

Title	子宮頸部腺癌に対する動注療法-Neoadjuvant therapyとしての治療効果-
Author(s)	臼杵, 則朗; 広川, 恵子; 田代, 敬彦 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1999, 59(12), p. 670-673
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/14841
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

子宮頸部腺癌に対する動注療法 - Neoadjuvant therapyとしての治療効果 -

白杵 則朗 広川 恵子 田代 敬彦 幸 茂男 宮本 武

神戸市立中央市民病院放射線科

Intraarterial Chemotherapy for Uterine Cervical Adenocarcinoma: Evaluation of its efficacy as neoadjuvant therapy

Noriaki Usuki, Keiko Hirokawa,
Takahiko Tashiro, Shigeo Saiwai,
and Takeshi Miyamoto

We performed preoperative intraarterial chemotherapy in twenty cases of uterine cervical adenocarcinoma (stage Ib: 2, II: 15, III: 3) and evaluated the efficacy of this therapy. The dosages used were 75-120 mg of CDDP, 10-20 mg of MMC and 30-60 mg of EPIR. These drugs were administered by intraarterial one-shot infusion twice every three weeks. In five cases, complete response (CR) of the primary lesion was confirmed by histologic examination. There were no cases of CR in patients with well differentiated adenocarcinoma. Stage reduction was achieved in all cases except three. In all but one case, more than 50% volume reduction was recognized on MR images. These results were not significantly different from those in cases of uterine cervical squamous cell carcinoma in which we performed this therapy. Therefore, we concluded that intraarterial chemotherapy is highly effective and should be carried out as neoadjuvant therapy for advanced uterine cervical adenocarcinoma.

Research Code No.: 520.9

Key words: Intraarterial chemotherapy, Uterine cervical adenocarcinoma, Neoadjuvant chemotherapy

Received Feb. 12, 1999; revision accepted June 7, 1999
Department of Radiology, Kobe City General Hospital

はじめに

子宮頸癌に対する抗癌剤動注療法の有用性は多数報告され、いまや子宮頸癌に対する治療を考えるうえで不可欠の手段となっている¹⁾⁻¹⁰⁾。しかし、その報告は腺癌例での報告もみられるものの^{9),10)}、扁平上皮癌例に対して多くなされている¹⁾⁻⁸⁾。われわれは、術前動注療法を行った腺扁平上皮癌を含めた子宮頸部腺癌を若干例経験したので、その一次効果を中心に当施設での扁平上皮癌例での成績と比較し報告する。

対象と方法

対象は当施設で1991年5月から1998年10月までに術前動注療法が行われた子宮頸部腺癌20例である。年齢は36~66歳(平均 51.9 ± 10.2 歳)で、動注前進行期分類(FIGO, 1994年)はIb期2例, IIb期15例, IIIa期2例, IIIb期1例で、また、組織型は腺扁平上皮癌3例, 粘液癌2例, 類内膜癌2例, 低分化型2例, 中分化型3例, 高分化型8例であった。動注前14例にMRIが施行され、MRIでの計測による腫瘍最大径は $2.2 \sim 5.1$ cm (3.5 ± 1.0 cm)であった。一方、比較検討した扁平上皮癌症例は38例で、年齢は23~72歳 (55.9 ± 11.0 歳)、進行期分類はIb期5例, IIa期3例, IIb期20例, IIIa期3例, IIIb期7例で、MRIは22例に施行され、腫瘍最大径は $3.0 \sim 5.7$ cm (3.8 ± 0.8 cm)であった。III期例は本来手術対象とならないが、動注を行ったIII期腺癌4例中3例、扁平上皮癌13例中10例が動注後down stageを得られたと判断され手術が行われ、今回の検討の対象とした。また、腺癌、扁平上皮癌ともIb期例はいずれも予後不良とされている腫瘍径が4cmを超える例¹¹⁾を対象とした。また、本治療の対象とした全症例に、子宮頸癌に対しては、手術、放射線療法が一般的に行われているが、さらなる成績の向上を目指し、動注を行うことの同意を得たうえで本法を行った。

一方、抗癌剤の動注方法は、子宮動脈またはその分枝部付近にできるだけカテーテル先端を挿入し、原則として左右1対1の割合で薬剤の注入を行った。また、CTまたはMRIでリンパ節の腫大が認められた腺癌2例、扁平上皮癌4例では、薬剤総量の約30%を支配動脈から注入した。さら

