

子宮体癌における血清 CA125値の有用性

産業医科大学産婦人科

土岐 尚之 柏村 正道 杉原耕一郎
川越 俊典 松浦 祐介

Usefulness of Serum CA125 in Screening and Monitoring for Patients with Endometrial Cancer

Naoyuki TOKI, Masamichi KASHIMURA, Koichiro SUGIHARA,
Toshinori KAWAGOE and Yusuke MATSUURA

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka

概要 産業医科大学産婦人科における子宮体癌治療前の血清 CA125陽性例はカットオフ値を閉経前35U/ml, 閉経後17U/mlとした場合, 116例中64例(55.2%)であり, 陽性症例の予後は有意に不良であった($p=0.0221$). 子宮体癌における血清 CA125陽性率は手術進行期や, 脈管侵襲, 筋層浸潤の深さ, 付属器転移, 腹腔内洗浄細胞診, リンパ節転移などの予後因子との間に有意な相関があった. また, 再発診断時にはカットオフ値を17U/ml とすると15例中14例(93.3%)の症例で血清 CA125値が陽性であり, かつ, 10例で平均3.7カ月(2~12カ月)前に再発部位の発見前に血清 CA125値の上昇を認めていた. 術前に進行例であることを推測したり, 治療経過のモニタリングに血清 CA125値は有用であると考えられた.

Abstract Objective : To evaluate the usefulness of serum CA125 measurements to predict extrauterine disease and survival and to detect recurrence.

Methods : A retrospective review of preoperative CA125 levels in 116 women with endometrial carcinoma was performed. The relationship between preoperative CA125 levels and various other prognostic factors was investigated. And CA125 levels in 111 patients after surgery were also analysed.

Results : Sixty-four of 116 patients (55.2%) had high serum CA125 (greater than 35U/ml in premenopausal women and greater than 17U/ml in postmenopausal women) before treatment. High CA125 correlated with an advanced stage and increased depth of myometrial invasion, vascular permeation, adnexal metastases, positive peritoneal cytology, and retroperitoneal lymph node metastases. The patients with a high CA125 level had a significantly worse 5 year survival rate than the patients with a normal CA125 level : 75.3% versus 92.5% ($p=0.0221$). Serum CA125 levels were high in 14 (93.3%) of 15 patients with recurrent disease. Ten of 14 patients had high CA125 levels an average of 3.7 months before detection of the recurrent lesions.

Conclusion : CA125 is a preoperative predictor of extrauterine disease and a useful marker in monitoring recurrence.

Key words : Serum CA125 · Tumor marker · Endometrial carcinoma

緒 言

子宮体癌の腫瘍マーカーについての報告は比較的少なく, 現在子宮体癌に特異的な腫瘍マーカーは存在せず, 卵巣癌と比較してその有用性は低いと考えられている. しかし, 腫瘍の伸展度や病状の把握には血清 CA125値の有用性が報告されて

いる¹⁾.

今回, 産業医科大学産婦人科における治療前の血清 CA125値ならびに治療後の経過観察における血清 CA125値の有用性について臨床病理学的に分析した.

