

# 第4章 ■ IB期とII期の術後補助療法

## 総説

補助療法 (adjuvant therapy) とは、予定術式完遂例において手術摘出標本の病理組織学的所見から術後再発リスク因子をもつ症例<sup>1~12)</sup>に対して再発予防目的に行われる術後治療である。術後補助療法の適応因子として、骨盤リンパ節転移、子宮傍結合織浸潤、頸部間質浸潤の深さ、頸部腫瘤の大きさ、脈管侵襲、手術断端陽性 (15頁, 表1付記参照) などがあげられ、これらの因子の組み合わせから、低リスク群、中リスク群、高リスク群に分類される。現在のところ、リンパ節転移陰性かつ子宮傍結合織浸潤陰性で、深い頸部間質浸潤、脈管侵襲陽性、腫瘍径の大きい例が中リスク群とされ<sup>13)</sup>、リンパ節転移陽性あるいは子宮傍結合織浸潤陽性などが高リスク群とされる傾向にある<sup>14, 15)</sup>。このような術後再発リスク因子を有するものについては術後補助療法 [放射線治療, 同時化学放射線療法 (CCRT) など] が追加されている。リスク因子の数による術後補助療法個別化の必要性も指摘されており<sup>16)</sup>、術後補助療法の決定に際しては、個々の症例に対する十分な検討が必要である。

骨盤リンパ節転移陽性例に関してはその転移個数・部位により予後に差があり、術後補助療法の個別化が必要であるとの報告<sup>5)</sup>、腫瘍径に関しても2cmあるいは4cmなど、様々な基準での治療の個別化が必要であるとの報告<sup>15~19)</sup>、腫瘍径は独立した予後因子ではなくリンパ節転移の有無のみが独立した予後因子であるとの報告<sup>20~22)</sup>、頸部間質浸潤についても、様々な基準で浸潤の深さを考慮することで予後に違いが生ずるとの報告<sup>23~25)</sup>がある。脈管侵襲の有無は議論の多い因子であり、予後に違いがあるとの報告<sup>23, 26)</sup>、リンパ節転移の予測因子ではあるが予後因子ではないとの報告<sup>24, 26)</sup>がある。非扁平上皮癌に関しては、それだけで再発リスク因子とする報告もあり<sup>16, 19)</sup>、腺癌 (腺癌 + 腺扁平上皮癌)、小細胞癌に関してはCQ16付記2として記述する。

米国NCCN (National Comprehensive Cancer Network) の子宮頸癌に関するガイドライン (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : cervical) では、「Surgical Findings」として上記の高リスクと中リスクの記載がみられるが<sup>27)</sup>、NCI (National Cancer Institute) のガイドライン (Physician Data Query ; PDQ<sup>®</sup> : cervical cancer) では、「骨盤リンパ節転移陽性、子宮傍結合織浸潤陽性、手術断端陽性」例に術後補助療法を検討すべきとの記載がみられ、中リスクの記載はみられない<sup>28)</sup>。Cochrane Collaborationによるメタアナリシス<sup>16)</sup>では、ランダム化比較試験が少ない、症例数の不足、観察期間が短いなどの問題点を指摘しているが、3つのランダム化比較試験の結果よりIA2~IIA期の術後例で「リンパ節転移、脈管侵襲、10mm以上の頸部間質浸潤、顕微鏡的子宮傍結合織浸潤、組織型が非扁平上皮癌、手術断端陽性」などの術後再発リスク因子を少なくとも1つもつ症

例に対して、術後放射線治療にシスプラチンを含む化学療法を追加することは臨床的ベネフィットがある可能性がある結論しているが、個々のリスク因子についての記載はない。

#### 【参考文献】

- 1) Sevin BU, Nadji M, Lampe B, Lu Y, Hilsenbeck S, Koechli OR, et al. Prognostic factors of early stage cervical cancer treated by radical hysterectomy. *Cancer* 1995 ; 76 : 1978-86 (レベルⅢ)
- 2) Lin HH, Cheng WF, Chan KW, Chang DY, Chen CK, Huang SC. Risk factors for recurrence in patients with stage I B, II A, and II B cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Obstet Gynecol* 1996 ; 88 : 274-9 (レベルⅢ)
- 3) Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Varkey T, Burnett AF, Quan D, et al. Influence of quality of lymph-vascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1998 ; 68 : 220-5 (レベルⅢ)
- 4) Comerci G, Bolger BS, Flannelly G, Maini M, de Barros Lopes A, Monaghan JM. Prognostic factors in surgically treated stage I B-II B carcinoma of the cervix with negative lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 1998 ; 8 : 23-6 (レベルⅢ)
- 5) Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage I B and II A cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer* 2000 ; 10 : 305-12 (レベルⅢ)
- 6) Trattner M, Graf AH, Lax S, Forstner R, Dandachi N, Haas J, et al. Prognostic factors in surgically treated stage I B-II B cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume. *Gynecol Oncol* 2001 ; 82 : 11-6 (レベルⅢ)
- 7) Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 ; 81 : 1144-51 (レベルⅢ)
- 8) Morice P, Piovesan P, Rey A, Atallah D, Haie-Meder C, Pautier P, et al. Prognostic value of lymphovascular space invasion determined with hematoxylin-eosin staining in early stage cervical carcinoma: results of a multivariate analysis. *Ann Oncol* 2003 ; 14 : 1511-7 (レベルⅢ)
- 9) Rutledge TL, Kamelle SA, Tillmanns TD, Gould NS, Wright JD, Cohn DE, et al. A comparison of stages I B1 and I B2 cervical cancers treated with radical hysterectomy. Is size the real difference ? *Gynecol Oncol* 2004 ; 95 : 70-6 (レベルⅢ)
- 10) Chen SW, Liang JA, Yang SN, Lin FJ. Early stage cervical cancer with negative pelvic lymph nodes: pattern of failure and complication following radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy. *Eur J Gynecol Oncol* 2004 ; 25 : 81-6 (レベルⅢ)
- 11) Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage I B squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990 ; 38 : 352-7 (レベルⅡ)
- 12) Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Ng KK, Chang TC, Tseng CJ, et al. Preoperative prognostic variables and the impact of postoperative adjuvant therapy on the outcomes of Stage I B or II cervical carcinoma patients with or without pelvic lymph node metastases: an analysis of 891 cases. *Cancer* 1999 ; 85 : 1537-46 (レベルⅢ)

