

子宮頸部腺癌広汎全摘例における術前動注化学療法の有用性に関する検討

岡山大学医学部産科婦人科学教室

(主任: 関場 香 教授)

廣 瀬 徹

概 要

子宮頸部腺癌の予後は扁平上皮癌に比べ悪いとされており、近年発生頻度も増加傾向にある。当科では従来より広汎全摘例の術後摘出物の検索により、計50~60Gyの外照射、及びCDDP 50mg/m²を3週毎3回経静脈投与する化学療法を、術後療法として単独或いは併用して施行して来たが、予後の改善に結び付かなかった。そこで予後改善を目的として、広汎子宮全摘術の対象となった子宮頸部腺癌Ib期6例、II期12例の計18例にCDDP 50mg/m²を3週毎2回投与する術前動注化学療法を行い、初回動注より約6週後に広汎子宮全摘術並びに骨盤リンパ節清術を施行し、一次効果について検討した。コルポスコープによる腫瘍径の測定では、初回動注後1週で23.0±22.5%、2週では34.8±21.5%、6週で68.8±30.0%の腫瘍縮小率が得られた。手術摘出物の組織学的効果では、「婦人科癌の治療による組織学的効果判定基準」に基づくと、Grade 2・3が18例中10例(55.6%)に認められ、18例中2例(11.1%)は摘出物で腫瘍組織が消失していた。組織学的拡がりについては、1970年から1981年までの対照群54例と比較すると、リンパ節以外の子宮外浸潤陽性例は、対照群54例中19例(35.2%)に対し術前動注群では18例中4例(22.2%)、リンパ節転移陽性例は、対照群54例中12例(22.2%)に対し術前動注群18例中1例(5.6%)と、減少傾向

が認められた。組織型による治療効果の差異は特に認められず、また重篤な副作用も認められなかった。

術前CDDP動注化学療法は良好な腫瘍縮小効果を示しており、子宮頸部腺癌の予後改善に寄与するものと期待される。

緒 言

欧米でも増加傾向にあるとされる¹⁾子宮頸部腺癌の発生頻度は、本邦では全子宮頸癌の5~10%と言われているが、全子宮頸癌の発生が減少傾向にある中、近年増加傾向を示している。生活様式の欧米化に伴い今後も増加する可能性があり、また腺癌の予後が扁平上皮癌に比し不良であるため、予後改善のために集学的治療として、Cis-diamminedichloroplatinum (以下、CDDPと略す)を用いた術前動注化学療法を導入し、その有用性について検討を行った。

対象と方法

対象は1970年1月から1990年5月までに岡山大学医学部附属病院婦人科で取り扱った子宮頸部腺癌広汎子宮全摘術症例116例で、内訳はIb期40例、II期76例である(表1)。これらの症例中、広汎子宮全摘術のみ施行されているもの(以下、手術単独群)はIb期28例、II期38例の計66例、術後外照射を施行されているもの(以下、術後外照射群)はIb期2例、II期17例の計19例、術後化学療法を施行されているも

表1 子宮頸部腺癌広汎全摘術症例 (岡山大学)

	1970.1~1990.5		
	I期	II期	計
手術単独群	28	38	66
術後外照射群	2	17	19
術後化学療法群	2	7	9
術後外照射+化学療法群	2	2	4
術前動注群	6	12	18
計	40	76	116

