な数少ない再発部位であり、切除可能であれば手術療法も考慮される(CQ28)。

腔断端以外の再発部位でも、単発あるいは限局した腫瘍で、手術により残存なく摘出が可能な場合には手術療法も選択肢となる²¹⁻²⁷⁾。この場合にも「根治性」と「侵襲性」のバランスを考慮した患者選択が重要である(CQ28-2)。腔断端以外の再発癌に対する放射線治療は初回治療での照射歴や再発部位に応じて考慮される。単発あるいは限局した腫瘍でも、切除不能な部位の再発や、手術が患者の QOL を害すると考えられる場合には、放射線治療も選択肢となる。この場合には、通常は全骨盤照射などの外照射が施行されるが、骨盤内再発に対しては放射線単独治療では予後不良との報告もあり²⁸⁾、化学療法との組み合わせが検討されている。近年では強度変調放射線治療(intensity-modulated radiation therapy; IMRT)や体幹部定位放射線治療(stereotactic body radiation therapy; SBRT)などの高精度放射線治療も再発例の放射線治療として検討されており、傍大動脈リンパ節再発などに対して良好な成績が報告されている²⁹⁻³¹⁾。その他、腔壁再発に対する出血や骨転移に対する疼痛のコントロール、脳転移による急激な症状悪化の予防に放射線治療が有用な場合もある(CQ30)。

多発性の再発や、局所性の再発でも前治療や再発部位によって手術や放射線治療が選択できない場合には、化学療法やホルモン療法が選択される。化学療法を選択する場合、患者の

QOLに対する十分な配慮が必要である。メタアナリシスによれば、治療強度が大きいレジメンほど生存期間の延長に貢献するが、毒性も増強することが報告されている³²⁾。本ガイドラインでは再発癌に対する化学療法としてTC療法やAP療法との2剤併用療法あるいは単剤療法が妥当と考えるが、薬剤の選択にあたっては、患者の状態や前治療の内容を考慮する必要がある(CQ29)。特にアドリマイシン(ドキシソルピシン塩酸塩)に関しては、心毒性に対して用量制限(500 mg/m²)があることを銘記して化学療法を行う。ER、PR陽性例においてはMPAによるホルモン療法の効果が期待できる¹⁵⁾。ホルモン療法は血栓症以外に目立った毒性はなく、高齢者やPSの悪い症例にも使用しやすい(CQ31)。

【参考文献】

- 1) Goff BA, Goodman A, Muntz HG, Fuller AF Jr, Nikrui N, Rice LW. Surgical stage IV endometrial carcinoma : a study of 47 cases. *Gynecol Oncol* 1994 ; 52 : 237-40(レベルⅢ)
- 2) Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, Grumbine FC, Montz FJ. Stage IVB endometrial carcinoma : the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol* 2000 ; 78 : 85-91(レベルⅢ)
- 3) Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Yuce K, Kucukali T. The influence of cytoreductive surgery on survival and morbidity in stage IVB endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002 ; 12 : 448-53(レベルⅢ)
- 4) Shih KK, Yun E, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS, Leitao MM Jr. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011 ; 122 : 608-11(レベルⅢ)
- 5) Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, Egawa-Takata T, Ugaki H, Yoshino K, et al. Endometrial carcinoma with extra-abdominal metastasis : improved prognosis following cytoreductive surgery. *Ann Surg Oncol* 2010 ; 17 : 1111-7(レベルⅢ)
- 6) Tanioka M, Katsumata N, Sasajima Y, Ikeda S, Kato T, Onda T, et al. Clinical characteristics and outcomes of women with stage IV endometrial cancer. *Med Oncol* 2010 ; 27 : 1371-7(レベルⅢ)
- 7) Eto T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Yokota H, Satoh T, et al. Clinicopathological prognostic factors and the role of cytoreduction in surgical stage IVb endometrial cancer : a retrospective multi-institutional analysis of 248 patients in Japan. *Gynecol Oncol* 2012 ; 127 : 338-44(レベルⅢ)
- 8) Uterine neoplasms (version 2. 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf(ガイドライン)
- 9) Vargo JA, Boisen MM, Comerchi JT, Kim H, Houser CJ, Sukumvanich P, et al. Neoadjuvant radiotherapy with or without chemotherapy followed by extrafascial hysterectomy for locally advanced endometrial cancer clinically extending to the cervix or parametria. *Gynecol Oncol* 2014 ; 135 : 190-5(レベルⅢ)
- 10) Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, Malfetano J, DuBeshter B, Burger RA, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3902-8(レベルⅡ)
- 11) Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2159-66(レベルⅡ)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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

- 1 patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma : a Japanese Gynecologic Oncology Group
2 study (JGOG2041). *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 636-42(レベルⅢ)
- 3 15) Kauppila A. Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. A
4 review of the literature. *Acta Oncol* 1989 ; 28 : 561-6(レベルⅢ)
- 5 16) Lin LL, Grigsby PW, Powell MA, Mutch DG. Definitive radiotherapy in the management of isolated
6 vaginal recurrences of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 63 : 500-4(レベルⅢ)
- 7 17) Sears JD, Greven KM, Hoen HM, Randall ME. Prognostic factors and treatment outcome for patients
8 with locally recurrent endometrial cancer. *Cancer* 1994 ; 74 : 1303-8(レベルⅢ)
- 9 18) Huh WK, Straughn JM Jr, Mariani A, Podratz KC, Havrilesky LJ, Alvarez-Secord A, et al. Salvage of
10 isolated vaginal recurrences in women with surgical stage I endometrial cancer : a multiinstitutional
11 experience. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 886-9(レベルⅢ)
- 12 19) Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence
13 of endometrial carcinoma after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol* 2003 ; 56 : 1366-72(レベルⅢ)
- 14 20) Jeppesen MM, Jensen PT, Gilså Hansen D, Iachina M, Mogensen O. The nature of early-stage
15 endometrial cancer recurrence-A national cohort study. *Eur J Cancer* 2016 ; 69 : 51-60(レベルⅢ)
- 16 21) Scarabelli C, Campagnutta E, Giorda G, DePiero G, Sopracordevole F, Quaranta M, et al. Maximal
17 cytoreductive surgery as a reasonable therapeutic alternative for recurrent endometrial carcinoma.
18 *Gynecol Oncol* 1998 ; 70 : 90-3(レベルⅢ)
- 19 22) Campagnutta E, Giorda G, De Piero G, Sopracordevole F, Visentin MC, Martella L, et al. Surgical
20 treatment of recurrent endometrial carcinoma. *Cancer* 2004 ; 100 : 89-96(レベルⅢ)
- 21 23) Bristow RE, Santillan A, Zahurak ML, Gardner GJ, Giuntoli RL 2nd, Armstrong DK. Salvage
22 cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 281-7(レベルⅢ)
- 23 24) Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer : a
24 meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010 ; 118 : 14-8(レベルⅢ)
- 25 25) Ren Y, Shan B, Shi D, Wang H. Salvage cytoreductive surgery for patients with recurrent endometrial
26 cancer : a retrospective study. *BMC Cancer* 2014 ; 14 : 135(レベルⅢ)
- 27 26) Papadia A, Bellati F, Ditto A, Bogani G, Gasparri ML, Di Donato V, et al. Surgical treatment of
28 recurrent endometrial cancer : time for paradigm shift. *Ann Surg Oncol* 2015 ; 22 : 4204-10(レベルⅢ)
- 29 27) Turan T, Tasci T, Karalok A, Ureyen I, Kocak O, Turkmen O, et al. Salvage cytoreductive surgery for
30 recurrent endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015 ; 25 : 1623-32(レベルⅢ)
- 31 28) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al.
32 Survival after relapse in patients with endometrial cancer : results from a randomized trial. *Gynecol
33 Oncol* 2003 ; 89 : 201-9(レベルⅡ)
- 34 29) Ho JC, Allen PK, Jhingran A, Westin SN, Lu KH, Eifel PJ, et al. Management of nodal recurrences of
35 endometrial cancer with IMRT. *Gynecol Oncol* 2015 ; 139 : 40-6(レベルⅡ)
- 36 30) Shirvani SM, Klopp AH, Likhacheva A, Jhingran A, Soliman PT, Lu KH, et al. Intensity modulated
radiation therapy for definitive treatment of paraortic relapse in patients with endometrial cancer.
Pract Radiat Oncol 2013 ; 3 : e21-8(レベルⅡ)
- 31 31) Higginson DS, Morris DE, Jones EL, Clarke-Pearson D, Varia MA. Stereotactic body radiotherapy
(SBRT) : Technological innovation and application in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2011 ;
120 : 404-12(レベルⅢ)
- 32 32) Humber CE, Tierney JF, Symonds RP, Collingwood M, Kriwan J, Williams C, et al. Chemotherapy for
advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer : a systematic review of Cochrane collaboration.
Ann Oncol 2007 ; 18 : 409-20(レベルⅠ)

