

## 14-9 婦人科悪性腫瘍に対する新たな治療法の開発に関する研究

主任研究者 久留米大学医学部 嘉村 敏治

### 研究成果の要旨

本研究の成果については、若年者で妊孕性温存希望の早期子宮体癌に対する高用量プロゲステロン投与によるホルモン療法の第II相試験は45例の症例の集積が終了した。組織学的腫瘍消失率についての最終解析では0期の体癌（異型増殖症）は82%、Ia期は55%に腫瘍の消失が認められた。高度の有害事象は見られず、primary endpointである妊娠率に関しては観察期間中11例（24%）が妊娠し、そのうち7例（16%）が生児を得た。原発巣が大きな子宮頸癌に対するネオアジュバント化学療法（NAC）の効果の検証を目的とした第3相試験のプロトコールを作成し症例登録を開始した。JCOG30施設で開始した。目標症例200例であったが、108例集積した時点での中間解析によりNAC群による予後改善効果が期待できない可能性が高いという結果が得られたため症例登録を中止し、予後追跡により最終結果を評価することになった。難治性卵巣がんに対しては外来治療が可能でQOLを保持した治療法のパイロット研究で良好な成績が得られたので第2相試験へのプロトコールを完成させた。

### 研究者名および所属施設

| 研究者名   | 所属施設および職名       | 分担研究課題  |
|--------|-----------------|---|
| 嘉村 敏治  | 久留米大学 教授        | 若年者における子宮内膜異型増殖症ならびに早期子宮体癌に対する妊孕性温存療法の確立に関する研究                |
| 吉川 裕之  | 筑波大学 教授         | 再発卵巣癌における腹水の制御に関する研究  |
| 恒松 隆一郎 | 国立がんセンター中央病院 医長 | 再発子宮頸癌に対する集学的治療の確立に関する研究                                      |
| 八重樫 伸生 | 東北大学 教授         | 子宮体癌に対する術後療法の確立に関する研究   |
| 平川 俊夫  | 九州大学病院 講師       | 進行・再発卵巣癌／子宮頸癌に対するtumor dormancyによる延命効果を目指したテーラード化学療法の確立に関する研究 |
| 日浦 昌道  | 四国がんセンター 部長     | 子宮体癌における系統的後腹膜リンパ節郭清後の長期予後に関する研究                              |
| 斉藤 俊章  | 九州がんセンター 部長     | 進行子宮体癌の治療方法の確立に関する研究  |

## 研究報告

## 1 研究目的

婦人科悪性腫瘍は、若年者の早期がんでは妊孕性温存の要求があり、それに応えるべく治療法の開発を行わなければならない。一方進行がんに対しては従来から手術療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療が行われていたが、1970年後半より多数の抗癌剤が開発され臨床応用されるようになり、手術、放射線に加えて抗癌剤の3者による集学的治療を行うことが可能となってきた。そこで抗癌剤を治療に取り入れ、従来の治療法との組み合わせることにより、良好な予後が得られることや、副作用が減少することが期待できる。

## 2 研究方法

本研究班では進行癌に対してのこれら集学的方法による新たな治療法の確立を目指す一方、初期癌に対しては妊孕性を温存する治療法の確立を目指している。前者については原発巣が大きく従来の広汎子宮全摘出術では予後が不良な子宮頸癌に対し、術前（ネオアジュバント）化学療法を行うことが、予後を向上させるか否かを確かめることを目的として、無作為化比較試験を多施設共同研究としてスタートした。本研究は化学療法のみでの治療法ではなく、高度な手術療法を含むためにJCOGによりqualifiedされた施設でのみ実行可能な臨床研究である。しかもその成果は今後の子宮頸がんの治療法に大きな影響を与えると考えられる。後者については最近増加が示唆されている子宮体癌のうち0期か1a期(G1)の早期癌症例に子宮、卵巣を温存して妊孕性を維持する治療法としてホルモン療法の有効性を前方視的研究により評価し、より正確なエビデンスを臨床の場に提供することを目的とした。予後不良症例が多い卵巣がんについては、頻回の化学療法後の再発例に対しQOLを考慮に入れた治療法の開発を目指している。