- 13) Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage I B carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999 ; 73 : 177-83 (レベルⅡ)
- 14) 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)
- 15) Monk BJ, Wang J, Im S, Stock RJ, Peters WA 3rd, Liu PY, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group / Southwest Oncology Group / Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2005 ; 96 : 721-8 (レベルⅢ)
- 16) Rosa DD, Medeiros LR, Edelweiss MI, Bozzetti MC, Pohlmann PR, Stein AT, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (3) ; CD005342 (レベルⅡ)
- 17) Van de Putte G, Lie AK, Vach W, Baekelandt M, Kristensen GB. Risk grouping in stage I B squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005 ; 99 : 106-12 (レベルⅢ)
- 18) Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y, Inoue T, Nakamura S, Kuzuya K. A comparison of prognosis of pathologic stage I b adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000 ; 79 : 289-93 (レベルⅢ)
- 19) Curtin JP, Hoskins WJ, Venkatraman ES, Almadrones L, Podratz KC, Long H, et al. Adjuvant chemotherapy versus chemotherapy plus pelvic irradiation for high-risk cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy (RH-PLND): a randomized phase III trial. *Gynecol Oncol* 1996 ; 61 : 3-10 (レベルⅡ)
- 20) Im SS, Monk BJ. New developments in the treatment of invasive cervical cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002 ; 29 : 659-72 (レベルⅢ)
- 21) Finan MA, DeCesare S, Fiorica JV, Chambers R, Hoffman MS, Kline RC, et al. Radical hysterectomy for stage I B1 vs I B2 carcinoma of the cervix: does the new staging system predict morbidity and survival? *Gynecol Oncol* 1996 ; 62 : 139-47 (レベルⅢ)
- 22) Monk BJ, Tewari K, Gamboa-Vujicic G, Burger RA, Manetta A, Berman ML. Does perioperative blood transfusion affect survival in patients with cervical cancer treated with radical hysterectomy? *Obstet Gynecol* 1995 ; 85 : 709-15 (レベルⅢ)
- 23) Boyce J, Fruchter RG, Nicastrì AD, Ambiavagar PC, Reinis MS, Nelson JH Jr. Prognostic factors in stage I carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1981 ; 12 : 154-65 (レベルⅢ)
- 24) Fuller AF Jr, Elliott N, Kosloff C, Hoskins WJ, Lewis JL Jr. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage I b and II a carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989 ; 33 : 34-9 (レベルⅢ)
- 25) Morrow CP, Shingleton HM, Austin JM, Averette HE, Girtanner RE, Webb MJ, et al. Panel report: is pelvic radiation beneficial in the postoperative management of stage I b squamous cell carcinoma of the cervix with pelvic node metastasis treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy? : a report from the Presidential Panel at the 1979 Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol* 1980 ; 10 : 105-10 (レベルⅢ)
- 26) Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK, Reid GC, Schray MF, Podratz KC, et al. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol*

Oncol 1989 ; 35 : 130-5 (レベルⅢ)

- 27) 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](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf)

- 28) Cervical Cancer (PDQ<sup>®</sup>): Treatment, Health Professional Version. National Cancer Institute. (ガイドライン)

<http://cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/cervical/healthprofessional/>

## CQ 16

### 推奨される術後補助療法は？

#### 推奨

- ① 術後補助療法として再発高リスク群には同時化学放射線療法 (CCRT) が推奨される (グレードB)。
- ② 術後補助療法として再発中リスク群には放射線治療が推奨されるが、リスク因子の数・程度によってはCCRTも考慮される (グレードC1)。

#### 【背景・目的】

I B・II 期子宮頸癌で術後再発リスク因子 (15頁, 表1参照) を有する例に対する術後補助療法について検討した。

#### 【解説】

術後再発リスク因子をもつ症例に対しての術後補助療法の有効性は、特に骨盤リンパ節転移の有無により明らかに異なる。I B・II 期の術後再発リスク因子をもつ例に対する術後放射線治療の検討では、骨盤リンパ節転移陰性例における5年生存率は79～89%と報告<sup>1~4)</sup>されているのに対して、骨盤リンパ節転移陽性例においては37～61%にとどまる<sup>5~7)</sup>。よって、術後再発リスク因子のなかで、中リスク群と高リスク群の分類を行うに際しての最重要因子は骨盤リンパ節転移の有無であると考えられる (15頁, 表1参照)。

#### 1) 再発高リスク群

再発高リスク群には従来全骨盤照射が適応されてきたが、特に骨盤リンパ節転移陽性例に対しては有効な予後改善は困難であると報告されてきた<sup>5~7)</sup>。

