

子宮体癌術後補助療法としてのドセタキセルおよび カルボプラチン併用化学療法の有用性

鈴木百合子, 清野 学, 榎 宏諭, 須藤 毅, 太田 剛, 永瀬 智

山形大学医学部産科婦人科学講座
(平成29年11月22日受理)

要 旨

子宮体癌は近年増加傾向にある。子宮体癌の治療は手術療法であり、子宮筋層浸潤の程度や組織型などにより術後再発リスクが分けられている。高リスクの子宮体癌症例に対して、術後化学療法の有効性は認められているものの、使用薬剤については一定の見解を得ていないのが現状である。本研究は、子宮体癌術後のドセタキセル・カルボプラチン併用療法 (DC療法) の治療成績について検討することを目的とした。2006年6月～2012年12月まで、当科で初回手術後に術後DC療法を施行された子宮体癌55症例とDC療法以外の化学療法としてパクリタキセル・カルボプラチン療法 (TC療法) もしくはパクリタキセル・ドキシソルピシン・カルボプラチン療法 (TAC療法) を施行した37例を対象とした。術後DC療法 (ドセタキセル70mg/m²、カルボプラチンAUC5) は全6コース施行した。全症例の観察期間中央値は37.6か月であった。DC療法とnon-DC療法 (TCおよびTAC療法) で3年無増悪生存率はそれぞれ93%と86% (p=0.25)、3年全生存率は93%と95% (p=0.79) であり有意差は認めなかった。DC療法における有害事象の発生率に関しては、Grade 2または3の末梢性感覚性ニューロパチーおよび四肢疼痛、Grade 3または4の貧血がそれぞれ4%、5%、4%であり、その発生率はnon-DC療法と比較して有意に低かった。術後DC療法は、他の薬剤と同等の治療成績を示しており、貧血、末梢神経障害の有害事象の発生率が低下していた。

キーワード：子宮体癌、術後補助化学療法、ドセタキセル、カルボプラチン

【緒 言】

本邦における子宮体癌の罹患者数は、近年増加傾向にある¹⁾。子宮体癌の治療の第一選択は手術療法であり、子宮全摘出術、両側付属器摘出術を基本とし、症例により骨盤および傍大動脈リンパ節郭清 (生検)、大網切除、腹腔細胞診などが行われる。手術進行期I期の5年生存率は96.3%と予後良好であるが、組織学的分化度が低分化であったり、筋層浸潤が1/2を超える場合には再発リスクが高まる^{1), 2)}。

我が国における子宮体がん治療ガイドライン2013年版³⁾では、術後再発リスク分類が示されており、再発の高リスク群では術後補助化学療法が推奨されている⁴⁾。再発高リスク症例にはアドリアマイシン・シスプラチン併用療法 (AP療法) が推奨されているが、

中リスク群では術後化学療法が考慮されるとの記載のみで化学療法のレジメンは一定の見解が得られていない。本邦で子宮体癌術後再発の中・高リスク群に対する第III相ランダム化比較試験 [JGOG2043' AP療法vsドセタキセル・シスプラチン (DP療法) vsTC] 療法が行われたが、いずれの治療法でも予後に有意差はみられなかったと2017年米国臨床腫瘍学会で報告された。進行/再発子宮体癌に対して、DP療法、DC療法、TC療法の3アームで行われた第II相試験では、治療奏効率、無病生存期間および全生存期間において3レジメンで有意差はなく、DC療法の効果はDP療法、TC療法とほぼ同等であると報告されている⁵⁾。しかし、子宮体癌の術後補助化学療法としてのDC療法の効果については報告がない。そこで、本研究では、子宮体癌における術後DC療法の治療成績および副作用の発現頻度を他レジメン群と比較し検討を行った。

