

第5章 ■ 進行・再発癌の治療

総 説

進行癌

Ⅲ・Ⅳ期（旧FIGO分類）の進行子宮体癌の治療においては、個々の状況に応じて手術療法、放射線治療、ホルモン療法、あるいは化学療法を用いて個別化した治療方針の立案が求められる。治療法の実施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。

根治術の施行後に進行癌であることが判明した場合には、病理組織学的検査の結果に基づいて再発のリスクを評価し、術後治療を検討する。根治術後のⅢ期およびoptimalに腫瘍減量術が行われたⅣ期を対象にAP療法（アドリマイシン〔ドキシソルピシン塩酸塩〕+シスプラチン併用療法）と全腹部照射を比較する第Ⅲ相試験（GOG122）が行われ、5年全生存率が55% vs. 42%で化学療法が有意に予後を改善することが明らかになった。このことから通常、これらの症例には術後に化学療法が行われる。最近、Ib～Ⅲ期（旧FIGO分類）の根治術後の症例において全骨盤照射と同時化学放射線療法後のTC療法を比較する第Ⅲ相試験（NSGO-EC-9501/EORTEC-55991）が行われ、後者が勝ることが示された²⁾。今後、術後治療として放射線治療と化学療法を組み合わせた集学的治療が導入される可能性がある。

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。複数の報告で残存腫瘍をoptimal（2cmあるいは1cm以下）にした後、化学療法や放射線治療を追加することで良好な予後が得られることが示されている³⁻⁵⁾。また、術前にⅣ期と考えられた症例において拡大手術によって残存腫瘍をoptimalにできれば、拡大手術を必要としなかった症例と同程度までの予後改善が期待できるという報告もある⁶⁾。このように手術により腫瘍の摘出が可能と判断された場合には、optimalに腫瘍を減量することが望ましい。Optimalに減量できた場合には、術後治療として化学療法が行われる。腫瘍が残存した場合、その部位が限局していれば放射線治療を選択できる場合もある（CQ26）。

一方、腫瘍減量術が困難と判断される場合には、主に化学療法、ホルモン療法、放射線治療が個別に選択されるが、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QOLに配慮することが重要である。また、子宮摘出が骨盤内の腫瘍の制御や出血、疼痛、瘻孔形成の予防に有用な場合があり、症例によっては不完全手術に終わっても適用されることもある（CQ26, CQ29）。

化学療法は最も広く適用ができる治療法ではあるが、患者の年齢やPS、合併症によって治療適応や使用する薬剤を判断する必要がある。通常は多剤併用療法が用いられる

が、患者の状況によっては単剤療法が望ましい場合もある^{7,8)} (CQ29)。エストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PR) 陽性例においてはメドロキシプロゲステロン酢酸エステル (MPA) によるホルモン療法の効果が期待できる⁹⁾。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)。放射線治療は限局した病巣に対する治療や骨転移に対する疼痛の軽減の目的で化学療法やホルモン療法と組み合わせて用いられる。

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、あるいは支持療法 (best supportive care ; BSC) を選択する。

再発癌の中で根治が望める可能性があるのは膣と骨盤中央部への単独再発である。外部照射あるいは腔内照射、それらの併用によって半数以上の症例で制御可能とされている¹⁰⁻¹²⁾ (CQ30)。

単発あるいは限局した再発の場合、切除可能なものであれば手術療法を考慮する (CQ28)。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、照射が可能ならば放射線治療、放射線治療の選択が困難ならば化学療法を行う。化学療法としてTC療法やAP療法、単剤療法が行われるが、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。患者のPSが悪い場合、ER、PR陽性ならばMPAによるホルモン療法を考慮する。

多発性の再発の場合には、化学療法、あるいはER、PR陽性ならばMPAによるホルモン療法が用いられる。また、膣壁再発に対する出血の予防や骨転移に対する疼痛のコントロールに放射線治療が有用な場合もある (CQ29, CQ31)。