術後補助療法としてのCCRTの有用性を示すランダム化比較試験の結果が米国SWOG (Southwest Oncology Group) から報告された<sup>8)</sup>。この試験 (SWOG8797) では、広汎子宮全摘出術が施行されたI A2・I B・II A期で、骨盤リンパ節転移陽性あるいは子宮傍結合織浸潤陽性、あるいは切除断端陽性が確認された268例を対象にして、全骨盤照射とCCRT (全骨盤照射とシスプラチン+フルオロウラシル, 3週毎, 4コースの同時併用) を比較した。SWOG8797試験の対象症例のうち骨盤リンパ節転移陽性例は85%を超えており、この研究は骨盤リンパ節転移陽性例に対するCCRTの有効性を検証した臨床

試験であると考えられるが、CCRT群は放射線単独群に比較して全生存期間、無増悪生存期間が有意に優れていた<sup>8)</sup>。なお、他の多施設共同研究においても同様の結果が報告されている<sup>9)</sup>。

しかしながら、再発高リスク群において、1個の骨盤リンパ節転移あるいは腫瘍径2cm未満の症例に対して、全骨盤照射に化学療法を加えるメリットは明らかでなく<sup>10)</sup>、術後補助療法の個別化を含めた検討が必要である。さらに本邦では、CCRTで併用するシスプラチン量の認容性、およびCCRTの晩期有害事象(放射線腸炎・膀胱炎といった粘膜障害の増加など)はいまだ明らかでなく、術後補助療法としての有用性も確認されていない。したがって、術後補助療法としてCCRTの適用には慎重な検討が求められる。

欧米での新しい試みとして米国RTOG(Radiation Therapy Oncology Group)とGOG(Gynecologic Oncology Group)では、術後再発高リスク群にCCRTを行った例を対象とした、CCRT後にパクリタキセルとカルボプラチンを追加する群とCCRT後の無追加治療群との第Ⅲ相試験が進行中である(RTOG/GOG724試験)。

## 2) 再発中リスク群

GOG92試験では、IB期骨盤リンパ節転移陰性例のなかで、1/3を超える間質浸潤、脈管侵襲、頸部腫大の3因子のうち2因子以上の術後再発リスク因子を有する症例を対象に、術後補助療法として全骨盤照射と無治療群とのランダム化比較試験が行われており、術後放射線施行群に有意な再発率の低下が認められた<sup>11)</sup>。Michaらは腫瘍径が4cmを超える症例47例(90%がリンパ節転移陰性例)について検討し、術後全骨盤照射単独もしくはCCRTが、手術療法単独に比して、より生存率向上を示唆する報告をしている<sup>12)</sup>。しかし再発中リスク群に対してランダム化比較試験により、術後補助療法が全生存期間の延長に寄与したという報告はなく、広汎子宮全摘出術が完遂され骨盤リンパ節転移陰性でそれ以外の再発リスク因子をもつ症例に対する術後補助療法の選択については、様々な報告があり十分なコンセンサスが得られていないのが現状である<sup>13)</sup>。国内での現状も鑑み現時点では、術後再発中リスク群(15頁、表1参照)に分類される症例に対しては術後補助療法として、リスク因子の数・程度によって全骨盤への放射線治療あるいはCCRTを行うことが考慮される<sup>14,15)</sup>。このような背景の下、GOGでは術後再発中リスク群を対象とした、放射線治療のみの群とCCRT群との第Ⅲ相試験が進行中である(GOG263試験)。

## 3) 術後化学療法の有用性

術後再発高リスク群例に対し、術後化学療法を行う試みが本邦を中心になされている。子宮頸癌に対して化学療法単独の術後療法を行う利点として、①遠隔転移の抑制が放射線治療(あるいは同時化学放射線療法)に優ると考えられる、②放射線治療が発症率を上げる術後有害事象(腸閉塞、下肢リンパ浮腫など)を減少させることができる、③

初回治療で放射線治療を行っていないので局所再発が発生した場合に、これを有利に治療できる可能性がある、などがあげられる。

子宮頸癌に対する術後化学療法単独の成績を放射線治療の成績と直接比較した報告は現在までに2件のみである。再発高リスク群 I B ~ II B 期 76 例 (扁平上皮癌) において、化学療法群 (プレオマイシン + カルボプラチン, 6 コース) の 5 年生存率は 86% (術後無治療経過観察群 80%, 術後放射線治療群 81%) であった<sup>16)</sup>。本邦からは、再発高リスク群 I B ~ II B 期 53 例 (扁平上皮癌もしくは腺扁平上皮癌) に対して POMP (ペプロマイシン + オンコビン + マイトマイシン C + シスプラチン) 療法を施行し、83.0% の 5 年生存率 (術後放射線治療群では 81.7%) との報告<sup>17)</sup>、再発高リスク群 I B · II A 期 35 例 (扁平上皮癌もしくは腺扁平上皮癌) に対して術後化学療法 (BOMP: プレオマイシン + オンコビン + マイトマイシン C + シスプラチン, 5 コース) 単独療法の 5 年生存率は 85.7% であったとの報告<sup>18)</sup> がある。いずれも術後放射線治療と化学療法単独との有意の差を示すものではない。また、中リスク群 (リンパ節転移 1 個までの症例を含む) に術後化学療法を行い、27 例中 1 例の再発、さらに術後化学療法と術後放射線治療の場合の有害事象が比較され、腸閉塞と排尿障害が前者で有意に少なく、下肢リンパ浮腫も前者で少ない傾向が示されている<sup>19)</sup>。このような報告から、術後化学療法は再発リスク因子をもつ例に対する有害事象の少ない治療法として考えられる。しかし、前方視的研究は極めて少なく、再発リスク因子を有する子宮頸癌に対する術後化学療法の有用性は明らかでない。このような状況のなか、子宮頸部扁平上皮癌 I B · II A 期リンパ節転移例を対象としたイリノテカン + ネダプラチンによる術後補助化学療法に関する第 II 相試験 (JGOG1067) が進行中である。