に、上記とは別に腫瘍最大径が4cm以上であった腺癌7例、扁平上皮癌20例では腫大リンパ節の有無にかかわらず、子宮動脈の他に上殿動脈分枝部より末梢の左右の内腸骨動脈から各々総量の1/6を動注した。使用した抗癌剤は、これまで子宮頸癌に対する動注薬としてその有用性が広く知られているCisplatin(CDDP)を中心に、さらに効果が期待できるよう、比較的多く用いられているMitomicin C (MMC), Epirubicin(EPIR)との多剤併用とし、また薬剤感受性がやや弱い症例でも確実に腫瘍縮小が得られるよう原則として3週間隔

で2回の動注を行った¹²⁾。動注1回当たりの抗癌剤用量は腺癌ではCDDP 75~120mg (96.1±12.2mg), MMC 10~20mg (15.8±5.0mg), EPIR 30~60mg (42.2±9.4mg)で、扁平上皮癌ではCDDP 75~110mg (93.5±12.7mg), MMC 10~20mg (16.5±4.1mg), EPIR 30~60mg (45.4±11.7mg)で、動注30分前からセロトーン10mgを溶解する生理的食塩水100mlを点滴静注した。また、腺癌、扁平上皮癌の各1例には、動注前に止血目的のため動脈塞栓術が行われた。

検討項目は一次効果の検討として切除標本による原発巣とリンパ節の組織学的な検討、動注によるdown stageの検討として動注前進行期と摘出標本での進行期の比較を行い、さらにMRIによる原発巣の腫瘍縮小率の検討を行った。原発巣の組織学的検討は、大星、下里の判定基準に準じて¹³⁾、切除標本に全く腫瘍細胞を認めないGrade 3、腫瘍の2/3以上に著明な変性、壊死が認められるGrade 2、腫瘍の2/3未満に変性、壊死が認められるGrade 1、腫瘍に変性、壊死がほとんど認められないGrade 0として判定した。リンパ節転移は頸癌手術で郭清対象となる基靭帯、閉鎖、内腸骨、外腸骨、総腸骨の各リンパ節の転移の有無について組織学的に判定し、これまでの報告と比較検討した。一方、MRIによる腫瘍縮小率は、日本癌治療学会の固定がん判定基準に基づき¹⁴⁾、動注前と2回目動注後約3週間でMRIが撮影された症例で腫瘍の最大径とこれに直交する径を測定し縮小率を求め、MRI施行後約2週間で手術が施行された。統計学的有意差検定はStudentのt検定およびχ²検定で行い、p<0.05を有意差ありとした。なお、腺癌、扁平上皮癌との間で腫瘍径、使用した抗癌剤量には有意差は認めなかった。

結 果

原発巣の組織学的効果と腺癌組織亜型による効果をTable 1, 2に示す。腺癌ではGrade 3は5例25%であったのに対し、扁平上皮癌ではGrade 3は14例36.8%であったが有意差はなかった(p=0.361)。また、Grade 3例の組織亜型は腺扁

Table 1 Histologic evaluation of intraarterial chemotherapy for cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma

Histologic evaluation	Grade 0 (%)	Grade 1 (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)
Adenocarcinoma	1 (5.0)	7 (35.0)	7 (35.0)	5 (25.0)
Squamous cell carcinoma	0	10 (26.3)	14 (36.8)	14 (36.8)

Table 2 Histologic evaluation of intraarterial chemotherapy for subtypes of adenocarcinoma

Histologic evaluation	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Adeno squamous cell ca.	0	1	1	1
Mucinous adeno ca.	0	0	1	1
Endometroid ca.	0	1	0	1
Poorly differentiated ca.	0	0	1	1
Moderately differentiated ca.	0	0	1	2
Well differentiated ca.	1	3	4	0

平上皮癌1例、粘液癌1例、類内膜癌1例、中分化型腺癌2例であったが、高分化型腺癌では1例も認めず動注効果は不良であった。

リンパ節転移陽性率は、腺癌では、I期では1例もリンパ節転移を認めず、II期例では15例中3例20%、III期では3例中1例33.3%に認めた。一方、扁平上皮癌でも同様にI期ではリンパ節転移は1例も認められず、II期では23例中1例4.3%、II期では10例中2例20.0%に認められたが、II期例において、腺癌、扁平上皮癌間で有意差は認めなかった(p=0.28)。また、画像上リンパ節腫大が認められた6例中、扁平上皮癌3例は摘出標本上リンパ節転移は認めず、さらに完全消失しなかった腺癌2例、扁平上皮癌1例でも画像上50%以上の縮小を認めた。しかし、リンパ節陽性例は腺癌の1例を除いて、いずれも方法に記載したようにリンパ節に薬剤が分布するよう動注を行った例であった。