【参考文献】

- 1) Randall ME, Filiaci VL, 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 (レベルⅡ)
- 2) Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. Eur J Cancer 2010 ; 46 : 2422-2431 (レベルⅡ)
- 3) 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 : 664-672 (レベルⅢ)
- 4) 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)
- 5) 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 : 448-453 (レベルⅢ)
- 6) Chi DS, Welshinger M, Venkatraman ES, Barakat RR. The role of surgical cytoreduction in Stage IV endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997 ; 67 : 56-60 (レベルⅢ)
 - 7) 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 : 441-448 (レベルⅡ)
 - 8) 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 : 2159-2166 (レベルⅡ)
 - 9) Kauppila A. Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. A review of the literature. *Acta Oncol* 1989 ; 28 : 561-566 (レベルⅢ)
 - 10) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al : PORTEC Study Group. Survival after relapse in patients with endometrial cancer : results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003 ; 89 : 201-209 (レベルⅡ)
 - 11) Ackerman I, Malone S, Thomas G, Franssen E, Balogh J, Dembo A. Endometrial carcinoma - relative effectiveness of adjuvant irradiation vs therapy reserved for relapse. *Gynecol Oncol* 1996 ; 60 : 177-183 (レベルⅢ)
 - 12) Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 56 : 1366-1372 (レベルⅢ)

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

子宮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）。

フローチャート3参照

【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】

Ⅲ・Ⅳ期（旧FIGO分類）の症例，とりわけⅣ期症例の予後は依然として不良であるが，これは一部には術後の残存病巣に対する放射線治療，化学療法，ホルモン療法の奏効率が低いことに起因する。

子宮外進展を伴う進行癌の中で，子宮外病変は腹腔細胞診が陽性（37～59%）となる他に，リンパ節（39～62%）や卵巣（15%）などにみられる^{1,2)}。Ⅲ期（旧FIGO分類）全体の5年無病生存率は64～67%である^{2,3)}。腹腔細胞診陽性，付属器転移単独のⅢa期の5年無病生存率は75～86%^{1,4)}と良好で，手術療法の有用性が認められる。しかしながら，漿膜浸潤を伴った症例は予後不良との報告がある⁵⁾。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，まとまった報告はないが，切除可能であれば手術を行うことが望ましいとされている⁶⁾。リンパ節転移や子宮傍結合織浸潤を伴うⅢc期の5年無病生存率は34～70%^{1,2,7)}，全生存率は56～65%^{2,8,9)}で，Ⅲa期と比較し不良である。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，非類内膜腺癌，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¹⁰⁻¹²⁾。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^{7,9)}。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¹²⁾。骨盤腹膜播種巣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¹³⁾。

膀胱，直腸粘膜浸潤のあるⅣA期の治療成績についての詳細な報告はない。NCCNガイドライン2012年版では¹⁴⁾，膣，膀胱，直腸，あるいは子宮傍結合織浸潤がみられる子宮外進展の場合には放射線治療が選択され，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例において，臨床的に明らかな子宮傍結合織浸

潤が骨盤壁まで認められ子宮摘出が困難な症例を除き、子宮摘出術と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療法を施行することが望ましい^{14,15)}。

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の報告はなく、従来の文献を検討すると、腫瘍減量を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¹⁶⁻²¹⁾。その中で、手術により残存腫瘍を少なく optimal にできたものが予後良好とされているが、optimal の定義は、完全切除から、残存腫瘍径 1cm 以下、2cm 以下と様々である。これらの文献の中で、optimal な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⁾を除いては optimal な手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り、症例数は数十例前後である。また、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、予後を改善する可能性がある。

子宮体部漿液性腺癌を対象とした報告では、残存腫瘍径 1cm 未満の optimal 症例では suboptimal 症例に比べ予後良好であり、これらの大半の症例で術後化学療法が施行されているが、この組織型に対しても腫瘍減量術の有用性が報告されている²²⁻²⁴⁾。

子宮体癌の骨盤外腹腔内進展例に対する腫瘍減量術は有用な可能性が高く、本術式を行う場合、目指すべきは完全切除である。しかし、進行例全てに腫瘍減量術が適応となるわけではなく、子宮全摘出術が可能な症例であっても、PSや合併症などを十分検討した上で、腹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。

