

第4章

I B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検体の病理組織学的所見に基づいた術後再発リスク因子をもつ症例に対して再発予防目的に行われる術後治療である¹⁻¹²⁾ (CQ16)。術後補助療法を考慮する因子として、骨盤リンパ節転移、子宮傍(結合)組織浸潤、頸部間質浸潤の深さ、腫瘍径、脈管侵襲(27頁, 表1付記参照)などが挙げられる。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。現在は、リンパ節転移および子宮傍(結合)組織浸潤が認められず、深い頸部間質浸潤や脈管侵襲がみられ、腫瘍径が大きい症例が中リスク群とされ¹³⁾、リンパ節転移あるいは子宮傍(結合)組織浸潤が認められる症例が高リスク群とされる傾向にある^{14, 15)}。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として放射線治療、同時化学放射線療法 (concurrent chemoradiotherapy ; CCRT) あるいは化学療法が追加されている。一方、低リスク群は経過観察でよいとされている。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¹⁶⁾、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 (CQ16~CQ18)。

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⁵⁾、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¹⁵⁻¹⁹⁾、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²⁰⁻²²⁾、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じるとの報告²³⁻²⁵⁾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^{23, 26)}、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^{24, 26)}がある (CQ16)。

骨盤リンパ節転移陽性例等の高リスク症例に対しては従来全骨盤照射が適応とされてきたが、米国で全骨盤照射とCCRTを比較したランダム化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) の結果、CCRT群は放射線治療単独群に比較してOS、PFSが有意に優れていた¹⁴⁾。さらに、この臨床試験を含んだCochrane systematic reviewでもI B1、II A期でリスク因子を有する症例は術後CCRTが良好と報告されている¹⁶⁾。本邦でも複数のリンパ節転移を有する症例に対するCCRTの有用性は認められているが²⁶⁾、1個の骨盤リンパ節転移あるいは腫瘍径の小さい症例に対するCCRTのメリットは明らかでなく²⁷⁾、術後補助療法の個別化を含めた検討が必要である (CQ16)。

術後補助療法として行う傍大動脈リンパ節領域への予防照射に関する大規模なRCTは、これまでのところ見当たらない。NCCNガイドライン2016年版では、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画像検査(CT, MRI,

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た CCRT(±腔内照射)を推奨している。しかし、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²⁸⁾(CQ18)。

再発中・高リスク群例を対象に、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CCRT)に優る可能性がある、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、などが挙げられる。しかし、術後化学療法の治療効果に関する十分なエビデンスは乏しく、現時点では術後放射線治療に対する優位性は示されていないために、その適応については慎重であるべきである(CQ16)。

【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 B 1 and I B 2 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 surgicalpathological 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, Mudderspach 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, Pohlmann PR, Stein AT. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; (6) : 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, Almadrone 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 phaseⅢ 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 B 1 vs I B 2 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) 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)
 - 27) 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)

- 28) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf(ガイドライン)

CQ 16

推奨される術後補助療法は？

推奨

- ①再発高リスク群には同時化学放射線療法(CCRT)が奨められる(グレードB)。
- ②再発中リスク群にはリスク因子の数・程度によって、放射線治療あるいは同時化学放射線療法(CCRT)が考慮される(グレードC1)。

明日への提言

本邦では、術後補助療法として再発中・高リスク群に化学療法が施行されている施設も多い¹⁾。しかし、術後化学療法はまだ有用性が証明されておらず、今後出されるエビデンスをもとに、化学療法が術後補助療法となり得るかを判断しなければならない。

目的

I B・II期子宮頸癌で術後再発リスク因子(27頁, 表1参照)を有する症例に対して、術後補助療法の有用性について検討する。

解説

術後再発リスク因子として最も重要なものは、リンパ節転移、子宮傍(結合)組織浸潤、組織型であり、次に、大きな腫瘍径、頸部間質浸潤、脈管侵襲が挙げられる²⁻⁶⁾。術後、これらのリスク因子の有無によりリスク分類され補助療法が考慮される。