#### 付記 1: 腺癌の術後補助療法

腺癌は扁平上皮癌よりも放射線による骨盤内制御率が低いことをあげる報告が多い<sup>20~23)</sup>。一方で骨盤内制御率が変わらないとする報告もあり結論は出ていない<sup>24, 25)</sup>。Burke らは I B 期に広汎子宮全摘出術を行い、扁平上皮癌の再発率が 9% であったのに対して腺癌の再発率は 17% と高値であったことを示した<sup>26)</sup>。Huang らは I B 2 · II A 期に対して術前化学療法 + 広汎子宮全摘出術を行い、腺癌・腺扁平上皮癌は扁平上皮癌に比して再発・死亡の相対危険率が 2.6 と高いことを示した<sup>27)</sup>。腺癌の予後は扁平上皮癌に比して予後不良とする報告が多いものの、I B 期に広汎子宮全摘出術を行った結果、扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌の間で 5 年生存率に明らかな差はみられなかったという報告もある<sup>28)</sup>。このように腺癌に対してどのような治療法が有効なのか、ということを確認に示したエビデンスはまだないのが現状である<sup>29)</sup>。

I A 2 ~ II A 期再発高リスク群に対する術後療法として放射線治療単独群 116 例 (扁平上皮癌 96 例、腺癌・腺扁平上皮癌 20 例) と CCRT 群 127 例 (扁平上皮癌 97 例、腺癌・腺扁平上皮癌 30 例) のランダム化比較試験の結果、4 年無病生存率は放射線治療単独群 63%, CCRT 群 80% であり、4 年生存率は各々 71%, 81% であり、CCRT 群が有意に予後良好であった<sup>8)</sup>。この差は腺癌・腺扁平上皮癌においても認められ、腺癌に対する術後補助療法として、放射線治療単独よりも CCRT のほうが有効であることを示している。なお、本試験での CCRT は、「全骨盤照射にシスプラチン + フルオロウラシル併用化学療法 (3 週毎, 4 コース) を併用する」と定義されている。本試験の成績は、腺癌再発高リスク群に対する術後単独放射線治療や術後化学療法に

関する従来の報告に比べると、対象は異なるが比較的良好な成績であり<sup>30~33)</sup>、現時点では腺癌に対する術後補助療法としてシスプラチンを含むCCRTが推奨される。

しかし、欧米のCCRTのデータをそのまま本邦女性に適用できるかどうかは明らかではない。本邦では、CCRTで併用するシスプラチン量の認容性、およびCCRTに伴う晩期有害事象はいまだ不明であり、術後補助療法としての有用性も確認されていない。このような現況のなかでCCRTの適用は十分に慎重に行わなければならない。

## 付記2：小細胞癌の術後補助療法および根治療法

子宮頸部小細胞癌は稀な疾患で、子宮頸癌全体の約5%に発生すると考えられている。WHO分類では、その他の上皮性腫瘍(other epithelial tumors)のなかの神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumors)としてcarcinoid, atypical carcinoid, small cell carcinomaそしてlarge cell neuroendocrine carcinomaの4タイプに分けられている<sup>34)</sup>。本邦の子宮頸癌取扱い規約では、その他の上皮性腫瘍(other epithelial tumours)のなかで、carcinoidとは独立して小細胞癌(small cell carcinoma)が記載されている<sup>35)</sup>。いずれの分類においても子宮頸部小細胞癌は予後不良と考えられ、これまでに確立した治療法がないのが現状である。術後補助療法としては、放射線治療や化学療法、CCRTなどがあげられるが、どのような補助療法が有効であるか、根治療法などもあわせて検討した。

20例以上の小細胞癌を対象として治療の詳細が確認できた報告を検討した。ChangらによるI B・II期23例の報告では、術後補助療法としてVACp[ビンクリスチン+ドキシソルビシン(アドリアマイシン)+シクロホスファミド]もしくはPE(シスプラチン+エトポシド)療法群が、PVbB(シスプラチン+ビンブラスチン+プレオマイシン)療法群より有意に高い生存率を示した(中央値41カ月観察期間)<sup>36)</sup>。また、手術は行わずにPE療法に放射線治療のみを加えたCCRT群と、PE療法にTC(パクリタキセル+カルボプラチン)療法を加えて放射線治療を併用したCCRT群との比較では、3年間の全生存率と無病生存率にそれぞれ差を認めなかった<sup>37)</sup>。

Viswanathanらによる(I B1期10例, I B2期5例, II期3例, III B3期3例)計21例の報告では、I B1期で手術や放射線治療後に化学療法を併用した群(手術単独は2例, 放射線治療単独は3例)と、I B2期以上で放射線治療に化学療法を併用した群をあわせた5年生存率は29%で、I B2期以上の進行例は全例27カ月以内に死亡した<sup>38)</sup>。

韓国での多施設共同によるI B1~II A期、計68例の後方視的検討では、術後化学療法[PE, TP(パクリタキセル+シスプラチン), PVB(シスプラチン+ビンクリスチン+プレオマイシン)など様々なレジメン]群24例とCCRT群24例を比較した結果、5年生存率に違いは認められなかった<sup>39)</sup>。

本邦でも、手術もしくは放射線治療による局所療法に全身化学療法を組み合わせる治療法が広く行われていると考えられ、レジメンは各施設で異なっているのが現状である。今後の治療法の確立には、まず本邦での後方視的検討、さらには新たな治療戦略の開発・前方視的検討が必要である。

