

第3章 ■ IB期とII期の主治療

総説

2009年よりFIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) の子宮頸癌の進行期分類が改訂された。旧分類ではII A期は「腔壁浸潤が認められるが、子宮傍組織浸潤は認められないもの」であったが、新分類では腫瘍のサイズによって「II A1期：病巣が4cm以内のもの」と「II A2期：病巣が4cmを超えるもの」が細分類された。これはFIGO Annual Report databaseからのデータ解析で、進行期II Aの症例でも進行期IBと同様に、最大腫瘍径が予後に影響を与えることが明らかになったからである。本邦でも、日本産科婦人科学会を中心に子宮頸癌進行期分類の改訂がなされ、IB・II期の治療法の選択にも影響が出ることが予想される。

1) 手術療法か放射線治療か

欧米では、根治的放射線治療は無病生存期間や全生存期間において手術療法と差がないとされており、米国のNCCN (National Comprehensive Cancer Network) やNCI (National Cancer Institute) の子宮頸癌に関するガイドライン (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : cervicalあるいはPhysician Data Query ; PDQ[®] : cervical cancer) では、IB・II A期に対して手術療法と放射線治療は並列した治療オプションとされている。また、II B期に対しては手術という選択肢は示されていない。したがって、IB2期や腫瘍サイズが4cmを超えるII A期に対する手術療法の海外のデータは放射線治療と比較して少ない。本邦では、日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の2008年度子宮頸癌患者年報にも示されているように、II B期においても48% に手術療法が選択されている。これは本邦では、広汎子宮全摘出術が岡林により根治性の高い術式として開発され、その後多くの先人たちの工夫・改良の結果、完成度の高い術式として確立されてきたという歴史による。しかし、2000年度のII B期は95% で手術療法が施行されていたが、2008年度は48% と減少し、II B期の「手術のみ」は11% に過ぎず、89% で追加療法が施行されている。

また、IA2・IB1期に対する妊孕性温存療法として広汎子宮頸部摘出術が近年本邦でも報告されているが、従来の広汎子宮全摘出術と比較して同等の治療効果を有するかを証明した前方視的研究はない。しかし、本術式の予後に関するレビューでは、腔式・腹式とも再発率、死亡率ともに同等の腫瘍径を有する症例に対する広汎子宮全摘出術症例とほぼ同等であるとの報告が大勢であり、今回の改訂では本術式に関しても言及した。

2) 術前化学療法

腫瘍径の大きいIB期やIIA期(新FIGO進行期分類でのIB2・IIA2期),あるいはIIB期に対して,予後改善を目的に術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy;NAC)が施行されることもあるが,それで予後が改善するという明確なエビデンスはなく,NACの適応や有用性に関しては今後の検討課題である。また,これらの症例に対しては根治的放射線治療も考慮される。

高齢者や合併症などで手術療法が困難な場合においても根治的放射線治療が選択される。根治的放射線治療を選択する場合には同時化学放射線療法(CCRT)が望ましいが,本邦の女性に対する認容性に関しては十分な検証がなされておらず,その適用には注意を要する。

3) IB・II期の浸潤腺癌の特徴と治療

子宮頸癌において腺癌の割合は増加傾向にあり,全体の約25%を占める。しかし,腺癌に特化したエビデンスレベルの高い治療指針は出されていない。多くの臨床試験でも腺癌例を含んでいるが,十分な症例数が得られないために,有用な結果が得られていないのが現状である。

腺癌と扁平上皮癌の予後に関する後方視的検討に関する報告はいくつかなされており,これらによると進行期が進むほど,腺癌の予後が悪くなる^{1,2)}。腫瘍サイズも予後不良因子とされ,4cmを超える腫瘍の場合,扁平上皮癌に比べ遠隔転移のリスクも高く,予後不良であるとされる^{1,3,4)}。リンパ節転移は非常に重要な予後因子で,手術療法が行われた進行期I~IIB期の腺癌の予後はリンパ節転移がない場合は5年生存率が91%と良好であるが,転移がある症例では10~34%と非常に悪化すると報告されている⁵⁾。また,扁平上皮癌と比較してリンパ節転移率も高いという報告もある⁶⁾。腺癌のなかでも低分化ほど予後が悪くなることも報告されている⁷⁾。

腺癌と扁平上皮癌の転移パターンにも違いがあり,鳥田らは3,741例のIB・IIB期の手術症例の後方視的検討で,腺癌の卵巣転移率は扁平上皮癌の0.8%に対し5%と有意に高かったと報告している(IB期で0.2%対4%,IIB期で2%対10%)⁸⁾。再発部位にも両者には違いがあり,扁平上皮癌は骨盤外リンパ節転移が多いのに比べて,腺癌では血行性転移が多いという報告もある⁸⁾。

腺癌独自の治療についてはエビデンスレベルの高い報告はないが⁹⁾,GOG92のサブグループ解析で,進行期IBで深い間質浸潤,脈管侵襲,4cmを超える腫瘍径のうち2つ以上のリスク因子を有する症例に対し全生存率では有意な差は得られなかったが,経過観察か術後放射線治療のランダム化比較試験では,腺癌を含む非扁平上皮癌においては術後照射群で有意に再発率が低かったと報告している¹⁰⁾。Landoniらの報告によるとIB・IIA期腺癌の手術療法対放射線治療のランダム化比較試験のサブグループ解析では,5年生存率,無病生存率とも手術群が有意に良好であったことが示された¹¹⁾。これ

らの解析はあくまでもサブグループ解析に過ぎず、症例数も限られており有用性について言及しうるものとはいえない。

4) 子宮頸癌の根治的放射線治療

①標準的照射法

根治的放射線治療においては、外部照射単独ではなく、より線量集中性に優れた腔内照射を加えた治療が標準と考えられる。臨床試験での検証は現実的ではないが、米国医療実態調査研究 (Pattern of Care Study ; PCS) の後方視的解析により、腔内照射併用と非併用の間で骨盤内制御率および生存率に有意差があることが示されている¹²⁾。

外部照射の照射部位は、通常全骨盤領域とされる。傍大動脈リンパ節領域への予防照射の得失は明確でない^{13,14)}。従来、全骨盤照射の照射野は、X線シミュレータを用いて骨構造を指標として設定されてきた。しかし最近では、CTシミュレータを用いた3次元的な治療計画により、臨床標的体積 (clinical target volume ; CTV) を定義したうえで照射野を設定することが行われるようになった。米国ならびに本邦でも骨盤リンパ節領域のCTVについて、すでに有識者によるコンセンサスに基づくCTV設定に関するガイドラインが策定されている^{15,16)}。一方、子宮傍結合織を含めた原発巣のCTVに関する標準化も進められつつある。

皮膚や小腸への線量低減を考慮すると、外部照射に使用するエネルギーは6MV以上が適切である。本邦で最も高頻度で使用されているのは10～14MVである¹⁷⁾。これまで本邦では前後対向2門で照射される場合が多かったが、皮膚や小腸への線量低減や骨盤腔内のより均一な線量投与を意図して、前後対向2門に側方からの照射を加えた直交4門照射 (4-field box technique) が多く用いられるようになりつつある¹⁷⁾。直交4門照射の場合には外腸骨リンパ節、仙骨リンパ節、基靭帯リンパ節領域などを十分含むように側方照射野の前・後縁に注意を払う必要がある。また、大腿骨頭への線量、あるいは人工骨頭などの金属による影響にも留意する必要がある。

②強度変調放射線治療

強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiation therapy ; IMRT) は、通常的全骨盤照射 (直交4門照射) と比較して有意に急性期および晩期合併症の発生率を低下させることが報告されている¹⁸⁾。本邦での安全な実施に向けては、CTVの標準化に加え、治療中および治療期間中の臓器移動などを考慮した計画標的体積 (planning target volume ; PTV) の基準化、リスク臓器 (organ at risk ; OAR) とPTVの線量制約など、十分な検討によるコンセンサス形成と準備が必要である。

③腔内照射

腔内照射 (intracavitary brachytherapy ; ICBT) の線量率については、本邦から2つのランダム化比較試験の結果がある^{19,20)}。いずれにおいても低線量率 (low dose rate ; LDR) と高線量率 (high dose rate ; HDR) とでは、局所制御率に差がないことが示され

た。LDRと比較してHDRで有意に晩期合併症の発生頻度が高いという報告もあるが²⁰⁾、HDRによる後方視的解析結果の多くで合併症の発生頻度は許容内であり、実地臨床での問題はほとんどないと考えられる。LDRに伴う術者および看護者の被曝や長時間の治療に伴うアプリケーションの変位、患者の苦痛などを勘案すると、HDRが標準治療として推奨される。

④推奨放射線治療スケジュール

本邦と米国では、治療スケジュールや線量が大きく異なるので注意が必要である。米国で推奨されている治療スケジュールでは、外部照射、腔内照射ともに本邦より高い線量が設定されている²¹⁾。本邦の治療スケジュールの特徴として、外部照射(全骨盤照射)に途中から中央遮蔽が挿入されること、腔内照射の線量が特に進行例で低く設定されていることがあげられる。本邦では長らく子宮頸癌取扱い規約に記載された治療スケジュール²²⁾が標準と位置づけられてきた。このスケジュールにより優れた治療成績が報告されてきたが^{19, 20, 23)}、一方で現在の実地臨床との乖離も指摘されてきた。本邦での医療実態調査(PCS)において、外部照射では、I・II期で治療開始時から中央遮蔽を設置するスケジュールが適用されることは少ないこと、I・II期の6～7割で30Gy以降に中央遮蔽が設置されていること、III期で20Gyから中央遮蔽を設置するスケジュールがほとんど適用されていないことが観察された¹⁷⁾。一方、HDR-ICBTでは、おおむね取扱い規約に記載されたスケジュールで投与されていることが観察された¹⁷⁾。

近年本邦において、根治的放射線治療単独およびCCRTの多施設共同臨床試験が行われた。まず腫瘍径4cm未満のI・II期を対象として、中央遮蔽を20Gyより設置しHDR-ICBT 24Gy/4回を行う(放射線治療単独)治療スケジュールの安全性と有効性を検討する前方視的臨床試験(JAROG0401/JROSG04-2)が実施された。またIII・IVA期に対して、中央遮蔽を30～40Gyで設置しHDR-ICBT 18～24Gy/3～4回にてCCRTを行う多施設共同第II相試験(JGOG1066)が行われた。今後これらの試験の長期成績の公表が待たれるが、現時点でこれらの治療スケジュールは本邦の標準としてある程度のコンセンサスが得られているものと考えられる。以上より本ガイドラインでは、従来取扱い規約に記載されたスケジュール²²⁾に代えて、表3-1のスケジュールを本邦での推奨治療スケジュールとして提示する。なお、中央遮蔽を設置する際には、骨盤リンパ節領域のCTVを遮蔽しないよう注意が必要である。