CQ 26

術前にⅢ・Ⅳ期と考えられる症例に対する手術療法の適応は？

推奨

- ①術前にⅢ期と考えられる症例に対しては、手術療法を行う(グレードB)。
- ②術前にⅣ期と考えられる症例に対しては、子宮全摘出術と可及的腫瘍減量術が可能であれば、手術療法を考慮する(グレードC1)。

目的

術前にⅢ・Ⅳ期と考えられる進行癌に対する手術療法の有用性を検討する。

解説

子宮体癌Ⅲ・Ⅳ期に対する手術適応・術式の有用性を検証した前方視的臨床試験は存在しないが、その進行形態から、子宮外病変を有する病態であっても初回治療として手術療法が行われることが多く、諸外国のガイドラインもそれを支持している^{1,2)}。

Ⅲ期は完全切除が可能な病態と考えられ、初回治療として手術療法を行うことでコンセンサスが得られている。その場合、基本術式は「子宮全摘出術＋両側付属器摘出術±大網切除術±後腹膜リンパ節郭清(生検)」である(CQ01～CQ05)。一方で、腔壁や子宮傍(結合)組織への進展の程度などにより完全摘出が困難と考えられるⅢB期や、多様な病態を呈しているⅣ期に対する手術の可否や術式は、その「根治性」と「侵襲性」のバランスから個別に判断される。

子宮外進展を伴うⅢ期症例において、子宮外病変はリンパ節(39～62%)や卵巣(15%)などにみられることが多い^{3,4)}。これらⅢA期およびⅢC期症例は上記した基本術式にて完全切除が可能である。5年全生存率は、ⅢA期が85%⁵⁾、ⅢC期が56～65%^{4,6,7)}と報告されている。さらにⅢC1期の5年生存率66%に対し、ⅢC2期は50%⁵⁾と、ⅢA期と比較してⅢC期、特にⅢC2期の成績は不良である。ⅢC期の重要な独立した予後因子として、筋層浸潤1/2以上、非類内膜癌、骨盤リンパ節転移部位の数と術後化学療法の有無が指摘されている⁸⁻¹⁰⁾。肉眼的に転移と判断されるリンパ節の摘出は、遠隔転移再発のリスクを考慮した術後化学療法とともにⅢC期の生存率の改善に寄与するという報告がある^{7,11)}。複数の骨盤リンパ節転移を有する症例においては傍大動脈リンパ節郭清(生検)が予後に寄与するという報告もある¹⁰⁾。骨盤腹膜播種巢の切除などの拡大術式によって肉眼的残存病巣をなくすことができた症例の生存期間は有意に延長すると報告されている¹²⁾。

しかし、腔転移や子宮傍(結合)組織浸潤を認めるⅢB期については、しばしば術中に診断され、また症例数が少ないため(0.2～0.6%)、まとまった報告はない^{5,13)}。NCCNガイドラ

1 イン 2017 版では¹⁾、放射線治療または全身療法が推奨されている。しかし、5年全生存率
2 は67%と報告され、ⅢC期と同様に成績は不良であり、切除可能であれば手術を行うこと
3 が望ましいとされている^{5,13)}。

4 膀胱、直腸粘膜浸潤のあるⅣA期の治療成績に関しても、詳細な報告はない。NCCN ガ
5 イドライン 2017 版では¹⁾、膀胱、直腸浸潤がみられる子宮外進展の場合には放射線治療が
6 選択され、症例によって化学療法や手術療法の併用が推奨されている。子宮外進展を伴う症
7 例において、臨床的に明らかな子宮傍(結合)組織浸潤が骨盤壁まで認められ子宮摘出が困難
8 な症例を除き、子宮摘出術後に可及的な腫瘍減量術が可能であれば、予後改善のために手術
9 療法の可否を検討する^{1,14,15)}。

10 子宮体癌Ⅳ期に対する腫瘍減量術が予後を改善することを証明したランダム化比較試験
11 (randomized controlled trial ; RCT)の報告はなく、従来の文献を検討すると、腫瘍減量を
12 図ることにより有意に予後が改善したという報告が多い¹⁶⁻²²⁾。その中で、手術により残存
13 腫瘍を少なく optimal にできたものが予後良好とされているが、optimal の定義は、完全切
14 除から、残存腫瘍径 1 cm 以下、2 cm 以下と様々である。これらの文献の中で、optimal な
15 腫瘍減量術を施行し得た頻度は 35~69%と高率であり、1つの報告²¹⁾を除いて optimal な手
16 術症例が有意に良好な予後を示している。しかし、いずれの報告も後方視的研究の結果であ
17 り、大半の症例で術後化学療法あるいは術後放射線治療が併用されており、手術のみの有用
18 性については不明であるが、腫瘍減量術は、術後補助療法を組み合わせることにより予後を
19 改善する可能性がある。本邦で行われた、初回治療として手術療法が施行されたⅣB期 248
20 例を対象とした多施設共同調査研究では、PS、組織型、術後補助療法の有無および残存腫
21 瘍径が、独立した予後因子として抽出されている²²⁾。

22 また、初回治療として化学療法が施行されたⅣB期症例に対する手術療法については、
23 **CQ27**を参照されたい。

24 FIGO 進行期分類では、鼠径リンパ節転移を有する症例はⅣB期に相当する。しかし鼠径
25 リンパ節転移の頻度はⅣB期症例のうち4%程度²²⁾であり、子宮体癌症例全体を対象とした
26 場合、その発生頻度は極めて稀と言える。そのため、鼠径リンパ節生検を日常診療として行
27 うことは奨められない。術前の画像診断などで腫大したリンパ節が認められた場合、鼠径リ
28 ンパ節生検は診断的意義があると考えられる。

29 子宮体癌の骨盤外腹腔内進展に対する腫瘍減量術は有用な可能性が高く、本術式を行う場
30 合、目指すべきは完全切除である。しかし、進行例すべてに腫瘍減量術が適応となるわけ
31 ではなく、子宮全摘術が可能な症例であっても、PSや合併症などを十分に検討した上で、腹
32 腔内腫瘍の減量手術、あるいは化学療法、放射線治療、対症療法などを選択すべきである。

34 【参考文献】

- 35 1) Uterine neoplasms (version 2. 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
36 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf(ガイドライン)【委】

- 2) Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011 ; 22 (Suppl 6) : vi35-9(ガイドライン) 【委】 1
- 3) Aoki Y, Kase H, Watanabe M, Sato T, Kurata H, Tanaka K. Stage III endometrial cancer : analysis of prognostic factors and failure patterns after adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2001 ; 83 : 1-5(レベルⅢ) 【旧】 2
- 4) Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Aksu T, Yuce K. Surgical stage III endometrial cancer : analysis of treatment outcomes, prognostic factors and failure patterns. *Eur J Gynecol Oncol* 2002 ; 23 : 553-6(レベルⅢ) 【旧】 3
- 5) Chen JR, Chang TC, Fu HC, Lau HY, Chen IH, Ke YM, et al. Outcomes of patients with surgically and pathologically staged IIIA-IVB pure endometrioid-type endometrial cancer : a Taiwanese Gynecology Oncology Group (TGOG-2005) retrospective cohort study (A STOROB-Compliant Article). *Medicine* 2016 ; 95 : e3330(レベルⅢ) 【検】 4
- 6) Otsuka I, Kubota T, Aso T. Lymphadenectomy and adjuvant therapy in endometrial carcinoma : role of adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2002 ; 87 : 377-80(レベルⅢ) 【旧】 5
- 7) 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】 6
- 8) Bristow RE, Zahurak ML, Alexander CJ, Zellars RC, Montz FJ. FIGO stage IIIc endometrial carcinoma : resection of macroscopic nodal disease and other determinants of survival. *Int J Gynecol Cancer* 2003 ; 13 : 664-72(レベルⅢ) 【旧】 7
- 9) Hoekstra AV, Kim RJ, Small W Jr, Rademaker AW, Helenowski IB, Singh DK, et al. FIGO stage IIc endometrial carcinoma : prognostic factors and outcomes. *Gynecol Oncol* 2009 ; 114 : 273-8(レベルⅢ) 【旧】 8
- 10) Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A, Yokoyama Y, Takano T, Shoji T, et al. Paraaortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multipositive lymphnode stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007 ; 107 : 253-9(レベルⅢ) 【旧】 9
- 11) 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 Bio Phys* 2001 ; 50 : 1154-60(レベルⅢ) 【旧】 10
- 12) van Wijk FH, Huikeshoven FJ, Abdulkadir L, Ewing PC, Burger CW. Stage III and IV endometrial cancer : a 20-year review of patients. *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 : 1648-55(レベルⅢ) 【旧】 11
- 13) Nicklin JL, Peterson RW. Stage 3B adenocarcinoma of the endometrium : a clinicopathologic study. *Gynecol Oncol* 2000 ; 78 : 203-7(レベルⅢ) 【旧】 12
- 14) Kendrick IV JE, Huh WK. Treatment considerations in advanced endometrial cancer. *Current Oncol Rep* 2007 ; 9 : 494-8(レベルⅢ) 【旧】 13
- 15) Schmidt AM, Imesch P, Fink D, Egger H. Pelvic exenterations for advanced and recurrent endometrial cancer : clinical outcomes of 40 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2016 ; 26 : 716-21(レベルⅢ) 【検】 14
- 16) Goff BA, Goodman A, Muntz HG, Fuller AF Jr, Nikrui N, Rice LW. Surgical stage IV endometrial carcinoma : a study of 47 cases. *Gynecol Oncol* 1994 ; 52 : 237-40(レベルⅢ) 【旧】 15
- 17) Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, Grumbine FC, Montz FJ. Stage IVB endometrial carcinoma : the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol* 2000 ; 78 : 85-91(レベルⅢ) 【旧】 16
- 18) Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Yuce K, Kucukali T. The influence of cytoreductive surgery on survival and morbidity in stage IVB endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002 ; 12 : 448-53(レベルⅢ) 【旧】 17
- 19) Shih KK, Yun E, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS, Leitao MM Jr. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011 ; 122 : 608-11(レベルⅢ) 【旧】 18
- 20) Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, Egawa-Takata T, Ugaki H, Yoshino K, et al. Endometrial carcinoma with extra-abdominal metastasis : improved prognosis following cytoreductive surgery. *Ann Surg Oncol* 2010 ; 17 : 1111-7(レベルⅢ) 【旧】 19
- 21) Tanioka M, Katsumata N, Sasajima Y, Ikeda S, Kato T, Onda T, et al. Clinical characteristics and 20