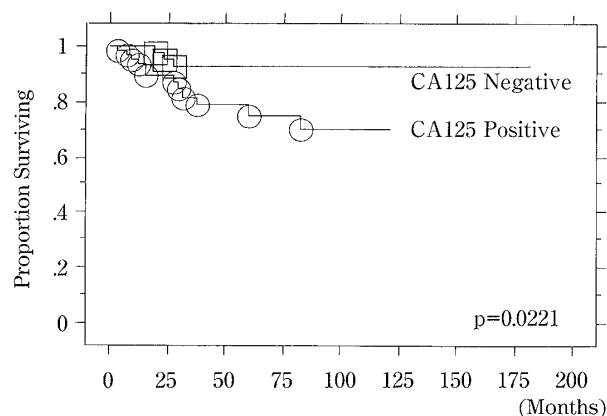


Fig. 1 Survival and preoperative CA125 levels

研究方法

対象は1984年から1998年の子宮体癌初回治療例139例中、手術の施行された136例から血清 CA125値が術前に測定された129例を選択し、さらに同時性の重複癌をもつ13例を削除した116例を対象とした。その進行期(FIGO1988, 日産婦1995)の内訳は、Ia期; 27例, Ib期; 33例, Ic期; 11例, IIa期; 5例, IIb期; 8例, IIIa期; 8例, IIIb期; 2例, IIIc期; 17例, IVb期; 5例である。116例中、治療後血清 CA125値が経過観察された107例と術前に測定されなかったが、術後に経過観察された4例を加えた111例を治療後経過観察の対象とした。観察期間は2カ月~182カ月で平均53カ月であった。

子宮体癌の治療は原則として、I期は単純性子宮全摘術、II期は広汎性子宮全摘術を施行し、high risk 群に術後補助化学療法を施行した。III, IV期は単純性子宮全摘術に化学療法や放射線療法を併用した。また基本的には、子宮摘出に際し、両側付属器摘出術、骨盤リンパ節廓清あるいは生検、傍大動脈リンパ節生検を行った。化学療法は cyclophosphamide 500mg/m², doxorubicin 50mg/m², cisplatin 50mg/m²による CAP 療法あるいは、cyclophosphamide 300mg/m², doxorubicin 30mg/m², carboplatin 300mg/m²による modified-CAP 療法を施行し、その対象は、1) 筋層浸潤1/2以上の症例、2) 組織学的分化度の低い症例、3) 病理組織型が予後不良とされる adenosquamous carcinoma や uterine papillary serous carcinoma,

Table 1 Univariate analysis of prognostic factors

	χ^2	p
Serum CA125 levels	5.2	p = 0.0221
Age(≥ 60)	10.5	p = 0.0012
Surgical staging(I + II ; III ; IV)	53.3	p < 0.0001
Histological type(Ad ; Adsqu)	1.1	NS
Grade	17.6	p = 0.0001
Myometrial invasion(> 1/2)	26.3	p < 0.0001
Cervical involvement	2.5	NS
Adnexal metastasis	21.1	p < 0.0001
Lymph node metastasis	49.4	p < 0.0001
Paraortic lymph node metastasis	23.9	p < 0.0001
Peritoneal cytology	30.6	p < 0.0001
Vessel permeation	21.8	p < 0.0001

Ad : Adenocarcinoma, Adsqu : Adenosquamous carcinoma

logrank test

4) 子宮外に転移の認められる症例とし、原則的に2コース施行した。

予後因子としては、年齢、進行期、組織型、組織学的分化度、筋層浸潤、脈管侵襲、頸部浸潤、付属器転移、リンパ節転移、腹腔細胞診を抽出した。

血清 CA125値のカットオフ値は閉経前症例で35U/ml, 閉経後症例で17U/mlとして検討した²⁾。統計学的方法として、生存率の検討は Kaplan-Meier 法により行い、予後因子の単変量解析は logrank test を用い、多変量解析は、Cox の比例ハザードモデルを用いた。また、予後因子と血清 CA125陽性率との関係は χ^2 検定を用いて分析した。

研究成績

a. 治療前血清 CA125値

治療前血清 CA125値と予後をみると、累積生存率は明らかにカットオフ値を超えていた例の方が不良であった(p=0.0221)(Fig. 1)。CA125正常群の5年生存率は92.5%であるが、CA125異常群の5年生存率は75.3%であった。予後因子の単変量解析では、治療前血清 CA125値($\chi^2=5.2$, p=0.0221)、年齢60歳以上、手術進行期、組織学的分化度、1/2を超える筋層浸潤、付属器転移、リンパ節転移、傍大動脈リンパ節転移、腹腔洗浄細胞診、脈管侵襲が有意であったが(Table 1)、多変量解析では、年齢60歳以上、後腹膜リンパ節転移、腹腔洗浄細胞診が独立した予後因子とされた(Table 2)。