【参考文献】

- 1) 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)
- 2) 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 : 553-556 (レベルⅢ)
- 3) Denschlag D, Tan L, Patel S, Kerim-Dikeni A, Souhami L, Gilbert L. Stage III endometrial cancer : preoperative predictability, prognostic factors, and treatment outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2007 ; 196 : 546. e1-7 (レベルⅢ)
- 4) Havrilesky LJ, Secord AA, O'Malley DM, Broadwater G, Bae-Jump V, Cohn DE, et al. Multicenter analysis of recurrence and survival in stage IIIa endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009 ; 114 : 279-283 (レベルⅢ)
- 5) Ashman JB, Connel PP, Yamada D, Rotmensch J, Waggoner SE, Mundt AJ. Outcome of endometrial carcinoma patients with involvement of the uterine serosa. *Gynecol Oncol* 2001 ; 82 : 338-343 (レベルⅢ)
- 6) Nicklin JL, Peterson RW. Stage 3B adenocarcinoma of the endometrium : a clinicopathologic study. *Gynecol Oncol* 2000 ; 78 : 203-207 (レベルⅢ)
- 7) 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 Biol Phys* 2001 ; 50 : 1154-1160 (レベルⅢ)
- 8) Otsuka I, Kubota T, Aso T. Lymphadenectomy and adjuvant therapy in endometrial carcinoma :

- role of adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2002 ; 87 : 377-380 (レベルⅢ)
- 9) McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, Johnson G, Walker JL, Mannel R. Analysis of FIGO stage IIIc endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2001 ; 81 : 273-278 (レベルⅢ)
 - 10) 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 : 664-672 (レベルⅢ)
 - 11) 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 : 273-278 (レベルⅢ)
 - 12) 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 : 253-259 (レベルⅢ)
 - 13) 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 : 1648-1655 (レベルⅢ)
 - 14) Uterine Neoplasms (Version 2, 2012) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン)
 - 15) Kendrick IV JE, Huh WK. Treatment considerations in advanced endometrial cancer. *Current Oncol Rep* 2007 ; 9 : 494-498 (レベルⅢ)
 - 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 : 237-240 (レベルⅢ)
 - 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)
 - 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 : 448-453 (レベルⅢ)
 - 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 : 608-611 (レベルⅢ)
 - 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 : 1111-1117 (レベルⅢ)
 - 21) 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 : 1371-1377 (レベルⅢ)
 - 22) Patsavas K, Woessner J, Gielda B, Rotmensch J, Jordan E, Bitterman P, et al. Optimal surgical debulking in uterine papillary serous carcinoma affects survival. *Gynecol Oncol* 2011 ; 121 : 581-585 (レベルⅢ)
 - 23) Rauh-Hain JA, Growdon WB, Schorge JO, Goodman AK, Boruta DM, McCann C, et al. Prognostic determinants in patients with stage IIIc and IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2010 ; 119 : 299-304 (レベルⅢ)
 - 24) Boruta DM 2nd, Gehrig PA, Fader AN, Olawaiye AB. Management of women with uterine papillary serous cancer : a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115 : 142-153 (レベルⅢ)

CQ 27

進行癌に対して術前の化学療法や放射線治療を行うか？

推奨

- ① 術前の化学療法は、腹膜播種を伴うような症例では考慮される（グレードC1）。
- ② 術前の放射線治療は、子宮頸部が腫大した頸部浸潤症例に用いられることがあるが、国内での日常診療では一般的ではない（グレードC2）。

☞ フローチャート3参照

【目的】

進行癌に対する術前の化学療法および放射線治療の意義について検討する。

【解説】

進行子宮体癌に対する術前の化学療法¹⁻⁵⁾と放射線治療^{6,7)}の有用性を検討したデータは、症例報告とケースシリーズのみであり、その有用性を示すだけのエビデンスはほとんどない。ただし、腹腔鏡で確認した腹腔内播種のIV期（旧FIGO分類）30例（90%が漿液性腺癌）に対して3~4コースの化学療法（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。この報告では、腹腔内播種のIV期症例に対して、術前化学療法によって高いoptimal rateを得ることが可能であったと結論づけている⁸⁾。

子宮頸部浸潤によって頸部の腫大が明らかな場合に術前放射線治療が有用との報告⁶⁻⁷⁾はある。NCCNガイドライン2012年版には、子宮頸部浸潤が疑われ、生検またはMRIで浸潤が明らかになり手術可能と判断された場合のオプションとして術前腔内照射が提示されている⁹⁾。しかし、本邦では一般に術前の放射線治療は行われていない。