1 outcomes of women with stage IV endometrial cancer. Med Oncol 2010 ; 27 : 1371-7(レベルⅢ) 【旧】
2 22) Eto T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Yokota H, Satoh T, et al. Clinicopathological prognostic
3 factors and the role of cytoreduction in surgical stage IVb endometrial cancer : a retrospective multi-
4 institutional analysis of 248 patients in Japan. Gynecol Oncol 2012 ; 127 : 338-44(レベルⅢ) 【検】
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

CQ 27

切除困難または病巣残存が予想される進行癌に対して術前治療を行うか？

推奨

周辺臓器への浸潤があり切除困難な症例や、遠隔転移があり病巣残存が予想される症例に対して、術前化学療法が考慮される(グレードC1)。

目的

切除困難または病巣残存が予想される進行癌に対する術前治療の意義について検討する。

解説

切除困難または病巣残存が予想される進行癌に対する術前化学療法は、症例報告とケースシリーズが多く¹⁻⁴⁾、有用性を示すエビデンスは乏しいのが実情である。

単施設において、IV期の漿液性癌(混合癌を含む)に対して、化学療法先行群34例と手術先行群10例を後方視的に検討した研究では、両群で無増悪生存期間(progression-free survival; PFS)、全生存期間(overall survival; OS)に有意差を認めなかったという報告がある⁵⁾。

また、多施設において、IVB期に対して化学療法先行群279例と手術先行群125例を後方視的に検討した研究では、手術先行群においてOSが良好であったが、化学療法後に手術可能であった症例群においては手術先行群と比較して同程度のOSを得られたと報告している⁶⁾。

一方、唯一の前方視的研究として腹腔鏡で確認した腹腔内播種のIV期(FIGO 2008分類)30例(90%が漿液性癌)に対して3~4サイクルの化学療法(83%がTC療法)を施行後、腫瘍摘出術を行った結果、24例(80%)は残存腫瘍1cm以下(22例は残存腫瘍なし)であったとする報告がある⁷⁾。

NCCNガイドライン2017年版においても、初回の臨床所見で切除不能の子宮外骨盤内病変を有する場合の初回治療として、化学療法および反応に基づいて外科的切除(または放射線治療の再評価)と記載され、化学療法が選択肢とされている⁸⁾。

以上より、未だエビデンスレベルは十分ではないものの、周辺臓器への直接浸潤をきたしている症例や、画像上明らかな遠隔転移が示唆され完全切除困難で病巣残存が予想される進行癌に対して、術前化学療法を選択することは考慮される。

なお、NCCNガイドライン2017年版においては、治療が奏効し手術可能になった場合には、続いて外科的切除を施行すべきとされている⁸⁾。本邦においても、IVB期の症例に対する寛解導入化学療法後の腫瘍摘出術に関するfeasibility studyとしてJGOG2046試験が行わ

1 れ、現在追跡調査期間中である。

2 術前放射線治療⁹⁻¹¹⁾も術前化学療法同様、有効性を示すだけのエビデンスはほとんどない。

3 頸部浸潤あるいは腔傍(結合)組織への浸潤を伴う子宮体癌 36 例に対して、放射線治療も
4 しくは同時化学放射線療法を行った後に筋膜外術式で子宮摘出を行った報告において、33
5 例(92%)が予定治療を完遂し、手術を施行した全例において切除断端陰性で子宮摘出が可能
6 であったとされている¹²⁾。

7 なお、NCCN ガイドライン 2017 年版においては、頸部浸潤の疑いまたは肉眼的頸部浸潤
8 例で初回手術が適切ではない症例に対して術前放射線治療(あるいは化学療法の併用)が選択
9 肢となりうるとされている⁸⁾。一方で、本邦では頸部浸潤例のみであれば準広汎子宮全摘出
10 術あるいは広汎子宮全摘出術を選択し根治手術を行うことが多く、一般に術前の放射線治療
11 は行われていないのが現状である。

12 【参考文献】

- 14 1) Le TD, Yamada SD, Rutgers JL, DiSaia PJ. Complete response of a stage IV uterine papillary serous
15 carcinoma to neoadjuvant chemotherapy with taxol and carboplatine. *Gynecol Oncol* 1999 ; 73 : 461-3
 (レベルⅣ) 【旧】
- 16 2) Fujiwaki R, Takahashi K, Kitao M. Decrease in tumor volume and histologic response to intraarterial
17 neoadjuvant chemotherapy in patients with cervical and endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*
18 1997 ; 65 : 258-64(レベルⅣ) 【旧】
- 19 3) Resnik E, Taxy JB. Neoadjuvant chemotherapy in uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol*
20 1996 ; 62 : 123-7(レベルⅢ) 【旧】
- 21 4) Despierre E, Moerman P, Vergote I, Amant F. Is there a role for neoadjuvant chemotherapy in the
22 treatment of stage IV serous endometrial carcinoma? *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 (Suppl 1) : 273-7
23 (レベルⅢ) 【旧】
- 24 5) Wilkinson-Ryan I, Frolova AI, Liu J, Stewart Massad L, Thaker PH, Powell MA, et al. Neoadjuvant
25 chemotherapy versus primary cytoreductive surgery for stage IV uterine serous carcinoma. *Int J*
26 *Gynecol Cancer* 2015 ; 25 : 63-8(レベルⅢ) 【検】
- 27 6) Eto T, Saito T, Shimokawa M, Hatae M, Takeshima N, Kobayashi H, et al. Status of treatment for the
28 overall population of patients with stage IVb endometrial cancer, and evaluation of the role of
29 preoperative chemotherapy : a retrospective multi-institutional study of 426 patients in Japan. *Gynecol*
30 *Oncol* 2013 ; 131 : 574-80(レベルⅢ) 【検】
- 31 7) Vandeput I, Van Calster B, Capoen A, Leunen K, Berteloot P, Neven P, et al. Neoadjuvant
32 chemotherapy followed by interval debulking surgery in patients with serous endometrial cancer with
33 transperitoneal spread (stage IV) : a new preferred treatment *Br J Cancer* 2009 ; 101 : 244-9(レベルⅢ)
34 【旧】
- 35 8) Uterine neoplasms (version 2. 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
36 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf(ガイドライン) 【委】
- 9) Kaneyasu Y, Okawa T, Yajima M, Saito R, Nakabayashi M, Seshimo A, et al. Stage IVB uterine
 endometrial cancer successfully salvaged by chemoradiotherapy and surgery. *Int J Clin Oncol* 2003 ;
 8 : 60-4(レベルⅢ) 【旧】
- 10) Grigsby PW, Perez CA, Camel HM, Kao MS, Galakatos AE. Stage II endometrial carcinoma of the
 endometrium : results of therapy and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol* 1985 ; 11 : 1915-23(レベル
 Ⅲ) 【旧】
- 11) Kinsella TJ, Bloomer WD, Lavin PT, Knapp RC. Stage II endometrial carcinoma : 10-year follow-up of
 combined radiation and surgical treatment. *Gynecol Oncol* 1980 ; 10 : 290-7(レベルⅢ) 【旧】

12) Vargo JA, Boisen MM, Comerci JT, Kim H, Houser CJ, Sukumvanich P, et al. Neoadjuvant radiotherapy with or without chemotherapy followed by extrafascial hysterectomy for locally advanced endometrial cancer clinically extending to the cervix or parametria. Gynecol Oncol 2014 : 135 : 190-5(レベルⅢ) 【検	1
	2
	3
	4
	5
	6
	7
	8
	9
	10
	11
	12
	13
	14
	15
	16
	17
	18
	19
	20
	21
	22
	23
	24
	25
	26
	27
	28
	29
	30
	31
	32
	33
	34
	35
	36