【対象と方法】

2006年6月から2012年12月に当院で治療を行った子宮体癌253例のうち、手術進行期I～IV期で組織学的に子宮内膜癌（子宮肉腫および癌肉腫を除く）と診断され、術後補助化学療法を行った92例を対象に後方視的に検討した。術前療法施行例や重複癌は対象から除外した。全症例で子宮全摘出術と両側付属器摘出術が施行された。子宮摘出の方法は、術前の画像評価で病変が体部に局限している場合は単純子宮全摘出術を施行し、病変が子宮頸部に浸潤していると推定された場合は広汎子宮全摘出術を施行した。術中病理組織診断で類内膜腺癌Grade 3、漿液性癌、明細胞癌、未分化癌、あるいは深い筋層浸潤を認めた場合や、術中所見でリンパ節腫大などを認めた場合は、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清を行った。子宮外へ腫瘍が進展していた場合は、可及的腫瘍減量術を行った。化学療法のレジメンはDC療法、TC療法またはパクリタキセル・ドキシソルビシ・カルボプラチン併用療法（TAC療法）であった。2006年6月から2008年7月までは主にTAC療法が3コース施行され、2008年8月から2010年8月まではJGOG2043試験にエントリーし、2010年9月から2012年12月までは主にDC療法を6コース施行した。化学療法は術後4～6週間後に開始された。各化学療法の投与量は、TAC療法（n=20）はドキシソルビシン60mg/m²、パクリタキセル135～175mg/m²、カルボプラチンAUC=5～6、TC療法（n=17）はパクリタキセル135～175mg/m²、カルボプラチンAUC=5～6、DC療法（n=55）はドセタキセル75mg/m²、カルボプラチンAUC=5～6であった。クレアチニンクリアランスはJelliffe法を用いて算出した。有害事象はNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for adverse Events（NCI-CTCAE, version 4.0）に準じて評価した。発熱性好中球減少症や、grade 4の好中球減少または血小板減少を認めた場合は投与量を減量した。骨髄抑制が出現した場合は4週間以上の休薬を要した。

統計解析は、ソフトウェアEZR (<http://cran.r-project.org>) とGraphPad prism (La Jolla, CA, USA) を用いて行った。生存率および無病生存率についてKaplan-Meier法を用いて算出し、log-rank testで検討を行った。DC療法、TC療法、TAC療法の3群間の統計学的有意差を決定するために、post-hoc testを用いた。P値が0.05未満を有意とした。本研究は山形大学倫理委員会の承認を得ており、全患者から

インフォームドコンセントを得た。

【結 果】

患者背景を表1に示す。DC療法施行例が55例、TC療法が17例、TAC療法が20例であった。年齢の中央値は60歳（30～82）であった。進行期はI期が53例、II期が17例、III期が17例、IV期が5例であった（FIGO2008）。組織型は類内膜癌が76例（83%）、漿液性癌が5例（5%）、明細胞癌が6例（7%）、未分化癌が5例（5%）であった。87例（95%）は単純子宮全摘術を、5例は広汎子宮全摘術を施行された。全症例で両側付属器摘出術が施行された。骨盤リンパ節郭清は68例（74%）、傍大動脈リンパ節郭清は31例（34%）で施行された。3群間で年齢、進行期、組織型、治療内容、再発リスク因子（脈管侵襲、筋層浸潤、頸部間質浸潤、リンパ節転移）、再発のリスク分類に有意差はなかった。再発のリスク分類では、DC群およびTC群にそれぞれ1例ずつ、低リスク群が含まれていた。前者では、主病変が5cm大という大きさにも関わらず、ステージングが不十分であったため、主治医の判断で術後化学療法が施行した。後者では、筋層浸潤が1/2に近かったため、術後化学療法を施行した。追跡期間の中央値はDC療法で37.6か月、TC療法で49.2か月、TAC療法で77か月と有意にTAC療法で長かった。

治療法毎の3年生存率を図1Aに示すが、TAC療法で95%、TC療法で94%、DC療法で93%であった（図1A）。また、3年無増悪生存率はTAC療法で85%、TC療法で88%、DC療法で93%であった（図1B）。3年生存率、3年無増悪生存率とも3群間で有意差はなく、DC療法、TC療法、TAC療法の治療効果は同等であった。さらにDC療法以外のレジメンであるTC療法とTAC療法を療法施行した症例を合わせてnon-DC療法として、DC療法と比較検討を行ったところ、3年生存率はDC療法で93%、non-DC療法で95%と有意差を認めなかった（図1C）。3年無増悪生存率はDC療法で93%、non-DC療法で86%であったが、有意差は認めず（図1D）、DC療法とnon-DC療法の治療効果は同等であった。