⑤組織内照射

子宮傍結合織浸潤が著明な症例や、通常の腔内照射での局所制御が困難と考えられる症例に対しては、組織内照射が試みられることがある。少数例による比較的良好な成績が報告されているが^{24, 25)}、合併症が多いとの報告もある²⁴⁾。ある程度の侵襲を伴う手技の熟練を要するため、適用に際しては経験の豊富な施設で検討されることが望ましい。

総治療期間は治療成績に影響を与える重要な治療因子であることが示されている²⁶⁾。

表3-1 推奨放射線治療スケジュール

進行期(癌の大きさ)	外部照射*		腔内照射#
	全骨盤	中央遮蔽	HDR (A点線量)
I B1・II (小)	20Gy	30Gy	24Gy/4回
I B2・II (大)・III	30Gy	20Gy	24Gy/4回
	40Gy	10Gy	18Gy/3回
IV A	40Gy	10Gy	18Gy/3回
	50Gy	0Gy	12Gy/2回

HDR：高線量率

*：1回1.8～2.0Gy，週5回法で行う。画像にて転移が疑われるリンパ節，治療前に結節状に骨盤壁に達する子宮傍結合織に対しては，外部照射による追加(boost)6～10Gyを検討する。

#：1回5～6Gy，週1～2回法で行う。

American Brachytherapy Society (ABS) は総治療期間を8週間以内にとどめるように推奨しており²¹⁾，不要な休止を回避し可及的早期に治療を終了するよう考慮する必要がある。

放射線治療中の血色素濃度を一定以上に保持することが予後改善に重要であるとする報告があり²⁷⁾，放射線治療を施行する期間中の貧血の有無にも配慮が必要とされる。

付記：強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiation therapy ; IMRT)

通常の高エネルギー X線を用いた腫瘍への線量集中性を高めた治療方法として開発された。逆方向治療計画 (inverse plan) に基づき，空間的・時間的に不均一な放射線強度をもつビームを多方向から照射する。それにより，腫瘍形状に合致した線量分布を作成し，同時に危険臓器への線量軽減を可能とする。

【参考文献】

- 1) Eifel PJ, Morris M, Oswald MJ, Wharton JT, Delclos L. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognosis and patterns of failure in 367 cases. *Cancer* 1990 ; 65 : 2507-14 (レベルⅢ)
- 2) Lai CH, Hsueh S, Hong JH, Chang TC, Tseng CJ, Chou HH, et al. Are adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas different from squamous carcinomas in stage I B and II cervical cancer patients undergoing primary radical surgery? *Int J Gynecol Cancer* 1999 ; 9 : 28-36 (レベルⅢ)
- 3) Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y, Inoue T, Nakamura S, Kuzuya K. A comparison of prognoses of pathologic stage I b adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000 ; 79 : 289-93 (レベルⅢ)
- 4) Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage I B cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995 ; 59 : 38-44 (レベルⅢ)
- 5) Berek JS, Hacker NF, Fu YS, Sokale JR, Leuchter RC, Lagasse LD. Adenocarcinoma of the uterine cervix: histologic variables associated with lymph node metastasis and survival. *Obstet Gynecol* 1985 ; 65 : 46-52 (レベルⅢ)

- 6) Irie T, Kigawa J, Minagawa Y, Itamochi H, Sato S, Akeshima R, et al. Prognosis and clinicopathological characteristics of I b- II b adenocarcinoma of the uterine cervix in patients who have had radical hysterectomy. *Eur J Surg Oncol* 2000 ; 26 : 464-7 (レベルⅢ)
- 7) Eifel PJ, Burke TW, Delclos L, Wharton JT, Oswald MJ. Early stage I adenocarcinoma of the uterine cervix: treatment results in patients with tumors less than or equal to 4 cm in diameter. *Gynecol Oncol* 1991 ; 41 : 199-205 (レベルⅢ)
- 8) Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, Yamaguchi S, Kuzuya K, Nakanishi T, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006 ; 101 : 234-7 (レベルⅢ)
- 9) Gien LT, Beauchemin MC, Thomas G. Adenocarcinoma: a unique cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010 ; 116 : 140-6 (レベルⅢ)
- 10) Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Mudderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage I B cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 65 : 169-76 (レベルⅡ)
- 11) Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Peregó P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage I b-II a cervical cancer. *Lancet* 1997 ; 350 : 535-40 (レベルⅡ)
- 12) Lanciano RM, Martz K, Coia LR, Hanks GE. Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ; 20 : 95-100 (レベルⅢ)
- 13) Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A, Horiot JC, Pourquier H, Delouche J, et al. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. *Radiother Oncol* 1988 ; 11 : 101-12 (レベルⅡ)
- 14) Rotman M, Pajak TF, Choi K, Clery M, Marcial V, Grigsby PW, et al. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages II B and bulky I B and II A cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20. *JAMA* 1995 ; 274 : 387-93 (レベルⅡ)
- 15) Small W Jr, Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 71 : 428-34 (ガイドライン)
- 16) Toita T, Ohno T, Kaneyasu Y, Uno T, Yoshimura R, Kodaira T, et al. A consensus-based guideline defining the clinical target volume for pelvic lymph nodes in external beam radiotherapy for uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010 ; 40 : 456-63 (ガイドライン)
- 17) Toita T, Kodaira T, Shinoda A, Uno T, Akino Y, Mitsumori M, et al. Patterns of radiotherapy practice for patients with cervical cancer (1999-2001): patterns of care study in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 70 : 788-94 (レベルⅢ)
- 18) Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC. Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 56 : 1354-60 (レベルⅢ)
- 19) Teshima T, Inoue T, Ikeda H, Miyata Y, Nishiyama K, Inoue T, et al. High-dose rate and low-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. Final results of Osaka University Hospital. *Cancer* 1993 ; 72 : 2409-14 (レベルⅡ)
- 20) Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, Nagakura H, Shido M, Someya M, et al. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial. *Cancer* 2002 ; 94 : 117-24 (レベルⅡ)

- 21) Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 48 : 201-11 (ガイドライン)
- 22) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編. 子宮頸癌取扱い規約, 改訂第2版, 東京: 金原出版, 1997 ; 24-9 (規約)
- 23) Nakano T, Kato S, Ohno T, Tsujii H, Sato S, Fukuhisa K, et al. Long-term results of high-dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 2005 ; 103 : 92-101 (レベルⅢ)
- 24) Itami J, Hara R, Kozuka T, Yamashita H, Nakajima K, Shibata K, et al. Transperineal high-dose-rate interstitial radiation therapy in the management of gynecologic malignancies. *Strahlenther Onkol* 2003 ; 179 : 737-41 (レベルⅢ)
- 25) Yoshida K, Yamazaki H, Takenaka T, Kotsuma T, Yoshida M, Furuya S, et al. A dose-volume analysis of magnetic resonance imaging-aided high-dose-rate image-based interstitial brachytherapy for uterine cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ; 77 : 765-72 (レベルⅢ)
- 26) Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Inoue T. High-dose rate intracavitary irradiation for carcinoma of the uterine cervix. The adverse effect of treatment prolongation. *Strahlenther Onkol* 1997 ; 173 : 379-84 (レベルⅢ)
- 27) Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FL, Pearcey RG, Joseph PK, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999 ; 86 : 1528-36 (レベルⅢ)

CQ 08

I B1・II A1期(扁平上皮癌)に対して推奨される治療は？

推奨 広汎子宮全摘出術あるいは根治的放射線治療が推奨される (グレードB)。

【背景・目的】

I B1・II A1期に対する適切な治療法について検討した。

【解説】

子宮頸癌 I B1・II A1期の主治療としては、症例の年齢、performance status (PS)、合併症の有無などに応じて手術療法か放射線治療かを選択すべきである。日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の2008年度子宮頸癌患者年報¹⁾によると、11,968例の子宮頸癌が報告され、I B1期1,550例(14%)、II A期331例(3%)の1,881例(17%)が報告されている。この報告には、II A期がII A1期とII A2期に細分類されていないものの、これら1,881例に対する主治療として、1,608例(86%)に手術療法が、257例(14%)に放射線治療が選択されている。

1) 手術療法

本邦では、一般的に広汎子宮全摘出術が根治術式として選択されている。本邦での広汎子宮全摘出術は1921年に岡林により確立された術式²⁾であるが、骨盤内の自律神経の損傷や膣壁短縮のため、排尿、排便、性機能などが障害され、術後QOL低下の問題^{3~5)}がある。そのため自律神経を温存する術式の改善^{6~8)}が図られるとともに、術式の縮小も検討されている(79頁, CQ12参照)。なお、付属器切除に関してはCQ13を参照されたい(82頁)。

術式の縮小に関しては、いくつかの報告があり、子宮頸癌 I B・II A期の症例を対象に、準広汎子宮全摘出術群と広汎子宮全摘出術群との2群間での前方視的研究では、両群間の子後に有意差を認めないという報告⁹⁾や、I B期の扁平上皮癌症例を対象とした検討で、腫瘍径2cm以下の症例には脈管侵襲や子宮傍結合織内リンパ節に転移がなく、5年生存率が98%と高いという報告¹⁰⁾もある。さらに、I B1期症例でリンパ節転移を認めない症例では子宮傍結合織浸潤は2%と低く、リンパ節転移を認めない症例に準広汎子宮全摘出術をした場合に5年生存率が95%と高かったとする報告¹¹⁾もあり、これらのこ

とから腫瘍径が2cm以下のI B1期の症例では、術式の縮小の可能性も考えられる。

広汎子宮全摘出術の際の腔壁の切除については、顕微鏡レベルでの浸潤も考慮して、十分なsurgical marginを有する切除が望ましいが、個々の症例に応じて判断すべきである。広汎子宮全摘出術における切除検体の実測値については、腔壁切除の平均値が2cm程度という報告^{4,12)}がある。治癒的腔壁切除には十分なsurgical marginが必要であるが、一方で、過度の腔壁切除は性交障害や排尿障害を起こすことにもなるため^{4~6)}、症例によっては逆にある程度腔壁を残すという配慮も必要と考えられる。