扁平上皮癌では、①骨盤リンパ節転移陽性、②子宮傍(結合)組織浸潤陽性の場合には高リスク群に分類され、従来術後補助療法として全骨盤照射が行われてきた。しかし、2000年に術後補助療法としての同時化学放射線療法(CCRT)の有用性を示すRCTがSWOG(Southwest Oncology Group)8797試験として報告された。本試験では、広汎子宮全摘出術が施行されたI A 2・I B・II A期で、骨盤リンパ節転移陽性、子宮傍(結合)組織浸潤陽性、切除断端陽性などが確認された268例を対象として、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, 2サイクルの同時併用, CCRT後2サイクル)を比較した。本試験は、対象症例のうち骨盤リンパ節転移陽性例は85%をこえており、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と考えられる。その結果、CCRT群は放射線治療単独群に比較してOS, PFSとも有意に優れていた⁷⁾。さらに、この臨床試験を含んだCochrane systematic reviewでもI B 1, II A期でリスク因子を有する症例では、放射線治療単独に比べCCRTが有効であることが証明された³⁾。本邦でも複数のリンパ節転移を有する症例に対するCCRTの有用性は認められているが⁸⁾、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⁹⁾、術後補助療法の個別化を含めた検討が必要である。欧米での新しい試みとして、術後再発高リスク群を対象に、CCRT後にさらにパクリタキセルとカルボプラチンの化学療法を加えることにより、予後の改善を得ることができるかどうかの第Ⅲ相比較試験が進行中である(RTOG0724 試験：NCT00980954)。

再発中リスク群を対象とした試験として、GOG92 試験が挙げられる。本試験では、I B期骨盤リンパ節転移陰性例の中で、1/3をこえる間質浸潤、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、無治療群と術後補助療法として全骨盤照射を受けた群とのRCTが行われており、術後放射線治療群に有意な再発率の低下が認められた¹⁰⁾。この臨床試験を含んだCochrane systematic reviewでは、再発中リスク群のI B期症例では、術後の放射線治療は再発率を減少させるが、OSに関しては明らかな改善効果が示されなかった。また、放射線治療はリンパ浮腫などの有害事象を増やす可能性もあり、リスクとベネフィットを考慮して選択すべきであるとされている¹¹⁾。韓国からの報告で、中リスク群に対して術後放射線治療単独群とCCRT群を後方視的に検討したところ、血液毒性はCCRTで頻度が高かったものの、OSにてCCRTが良い傾向が示された¹²⁾。しかし、国内での現状も鑑み、現時点では、術後再発中リスク群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^{2,3,13)}。このような背景の下、Gynecologic Oncology Group(GOG)では術後再発中リスク群を対象とした、放射線治療単独の群とCCRT群との第Ⅲ相比較試験が進行中である(GOG263 試験：NCT01101451)。

NCCNガイドライン2016年版では、再発低リスク群に対しては術後経過観察でよいとされている。

付記1：術後補助療法としての化学療法

「術後補助療法としての化学療法」の推奨に関して、第58回日本婦人科腫瘍学会学術講演会・ガイドラインコンセンサスミーティング(2016年7月、米子)で、会場からは術後化学療法を推奨に掲載すべきとの多くの意見があった。しかし、ガイドライン作成委員会(2017年1月15日、東京)では掲載しないとの結論に達したので、以下にその経緯を記載する。

「都道府県がん対策推進協議会がん登録部会 Quality Indicator 研究中間報告・子宮頸がん」による2013年全国院内癌登録+DPC(Diagnosis Procedure Combination)データ(主にがん診療拠点病院のデータ)を用いた解析では、再発中リスク群の53.1%、高リスク群の48.1%に術後化学療法が行われていることが判明した。従来、本邦のがん診療拠点病院をはじめとする多数の手術例を扱う施設では、「徹底的な腫瘍の摘出」を目指して広汎子宮全摘出術を行い、再発リスク因子をもつ例には術後に放射線治療が追加されてきた。しかし、術後補助放射線照射を行うことによる腸閉塞、難治性のリンパ浮腫などの重篤な合併症が少なからず起こることから、現在では術後化学療法が選択されている施設も多く見受けられる。このような多数の手術例を扱う単施設ごとの報告では、術後化学療法は術後放射線治療と比較して遜色ない効果が報告されており、術後化学療法の効果は手術の熟練度・完速度に大きく依存する可能性がある。

