

日本産科婦人科学会雑誌 ACTA OBST GYNAEC JPN Vol. 51, No. 12, pp.1150—1156, 1999 (平成11, 12月)

## 血清 CA125 値による子宮体癌予後判定の試み

神奈川県立がんセンター婦人科

中山 裕樹 松下 径広 宮城 悅子  
小野瀬 亮 加藤 久盛

### Do Serum CA125 Levels Predict Poor Prognosis in Patients with Endometrial Cancer ?

Hiroki NAKAYAMA, Norihiro MATSUSHITA, Etsuko MIYAGI,  
Ryo ONOSE and Hisamori KATO

*Department of Gynecology, Kanagawa Cancer Center Hospital, Yokohama*

**概要** 1985年から1998年に当院で初回治療を行った子宮体癌378例につき、血清 CA125 値を用いた子宮体癌の予後判定が可能か否か検討した。

- 1) 健常人のカットオフ値(閉経前35U/ml, 閉経後16U/ml)を用いた治療前診断での陽性率は、閉経前37.5%, 閉経後64.4%であった。
- 2) 予後不良の推定には、治療前値は閉経前が70U/mlを分別値とすると0.670, 閉経後は25U/mlとする0.505と最も高い診断効率を示した。
- 3) 治療後の値は20U/mlを分別値とすると診断効率0.293と最高値となった。特に治療後値が28U/mlを超える例は全例死亡例であった。
- 4) 骨盤リンパ節転移の予測は、治療前値で閉経前が40U/ml, 閉経後は30U/mlの分別値を用いると最も診断効率が高く、術式決定の参考となりうる。
- 5) 転移時には20U/mlを超えて上昇する例が82.6%で、治療前陰性例も68.8%で上昇を示した。  
予後不良例を抽出し適切な治療を行うために、血清 CA125 値を用いた予後推定是有用である。

**Abstract** Objective : The aim of this study is to examine the prognostic value of serum CA125 levels in patients with endometrial cancer.

Method : 378 patients with endometrial cancer treated at Kanagawa Cancer Center Hospital between 1985 and 1998 not including cases with a sarcomatous part and having active double cancer, i.e. ovarian cancer, were investigated. Serum CA125 levels were measured before and after treatment, and on finding metastasis. We calculated sensitivity, specificity, diagnostic efficiency (sen. × spe.), positive predictive value and negative predictive value of several cut-off levels of serum CA125 to predict poor prognosis.

Result : 1) Serum CA 125 levels increased with the surgical stage and were relatively high in the patients with serous adenocarcinoma, adenoacanthoma and low grade endometrioid adenocarcinoma. 2) In stage I, sensitivities (premenopause  $\leq$  35U/ml, postmenopause  $\leq$  16U/ml) were 0.256 and 0.535, respectively, and mean levels were 36.1U/ml and 28.5U/ml, both considered to be lower than the prospective level i.e. those of ovarian cancer. 3) Diagnostic efficiency (sen. × spe.) was the highest at with a 70U/ml cut-off level in premenopause and 25U/ml in postmenopause to predict poor prognoses. 4) All patients having a reading higher than 28U/ml after treatment had a poor prognosis. 5) They tended to have metastasis to the pelvic node whose CA125 levels before treatment were higher than 40U/ml before menopause and higher than 30 U/ml after menopause (positive rates : 0.333 and 0.444, respectively). 6) 82.6% of patients with metastasis had high serum CA125 levels (>20U/ml) on finding metastasis, but the patients had recurrence of vaginal

1999年12月

中山他

1151

cuff.

Conclusion: It is considered that the serum CA125 level in a patient with endometrial cancer is a predictive factor in distinguishing a patient with a poor prognosis from a patient with a good prognosis.