2) 放射線治療

前述のとおり本邦では、I B・II A期の約90%の症例に対して主治療として手術が選択されているが、これには手術術式を改善工夫し積極的に手術療法を選択してきた本邦の歴史的な背景がある。米国NCCNやNCIの子宮頸癌に関するガイドライン^{13,14)}では、I B・II A期で腫瘍径4cm以下の場合、放射線治療が手術と並列した治療オプションとして提示されている。I B・II A期に対して手術療法と根治的放射線治療を比較する前方視的研究において、両群間の5年無病生存率(ともに74%)、5年生存率(ともに83%)に有意差を認めず、grade2, 3の合併症が手術療法群に有意に多かったとする報告¹⁵⁾がある。しかしこの試験では、手術群において不完全切除例および子宮傍結合織浸潤例が多く含まれており、術後照射も高頻度に行われた結果であることを考慮に入れなければならない。また合併症に関して、放射線治療と手術療法の比較で、長期QOLでは両群間に有意差はないとの報告¹⁶⁾もある。これらのことより根治的放射線治療は手術療法に劣るものではなく、並列した治療法として選択されうると考えられる。

3) センチネルリンパ節生検

子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節同定は、骨盤リンパ節郭清による下肢リンパ浮腫を軽減する方法として注目されている。色素法、ラジオアイソトープ(RI)法、およびその併用が主に行われているが、現在本邦では限定的な施設で、その有効性が検証されている段階といえる。しかし、センチネルリンパ節同定の妥当性を検討した23文献842例の解析では、RI法と色素法の併用法で検出率97%、感度92%、RI法単独でも検出率88%、感度92%との成績が出されている¹⁷⁾。また、多施設共同による妥当性検証試験でも、I A1~IV B期の507例の検討で検出率89%、感度77%であったが、腫瘍径2cm以下の症例に限れば検出率94%(両側92%)、感度91%と良好な成績が得られている¹⁸⁾。有効性に関して引き続き検証が必要であり現状では標準治療とはいえないが、今後これを用いたナビゲーション手術が臨床応用されていく可能性があると思われる。

付記：広汎子宮頸部摘出術

妊孕性温存を希望する進行子宮頸癌症例に対する手術方法として広汎子宮頸部摘出術

(radical trachelectomy)があり、この術式による治療成績などが1990年代以降報告されている^{19, 20)}。この術式は、病変部分が存在する子宮頸部と子宮傍結合織を広汎子宮全摘出術と同じ切除範囲で摘出することで、根治性を保ちつつ子宮体部を温存する術式である。腔式の場合は、広汎子宮頸部摘出術に先立ち、腹腔鏡下で骨盤リンパ節郭清を行うのが一般的である。

広汎子宮頸部摘出術を行ううえで、妊孕性の温存を強く希望しており、かつ他に明らかな不妊要素がないことは基本条件である。その他の適格基準としては、①FIGO進行期分類がI A2・I B1期で脈管侵襲がないこと、②FIGO進行期分類がI A1期で脈管侵襲のある場合、③腫瘍径が2cm以下で画像所見にて頸管内に病変が限局していること、④明らかなリンパ節転移がないこと、⑤組織型が扁平上皮癌または腺癌であること——があげられる^{21~32)}。腫瘍径については、2cm以上では有意に再発率が高いとする報告²²⁾があるが、腫瘍径よりも内子宮口からの距離が重要であるとする報告²⁵⁾もある。また、2cmを超える腫瘍径に対しては腹式手術の適応としている報告²⁴⁾もあり、腫瘍径に関しては報告により適格基準が異なっている。

広汎子宮頸部摘出術が、従来の広汎子宮全摘出術と比較して同等以上の治療効果を有するかを証明した前方視的研究はない。しかし、後方視的解析では、腫瘍径が同等であれば広汎子宮頸部摘出術と全摘出術では治療成績が変わらないとする報告が多い^{27, 32)}。腔式手術と腹式手術を比較した場合、術後の合併症に関しては両者に有意差は認められなかったとする報告があるが²⁴⁾、一般的に腹式手術の利点としては腔式手術に比較して子宮傍結合織を幅広く切除可能であること、手技を習得しやすいことがあげられる。一方、腔式手術は切除範囲が狭くなるものの、術後の腹腔内癒着が少なく妊孕性温存により適した術式といえる。本術式の合併症の一つに、子宮頸管の狭窄があげられる。その発生頻度は10～15%と高く²⁷⁾、ときに子宮留血症や月経困難症を生じる場合がある。さらに、子宮頸管の狭窄や子宮頸管粘液の減少が不妊症の原因となり、本術式後の妊娠には体外受精などの生殖補助医療が必要となる場合も多い³³⁾。

術後に妊娠した場合の予後についても事前に十分説明を行う必要がある。腔式広汎子宮頸部摘出術後の妊娠例256例を検討した報告²⁷⁾では、1st trimesterでの分娩の割合は18%、2nd trimesterでは9%、3rd trimesterでは62%（うち32週未満の出産は12%、37週以降の出産は65%であった）。2nd trimesterでの分娩の割合は一般人口当たりの頻度の2倍となっており、これは子宮頸管の短縮による羊膜絨毛膜炎・前期破水が第一の原因となっていた。妊娠中の管理については、腔や子宮頸管の感染に対するスクリーニング、予防的抗菌薬投与、可能な限りの安静を奨める報告があるが、一定の見解はなく、各施設での対応が異なっているのが現状である。

本邦でも、本術式は浸潤子宮頸癌症例に対する子宮温存治療の選択肢の一つとして行われているが^{21, 22)}、癌に対する根治性、術後管理、妊娠した場合の周産期管理などコンセンサスが得られていない面も多く、手術の適応については慎重な判断が必要である。また、分娩時期によっては高度な新生児管理が必要とされる場合もあるため、新生児科、産科の協力体制が得られる施設で手術を行うことが望ましい。

【参考文献】

- 1) 婦人科腫瘍委員会報告. 2008年度子宮頸癌患者年報. 日産婦誌 2010 ; 62 : 827-52 (レベルⅣ)
- 2) Okabayashi H. Radical hysterectomy for cancer of the cervix uteri. Surg Gynecol Obstet 1921 ; 33 : 335-43 (レベルⅣ)
- 3) Palph G, Winter R, Michelitsch L, Tamussino K. Radicality of parametrial resection and dysfunction of the lower urinary tract after radical hysterectomy. Eur J Gynaecol Oncol 1991 ; 12 : 27-30 (レベルⅢ)
- 4) Hoffman MS, Cardosi RJ. Intraoperative measurements to determine the extent of radical hysterectomy. Gynecol Oncol 2002 ; 87 : 281-6 (レベルⅢ)
- 5) Benedetti-Panici P, Zullo MA, Plotti F, Mancini N, Muzii L, Angioli R. Long-term bladder

- function in patients with locally advanced cervical carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy and type 3-4 radical hysterectomy. *Cancer* 2004 ; 100 : 2110-7 (レベルⅢ)
- 6) 小林 隆. 子宮頸癌手術, 東京: 南山堂, 1961 (レベルⅣ)
 - 7) Sakamoto S, Takizawa K. An improved radical hysterectomy with fewer urological complications and with no loss of therapeutic results for invasive cervical cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1988 ; 2 : 953-62 (レベルⅣ)
 - 8) Fujii S, Takakura K, Matsumura N, Higuchi T, Yura S, Mandai M, et al. Anatomic identification and functional outcomes of the nerve sparing Okabayashi radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2007 ; 107 : 4-13 (レベルⅢ)
 - 9) Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage I b- II A cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001 ; 80 : 3-12 (レベルⅡ)
 - 10) Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Identification of a low-risk subset of patients with stage I B invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. *Gynecol Oncol* 1995 ; 57 : 3-6 (レベルⅢ)
 - 11) Panici PB, Angioli R, Palaia I, Muzii L, Zullo MA, Mancini N, et al. Tailoring the parametrectomy in stages I A2- I B1 cervical carcinoma: is it feasible and safe? *Gynecol Oncol* 2005 ; 96 : 792-8 (レベルⅢ)
 - 12) Possover M, Krause N, Kuhne-Heid R, Schneider A. Laparoscopic assistance for extended radicality of rdical vaginal hysterectomy: description of a technique. *Gynecol Oncol* 1998 ; 70 : 94-9 (レベルⅢ)
 - 13) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2010). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (ガイドライン)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf
 - 14) Cervical Cancer (PDQ®): Treatment, Health Professional Version. National Cancer Institution (ガイドライン)
<http://cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/cervical/healthprofessional/>
 - 15) Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical hysterectomy versus radiotherapy for stage I b- II a cervical cancer. *Lancet* 1997 ; 350 : 535-40 (レベルⅡ)
 - 16) Hsu WC, Chung NN, Chen YC, Ting LL, Wang PM, Hsieh PC, et al. Comparison of surgery or radiotherapy on complications and quality of life in patients with the stage I B and II A uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115 : 41-5 (レベルⅢ)
 - 17) van de Lande J, Torrenga B, Raijmakers PG, Hoekstra OS, van Baal MW, Brölmann HA, et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007 ; 106 : 604-13 (レベルⅢ)
 - 18) Altgassen C, Hertel H, Brandstadt A, Kohler C, Durst M, Schneider A; AGO study group. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2943-51 (レベルⅡ)
 - 19) Smith JR, Boyle DC, Corless DJ, Ungar L, Lawson AD, Del Priore G, et al. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 ; 104 : 1196-200 (レベルⅢ)
 - 20) Roy M, Plante M. Pregnancies after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 179 : 1491-6 (レベルⅢ)
 - 21) Ishioka S, Endo T, Hayashi T, Baba T, Umemura K, Saito T. Pregnancy-related complications after vaginal radical trachelectomy for early-stage invasive uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 2007 ; 12 : 350-5 (レベルⅢ)

