



Title	子宮頸癌の放射線療法-多施設間での比較-
Author(s)	伊東, 久夫
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1999, 59(13), p. 745-749
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15225
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

子宮頸癌の放射線療法 -多施設間での比較-

伊東 久夫

千葉大学医学部放射線医学教室

Radiotherapy for Cervical Cancer: A multi-institutional comparison

Hisao Ito

Radiotherapy has long been recognized as a successful treatment modality for all stages of carcinoma of the uterine cervix. In Japan, however, radiotherapists mainly have had to treat patients with far advanced cancer. Recently, however, the incidence of patients with early-stage cervical cancer who undergo surgery has increased, whereas that of patients with advanced disease has decreased significantly. As a result, the number of cervical cancer patients who visit radiotherapy departments has decreased significantly. Radiotherapy is useful for early cervical cancer, and radiotherapists need to make every effort to treat patients with early-stage cancer.

Radiotherapy alone for cervical cancer consists mainly of external irradiation and intracavitary brachytherapy. Two modalities are used for brachytherapy, low dose rate and high dose rate. The latter modality, which was developed about three decades ago, spread rapidly and was improved in Japan and Europe. In 1983, the standard method of treating cervical cancer with Co-60 RALS was proposed by Arai et al. in Japan. Most institutes accepted this method with some modifications and have reported treatment results based on it. Currently, several modalities of radiotherapy are available for cervical cancer. JASTRO organized a study group to reconsider the treatment proposed by Arai et al. and reviewed the outcomes from nine institutions in Japan.

Chemotherapy combined with radiotherapy previously was considered ineffective for cervical cancer. However, this February NCI suggested concomitant chemoradiotherapy was effective for improving the survival rates of most cervical cancer patients. This suggestion is introduced.

Research Code No.: 609

Key words: Cervical cancer, Radiotherapy, External irradiation, Intracavitary brachytherapy

Received Aug. 13, 1999

Department of Radiology, Chiba University, School of Medicine

本論文は第58回日本医学放射線学会学術発表会(1999年4月)の教育講演において、「子宮頸癌の放射線療法-多施設間の比較-」の演題で発表されたもので、日本医学放射線学会誌編集委員会より執筆依頼した。

はじめに

子宮頸癌は放射線治療により根治が期待でき、頻度も多く、放射線治療では重要な病気の1つであった。子宮頸癌の根治放射線治療は、1983年荒居らにより治療指針が提唱され約15年が経過した¹⁾。この間、わが国では高線量率腔内照射装置が著しく普及し、この治療法を用いた多くの治療成績が報告してきた。しかし、適応法は各施設で多少異なっている²⁾⁻¹¹⁾。高線量率腔内照射の普及に伴い、各施設での経験も豊富となった。今回、日本放射線腫瘍学会子宮頸癌研究グループは従来の治療成績を解析し、進行癌の放射線治療について再考することにした。

子宮頸癌放射線治療の動向

子宮頸癌の発生頻度は低下傾向にある。その中でもIII-IV期進行癌の頻度は、大都市で著しく低下している。Fig. 1Aは今回の検討で資料をいただいた施設の総計であり、Fig. 1Bは東京にある大学病院で放射線治療を行った子宮頸癌患者数の推移である。全国集計でみると、根治照射が行われた子宮頸癌患者数は減少傾向である。III-IV期の患者数は2/3程度の減少であるが、I-II期の患者数が1/3程度に減少したため、全体の患者数が著明に減少している。

Fig. 1Bの東京の大学病院では、1976年高線量率腔内照射が導入され、子宮頸癌の放射線治療は婦人科から放射線科に移管された。1980年代前半までは患者数が増加の傾向にあった。その後は減少傾向がみられ、1990年代になってからは著しく減少した。特にIII-IV期の進行癌が減少しているが、I-II期の患者数はあまり変化していない。同一時期の同病院の全子宮頸癌患者総数は、やや減少している程度である。I-II期の患者が全患者数の中で占める割合は、1970年代に約40~50%であったが、1990年代は90%以上となっている。したがって、大都市の病院では、進行子宮頸癌患者の放射線治療は過去のものとなりつつある。子宮頸癌は今後ともこの傾向が続くと考えられ、放射線治療の主たる対象を早期癌や再発・術後照射に変更することになろう。早期癌の放射線治療患者数を増やすためには、放射線治療が手