一方、第57回日本婦人科腫瘍学会学術講演会(2015年8月、盛岡)で行われたガイドライン委員会検証委員会報告では、日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会登録データの2004年より2009年の子宮頸癌9,565例(手術療法のみ群4,626例、術後放射線治療群2,976例、術後化学療法群1,963例)

を用いて、『子宮頸癌治療ガイドライン2007年版』導入前後での予後解析を行った結果が示された。すなわち、3群の治療例についてガイドラインの導入前後での効果は示されなかった。術後補助療法に関しては、『子宮頸癌治療ガイドライン2007年版』では「術後化学療法の有用性は現時点では不明である」と記載されているにもかかわらず、本検証委員会の検討においては、2007年以降にリンパ節転移を有する症例では術後化学療法の頻度が増え、術後放射線治療が減少する傾向が示された。そこで、ガイドライン効果と他の因子との二因子間交互作用の検討を行ったところ、治療法に不均一性がみられ、術後化学療法群のみでは有意差はないものの、ガイドライン導入後に死亡リスクが上昇している傾向(HR 1.362, 95%CI 0.876-2.120, $p=0.170$)が認められた。一方、手術療法のみと術後放射線治療群では死亡リスクは減少傾向を示していた(手術療法のみ: HR 0.935, 95%CI 0.489-1.789, $p=0.839$, 術後放射線治療群: HR 0.920, 95%CI 0.622-1.362, $p=0.679$)。

以上をまとめると、婦人科腫瘍専門医が在籍して広汎子宮全摘出術を多数例行っている施設では、術後化学療法は術後放射線治療と比べて遜色ない可能性は残されているものの、全国を見渡して考えた場合には術後化学療法群は必ずしも予後改善でなく、死亡リスクの増加がみられる可能性が否定できない。よってガイドライン委員会では、以上の議論をもって現状で多数例に行われているというだけの意味での推奨掲載は選択せず、『子宮頸癌治療ガイドライン2011年版』に続いて推奨掲載をしない結論を採用した。

付記2：腺癌の術後補助療法

腺癌と扁平上皮癌を比べた場合、腺癌は予後が不良とする報告が多い^{4-6,14)}。本邦からの報告で、広汎子宮全摘出術が行われた520例のうち、補助療法として放射線治療が施行された症例では、腺癌は扁平上皮癌に比べ有意に予後不良であった⁶⁾。また、本邦での多施設による後方視的検討として、広汎子宮全摘出術を行った820例の解析では、I期では扁平上皮癌と腺癌の予後に差は認められなかったが、II期では腺癌が有意に予後不良であった⁴⁾。さらに、本試験を含めたIB～IIB期の子宮頸部腺癌321例が集められ、その中で168例が術後に放射線治療、CCRTまたは化学療法が施行されており、治療効果が検討された。その結果、3群間の生存率に差はなく、術後補助療法として化学療法も有用である可能性が示された¹⁵⁾。前述のSWOG8797試験では、腺癌・腺扁平上皮癌が術後放射線治療群に20例(扁平上皮癌96例)、CCRT群に30例(扁平上皮癌97例)含まれていた。本試験ではCCRT群で有意に予後良好であったが、その差が腺癌・腺扁平上皮癌においても認められ、腺癌に対する術後CCRTの有効性が示された⁷⁾。