- 22) Nishio H, Fujii T, Kameyama K, Susumu N, Nakamura M, Iwata T, et al. Abdominal radical trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer in a series of 61 women. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115 : 51-5 (レベルⅢ)
- 23) Plante M, Renaud MC, François H, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004 ; 94 : 614-23 (レベルⅢ)
- 24) Einstein MH, Park KJ, Sonoda Y, Carter J, Chi DS, Barakat RR, et al. Radical vaginal versus abdominal trachelectomy for stage I B1 cervical cancer: a comparison of surgical and pathologic outcomes. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 73-7 (レベルⅢ)
- 25) Cibula D, Sláma J, Svárovský J, Fischerova D, Freitag P, Zikán M, et al. Abdominal radical trachelectomy in fertility-sparing treatment of early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 1407-11 (レベルⅢ)
- 26) Beiner ME, Covens A. Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007 ; 4 : 353-61 (レベルⅢ)
- 27) Plante M. Vaginal radical trachelectomy: an update. *Gynecol Oncol* 2008 ; 111 (Suppl) : S105-10 (レベルⅢ)
- 28) Ungár L, Pálfalvi L, Hogg R, Siklós P, Boyle DC, Del Priore G, et al. Abdominal radical trachelectomy: a fertility-preserving option for women with early cervical cancer. *BJOG* 2005 ; 112 : 366-9 (レベルⅢ)
- 29) Pareja FR, Ramirez PT, Borrero FM, Angel CG. Abdominal radical trachelectomy for invasive cervical cancer: a case series and literature review. *Gynecol Oncol* 2008 ; 111 : 555-60 (レベルⅢ)
- 30) Abu-Rustum NR, Neubauer N, Sonoda Y, Park KJ, Gemignani M, Alektiar KM, et al. Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage I B1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008 ; 111 : 261-4 (レベルⅢ)
- 31) Olawaiye A, Del Carmen M, Tambouret R, Goodman A, Fuller A, Duska LR. Abdominal radical trachelectomy: success and pitfalls in a general gynecologic oncology practice. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 506-10 (レベルⅢ)
- 32) Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, Zivanovic O, Brown CL, Chi DS, et al. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008 ; 111 : 255-60 (レベルⅢ)
- 33) Aust T, Herod J, Macdonald R, Gazvani R. Infertility after fertility-preserving surgery for cervical carcinoma: the next challenge for reproductive medicine? *Hum Fertil (Camb)* 2007 ; 10 : 21-4 (レベルⅢ)

CQ 09

IB2・IIA2期(扁平上皮癌)に対して推奨される治療は？

推奨 広汎子宮全摘出術(+補助療法)あるいは同時化学放射線療法(CCRT)が推奨される(グレードB)。

【背景・目的】

切除可能なこのグループに対して、本邦では広汎子宮全摘出術を主体とした治療が選択されてきた。一方、海外からこのグループに対する同時化学放射線療法(CCRT)の有用性に関するエビデンスが発信され、標準治療の一つとして考えられつつある。IB2・IIA2期に対する適切な治療法について検討した。

【解説】

日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告の2008年度子宮頸癌患者年報¹⁾によると、IB2期449例において主治療として手術が選択されたものは387例(86%)、放射線治療が選択されたものが54例(12%)であった。IIA期331例については、IIA1・IIA2期に細分類したデータはないが、主治療が手術であったのが216例(65%)、放射線治療は108例(33%)と報告されている。以上のように、本邦においてこのグループに対しては手術療法を主体とした治療が選択されてきた。

IB・IIA期に対して手術療法と根治的放射線治療を比較するランダム化比較試験の結果がイタリアより報告されている²⁾。この試験では、手術群(±放射線治療)と根治的放射線治療群の比較において、5年無病生存率(ともに74%)、5年生存率(ともに83%)に有意差を認めなかった。この結果より、IB・IIA期の主治療は手術あるいは放射線治療のいずれかと考えられる。このランダム化比較試験では腫瘍径によるサブグループ解析が行われた。5年生存率/無病生存率は、腫瘍径4cm≥：手術87%/80%、放射線治療90%/82%(手術と放射線治療で有意差なし)；腫瘍径4cm<：手術70%/63%、放射線治療72%/57%(手術と放射線治療で有意差なし)、と腫瘍径4cmを超えるといずれの主治療でも予後が不良であることが示された²⁾。同様の結果は多くの後方視的解析でも示されており、腫瘍径4cmを超える場合(IB2・IIA2期)には主治療に加えた何らかの補助療法を検討する必要がある。米国NCCNの子宮頸癌に関するガイドラインでは、IB2・IIA期(>4cm)に対する治療法として、CCRT、広汎子宮全摘出術(±術後

照射，術後CCRT)，CCRT後+adjuvant hysterectomyが提示されている³⁾。

米国における複数のランダム化比較試験にてCCRTが放射線治療単独と比較して有意に死亡のリスクを減じることが示され⁴⁻⁶⁾，長期観察後も有効性と安全性が確認された^{7,8)}。RTOG90-01ではIB・IIA期(>5cm)も対象となり，臨床病期によるサブグループ解析が行われた^{4,7)}。その結果，CCRTによる予後改善効果はIII・IVA期と比較してI・II期においてより大きいことが示された^{4,7)}。同様の所見はメタアナリシスにでも示されている^{9,10)}。以上より，IB2・IIA2期においてCCRTは推奨される標準治療の一つと考えられる。本邦では，CCRTの標準化学療法とされるシスプラチン40mg/m²，weekly，5～6週投与が日本人女性に対しても安全に投与可能かどうか問題とされてきた。III・IVA期を対象にしたCCRTの多施設共同第II相試験(JGOG1066)が行われ，本レジメンの日本人における認容性が探索的に検討された。結果はまだ公表されていないが，本試験により日本人女性での安全性が確認されれば，本邦においてもCCRTは第一選択として適用可能と考えられる。今後IB2・IIA2期に対するCCRTの有効性に関するエビデンスの集積が期待される。CCRTにおける放射線治療方法は，照射範囲(target volume)，線量，照射方法など，放射線治療単独の場合に準じるものとする(56頁，本章総説「子宮頸癌の根治的放射線治療」の項参照)。

本邦では，腫瘍径の大きなIB・IIA期(IIA2期)に対しては，広汎子宮全摘出術が広く行われてきた。手術の利点として，特に若年者について卵巣移動術などにより卵巣温存が可能であることがあげられる。一方，IB2・IIA2期に広汎子宮全摘出術を行った場合，術後に補助療法が必要となる可能性が高い。広汎子宮全摘出術が行われたIIA2期症例について米国GOG(Gynecologic Oncology Group)の術後補助療法適応の基準(intermediate-high risk)を適用した場合，88%は術後補助療法が必要と判定されたとの後方視的研究結果がある¹¹⁾。補助療法として術後照射を行うと晩期合併症を増す可能性がある。前述したランダム化比較試験でも手術が行われた4cmを超える症例55例中46例で術後照射が行われていた²⁾。術後照射を行った症例の2～3度の晩期合併症は29%と，放射線治療単独例(16%)と比較して高率であった²⁾。術後CCRTと術後照射を比較するランダム化比較試験にて，術後CCRT群の予後が有意に良好であることが示された¹²⁾。術後照射としてCCRTを適用した場合にはさらに晩期有害事象の頻度が高まることが危惧されるが，晩期合併症に関するデータは不十分である。手術後の化学療法(adjuvant chemotherapy)に関する後方視的研究がある¹³⁾。現在，その安全性と有効性を探索的に検討するために，多施設共同第II相試験が予定されている(93頁，CQ16参照)。

CCRT後手術(単純子宮全摘出術)が放射線治療後手術と比較して予後を改善することが米国ランダム化比較試験にて示され¹⁴⁾，その後の長期観察結果でも確認された¹⁵⁾。しかし，ランダム化比較試験がこの1件のみであること，その意義に関して異論が少なくないこと，患者の負担が大きいことなどより，選択肢としての順位は低いと考えられ

る。

治療の選択にあたり、治療後のQOLの検討は重要である。HsuらはIB・IIA期について、手術と根治的放射線治療が行われた後の晩期合併症とQOLに関する検討を行っている¹⁶⁾。手術群では尿路系、放射線治療群では腸管系の晩期合併症の頻度が有意に高いことが示されたが、両者に治療後のQOLの大きな差は認められず、性機能に関しても差はないとされた。治療後のQOLについては、年齢などの患者背景、術式、放射線治療方法(特に線量)が大きく影響すると考えられ、本邦におけるデータを独自に収集しエビデンスを得る必要がある。

本邦では、病理組織型は重要な予後因子の一つと認識され、主治療および補助療法の選択など、治療方針を決定するうえで重要な因子と考えられている。一方米国では、腺癌と扁平上皮癌とで治療方針を明確に分けておらず、米国NCCNの子宮頸癌に関するガイドラインでも独立した記載はない³⁾。

【参考文献】

- 1) 婦人科腫瘍委員会報告. 2008年度子宮頸癌患者年報. 日産婦誌 2010 ; 62 : 827-52 (レベルⅣ)
- 2) Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage I b-II a cervical cancer. Lancet 1997 ; 350 : 535-40 (レベルⅡ)
- 3) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2010). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (ガイドライン)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf
- 4) Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 1999 ; 340 : 1137-43 (レベルⅡ)
- 5) Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 1999 ; 340 : 1144-53 (レベルⅡ)
- 6) Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1999 ; 17 : 1339-48 (レベルⅡ)
- 7) Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 872-80 (レベルⅡ)
- 8) Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, Clarke-Pearson DL, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 2804-10 (レベルⅡ)
- 9) Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the

- uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001 ; 358 : 781-6 (レベルⅠ)
- 10) Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5802-12 (レベルⅠ)
 - 11) Yessaian A, Magistris A, Burger RA, Monk BJ. Radical hysterectomy followed by tailored postoperative therapy in the treatment of stage I B2 cervical cancer: feasibility and indications for adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004 ; 94 : 61-6 (レベルⅢ)
 - 12) Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 1606-13 (レベルⅡ)
 - 13) Takeshima N, Utsugi K, Hasumi K, Takizawa K. Postoperative adjuvant chemotherapy for node-positive cervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 277-80 (レベルⅢ)
 - 14) Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage I B cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1154-61 (レベルⅡ)
 - 15) Stehman FB, Ali S, Keys HM, Muderspach LI, Chafe WE, Gallup DG, et al. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage IB cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007 ; 197 : 503. e1-6 (レベルⅡ)
 - 16) Hsu WC, Chung NN, Chen YC, Ting LL, Wang PM, Hsieh PC, et al. Comparison of surgery or radiotherapy on complications and quality of life in patients with the stage I B and II A uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115 : 41-5 (レベルⅢ)

CQ 10

II B期(扁平上皮癌)に対して推奨される治療は？

推奨

広汎子宮全摘出術(+補助療法)あるいは同時化学放射線療法(CCRT)が推奨される(グレードB)。

【背景・目的】

これまで本邦と欧米では、子宮頸癌に対する治療戦略が大きく異なってきた。II B期に対しても、本邦では約半数の症例に対して広汎子宮全摘出術が現在、多くの施設で行われている。一方、欧米ではII B期に対しては放射線治療が主治療として選択されることが多い。II B期に対する適切な治療法とその選択について検討した。