## 3 研究成果

1) 早期子宮体癌に対するホルモン療法の効果：早期子宮体癌に対する高用量MPA投与による妊孕性温存療法のPhase II trial

子宮体癌は欧米では婦人科癌の中で最も頻度の高い悪性腫瘍であるが、本邦でも次第に増加してきている。治療法としては子宮摘出と両側付属器摘出からなる手術療法が標準的治療である。しかしながら本腫瘍は不妊を訴える若年者にも好発する腫瘍であり、それらの患者では妊孕性を維持した治療を希望することが多い。そこで妊孕性の維持を希望する0期または1a期の症例に対し、高用量のゲスターゲンの抗腫瘍効果とその後の妊娠率に

ついての臨床第II相試験を行った。症例登録は平成15年3月に終了し、平成18年3月31日で3年間の追跡期間が終了した。目標とした40例を越える45例の登録があったが6ヶ月の治療を完遂し一次効果を評価し得たものは39例であった。中央病理診断による腫瘍消失率は0期（異型内膜増殖症）の症例で82%、1a期症例で55%、両者を合わせて67%であった。有害事象は体重増加など軽度であり、血栓症などの重篤なものは認めなかった。試験終了までに病変が再発あるいは本人の希望により手術に至った症例は19例であるが子宮外に癌が広がっていた症例はない。また子宮摘出症例に再発例は認められていない。観察期間終了時点で11例（24%）が妊娠し、そのうち7例（14%）は正期産で生児を得た。本治療法は副作用が少なく、また効果が認められなかった症例でも明らかに癌が進行した症例はなく、臨床において安全に使用可能な治療法であることが確認された。本研究でえられた結果は体癌のホルモン療法での唯一の高いエビデンスレベルを有しており、インフォームドコンセントを取る場合の有力な根拠になる。（嘉村 敏治、全員）

## 2) 再発卵巣癌における腹水の制御に関する研究

進行卵巣癌治療においては、標準治療は手術先行治療で、初回手術で腫瘍減量手術を行った後に、術後化学療法を6-8コース行うことである。標準治療での手術のゴールはoptimal surgeryとされる残存腫瘍径1-2 cm未満である。一方、現在、その標準治療に対して、術前化学療法（NAC）をまず3-4コース行った後に腫瘍減量手術（interval debulking surgery, IDS）を行い、その後に術後化学療法を3-4コース行う化学療法先行治療が試験治療としてランダム化比較試験が行われつつある。しかしながら、NAC後の減量手術のゴールが不明確である。そのことを明らかにすることが、今回の目的である。

1986年1月から2000年12月までに、128名のIII/IV期卵巣癌が初回減量手術に続く術後化学療法を受けた。そのうち、51名が3-4コース後にIDSまたは開腹手術または腹腔鏡手術による観察を行った。このような第二次手術終了時点のどのような所見が転帰に関係していたかを解析した。初回手術で完全手術（残存腫瘍なし）が2名、optimal surgery（本研究では残存腫瘍径2 cm未満と定義）が29名、suboptimalが20名であった。今回の解析では、初回手術がsuboptimal surgeryになった20症例の化学療法後のIDS所見を含めて解析した。

第二次手術終了時点で肉眼的残存腫瘍なしが35名（うち開始時点でなしが21名）、残存腫瘍ありが16名であった。生存期間は中央値と5年生存率では、残存腫瘍なし群が4

1ヶ月と36%、残存腫瘍あり群が23ヶ月と0%であった (p=0.026)。残存腫瘍あり群のうち、残存腫瘍径が2 cm未満が14名、2 cm以上が2名であった。

初回手術がsuboptimal surgeryに終わった場合に行うIDSの結果による転帰についてはこれまで報告されているが、本研究のように初回手術がoptimal surgeryになった場合の3-4コース後の腹腔内所見について報告はない。卵巣癌NACが進行卵巣癌の標準治療となった場合、NAC後に行うIDSの目的とする摘出レベルを考える場合には、初回手術をしていればoptimal surgeryになった症例が術後3-4コース後に示す腹腔内所見を知る必要がある。今回の解析には、31名が初回手術でoptimal surgeryとなった症例を含んでいるのが特徴である。