Table 2 Multivariate analysis of prognostic factors

	χ^2 値	p 値
Age (≥ 60)	9.14	p = 0.0025
Grade	0.35	NS(0.84)
Myometrial invasion ($> 1/2$)	1.84	NS(0.18)
Adnexal metastasis	0.99	NS(0.32)
Lymph node metastasis	20.6	p < 0.0001
Peritoneal cytology	14.9	p = 0.0001
Vessel permeation	1.94	NS(0.16)
Serum CA125 levels	1.86	NS(0.17)

proportional hazards model

Table 3 Positive rates of preoperative CA125 in relation to surgical staging

Surgical staging	Positive rates of CA125
I (n = 71)	46.5 %
II (n = 13)	30.8 %
III (n = 27)	81.5 %
IV (n = 5)	100.0 %
Total (n = 116)	55.2 %

p = 0.0007

カットオフ値35U/mlを全例に適用すると治療前血清 CA125値は単変量解析では予後因子として抽出され($\chi^2=14.2$, p=0.0002), 多変量解析では独立した予後因子としては抽出されなかったが, 分化度, 筋層浸潤, 付属器転移, 脈管侵襲より有意な予後因子となる可能性が示された(p=0.06).

治療前血清 CA125値が陽性であったのは116例中64例(55.2%)で, 手術進行期 I 期では71例中33例(46.5%), II 期では13例中4例(30.8%), III 期では27例中22例(81.5%), IV 期では5例中5例(100%)が陽性で, 手術進行が進むほど治療前血清 CA125値が高い傾向にあった(p=0.0007)(Table 3). カットオフ値35U/mlを全例に適用すると, 血清 CA125陽性率は37.9%(44例/116例)であった.

予後因子と血清 CA125陽性率の間に相関がみられたのは, 組織学的分化度, 脈管侵襲, 1/2を超える筋層浸潤, 付属器転移, 腹腔洗浄細胞診, 後腹膜リンパ節転移であった(Table 4). 結果的に子宮外病変のある32例中27例(84.4%)が陽性であったのに対し, 子宮外病変のない84例では37例(44.0%)のみが陽性であった(p<0.0001).

Table 4 Positive rates of CA125 in relation to clinicopathological variables

Age		
60 $\leq$ (n = 50)	54.0 %	NS
60 > (n = 66)	54.5 %	
Grade		
1 (n = 62)	43.5 %	p = 0.0162
2 (n = 36)	72.2 %	
3 (n = 17)	64.7 %	
Vessel permeation		
Positive (n = 43)	81.4 %	p = 0.0001
Negative (n = 73)	39.7 %	
Myometrial invasion		
1/2 $\leq$ (n = 38)	78.9 %	p = 0.0003
1/2 > (n = 78)	43.6 %	
Adnexal metastasis		
Positive (n = 15)	86.7 %	p = 0.0086
Negative (n = 101)	50.5 %	
Peritoneal cytology		
Positive (n = 13)	84.6 %	p = 0.0235
Negative (n = 103)	51.5 %	
Lymph node metastasis		
Positive (n = 18)	88.9 %	p = 0.0018
Negative (n = 98)	49.0 %	

血清 CA125値は, 子宮内膜症, 月経時, 炎症などで高値を示すことはよく知られているが, I 期の陽性例17例中, 16例は100U/ml 未満で, 1 例子宮内膜症を伴い月経中に採血された症例では1,600 U/ml と異常高値を示した. I, II 期で子宮内膜症や腺筋症が組織学的に存在したり, 月経中の採血症例を除外すると予後因子としての血清 CA125値の単変量解析では $\chi^2=9.5$, p=0.002となり, 除外前に比し強い関連がみられた.

b. 経過観察における血清 CA125値

再発あるいは予後不良例は16例にみられたが, その血清 CA125値の変化を Table 5 に示す. 症例 4 以外はすべて閉経後の症例である. カットオフ値を17U/ml とすると1例を除き治療前値はいずれも陽性であった. Progressive disease の1例を除いた15例の再発診断時において14例(93.3%)で血清 CA125が陽性であった. 再発部位が明らかになる前に14例中10例に平均3.7カ月(2~12カ月)前から血清 CA125値の上昇を認めていた. カットオフ値を35U/ml とすると再発診断時の血清 CA125陽性率は60.0%(9/15例)のみで再発診断前の