有害事象の発生率について表2に示す。Grade 3以上の好中球減少、血小板減少、および貧血の全体の発生率はそれぞれ、91例（99%）、8例（9%）、11例（12%）であった。Grade 3以上の発熱性好中球減少症は全体で21例（23%）で認めた。Grade 3以上の好中球減少および血小板減少は3群間で有意差を認

子宮体癌術後補助化学療法

表1. 患者背景

	DC(n=55)	TC(n=17)	TAC(n=20)	P-value
年齢の中央値	60	60	61	0.74
(範囲)	(38-82)	(33-80)	(30-77)	
FIGO 分類(2008)				0.71
I	31(56%)	9(53%)	13(65%)	
II	12(22%)	3(18%)	2(10%)	
III	8(15%)	4(24%)	5(25%)	
IV	4(7%)	1(5%)	-	
組織型				0.18
類内膜癌				
G1+G2	32(58%)	12(71%)	12(60%)	
G3	15(27%)	4(24%)	1(5%)	
漿液性癌	3(5%)	-	2(10%)	
明細胞癌	3(5%)	-	3(15%)	
未分化癌	2(4%)	1(5%)	2(10%)	
リンパ節郭清				
骨盤	37(67%)	13(76%)	18(90%)	0.14
傍大動脈	18(33%)	5(29%)	8(40%)	0.82
追跡期間の中央値	37.6	49.2	77.1	< 0.01
(範囲)	(4.3-76.3)	(6.0-74.9)	(13.1-96.4)	
脈管侵襲	25(45%)	4(24%)	6(30%)	0.21
筋層浸潤				0.92
< 1/2	29(53%)	10(59%)	10(50%)	
≥ 1/2	26(47%)	7(41%)	10(50%)	
頸部間質浸潤	16(29%)	4(24%)	6(30%)	0.90
リンパ節転移				
骨盤	6(11%)	2(12%)	3(15%)	0.90
傍大動脈	3(5%)	-	1(5%)	1.00
遠隔転移	4(7%)	1(6%)	-	0.11
再発のリスク分類				
低リスク群	1(2%)	1(6%)	0(0%)	0.40
中リスク群	30(55%)	7(41%)	9(45%)	0.39
高リスク群	24(44%)	9(53%)	11(55%)	0.33

FIGO; International Federation of Gynecology and Obstetrics

表2. 化学療法別の有害事象発生率

	DC (n=55)	TC (n=17)	TAC (n=20)	P-value
血液毒性(grade 3/4)				
好中球減少	55(100%)	16(94%)	20(100%)	0.19
血小板減少	3(5%)	2(11%)	3(15%)	0.40
貧血	2(4%)	3(18%)	6(30%)	<0.01
発熱性好中球減少症(grade 3/4)	14(25%)	2(12%)	5(25%)	0.51
嘔気(grade 3/4)	6(11%)	1(6%)	3(15%)	0.81
嘔吐(grade 3/4)	-	1(6%)	1(5%)	0.16
末梢神経障害(grade 2/3)	2(4%)	12(71%)	11(50%)	<0.01
四肢疼痛(grade 2/3)	3(5%)	8(47%)	9(45%)	<0.01