NAC後のIDSにおいては、残存腫瘍なしの完全摘出を、手術のゴールとすべきである。(吉川 裕之、全員)

### 3) 再発子宮頸がんに対する集学的治療に関する研究

昨年は当院における最近12年間の子宮頸癌再発の実態を調査し、報告した。そこで明らかになったことは、再発後の治療効果は患者が初発時に受けた治療歴に依存することであった。すなわち、I、II期の初発治療が手術単独であった患者群では再発後にも有効な治療の可能性があり、再発から5年の生存率20%であったが、初発治療時に術後照射を受けた患者群の再発後5年生存率は4%であった。両群の再発生存期間の差は局所再発でも、遠隔転移でも著明であった。再発後も長期生存を期待するならば初発治療時術後照射を行わない方がよいといえが、術後照射による予後改善の機会を失ってはならない。そこで、初回手術時骨盤リンパ節転移陽性例について術後照射を受けられなかった症例の予後を調べ報告する。

1962年から2003年12月までに初発治療として当院で骨盤リンパ節摘出を含む手術を受けた子宮頸癌2783例のデータベース中から剔出標本の病理検査によってリンパ節転移が認められた症例を抽出し、術後照射の有無による予後を分析した。術後照射の有無に関しては放射線治療部のデータベースと、リンパ節転移個数に関しては病理部のデータベースとレコードリンケージをおこなって検証した。リンパ節転移陽性で転移個数についての記載のある症例は538例であった。この中から、予後追跡のできなかった外国人と術後6ヵ月以内に死亡した症例を除いた512例を今回の分析対象とした。

手術後補助療法として放射線照射がおこなわれた症例数と手術のみで経過観察がおこなわれた症例数を各時代ごとにまとめた。当院では骨盤リンパ節転移陽性例にはすべて術後照射が行われてきたが、患者本人の希望で放

射線治療がおこなわれなかった場合や、転移が広範で放射線治療に適さなかったが補助療法としての化学療法がおこなわれなかった症例に対して無治療で経過観察がおこなわれた。無治療経過観察は例外的な処置であったため当院開設後初期の18年間にはリンパ節転移例の4%に過ぎなかった。しかし、術後照射の有効性と弊害が次第に明らかになるにつれ、術後照射をおこなわない患者が増え、1990年代以後は骨盤あるいは大動脈リンパ節転移陽性例の20~25%に無治療経過観察がおこなわれた。術後照射を受けた455例と無治療例の術後10年間の生存曲線はほぼ重なり、5年生存率63%対58%、10年生存率53%対48%であった。骨盤内再発のリスクが最も高いと予測されるリンパ節転移陽性でかつ旁子宮組織浸潤陽性例では術後照射例の生存率が無治療例を上回る傾向があったが、リンパ節転移陽性でも旁子宮組織浸潤陰性では無治療例の生存率が術後照射例を上回る傾向があった。転移リンパ節数3個以下の群でも無治療例の生存率が術後照射例を上回る傾向があり、転移リンパ節数3個以下でかつ旁子宮組織浸潤陰性の群は術後照射を受けた166例と無治療例17例の5年生存率は78%対88%、10年生存率72%対67%と高値であった。