上昇も6例のみに限られた。再発診断時に血清CA125が陰性であった症例15は、膣の孤在性の小転移巣として再発した。再発治療後長期生存例が2例あり、症例13は初回治療後31カ月で傍大動脈リンパ節に再発し、CAP療法4コース施行後同部に外照射50Gyを追加し、初回治療後114カ月経過したがNEDである。症例14は初回治療後62カ月にS状結腸壁と脾門部リンパ節に再発し、同部切除後modified-CAP療法6コース施行し、初回治療後97カ月経過したがNEDである。最終受診日現在、臨床的にNEDである97例中血清CA125陽性例は4例であり、その進行期はIa期1例、Ib期3例であるが、2例においては骨盤内炎症によるもので、他の因子による陽性と考えられた。

考 案

CA125はヒト卵巣漿液性嚢胞腺癌培養株から作成されたモノクローナル抗体OC125によって認識される抗原決定基であり、卵巣癌の腫瘍マーカーとして頻用されている³⁾。子宮体癌の特異的な腫瘍マーカーは現在まで確立されていないが、CA125は子宮内膜、卵管、腹膜中皮にも存在し、Duk et al.¹⁾の報告以来、子宮体癌の腫瘍マーカーとして注目されている。特に子宮外進展例では陽

性例が多くみられ、現在子宮体癌に対する臨床最も有用性の高いマーカーであると考えられている。

当科における子宮体癌治療前の血清CA125陽性率は他の多くの報告のようにカットオフ値を35U/mlとすると37.9%であり、他の報告の21.2~43%と同程度の頻度であった^{1)2)4)~6)9)10)}。手術進行期と陽性率の間に有意な関連がみられたが($p=0.0007$)、他の報告でも同様の結果が得られている^{1)2)4)~6)9)10)}。また、病理学的予後因子との関連でも子宮外進展例、リンパ節転移症例、筋層浸潤1/3以上の症例で有意に高値となることが報告されている^{4)6)9)~11)}。また、治療前血清CA125値が高いもののほど予後も不良で予後因子としての有用性を指摘する報告もみられるが⁹⁾、今回の検討でも同様の結果であった。工藤らは閉経後婦人の血清CA125値が低値をとることからカットオフ値を17U/mlとすると50%が陽性を示したと報告している²⁾。当科でも閉経後症例のカットオフ値を17U/mlとすると全体で55%と高率に陽性を示したが、血清CA125値の予後因子としての関連はカットオフ値35U/mlの方が優れている印象であった。

血清CA125値は子宮内膜症や月経時に上昇す

Table 5 Profiles of change in serum levels of CA125 in the patients with recurrence and poor prognosis

	Age	Stage	CA125(U/ml)				Recurrent time	Recurrent site	Prognosis	
			before therapy	after therapy	before recurrence	at recurrence				
1.	66	IVb	880	8.0	38(2M)	670	30M	pelvis	32M	DOD
2.	51	IVb	175	10.7	19(1M)	25	8M	pelvis, Liver	15M	DOD
3.	63	IVb	460	88			PD		3M	DOD
4.	41	IVb	170	10.6	29(2M)	57	23M	Liver, PALN	30M	DOD
5.	57	IVb	42	6.2	—	60	17M	Liver, Abdomen	21M	AWD
6.	61	IIIc	60	67		67	3M	Lung	12M	DOD
7.	63	IIIc	150	< 15	87(4M)	106	78M	ingLN, Abdomen	83M	DOD
8.	63	IIIc	17	< 15	—	19	14M	PALN	23M	DOD
9.	63	IIIc	150	< 15	25(4M)	31	50M	PALN	60M	DOD
10.	53	IIIc	86	12	18(2M)	29	10M	Lung	28M	DOD
11.	67	IIIc	80	15.9	92(2M)	490	6M	Lung	15M	DOD
12.	69	IIIc	43	17.6	—	18	2M	Brain	7M	DOD
13.	63	Ib	< 15	< 15	800(5M)	3,800	31M	PALN	114M	NED
14.	67	IIIa	63	9.0	123(12M)	83	62M	Sigmoid, spleenLN	97M	NED
15.	54	Ia	38	14.4	—	13	5M	Vagina	5M	AWD
16.	62	Ic	76	13.8	59(3M)	231	33M	pelvis	38M	DOD