【参考文献】

- 1) Le TD, Yamada SD, Rutgers JL, DiSaia PJ. Complete response of a stage IV uterine papillary serous carcinoma to neoadjuvant chemotherapy with taxol and carboplatin. *Gynecol Oncol* 1999 ; 73 : 461-463 (レベルIV)
- 2) Fujiwaki R, Takahashi K, Kitao M. Decrease in tumor volume and histologic response to intraarterial neoadjuvant chemotherapy in patients with cervical and endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1997 ; 65 : 258-264 (レベルIV)
- 3) Resnik E, Taxy JB. Neoadjuvant chemotherapy in uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996 ; 62 : 123-127 (レベルIII)
- 4) 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 : 60-64 (レベルⅢ)
- 5) Despierre E, Moerman P, Vergote I, Amant F. Is there a role for neoadjuvant chemotherapy in the treatment of stage IV serous endometrial carcinoma ? Int J Gynecol Cancer 2006 ; 16 : 273-277 (レベルⅢ)
 - 6) Grigsby PW, Perez CA, Camel HM, Kao MS, Galakatos AE. Stage II carcinoma of the endometrium : results of therapy and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985 ; 11 : 1915-1923 (レベルⅢ)
 - 7) 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 : 290-297 (レベルⅢ)
 - 8) Vandenput I, Van CB, Capoen A, Leunen K, Berteloot P, Neven P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in patients with serous endometrial cancer with transperitoneal spread (stage IV) : a new preferred treatment. Br J Cancer 2009 ; 101 : 244-249 (レベルⅢ)
 - 9) Uterine Neoplasms (Version 2. 2012) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン)

CQ 28

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骨盤内再発症例に対しては、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）。

☞ フローチャート5参照

【目的】

再発子宮体癌に対する手術療法の適応とその予後を検討する。

【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（傍大動脈リンパ節、左鎖骨上窩リンパ節）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、手術療法の適応となる場合は少ない。

子宮体癌の再発部位は、腔、腔以外の骨盤内局所再発や遠隔再発が多い¹⁾。転移巣が単発の場合、例えば骨盤内のみ場合は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²⁻⁵⁾。また、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^{6,7)}。しかし、骨盤除臓術は非常に侵襲の大きな手術であり²⁻⁴⁾、腸管、尿路系の瘻孔形成、感染症、深部静脈血栓症などの術後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巣ではもちろんのこと、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が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治療法となる。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。

再発癌に対する手術では、術後に腫瘍の残存がないことが予後改善のための条件となることから^{5,7,8)} 症例の選択が重要である。例えば肺転移に関しては、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^{8,9)}。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¹⁰⁾ もある。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ける十分な検討が必要である。

【参考文献】

- 1) 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 : 458-465 (レベルⅢ)
- 2) Morris M, Alvarez RD, Kinney WK, Wilson TO. Treatment of recurrent adenocarcinoma of the endometrium with pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 1996 ; 60 : 288-291 (レベルⅢ)
- 3) Scarabelli C, Campagnutta E, Giorda G, De Piero G, Sopracordevole F, Quaranta M, et al. Maximal cytoreductive surgery as a reasonable therapeutic alternative for recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998 ; 70 : 90-93 (レベルⅢ)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) Bristow RE, Santillan A, Zahurak ML, Gardner GJ, Giuntoli RL 2nd, Armstrong DK. Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 281-287 (レベルⅢ)
- 7) Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer : a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010 ; 118 : 14-18 (レベルⅡ)
- 8) Otsuka I, Ono I, Akamatsu H, Sunamori M, Aso T. Pulmonary metastasis from endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2002 ; 12 : 208-213 (レベルⅢ)
- 9) 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 : 174-180 (レベルⅢ)
- 10) Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K, Fujisawa T, Nakajima J, Akiyama H, et al : Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Pulmonary metastases from uterine malignancies : results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004 ; 127 : 1107-1112 (レベルⅢ)

CQ 29

不完全摘出の進行癌，再発癌に対して化学療法を行うか？

推奨

- ① 化学療法が奨められる（グレードB）。
- ② 進行癌には，TC療法，AP療法，TAP療法のいずれかが考慮される（グレードC1）。
- ③ 再発癌には，患者の状況および初回治療で用いられた薬剤を勘案して，TC療法，AP療法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29～31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（ドキソルビシン塩酸塩）（同17～37%）^{1,4-7)}，エピルビシン（同26%）¹⁾などのアンスラサイクリン系薬剤，そしてパクリタキセル（同27～36%）^{1,8-10)}，ドセタキセル（同21～31%）^{1,11)}などのタキサン製剤が挙げられる。