子宮頸がん骨盤リンパ節転移陽性例に対する術後照射の有効性を無治療コントロールと比較したRandomized study は婦人科学の歴史上まったく存在せず、retrospective な比較は僅かに1件の記録(Gynecol Oncol; 1980, 10:105)があるのみである。それによると、子宮頸癌骨盤リンパ節転移陽性例に対して術後無治療群144例と術後照射群30例を比較して、骨盤内再発は照射群に少ないが無治療群の再発例に対する放射線治療が有効なので5年生存率は59%対60%と差がなかったと報告されている。この結果は今回、および前年度のわれわれの報告と一致しているように思われる。広汎子宮全摘後に放射線照射をおこなうと単独の放射線照射では起こらない特異な晩期障害(リンパ浮腫、膀胱破裂等)が現れることがあるが、10年以上のfollow-up調査が十分におこなわれていないためにあまり知られていない。初回手術時子宮外転移のない症例はもちろんであるが、リンパ節転移例でも転移リンパ節数3個以下で、かつ傍組織浸潤のない症例に対する術後無治療経過観察は今後検討されるべき治療のオプションであると思われる。(恒松 隆一郎、全員)

### 4) 子宮体がんに対する術後療法確立に関する研究

14-3-3σは細胞増殖や細胞分化、アポトーシス、シグナル伝達などの様々な細胞周期過程を制御する重要な蛋白質と考えられている。子宮内膜癌は婦人科腫瘍の

中でも近年増加傾向にある悪性腫瘍であり、ホルモン依存性腫瘍としてステロイドホルモンレセプターの発現やその関わりについては多数検討がなされているが、細胞周期因子との関連についてはいまだ解明されていない点が多い。正常子宮内膜腺細胞において14-3-3 $\sigma$ は弱い発現を認めることが報告されているが、内膜癌ではその発現と意義についてこれまで検討されていない。我々は以前p53の過剰発現が子宮内膜癌の予後と関連することを報告しており、p53により直接制御される14-3-3 $\sigma$ の発現が内膜癌の進展、予後に重要な関わりを持つ可能性があると予測している。以上より今回の研究で、子宮内膜癌臨床検体を用いた免疫組織化学染色を行い、14-3-3 $\sigma$ の蛋白発現と臨床病理学的因子、予後との関連を検討した。

25例の正常子宮内膜組織（増殖期15例、分泌期10例）と103例の類内膜腺癌症例（高分化型49例、中分化型32例、低分化型22例：進行期Ⅰ期66例、Ⅱ期12例、Ⅲ期22例、Ⅳ期3例）を用いた。正常子宮内膜は子宮頸部のCISの診断で子宮全摘術を行なった標本から採取し、子宮内膜癌は当院で子宮内膜癌と診断され手術を行なった症例である。14-3-3 $\sigma$ の染色性と臨床データとの関連については $\chi^2$ 乗検定、14-3-3 $\sigma$ の染色性とその他、p53、ER、PR、Ki67との染色性の関連についてはMann-Whitney U検定を用いた。Kaplan-Meier法を用いて生存曲線を作成し、log-rank検定で有意差を検討した。単変量解析および多変量解析についてはCox比例ハザードモデルを用いた。いずれもp値0.05未満を有意差ありと判断した。

14-3-3 $\sigma$ の発現、免疫染色したその他の因子、患者年齢、進行期および組織学的分化度と生存期間との関連を多変量解析にて検討した結果、14-3-3 $\sigma$ の発現欠損は無病生存期間、全生存期間において独立した危険因子となることが明らかになった（ $p=0.0297$ 、 $p=0.0148$ ）。PRの発現は無病生存期間においてのみ独立した危険因子となり（ $p=0.0031$ ）、組織分化度は全生存期間においてのみ独立した危険因子となる（ $p=0.0431$ ）ことがわかった。またERの発現単独では独立した予後因子とはならなかった。

次に進行期Ⅰ期およびⅡ期の早期子宮内膜癌78症例について14-3-3 $\sigma$ の発現と生命予後との関連を単変量解析にて検討したところ、無病生存期間および全生存期間について有意差を認め（ $p=0.0372$ 、 $p=0.0067$ ）、14-3-3 $\sigma$ の発現を認めない症例で再発や原病死のリスクが高い傾向が明らかになった。実際78症例中10例で再発を認めたが、その内14-3-3 $\sigma$ の発現を認めなかったものは5例（50%）であり、再発を認めなかった68症例では1