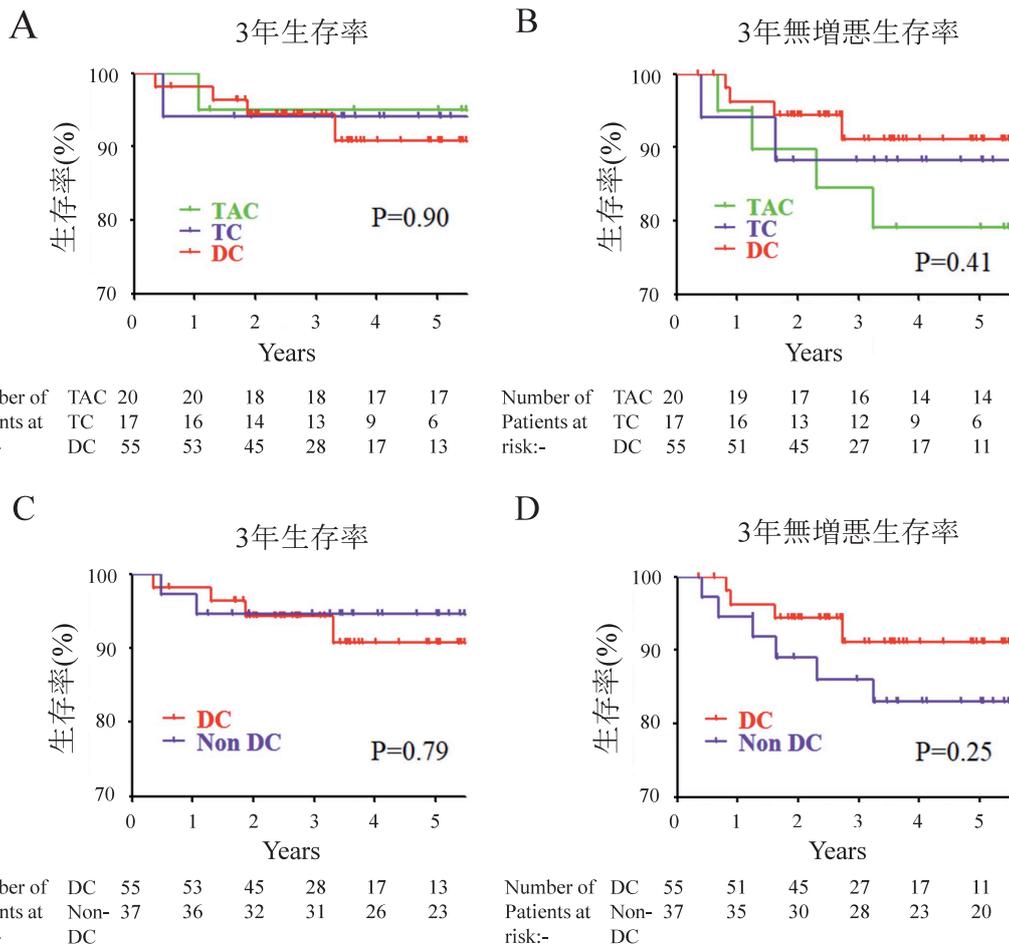


図1. 化学療法別の患者予後

化学療法別にKaplan-Meier法を用いて3年生存率および3年無病生存率を算出し、Log-rank testを用いて統計解析を行った。A: TAC, TCおよびDC療法における3年生存率、B: TAC, TCおよびDC療法における3年無病生存率、C: DC療法およびnon-DC療法 (TAC, TC療法) における3年生存率、D: DC療法およびnon-DC療法 (TAC, TC療法) における3年無病生存率

めなかったが、grade 3以上の貧血の発生率が、DC療法4%、TC療法で18%、TAC療法で30%と、DC療法で他の2レジメンと比較して有意に低かった。Grade3/4の嘔気および嘔吐は全体でそれぞれ、10例(11%)および2例(2%)であり、3群間で有意差を認めなかった。Grade2以上の末梢神経障害の発生率は、DC療法2例(4%)、TC療法12例(71%)、TAC療法11例(50%)であり、DC療法では他の2レジメンと比較して、有意に低かった($p<0.01$)。また、grade2/3の四肢疼痛の発生率も、DC療法3例(5%)、TC療法8例(47%)、TAC療法9例(45%)であり、DC療法では他の2レジメンと比較して、有意に低く($p<0.01$)、タキサン製剤の特徴である神経障害の発生に関して、DC療法では、TC療法またはTAC療法と比較して有意に低かった。