**Key words:** Endometrial cancer · Serum CA125 · Prognosis · Metastasis

### はじめに

免疫学的手法による腫瘍マーカーが臨床に応用されて以来、数多くのマーカーが登場したが、近年は有用なものに淘汰されて来た感がある。子宮体癌においては血清CA125が最も汎用されており、今回当院症例378例を集積できたので、それを閉経前後に分け予後判定や転移の予知に有用であるか否かを検討した。

### 方 法

1985年から1998年までに当科にて初回治療を行った子宮体癌は450例あった。このうち肉腫成分をもつ27例、卵巣癌を合併する11例、血清CA125値を測定しなかった34例を除外した378例を検討対象とした。

血清CA125値は閉経前と閉経後の群に分け、治療前後、再発・転移時の3点を測定し、手術進行期、予後、他の予後因子、骨盤リンパ節転移との関係を調査した。予後は治療開始後5年間追跡しえた194例(閉経前74例、閉経後120例)を対象として検討したが、他因死は除外し、5年死亡例を予後不良と表現した。

健常者でのカットオフ値は三好と薬師寺<sup>1)</sup>の論文に従い閉経前35U/mlを、閉経後は16U/mlを用いた。測定はCentocor社CA125II IRMA測定キットを用い、測定感度は7.0U/mlで、感度以下は便宜上7.0U/mlとして取り扱った。治療後の値は治療

終了後2カ月までの最低値を用いた。5年生存率はKaplan-Meier法を用い、平均値の検定はWilcoxon testおよびWelchの検定法を、陽性率の検定はカイ二乗テストを用いた。

### 結 果

#### 1) 治療前CA125値と手術進行期(Table 1)

手術進行期ごとのCA125の平均値と陽性率を示す。平均値で有意差のあるのは閉経後のⅠ期対Ⅲ期、Ⅰ期対Ⅳ期のみであった。陽性率は閉経前はⅠ期25.6%、Ⅱ期53.8%、Ⅲ期66.7%、Ⅳ期100%で全体平均は37.5%。閉経後の陽性率はⅠ期53.5%、Ⅱ期75.0%、Ⅲ期80.6%、Ⅳ期100%で全体平均は64.4%であった。ちなみに最高値は閉経前1,600U/ml、閉経後605U/mlであった。

#### 2) 血清CA125値と組織型(Table 2)

組織型別では漿液性腺癌が多く、閉経前の類内膜腺癌G2・腺扁平上皮癌・腺棘細胞癌が、閉経後では類内膜腺癌G3・腺棘細胞癌が平均値・陽性率とも高値であった。閉経前の類内膜腺癌G1と腺扁平上皮癌の間にのみ有意差を見出しがたが、ほかはいずれも有意差はなかった。

#### 3) 治療前CA125値と予後(Fig. 1)

死亡例の予測における治療前CA125値の分別値と感度、特異度、診断効率(感度×特異度)、陽性適中率(true positive/[true positive + false positive])、陰性適中率(true negative/[true negative])

Table 1 Surgical stage and serum CA125

Stage	Premenopause			Postmenopause		
	n	CA125 level (mean ± S.D.)	Positive rate (> 35U/ml)	n	CA125 level (mean ± S.D.)	Positive rate (> 16U/ml)
I	90	36.1 ± 47.9	0.256	157	28.5 ± 40.3	0.535
II	13	48.9 ± 44.6	0.538	12	73.1 ± 98.8	0.750
III	21	113 ± 179	0.667	67	78.1 ± 100	0.806
IV	4	578 ± 707	1.000	14	170 ± 188	1.000
Total	128	57.1 ± 120	0.375	250	51.7 ± 85.3	0.644

I vs. III, I vs. IV : p < 0.05

Table 2 Histology and serum CA125

Histology	Premenopause			Postmenopause		
	n	CA125 level (mean ± S.D.)	Positive rate (> 35 U/ml)	n	CA125 level (mean ± S.D.)	Positive rate (> 16 U/ml)
1) endometrioid G1	61	35.9 ± 40.4	0.311	93	35.7 ± 41.5	0.645
2) G2	31	94.9 ± 282	0.387	83	42.2 ± 70.5	0.578
3) G3	13	41.2 ± 39.1	0.385	20	93.8 ± 131	0.800
4) serous adenoca.	1	840	1.000	7	200 ± 218	0.714
5) clear cell adenoca.	0			2	40.2 ± 18.7	1.000
6) adenosquamous	12	101 ± 126	0.583	24	45.4 ± 41.0	0.826
7) adenoacanthoma	9	96.9 ± 161	0.444	19	83.1 ± 113	0.789
8) others	1	38.9	0	2	30.5 ± 12.3	1.000