3例（19.1%）のみであった。また早期癌で死亡に至った5例中4例（80%）でも14-3-3 $\sigma$ の発現を認めなかった。Log-rank検定でも有意差を認め（無病生存期間 $p=0.0251$ 、全生存期間 $p=0.0002$ ）、さらに多変量解析でも14-3-3 $\sigma$ の発現欠損は独立した危険因子となることが明らかになった（無病生存期間 $p=0.0317$ 、全生存期間 $p=0.0229$ ）。進行期Ⅲ期およびⅣ期の進行癌では早期癌と同様の傾向を認めたが、有意差は得られなかった。最後に全症例の中で標準手術を行い、正確な進行期判定を行い早期癌と判断された64例群について同様の検討を行なったところ、14-3-3 $\sigma$ の発現欠損は無病生存期間において独立した危険因子であったが（ $p=0.0245$ ）、全生存期間では有意差を認めなかった。

今回の子宮内膜癌の研究では、14-3-3 $\sigma$ の発現で進行期や分化度による有意差を認めなかったが、卵巣癌と同様予後との相関を認め、14-3-3 $\sigma$ の発現低下が腫瘍もつ性格の一つとして予後や再発に関連する可能性があることが示唆された。

（八重樫 伸生）

5) 進行・再発卵巣がん／子宮頸がんに対する tumor dormancyによる延命効果を目指したテーラード化学療法の確立に関する研究

癌治療の第一目標は言うまでもなく完全治癒であるが、進行再発症例に対して治癒を得ることは難しく、次善の目標は延命となる。延命を得るためには縮小が不可欠という思想に基づき、従来の化学療法は少しでも高い縮小率を得ようと、最大耐用量(MTD: maximum tolerated dose)で薬剤が投与されてきた。これに対し金沢がんセンター外科の高橋豊博士らは、難治性癌や再発癌に対して化学療法施行後の不変例(NC)と有効例の生存期間に差がないことから、延命には必ずしも腫瘍の縮小が必須でないことを示し、1)継続投与が可能で、2)患者の毒性を指標とし、3)個々に薬剤量を決定するという3条件を基に、個別化最大継続可能量(iMRD: individualized maximum repeatable dose)で薬剤を投与するテーラード化学療法の有効性を報告した。患者別に薬剤投与量を調節する本療法は、遺伝子多型による薬剤代謝、分解酵素の個人差などにより薬剤動態さらに毒性や抗腫瘍効果の個人差が生じるという考えに基づいているが、本療法を長く継続できれば、患者のQOLを良好に維持したまま腫瘍の増大阻止(tumor dormancy: 癌休眠状態)が可能となり延命につながると考えられている。以上のエビデンスを基に今回我々は難治性婦人科癌として1)進行・再発した卵巣、卵管、腹膜癌に対してTailored Biweekly Doce

taxel/Irinotecan併用化学療法（個別化隔週投与ドセタキセル/イリノテカン併用化学療法）を、2)進行・再発子宮頸癌に対してTailored Irinotecan/UFT併用化学療法（個別化投与イリノテカン/ユーエフティー併用化学療法）を試み、副作用の少ない長期の継続治療が可能かどうか、およびその結果として延命効果が得られるかについて検討することとした。

施設内倫理委員会で承認を得た臨床計画案に基づく十分なインフォームド Consentのもと、現在までに2例の再発子宮頸癌症例と、10例の再発卵巣癌症例にそれぞれのテーラード化学療法が行なわれた。前者に関しては症例数が少ないため未解析であるが、後者に関しては予後の厳しい対象症例群にしては比較的良好なTTP(time to progression)の延長、すなわちprolonged NCが得られた。治療期間中のQOL評価としてEORTCのQOL質問表を応用したが、同一患者が以前に受けた最大耐用量に基づく高用量化学療法に比し、今回の個別化最大継続可能量に基づくテーラード化学療法施行中の患者QOLは良好に保たれていた。今後更に症例を重ねその有用性を検証する予定である。（平川 俊夫）