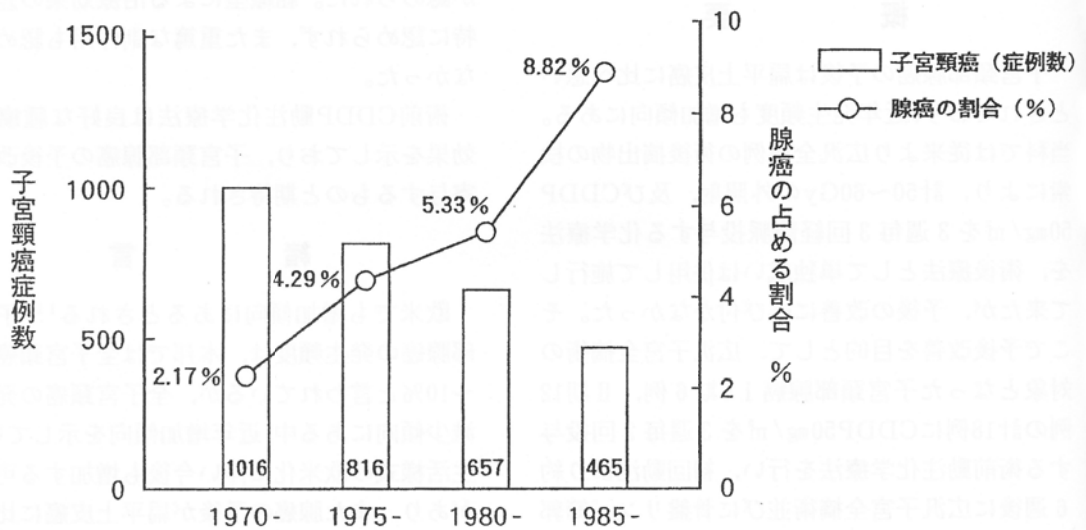


図1 子宮頸癌の年次推移と腺癌の割合

の(以下, 術後化学療法群)はIb期2例, II期7例の計9例, 術後外照射と化学療法を施行されているもの(以下, 術後外照射化学療法併用群)はIb期2例, II期2例の計4例, 術前動注化学療法を施行されているもの(以下, 術前動注群)はIb期6例, II期12例の計18例であった。

まず術前動注群以外のそれぞれの治療群の予後について検討を加えた。

術後外照射は, 1日2Gyずつ30Gyまで中央遮蔽なしで行い, 患者の状態により50~60Gyまで照射した。

術後化学療法は, CDDP50mg/m²を十分な補液とともに3週毎に3回経静脈投与した。

外照射化学療法併用の場合は, 上記方法をほぼ同時に開始した。

術前動注群については, 腫瘍縮小効果と摘出組織での組織学的にみた治療効果について検討を加えた。

動注法のスケジュール(図3)としては, 非観血的方法で大腿動脈よりカテーテルを挿入し, 左内腸骨動脈に導き, CDDP25mg/m²とAngiotensin II20μgを約10分間かけて自動注入器で注入する。その後, カテーテルを右内

表2 腺癌と扁平上皮癌の5年生存率の比較

(Ib期, II期広汎子宮全摘術例:岡山大学)

	Ib期	II期
腺癌 (1970~1986)	80.0% ¹ (28/35)	66.1% ² (39/59)
扁平上皮癌 (1973~1980)	93.2% ¹ (245/263)	84.7% ² (298/352)

1.2: p < 0.05

表3 各治療群別の5生率の比較(岡山大学)

手術単独群	(1970~1987)	47/57	(82.5%)
術後外照射群	(1970~1981)	8/19	(42.1%)
術後化学療法群	(1982~1986)	3/8	(37.5%)
術後外照射+化学療法群	(1985~1987)	1/3	(33.3%)

腸骨動脈に導き、同量の薬剤を同方法で注入する。投与間隔は3週間で、2回目投与3週後に広汎子宮全摘術を施行した。動注後、経時的にコルポスコピーにより腫瘍の最長径とその直交径を測定し、その縮小率を「固形がん化学療法効果判定基準」¹⁾に基づき、下記の式に従い算出した。

$$\text{縮小率} = \frac{\text{治療前の最長径と直交径の積} - \text{治療後の最長径と直交径の積}}{\text{治療前の最長径と直交径の積}} \times 100\%$$

また、摘出組織における治療効果判定は「婦人科癌の治療による組織学的効果判定基準」²⁾を用いて行った。

なお検定には χ^2 乗検定を用い、少数例にはYatesの補正を行った。

成 績

1. 子宮頸部腺癌の発生頻度

当科における子宮頸部腺癌の発生頻度(図1)

は、1970年~1974年では2.17%, 1975年~1979年では4.29%, 1980年~1984年では5.33%, 1985年~1989年では8.82%で、近年増加傾向にあった。

2. 子宮頸部腺癌と扁平上皮癌の5生率の比較

表2のごとく、ほぼ同時期における当科での扁平上皮癌と腺癌の5生率を臨床進行期別に比較してみると、Ib期では扁平上皮癌93.2%に対して腺癌80.0%, II期では扁平上皮癌84.7%に対して腺癌66.1%と、腺癌の予後は扁平上皮癌に比べ有意に(p < 0.05)悪かった。