1) vs. 6) : p &lt; 0.05

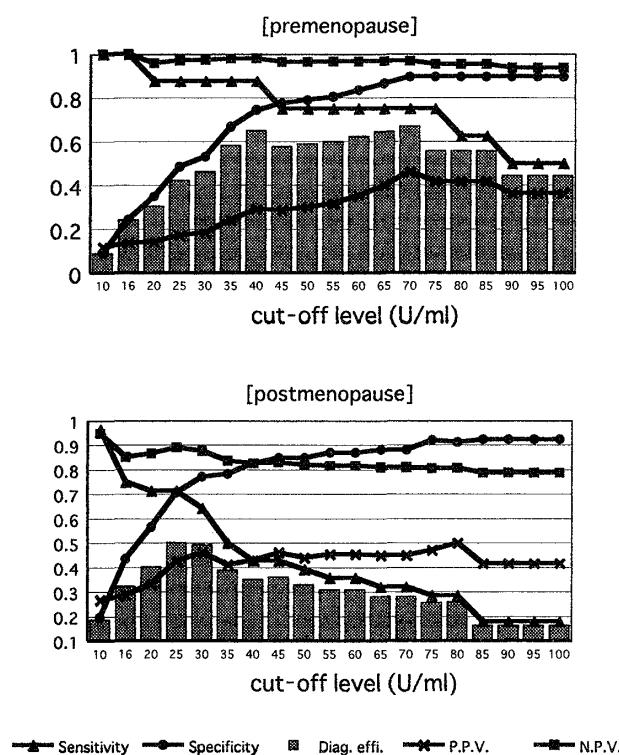


Fig. 1 Cut-off levels of serum CA 125 before treatment to predict poor prognosis

Diag. effi. : Diagnostic efficiency

P.P.V. : Positive predictive value

N.P.V. : Negative predictive value

+ false negative])をグラフとした。閉経前では分別値70U/mlで診断効率、陽性適中率とも最高(各々0.670, 0.462)となり、閉経後は分別値25U/mlで診断効率が0.505で最高値を示した。

4) 血清 CA125 値に影響する子宮体癌の予後不良因子(Table 3, 4)

かねてから当科で検討を行ってきた予後不良因

子のうち、5%未満の危険率で5年生存率に有意差のあるのは筋層浸潤>1/2、脈管侵襲あり、骨盤リンパ節転移陽性、腫瘍容積 $\geq 6\text{cm}^3$ 、腹腔洗浄細胞診陽性、組織型(類内膜腺癌G2, G3、腺扁平上皮癌、漿液性腺癌)、血清 CA125 値の7つの因子である。今回血清 CA125 値に再検討を加えるので、他の6つの予後不良因子に関与の予測された腹膜播種あり・子宮外進展あり・子宮筋腫合併を加え、各々で血清 CA125 値の分別値陽性率を計算した。閉経前の腹腔細胞診・組織型、閉経後の組織型、筋腫合併を除きほとんどの因子と関連が認められた。

また予後を目的変数とし、7因子を説明変数とした重回帰分析では、CA125 値は骨盤リンパ節転移に次いで低い p 値をとった。

5) 骨盤リンパ節転移と血清 CA125 値(Fig. 2, Table 5)

骨盤リンパ節転移陽性については、閉経前では分別値40U/mlで最大の診断効率(0.525)を得た。40U/mlを超える例の33.3%が転移陽性であった。閉経後は分別値30U/mlで診断効率が最高(0.615)となり、30U/mlを超える例の44.4%が転移陽性であった。

6) 治療後の CA125 値と予後(Fig. 3)

治療後の血清 CA125 値の平均値は各期とも閉経前・閉経後の間で差を認めなかったので、分けずに検討した。予後不良(5年死亡)予測に対し診断効率が最も良いのは分別値20U/mlの場合だが、その値は0.293と治療前値の最高診断効率0.670と