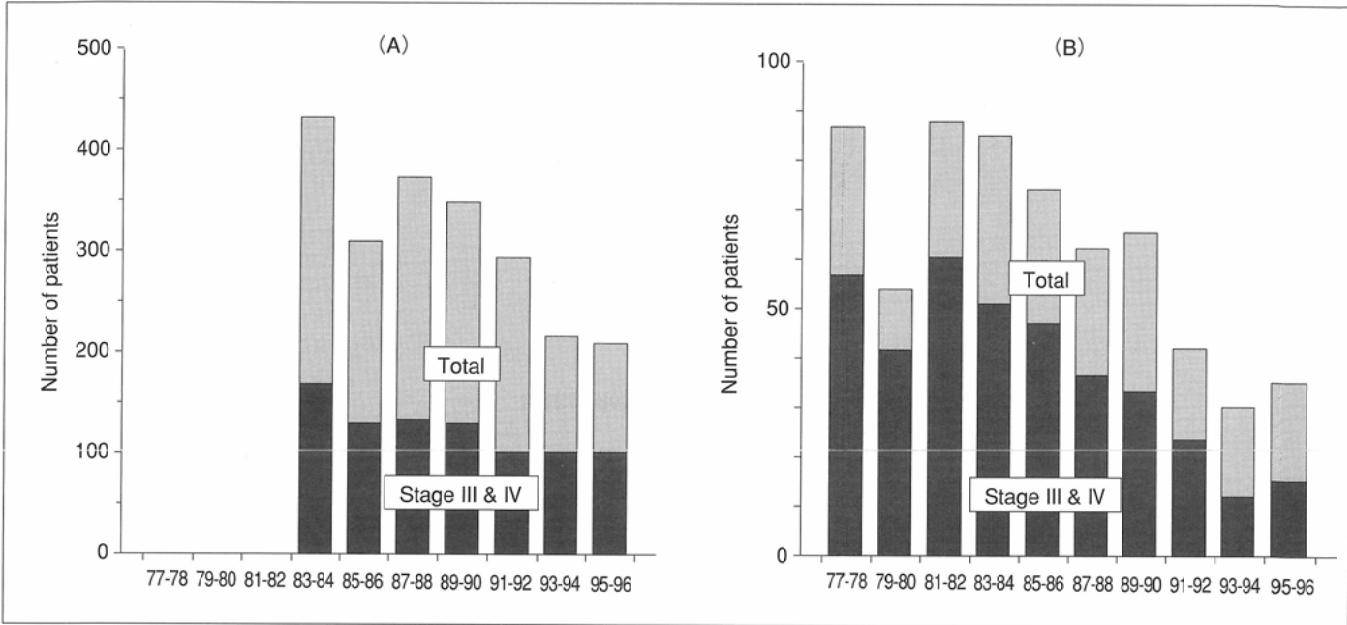


Fig. 1 Number of cervical cancer patients treated with radiotherapy from 1977 to 1996.

術より優れていることを明らかにする必要がある。したがって、従来の進行癌を主体とした治療法の開発より、早期癌の優れた治療法を確立することが重要である。早期癌に対する至適照射野・至適照射法は、従来の方法でよいのかという問題である。

NCI(National Cancer Institute)が1999年2月に、化学療法と同時併用が有効とする提言を行っている¹²⁾。このため、婦人科側からこの併用療法を強要される可能性が高く、放射線科側は対応を考えておく必要がある。

治療法

1. 外照射

子宮頸癌の根治放射線治療では、第一に外照射が行われる。各施設での外照射の適応はおおむね一致し、原則としてIA期を除く全例に外部照射を行っていた。例外は高齢者の早期癌である。高齢者早期癌の定義に多少差がみられ、80歳以上のIB期とする施設から、70歳以上のIIA期以下としている施設まであった。患者の年齢とperformance status(PS)は必ずしも一致しない。したがって、高齢者を年齢で一律に決めるることは困難と思われる。IB期でもリンパ節転移の可能性があり、婦人科医はリンパ節廓清を行うことを勘案すると、できる限り外照射を併用することが適当と思われる。