3. 治療群別の5生率の比較

当科では従来より広汎全摘術後、摘出物の検索により、リンパ節転移陽性例、傍組織断端浸潤陽性例、頸部の病巣が漿膜近くに及ぶ例(病巣が筋層の2/3を越える)、組織学的に脈管侵襲の認められた例を予後不良のハイリスク群として個別化し、術後に追加療法を施行してきた。

表4 術前動注化学療法の組織型による分類

	I 期	II 期
Endocervical type		
extremely well differentiated	0	2
well differentiated	3	6
moderately differentiated	0	0
poorly differentiated	0	1
Endometrioid type	1	2
Adenosquamous type	2	1
計	6	12

まず、術後療法を必要としなかった手術単独群の5生率は、82.5% (47/57) であった (表3)。

これに対して、ハイリスク群には術後追加療法として、1970年から1981年までは術後外照射を施行して来たが、その5生率は42.1% (8/19) であった (表3)。1982年以降1986年までは、ハイリスク群に対し、予後改善の目的で術後化学療法を導入したが、その5生率は37.5% (3/8) であった (表3)。1985年より腺癌の予後改善を主眼に、ハイリスク症例に対して外照射と術後化学療法の併用を行った。しかしながら、その予後は5生率で33.3% (1/3) に留まった (表3)。これら、術後外照射群、術後化学療法群、術後外照射化学療法併用群の3群を、5年生存率から見ても、生存曲線 (図2) の上から見ても、各治療群の間に有意差は認められなかった。

4. 術前動注群の組織型

1987年12月より、頸部腺癌の集学的治療として、手術による脈管系の破綻のない術前にCDDP動注化学療法を導入し、一次効果について検討を加えた。

術前動注群18例のうち組織型 (表4) は、I期ではendocervical typeのwell differentiated type 3例、endometrioid type 1例、adenosquamous type 2例の計6例である。

II期ではendocervical type 9例 (extremely well differentiated type 2例, well differentiated type 6例, poorly differentiated type 1例) と、endometrioid type 2例, adenosquamous type 1例の計12例であった。

5. 術前動注群の経時的腫瘍縮小効果

コルポスコープによりI. C. を測定した腫瘍縮小率の推移は、図4に示すとおり初回動注後1週で $23.0 \pm 22.5\%$ 、2週で $34.8 \pm 21.5\%$ 、3週で $42.4 \pm 23.7\%$ 、4週で $55.1 \pm 29.9\%$ 、5週で $64.0 \pm 30.4\%$ 、6週で $68.8 \pm 30.0\%$ とほぼ直線的に腫瘍径は縮小している。さらに、18例中6例はコルポスコープ上normal colposcopic findingsとなった。

6. 術前動注群の摘出物における組織学的効果

次に、手術により摘出した組織について検討した (表5)。I期症例においては、癌の約3分の1未満の細胞の変性・壊死など、ごく軽度の効果が認められるGrade 1aが2例 (33.3%)、癌の3分の2以上に著明な変性・壊死並びに融解・消失など、かなりの効果が認められるGrade 2が3例 (50.0%)、癌全体がすべて壊死に陥るか、融解・消失するGrade 3が1例 (16.7%) であった。II期症例においては、Grade 1aが6例 (50.0%)、Grade 2が5例 (41.7%)、Grade 3が1例 (8.3%) であった。Grade 2、3合わせると、I期症例では