CQ 28

腔断端再発に対する治療法は？

推奨

- ①腔断端再発に対して放射線治療が奨められる(グレードB)。
- ②手術療法も考慮される(グレードC1)。

目的

腔断端再発に対する適切な治療法について検討する。

解説

子宮体癌の再発部位としては、腔を含めた骨盤内のみならず、癌性腹膜炎を伴った腹腔内、肺、肝、リンパ節などの遠隔部位の再発も多い。また、多くは多発性であることから、根治的な治療を行える場合は少ないが、そのうち、腔断端再発は適切な治療により二次的な治癒が期待できる。他部位に病変を有さない術後腔断端再発例に対しては、根治的意図を持った治療方針で臨むべきであると考えられる。

術後腔断端再発に対する放射線治療症例の遡及解析で、5年骨盤内制御率は約40～80%、5年生存率は約30～75%と報告されている¹⁻⁵⁾。放射線治療の方法としては、外部照射と小線源治療(腔内照射や組織内照射)の併用、またはそれぞれの単独として治療される。比較的多数例の検討で、外部照射と小線源治療の併用療法の骨盤内制御率が良好と報告されている⁴⁾。これらの報告はいずれも症例集積研究結果であるが、American College of Radiology (ACR)では、腔断端部の孤発性の再発に対する治療として、外部照射と小線源治療の併用を推奨している⁶⁾。小線源治療として、本邦では腔内照射が実施されることが多いが、再発腫瘍が大きい場合には組織内照射の適用が考慮される⁷⁾。腔断端再発に対する放射線治療では、膀胱や腸管(直腸・小腸)の晩期有害事象の発生率が約10(9～10)%と報告されている^{1,4)}。術後の腔断端部には小腸が近接し、癒着の可能性もあることが一因と考えられる。小線源治療の実施にあたっては、3次元画像誘導小線源治療(3 dimensional image-guided brachytherapy ; 3D-IGBT)で腸管への照射線量を確認し調整した上で行うことが望ましく^{6,7)}、特に組織内照射では3次元治療計画は必須である⁷⁾。3D-IGBTで治療を実施した場合、術後照射未施行例では重篤な有害事象は1/31例(3%)のみであったと報告されている⁸⁾。

局所制御に関わる因子としては、初発病期(low grade, low stageの方が予後良好)^{1,6,9)}、再発腫瘍の大きさ(小さいほうが予後良好)^{1,2)}、部位(遠位側断端の方が予後良好)^{2,6)}、再発までの期間(長ければ予後良好)^{1,2,9)}などの腫瘍因子のほか、線量⁴⁾や放射線治療方法^{1,4)}などの

治療因子が挙げられている。

本邦では術後補助療法として放射線治療が用いられることが少ないため、陰断端再発に対する初回治療として放射線治療を適用しやすいと考えられる。一方、術後照射施行後の再発では十分量の照射は困難であり、術後照射未施行例と比較して治療成績は不良である¹⁰⁾ため、手術の選択を考慮する。

陰断端再発に対する手術治療の報告はほとんどない。一般的に再発癌に対する手術では、術後に腫瘍の遺残がないことが予後改善のための条件である^{11,12)}が、陰断端は完全切除可能な数少ない再発部位であり、手術療法も十分に考慮される。単施設において陰断端単独再発を対象とした後方視的検討において、救済的手術の良好な治療成績を示す報告がある¹³⁾。

【参考文献】

- 1) Lin LL, Grigsby PW, Powell MA, Mutch DG. Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 63 : 500-4(レベルⅢ) 【検】
- 2) Sears JD, Greven KM, Hoen HM, Randall ME. Prognostic factors and treatment outcome for patients with locally recurrent endometrial cancer. *Cancer* 1994 ; 74 : 1303-8(レベルⅢ) 【旧】
- 3) Huh WK, Straughn JM Jr, Mariani A, Podratz KC, Havrilesky LJ, Alvarez-Secord A, et al. Salvage of isolated vaginal recurrences in women with surgical stage I endometrial cancer : a multiinstitutional experience. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 886-9(レベルⅢ) 【検】
- 4) Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol* 2003 ; 56 : 1366-72(レベルⅢ) 【旧】
- 5) Jeppesen MM, Jensen PT, Gilså Hansen D, Iachina M, Mogensen O. The nature of early-stage endometrial cancer recurrence-A national cohort study. *Eur J Cancer* 2016 ; 69 : 51-60(レベルⅢ) 【検】
- 6) Elshaikh MA, Vance S, Gaffney DK, Biagioli M, Jhingran A, Jolly S et al. ACR Appropriateness Criteria (R) Management of Recurrent Endometrial Cancer. *Management of Recurrent Endometrial Cancer. Am J Clin Oncol* 2016 ; 39 : 507-15(ガイドライン) 【検】
- 7) 日本放射線腫瘍学会 小線源治療部会 編. 密封小線源治療 診療・物理 QA マニュアル. 金原出版, 東京, 2013(ガイドライン) 【委】
- 8) Lee LJ, Damato AL, Viswanathan AN. Clinical outcomes following 3D image-guided brachytherapy for vaginal recurrence of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013 ; 131 : 585-92(レベルⅢ) 【委】
- 9) Sorbe B, Söderström K. Treatment of vaginal recurrences in endometrial carcinoma by high-dose-rate brachytherapy. *Anticancer Research* 2013 ; 33 : 241-7(レベルⅢ) 【検】
- 10) Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 81 : e631-8(レベルⅢ) 【検】
- 11) Campagnutta E, Giorda G, De Piero G, Sopracordevole F, Visentin MC, Martella L, et al. Surgical treatment of recurrent endometrial carcinoma. *Cancer* 2004 ; 100 : 89-96(レベルⅢ) 【旧】
- 12) Bristow RE, Santillan A, Zahurak ML, Gardner GJ, Giuntoli RL 2nd, Armstrong DK. Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 281-7(レベルⅢ) 【旧】
- 13) Hardarson HA, Heidemann LN, dePont Christensen R, Mogensen O, Jochumsen KM. Vaginal vault recurrences of endometrial cancer in non-irradiated patients-Radiotherapy or surgery. *Gynecol Oncol Rep* 2015 ; 11 : 26-30(レベルⅢ) 【検】

CQ 28-2

腔断端以外の再発癌に対する手術療法の適応は？

推奨

- ①他に転移を認めない再発症例に対し、可及的腫瘍減量術が可能であれば手術療法も考慮される(グレードC1)。
- ②腫瘍径が小さい症例、転移数が少数の肺転移巣を認める症例に対して、手術療法も考慮される(グレードC1)。

目的

腔断端部以外に発生した再発腫瘍に対する手術療法の意義について検討する。

解説

子宮体癌の再発治療について、NCCN ガイドライン 2017 年版では孤発再発例に対し「手術療法または放射線治療を考慮する」とあり、多発性再発の場合は、化学療法またはホルモン療法などによる全身療法の適応とされている¹⁾。再発癌に対する手術療法は、完全切除が可能であることが予後改善のための条件となり²⁻⁸⁾、症例の選択が重要である。手術療法あるいは放射線治療の選択、手術療法を適用する場合の術式は、その「根治性」と「侵襲性」のバランスから個別に判断される(CQ30 参照)。

骨盤内再発の頻度は、再発低リスク群において8年で4.9%、再発高リスク群において3年で26%と報告されている⁹⁾。再発病巣(腔断端再発を除く)が骨盤内に限局している場合、骨盤除臓術により良好な予後が得られるとの報告がある^{2,3,10-13)}。しかし、骨盤除臓術は非常に侵襲の大きな手術であり、腸管、尿路系の瘻孔形成、感染症、深部静脈血栓症などの周術期の重篤な合併症のリスクがある。術後放射線治療を施行した範囲内の再発であればもちろんのこと、一般的に化学療法施行後の再発腫瘍は化学療法に抵抗性であることを考えた場合、再発巣の完全切除が可能な症例に限り骨盤除臓術が有効な適応となる。当然、手術手技を十分に習得した婦人科腫瘍専門医が常勤し、集中治療室での管理を含めた術後管理が可能で、他科との連携が万全な施設であることが必要である。

肺転移に関しては、単発であればその切除は予後に貢献すると報告されている^{4,5)}。片側肺でかつ再発病巣が5個以内の症例や、腫瘍径4cm未満の単発肺転移例では肺の部分切除が有用であるとする報告がみられる^{14,15)}。また肺の転移数が3個以下、腫瘍径が3cm未満の症例で肺の部分切除を行った結果、無病期間が12カ月以上で予後が良いとする報告¹⁶⁾もある。子宮体癌の転移に限定した報告は少ないが、体幹部定位放射線治療(stereotactic body radiation therapy: SBRT)が単発あるいは少数の転移に対し有効であることが示され

ており、治療選択肢の一つと考えられる(CQ30)。以上のことから、肺転移の症例について手術の適応を考える場合には、それぞれの症例においてSBRTとの比較を含め十分な検討が必要である。