## 【参考文献】

- 1) Ayhan A, Al RA, Baykal C, Demirtas E, Ayhan A, Yüce K. Prognostic factors in FIGO stage I B cervical cancer without lymph node metastasis and the role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2004 ; 14 : 286-92 (レベルⅢ)
- 2) Hong JH, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Wang CC, Lee SP, et al. Postoperative low-pelvic irradiation for stage I - II A cervical cancer patients with risk factors other than pelvic lymph node metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 53 : 1284-90 (レベルⅢ)
- 3) Kodaira T, Fuwa N, Nakanishi T, Kuzuya K, Sasaoka M, Furutani K, et al. Retrospective

- analysis of postoperative radiotherapy for node-negative cervical carcinoma with stage I B-II B disease. *Jpn J Clin Oncol* 2002 ; 32 : 255-61 (レベルⅢ)
- 4) Uno T, Ito H, Yasuda S, Aruga T, Isobe K, Kawakami H, et al. Adjuvant pelvic irradiation in patients with node-negative carcinoma of the uterine cervix. *Anticancer Res* 2002 ; 22 : 1213-6 (レベルⅢ)
  - 5) Tsai CS, Lai CH, Wang CC, Chang JT, Chang TC, Tseng CJ, et al. The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1999 ; 75 : 328-33 (レベルⅢ)
  - 6) Atkovar G, Uzel O, Ozşahin M, Koca S, Sahinler I, Okkan S, et al. Postoperative radiotherapy in carcinoma of the cervix: treatment results and prognostic factors. *Radiother Oncol* 1995 ; 35 : 198-205 (レベルⅢ)
  - 7) Uno T, Ito H, Itami J, Sato T, Minoura S, Yasuda S, et al. Adjuvant pelvic irradiation in patients with pathologic T2b carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2002 ; 12 : 187-91 (レベルⅢ)
  - 8) 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)
  - 9) Rose PG. Chemoradiotherapy: the new standard care for invasive cervical cancer. *Drugs* 2000 ; 60 : 1239-44 (レベルⅢ)
  - 10) Monk BJ, Wang J, Im S, Stock RJ, Peters WA 3rd, Liu PY, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group / Southwest Oncology Group / Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2005 ; 96 : 721-8 (レベルⅢ)
  - 11) Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage I B carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999 ; 73 : 177-83 (レベルⅡ)
  - 12) Micha JP, Goldstein BH, Rettenmaier MA, Brown JV 3rd, John CR, Markman M. Surgery alone or surgery with a combination radiation or chemoradiation for management of patients with bulky-stage I B2 cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 : 1147-51 (レベルⅢ)
  - 13) Schorge JO, Molpus KL, Koelliker D, Nikrui N, Goodman A, Fuller AF Jr. Stage I B and II A cervical cancer with negative lymphnodes: the role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1997 ; 66 : 31-5 (レベルⅢ)
  - 14) Shimada M, Kigawa J, Takahashi M, Minagawa Y, Okada M, Kanamori Y, et al. Stromal invasion of the cervix can be excluded from the criteria for using adjuvant radiotherapy following radical surgery for patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004 ; 93 : 628-31 (レベルⅢ)
  - 15) Rosa DD, Medeiros LR, Edelweiss MI, Bozzetti MC, Pohlmann PR, Stein AT, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (3) : CD005342 (レベルⅡ)
  - 16) Lahousen M, Haas J, Pickel H, Hackl A, Kurz C, Ogris H, et al. Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: a randomized, prospective, multicenter trial. *Gynecol Oncol* 1999 ; 73 : 196-201 (レベルⅡ)

- 17) Iwasaka T, Kamura T, Yokoyama M, Matsuo N, Nakano H, Sugimori H. Adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for cervical carcinoma: a comparison with effects of adjuvant radiotherapy. *Obstet Gynecol* 1998 ; 91 : 977-81 (レベルⅢ)
- 18) Takeshima N, Umayahara K, Fujiwara K, Hirai Y, Takizawa K, Hasumi K. Treatment results of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for intermediate-and high-risk stage I B-II A cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 618-22 (レベルⅡ)
- 19) Hosaka M, Watari H, Takeda M, Moriwaki M, Hara Y, Todo Y, et al. Treatment of cervical cancer with adjuvant chemotherapy versus adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *J Obstet Gynaecol Res* 2008 ; 34 : 552-6 (レベルⅢ)
- 20) Rombaut RP, Charles D, Murphy A. Adenocarcinoma of the cervix. A clinicopathologic study of 47 cases. *Cancer* 1966 ; 19 : 891-900 (レベルⅢ)
- 21) Wheelless CR Jr, Graham R, Graham JB. Prognosis and treatment of adenoepidermoid carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1970 ; 35 : 928-32 (レベルⅢ)
- 22) Rutledge FN, Galakatos AE, Wharton JT, Smith JP. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1975 ; 122 : 236-45 (レベルⅢ)
- 23) Berek JS, Castaldo TW, Hacker NF, Petrilli ES, Lagasse LD, Moore JG. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1981 ; 48 : 2734-41 (レベルⅢ)
- 24) Cuccia CA, Bloedorn FG, Onal M. Treatment of primary adenocarcinoma of the cervix. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1967 ; 99 : 371-5 (レベルⅢ)
- 25) Abad RS, Kurohara SS, Graham JB. Clinical significance of adenocarcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1969 ; 104 : 517-22 (レベルⅢ)
- 26) Burke TW, Hoskins WJ, Heller PB, Shen MC, Weiser EB, Park RC. Clinical patterns of tumor recurrence after radical hysterectomy in stage I B cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1987 ; 69 : 382-5 (レベルⅢ)
- 27) 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 ( $\geq 4$  cm) stage I B and II A cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2003 ; 13 : 204-11 (レベルⅢ)
- 28) Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, Averette HE, Major FJ, Alvarez RD, et al. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage I B carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996 ; 63 : 304-11 (レベルⅢ)
- 29) Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. ACOG Practice Bulletin No 35, May 2002 (ガイドライン)
- 30) 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)
- 31) 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)
- 32) Vesterinen E, Forss M, Nieminen U. Increase of cervical adenocarcinoma: a report of 520 cases of cervical carcinoma including 112 tumors with glandular elements. *Gynecol Oncol* 1989 ; 33 : 49-53 (レベルⅢ)
- 33) 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)
- 34) Wells M, Ostör AG, Crum CP, Franceschi S, Tommasino M, Nesland JM, et al. Epithelial