GOG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（ドキソルビシン塩酸塩）60mg/m²/3週と同量のアドリアマイシン（ドキソルビシン塩酸塩）+シスプラチン50mg/m²/3週併用療法（AP療法）を比較する第Ⅲ相試験（GOG107）を行った¹²⁾。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でも同様の第Ⅲ相試験が行われ，奏効率が17% vs. 43%でAP療法が上回った⁷⁾。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 160mg/m²/3週+アドリアマイシン（ドキソルビシン塩酸塩）45mg/m²/3週+シスプラチン50mg/m²/3週+G-CSF製剤予防投与）を比較する第Ⅲ相試験（GOG177）が行われた¹³⁾。奏効率（34% vs. 58%），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, 毒性中止も高率であった(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投与の煩雑さの問題があり, TAP療法と並んでAP療法も引き続き標準治療として存続した。

TC療法は, 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実地臨床で広く用いられてきた。GOGは, TC療法(パクリタキセル 175mg/m²/3週+カルボプラチン AUC = 6/3週)のTAP療法(パクリタキセル 160mg/m²/3週+アドリアマイシン(ドキシソルビシン塩酸塩) 45mg/m²/3週+シスプラチン 50mg/m²/3週+G-CSF製剤予防投与)に対する非劣性(マージン: Hazard ratio [HR] = 1.2)を確認するために第Ⅲ相試験(GOG209)を行った¹⁴⁾。その結果, 無増悪生存期間(中央値13.3カ月 vs. 13.5カ月: HR = 1.03), 全生存期間(中央値36.5カ月 vs. 40.3カ月: HR = 1.05)においてわずかにTAP療法が上回ったものの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療法のほうがやや軽微であったが, 治療完遂率は62% vs. 69%で同等であった。このようにTC療法のTAP療法に対する非劣性が確認され, TC療法が標準治療として認められた。

AP療法はTC療法と直接に比較されたデータがなく, その位置づけが不明確になっている。本邦で, 進行・再発子宮体癌に対するDP療法(ドセタキセル70mg/m²+シスプラチン60mg/m²), DC療法(ドセタキセル60mg/m²+カルボプラチンAUC = 6), TC療法(パクリタキセル180mg/m²+カルボプラチンAUC = 6)のランダム化第Ⅱ相試験(JGOG2041)が行われ, 奏効率はDP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¹⁵⁾。この試験の結果をもとに第Ⅲ相試験(AP療法 vs. DP療法 vs. TC療法)(JGOG2043)が行われ, 現在, 経過観察期間中である。この試験の結果により, AP療法の位置づけが明確になることが期待される。

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法の既往を有する。再発時の薬剤選択においては初回治療での化学療法の施行の有無, 用いられた薬剤の種類を考慮する必要がある。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め, エビデンスをそのまま当てはめることができない。化学療法施行後の再発における薬剤選択の明確な基準になるようなデータは存在しないのが現状である。

再発癌では多くの患者は治癒を望めないのでQOLに対する配慮を要する。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を考慮し, 場合によっては単剤による治療を選択することが必要である。

以上より、進行癌に対しては、TC療法、AP療法、TAP療法のいずれかが奨められる。ただし、これら3者のレジメンの選択にあたっては、患者の合併症やPS等を考慮して決定するのが望ましい。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、用いられた薬剤の種類を考慮して、TC療法あるいはAP療法の2剤併用療法あるいは単剤療法を考慮するのが妥当と考えられる。

なお、特殊組織型について、GOG177¹³⁾では漿液性腺癌や明細胞腺癌を含めた多変量解析が行われているが、PSや年齢と異なり、組織型は有意差が示されていない。したがって、組織型によって化学療法の適応やレジメンを変更する根拠は示されていない。