#### 6) 子宮体がんにおける系統的後腹膜リンパ節郭清後の長期予後に関する研究

子宮体癌における手術に関しては、単純子宮全摘術、両側付属器摘出術が基本術式であり、正確な進行期決定のためには骨盤(PLN)・傍大動脈リンパ節(PAN)郭清を含めた拡大手術がなされるべきであるが、診断的意義はあるものの、治療的意義は確立されていない。系統的RPL郭清は進行期の決定や病巣の切除を含め、術後追加治療の決定に必須であり、今回、RPL郭清後の子宮体癌患者における補助化学療法後の長期予後を検索するとともに、RPL転移頻度、予後因子について多変量解析を行った。

対象は1987～2000年間に同意を得て準広汎性子宮全摘術、両側付属器切除術、腹腔細胞診、PLN・PAN郭清を施行した体癌284例(I期-195, II期-25, III期-56, IV期-8)である。子宮内限局例(Ic, II)には CEP (cyclophosphamide 750mg/m<sup>2</sup>, epirubicin 50mg/m<sup>2</sup>, cisplatin 75mg/m<sup>2</sup>)療法を3～4週間間隔で3コース、付属器転移、PLN転移例には5コース、PAN転移例には10コースそれぞれ施行した。RPL転移率、各長期予後因子をchi-square ( $\chi^2$ ) testによる単変量解析、Coxの比例ハザードモデルによる多変量解析するとともに、生存率(Kaplan-Meier法)はlogrank検定で長期予後を検討し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

I～IV期全体のRPL転移率は12.0% (34/284)、PLNおよ

びPAN転移率はそれぞれ9.2% (26/284)、7.4% (21/284)で、その内訳はPAN+PLN転移:13例(4.6%)、PAN転移:8例(2.8%)、PLN転移:13例(4.6%)である。また組織型でのPAN転移率は類内膜腺癌G1:8例(6.2%)、G2:12例(11.2%)、G3:5例(18.5%)、腺扁平上皮癌:5例(18.5%)、漿液性腺癌:4例(25.0%)、明細胞腺癌:1例(33.3%)であった。長期予後因子の単変量解析では、臨床進行期( $p < 0.0001$ )、組織型( $p = 0.0292$ )、筋層浸潤( $p < 0.0001$ )、付属器転移( $p < 0.0001$ )、脈管侵襲( $p < 0.0001$ )、腫瘍径( $p = 0.0108$ )、腹腔細胞診( $p < 0.0001$ )、RLN転移( $p < 0.0001$ )に有意差がみられたが、年齢( $p = 0.1558$ )、頸管進展( $p = 0.1828$ )には認められなかった。一方、多変量解析では、付属器転移( $p = 0.0439$ )、脈管侵襲( $p < 0.0309$ )に有意差がみられた。PAN転移陰性群、陽性群の5年および10年生存率はそれぞれ92%、76% および 89%、62%を示した ( $p = 0.006$ )

RPL転移は重要な予後因子の一つであり、PAN転移例の5年生存率に関しては41.2-75%<sup>1)~4)</sup>と報告されており、RPL転移症例に対する治療戦略を考慮することは極めて重要である。当施設でのPAN転移陰性群、陽性群の5年生存率はそれぞれ92%、76%で、良好な結果が得られており、PAN転移があれば、その上位のリンパ転移の可能性を考慮して治療すべきで、化学療法を十分に施行することによって、PAN転移症例でも長期予後に貢献できることが示唆された。長期予後因子における多変量解析では、付属器転移( $p = 0.0439$ )、脈管侵襲( $p < 0.0309$ )に有意差がみられ、これらの因子は長期予後に重要であり、RPL転移例については化学療法が十分になされたため、有意差が認められなかったと思われる。したがって、系統的RPL廓清によってリンパ節転移病変を切除して術後化学療法を施行することはPAN転移症例患者の長期予後の改善に大いに寄与することが推察された。（日浦昌道）