【解説】

子宮頸癌II B期に対する治療法は国や医療施設により異なっている。日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の2008年度子宮頸癌患者年報では、II B期903例のうち手術を施行せず放射線治療単独あるいは放射線治療と化学療法の併用で治療した症例は456例(50%)であり¹⁾、2003年度(37%)²⁾に比べて放射線治療を主治療とした割合は増加している。一方、手術あるいは放射線に加えて、化学療法を含む他の治療を行った症例は620例(69%)であり、II B期症例では多くの症例に初期治療として集学的治療が行われている。

このように、本邦では現在でも約半数のII B期症例に対して手術を含む治療法が選択されている。一方、米国NCCNやNCIの子宮頸癌に関するガイドラインでは、II B期に対しては手術という選択肢は示されておらず、II B期症例に対してはCCRTが推奨されている^{3,4)}。これまでII B期を対象にして手術療法と根治的放射線治療を比較したランダム化比較試験はない。II B期では、9割近くの症例に対して本邦でも術後に補助療法が施行されている。補助療法として術後照射やCCRTを行った場合には、晩期有害事象が増える可能性があり、米国では、はじめから根治的CCRTの適用が考慮されているものと考えられる。

一般に、手術療法(広汎子宮全摘出術)と放射線治療を比較した場合、手術療法のメリットは、病理組織学的所見に基づいた正確な術後進行期の決定が可能であり、その後の治療において症例ごとの個別化が可能であること、放射線抵抗性の癌でも治療可能で

あること、若年者では卵巣の移動術などで卵巣機能の温存が可能であること(82頁, CQ13参照)、術後照射を避けられた場合には比較的晩期有害事象が少ないことである。放射線治療のメリットは、侵襲が少なく高齢者や合併症をもつ症例においても比較的安んじに施行し得ること、広汎な腔浸潤症例で腔切除による排尿障害を避け得ることである。現時点では、手術療法あるいは放射線治療のいずれを選択するかは、年齢、PS、合併症の有無などをもとに、術後補助療法の必要性和影響も考慮しつつ決定されるべきである。術後補助療法としては、放射線治療、CCRT、化学療法が考えられる。I・IIA期の高リスク症例の術後補助療法としては放射線治療単独よりもCCRTが優れているとの報告がある⁵⁾。IIB期術後症例における、それぞれの位置づけはいまだ明確ではなく、治療成績や治療後合併症を考慮しつつ術後再発リスクに基づいて選択されるべきである(89頁, 第4章総説「I B期とII期の術後補助療法」参照)。

子宮頸癌IIB期症例に対する術式に関しては、いわゆる準広汎子宮全摘出術ではなく、十分な切除範囲が得られる広汎子宮全摘出術が奨められる。広汎子宮全摘出術の際の治療的腔壁切除には、十分なsurgical marginを有する切除が望ましいが、一方で、過度の腔壁切除は性交障害や排尿障害を起こすため^{6,7)}、症例によって配慮が必要である。IIB期症例における骨盤リンパ節転移率は35～45%とされており⁸⁾、リンパ節郭清は術後再発リスク評価のためにも重要である。IIB期症例は一般に骨盤神経温存術の適応となりにくい、術前診断でIIB期であっても術後病理組織学的診断で子宮傍結合織浸潤を認めるのは約半数であり^{8,9)}、症例によっては術中の所見を考慮しつつ骨盤神経の温存を図れる可能性もある^{10,11)}。ただし、そのために根治性が損なわれてはならないことはいうまでもない。IIB期症例に対して根治手術前に化学療法、放射線治療、あるいはCCRTを行うことにより予後が改善するかどうかはまだ明らかではない(73頁, CQ11参照)。近年、骨盤リンパ節転移がみられないIIB期症例に対してCCRT後に子宮全摘出術を行う試みがある^{12,13)}。

IIB期症例に対する非手術療法としては、多くのエビデンスから放射線治療単独よりも、CCRTが推奨される^{3,4)}。本邦におけるCCRTの認容性および晩期有害事象増強の有無については、近年、III・IVA期を対象にしたCCRTの多施設共同第II相試験(JGOG1066)が行われており、晩期有害事象増強の有無も含めて明らかになることが期待される。

【参考文献】

- 1) 婦人科腫瘍委員会報告. 2003年度子宮頸癌患者年報. 日産婦誌 2005; 57: 1711-27 (レベルIV)
- 2) 婦人科腫瘍委員会報告. 2008年度子宮頸癌患者年報. 日産婦誌 2010; 62: 827-52 (レベルIV)
- 3) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2010). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (ガイドライン)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

- 4) Cervical Cancer (PDQ[®]): Treatment, Health Professional Version. National Cancer Institute (ガイドライン)
<http://cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/cervical/healthprofessional/>
- 5) Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 1606-13 (レベルⅡ)
- 6) Hoffman MS, Cardosi RJ. Intraoperative measurements to determine the extent of radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2002 ; 87 : 281-6 (レベルⅢ)
- 7) Ralph G, Winter R, Michelitsch L, Tamussino K. Radicality of parametrial resection and dysfunction of the lower urinary tract after radical hysterectomy. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991 ; 12 : 27-30 (レベルⅢ)
- 8) Suprasert P, Srisomboon J, Kasamatsu T. Radical hysterectomy for stage II B cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2005 ; 15 : 995-1001 (レベルⅢ)
- 9) Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, Kaku T, Saito T, To N, et al. Histopathologic prognostic factors in stage II b cervical carcinoma treated with radical hysterectomy and pelvic-node dissection - an analysis with mathematical statistics. *Int J Gynecol Cancer* 1993 ; 3 : 219-25 (レベルⅢ)
- 10) Kato K, Suzuka K, Osaki T, Tanaka N. Unilateral or bilateral nerve-sparing radical hysterectomy: a surgical technique to preserve the pelvic autonomic nerves while increasing radicality. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 1172-8 (レベルⅢ)
- 11) Papp Z, Csapó Z, Hupuczi P, Mayer A. Nerve-sparing radical hysterectomy for stage IA2- II B cervical cancer: 5-year survival of 501 consecutive cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006 ; 27 : 553-60 (レベルⅢ)
- 12) Classe JM, Rauch P, Rodier JF, Morice P, Stoeckle E, Lasry S, et al: Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer. Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer). *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 523-9 (レベルⅢ)
- 13) Colombo PE, Bertrand MM, Gutowski M, Mourregot A, Fabbro M, Saint-Aubert B, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy for locally advanced cervical carcinoma (stages II B, II A and bulky stages IB) after concurrent chemoradiation therapy: surgical morbidity and oncological results. *Gynecol Oncol* 2009 ; 114 : 404-9 (レベルⅢ)

CQ 11

I B・II期(扁平上皮癌)に対して術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy ; NAC)は推奨されるか？

推奨

腫瘍の拡がりや大きさによっては術前化学療法(NAC)による治療が考慮される(グレードC1)。

【背景・目的】

I・II期のなかでも特に予後の悪いIB期bulkyからII期において術前化学療法(NAC)による予後改善効果が期待されている。また、NACにより腫瘍の縮小を図ることで縮小手術の可能性も期待されている。

現時点においてI・II期の予後の改善にNACが貢献するか否かを検討した。

【解説】

NACの理論的背景は次のようにまとめられる。①腫瘍のサイズを縮小することにより、手術の根治性や安全性が向上し、手術適応症例の拡大が期待できる、②微小な転移病巣に対する効果により遠隔転移の抑制が期待できる。

また、主治療である手術、放射線治療の前に抗がん剤を投与することは次のような点で有利であると考えられる。①手術や放射線治療による腫瘍への血流障害がまだない、②放射線治療による骨髄障害を受けておらず、造血機能が良好な状態にある。

一方、NACに伴う不利益として次のような点が考えられる。①NACが奏効しなかった場合には主治療開始前に腫瘍の進展を許す可能性がある、②手術療法の施行が困難となった場合には放射線治療が選択される場合が多いが、放射線治療の前に行われた化学療法が局所制御や生存に関して不利に働く可能性がある(118頁, CQ22参照)、③化学療法による貧血のため自己血貯血ができなくなったり、術中・術後に輸血が必要となる可能性が高くなる。

近年報告されたNAC + 手術療法に関するランダム化比較試験(RCT)を表3-2に示した。NAC + 手術療法と手術療法(放射線治療を追加した研究も含む)との比較をした研究として、まず、Sardiらによる4群(NAC + 手術 + 放射線治療, 手術 + 放射線治療, 放射線治療単独, NAC + 放射線治療)の比較試験があげられる¹⁾。その報告のなかでNAC + 手術 + 放射線治療群(7年生存率: 65%)において、手術 + 放射線治療群(7年生存率: 41%)および放射線治療単独群(7年生存率: 48%)に比べて有意な生存率の改善

表3-2 NACに関する主なランダム化比較試験

報告者	発表年	症例数	進行期分類	比較内容	化学療法レジメン	スケジュール	外部照射線量 (Gy)	腔内照射線量 (Gy)
Napolitano, et al ³⁾	2002	192	I B ~ III B	NAC + S vs. S or RT	シスプラチン 50mg/m ² ピンクリスチン 1mg/m ² プレオマイシン 25mg/m ²	21日毎 3コース	50	30
Benedetti, et al ⁸⁾	2002	441	I B2 ~ III	NAC + S or RT vs. RT	シスプラチン 80mg/m ² プレオマイシン 15mg/m ² or シスプラチン 50mg/m ² ピンクリスチン 1mg/m ² プレオマイシン 30mg/m ² or シスプラチン 43mg/m ² イホスファミド 3.5mg/m ² or シスプラチン 40mg/m ²	21日毎 2コース 7日毎 6コース 7日毎 7コース 7日毎 6コース	45 ~ 50	20 ~ 30
Chang, et al ¹⁰⁾	2000	124	I B (bulky) ~ II A	NAC + S vs. RT	シスプラチン 50mg/m ² ピンクリスチン 1mg/m ² プレオマイシン 25mg/m ²	10日毎 3コース	50	25.8
Sardi, et al ⁹⁾	1998	295	II B	NAC + S vs. RT vs. NAC+RT vs. S + RT	シスプラチン 50mg/m ² ピンクリスチン 1mg/m ² プレオマイシン 25mg/m ²	10日毎 3コース	50	25 ~ 35
Sardi, et al ¹⁾	1997	205	I B	NAC + S + RT vs. S + RT	シスプラチン 50mg/m ² ピンクリスチン 1mg/m ² プレオマイシン 25mg/m ²	10日毎 3コース	50 ~ 60	25 ~ 35
Sardi, et al ¹⁶⁾	1996	107	III B	NAC + S vs. NAC+RT vs. RT	シスプラチン 50mg/m ² ピンクリスチン 1mg/m ² プレオマイシン 25mg/m ²	10日毎 3コース	50 ~ 60	35 ~ 40
Kigawa, et al ¹¹⁾	1996	50	II B ~ III B	NAC (動注) ± S or ± RT vs. RT	シスプラチン 50mg/m ² プレオマイシン 30mg/m ²	21日毎 2 ~ 3コース	50	24 ~ 38
Chen, et al ⁵⁾	2008	142	I B2 ~ II B (4cmを超える)	NAC + S (+ RT) vs. S (+ RT)	シスプラチン 100mg/m ² (day1) マイトマイシンC 4mg/m ² (day1 ~ 5) 筋注 5-FU 24mg/kg/day (day1 ~ 5)	14日毎 2コース	—	—
Eddy, et al ⁴⁾	2007	288	I B2	NAC + S (+ RT) vs. S (+ RT)	シスプラチン 50mg/m ² ピンクリスチン 1mg/m ²	10日毎 3コース	45	—
Cai, et al ⁶⁾	2006	106	I B	NAC + S (+ RT) vs. S (+ RT)	シスプラチン 75mg/m ² (day1) 5-FU 24mg/kg/day (day1 ~ 5)	21日毎 2コース	45 (+ 45 傍大動脈領域)	—