Table 3 Prognostic factors and serum CA125

Factor	Premenopause		Postmenopause	
	Positive rate (> 70 U/ml)	O.R.	Positive rate (> 25 U/ml)	O.R.
muscle invasion	≤ 1/2	0.320 *	0.568 *	
	> 1/2	0.600	3.18	0.758
vascular permeation	none	0.253 *	0.539 *	
	any	0.649	5.45	0.754
tumor volume	≤ 6 cm <sup>3</sup>	0.283 *	0.432 *	
	> 6 cm <sup>3</sup>	0.569	3.34	0.760
peritoneal cytology	negative	0.417	0.600 *	
	positive	0.643	2.52	0.800
pelvic LN metastasis	none	0.462 *	0.690 *	
	any	0.875	8.16	0.913
endometrioid G1, adenoacanthoma		0.329	0.670	
G2, G3, adenosquamous, serous		0.439	1.59	0.627
peritoneal dissemination	none	0.129 *	0.457 *	
	any	0.800	27.0	0.789
extrauterine spread	none	0.085 *	0.370 *	
	any	0.833	53.5	0.805
cf. myoma	without	0.127 *	0.348	
	with	0.316	3.16	0.438
O.R. : Odds Ratio, * p < 0.05				

Table 4 Factors contributing to 5 year death (Analysis of multivariate regression)

Factor	S.E.	p-value
with muscle invasion	0.397	0.691
with vascular permeation	0.555	0.966
tumor volume(cm <sup>3</sup> )	0.00769	0.889
with positive peritoneal cytology	0.381	0.290
with pelvic LN metastasis	0.519	0.00839
with histology of poor prognosis <sup>1)</sup>	0.524	0.833
with high CA125 level	0.00623	0.0890

1) : endometrioid G2/G3, adenosquamous, serous

R<sup>2</sup> = 0.684

比べ低値であった。また予後良好(5年生存)例の最高値は28U/mlであった。

#### 7) その他の血清CA125値と予後

(log<sub>10</sub>後値/log<sub>10</sub>前値)ではFig. 4のように診断効率は低く、最高で0.218であった。また(後値/前値)、(前値 - 後値)も計算して検討したが、ともに後値単独より劣る成績であった。

#### 8) 分別値を用いた場合の成績(Table 5)

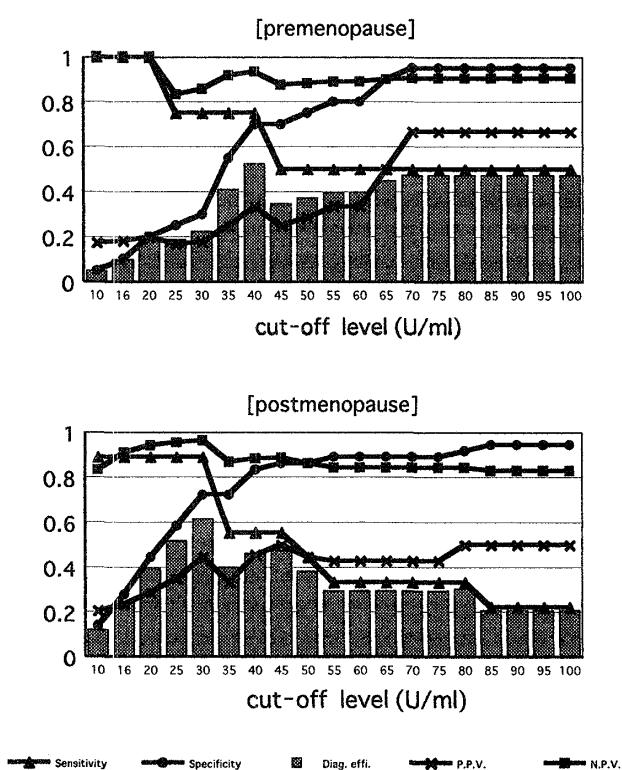


Fig. 2 Cut-off levels of serum CA 125 before treatment to predict pelvic node metastasis