#### 7) 進行子宮体癌に対する治療方法の確立に関する研究

近年進行子宮内膜癌に対しても積極的な手術療法と化学療法を行う事により予後改善の可能性が報告されている。しかし、進行例における拡がりの実態や予後因子について十分検討されているとは言い難い。本研究はIVb期子宮内膜癌について、その拡がりや予後について検討する事を目的とした。

1995年1月から2002年12月までの間に当科で子宮内膜癌IVb期と診断された症例は16例であったが、そのうち標準手術或いは拡大手術を施行した13例を対象として、後方視的に検討を行った。その生存曲線をKaplan-Meier法で求め、統計学的検定にはLog-rank法を用いた。

組織型は類内膜腺癌10例(G1:3例, G2:4例, G3:3例)で、

漿液性腺癌が2例、明細胞腺癌1例であった。原発巣の大きさは3cm径の1例を除き全例5cm以上であった。筋層浸潤は3例が1/2以下、10例が1/2以上でその内5例が漿膜に達する全層浸潤であった。頸部浸潤は5例に認め、8例に付属器転移を認めた。8例に後腹膜リンパ節転移が確認されていた。明らかな腹水を認めたのは5例のみであったが、腹水・腹腔洗浄細胞診は10例で陽性であった。骨盤内腹膜播種は9例に認められた。IVb期の診断根拠となった転移部位は腹腔内転移のみが4例、腹腔内転移+遠隔転移が4例、遠隔転移のみが5例であった。遠隔転移巣は肺4、頸部リンパ節3、肝2、鼠径リンパ節2、骨1、皮膚1であった。1例を除き、全例に術後化学療法が施行された。CEP療法が3例、CBDCA+Paclitaxel 8例、CBDCA+ Docetaxel 1例であった。観察期間は4.6-84.5（中央値16.5）ヶ月で、生存期間の平均値は13.0ヶ月であった。6例が死亡しており（他疾患死1例）、4例で3年以上の生存例が得られていた。転移部位別では生存期間の中央値は腹腔内転移のみが13ヶ月、腹腔内転移+遠隔転移が9ヶ月、遠隔転移のみでは5年以上の生存が2例あり中央値に達しなかった。1例を除き、手術後に肉眼的残存病変を有していた。最大残存腫瘍径2cm以上6例と2cm未満7例との比較では2cm以下の症例の予後が良好の傾向を認めたが統計学的に有意差はなかった。

卵巣がんにおいては腫瘍減量術が予後を改善することが証明されている。進行子宮体癌においては、まだ明らかではないが近年積極的腫瘍減量術を支持する報告が散見される。Bristowらは、初回治療として開腹術を施行した子宮体癌IVb期65例における後方視的研究において、残存腫瘍が1cm以下の群は、1cmを超える群と比較して有意に予後が良好であったと報告している。

なかでも肉眼的に残存腫瘍を認めない群での予後が良好であり、さらに放射線治療と化学療法を組み合わせた群で長期生存者を多く認め、腫瘍減量術と集学的治療の有用性を示唆している。われわれは、昨年度は子宮外進展を認めるIIIc期以上の進行子宮体癌を検討したが、本年度は最も予後不良であるIVb期に焦点を絞って検討した。13例に対して積極的に手術が施行されていた。その結果、残存腫瘍が小さい群（<2cm）は残存病変が大きな群（>2cm）と比較して予後が良好の傾向は認められたが、統計学的に有意の差は認められず、腫瘍減量術の有効性は明らかとならなかった。しかし、積極的な治療により長期生存している症例が認められる。ほとんど全ての症例において手術後に明らかな残存病変を有したことを考えると、長期予後への貢献は化学療法の効果が主