1-1. 骨盤部照射

全骨盤部照射の照射野設定はほぼ同一であった。上縁はほとんどの施設で腰椎4~5の間としていたが、1施設は腸骨翼上縁であった。多くの場合この両者はほぼ同一となる。側方は股関節上方で腸骨の狭くなっている部分の中央としていた。1施設は腸骨内側から外方へ2cmのところで

あったが、これもほぼ同一であろう。下縁は一般的には閉鎖孔下縁としていたが、下縁の設定は癌の下方進展程度により異なり、一概に決められない。骨盤照射野サイズは進行期と関わりなく同一とする施設がほとんどであったが、1施設はIB期に小さな照射野を用いていた。IB期のリンパ節転移は、一般に内腸骨・閉鎖節に限局していることを考えると、IB期の照射野は小さくてもよいと思われる。

外照射の照射線量をTable 1に示した。荒居らのガイドラインではIB期は全骨盤照射を行わないことになっている。しかし、今回の調査ではIB-II期は同様な治療法で、全骨盤に20~30Gy照射している施設が多かった。IB期でもIA期に近い小さな腫瘍から、II期に近い大きなものまでいろいろである。したがって、IB期では局所腫瘍サイズを勘案して、全骨盤照射を行うか否かを決めるのが実際的と思われる。荒居らは骨盤部の総線量をIB期は45Gy、II期以上の進行期では50Gy以上としている。今回の調査でも42Gyとする施設が1施設、それ以外は45~50Gyとなっていた。

III-IV期の全骨盤照射線量は、腫瘍サイズによって変更している施設が多かった。III期で腫瘍サイズの比較的小さなものは、全骨盤・総骨盤線量がそれぞれ30Gy、50Gy程度であった。腫瘍が大きなものはIVA期に準じて、全骨盤・総骨盤線量ともに5~10Gy程度増加させていた。

いずれの施設でも病気の進行に従って、全骨盤照射の線量を相対的に増加させ、総骨盤線量も増加させていた。その線量は施設により多少の違いはあったが、概して荒居らの提唱に従っていた。無作為試験は行われておらず、進行期ごとの至適線量は現在分かっていない。大きな腫瘍では子宮傍結合組織への追加照射を行うことがあるが、その効果も明確ではない。同一の進行期でも腫瘍サイズや分布が異なり、同一線量で良いのか否か不明である。子宮頸癌の

Table 1 Dose of external irradiation

	Total dose	Whole pelvis	After central shield
Stage I	42, 45-50 Gy (45 Gy) [*]	0-20, 30 Gy (0 Gy)	50-30, 20 Gy (45 Gy)
II	45-50 Gy (50 Gy)	0, 20-30 Gy (0, 20 Gy)	50, 30-20 Gy (50, 30 Gy)
III	50-60 Gy (50-55 Gy)	20, 25-30, 40 Gy (20-30, 30-40 Gy)	30, 25-20, 10 Gy (30-20, 25-15 Gy)
IV	50-60 Gy (50-60 Gy)	30, 40-50 Gy (40-50 Gy)	20, 20-10, 0 Gy (15-10 Gy)

()^{*}: dose suggested by Arai et al.

Table 2 Dose of intracavitary brachytherapy

	High dose rate		Low dose rate
	Total	Fraction size	Total
Stage I	30-38 Gy (29 Gy) [*]	5-6, 7.5-8 Gy (6 Gy)	40-50 Gy (50 Gy)
II	24-30 Gy (23 Gy)	(6 Gy)	45-50 Gy (40 Gy)
III	17-18, 24-30 Gy (15-20 Gy)	(5 Gy)	30-45 Gy (25-33 Gy)
IV	0, 14-22, 30 Gy (10-15 Gy)	(5 Gy)	20-45 Gy (25-33 Gy)

()^{*}: dose suggested by Arai et al.