Table 5 Rates of poor prognosis and pelvic node metastasis with our cut-off levels

Serum CA125 level before treatment vs. prognosis

premenopause		postmenopause	
CA125 level	5 year survival rate	CA125 level	5 year survival rate
> 70U/ml	0.538	> 25U/ml	0.574
≤ 70U/ml	0.968	≤ 25U/ml	0.915
<i>p &lt; 0.001</i>			
Serum CA125 level before treatment vs. pelvic node metastasis			
premenopause		postmenopause	
CA125 level	pelvic node metastasis	CA125 level	pelvic node metastasis
> 40U/ml	0.333	> 30U/ml	0.444
≤ 40U/ml	0.0625	≤ 30U/ml	0.0385
<i>N.S.</i>		<i>p &lt; 0.05</i>	
Serum CA125 level after treatment vs. prognosis			
CA125 level		5 year survival rate	
> 20U/ml	0.250	CA125 level	5 year survival rate
≤ 20U/ml	0.672	<i>p &lt; 0.05</i>	

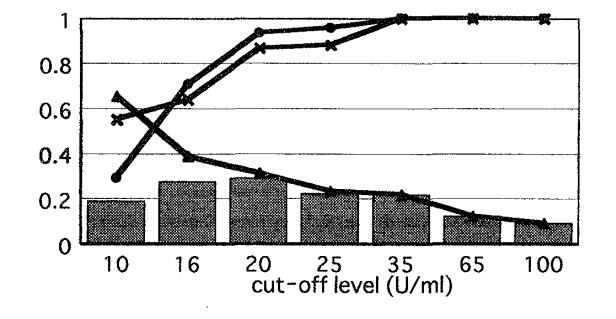
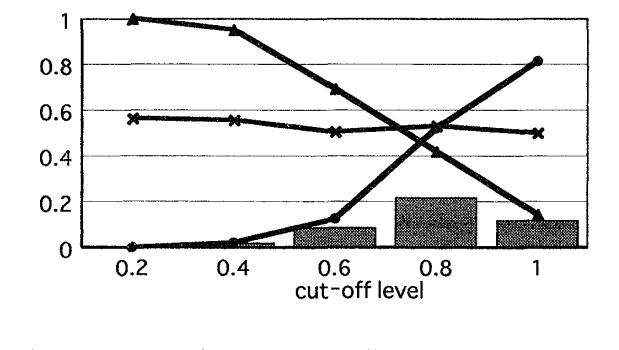


Fig. 3 Cut-off levels of serum CA 125 after treatment to predict poor prognosis

以上より算出した予後良好(5年生存)群と不良(5年死亡)群を判別する分別値を実際に症例に当てはめた成績を示す。閉経前で70U/mlを分別値とすると、陽性例の46.2%が予後不良、陰性例は3.2%が予後不良となる。また閉経後で25U/mlを分別値とすると、陽性例は42.6%が予後不良、陰性例は8.5%が予後不良となる。ともに有意の差を認めた。これらの分別値を用いることで予後不良例の76.5%をカバーできた。治療後の20U/mlを分別値とすると陽性例は75.0%が予後不良、陰性例は32.8%が予後不良となり有意差を認めた。

#### 9) 分別値より外れる例の検討

分別値を超えるが5年生存の確認された例は閉経前7例、閉経後31例ある。閉経前は3例に子宮

Fig. 4 Common logarithms of serum CA 125 to predict poor prognosis ( $\log_{10}$  after-treatment /  $\log_{10}$  before-treatment)

内膜症が、1例に子宮筋腫が合併していた。3例は転移を経験していた。閉経後は6例に子宮筋腫が、2例に子宮内膜症を認めたが他の23例には体癌以外の器質的変化は認めなかった。骨盤リンパ節転移例は1例もないが、後に3例に転移が発見された。ちなみに筋腫を合併した際の血清CA125値は、閉経前は $148 \pm 358$ U/mlで非合併例の $53.9 \pm 104$ U/mlより高値であるが、閉経後では $52.1 \pm 73.3$ U/mlで、非合併例の $50.2 \pm 87.0$ U/mlと比べ差はなかった。