【参考文献】

- 1) Fleming GF. Systematic chemotherapy for uterine carcinoma : metastatic and adjuvant. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 2983-2990 (レベルⅢ)
- 2) 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 : 4048-4053 (レベルⅢ)
- 3) Bafaloukos D, Aravantinos G, Samonis G, Katsifis G, Bakoyiannis C, Skarlos D, et al. Carboplatin, methotrexate and 5-fluorouracil in combination with medroxyprogesterone acetate (JMF-M) in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma : a Hellenic Cooperative Oncology Group study. Oncology 1999 ; 56 : 198-201 (レベルⅢ)
- 4) Horton J, Begg CB, Arseneault J, Bruckner H, Creech R, Hahn RG. Comparison of adriamycin with cyclophosphamide in patients with advanced endometrial cancer. Cancer Treat Rep 1978 ; 62 : 159-161 (レベルⅡ)
- 5) 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 : 21-27 (レベルⅢ)
- 6) Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, Jordan E, Carson LF, Evers C. A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1994 ; 12 : 1408-1414 (レベルⅡ)
- 7) 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 : 441-448 (レベルⅡ)
- 8) 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 1996 ; 62 : 278-281 (レベルⅢ)
- 9) Lincoln S, Blessing JA, Lee RB, Rocereto TF. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2003 ; 88 : 277-281 (レベルⅢ)
- 10) Hirai Y, Hasumi K, Onose R, Kuramoto H, Kuzuya K, Hatae M, et al. Phase II trial of 3-h infusion of paclitaxel in patients with adenocarcinoma of endometrium : Japanese Multicenter Study Group. Gynecol Oncol 2004 ; 94 : 471-476 (レベルⅢ)
- 11) Katsumata N, Noda K, Nozawa S, Kitagawa R, Nishimura R, Yamaguchi S, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced or metastatic endometrial cancer : a Japanese Cooperative study. Br J Cancer 2005 ; 93 : 999-1004 (レベルⅢ)
- 12) 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 : 3902-3908 (レベルⅡ)

- 13) 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 : 2159-2166 (レベルⅡ)
- 14) 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 : 771-773 (Abstract) (レベルⅡ)
- 15) 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 : 636-642 (レベルⅢ)
- 16) Humber CE, Tierney JF, Symonds RP, Collingwood M, Kriwan J, Williams C, et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer : systematic review of Cochrane Collaboration. Ann Oncol 2007 ; 18 : 409-420 (レベルⅠ)

CQ 30

再発癌・切除不能進行癌に対して放射線治療を行うか？

推奨

- ① 腔断端再発例に対して放射線治療が奨められる（グレードB）。
- ② 再発癌・切除不能進行癌・転移癌に対し、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】

再発癌・切除不能進行癌・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】

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30～50%と報告されている¹⁻⁴⁾。術後の腔断端再発は，適切な治療により二次的な治癒が期待される。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と考えられる。

通常，外部照射および腔内照射の単独あるいは併用にて治療される。局所制御にかかわる因子として，再発病期¹⁻³⁾，腫瘍の大きさ^{2,3)}，部位^{1,2)}，再発までの期間²⁾などの腫瘍因子の他，線量^{1,4)}や放射線治療方法^{2,4)}などの治療因子が取り上げられている。腔再発例の比較的多数（91例）についての解析では，80Gy以上照射例と腔内照射併用例が有意に局所制御良好であったと報告している⁴⁾。一方，全生存に対し組織学的分化度が重要な因子であることが多くの報告で指摘されており¹⁻⁴⁾，G3の症例については化学療法との併用も考慮すべきかもしれない。

再発腫瘍径が大きい場合（特に厚みが大きい場合）には組織内照射も選択肢の一つである。少数例ではあるが良好な局所制御率が報告されている^{5,6)}。近年は，CTやMRIを用いた画像誘導小線源治療も積極的に取り入れられている⁶⁾。また，局所再発癌に対する定位放射線治療に関する報告が散見される^{7,8)}。有望な局所制御の反面，腸管腔瘻等の重篤な合併症も報告されており⁷⁾，適用にあたっては十分な検討が必要である。

切除不能の局所進行子宮体癌のまとまった放射線治療の結果に関する報告はないが，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）。代表的な治療スケジュールは放射線治療計画ガイドラインに紹介されている⁹⁾。出血・疼痛などの症状緩和を目的とする場合には，患者の予後等に配慮し，患者の身体

的・経済的負担のより少ない方法を考慮する。腫瘍制御を意図する場合よりも低い総線量を、限局した照射範囲で、1回あたりの線量を高く、少ない回数で照射するのが推奨される。総線量30Gy/10回/2週が一般的である。

骨転移に対する放射線治療では、約80～90%で疼痛の緩和が得られ^{10,11)}、融解性骨転移部位の65～85%に骨形成が認められる。総線量30Gy/10回/2週が一般的であるが、1回8Gyの単回照射、20Gy/5回/1週、40Gy/20回/4週など多くのスケジュールがある¹²⁾。患者の予後や全身状態など、種々の背景を勘案し症例ごとに検討する。