以上、欧米のデータでは子宮頸部腺癌の術後にはCCRTが推奨されるものの、本邦では定まった治療法がなく、化学療法の有用性は今後検討すべき課題である。

【参考文献】

- 1) Ikeda Y, Furusawa A, Kitagawa R, Tokinaga A, Ito F, Ukita M, et al. Practice patterns of adjuvant therapy for intermediate/high recurrence risk cervical cancer patients in Japan. *J Gynecol Oncol* 2016 ; 27 : e29(レベルⅢ)【委】
- 2) 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)【旧】
- 3) Rosa DD, Medeiros LR, Edelweiss MI, Pohlmann PR, Stein AT. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; (6) : CD005342(レベルⅡ)【委】
- 4) Shimada M, Nishimura R, Nogawa T, Hatae M, Takehara K, Yamada H, et al. Comparison of the outcome between cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma patients with adjuvant radiotherapy following radical surgery : SGSG/TGCU Intergroup Surveillance. *Mol Clin Oncol* 2013 ; 1 : 780-4(レベルⅢ)【委】
- 5) 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)【委】
- 6) Mabuchi S, Okazawa M, Matsuo K, Kawano M, Suzuki O, Miyatake T, et al. Impact of histological subtype on survival of patients with surgically-treated stage I A 2- II B cervical cancer : adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012 ; 127 : 114-20(レベルⅢ)【委】
 - 7) 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)【旧】
 - 8) Mabuchi S, Okazawa M, Isohashi F, Ohta Y, Maruoka S, Yoshioka Y, et al. Postoperative whole pelvic radiotherapy plus concurrent chemotherapy versus extended-field irradiation for early-stage cervical cancer patients with multiple pelvic lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 2011 ; 120 : 94-100(レベルⅢ)【検】
 - 9) 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)【旧】
 - 10) Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Mudderspach 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)【旧】
 - 11) Rogers L, Siu SS, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; (5) : CD007583(レベルⅡ)【検】
 - 12) Song S, Song C, Kim HJ, Wu HG, Kim JH, Park NH, et al. 20 year experience of postoperative radiotherapy in I B- II A cervical cancer patients with intermediate risk factors : impact of treatment period and concurrent chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2012 ; 124 : 63-7(レベルⅢ)【検】
 - 13) 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)【旧】
 - 14) Noh JM, Park W, Kim YS, Kim JY, Kim HJ, Kim J, et al. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy : a multicenter retrospective study(KROG 13-10). *Gynecol Oncol* 2014 ; 132 : 618-23(レベルⅢ)【委】
 - 15) Shimada M, Nishimura R, Hatae M, Hiura M, Takehara K, Tase T, et al. Comparison of adjuvant chemotherapy and radiotherapy in patients with cervical adenocarcinoma of the uterus after radical hysterectomy : SGSG/TGCU Intergroup surveillance. *Eur J Gynecol Oncol* 2013 ; 34 : 425-8(レベルⅢ)【委】

CQ 17

術後補助放射線治療を施行する場合、推奨される照射方法は？

推奨

全骨盤照射が推奨される(グレードB)。

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する。

解説

術後照射の照射範囲は通常、全骨盤領域(全骨盤照射: whole pelvic radiotherapy)とされる¹⁾。全骨盤照射の臨床標的体積(clinical target volume; CTV)は、骨盤リンパ節領域、膣上部(膣断端部から約3cm下方まで)、子宮傍(結合)組織および膣傍(結合)組織である。術後全骨盤照射におけるCTVの設定については、米国ならびに本邦で既に有識者によるコンセンサスに基づくガイドラインが策定されている^{2,3)}。CTVに適切なマージンをつけた領域を計画標的体積(planning target volume; PTV)として、前後左右の4方向から照射を行う3次元原体照射(3 dimensional conformal radiotherapy; 3D-CRT)が一般的な照射法である。

線量分布が前後左右の4門照射に劣ること、および膣断端や子宮傍(結合)組織などの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門照射は行うべきではない。また、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^{4,5)}。

全骨盤照射は1.8~2.0 Gy/回の通常分割照射法で、総線量45~50 Gy/約5週間の照射が標準である^{1,6)}。総線量50 Gyをこえる照射は小腸の耐容線量をこえるため行うべきでない⁷⁾。

広汎子宮全摘出術後の補助療法として全骨盤照射に腔内照射を追加する意義は明らかでない^{8,9)}。広汎子宮全摘出術で膣上部が切除されていると、腔内照射を行っても線量分布の物理学的特性から高線量の届く範囲は膣断端部粘膜面のみで、子宮傍(結合)組織切除断端などの深部組織には十分な線量は照射できない。したがって、術後補助療法として腔内照射の追加は一般的に推奨されない¹⁰⁾。不完全手術例で癌の肉眼的残存が明らかな症例では腔内照射や組織内照射の追加が検討されるが、このような症例は術後補助療法の範疇からは逸脱する。