PD : Progressive disease, M : Months, PALN : paraaortic lymph node, ingLN : inguinal lymphnode, DOD : died of disease, AWD : alive with disease, NED : no evidence of disease

ることはよく知られており、閉経前の症例では採血時期に配慮する必要もあると考えられる。また、腹膜炎や胸膜炎、肝硬変でも上昇することがあり、患者の炎症の有無や合併症にも留意する必要がある。今回の検討でもⅠ期、Ⅱ期の陽性例にはこれらの因子によるものが含まれると考えられ、これらの因子を除外することができれば、更に大きな有意差がみられるものと考えられた。月経中採血例や、組織学的に腺筋症や子宮内膜症を認めた症例を除外すると予後因子としての血清 CA125値の単変量解析では除外前 ($\chi^2=5.2$, $p=0.0221$) より大きな有意差を示した ($\chi^2=9.5$, $p=0.002$)。

Patsner et al. は再発時には血清 CA125値の上昇が認められることが多く再発管理における有用性を報告しているが¹²⁾、再発症例における血清 CA125値の陽性率はカットオフ値を35U/ml とすると42~65.6%^{1)(6)(12)~14)}である。また臨床的に再発病巣が診断される前に CA125の上昇が78.5%の症例に認められたという報告もある¹³⁾。再発部位別でみると、腔断端や腔壁再発あるいは孤立性肺転移ではマーカーの上昇を認める頻度は低いとされている⁶⁾⁽¹⁰⁾⁽¹⁵⁾。また、佐藤らは再発管理に際し、閉経後婦人の血清 CA125値が低値であることから、カットオフ値を17U/ml とし、17U/ml 未満、17~32U/ml、32U/ml 以上をそれぞれ再発の low risk 群、moderate risk 群、high risk 群と設定することにより、臨床的再発病巣確認時点より2~3カ月早く再発を疑いうる可能性を報告している¹⁶⁾。当科の症例もカットオフ値を17U/ml とすると再発診断時に93.3%が陽性を示し、陽性者の71.4%に平均3.7カ月前から血清 CA125値の上昇がみられた。カットオフ値を35U/ml とすると再発診断時の陽性率は60%に低下し、経過観察にはカットオフ値17U/ml が優れている可能性が示唆された。

他の腫瘍マーカーとのコンビネーションアッセイの報告もみられ、Takeshima et al. は CA125 と CA19-9 とのコンビネーションアッセイで陽性率は38.7%で再発例での陽性率は72.7%に達したと報告している⁶⁾。Matorras et al. は CA125、CA19-9、CA15-3 によるコンビネーションアッセイが最

も優れ、sensitivity 84.8%, efficacy 92.2%であったと報告している¹³⁾。Hareyama et al. は CA125、CA19-9、CA72-4 により陽性率は54.8%に上昇したと報告している¹⁷⁾。一方、Soper et al. は CA72-4 と CA15-3 によるコンビネーションアッセイは sensitivity ならびに specificity とともに CA125 単独の検査結果に及ばなかったと報告している⁴⁾。以上のように CA125 は子宮体癌の腫瘍マーカーとして有用であると思われるが、偽陽性症例の除外、カットオフ値の設定、他のマーカーとのコンビネーション等の検討課題を残している。