S : surgery, RT : radiotherapy, NAC : neoadjuvant chemotherapy

が認められた。しかし、この試験では特に手術+放射線治療群における生存率が非常に低く、適切な手術が行われたかどうか疑問が残る。SerurらによるIB期に関する後方視的検討では、NAC+手術の群において手術療法単独群に比較し5年生存率の改善を認めたが有意なものではなかった(80%対69%)²⁾。また、NapolitanoらのIB~III期を対象にしたRCT {NAC+手術(+放射線治療)対手術(+放射線治療)}では、サブグループ解析においてIB・IIA期症例の5年無病生存率についてのみNACによる有意な改善が認められた(77%対64%)。しかし、IB・IIA期症例の5年生存率(79%対73%)の改善、IIB期以上の症例の5年生存率(69%対64%)および5年無病生存率(56%対57%)の改善は認めなかった³⁾。さらに、最近報告されたEddyらによるIB2期を対象としたRCT (GOG144試験) {NAC+手術(+放射線治療)対手術(+放射線治療)}の検討においてもNACによる予後改善効果は認められず⁴⁾、ChenらのIB2~IIB期(腫瘍径4cmを超える)を対象にしたRCT {NAC+手術(+放射線治療)対手術(+放射線治療)}でも多変量解析の結果、NACによる予後改善効果は認められなかった⁵⁾。一方、CaiらのIB期を対象にしたRCT {NAC+手術(+放射線治療)対手術(+放射線治療)}では、サブグループ解析においてIB2期の5年生存率と生存期間の中央値で、NACによる有意な改善がともに認められた(5年生存率:85%対76%、生存期間:83カ月対55カ月)⁶⁾。

NAC+手術療法と放射線治療との比較では、I・II期(一部III期)を対象としたNAC+手術と放射線治療単独を比較した5つのRCTからのメタアナリシスが報告されている⁷⁾。それによると、872例と症例数が少ないものの5年生存率および5年無病生存率についてハザード比0.65、0.68とNAC+手術の群で有意な予後改善効果が示された。しかし、この研究は比較の対照を放射線治療単独に設定しており、同時化学放射線療法(CCRT)との比較は行われていない。その他に、NAC+手術と放射線治療を比較したRCTとしてBenedettiおよびSardiらの報告がある^{8,9)}。これら2つの報告でI・II期症例のNAC+手術による予後の改善が示された。特にBenedettiらは、IB2~IIB期のbulkyな子宮頸癌に限定したサブグループ解析で5年生存率および5年無病生存率(65%対46%および60%対47%)の改善を報告している。この研究は、他の研究と比較し症例数が多くまた比較的よくデザインされた多施設共同研究であることより、サブグループ解析のデータではあるが注目に値する。しかし、ほぼ同様の症例を対象としたChangらの研究ではNACの有用性は否定されており、結論は一致していない¹⁰⁾。

一方、本邦からの報告としてIB2~IIA2期を対象としたシスプラチンとプレオマイシンの動注によるNAC後の手術と放射線治療単独を比較した臨床試験がある¹¹⁾。その結果、NACが奏効した18例の3年生存率が86%、NAC後に放射線治療を行った7例では43%、放射線治療単独では50%であり、NACが奏効し手術が施行できた症例に限り予後の改善を認めた。全体としては放射線治療単独と比較しNACによる予後の改善は認めなかったと結論づけている。

数少ないCCRTとの比較では、RCTではないもののGonzalezらによるシスプラチンおよびゲムシタピンによるNAC＋手術とシスプラチン併用の放射線治療の比較がある。それぞれ28カ月および24カ月の経過観察期間で同等の生存率だったと報告している¹²⁾。また後方視的研究ではあるが、IB2期を対象とした先行治療としての手術、NAC、CCRTの3つの治療法の比較研究(KGOG1005試験)では、手術先行群が最も良好であったと報告されている¹³⁾。

このようにNAC＋手術療法と放射線治療単独との比較では前者の有用性が示されているが、手術療法単独あるいはCCRTとの比較ではその有用性は示されていない。

ところで、NAC＋手術療法の適応としてHaungらはNACを受けたIB・IIA期症例における予後因子の検討から35歳以上の症例で、腫瘍径5cm以上のbulky tumorが適切と報告している¹⁴⁾。また、BenedettiらはIB2～IIIB期の子宮頸癌もNACの適応であると報告している⁸⁾。

一方、本邦の多施設臨床試験グループである日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)より、IB2・IIA2期およびII B期を対象に行われたBOMP療法(プレオマイシン＋ビンクリスチン＋マイトマイシンC＋シスプラチン)4コースによるNAC＋広汎子宮全摘出術±放射線治療 対 標準治療(広汎子宮全摘出術＋放射線治療)のRCTの中間解析が報告された(JCOG0102試験)¹⁵⁾。それにより、「NACを行っても、生存期間が標準治療に有意に勝る可能性は極めて少なく、手術合併症の明らかな減少も示されていない」という結果が示され、試験の無効中止が決定された。本試験で行われたBOMP療法の奏効率が期待より低かったこと、4コースというかなり過重なNACが義務づけられていたことなど、いくつかの問題点も指摘されている。この1つのRCTの結果がNAC＋手術療法全般の有用性を完全に否定するものではない。しかし、シスプラチンを用いた化学療法によるNACを行い、本邦で標準的に行われている手術療法と比較した初めてのRCTとして重視すべき結果といえる。さらに婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)では、腫瘍縮小効果をプライマリーエンドポイントとした「子宮頸癌(扁平上皮癌)IB2・II期を対象とした術前化学療法イリノテカン＋ネダプラチン第II相試験(JGOG1065試験)」の症例集積がすでに終了し、その研究成果が待たれる。

以上より、侵襲を伴うNAC＋手術療法が手術療法単独あるいはCCRTを上回るエビデンスはいまだ示されていない。しかし一般診療においては、腫瘍の拡がりや大きさによってはNACによる治療が考慮されてもよいと考えられる。

【参考文献】

- 1) Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, Ferreira M, Soderini A, Bermudez A, et al. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage I b squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol* 1997 ; 67 : 61-9 (レベルII)
- 2) Serur E, Mathews RP, Gates J, Levine P, Maiman M, Remy JC. Neoadjuvant

- chemotherapy in stage I B2 squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1997 ; 65 : 348-56 (レベルⅢ)
- 3) Napolitano U, Imperano F, Mossa B, Framarino ML, Marziani R, Marzetti L. The role of neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical cancer (I b-Ⅲb): a long-term randomized trial. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003 ; 24 : 51-9 (レベルⅡ)
 - 4) Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT, Spiertos NM, Mannel RS, Hannigan E. Treatment of ("bulky") stage I B cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic / para-aortic lymphadenectomy: a phase Ⅲ trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2007 ; 106 : 362-9 (レベルⅡ)
 - 5) Chen H, Liang C, Zhang L, Huang S, Wu X. Clinical efficacy of modified preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage I B2 to ⅡB) cervical cancer: randomized study. *Gynecol Oncol* 2008 ; 110 : 308-15 (レベルⅡ)
 - 6) Cai HB, Chen HZ, Yin HH. Randomized study of preoperative chemotherapy versus primary surgery for stage IB cervical cancer. *J Gynaecol Obstet Res* 2006 ; 32 : 315-23 (レベルⅡ)
 - 7) Tierney J. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003 ; 39 : 2470-86 (レベルⅠ)
 - 8) Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, Amoroso M, Smaniotto D, Giannarelli D, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 179-88 (レベルⅡ)
 - 9) Sardi JE, Sananes CE, Giaroli AA, Bermúdez A, Ferreira MH, Soderini AH, et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage ⅡB: a randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 1998 ; 8 : 441-50 (レベルⅡ)
 - 10) Chang TC, Lai C, Hong JH, Hsueh S, Huang KG, Chou HH, et al. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage I B and Ⅱ A cervical cancer. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 1740-7 (レベルⅡ)
 - 11) Kigawa J, Minagawa Y, Ishihara H, Itamochi H, Kanamori Y, Terakawa N. The role of neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy with cisplatin and bleomycin for locally advanced cervical cancer. *Am J Clin Oncol* 1996 ; 19 : 255-9 (レベルⅡ)
 - 12) Duenas-Gonzales A, Lopez-Graniel C, Gonzalez-Enciso A, Mohar A, Rivera L, Mota A, et al. Concomitant chemoradiation versus neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: results from two consecutive phase Ⅱ studies. *Ann Oncol* 2002 ; 13 : 1212-9 (レベルⅢ)
 - 13) Ryu HS, Kang SB, Kim KT, Chang KH, Kim JW, Kim JH. Efficacy of different types of treatment in FIGO stage I B2 cervical cancer in Korea: results of a multicenter retrospective Korean study (KGOG-1005). *Int J Gynecol Oncol* 2007 ; 17 : 132-6 (レベルⅢ)
 - 14) Huang HJ, Chang TC, Hong JH, Tseng CJ, Chou HH, Huang KG, et al. Prognostic value of age and histologic type in neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery for bulky (>/= 4 cm) stage I B and Ⅱ A cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2003 ; 13 : 204-11 (レベルⅢ)
 - 15) Katsumata N, Yoshikawa H, Hirakawa T, Saito T, Kuzuya K, Fujii T, et al. Phase Ⅲ randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by radical hysterectomy (RH) versus RH for bulky stage I /Ⅱ cervical cancer (JCOG 0102). *Proc ASCO (Pt 1)* 2006 ; 24 : 18S(5013) (レベルⅡ)