- tumours. In: Tavssoli FA, Davilee P, eds. World Health Organisation of Tumours. Pathology & Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2003 : 262-79 (規約)
- 35) 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 (規約)
- 36) Chang TC, Lai CH, Tseng CJ, Hsueh S, Huang KG, Chou HH. Prognostic factors in surgically treated small cell cervical carcinoma followed by adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1998 ; 83 : 712-8 (レベルⅢ)
- 37) Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Lim P, Aquino-Parsons C, Wong F, et al. Small-cell carcinoma of the cervix: fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 3495-501 (レベルⅢ)
- 38) Viswanathan AN, Deavers MT, Jhingran A, Ramirez PT, Levenback C, Eifel PJ. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol* 2004 ; 93 : 27-33 (レベルⅢ)
- 39) Lee JM, Lee KB, Nam JH, Ryu SY, Bae DS, Park JT, et al. Prognostic factors in FIGO stage I B- II A small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically: results of a multi-center retrospective Korean study. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 321-6 (レベルⅢ)

## CQ 17

### 術後再発リスク因子をもつ例に術後補助療法として放射線治療を行う場合、推奨される照射方法は？

#### 推奨

- ① 全骨盤照射が推奨される (グレードB)。
- ② 3次元的な治療計画が推奨される (グレードB)。
- ③ 腔断端陽性例以外では腔内照射の追加は推奨されない (グレードC2)。

#### 【背景・目的】

広汎子宮全摘出術後の術後補助療法として放射線治療(術後照射)が行われることがあり、適切な照射方法について検討した。

#### 【解説】

##### 1) 全骨盤照射

照射範囲は、通常全骨盤領域とされる。外部照射(全骨盤照射)の線量は45～50Gy/1回線量1.8～2.0Gyが用いられており、5週間程度で投与される<sup>1)</sup>。明らかな線量効果関係を示した報告はない。50Gyを超える線量投与は小腸の耐容線量を超えるため行うべきでない<sup>2)</sup>。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エネルギーは10～14MVである<sup>3)</sup>。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のために、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)が行われるようになった。直交4門照射では前後対向2門照射と比較して合併症が有意に少ないことが示されている<sup>4,5)</sup>。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の臨床標的体積(CTV)を十分に含むよう側方照射野の前・後縁に注意を払う必要がある<sup>6)</sup>。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。術後補助療法では、線量分布が直交4門照射に劣ることおよび腔断端や子宮傍結合織などのCTVを遮蔽する危険があることから、中央遮蔽を挿入した前後対向2門照射を行うべきではない。骨盤リンパ節転移陰性例に対する小骨盤照射の試みがいくつか報告されているが一般的ではない<sup>4,7)</sup>。

## 2) 3次元的な治療計画

全骨盤照射の照射野は、X線シミュレーターを用いて骨構造を指標として設定されてきた<sup>8)</sup>。しかし最近では、CTシミュレーターを用いた3次元的な治療計画により、リンパ節領域の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術後補助療法におけるリンパ節領域について、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<sup>9,10)</sup>。

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<sup>11,12)</sup>。術後照射では合併症が問題となるため、今後の有望な治療法として期待されている(IMRTについては、第3章総説付記「強度変調放射線治療」の記載を参照、58頁)。

## 3) 腔内照射

15頁、表1の「付記」に記載されているように、「手術断端陽性」は本項で扱う術後再発リスク因子から除外されている。したがって、本項での「術後補助療法」とは、手術断端陽性以外の再発リスク因子をもつ症例を対象としている。腔断端陽性例では、遺残した癌を腔内照射の高線量域に含めることが可能な場合に腔内照射が検討される。しかし、小線源治療の線量分布の物理学的特性から、腔粘膜面に標的が存在する場合以外は腔内照射の適応はないと考えられる。手術断端陰性の場合、45～50Gy程度全骨盤照射が一般的であり、腔内照射を加える意義は明らかではない<sup>13,14)</sup>。したがって、術後補助療法として腔内照射の追加は推奨されない。

### 【参考文献】

- 1) Perez CA, Kavanagh BD. Uterine cervix. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, eds. Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th ed, Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2008 ; 1800-915 (レベルⅣ)
- 2) Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991 ; 21 : 109-22 (レベルⅢ)
- 3) 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)
- 4) Hong JH, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Wang CC, Lee SP, et al. Postoperative low-pelvic irradiation for stage I-II A cervical cancer patients with risk factors other than pelvic lymph node metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 ; 53 : 1284-90 (レベルⅢ)
- 5) Yamazaki A, Shirato H, Nishioka T, Hashimoto S, Kitahara T, Kagei K, et al. Reduction of late complications after irregularly shaped four-field whole pelvic radiotherapy using computed tomographic simulation compared with parallel-opposed whole pelvic radiotherapy. Jpn J Clin Oncol 2000 ; 30 : 180-4 (レベルⅢ)
- 6) Lanciano R. Optimizing radiation parameters for cervical cancer. Semin Radiat Oncol