【参考文献】

- 1) Curran WJ Jr, Whittington R, Peters AJ, Fanning J. Vaginal recurrences of endometrial carcinoma : the prognostic value of staging by a primary vaginal carcinoma system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 ; 15 : 803-808 (レベルⅢ)
- 2) Sears JD, Greven KM, Hoen HM, Randall ME. Prognostic factors and treatment outcome for patients with locally recurrent endometrial cancer. *Cancer* 1994 ; 74 : 1303-1308 (レベルⅢ)
- 3) 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)
- 4) Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 56 : 1366-1372 (レベルⅢ)
- 5) Nag S, Yacoub S, Copeland LJ, Fowler JM. Interstitial brachytherapy for salvage treatment of vaginal recurrences in previously unirradiated endometrial cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 54 : 1153-1159 (レベルⅢ)
- 6) Viswanathan AN, Cormack R, Holloway CL, Tanaka C, O'Farrell D, Devlin PM, et al. Magnetic resonance-guided interstitial therapy for vaginal recurrence of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 66 : 91-99 (レベルⅢ)
- 7) Guckenberger M, Bachmann J, Wulf J, Mueller G, Krieger T, Baier K, et al. Stereotactic body radiotherapy for local boost irradiation in unfavourable locally recurrent gynaecological cancer. *Radiother Oncol* 2010 ; 94 : 53-59 (レベルⅢ)
- 8) Higinson 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 : 404-412 (レベルⅢ)
- 9) 日本放射線専門医会・医会, 日本放射線腫瘍学会, 日本医学放射線学会編. 子宮体癌. 放射線治療計画ガイドライン2008. 2008 ; 225-232
http://www.kkr-smc.com/rad/guideline/2008/uterine_body.pdf (ガイドライン)
- 10) 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 : 893-899 (レベルⅢ)
- 11) Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases : pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 509-524 (レベルⅢ)
- 12) 日本放射線専門医会・医会, 日本放射線腫瘍学会, 日本医学放射線学会編. 骨転移. 放射線治療計画ガイドライン2008. 2008 ; 302-305
<http://www.kkr-smc.com/rad/guideline/2008/bonemeta.pdf> (ガイドライン)

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、類内膜腺癌G1あるいは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）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、今後の検討が必要である^{7,8)}。

GOGは、進行・再発子宮体癌でのMPAの有効用量の検討を行い⁹⁾、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奏効率が高く、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から、MPA 200mg投与が妥当であると報告した。

進行・再発子宮体癌に対するCAP療法あるいはAP療法に、各種ホルモン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の有用性についてのエビデンスは乏しい¹⁰⁻¹³⁾。今後、化学療法とホルモン療法を組み合わせ

せた治療のさらなる検討が必要である¹⁴⁾。

【参考文献】

- 1) Kauppila A. Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. A review of the literature. *Acta Oncol* 1989 ; 28 : 561-566 (レベルⅢ)
- 2) Quinn MA, Campbell JJ. Tamoxifen therapy in advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989 ; 32 : 1-3 (レベルⅢ)
- 3) Thigpen T, Brady MF, Homesley HD, Soper JT, Bell J. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 364-367 (レベルⅢ)
- 4) Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, Lentz SS, Sorosky J, Armstrong DK, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004 ; 92 : 4-9 (レベルⅢ)
- 5) Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, Lentz SS, Mannel R, Andersen W, et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004 ; 92 : 10-14 (レベルⅢ)
- 6) Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ, Leslie KK. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2007 ; 106 : 325-333 (レベルⅢ)
- 7) Rose PG, Brunetto VL, VanLe L, Bell J, Walker JL, Lee RB. A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000 ; 78 : 212-216 (レベルⅢ)
- 8) McMeekin DS, Gordon A, Fowler J, Melemed A, Buller R, Burke T, et al. A phase II trial of arzoxifene, a selective estrogen response modulator, in patients with recurrent or advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003 ; 90 : 64-69 (レベルⅢ)
- 9) Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma : a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1736-1744 (レベルⅡ)
- 10) 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 : 719-726 (レベルⅡ)
- 11) Horton J, Elson P, Gordon P, Hahn R, Creech R. Combination chemotherapy for advanced endometrial cancer. An evaluation of three regimens. *Cancer* 1982 ; 49 : 2441-2445 (レベルⅢ)
- 12) 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 : 243-248 (レベルⅢ)
- 13) 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 : 462-467 (レベルⅢ)
- 14) Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer : a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 964-978 (レベルⅠ)