2014年4月から早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術が保険収載されるようになり、その手術件数は増加傾向にある。そのため、他領域における腹腔鏡下手術でしばしば報告のあるトロカー挿入部転移(port-site metastasis)が子宮体癌手術でも報告されている^{17,18)}。手術創への再発という定義で観察した場合、その発症頻度は開腹手術0.11%に対し、腹腔鏡下手術0.2%、ロボット支援下手術0.57%と鏡視下手術に多い傾向があった¹⁷⁾。孤発性のトロカー挿入部転移に対しては手術や放射線治療などの局所治療が選択される報告が多い^{17,18)}。

【参考文献】

- 1) Uterine neoplasms (version 2. 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf(ガイドライン)【委】
- 2) Scarabelli C, Campagnutta E, Giorda G, DePiero G, Sopracordevole F, Quaranta M, et al. Maximal cytoreductive surgery as a reasonable therapeutic alternative for recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998 ; 70 : 90-3(レベルⅢ)【旧】
- 3) Campagnutta E, Giorda G, De Piero G, Sopracordevole F, Visentin MC, Martella L, et al. Surgical treatment of recurrent endometrial carcinoma. *Cancer* 2004 ; 100 : 89-96(レベルⅢ)【旧】
- 4) Bristow RE, Santillan A, Zahurak ML, Gardner GJ, Giuntoli RL 2nd, Armstrong DK. Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 281-7(レベルⅢ)【旧】
- 5) Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer : a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010 ; 118 : 14-8(レベルⅢ)【旧】
- 6) Ren Y, Shan B, Shi D, Wang H. Salvage cytoreductive surgery for patients with recurrent endometrial cancer : a retrospective study. *BMC Cancer* 2014 ; 14 : 135(レベルⅢ)【検】
- 7) Papadia A, Bellati F, Ditto A, Bogani G, Gasparri ML, Di Donato V, et al. Surgical treatment of recurrent endometrial cancer : time for paradigm shift. *Ann Surg Oncol* 2015 ; 22 : 4204-10(レベルⅢ)【検】
- 8) Turan T, Tasci T, Karalok A, Ureyen I, Kocak O, Turkmen O, et al. Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015 ; 25 : 1623-32(レベルⅢ)【検】
- 9) Elshaikh MA, Vance S, Gaffney DK, Biagioli M, Jhingran A, Jolly S, et al. ACR appropriateness criteria (R) management of recurrent endometrial cancer. *Am J Clin Oncol* 2016 ; 39 : 507-15(レベルⅢ)【検】
- 10) Morris M, Alvarez RD, Kinney WK, Wilson TO. Treatment of recurrent adenocarcinoma of the endometrium with pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 1996 ; 60 : 288-91(レベルⅢ)【旧】
- 11) Barakat RR, Goldman NA, Patel DA, Venkatraman ES, Curtin JP. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999 ; 75 : 99-102(レベルⅢ)【旧】
- 12) Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, Koehler C, Marnitz S, Gallotta V, et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial adenocarcinoma : a retrospective multi-institutional study about 21 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2014 ; 24 : 880-4(レベルⅢ)【検】
- 13) Schmidt AM, Imesch P, Fink D, Egger H. Pelvic exenterations for advanced and recurrent endometrial cancer : clinical outcomes of 40 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2016 ; 26 : 716-21(レベルⅢ)【検】
- 14) Otsuka I, Ono I, Akamatsu H, Sunamori M, Aso T. Pulmonary metastasis from endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2002 ; 12 : 208-13(レベルⅢ)【旧】
- 15) Fuller AF Jr, Scannell JG, Wilkins EW Jr. Pulmonary resection for metastases from gynecologic cancers : Massachusetts General Hospital experience, 1943-1982. *Gynecol Oncol* 1985 ; 22 : 174-80(レベ

1 ルⅢ)【旧】

2 16) Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K, Fujisawa T, Nakajima J, Akiyama H, et al. Pulmonary metastases
3 from uterine malignancies : results of surgical resection in 133 patients. J Thorac Cardiovasc Surg
4 2004 ; 127 : 1107-12(レベルⅢ)【旧】

5 17) Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Kumar S, Ghezzi F, et al. Incisional recurrences after
6 endometrial cancer surgery. Anticancer Res 2015 ; 35 : 6097-104(レベルⅢ)【検】

7 18) Grant JD, Garg AK, Gopal R, Soliman PT, Jhingran A, Eifel PJ, et al. Isolated port-site metastases after
8 minimally invasive hysterectomy for endometrial cancer : outcomes of patients treated with
9 radiotherapy. Int J Gynecol Cancer 2015 ; 25 : 869-74(レベルⅢ)【検】

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

CQ 29

切除不能または残存病巣を有する進行癌・再発癌に対して推奨される化学療法は？

推奨

- ①進行・再発癌には，AP療法，TAP療法のいずれかが奨められる(グレードB)。
- ②進行・再発癌には，有効性・安全性からはTC療法も考慮される(グレードC1)。
- ③再発癌には，患者の状況および前治療で用いられた薬剤を勘案して，TC療法，AP療法の再投与あるいは単剤療法が考慮される(グレードC1)。

☞ フローチャート 3～5 参照

目的

進行・再発子宮体癌に対する化学療法の有用性を検討し，また現在使用可能な薬剤の中から推奨されるレジメンを検討する(レジメンの詳細は 26 頁参照)。

解説

進行癌・再発癌に対して，化学療法は有力な選択肢の一つであり，従来多くの殺細胞性薬剤の単剤あるいは併用療法に関する研究が行われてきた。子宮体癌に対して単剤で有効性が確認されている薬剤としてシスプラチン(奏効率 20～42%)¹⁾，カルボプラチン(同 24～33%)¹⁻³⁾などのプラチナ製剤，アドリアマイシン(ドキシソルピシン塩酸塩)(同 17～37%)^{1,4,5)}，エピルビシン(同 26%)¹⁾などのアンサラサイクリン系薬剤，そしてパクリタキセル(同 27～36%)^{1,6-8)}，ドセタキセル(同 21～31%)^{1,9)}などのタキサン製剤が挙げられる。

GOG(Gynecologic Oncology Group)は，計測可能病変を有する進行・再発子宮体癌に対するアドリアマイシン単剤療法(アドリアマイシン 60 mg/m²，3 週毎)と AP 療法(アドリアマイシン 60 mg/m²+シスプラチン 50 mg/m²，3 週毎)を比較する第Ⅲ相試験(GOG107)を行った¹⁰⁾。その結果，奏効率(25% vs. 42%)，無増悪生存期間(中央値 3.8 カ月 vs. 5.7 カ月)で AP 療法が有意に優れていることが示された。EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer)でも同様の第Ⅲ相試験(EORTC55872)が行われ，奏効率が 17% vs. 43%で AP 療法が上回った⁵⁾。これらの試験の結果から AP 療法が標準治療となった。

その後，計測可能病変を有する進行・再発子宮体癌を対象に AP 療法と TAP 療法(パクリタキセル 160 mg/m² + アドリアマイシン 45 mg/m² + シスプラチン 50 mg/m²，3 週毎 + G-CSF 製剤予防投与)を比較する第Ⅲ相試験(GOG177)が行われた¹¹⁾。奏効率(34% vs. 57%)，無増悪生存期間(中央値 5.3 カ月 vs. 8.3 カ月)，全生存期間(中央値 12.3 カ月 vs. 15.3

1 カ月)において TAP 療法が有意に上回ることが示された。しかし、末梢神経障害(Grade 2
2 以上:5% vs. 39%)をはじめとする毒性は TAP 療法でより高率に発生し、毒性による中止
3 も高率であった(9% vs. 24%)。TAP 療法は有効性の点では AP 療法を上回ったが、毒性や
4 投与の煩雑さの問題から、AP 療法も標準治療として存続した。

5 投与が簡便で管理が比較的容易なことから、明確なエビデンスのないまま国内外の实地臨
6 床で広く用いられている TC 療法は、進行・再発子宮体癌を対象とした第Ⅱ相試験では高い
7 奏効率(50~78%)が報告されている^{12,13)}。本邦では、進行・再発子宮体癌に対する DP 療法
8 (ドセタキセル 70 mg/m² + シスプラチン 60 mg/m², 3 週毎), DC 療法(ドセタキセル 60
9 mg/m² + カルボプラチン AUC=6, 3 週毎), TC 療法(パクリタキセル 180 mg/m² + カル
10 ボプラチン AUC=6, 3 週毎)のランダム化第Ⅱ相試験(JGOG2041)が行われ、奏効率は DP
11 療法 52%, DC 療法 48%, TC 療法 60%, 毒性は各アーム間で有意差を認めなかった¹³⁾。
12 しかし、現在までに進行・再発子宮体癌に対して、これらのレジメンと AP 療法を直接比較
13 したデータはない。