近年、術後照射に強度変調放射線治療(intensity-modulated radiation therapy; IMRT)が

用いられるようになってきている。IMRTは通常の前後左右4門の3D-CRTと比較して、小腸、直腸、膀胱、骨髄などの正常組織の線量を低減することが可能であり、術後照射における合併症の低下につながるものとして期待されている¹¹⁻¹⁵⁾。ただしIMRTの治療にあたっては、正常組織の線量制約、治療期間中の膀胱や直腸の体積の変化、治療期間中の腔断端部軟部組織の位置および形状の変化^{16,17)}などを考慮した適切な治療計画が必要であり、治療の標準化が重要である。

【参考文献】

- 1) 日本放射線腫瘍学会 編. 放射線治療計画ガイドライン 2012年版. 金原出版, 東京, 2012. pp195-205(ガイドライン)【委】
- 2) 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)【委】
- 3) 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)【委】
- 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)【旧】
- 5) 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 nodenegative, high-risk stages I and II cervical squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2003 ; 13 : 170-6(レベルⅢ)【旧】
- 6) Perez CA, Kavanagh BD. Uterine cervix. In : Halperin EC, Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, pp1800-915(レベルⅣ)【旧】
- 7) 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)【旧】
- 8) 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)【旧】
- 9) 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)【旧】
- 10) Small W Jr, Beriwal S, Demanes DJ, Dusenbery KE, Eifel P, Erickson B, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy. *Brachytherapy* 2012 ; 11 : 58-67(ガイドライン)【委】
- 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)【旧】
- 12) Jhingran A. Potential advantage of intensity-modulated radiation therapy in gynecologic malignancies. *Semin Radiat Oncol* 2006 ; 16 : 144-51(レベルⅣ)【旧】
- 13) Chen M-F, Tseng C-J, Tseng C-C, Kuo Y-C, Yu C-Y, Chen W-C. Clinical outcome in posthysterectomy cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy : Comparison with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 67 : 1438-44(レベルⅢ)【検】
- 14) Klopp AH, Moughan J, Portelance L, Miller BE, Salehpour MR, Hildebrandt E, et al. Hematologic

- toxicity in RTOG 0418 : a phase II study of postoperative IMRT for gynecologic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013 ; 86 : 83-90 (レベルⅢ) 【検】
- 15) Murakami N, Okamoto H, Kasamatsu T, Kobayashi K, Harada K, Kitaguchi M, et al. A dosimetric analysis of intensity-modulated radiation therapy with bone marrow sparing for cervical cancer. Anticancer Res 2014 ; 34 : 5091-98 (レベルⅢ) 【検】
- 16) Harris EER, Latifi K, Rusthoven C, Javedan K, Foster K. Assessment of organ motion in postoperative endometrial and cervical cancer treated with intensity-modulated radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011 ; 81 : 645-50 (レベルⅢ) 【検】
- 17) Ma DJ, Michaletz-Lorenz M, Goddu M, Grigsby PW. Magnitude of interfractional vaginal cuff movement : implications for external irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 ; 82 : 1439-44 (レベルⅢ) 【検】

CQ 18

傍大動脈リンパ節領域への予防照射の適応は？

推奨

- ①画像検査または病理学的検査で傍大動脈リンパ節転移陽性と診断された症例で考慮される(グレードC1)。
- ②画像検査で傍大動脈リンパ節転移を示唆する所見がなく、傍大動脈リンパ節転移に関する病理組織学的検索がなされていない症例では推奨されない(グレードC2)。

目的

主治療が手術の場合について、術後補助療法としての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する。

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RCTは少なく、いずれも主治療が放射線治療であり術後補助療法を対象としたものではない。その結果についても、生存率が有意に良好であったRTOG79-20試験¹⁾と有意差を認めなかったEuropean Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC)の試験²⁾があり、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否かについて明確な結論はでない。