- 2000 ; 10 : 36-43 (レベルⅣ)
- 7) Ohara K, Tsunoda H, Nishida M, Sugahara S, Hashimoto T, Shioyama Y, et al. Use of small pelvic field instead of whole pelvic field in postoperative radiotherapy for node-negative, high-risk stages I and II cervical squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2003 ; 13 : 170-6 (レベルⅢ)
  - 8) 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)
  - 9) 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)
  - 10) 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)
  - 11) 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)
  - 12) Jhingran A. Potential advantage of intensity-modulated radiation therapy in gynecologic malignancies. *Semin Radiat Oncol* 2006 ; 16 : 144-51 (レベルⅣ)
  - 13) Kim RY, Salter MM, Shingleton HM. Adjuvant postoperative radiation therapy following radical hysterectomy in stage I B CA of the cervix-analysis of treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 ; 14 : 445-9 (レベルⅢ)
  - 14) Ampil F, Datta R, Datta S. Elective postoperative external radiotherapy after hysterectomy in early-stage carcinoma of the cervix. Is additional vaginal cuff irradiation necessary? *Cancer* 1987 ; 60 : 280-8 (レベルⅢ)

## CQ 18

### 傍大動脈リンパ節領域への予防照射の適応は？

**推奨**

**傍大動脈リンパ節領域への再発リスクが高い症例には考慮される  
(グレードC1)。**

#### 【背景・目的】

I・II期の傍大動脈リンパ節への潜在的転移の確率は6～21%と報告されており、腫瘍径や骨盤リンパ節転移の有無などにより、そのリスクが規定される<sup>1)</sup>。したがって、腫瘍径が4cm以上の症例や骨盤高位のリンパ節転移陽性例などに対しては傍大動脈領域への予防照射は理論上合理的と考えられる。傍大動脈リンパ節領域への予防照射の適応について検討した。

#### 【解説】

傍大動脈リンパ節領域への予防照射に関する大規模なランダム化比較試験は3件ある<sup>2~4)</sup>が、術後補助療法に限定したものではない。2件は骨盤照射群と骨盤照射+傍大動脈領域照射群を比較したもので、1件は骨盤照射+傍大動脈領域照射群とシスプラチン同時併用での骨盤照射群とを比較したランダム化比較試験である。

米国RTOGではIB・IIA期で腫瘍径4cm以上の症例、およびIIB期を対象とし、骨盤照射群と骨盤照射+傍大動脈リンパ節領域照射群を比較(RTOG79-20)し、後者で10年生存率が有意に良好であることを示した(44%対55%)<sup>2)</sup>。一方、EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer)は、IB～IIB期で病理組織学的に、あるいはリンパ管造影で骨盤リンパ節転移陽性、かつ傍大動脈リンパ節転移陰性と診断された症例を対象に、骨盤照射群と骨盤照射+傍大動脈領域照射群を比較するランダム化比較試験を行った<sup>3)</sup>。その結果、全体では生存率、局所制御率、遠隔転移率すべてに有意差を認めなかった。しかし、局所制御された例に限定してサブグループ解析を行うと、傍大動脈予防照射群では、遠隔転移率(ハザード比2.4)、傍大動脈リンパ節転移率(ハザード比2.8)とも有意に低かった<sup>3)</sup>。このように、傍大動脈リンパ節領域への予防照射が生存率の向上に寄与するかどうかについて、明確な結論は出ていなかった。

米国RTOGでは、RTOG 79-20の結果をもとに、IIB～IVA期、IB・IIA期で腫瘍径5cm以上の症例、および病理組織学的に骨盤リンパ節転移が陽性の症例を対象に、

骨盤照射＋傍大動脈領域照射群とシスプラチンとフルオロウラシル同時併用での骨盤照射群とを比較するランダム化比較試験(RTOG 90-01)を行った<sup>4)</sup>。なお、傍大動脈リンパ節転移の有無をリンパ管造影または病理組織学的に判断し、転移陽性の症例は除外していた。結果は生存率(8年, 67% 対41%), 局所領域再発率(8年, 18% 対35%)とも、化学療法同時併用での骨盤照射群が有意に良好であった。一方、有意差はないものの、傍大動脈リンパ節への再発率は骨盤照射＋傍大動脈領域照射群のほうが低かった(8年, 4% 対9%)。この結果から、化学療法を同時併用しない放射線治療単独による傍大動脈リンパ節領域への予防照射は推奨されないと考えられる。

米国NCIのCCRTに関する勧告が発表されて以来、局所進行例あるいは術後に病理組織学的に骨盤リンパ節転移が陽性であることが確認された高リスク症例に対して、骨盤への放射線治療とシスプラチンを主体とした化学療法を同時に併用することが強く推奨されている。しかし、NCIの勧告の根拠となった臨床試験の対象患者群は、傍大動脈リンパ節転移がないこと、あるいは骨盤高位のリンパ節転移がないことが病理組織学的に確認されている症例に限られていた。したがって、画像上傍大動脈リンパ節転移が疑われる症例、あるいは総腸骨リンパ節など骨盤高位のリンパ節転移が陽性の症例に対して、どのような治療方針が標準治療となるかについてはいまだ十分な合意は得られていない。RTOG 90-01の結果は、傍大動脈リンパ節領域への照射自体の意義を否定するものではない。傍大動脈リンパ節領域への再発リスクが高く、かつ局所制御の可能性が高い症例に限定すれば、照射の意義がある可能性がある。化学療法同時併用での傍大動脈リンパ節領域への照射についても検討されている<sup>5-7)</sup>。米国NCCNの子宮頸癌に関するガイドラインによれば、手術時の病理組織学的検索で傍大動脈リンパ節転移陽性が確認された場合および臨床的にCT、MRIあるいはPETで傍大動脈リンパ節転移陽性と診断された症例では、傍大動脈リンパ節領域を照射範囲に含めるとしている。臨床的に傍大動脈リンパ節転移がなく、病理組織学的な検索がされていない場合は、補助療法における予防照射範囲についての明確な推奨はされていない<sup>8)</sup>。