動注前と摘出標本での進行期をTable 3に示す。腺癌では17例(85%)、扁平上皮癌では32例(84.2%)にdown stageが得られ、腺癌、扁平上皮癌間でほぼ同率であった。また、摘出標本上でI期とされた1例は、術前内診、MRIからII期と判定された例であったが、他の症例では術前診断と病理診断での進行期の不一致はなかった。

MRIによる腫瘍縮小率の検討では、腺癌1例を除いて50

Table 3 Stage before intraarterial chemotherapy and as determined by specimen

	Adenocarcinoma	Squamous cell ca.
III → CR	0	2
III → I	2	8
III → II	1	0
II → CR	5	11
II → I	9	10* (2)
II → II	1	2
I → CR	0	1
I → I	2	4 (1)

CR: complete response, (): carcinoma *in situ*
* One case was diagnosed as stage II before surgery.

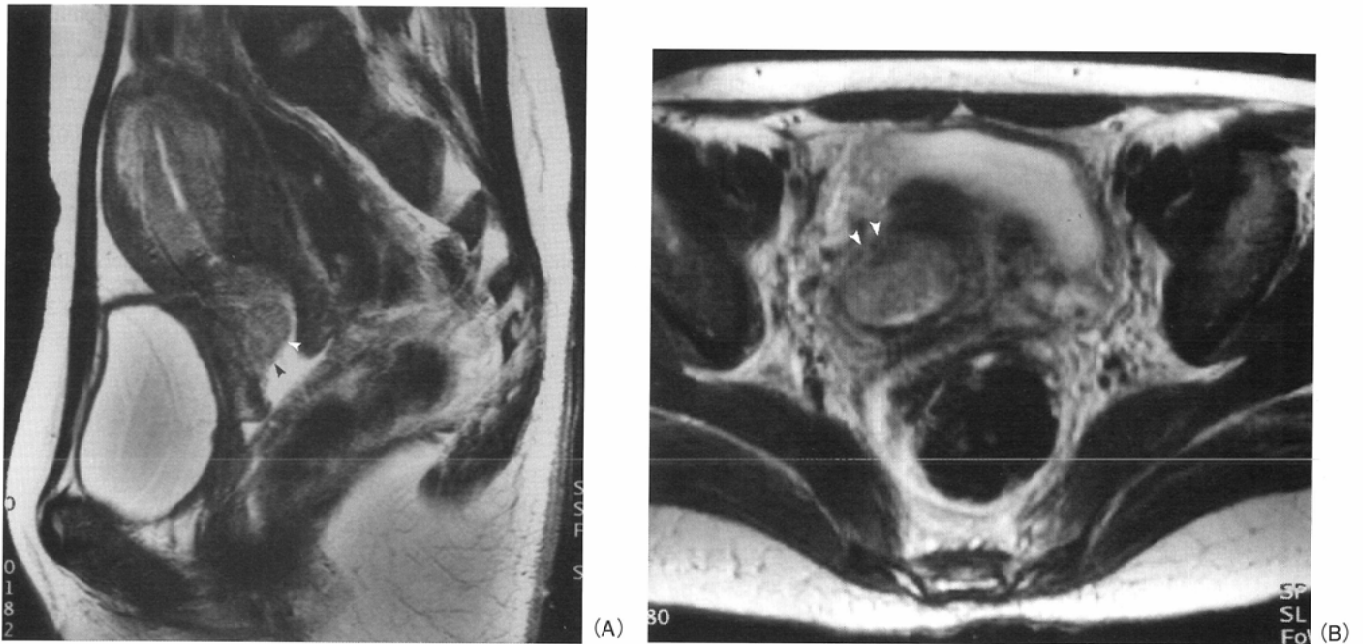


Fig. 1 A 45-year-old woman. T2-weighted images after transcatheter arterial embolization and before intraarterial chemotherapy. The tumor, seen as a high-intensity area, is recognized in the uterine cervix. The low-intensity area of the cervical stroma is completely obliterated on the axial image (arrowheads, Fig. 1B). This case was diagnosed as stage II.