【考 察】

今回、子宮体癌の術後化学療法として、術後DC療法の無増悪生存率、全生存率、有害事象発生率について検討した。現在の術後化学療法に関しては、GOG122試験で、2cm以上の残存病変を有しないIII・IV期(IHFIGO分類)の進行子宮体癌を対象にした術後全腹部照射群とAP療法とのランダム化試験でAP療法の予後改善効果が示唆され⁶⁾、我が国における子宮体がん治療診療ガイドライン2013年版³⁾では高リスク群に対しAP療法が奨められている。しかし、AP療法群では照射群と比較してGrade3/4の血液毒性や胃腸障害、心毒性、神経毒性などの有害事象発生率が有意に高いと報告され⁶⁾、AP療法の有害事象が問題とされている。

現在、再発中リスク群に対する術後補助化学療法のエビデンスのあるレジメンは確立していないが、進行/再発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%)、カルボプラチン(同24~33%)などのプラチナ製剤、アドリアマイシン(ドキソルビシン塩酸塩)(同17~37%)、エピルビシン(同26%)などのアントラサイクリン系薬剤、そしてパクリタキセル(同27~36%)、ドセタキセル(同21~31%)などのタキサン製剤が挙げられる^{3),7)}。本研究では婦人科悪性腫瘍に対して広く使用されるTC療法やDC療法と三剤併用療法であるTAC療法を比較検討したが、治療成績に関して有意な差は認めなかった。なお、AP療法は、前述のように有害事象が高いことから当院では積極的に施行していなかった。

パクリタキセルは婦人科領域のみならず肺癌などの固形癌でも広く用いられ、効果が認められている。しかし、その特徴的な有害事象として末梢神経障害が知られている。卵巣癌治療においてはTC療法とDC療法を比較し、末梢神経障害の発現頻度が有意にDC療法で低いと報告されており⁸⁾、卵巣がん治療ガイドライン2015年版ではTC療法で重篤な末梢神経障害が出現した際にはDC療法への変更が推奨されている⁹⁾。パクリタキセルとドセタキセルは微小管阻害剤として、微小管の正常構造や機能を阻害し、細胞周期を止め、腫瘍細胞を死滅させることで抗腫瘍効果を発揮する。しかし、微小管は正常神経機能維持に重要な役割を持っているため、末梢神経障害が起こるとされている¹⁰⁾。さらにラットを用いた動物実験で、パクリタキセルはドセタキセルと比較して神経線維に対してより重篤な構造破壊をもたらすと報告がある¹¹⁾。今回検討を行った3レジメンのうちDC療法がTC、TAC療法と比較して末梢神経障害発生率が低下していた。末梢神経障害により患者QOLは低下することが多い。そのためDC療法はパクリタキセルを使用したレジメンよりも患者QOLを低下させにくいと考えられる。

2017年に、子宮体癌術後の再発中・高リスク群に対する第III相ランダム化比較試験(JGOG2043' AP療法 vs DP療法 vs TC療法)の結果が報告されたが、いずれのレジメンでも生存率に有意な差はなかった¹²⁾。このことから、術後補助療法としてのタキサン製剤とプラチナ製剤の併用は許容されるものと考えられる。今回の研究によりDC療法はTC療法よりも末梢神経障害の発症頻度が低く患者のQOLを比較的損なわないことから、子宮体癌術後補助療法として有効である可能性が示唆された。

今回の検討では、症例数が少ないこと、後方視的研究であること、レジメンの症例数に差があったことが課題として挙げられる。また、DC群とnon-DC群で治療時期および追跡調査期間に差があった。治療時期別の患者割合に差はみられなかったが何らかのバイアスが存在する可能性が考えられた。さらに、本研究内のnon-DC療法(TC・TAC療法)は臨床試験での施行であった。そのため、non-DC療法群では一般診療内で施行したDC療法群よりも有害事象発現について詳細に問診している可能性があり、そのせいでnon-DC群の末梢神経障害発現率が高くなった可能性は否めない。これらの課題を克服するために、さらに症例数を追加し検討し、前方視的研究を行いたいと考えている。