- 16) Sardi J, Giaroli A, Sananes C, Rueda NG, Vighi S, Ferreira M, et al. Randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage III B squamous carcinoma cervix uteri: an unexpected therapeutic management. Int J Gynecol Cancer 1996 ; 6 : 85-93 (レベルII)

CQ 12

広汎子宮全摘出術の場合の骨盤神経温存術は推奨されるか？

推奨

根治性を損なわない範囲内での骨盤神経温存術は推奨される
(グレードC1)。

【背景・目的】

広汎子宮全摘出術における骨盤神経温存の有用性について検討した。

【解説】

膀胱機能障害は広汎子宮全摘出術の代表的な術後合併症の一つである。その多くは一過性のものであるが、ときには永続的な排尿障害をきたし患者のQOLを著しく損なうことがある。骨盤神経温存術が提唱¹⁾されて以来、多くの議論と改良を重ねて現在に至っており、その有用性を示した報告^{2~7)}は多い。骨盤神経温存術の標準化のための解剖学的知見や詳細な技術の呈示に関する報告も増えている^{6,8,9)}。

IB・IIA期を対象とすることが一般的であるが、IIB期を含む報告もある^{3,5,7)}。予後の不良な腺癌に関しては適応から除外されることもあるが、そのエビデンスは明らかではない。適応は明確ではないが、根治性を損なわない範囲内で本術式を選択すべきである。

骨盤神経温存に関するいくつかの後方視的研究によると、骨盤神経を温存した症例の予後は日本産科婦人科学会により集計された治療成績と比較して劣ることはない、ということで結果は一致している³⁾。また、従来の広汎子宮全摘出術と骨盤神経温存術を比較し、骨盤神経温存は無病生存期間に影響を与えないという報告もある¹⁰⁾。しかし、根治性や予後に関しては十分明らかではなく、よくコントロールされた前方視的臨床試験が必要と考えられている^{7,11)}。

骨盤神経温存例の排尿機能は、自尿開始時期や残尿量測定のほか^{4~7)}、膀胱内圧曲線や尿流量曲線などの尿流動態検査¹²⁾、術中の電気生理学的検査^{13,14)}など、いずれにおいても非温存例に比較して有意に良好な結果が示されている。また、QOL調査においても骨盤神経温存例では術後のQOL、排尿・排便機能、性機能が良好である結果が示されている^{15,16)}。

【参考文献】

- 1) 小林 隆. 術式に関連する主な諸問題. 現代産科婦人科学大系 8E子宮頸癌(小林 隆, 他監), 東京: 中山書店, 1970: 325-46 (レベルIV)
- 2) 野田起一郎. 広汎性子宮全摘出術における骨盤神経叢温存について. 日産婦誌 1985; 37: 313-7 (レベルIII)
- 3) Sakuragi N, Todo Y, Kudo M, Yamamoto R, Sato T. A systematic nerve-sparing radical hysterectomy technique in invasive cervical cancer for preserving postsurgical bladder function. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 389-97 (レベルIII)
- 4) Charoenkwan K, Srisomboon J, Suprasert P, Tantipalakorn C, Kietpeerakool C. Nerve-sparing class III radical hysterectomy: a modified technique to spare the pelvic autonomic nerves without compromising radicality. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1705-12 (レベルIII)
- 5) Raspagliesi F, Ditto A, Fontanelli R, Zanaboni F, Solima E, Spatti G, et al. Type II versus type III nerve-sparing radical hysterectomy: comparison of lower urinary tract dysfunction. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 256-62 (レベルIII)
- 6) Fujii S, Takakura K, Matsumura N, Higuchi T, Yura S, Mandai M, et al. Anatomic identification and functional outcomes of the nerve sparing Okabayashi radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 4-13 (レベルIII)
- 7) Kato K, Suzuka K, Osaki T, Tanaka N. Unilateral or bilateral nerve-sparing radical hysterectomy: a surgical technique to preserve the pelvic autonomic nerves while increasing radicality. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 1172-8 (レベルIII)
- 8) Niikura H, Katahira A, Utsunomiya H, Takano T, Ito K, Nagase S, et al. Surgical anatomy of intrapelvic fasciae and vesico-uterine ligament in nerve-sparing radical hysterectomy with fresh cadaver dissections. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212: 403-13 (レベルIII)
- 9) Fujii S. Original film of the Okabayashi's radical hysterectomy by Okabayashi himself in 1932, and two films of the precise anatomy necessary for nerve-sparing Okabayashi's radical hysterectomy clarified by Shingo Fujii. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 383-5 (レベルIV)
- 10) van den Tillaart SA, Kenter GG, Peters AA, Dekker FW, Gaarenstroom KN, Fleuren GJ, et al. Nerve-sparing radical hysterectomy: local recurrence rate, feasibility, and safety in cervical cancer patients stage I a to II a. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 39-45 (レベルIII)
- 11) Raspagliesi F, Ditto A, Hanozel F, Martinelli F, Solima E, Zanaboni F, et al. Nerve-sparing radical hysterectomy in cervical cancer: evolution of concepts. *Gynecol Oncol* 2007; 107: S119-21 (レベルIV)
- 12) Todo Y, Kuwabara M, Watari H, Ebina Y, Takeda M, Kudo M, et al. Urodynamic study on postsurgical bladder function in cervical cancer treated with systematic nerve-sparing radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 369-75 (レベルIII)
- 13) Kuwabara Y, Suzuki M, Hashimoto M, Furugen Y, Yoshida K, Mitsuhashi N. New method to prevent bladder dysfunction after radical hysterectomy for uterine cervical cancer. *J Obstet Gynecol Res* 2000; 26: 1-8 (レベルIII)
- 14) Katahira A, Niikura H, Kaiho Y, Nakagawa H, Kurokawa K, Arai Y, et al. Intraoperative electrical stimulation of the pelvic splanchnic nerves during nerve-sparing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 462-6 (レベルIII)
- 15) Ditto A, Martinelli F, Borreani C, Kusamura S, Hanozet F, Brunelli C, et al. Quality of life and sexual, bladder, and intestinal dysfunctions after class III nerve-sparing and class II radical hysterectomies: a questionnaire-based study. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 953-7 (レベルIII)

- 16) Cibula D, Velechovska P, Sláma J, Fischerova D, Pinkavova I, Pavlista D, et al. Late morbidity following nerve-sparing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2010 ; 116 : 506-11 (レベルⅢ)

CQ 13

広汎子宮全摘出術の場合に卵巣温存は可能か？

推奨

- ① 組織型や進行期などにより症例を選択すれば、根治性を損なうことなく卵巣を温存することが可能である（グレードB）。
- ② 卵巣を温存する場合、骨盤照射野外に移動固定が考慮される（グレードC1）。

【背景・目的】

広汎子宮全摘出術における卵巣温存の意義と根治性との関連性について検討した。

【解説】

広汎子宮全摘出術に伴う卵巣摘出や術後の放射線治療による卵巣機能の廃絶は患者にとって深刻な問題である。卵巣摘出がもたらす影響としては、卵巣欠落症状の出現、骨塩量の低下、心血管系への悪影響など、身体面での影響が大きく、また精神面での影響も無視できず、術後のQOLを維持するためには卵巣の温存が望ましい。

卵巣温存例と摘出例の生存率に有意差は認められておらず、根治性を損なうことはないとされている¹⁾。組織型別に転移率をみた場合、扁平上皮癌0～0.5%，腺癌2～14%と後者に有意に高率である²⁻⁶⁾。また臨床進行期別にみると扁平上皮癌ではIB期0.7%～0.5%⁴⁾、II B期0.6%⁸⁾～2.2%⁶⁾、一方腺癌ではIB期1.7%⁴⁾～3.8%⁶⁾、II B期9.9%⁶⁾～16.2%⁸⁾と報告されている。すなわち腺癌はIB期においても卵巣転移が高率であるが、扁平上皮癌においてもII B期では高率に卵巣転移が確認されている。また、IA2期からII A期の早期子宮頸癌を対象とした多数例の解析結果では、腫瘍径4cmを超えると有意に卵巣転移が増加し、腫瘍径は組織型とともに有意な卵巣転移規定因子であることが確認されている⁸⁾。サイズの大きな腫瘍に関しては卵巣の温存は慎重に行うべきである。卵巣転移の危険因子として、組織型以外に、年齢、子宮傍結合織浸潤、子宮体部への進展、脈管侵襲などもあげられており^{5,7)}、卵巣温存に際してはこれらの点も考慮すべきである。

温存にあたっては、卵巣に腫瘍病変や転移病変が存在しないことが必要である。術中に組織学的な確認をしておくことが望ましいが、術中迅速診断の臨床的意義については意見の一致をみていない⁹⁾。

卵巣を温存する場合、術後の放射線治療による被曝を避けるため、照射野外に移動固定を行う必要がある。移動先としては傍結腸溝(上行結腸や下行結腸の外側)^{10,11)}や腹部の皮下組織¹⁰⁾がある。腹部皮下組織への移動固定は排卵時に腫脹や疼痛を生じることがある。移動後の卵巣機能についてはおおむね良好とされている¹²⁾が、後療法の影響も大きい。放射線照射による卵巣機能維持率(平均観察期間)は、41%(43カ月)¹³⁾、50%(24カ月)¹⁴⁾、71%(35カ月)¹⁵⁾と報告されている。照射野外に卵巣を固定したとしても、散乱線の影響を考慮して、照射野からある程度の距離をおいて固定すべきである。移動した卵巣への照射量が3Gy以下ならば90%の症例で卵巣機能の維持が可能¹⁴⁾とされており、そのためには腸骨稜より頭側に卵巣を固定することが望ましい。実際には照射野から4cm以上離れた部位に固定する必要があると考えられている¹⁶⁾。また、後療法により卵巣機能が低下した場合、ホルモン補助療法は子宮頸癌再発のリスクを上昇させないこと¹⁷⁾が報告されている。