14 GOG では、進行・再発子宮体癌における TC 療法(パクリタキセル 175 mg/m² + カルボ
15 プラチン AUC=6, 3 週毎)の TAP 療法(パクリタキセル 160 mg/m² + アドリアマイシン
16 45 mg/m² + シスプラチン 50 mg/m², 3 週毎 + G-CSF 製剤予防投与)に対する非劣性〔マー
17 ジン:ハザード比(HR)=1.2〕を確認するために第Ⅲ相試験(GOG209:NCT00063999)を
18 行った¹⁴⁾。中間解析の結果では、無増悪生存期間(中央値 14 カ月 vs. 14 カ月:HR=1.03),
19 全生存期間(中央値 32 カ月 vs. 38 カ月:HR=1.01)においてわずかに TAP 療法が上回った
20 もの、TC 療法の HR は非劣性マージンをこえなかった。Grade 2 以上の末梢神経障害は
21 19% vs. 26%で TAP 療法において高率に発生した。毒性は全般に TC 療法の方がやや軽微
22 であったが、治療完遂率は 62% vs. 69%で同等であった。しかし、本試験は最終結果が公
23 表されておらず、現時点では TC 療法が TAP 療法と並ぶ標準治療であるとは結論できない。

24 本邦では、術後治療として化学療法が追加されることが多いため、再発癌の多くは化学療
25 法の既往がある。したがって、再発時には、前治療で用いられた薬剤の種類を考慮し薬剤を
26 選択する必要がある。しかし、欧米の臨床試験には化学療法既往例は含まれていないた
27 め^{5,10,11)}、エビデンスをそのまま当てはめることができない。化学療法後の再発例に対する
28 セカンドラインとして様々な単剤化学療法の第Ⅱ相試験が行われたが、いずれも奏効率は
29 10%程度と低く、現在のところ単剤での有効性は示されていない。本邦では化学療法施行例
30 での再発時の薬剤選択について、国内 30 施設での多施設後方視的研究が行われた(SGSG-
31 012/GOTIC-004)¹⁵⁾。初回治療でプラチナ併用化学療法を施行後再発し、セカンドライン化
32 学療法としてプラチナ併用化学療法を施行した 262 例を対象とし、プラチナフリー期間
33 (platinum free interval; PFI)と予後との関連について検討した結果、再発子宮体癌にも卵
34 巣癌と同様に PFI が長いほどセカンドライン化学療法としてのプラチナ併用化学療法の有
35 用性が高いことが示唆された。しかし、これは後方視的調査研究の結果であり、セカンドラ
36 インレジメンの選択については、現在のところ有用なエビデンスは存在しない。

再発癌では多くの患者は治癒を望めないで QOL に対する配慮が必要である。メタアナリシスの結果、治療強度が大きいレジメンほど無再発生存、あるいは全生存の延長に貢献する一方で毒性が増強することが示されている¹⁶⁾。よって、再発時の薬剤の選択にあたっては、効果のみならず患者の全身状態や合併症を考慮することが必要である。

以上より、進行癌に対しては、有効性においては AP 療法、TAP 療法のいずれかが奨められるが、毒性の高さを考慮すると TAP 療法の再発癌患者への適応は慎重に検討されるべきである。また、有効性・安全性からは TC 療法も考慮される。再発癌においては、現在のところレジメンの選択に有用なエビデンスは存在しないが、初回治療での化学療法の施行の有無、再発までの期間、用いられた薬剤の種類を考慮して、TC 療法や AP 療法の再投与、あるいは単剤療法を考慮するのが妥当と考えられる。ただし、アドリアマイシンは総投与量 500 mg/m² をこえると心毒性発現のリスクが上昇することが報告されており¹⁷⁾、AP 療法や TAP 療法を再施行する際は注意が必要である。

付記 進行・再発子宮体癌に対する分子標的治療薬

現在、子宮体癌に対して保険承認されている分子標的治療薬はまだないが、現在までに多くの第 I 相試験や第 II 相試験が行われている。その中で最も期待されているのは、血管新生阻害剤のベバシズマブである。GOG において再発・再燃子宮体癌を対象とした第 II 相試験を行ったところ、奏効率 14%、6 カ月での無増悪生存率 40% と良好な成績であった (GOG229E : NCT00301964)¹⁸⁾。さらにその後、測定可能病変を有する進行・再発子宮体癌を対象に TC + Bev 療法の第 II 相試験が行われ、奏効率 73%、全生存期間中央値 58 カ月の結果が得られた¹⁹⁾。現在、進行・再発子宮体癌を対象として、2 つの多施設ランダム化第 II 相試験 (GOG86P : NCT00977574, MITOBEVAEND2 : NCT01770171) が終了しており、2015 年の ASCO (American Society of Clinical Oncology) では TC + Bev 療法の極めて良好な成績が報告されている。しかし、現時点で化学療法にベバシズマブの上乗せ効果を検証する第 III 相試験は実施されておらず、他の薬剤も含め、子宮体癌治療における分子標的治療薬の導入の見込みはまだない。

【参考文献】

- 1) Fleming GF. Systematic chemotherapy for uterine carcinoma : metastatic and adjuvant. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 2983-90 (レベル III) 【旧】
- 2) Burke TW, Munkarah A, Kavanagh JJ, Morris M, Levenback C, Tornos C, et al. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with single-agent carboplatin. Gynecol Oncol 1993 ; 51 : 397-400 (レベル III) 【検】
- 3) van Wijk FH, Lhomme C, Bolis G, Scotto di Palumbo V, Tumolo S, Nooij M, et al. Phase II study of carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. A trial of the EORTC Gynaecological Cancer Group. Phase II : carboplatin. Eur J Cancer 2003 ; 39 : 78-85 (レベル III) 【検】
- 4) Thigpen JT, Buchsbaum HJ, Mangan C, Blessing JA. Phase II trial of adriamycin in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. Cancer Treat Rep 1979 ; 63 : 21-7 (レベル III) 【旧】
- 5) Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G, Chevallier B, van der Burg ME, Poveda A, et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma : definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynecological Cancer Group. Ann Oncol 2003 ; 14 : 441-8 (レベル II) 【旧】
- 6) Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, Mutch DG. A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of endometrium : a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol

- 1 1996 ; 62 : 278-81 (レベルⅢ) 【旧】
- 2 7) Lincoln S, Blessing JA, Lee RB, Rocereto TF. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in
3 endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003 ; 88 : 277-81 (レベル
4 Ⅲ) 【旧】
- 5 8) Hirai Y, Hasumi K, Onose R, Kuramoto H, Kuzuya K, Hatae M, et al. Phase II trial of 3-h infusion of
6 paclitaxel in patients with adenocarcinoma of endometrium : Ja panese Multicenter Study Group.
7 *Gynecol Oncol* 2004 ; 94 : 471-6 (レベルⅢ) 【旧】
- 8 9) Katsumata N, Noda K, Nozawa S, Kitagawa R, Nishimura R, Yamaguchi S, et al. Phase II trial of
9 docetaxel in advanced or metastatic endometrial cancer : a Japanese Cooperative study. *Br J Cancer*
10 2005 ; 93 : 999-1004 (レベルⅢ) 【旧】
- 11 10) Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, Malfetano J, DuBeshter B, Burger RA, et al. Phase III trial of
12 doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology
13 Group study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3902-8 (レベルⅡ) 【旧】
- 14 11) Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of
15 doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial
16 carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2159-66 (レベルⅡ) 【旧】
- 17 12) Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Wong F, Lim P, Acquino-Parsons C, et al. Paclitaxel and
18 carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer : a phase II study. *J
19 Clin Oncol* 2001 ; 19 : 4048-53 (レベルⅢ) 【旧】
- 20 13) Nomura H, Aoki D, Takahashi F, Katsumata N, Watanabe Y, Konishi I, et al. Randomized phase II
21 study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in
22 patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma : a Japanese Gynecologic Oncology Group
23 study (JGOG2041). *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 636-42 (レベルⅢ) 【旧】
- 24 14) Miller D, Filiaci V, Fleming G, Mannel R, Cohn D, Matsumoto T, et al. Randomized phase III
25 noninferiority trial of first-line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma : a
26 Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125 : 771-3 (レベルⅡ) 【旧】
- 27 15) Nagao S, Nishio S, Michimae H, Tanabe H, Okada S, Otsuki T, et al. Applicability of the concept of
28 "platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer : the SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study.
29 *Gynecol Oncol Retro* 2013 ; 131 : 567-73 (レベルⅢ) 【検】
- 30 16) Humber CE, Tierney JF, Symonds RP, Collingwood M, Kriwan J, Williams C, et al. Chemotherapy for
31 advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer : system atic review of Cochrane Collaboration.
32 *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 409-20 (レベルⅠ) 【検】
- 33 17) Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, Greer B, McMeekin DS, Rose PG, et al. Phase II trial of
34 bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer : a Gynecologic Oncology Group study. *J
35 Clin Oncol* 2011 ; 29 : 2259-65 (レベルⅢ) 【検】
- 36 18) Simpkins F, Drake R, Escobar PF, Nutter B, Rasool N, Rose PG. A phase II trial of paclitaxel,
carboplatin, and bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma (EMCA). *Gynecol
Oncol* 2015 ; 136 : 240-5 (レベルⅢ) 【検】