#### 10) 転移時の血清 CA125 値の変動

転移形式による平均値と陽性率をTable 6に示した。断端再発においてのみ平均値14.0U/mlと低

1999年12月

中山他

1155

Table 6 Serum CA125 levels at detection of metastasis

Lesion	n	5 year survival *	CA125 level	Positive rate (> 20U/ml)
1) vaginal cuff	8	0.750	14.0 ± 2.82	0.286
2) intra-pelvis	16	0.444	154 ± 228	0.625
3) paraaortic node	7	0	116 ± 97.0	1.000
4) abdominal cavity	14	0	207 ± 218	0.923
5) distant	22	0.133	337 ± 455	1.000
Total	67	0.225	212 ± 328	0.826

1) vs. 3) : p &lt; 0.05

1) vs. 4) : p &lt; 0.05

1) vs. 5) : p &lt; 0.05

\* 5 year survival rate after initial treatment

値だが、他はいずれも高値を示した。治療後値の分別値20U/mlを超えるのは82.6%で、断端再発を除くと91.1%にもものぼる。またほとんどの例が血清CA125値が上昇したために転移が発見されており、フォローアップにおける検査項目として有用と思われた。

#### 11) 治療前陰性例における転移時血清CA125値

治療前陰性からの転移発生例は、閉経前では100%，閉経後でも61.5%が20U/mlを超える上昇をみた。

#### 考 案

子宮体癌においては血清CA125値は上昇をみせることが多いが、卵巣癌と比較すると平均値、陽性率とも低く、術前診断のマーカーとしては有用性が乏しい。特にⅠ期の陽性率は低く、内膜細胞診や組織診の陽性率と比較すると劣り、早期診断の手段としては適さない。佐藤ら<sup>2)</sup>も閉経後健常婦人のカットオフ値をmean±2S.D.を用い17U/mlとしたところ、体癌の50%がスクリーニングされたが、その感度、特異度は経腔超音波に劣ったと述べている。

子宮体癌では、リンパ節転移を含むⅢ期症例の予後が不良で、我々も治療法に苦慮しているところである。またⅠ期が全体癌の60~70%と多数を占めるため、治療の個別化のための物差しが求められる所以である。また、術式に関してもリンパ節廓清を行うべき症例の適応、術後療法を行なうべき適応に関し議論のあるところである。

従来いわれてきた子宮体癌の予後不良因子は、多くは病理学的所見で、術前に情報を得ることは困難であった。事実我々の用いてきた7つの予後不良因子でも血清CA125値と組織型を除けば術後でなければ判明しない因子であった。術前に予後不良因子を少しでも把握できれば、術式の選択に大いに貢献するはずである。その意味で血清CA125値の価値は見逃せない。

血清CA125値は閉経前と閉経後では正常値に差があり、体癌患者に対し一律にカットオフ値35U/mlを用いるのは無理がある。我々の施設はがん治療専門病院のため、健常者の正常値を求めることができないため、三好と薬師寺<sup>1)</sup>の論文を参考に閉経前35U/ml、閉経後16U/mlをカットオフ値とした。

Rose et al.<sup>3)</sup>は30U/mlの分別値でsensitivityは低いものの予後不良の病理学的特徴を予言できると述べているが、血清CA125値を用いた子宮体癌の予後予測の報告は少ない。

今回診断効率と陽性適中率を計算し、閉経前70U/ml、閉経後25U/mlを分別値とした。これを用いることにより、閉経前では予後不良例の75.0%が閉経後では76.9%が含まれた。骨盤リンパ節転移陽性を除き、他の予後不良因子に比べ予測効率は高く、治療開始前の情報としてはかなり有用と思われる。