術後再発中・高リスク症例に対する術後補助療法としては、全骨盤照射ないし全骨盤照射とシスプラチンを含む化学療法による同時化学放射線療法(CCRT)が標準治療である(CQ16, CQ17参照)。しかしI・II期症例の傍大動脈リンパ節領域への潜在的転移の確率は4~21%と報告されており^{3,4)}、全骨盤照射のみでは病変を十分にカバーできない可能性がある。傍大動脈リンパ節転移のリスクは腫瘍径や骨盤リンパ節転移の有無などによって変化し、腫瘍径が4cm以上の症例、両側性ないし多発性の骨盤リンパ節転移症例、総腸骨リンパ節転移症例などは傍大動脈リンパ節転移のリスクが高いことが報告されている^{3,4)}。したがって術前画像検査(CT, MRI, PET)で傍大動脈リンパ節転移が疑われる症例や、手術時に両側性ないし多発性の骨盤リンパ節転移あるいは総腸骨リンパ節転移が疑われる症例では傍大動脈リンパ節の生検を行い、その結果、転移陽性例では傍大動脈リンパ節への術後予防照射を考慮する。NCCNガイドライン2016年版では、傍大動脈リンパ節転移陽性例に対しては、外部照射として全骨盤照射に傍大動脈リンパ節領域を照射範囲に含めた拡大照射野(extended-field)によるCCRT(±腔内照射)を推奨している⁵⁾。この場合、肉眼的に明らかな転移リンパ節および潜在的な転移が疑われるリンパ節を注意深く照射野に含めて、少なく

とも45 Gyの線量を照射する。また照射にあたっては腸管、腎、脊髄等の線量制約に十分に配慮する^{5,6)}。

ただし上記は、画像検査または病理学的検査で転移陽性と診断された症例の対応方法である。術前画像検査(CT, MRI, PET)で傍大動脈リンパ節転移を示唆する所見がなく、かつ生検にて転移陰性、ないし病理学的検索がなされていない症例においては、術後補助療法として傍大動脈リンパ節に対する「予防照射」を支持するエビデンスに乏しく、明確な推奨はなされていない⁵⁾。さらに、術前画像検査で傍大動脈リンパ節転移を示唆する所見がなく、かつ生検にて転移陰性、ないし病理学的検索がなされていない症例で、巨大な腫瘍径、両側性ないし多発性の骨盤リンパ節転移、総腸骨リンパ節転移のいずれかが認められた症例についても傍大動脈リンパ節に対する「予防照射」を支持するエビデンスは乏しく、このような症例に特化した言及はなされていない状況である⁵⁾。

傍大動脈リンパ節を照射する場合は、消化管障害や血液毒性などの急性期の有害事象が増加し、また消化管の晩期有害事象の発症率が高くなる。RTOG79-20試験では、傍大動脈リンパ節照射群で累積10年合併症の発症率が上昇する傾向(8% vs. 4%)が示された¹⁾。EORTCの研究でも、Grade 3またはGrade 4の重篤な晩期消化管合併症が傍大動脈リンパ節照射群で2.3倍多いことが示された²⁾。全骨盤+傍大動脈リンパ節照射に化学療法を同時併用すると晩期有害事象の発症率はより高くなり⁷⁻⁹⁾、照射方法を工夫する必要がある。近年では、IMRTによる骨盤+傍大動脈リンパ節照射と化学療法の同時併用についての臨床研究が報告されている¹⁰⁾。

【参考文献】

- 1) 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. Ten-year treatment results of RTOG 79-20. JAMA 1995 ; 274 : 387-93(レベルⅡ) 【旧】
- 2) 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) 【旧】
- 3) Hindle WH. Tumors of the cervix. In : Morrow CP, Curtin JP eds. Synopsis of Gynecologic Oncology, 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 1998, pp107-49(レベルⅣ) 【旧】
- 4) 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) 【委】
- 5) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf(ガイドライン) 【委】
- 6) Erickson-Whitmann B, Rownd J, Khater K. Biologic and physical aspects of radiation oncology. In : Barakat R, Markman M, Randall M, eds. Principles and Practice of Gynecology Oncology, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009, pp325-80(レベルⅢ) 【委】
- 7) 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)【旧】
- 8) Small W Jr, Winter K, Levenback C, Iyer R, Hymes SR, Jhingran A, et al. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin and amifostine for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes : results of arm II of Radiation Therapy Oncology Group(RTOG)0116. Int J Gynecol Cancer 2011 ; 21 : 1266-75(レベルⅢ)【検】
 - 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)【旧】
 - 10) 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)【旧】