CQ 30

切除不能または残存病巣を有する進行癌，腔断端以外の再発癌・転移癌に対して放射線治療を行うか？

推奨

- ①切除不能または残存病巣を有する進行癌に対し，局所制御あるいは症状緩和を目的として考慮される(グレードC1)。
- ②腔断端以外の再発癌に対し，局所制御あるいは症状緩和を目的として考慮される(グレードC1)。

☞ フローチャート 3~5 参照

目的

切除不能または残存病巣を有する進行癌，腔断端以外の再発癌・転移癌に対して放射線治療の効果と適応，方法について検討する。

解説

切除不能の局所進行子宮体癌を対象とした放射線治療単独の効果についてまとめた報告はないが，腫瘍制御を目標にする場合には，外部照射と腔内照射の併用を原則とし，方法はCQ16に準じる。また，代表的な治療スケジュールは放射線治療のガイドラインに紹介されている^{1,2)}。

一方，手術での残存病巣を有する進行癌に対する放射線治療についての報告は少ない。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：アドリアマイシン(ドキシソルピシン塩酸塩)+シスプラチン〕をランダム化比較したGOG122試験の結果では，手術により肉眼的な残存腫瘍を認めた56症例(全腹部照射群26例，化学療法群30例)においては全腹部照射の効果は化学療法に比べ不十分であったことが示された³⁾。現在GOGでは，術後補助療法として化学療法(TC療法：パクリタキセル+カルボプラチン)6サイクル行った群と，シスプラチン併用のtumor volume-directed RT(全骨盤照射/拡大照射±腔内照射)の後，化学療法(TC療法)4サイクル行った群をランダム化比較するGOG258試験(NCT00942357)において全腹部照射に替わる照射法の意義について検討しているが，現在までのところ，手術での残存病巣を有する進行癌に対する放射線治療についての明確なエビデンスはない。

再発癌に対する放射線治療は，初回治療での照射歴の有無や再発部位に応じて考慮される。特に，止血や骨転移による疼痛の軽減など緩和目的の放射線治療は有用である。2014年にESMO(European Society for Medical Oncology)，ESGO(European Society of Gynaecological Oncology)，ESTRO(European Society for Radiotherapy and Oncology)の

1 3学会による子宮体癌コンセンサスカンファレンスが開催され、子宮体癌の診断や治療につ
2 いてのガイドラインが作成された⁴⁾。再発子宮体癌における放射線治療の項では、術後の腔
3 単独再発に対しては放射線治療が推奨される(CQ28)、腔あるいは骨盤リンパ節の限局再発
4 (特に放射線治療歴のない場合)には放射線治療に加え化学療法の併用が考慮される、疼痛を
5 伴う骨転移などに対しては緩和目的の照射が推奨される、などが記載されている。

6 放射線治療歴のない腔断端部以外の骨盤内再発病巣に対しては、手術、あるいは放射線治
7 療の適応を検討する(CQ28-2)。PORTEC-1は、リンパ節検索を実施していないI期子宮体
8 癌のうち主に中リスク群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
9 RCTであるが、全骨盤照射群(RT群)と非照射群(Control群)での5年骨盤内再発率は4%、
10 14%と照射群で有意に良好であった⁵⁾。本試験ではその後、再発症例の解析が行われたが、
11 他部位に病変を有さない術後腔限局再発例に対しては、適切な治療により二次的な治癒が期
12 待されるため、根治的意図を持った治療方針で臨むべきと考えられた(CQ28)⁶⁾。さらに、
13 本試験では骨盤内再発13例(RT群4例、Control群9例)についても検討されている。少数
14 の解析ではあるものの、このうち9例(RT群2例、Control群7例)に放射線治療、1例
15 (Control群)に手術が行われており、Control群でのみ4例のCRが得られた。しかし、骨盤
16 内再発群における再発後の3年生存率はわずか8%と極めて不良であり、骨盤内再発に対
17 しては放射線単独治療のみでは不十分である可能性がある。現在GOGでは、前治療に放射線
18 治療歴のない子宮体癌の腔・骨盤に限局する再発例を対象として、放射線単独治療(全骨盤
19 45 Gy/25回)と放射線治療にシスプラチン40 mg/m²、毎週投与を併用した同時化学放射線
20 療法とを比較する多施設ランダム化第II相試験(GOG238：NCT00492778)が行われている。
21 また、近年では放射線治療において、強度変調放射線治療(intensity-modulated radiation
22 therapy：IMRT)や体幹部定位放射線治療(stereotactic body radiation therapy：SBRT)な
23 どの高精度放射線治療の適用が検討されており、傍大動脈リンパ節再発などに対して良好な
24 成績が報告されている⁷⁻⁹⁾。

25 肺転移に対しては、手術とともにSBRTの適応も考慮する。腫瘍最大径が5cm以内で3
26 個以内、原発巣が制御され、かつ他臓器転移のない転移性肺癌に対してはSBRTが保険承
27 認されている。子宮体癌の転移に限定した報告は少ないが、SBRTが単発あるいは少数の転
28 移に対し有効であることが示されており、治療選択肢の一つと考えられる⁹⁻¹¹⁾。

29 骨転移に対しては、放射線治療は短期間で高率(約80~90%)に疼痛の緩和が得られ有用
30 である¹²⁻¹⁴⁾。照射により融解性骨転移部位に高率に再石灰化が起こるとされているが、そ
31 れが病的骨折の予防となるかについては明らかでない。総線量30 Gy/10回/2週が一般的で
32 あるが、1回8 Gyの単回照射でも分割照射と同等の疼痛緩和効果が期待できる¹²⁻¹⁶⁾。ほか、
33 20 Gy/5回/1週、40 Gy/20回/4週など多くのスケジュールがあるが、患者の予後や全身状
34 態など、種々の背景を勘案し症例ごとに検討する。

35 脳転移は稀であるが、発症すると脳神経症状や頭蓋内圧亢進症状が出現し、生活レベルの
36 低下のみならず急死に至るリスクも生じるため、原則として治療の適応である。手術適応と

ならない場合、脳転移に対する放射線治療は有用であり、治療により60~80%で症状の改善がみられる¹⁷⁾。放射線治療としては全脳照射、定位(的)放射線照射(stereotactic irradiation; STI)、その併用などが行われている。全脳照射は、総線量30Gy/10回/2週が標準的である。単発性または少数個の転移で、比較的長期予後が期待できる場合は定位照射を考慮する。STI単独とSTI+全脳照射を比較したランダム化試験(JROSG99-1)¹⁸⁾では、STI単独群では有意に頭蓋内再発が多かったが、その後報告されたRCTと同様、3個までの転移についてはSTIに全脳照射を加えても全生存率の改善はみられなかった^{19,20)}。治療法の選択には年齢、全身状態、転移病巣の大きさ、個数等を考慮の上、症例ごとに検討が必要である。

【参考文献】

- 1) 日本放射線腫瘍学会 編. 子宮体癌. 放射線治療計画ガイドライン2016年版. 金原出版, 東京, 2016, pp259-63(ガイドライン) 【委】
- 2) 日本放射線腫瘍学会 小線源治療部会 編. 密封小線源治療 診療・物理 QA マニュアル. 金原出版, 東京, 2013, pp92-9(ガイドライン) 【委】
- 3) 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) 【検】
- 4) Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer : diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 ; 27 : 16-41(ガイドライン) 【検】
- 5) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma : multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Lancet* 2000 ; 355 : 1404-11(レベルⅡ) 【検】
- 6) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer : results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003 ; 89 : 201-9(レベルⅡ) 【検】
- 7) Ho JC, Allen PK, Jhingran A, Westin SN, Lu KH, Eifel PJ, et al. Management of nodal recurrences of endometrial cancer with IMRT. *Gynecol Oncol* 2015 ; 139 : 40-6(レベルⅡ) 【検】
- 8) Shirvani SM, Klopp AH, Likhacheva A, Jhingran A, Soliman PT, Lu KH, et al. Intensity modulated radiation therapy for definitive treatment of paraortic relapse in patients with endometrial cancer. *Pract Radiat Oncol* 2013 ; 3 : e21-8(レベルⅡ) 【委】
- 9) Higginson DS, Morris DE, Jones EL, Clarke-Pearson D, Varia MA. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) : Technological innovation and application in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2011 ; 120 : 404-12(レベルⅢ) 【旧】
- 10) Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : e28-37(レベルⅢ) 【委】
- 11) 日本放射線腫瘍学会 編. 肺癌に対する定位放射線治療. 放射線治療計画ガイドライン2016年版. 金原出版, 東京, 2016, pp157-61(ガイドライン) 【委】
- 12) 日本放射線腫瘍学会 編. 骨転移. 放射線治療計画ガイドライン2016年版. 金原出版, 東京, 2016, pp359-62(ガイドライン) 【委】
- 13) Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases. Final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982 ; 50 : 893-9(レベルⅢ) 【旧】
- 14) Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases : pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 509-24(レベルⅢ) 【旧】