であると考えられる。5年以上経過2例の化学療法はCEP療法であったが、3年以上経過している症例の他の2例はCBDCA+Paclitaxel療法を受けており、いずれの治療法も今後の治療選択肢の候補となると考えられた。

IVb期体癌は予後不良の進行癌であることに変わりはないが、諦めることなく積極的に治療を行うことにより恩恵を受ける一群が存在することは、近年の報告のみならず今回の検討からも明らかとなった。（齋藤 俊章）

#### 4 倫理面への配慮

倫理面への配慮については以下の如く行った。すなわち参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更基準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化されるようにしている。またヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守している。1) 研究実施計画書のIRB承認が得られた施設のみから患者登録を行う。2) 全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。3) データの取り扱い上、患者氏名など直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。4) 研究の第三者的監視：本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して。臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究実施中の第三者的監視を行った。

#### 研究成果の刊行発表

##### 外国語論文

1. Hara, M., Kamura, T., et al., Identification of human papillomavirus 16-E6 protein-derived peptides with the potential to generate cytotoxic T-lymphocytes toward human leukocyte antigen-A24 + cervical cancer. *Int J Oncol* 27:1371-1379, 2005.
2. Ushijima, K., Yoshikawa, H., Hirakawa, T., Saito, T., Kamura, T., et al., Fertility-sparing treatment by high dose oral medroxyprogesterone acetate for endometrial cancer and atypical hyperplasia in young women: A multicentric phase II study. *ASCO Proc.* 5002, 2005.
3. Onda, T., Yoshikawa, H., et al., Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma; proposal for patients selection. *Br J Can*

cer 92(6):1026-1032, 2005.

4. Ohara, K., Yoshikawa, H., et al., Preliminary estimation of treatment effect on uterine cervical squamous cell carcinoma in terms of tumor regression rate: comparison between chemoradiotherapy and radiotherapy alone. Radiat Med 23(1):25-29, 2005.

5. Utsunomiya, H., Yaegashi, N., et al., Paclitaxel - platinum combination chemotherapy for advanced or recurrent ovarian clear cell adenocarcinoma: a multicenter trial. Int J Gynecol Cancer, 2005 in press.

6. Katahira, A., Yaegashi, N., et al., Intraoperative electrical stimulation of the pelvic splanchnic nerves during nerve-sparing radical hysterectomy. Gynecol Oncol 98(3):462-466, 2005.

5. Sendo, T., Hirakawa, T., et al., Incidence and risk factors for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol 56:91-96, 2005.

6. Hagiwara, T., Hirakawa, T., et al., Clinico-cytological study of uterine papillary serous carcinoma. Cytopathol 16:125-131, 2005.

7. Teramoto, N., Hiura, M., et al., Adenoid basal carcinoma of the uterine cervix: Report of two cases with reference to adenosquamous carcinoma; Pathol Int 55: 445-452, 2005.

#### 日本語論文

1. 牛嶋公生、IB2～IVa期の子宮頸部扁平上皮癌に対するconcurrent chemoradiotherapyの有用性について、有用な症例をあらかじめ選択できるか？—どちらかというところから、産婦人科の世界、57、395-401、2005.

2. 牛嶋公生、リンパ節郭清術、産婦人科手術、16、61-67、2005.

3. 喜多川亮、嘉村敏治、子宮頸がん 術前化学療法、73、291-295、2006.

4. 寺本典弘、日浦昌道、他、子宮頸部絨毛腺管状乳頭腺癌(VGA)の病理診断に関する検討、日本婦人科腫瘍学会雑誌、23(2)、256-262、2005.

5. 齋藤俊章、症例から学ぶ婦人科腫瘍学：1) 子宮頸部病変；再発子宮頸癌、日本産科婦人科学会雑誌、57：N-187-N-190、2005.