なお、温存卵巣への再発転移の報告¹⁸⁻²⁰⁾もあるので、術後は、骨盤内のみならず移動温存した卵巣も含めた再発管理が要求される。

【参考文献】

- 1) Windbichler GH, Müller-Holzner E, Nicolussi-Leck G, Meisel U, Dapunt O, Marth C. Ovarian preservation in the surgical treatment of cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180 : 963-9 (レベルⅢ)
- 2) Tabata M, Ichinoe K, Sakuragi N, Shiina Y, Yanaguchi T, Mabuchi Y. Incidence of ovarian metastasis in patients with cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1987 ; 28 : 255-61 (レベルⅢ)
- 3) Toki N, Tsukamoto N, Kaku T, Toh N, Saito T, Kamura T, et al. Microscopic ovarian metastasis of the uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991 ; 41 : 46-51 (レベルⅢ)
- 4) Sutton GP, Bundy BN, Delgado G, Sevin BU, Creasman WT, Major FJ, et al. Ovarian metastases in stage I B carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 166 : 50-3 (レベルⅢ)
- 5) Nakanishi T, Wakai K, Ishikawa H, Nawa A, Suzuki Y, Nakamura S, et al. A comparison of ovarian metastasis between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2001 ; 82 : 504-9 (レベルⅢ)
- 6) Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, Yamaguchi S, Kuzuya K, Nakanishi T, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006 ; 101 : 234-7 (レベルⅢ)
- 7) Yamamoto R, Okamoto K, Todo Y, Kaneuchi M, Negishi H, Sakuragi N, et al. A study of risk factors for ovarian metastases in stage I b-III b cervical carcinoma and analysis of ovarian function after a transposition. *Gynecol Oncol* 2001 ; 82 : 312-6 (レベルⅢ)
- 8) Landoni F, Zanagnolo V, Lovato-Diaz L, Maneo A, Rossi R, Gadducci A, et al. Ovarian metastasis in early-stage cervical cancer (I A2- II A): a multicenter retrospective study of 1965 patients (a Cooperative Task Force study). *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 623-8 (レベルⅢ)
- 9) DiSaia PJ. Surgical aspects of cervical carcinoma. *Cancer* 1981 ; 48 : 548-59 (レベルⅢ)
- 10) Belinson JL, Doherty M, McDay JB. A new technique for ovarian transposition. *Surg Gynecol Obstet* 1984 ; 159 : 157-60 (レベルⅢ)

- 11) Fujiwara K, Mohri H, Yoshida T, Yamauchi H, Kohno I. Subcutaneous transposition of the ovary following hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 1997 ; 58 : 223-8 (レベルⅢ)
- 12) 田中真由美, 土岐尚之, 川越俊典, 杉原耕一郎, 濱崎勲重, 柏村正道. 子宮頸癌の広汎性子宮全摘術における卵巣移動術についての検討. *日産婦誌* 1999 ; 51 : 447-52 (レベルⅢ)
- 13) Buekers TE, Anderson B, Sorosky JI, Buller RE. Ovarian function after surgical treatment for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001 ; 80 : 85-8 (レベルⅢ)
- 14) Feeney DD, Moore DH, Look KY, Stehman FB, Sutton GP. The fate of the ovaries after radical hysterectomy and ovarian transposition. *Gynecol Oncol* 1995 ; 56 : 3-7 (レベルⅢ)
- 15) Chambers SK, Chambers JT, Kier R, Peschel RE. Sequelae of lateral ovarian transposition in irradiated cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ; 20 : 1305-8 (レベルⅢ)
- 16) van Beurden M, Schuster-Uitterhoeve AL, Lammes FB. Feasibility of transposition of the ovaries in the surgical and radiotherapeutical treatment of cervical cancer. *Eur J Surg Oncol* 1990 ; 16 : 141-6 (レベルⅢ)
- 17) Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 1987 ; 26 : 169-77 (レベルⅢ)
- 18) Shigematsu T, Ohishi Y, Fujita T, Higashihara J, Irie T, Hayashi T. Metastatic carcinoma in a transposed ovary after radical hysterectomy for a stage IB cervical adenosquamous cell carcinoma. Case report. *Eur J Gynecol Oncol* 2000 ; 21 : 383-6 (レベルⅣ)
- 19) Nguyen L, Brewer CA, DiSaia PJ. Ovarian metastasis of stage IB1 squamous cell cancer of the cervix after radical parametrectomy and oophoropexy. *Gynecol Oncol* 1998 ; 68 : 198-200 (レベルⅢ)
- 20) Parham G, Heppard MC, DiSaia PJ. Metastasis from a stage IB cervical adenocarcinoma in a transposed ovary: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1994 ; 55 : 469-72 (レベルⅢ)

CQ 14

広汎子宮全摘出術の場合に傍大動脈リンパ節郭清の追加は推奨されるか？

推奨

転移の検索や照射範囲の決定など診断的に有用な場合に、傍大動脈リンパ節郭清が考慮される (グレードC1)。

【背景・目的】

I・II期に対する広汎子宮全摘出術の際に、傍大動脈リンパ節郭清を追加する適応について検討した。

【解説】

傍大動脈リンパ節転移は子宮頸癌の遠隔転移の一つであり、重要な予後因子と考えられている^{1~4)}。その診断的な有用性から、海外では根治的放射線治療の際、特にIIB期以降の進行症例においても、進行期診断を目的とした傍大動脈リンパ節生検が一般的に行われている^{4~7)}。

しかし、傍大動脈リンパ節郭清を追加することで治療成績が改善するという、治療的な有効性を証明したランダム化比較試験はなく、広汎子宮全摘出術に加えた傍大動脈リンパ節郭清、特に再発予防や治療成績改善を目的とした郭清は行われていない。これらを考慮すると、IB・II期に対する傍大動脈リンパ節生検の適応は、手術前の画像所見や術中の触診で有意に腫大したリンパ節を確認した場合など、診断的意義が大きいことに加えて、QOLの改善などの治療効果が期待される例などに限定され、無意味な拡大手術により侵襲を増やしてQOLを害するのは望ましくないと考えられる。

文献によると、IB期での傍大動脈リンパ節転移率は2%、IIB期は7%で、骨盤リンパ節に多発転移する症例や、総腸骨リンパ節転移を有する症例で頻度が高い⁸⁾。また、傍大動脈リンパ節への単独転移は極めて稀で、通常骨盤リンパ節転移を伴い、下腸間膜動脈より下部のリンパ節に転移を認めなかった場合、上部リンパ節には転移は存在しないと報告されている^{2,8,9)}。

【参考文献】

- 1) Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1995 ; 5 : 250-6 (レベルⅢ)
- 2) Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cuttillo G, D'Andrea G, et al. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1996 ; 62 : 19-24 (レベルⅢ)
- 3) Morice P, Castaigne D, Pautier P, Rey A, Haie-Meder C, Leblanc M, et al. Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage I B and II cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999 ; 73 : 106-10 (レベルⅢ)
- 4) Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, Paley PJ, Carson LF, Twiggs LB. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: the case for lymph node debulking. *Cancer* 1998 ; 82 : 2241-8 (レベルⅢ)
- 5) Lai CH, Huang KG, Hong JH, Lee CL, Chou HH, Chang TC, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003 ; 89 : 160-7 (レベルⅡ)
- 6) Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, Lesoin A, Castelain B, Baranzelli MC, et al. Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 304-11 (レベルⅢ)
- 7) Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. A gynecologic oncology group study. *Cancer* 2008 ; 112 : 1954-63 (レベルⅢ)
- 8) Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages I B, II A, and II B cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999 ; 85 : 1547-54 (レベルⅢ)
- 9) Altintas A, Vardar MA, Evrücke C, Aridogan N. Is it essential to perform complete paraaortic lymph node dissection if no metastases have been shown in the lower part of the aorta? *Eur J Gynaecol Oncol* 1995 ; 16 : 120-2 (レベルⅢ)

CQ 15

I B・II期の腺癌に対して推奨される治療は？

推奨

I B・II期には原則として手術が推奨される（グレードC1）。

【背景・目的】

浸潤腺癌は扁平上皮癌に比べて予後不良で放射線感受性も低いと考えられている。I B・II期の浸潤腺癌に対する適切な治療法について検討した。

【解説】

子宮頸部腺癌に関して手術と根治的放射線治療を比較するデザインのランダム化比較試験はないが、I B・II A期を対象としたランダム化比較試験のサブグループ解析において、腺癌では手術群の予後（生存，無病生存）が有意に良好であったことが示された¹⁾。I・II期に対しては、手術療法のほうが根治的放射線治療よりも予後が良好である²⁾とする後方視的研究の結果が報告されている³⁾。以上より、I・II期に対しては原則として手術療法を推奨する。ただし腫瘍径3cm未満の小さな腺癌に対しては放射線治療を主治療としても予後良好であるとの報告^{4,5)}もあり、高齢や内科合併症などのために手術施行が困難な症例に対しては、根治的放射線治療の適用も考慮される。

米国NCCNやNCIの子宮頸癌に関するガイドライン、米国産婦人科学会（American College of Obstetricians and Gynecologists；ACOG）のPractice Bulletinにおいては、根治的放射線治療の適応に関し、組織型を考慮した記載はみられない⁶⁻⁸⁾が腺癌でも扁平上皮癌の場合と同様に、I・II期で腫瘍径の大きい例、III期以上の局所進行例に対してはCCRTの適用が考慮される。しかし、腺癌に対するCCRTのデータは十分蓄積されておらず、現時点でその有効性や最適な薬剤などに言及するまでには至っていない。

【参考文献】

- 1) Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Peregó P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage I b-II a cervical cancer. *Lancet* 1997；350：535-40（レベルII）
- 2) Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, Chmiel JS, Russell AH, Jones WB, et al. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer* 1995；76（10 Suppl）：1948-55

(レベルⅡ)

- 3) Kleine W, Rau K, Schwoeorer D, Pflaiderer A. Prognosis of the adenocarcinoma of the cervix uteri: a comparative study. Gynecol Oncol 1989 ; 35 : 145-9 (レベルⅢ)
- 4) Eifel PJ, Morris M, Oswald MJ, Wharton JT, Delclos L. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognosis and patterns of failure in 367 cases. Cancer 1990 ; 65 : 2507-14 (レベルⅢ)
- 5) Nakano T, Arai T, Moriota S, Oka K. Radiation therapy alone for adenocarcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 ; 32 : 1331-6 (レベルⅢ)
- 6) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2010). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (ガイドライン)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf
- 7) Cervical Cancer (PDQ[®]): Treatment, Health Professional Version. National Cancer Institute. (ガイドライン)
<http://cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/cervical/healthprofessional/>
- 8) Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. ACOG Practice Bulletin No 35, May 2002 (ガイドライン)