術式の選択に関してリンパ節の廓清を行うべきかどうかは判定に苦慮するところである。従来我々は、術中に肉眼的に筋層浸潤を判断してリンパ節廓清の判断を下していたが、肉眼的筋層浸潤と病理学的筋層浸潤は一致しないことが多い、基準としては不適切であった。術前の血清CA125値を用いると骨盤リンパ節転移陽性については、閉経前では分別値40U/mlで最大の診断効率(0.525)を得た。閉経後は分別値30U/mlで診断効率が最高(0.615)となった。この分別値を用いることで閉経前でリンパ節陽性の75%を、閉経後でリンパ節陽性の90.9%を拾い上げることができた。臨床の場では、術前に血清CA125値を測定し、閉経前40U/ml、閉経後30U/mlを超える例では、骨盤

リンパ節転移が予測されるのでリンパ節廓清を行うべきであろう。もちろん他の因子についてもできるだけ勘案し、確証がもてなければリンパ節廓清を省略すべきではない。一方分別値以下の転移例の CA125 値はいずれもかなり低い値であり、CA125 による個別化の限界を示している。このように例外もありうるので、術中所見を参考とすることも必要である。

佐藤ら<sup>4)</sup>は閉経後症例にてリンパ節転移陰性例の mean  $\pm$  2S.D. にあたる 32U/ml を分別値として設定するとリンパ節転移の予知に有用と述べているが、閉経前後に分けた今回の我々の検討でも類似の成績が得られた。

当科の検討では、卵巣癌の予後判定には血清 CA125 値の ( $\log_{10}$  後値 /  $\log_{10}$  前値) が判別に有用であったので、これを含め、さらに治療後値、(後値 / 前値)、(前値 - 後値) の 4 種を検討した。治療後値では分別値 20U/ml を用いたとき診断効率 0.293 となったが、他はいずれもこれより低値で子宮体癌の予後判定には不向きと考えられた。ただしこの中で、治療後値では予後良好例の最高値が 28U/ml であることが判明した。したがってこれを超える例は強く予後不良が推定されるわけで、強力な治療を求められる群といえる。

さて我々は術後管理にも血清 CA125 値を汎用しているが、佐藤ら<sup>5)</sup>は体癌再発管理を 17U/ml 以上で連続上昇するものあるいは 32U/ml 以上を示した例を再発管理の指針案として提案している。今回の検討では、断端再発では平均 14U/ml

であり、他の部位への転移例より低値であったが、転移全体では 82.6% の例で 20U/ml を超える上昇をみた。また治療前値が分別値以下であっても、転移時には 20U/ml を超えた上昇がみられ、その率は閉経前では 100%，閉経後でも 60% にのぼり、治療前血清 CA125 値陰性の例も含め治療後の管理には極めて有用と考えられた。

本論文の要旨は第 51 回日本産科婦人科学会学術講演会、第 3 回日本産婦人科腫瘍マーカー遺伝子診断学会にて発表した。

## 文 献

1. 三好 靖, 薬師寺道明. 各種腫瘍マーカーのカット・オフ値—血清 CA125を中心にして. Oncology & Chemotherapy 1989; 5: 301—305
  2. 佐藤賢一郎, 水内英充, 森 泰宏, 岡村直樹, 遠藤俊明, 工藤隆一, 塚本勝城. 閉経後婦人を対象とした子宮内膜細胞・組織採取不能例の体癌検診について—血中 CA125 値測定および経腔超音波観察併用の有用性について—. 日産婦誌 1994; 46: 517—524
  3. Rose PG, Reale ML, Beurskens ML, Hunter RE. Preoperative CA-125 levels predict poor prognostic pathologic features in early stage, FIGO grade 1 and 2 endometrial adenocarcinoma. Int J Gynecol Cancer 1993; 3: 259—263
  4. 佐藤賢一郎, 水内英充, 森 泰宏, 岡村直樹, 工藤隆一. 閉経後子宮体癌のリンパ節転移診断における血中 CA125 値の有用性についての検討. 日産婦誌 1994; 46: 331—336
  5. 佐藤賢一郎, 水内英充, 森 泰宏, 岡村直樹, 遠藤俊明, 伊東英樹, 工藤隆一. 子宮体癌の再発管理に血中 CA125 値は有用か?. 日産婦誌 1995; 47: 917—924
- (No. 8053 平11・3・30受領, 平11・8・2採用)