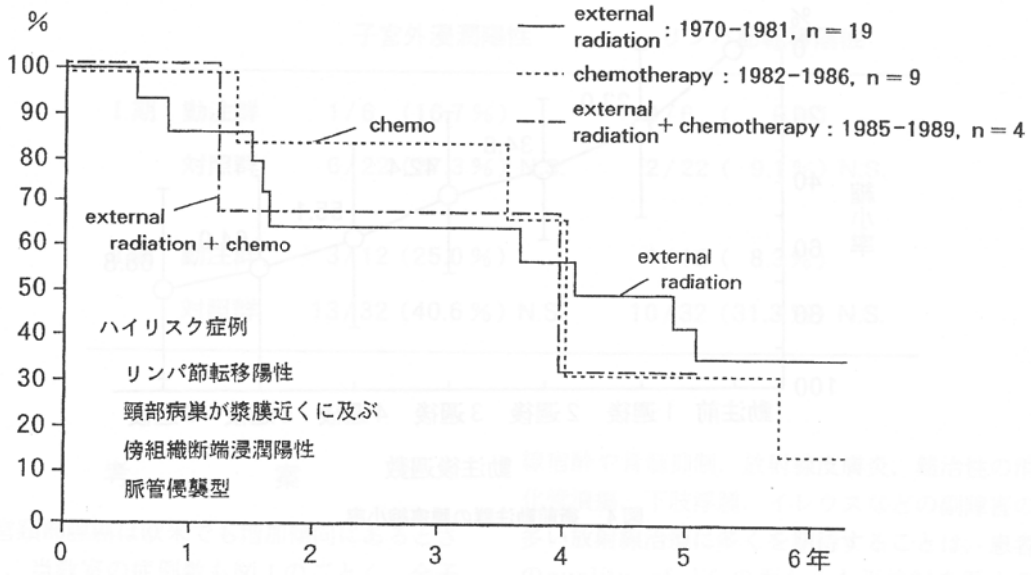


図2 腺癌ハイリスク症例術後療法別生存率

(症例)

子宮頸部腺癌 I 期, II 期広汎子宮全摘術例

(投与方法)

非観血的方法で大腿動脈よりカテーテルを挿入し, 左内腸骨動脈に導き, CDDP 25mg/m²とAT-II 20μgを10分間かけ自動注入器で注入する。その後カテーテルを右内腸骨動脈に導き, 同量の薬剤を同方法で注入する。

(薬剤)

一回投与量 CDDP 50mg/m², AT-II 40μg

(投与間隔)

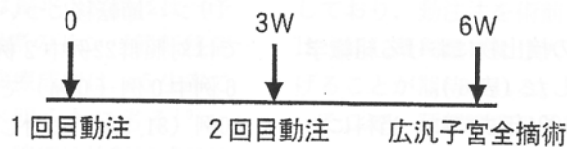


図3 子宮頸部腺癌術前動注化学療法スケジュール

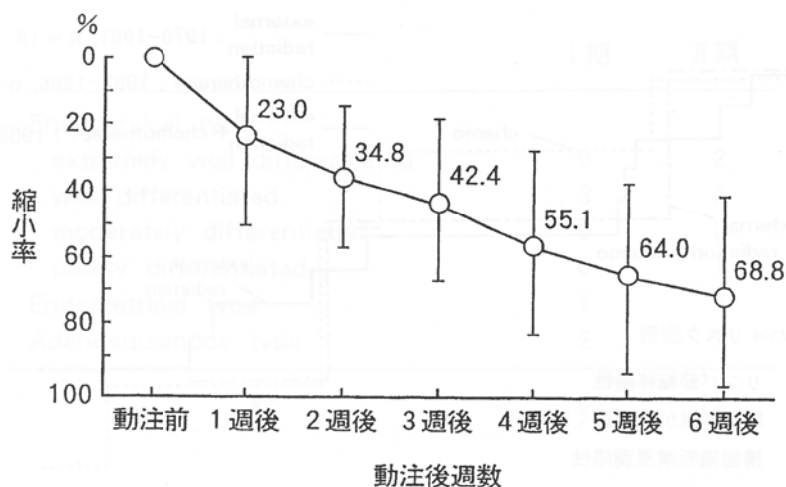


図4 術前動注群の腫瘍縮小率

表5 摘出物における組織学的効果

組織学的効果	I 期	II 期
G1a	2 (33.3%)	6 (50.0%)
G2	3 (50.0%)	5 (41.7%)
G3	1 (16.7%)	1 (8.3%)
計	6	12

6例中4例(66.7%)、II期症例では12例中6例(50.0%)に、腫瘍組織に対する治療効果が動注療法で得られていることが、組織学的に証明された。

また、術前動注化学療法を施行し、摘出物で腫瘍組織が消失した例は18例中2例(11.1%)であった。

次に、術前動注療法の摘出物における組織学的拡がりについて検討した(表6)。

対照群は1970年から1981年までに、当科において広汎子宮全摘術により治療された子宮頸部腺癌症例I期22例、II期32例の計54例である。

リンパ節を除いた腔壁や傍組織への子宮外浸潤陽性例は、I期では対照群22例中6例(27.3%)に対し動注群6例中1例(16.7%)、II期では対照群32例中13例(40.6%)に対し動注群12例中3例(25.0%)と、対照群よりも減少傾向が認められた。