- 1 15) Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative
2 radiotherapy trials for bone metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2012 ; 24 : 112-24(レベル I) 【検】
- 3 16) Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone
4 metastases : an ASTRO evidence-based guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011 ; 79 : 965-76(ガイ
5 ドライン) 【検】
- 6 17) 日本放射線腫瘍学会 編. 脳転移. 放射線治療計画ガイドライン 2016 年版. 金原出版, 東京, 2016, pp355-
7 58(ガイドライン) 【委】
- 8 18) Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus
9 whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases : a
10 randomized controlled trial. JAMA 2006 ; 295 : 2483-91(レベル II) 【検】
- 11 19) Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with
12 brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation : a randomised
13 controlled trial. Lancet Oncol 2009 ; 10 : 1037-44(レベル II) 【検】
- 14 20) Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain
15 radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral
16 metastases : results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 134-41(レベル II) 【検】
- 17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

CQ 31

進行癌・再発癌に対してホルモン療法を行うか？

推奨

黄体ホルモン療法は、類内膜癌 G1 あるいはエストロゲン受容体・プロゲステロン受容体陽性の進行癌・再発癌に対し考慮される(グレード C1)。

☞ フローチャート 4, 5 参照

目的

進行・再発子宮体癌に対する黄体ホルモン療法の意義を検討する。

解説

エストロゲンによる長期で過剰な刺激が子宮体癌の発生や発育に密接に関連していると考えられていることから、黄体ホルモン療法が古くから行われていた。しかし、その有用性に関しては多くの疑問が投げかけられている。そこで、ホルモン療法の適応や効果などについて最近の報告を交えて検討する。

エストロゲン受容体・プロゲステロン受容体陽性の症例が黄体ホルモン療法に最もよく反応する。黄体ホルモン療法を受けた 115 例の進行子宮体癌のうち、腫瘍のプロゲステロン受容体が陽性であった場合の奏効率は 75% (42/56) であり、プロゲステロン受容体陰性であった場合の奏効率はわずかに 7% (4/59) であった¹⁾。一方、標準的黄体ホルモン療法に反応しない子宮体癌症例の 20% がタモキシフェンに反応することが示されている^{2,3)}。また、タモキシフェンと黄体ホルモン剤の併用療法も試みられており、GOG の報告では 30% 前後の奏効率が得られている⁴⁻⁶⁾。しかし、Grade 3 や Grade 4 の血栓塞栓症を発症した症例もみられており注意が必要である^{4,5)}。

アロマターゼ阻害薬〔アナストロゾール(arzoxifene)やエキセメスタン(exemestane)やレトロゾール(letrozole)〕やエストロゲン受容体アンタゴニスト〔フルベストラント(fulvestrant)〕を用いた有用性の検討も行われ、プロゲステロンやタモキシフェンの代わりに使用し得る可能性はあるが、今後さらに検討が必要である⁷⁻¹⁰⁾。mTOR 阻害薬であるエベロリムス(10 mg/日・経口)とレトロゾール(2.5 mg/日・経口)の両剤の 4 週間連日内服を 1 サイクルとした第 II 相試験では、35 例中 9 例に CR, 2 例に PR を認め奏効率は 32%, 臨床効果率(clinical benefit ratio; CBR)は 40% であった。本試験では腫瘍組織の *PIK3CA*, *KRAS*, *CTNNB* 遺伝子解析が行われ、*CTNNB1* 遺伝子異常を有する患者において治療反応性が良好であった¹¹⁾。

GOG は、進行・再発子宮体癌での medroxyprogesterone acetate(MPA)の有効用量の検

1 討を行い¹²⁾、経口MPAは子宮体癌に有効で、高分化型、プロゲステロン受容体陽性症例に
 2 奏効率がよく、また1,000mg投与が200mg投与に比べて高い有効性は示さなかったこと
 3 から、MPA 200mg投与が妥当であると報告した。NCCNガイドライン2017年版では、播種
 4 や転移を認めるが、無症候性でER, PR陽性であれば、増悪するまでホルモン療法を勧めて
 5 いる¹³⁾。現在、本邦において子宮体癌のホルモン療法として認められているのはMPAのみ
 6 である。

7 進行・再発子宮体癌に対するCAP療法〔シクロホスファミド+アドリアマイシン(ドキ
 8 ソルビシン塩酸塩)+シスプラチン〕あるいはAP療法あるいはTC療法に、各種ホルモン
 9 剤を追加投与する試みも行われたが、十分な奏効率は得られず、各種ホルモン剤の追加投与
 10 の有用性についてのエビデンスは乏しい¹⁴⁻¹⁸⁾。今後、化学療法とホルモン療法を組み合わ
 11 せた治療のさらなる検討が必要である¹⁹⁾。

12 【参考文献】

- 14 1) Kauppila A. Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. A
 15 review of the literature. *Acta Oncol* 1989 ; 28 : 561-6(レベルⅢ) 【旧】
- 16 2) Quinn MA, Campbell JJ. Tamoxifen therapy in advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol*
 17 *Oncol* 1989 ; 32 : 1-3(レベルⅢ) 【旧】
- 18 3) Thigpen T, Brady MF, Homesley HD, Soper JT, Bell J. Tamoxifen in the treatment of advanced or
 19 recurrent endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 364-7
 20 (レベルⅢ) 【旧】
- 21 4) Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, Lentz SS, Sorosky J, Armstrong DK, et al. Phase II study of
 22 medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma : a Gynecologic
 23 Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004 ; 92 : 4-9(レベルⅢ) 【旧】
- 24 5) Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, Lentz SS, Mannel R, Ander sen W, et al. Phase II trial of
 25 alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma : a
 26 Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004 ; 92 : 10-4(レベルⅢ) 【旧】
- 27 6) Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ, Leslie KK. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical
 28 outcome in metastatic endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*
 29 2007 ; 106 : 325-33(レベルⅢ) 【旧】
- 30 7) Rose PG, Brunetto VL, VanLe L, Bell J, Walker JL, Lee RB. A phase II trial of anastrozole in advanced
 31 recurrent or persistent endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*
 32 2000 ; 78 : 212-6(レベルⅢ) 【旧】
- 33 8) McMeekin DS, Gordon A, Fowler J, Melemed A, Buller R, Burke T, et al. A phase II trial of arzoxifene,
 34 a selective estrogen response modulator, in patient s with recurrent or advanced endometrial cancer.
 35 *Gynecol Oncol* 2003 ; 90 : 64-9(レベルⅢ) 【旧】
- 36 9) Lindemann K, Malander S, Christensen RD, Mirza MR, Kristensen GB, Aavall-Lundqvist E, et al.
 Examestane in advanced or recurrent endometrial carcinoma : a prospective phase II study by the
 Nordic Society of Gynecologic Oncology (NSGO). *BMC Cancer* 2014 ; 14 : 68(レベルⅢ) 【検】
- 10) Emons G, Günthert A, Thiel FC, Camara O, Strauss HG, Breitbach GP, et al. Phase II study of
 fulvestrant 250 mg/month in patients with recurrent or metastatic endometrialcancer : a study of the
 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie *Gynecol Oncol* 2013 ; 129 : 495-9(レベルⅢ) 【検】
- 11) Slomovitz BM, Jiang Y, Yates MS, Soliman PT, Johnston T, Nowakowski M, et al. Phase II study of
 everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 :
 930-6(レベルⅢ) 【検】
- 12) Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, et al. Oral medroxypro-

- gesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma : a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 1999 ; 17 : 1736-44(レベルⅡ) 【旧】 1
- 13) Uterine neoplasms (version 2. 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf(ガイドライン) 【委】 3
- 14) Cohen CJ, Bruckner HW, Deppe G, Blessing JA, Homesley H, Lee JH, et al. Multidrug treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. Obstet Gynecol 1984 ; 63 : 719-26(レベルⅡ) 【旧】 4
5
- 15) Horton J, Elson P, Gordon P, Hahn R, Creech R. Combination chemotherapy for advanced endometrial cancer. An evaluation of three regimens. Cancer 1982 ; 49 : 2441-5(レベルⅢ) 【旧】 6
7
- 16) Cornelison TL, Baker TR, Piver MS, Driscoll DL. Cisplatin, adriamycin, etoposide, megestrol acetate versus melphalan, 5-fluorouracil, medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1995 ; 59 : 243-8(レベルⅢ) 【旧】 8
9
- 17) Pinelli DM, Fiorica JV, Roberts WS, Hoffman MS, Nicosia SV, Cavanagh D. Chemotherapy plus sequential hormonal therapy for advanced and recurrent endometrial carcinoma : a phase II study. Gynecol Oncol 1996 ; 60 : 462-7(レベルⅢ) 【旧】 10
11
- 18) Bevis KS, Kilgore LC, Alvarez RD, Straughn JM Jr, Leath CA. Combination therapy with paclitaxel, carboplatin and megestrol acetate for the management of advanced stage or recurrent carcinoma of the endometrium : a phase II study. J Reprod Med 2014 ; 59 : 113-20(レベルⅢ) 【検】 12
13
- 19) Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer : a systematic review. Int J Gynecol Cancer 2007 ; 17 : 964-78(レベルⅠ) 【旧】 14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36