傍大動脈リンパ節領域を照射する場合は、消化管障害や血液毒性などの急性期の有害事象が増加する。また、消化管の晩期合併症の発症率が高くなる。RTOG 79-20では、傍大動脈リンパ節領域照射群で累積10年合併症の発生率が上昇する傾向(8% 対4%)が示された<sup>2)</sup>。EORTCの研究でも、grade3または4の重篤な晩期消化管合併症が傍大動脈リンパ節領域照射群で2.3倍多いことが示された<sup>3)</sup>。化学療法同時併用では晩期合併症の発症率はより高くなるとされ<sup>9,10)</sup>、照射する場合には晩期合併症に留意した照射方法を検討する必要がある。骨盤～傍大動脈リンパ節領域を照射範囲としたIMRTによるCCRTについての効果と副作用に関する報告がある<sup>11)</sup>。

## 【参考文献】

- 1) Hindle WH. Tumors of the cervix. In: Morrow CP, Curtin JP eds. Synopsis of Gynecologic Oncology, 5th ed, Philadelphia : Churchill Livingstone, 1998 ; 107-49 (レベルⅣ)
- 2) 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)
- 3) Haie C, Pejovic MH, Gerbault 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)
- 4) 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)
- 5) Malfetano JH, Keys H, Cunningham MJ, Gibbons S, Ambros R. Extended field radiation and cisplatin for stage II B and III B cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1997 ; 67 : 203-7 (レベルⅢ)
- 6) Sood BM, Gorla GR, Garg M, Anderson PS, Fields AL, Runowicz CD, et al. Extended-field radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy in carcinoma of the uterine cervix: clinical experience with and without concomitant chemotherapy. Cancer 2003 ; 97 : 1781-8 (レベルⅢ)
- 7) Chung YL, Jian JJ, Cheng SH, Hsieh CI, Tan TD, Chang HJ, et al. Extended-field radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy with concurrent and adjuvant cisplatin-based chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a phase I / II study. Gynecol Oncol 2005 ; 97 : 126-35 (レベルⅢ)
- 8) 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](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf)
- 9) Grigsby PW, Heydon K, Mutch DG, Kim RY, Eifel P. Long-term follow-up of RTOG 92-10: cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ; 51 : 982-7 (レベルⅢ)
- 10) Small W Jr, Winter K, Levenback C, Iyer R, Gaffney D, Asbell S, et al. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of ARM 1 of RTOG 0116. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 ; 68 : 1081-7 (レベルⅢ)
- 11) Beriwal S, Gan GN, Heron DE, Selvaraj RN, Kim H, Lalonde R, et al. Early clinical outcome with concurrent chemotherapy and extended-field, intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 ; 68 : 166-71 (レベルⅢ)

## CQ 19

### 維持療法として経口抗がん剤や免疫療法は推奨されるか？

#### 推奨

- ① 経口抗がん剤の有用性は明らかではなく推奨されない (グレードC2)。
- ② 免疫療法の有用性は十分に検証されておらず推奨されない (グレードC2)。

#### 【背景・目的】

再発リスク因子をもつ症例に対して、根治手術後の維持療法、あるいは照射療法と併用する経口抗がん剤や免疫療法の有用性について検討した。

#### 【解説】

##### 1) 経口抗がん剤

婦人科悪性腫瘍研究機構 (JGOG) は、IB～II期を対象に、術後経口フルオロウラシル投与群と非投与群のランダム化比較試験を行った。その結果、手術療法+放射線治療を行った骨盤リンパ節転移陰性例では、フルオロウラシル経口剤を用いた群で5年生存率が有意に良好であった<sup>1)</sup>。しかし、サブグループ解析による結果であり、他に同様な試験が全く報告されていない。現在では、術後補助療法として同時化学放射線療法 (CCRT) が推奨されているために、維持療法としての本研究結果をそのまま実地臨床に適用してもよいかどうか明らかではない。

##### 2) 免疫療法

子宮頸癌III期に対する放射線治療単独の併用としてZ-100の高用量、低用量の第III相二重盲検試験が行われた結果、Z-100低用量群において無増悪生存、全生存ともに有意に予後良好であった<sup>2)</sup>。本検討はZ-100非投与群が設定されておらず、Z-100による併用効果があったか明らかではない。また、根治手術が行われた再発リスクを有する症例や、CCRTが行われた症例における維持療法や併用療法としての免疫療法の有効性については検証されておらず、これら研究結果をそのまま実地臨床に適用してもよいかどうか明らかではない。

**【参考文献】**

- 1) Yamamoto K, Izumi R, Hasegawa K, Nakajima H, Ohashi K, Kudo R, et al. Adjuvant oral 5-fluorouracil for cervical cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group report. Int J Oncol 2004 ; 24 : 1175-9 (レベルⅢ)
- 2) Noda K, Ohashi Y, Sugimori H, Ozaki M, Niibe H, Ogita S, et al. Phase III double-blind randomized trial of radiation therapy for stage IIIb cervical cancer in combination with low- or high-dose Z-100: Treatment with immunomodulator, more is not better. Gynecol Oncol 2006 ; 101 : 455-63 (レベルⅡ)