%以上の縮小率が得られ、腺癌での縮小率 $80.9 \pm 19.4\%$ 、扁平上皮癌では $86.9 \pm 15.3\%$ であったが、両者に有意差は認めなかった($p = 0.31$)。

症 例

45歳、女性

主訴 不正性器出血

現病歴 多量不正性器出血のため当院救急部へ搬送された。頸部に腫瘍を認めるものの、質的診断がなされていなかったため、搬送当自は止血目的のため両側の子宮動脈塞栓術のみが施行された。後日頸部腺癌(類内膜癌)と診断され、塞栓術7日後と28日後にCDDP 100mg, MMC 20mg, EPIR 50mgを左右の内腸骨動脈の上殿動脈分枝部末梢から1:1の割合で動注を行った。術前後のMRIより腫瘍は著明に縮小し(Fig. 1, 2), 塞栓術50日後に広汎子宮全摘術が行われた。腫瘍は肉眼的に同定できず、組織上も癌細胞は見出されずGrade 3と判定された。

考 察

子宮頸部腺癌は扁平上皮癌と比べ稀とされているものの、若年者に多く発生するとされ、最近ではその発生頻度の増加も報告されている^{15), 16)}。また、腺癌は扁平上皮癌と比べ放射線治療に対する感受性に乏しいこと、リンパ節転移の多いこと、扁平上皮癌と同じ進行期でも術後の再発率、予後とも不良であるとする報告もみられる¹⁶⁾⁻¹⁹⁾。これは、腺癌では術中肉眼でとらえることができない周囲組織への浸潤が多い可能性を示唆していると思われ、腺癌に対しては扁平上皮癌よりさらなる徹底した集学的治療を行う



Fig. 2 A 45-year-old woman. T2-weighted image after intraarterial chemotherapy. The tumor is not evident, and the low-intensity area of the cervical stroma is recognized. Histologic examination confirmed complete response.

ことが望ましく、周囲組織へのmicrometastasisを制御するためにも動注療法に対する期待は大きいと考えられる。

ところで、小西らは、子宮頸部腺癌では扁平上皮癌と比べ動注療法の感受性が悪く奏率が低いことを報告している⁷⁾。しかし、今回のわれわれの検討では組織学的に完全壊死であったGrade 3症例は、扁平上皮癌例36.8%に対して腺癌例25%であったが有意差は認めなかった。また、進行期のdown stage率は腺癌と扁平上皮癌はほぼ同率であり、さらにMRIによる腫瘍縮小率の検討でも、扁平上皮癌との有意

差はなく1例を除いて50%以上の縮小が認められ、腺癌に対する一次効果は良好と考えられた。腫瘍の縮小、down stagingは手術侵襲の軽減につながり、従来なら手術が不可能であったIII期症例でも手術可能となり、術後化学療法、放射線療法といったより集学的治療を行うことができる。したがって、頸部腺癌に対して動注療法は積極的に行うべきと考えられた。

ところで、これまでの報告によると腺癌例でのリンパ節転移の陽性率は、横須賀らはIb期で138例中23例16.7%、II期で84例中15例17.9%と、岡本らはIb期で45例中12例26.7%、II期で26例中9例34.6%と報告している^{16),19)}。われわれの症例でのII期転移陽性率は20%でそれらと比べて同程度の陽性率を示した。われわれは、リンパ節転移を考慮し腫瘍が大きい例や、画像上リンパ節腫大をとらえた例では内腸骨動脈中枢部からの動注を行ってきた。橋井らはCDDP動注後子宮のみならず、所属リンパ節内のプラチナ濃度の上昇を報告し、動注療法のリンパ節転移に対する有用性を示唆しており⁹⁾、われわれもMRIでリンパ節腫大例での動注後のリンパ節縮小例を経験し、動注療法はリンパ節転移に対して有効な例もあると考えられるが、支配動脈から薬剤注入を行いながらリンパ節陽性例もあり、今回の検討からはその有効性は必ずしも断定できず、さらなる症例の経験が必要と考えられた。

また、今回の組織型別検討では高分化型例ではGrade 3を1例も経験できず、動注の効果は不良であった。したがっ

て、高分化型例に対しては、今回使用した薬剤だけでなく、子宮体癌に対する動注療法で有用性が報告されている5-FUのような腺癌に対して比較的高い感受性を示す薬剤を持続動注する²⁰⁾といった新たな工夫も必要と考えられる。また、現段階では一部の症例での経過観察期間が短く、適切な長期予後の判定は行うことはできなかったが、今後さらに経過を観察し、本法の有用性について検討することが望まれる。