おわりに

子宮体癌の早期診断のためのスクリーニング法としての血清 CA125値の意義は少ないと思われるが、子宮外病変存在の推定や治療効果の判定、予後判定、治療後再発の早期発見などに有用と思われた。カットオフ値については経過観察には予後不良例が閉経後症例にシフトしていることもあり17U/ml が妥当であると考えられた。治療前値の評価についてはカットオフ値を17U/ml とすることで陽性率は上昇するものの、予後因子としての関連性は低下した。これは、子宮体癌においては予後良好なⅠ、Ⅱ期症例が大半を占めることや、Ⅲ、Ⅳ期症例では35U/ml 以上の高値をとる症例が多いことなどによるものと考えられ、治療前のカットオフ値を17U/ml とすることについては疑問が残ると考えられた。

文 献

1. Duk JM, Aaiders JG, Fleuren GJ, de Bruijn HWA. CA 125 : A useful marker in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1986 ; 155 : 1097—1102
2. 工藤隆一, 佐藤賢一郎. 子宮体癌の腫瘍マーカー. 加藤 紘, 野澤志朗編 図説産婦人科 VIEW-18. 腫瘍マーカー 東京: メディカルビュー, 1995; 166—172
3. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J Clin Invest 1981 ; 68 : 1331—1337
4. Soper JT, Berchuck A, Olt GJ, Soisson AP, Clarke-Pearson DL, Bast RC Jr. Preoperative evaluation of serum CA 125, TAG 72, and CA 15-3 in patients with endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol

- 1990 ; 163 : 1204—1209
5. *Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, Giordano P, Cristofani R, Bianchi R, Fioretti P.* A Comparison of pretreatment serum levels of four tumor markers in patients with endometrial and cervical carcinoma. *Eur J Gynaec Oncol* 1990 ; 11 : 283—288
 6. *Takeshima N, Shimizu Y, Umezawa S, Hirai Y, Chen JT, Fujimoto I, Yamauchi K, Hasumi K.* Combined assay of serum levels of CA125 and CA 19-9 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994 ; 54 : 321—326
 7. *Panici PB, Scambia G, Baiocchi G, Perrone L, Greggi S, Battaglia F, Mancuso S.* Multiple serum markers in patients with endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 1989 ; 27 : 208—212
 8. *Scambia G, Gadducci A, Panici PB, Foti E, Ferdeghini M, Ferrandina G, Amoroso M, Castellani C, Facchini V, Mancuso S.* Combined use of CA 125 and CA15-3 in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994 ; 54 : 292—297
 9. *Sood AK, Buller RE, Burger RA, Dawson JD, Sorosky JI, Berman M.* Value of preoperative CA125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol* 1997 ; 90 : 441—447
 10. 蝦名康彦, 晴山仁志, 櫻木範明, 山本 律, 藤野敬史, 牧野田知, 藤本征一郎. 子宮癌診断のチェックポイント—腫瘍マーカー—. 産婦人科の実際 1997 ; 46 : 313—319
 11. *Kukura V, Zaninovic I, Hrdina B.* Concentrations of CA-125 tumor marker in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990 ; 37 : 388—389
 12. *Patsner B, Orr JW, Mann WJ Jr.* Use of serum CA 125 measurement in posttreatment surveillance of early-stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990 ; 162 : 427—429
 13. *Matorras R, Rodriguez-Escudero FJ, Diez J, Genolla J, Fombellida JC, Ruibal A.* Monitoring endometrial adenocarcinoma with a four tumor marker combination. CA125, squamous cell carcinoma antigen, CA19. 9, and CA15. 3. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992 ; 71 : 458—464
 14. *Rose PG, Sommers RM, Reale FR, Hunter RE, Fournier L, Nelson BE.* Serial serum CA125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994 ; 84 : 12—16
 15. *Patsner B, Tenhoppin DJ, Mann WJ.* Use of serum CA125 levels to monitor therapy of patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. *Eur J Gynaec Oncol* 1989 ; 10 : 322—325
 16. 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清 CA125値は有用か?. 日産婦誌 1995 ; 47 : 917—924
 17. *Hareyama H, Sakuragi N, Makinoda S, Fujimoto S.* Serum and tissue measurements of CA72-4 in patients with endometrial carcinoma. *J Clin Pathol* 1996 ; 49 : 967—970
(No. 8059 平11・4・30受付, 平11・9・6採用)