【結 語】

子宮体癌における術後DC療法の治療効果は、TC、TAC療法と同等であった。DC療法はTC療法やTAC療法と比較して、貧血、末梢神経障害の有害事象の発生率が低く、DC療法は子宮体癌の術後化学療法として許容できると考えられた。

【謝 辞】

臨床データ収集および解析に関し、故松村創平先生が担当されました。この場を借りて御礼申し上げます。

【引用文献】

1. Yamagami W and Aoki D: Annual report of the committee on Gynecologic Oncology, the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Obstet Gynecol Res* 2015; 41, 167-177
2. Lurian JR, Mariani A and Dowdy SC: Uterine cancer. In: Berek JS, eds. *Berek & Novak's Gynecology* 15th ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2012: 1250-1303
3. 日本婦人科腫瘍学会：術後治療. 日本婦人科腫瘍学会編, 子宮体がん治療ガイドライン2013年版. 東京：金原出版, 2013 : 94-112
4. Galaal K, Moundhri M, Bryant A, Lopes AD and Lawrie TA: Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: CD010681
5. Nomura H, Aoki D, Takahashi F, Katsumata N, Watanabe Y, Konishi I, et al.: Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041). *Ann Oncol* 2011; 22(3): 636-664
6. Randall ME, Filiaci V, Muss H, Spiratos NM, Mannel RS, Fowler J, et al.: Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 36-44
7. Fleming GF: Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: metastatic and adjuvant. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2983-2990
8. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al.: Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1682-1691
9. 日本婦人科腫瘍学会：卵巣癌. 日本婦人科腫瘍学会編, 卵巣がん治療ガイドライン2015年版. 東京：金原出版, 2015 : 82-83
10. Carlson K, Ocean AJ: Peripheral neuropathy with microtubule-targeting agents: occurrence and management approach. *Clin Breast Cancer* 2011; 11: 73-81
11. Persohn E, Canta A, Schoepfer S, Traebert M, Mueller L, Gilardini A, et al.: Morphological and morphometric analysis of paclitaxel and docetaxel-induced peripheral neuropathy in rats. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1460-1466
12. Nomura H, Aoki D, Michimae H, Mizuno M, Nakai H, Arai M, et al.: A randomized phase III trial of docetaxel plus cisplatin or paclitaxel plus carboplatin compared with doxorubicin plus cisplatin as adjuvant chemotherapy for endometrial cancer at high risk of recurrence: Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2043). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 5503)

A trial of docetaxel/carboplatin as adjuvant chemotherapy for endometrial cancer

**Yuriko Suzuki, Manabu Seino, Hirotsugu Sakaki, Takeshi Sudo,
Tsuyoshi Ohta, Satoru Nagase**

Department of Obstetrics and Gynecology, Yamagata University School of Medicine

ABSTRACT

The therapeutic effect of postoperative chemotherapy has been demonstrated in endometrial cancer patients who have a high risk of recurrence. The purpose of this study was to examine the treatment outcome of docetaxel/carboplatin combination therapy (DC), compared with paclitaxel/carboplatin or paclitaxel/doxorubicin/carboplatin combination therapies (non-DC), in patients with endometrial cancer who have had surgery. From June 2006 to December 2012, 253 endometrial cancer patients were enrolled, of whom 92 were analyzed. Of these patients, 55 underwent DC after initial surgery. DC was repeated every 3 weeks for 6 cycles (docetaxel 70 mg/m² and carboplatin AUC 5 were administered on day 1). There were no differences between the DC and non-DC groups, in terms of both median 3-year progression-free survival (PFS) and median overall survival (OS) (PFS: 93% vs 86% [p=0.25]; OS: 93% vs 95% [p=0.79]). The incidences of grade 2-3 peripheral neuropathy, grade 2-3 limb pain, and grade 3-4 anemia in the DC group were 4%, 5%, and 4%, respectively, and these were significantly lower than those in the non-DC group. In summary, postoperative DC in endometrial cancer patients showed comparable results with other drugs, and the incidence of adverse events, including anemia and peripheral neuropathy, were low.

Key words: endometrial cancer, adjuvant chemotherapy, docetaxel, carboplatin