リンパ節転移について見ると、陽性例はI期では対照群22例中2例(9.1%)に対し動注群6例中0例(0%)で、II期では対照群32例中10例(31.3%)に対し12例中1例(8.3%)と、対照群よりも減少傾向が認められた。

表6 術前動注群の摘出物における組織学的拡がり

		子宮外浸潤陽性	リンパ節転移陽性
I 期	動注群	1/6 (16.7%)	0/6 (0%)
	対照群	6/22 (27.3%) N.S.	2/22 (9.1%) N.S.
II 期	動注群	3/12 (25.0%)	1/12 (8.3%)
	対照群	13/32 (40.6%) N.S.	10/32 (31.3%) N.S.

考 案

子宮頸部腺癌は欧米でも増加傾向にあるとされ¹¹⁾、当教室の症例数も図1のごとく、全子宮頸癌が減少傾向にあるのに対し増加傾向を示している。最近の社会の急速な高齢化、生活様式の欧米化、初交年齢の低年齢化など、今後子宮頸部腺癌の動向は極めて興味深いものがある。

腺癌の予後が扁平上皮癌のそれに比べ悪いとする報告は本邦でも多い^{3) 4) 7)}。教室の以前の検討⁵⁾では、I 期 II 期において腺癌と扁平上皮癌の進行速度に差異はなく、またリンパ節転移率にも差異はない。しかしながら、追加療法が必要とされたハイリスク例、並びに手術療法が選択され得ない III・IV 期の進行癌の予後は、腺癌の方が扁平上皮癌に比べ明らかに悪い。欧米では I b 期症例に対し、放射線療法でも手術療法でも同一進行期の扁平上皮癌と同様の治療成績が得られていることから、頸部腺癌の放射線感受性は扁平上皮癌のそれと差がないと考えられている^{9) 12)}。しかし、欧米でも II 期以上の放射線治療例では、腺癌は扁平上皮癌に比べ予後不良であり¹⁰⁾、頸部腺癌のリンパ節転移症例に対する放射線療法の治療成績は、5 生率でみると扁平上皮癌に比べ明らかに劣る¹⁰⁾。従って扁平上皮癌に比べ、腺癌は放射線感受性が低いと考えるのが妥当である。従って、放射

線宿酔や骨髄抑制、放射線皮膚炎、難治性の消化管潰瘍、下肢浮腫、イレウスなどの副障害の多い放射線治療に多くを期待することは、患者の quality of life の面からも再検討を要すると思われ、より有用性の高い治療法があれば、あえて放射線治療を行わずに済むのではないかと考えられた。

術後化学療法への導入は、CDDP の抗腫瘍効果に着目し、傍組織断端浸潤陰性例については、外照射を CDDP の経静脈投与による化学療法で代用が可能かどうか検討を加えるためであった。しかしながら、生存曲線(図2)から分かるとおり、外照射を化学療法に変えても、また外照射に化学療法を加えても、外照射単独の予後を上回することはできなかった。術後化学療法が予後改善につながらなかった原因の一つには、広汎子宮全摘術により脈管系が損傷・破壊され、化学療法剤が十分に腫瘍組織に到達していない可能性が示唆される。また、Carlson et al⁸⁾ は実験動物において、CDDP を動注法と静注法に分けて投与した場合、組織内プラチナ濃度は明らかに動注法において高いことを示しており、動注法を術前に行う方が、静注法に比べ同じ薬剤量でより大きな腫瘍縮小効果を上げることが期待される。

そこで、頸部腺癌の予後改善を目的に集学的治療の一つとして、広汎子宮全摘術対象症例に、1987年12月より脈管系の破綻のない術前に

CDDPによる動注化学療法を導入するに至った。

動注群における腫瘍縮小率は、初回動注後1週では23.0±22.5%，2週では34.8±21.5%，6週後の手術施行直前には68.8±30.0%の縮小率が得られ、腫瘍径はほぼ直線的な縮小傾向を示した。またコルポスコープ上、normal colposcopic findingsとなった6例の組織型は、endocervical typeのwell differentiated typeが3例、endometrioid typeが1例、adenosquamous typeが2例で、組織型による縮小率の差異は認められなかった。また、摘出組織で腫瘍組織が認められなかった2例は、いずれもendocervical typeのwell differentiated typeであった。従って、現在のところ腫瘍縮小効果は組織型との関連性は特に認められないように思われる。