結 語

1. 1992年5月より術前動注療法が行われた子宮頸部腺癌20例に対して摘出標本を用いた組織学的効果、MRIによる腫瘍の縮小率を検討した。
2. 組織学的効果の検討では、高分化型腺癌例で効果不良であったが、完全壊死5例を経験し、3例を除いてdown stageが得られ、扁平上皮癌に匹敵する成績であった。
3. MRIでの縮小率の検討では、14例中13例が50%以上の縮小率を示した。
4. 以上より腺癌に対する動注療法の一次効果は扁平上皮癌と同様に良好であり、集学的治療の一環として動注療法を行う意義はあるものと考えられた。

謝辞

貴重な症例を提供していただいた本院婦人科の先生方に感謝いたします。

文 献

- 1) 播磨洋子：再発及び進行婦人科悪性腫瘍に対する内腸骨動脈塞栓術の検討。日癌治 23：879-888, 1988
- 2) 川越 厚：子宮頸癌、子宮体癌に対する内腸骨動脈化学療法の治療成績。日癌治 24：765-771, 1989
- 3) Yamashita Y, Takahashi M, Bussaka H, et al: Balloon-occluded arterial infusion therapy in the treatment of primary and recurrent gynecologic malignancies. CVIR 12: 188-195, 1989
- 4) 木梨友子, 永田 靖, 阿部光幸, 他：子宮頸癌における多剤併用動注化学療法。日癌治 25：946-951, 1990
- 5) 末山博男, 佐久本薫, 中野政雄, 他：局所進行子宮頸癌に対する照射前動注化学療法の評価。臨放 39：691-698, 1994
- 6) 橋井康二, 立山一郎, 森 崇英, 他：進行子宮頸癌に対するCDDPを中心としたTAE併用術前動注化学療法の効果—特に頸部病巣と骨盤内リンパ節におけるPt組織内濃度と病理組織学的抗腫瘍効果の検討—。日癌治 29：1885-1897, 1994
- 7) 小西郁男, 南部香成子, 越山雅文, 他：子宮頸癌におけるNeoadjuvant動注化学療法の直接効果と患者の予後。産科と婦人科 62：1237-1241, 1995
- 8) 黒松 肇：進行子宮頸癌に対する選択的動注化学療法の基礎的、臨床的研究。日癌治 32：335-344, 1997
- 9) 塩谷雅英, 本多秀明, 西 修, 他：動注化学療法が奏功した進行子宮頸部腺癌の2症例。日産婦誌 40：1903-1906, 1988
- 10) 清水敬生, 荷見勝彦：子宮頸癌に対するNeoadjuvant chemotherapy—進行子宮頸部腺癌に対するNeoadjuvant chemotherapyの有用性—。産科と婦人科 60：1315-1324, 1993
- 11) Chung CK, Nahhas WA, Stryker JA, et al: Analysis of factors contributing to treatment failures in stage IB and IA carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 138: 550-556, 1980
- 12) 小西郁生：Neoadjuvant chemotherapy：1)子宮頸癌。産科と婦人科 31：31-36, 1998
- 13) 大星章一, 下里幸雄, 板倉真明, 他：癌放射線治療の病理。医学のあゆみ 61：618-625, 19671
- 14) 日本癌治療学会：固形がん化学療法直接効果判定基準。日癌治 21：931-942, 1986
- 15) Leminen A, Paavonen J, Fors M, et al: Adenocarcinoma of the uterine cervix. Cancer 65: 53-59, 1990
- 16) 横須賀薫, 荷見勝彦：子宮頸部腺癌の臨床病理的検討—内頸部型腺癌と腺扁平上皮癌について—。日癌治 29：712-719, 1994
- 17) 井上芳樹, 野田起一郎：子宮頸部腺癌。癌の臨床 35：1610-1614, 1989
- 18) 岡本欣見, 広田佐栄子, 副島俊典, 他：子宮頸部腺癌の放射線治療成績。日本医放会誌 57：936-941, 1997
- 19) 山片重房, 山本久美夫, 須川征：頸部腺癌臨床像の特徴と管理の在り方—子宮頸部腺癌の予後と管理—。産科と婦人科 7：1167-1173, 1985
- 20) 竹島信宏, 清水敬生, 梅沢 聡：子宮体癌局所再発に対する動注化学療法—CDDP, 5-Fu併用療法の治療成績—。日癌治 28：1115-1120, 1993