次に、癌の組織学的拡がりから5生率を比較してみると、当教室における過去の報告⁵⁾や諸家の報告^{4) 10)}のように、リンパ節転移陰性例では、病巣が子宮頸部に限局していれば、その5生率は扁平上皮癌と同じように良好であるが、子宮外への進展があれば不良である。また、リンパ節転移陽性例では、病巣の子宮外への進展の有無を問わず、不良である。従って頸部腺癌の予後には、子宮外への進展と特にリンパ節転移が関与していると考えられる。

術前動注群では、リンパ節を除いた腔壁や傍組織への子宮外浸潤陽性例は対照群に比べI期II期において、またリンパ節転移陽性例は対照群に比べI期II期においてともに減少傾向が認められる。

組織学的効果から見たとおり、術前動注化学療法単独で、組織学的に直接的な腫瘍縮小効果が証明された。III期の進行癌症例に応用することにより手術が可能になったとする報告もあり⁶⁾、手術不能な症例が手術可能となる可能性も期待できる。また、術前動注化学療法はmicrometastasisに対する治療効果も期待され、治癒切除率が向上し、子宮頸部腺癌の治療成績向上に寄与するものと思われる。

稿を終わるに臨み、終始御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜りました恩師関場 香教授に衷心より感謝申し上げます。また直接ご指導戴いた中桐善康助手に深謝致します。

なお、本論文の要旨は平成3年3月の第43回日本産科婦人科学会学術講演会(京都市)にて発表した。

参 考 文 献

- 1) 日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準. J. Jpn. Soc. Cancer Ther, 21:929-942, 1986.
- 2) 婦人科癌の治療による組織学的効果判定基準. 日本癌治療学会癌治療効果判定基準作成委員会, 1989.
- 3) 種村健二郎, 笠松達弘, 園田隆彦, 松本よ志, 近江和夫, 笠松隆一郎, 山田拓郎, 瀬戸輝一: 子宮頸部腺癌の治療. 産と婦, 43:1413, 1976.
- 4) 久保久光: 子宮頸部腺癌の予後と管理. 産と婦, 52:1174, 1985.
- 5) 吉田京介, 奥田博之, 林 裕治, 中桐善康, 関場 香: 子宮頸部腺癌の臨床病理学的検討. 日産婦誌, 43(3):261, 1991.
- 6) 清水敬生, 手島英雄, 藤本郁野, 荷見勝彦, 増淵一正: 持続動注化学療法が奏効した膀胱壁浸潤を有する子宮頸部腺癌III b期の1症例. 日本癌治療学会誌, 25(10):2584, 1990.
- 7) 荷見勝彦, 平井康夫, 手島英雄, 増淵一正, 坂本穆彦, 久保久光: 子宮頸部腺癌の悪性度ならびにBiological behaviorについて. 産と婦, 55:373-376, 1988.
- 8) Carlson JA et al.: Platinum tissue concentrations following intra-arterial and intra-venous cis-diamminedichloroplatinum II in New Zealand white rabbits, Am. J. Obstet. Gynecol., 148:313-317, 1984.
- 9) Davidson, S. E., Symonds, R. P., Lamont, D. and Watson, E. R.: Dose adenocarcinoma of uterine cervix have a worse prognosis than

- squamous carcinoma when treated by radiotherapy. *Gynecol. Oncol.*, 33 : 23, 1989.
- 10) Kilgore, L. C., Soong, S. T., Gore, H., Shingleton, H. M., Hatch, K. D. and Partridge, E.E. : Analysis of prognostic features in adeno carcinoma of the cervix, *Gynecol. Oncol.*, 31 : 137-148, 1988.
- 11) Kjorstad, K. E., and Bond B.,:Stage I b adenocarcinoma of the cervix:Metastatic potential and patterns of dissemination. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 150(3) : 297, 1984.
- 12) Prempre, T., Amornmarn, R. and Wizenberg, M. J. : A therapeutic approach to primary adenocarcinoma of the cervix, *Cancer*, 56 : 1264-1268, 1985.