治療に憧憬が深くなるほど、患者ごとの個別化を模索する傾向になる。そのため、施設ごと、患者ごとに多少の違いが生じるのは当然で、統一した治療指針を作るのは難しい。荒居らのガイドラインを基準として、施設ごとに治療成績の解析結果を反映する治療法へ修正していくのが良いと考えられる。

1-2. 傍大動脈リンパ節照射

今回の調査では、IIIB期以上の患者は原則的に傍大動脈リンパ節を予防照射している施設が1施設あった。また、総腸骨リンパ節転移が認められた場合、傍大動脈リンパ節も予防照射する施設が1施設であった。その他の施設は、原則的に傍大動脈リンパ節の予防照射を行わず、画像診断上転移が疑われたときのみ照射していた。照射法としては、椎体より1.5~2cm外側までの幅で、骨盤部の照射野につないで、腰椎1の上縁までを照射していた。照射線量は40~50Gyまでいろいろであった。

傍大動脈リンパ節の照射が有用とする報告はあるが、生存率の改善に役立つか否か未だ不明な点も多い。また副作用に関しても、重篤な副作用の報告から、あまり副作用がないとするものまでさまざまである。この問題は化学療法併用との兼ね合いもあり、解決が難しい。臨床データは全

くないが、私見では画像診断で転移が強く疑われた場合のみ照射すればよいと思っている。

2. 腔内照射

いずれの施設でも、原則としてすべての患者に腔内照射を行っていた。腫瘍サイズの大きなIV期と子宮内感染症の患者を適応外とする施設もあった。線量率に関しては、高線量率、中線量率、低線量率、高線量率と低線量率を併用する施設など、施設ごとにかなり異なっていた。腔内照射線量は外照射との兼ね合いで、外照射線量の多い場合は少なくしていた(Table 2)。高線量率ではA点での外照射と腔内照射の単純合計線量を、50~65Gyとする施設が多かった。荒居らのガイドラインにおおむね沿っているが、III期以上では腔内照射の線量が、このガイドラインより多少多目になっていた。腔内照射の分割は1回線量5~8Gyまでさまざままで、これは荒居らの5~6Gyとするガイドラインより大きな線量を用いている施設もあった。高線量率腔内照射の至適線量と至適分割法に関しては、不明な点も多い。腫瘍の制御と直腸・膀胱障害の軽減が、照射線量・分割を考える基本である。外照射は同一にして、腔内照射の線量を2種類の分割法で比較した施設があった。すなわち、5Gy×6回の30Gyと8Gy×3回の24Gy^[13]、6Gy×5回の30Gyと7.5Gy

Table 3 Concurrent chemoradiotherapy

Protocol	Year	Indication	Group	3-yr survival
GOG85	1986-90	II B-IVA LN (-)	CDDP + 5-FU HU*	68% 57%
RTOG9001	1990-7	II B-IVA I A-B, LN (+), 5 cm	CDDP + 5-FU RT alone	75% 63%
GOG120	1992-7	II B-IVA paraaorta (+)	CDDP CDDP + 5-FU + HU HU	65% 65% 47%
SWOG1879	1992-6	I A-B, II A postop poor prognostic factor	CDDP + 5-FU RT alone	87% 77%
GOG123	1992-6	I B ≥ 4 cm	CDDP RT alone	83% 74%

HU*: hydroxyurea

×4回の30Gyの比較⁸⁾を行った。いずれの場合も局所制御、副作用の発生に明らかな差はなかった。医療従事者の手間と患者の負担を考えると、1回線量を大きくして、照射回数を少なくする方が簡便である。最近は1回線量を大きくする報告もある。

荒居らは高線量率腔内照射の安全域は極めて狭いとしている。しかし、腔の広さや線源の配置の容易さ等、患者の解剖学的問題、あるいは施行医師の手技上の問題もあり、至適な線量と分割法を決めるることは難しい。大規模な無作為試験が行われても、多施設間では手技上と患者の違いがあり、結論を導くことが難しい問題と思われる。荒居らのガイドラインで示されているが、私見でも、外照射と腔内照射の線量を、単純合計でA点線量60Gy程度として腔内照射を行えば、大きな間違はないと思われる。また、高度に訓練を受けた医師が行う場合は、1回線量を大きくしても良いが、多くの治療医が1人の患者を治療する場合は、1回線量を小さくして回数を多くする方が安全と思われる。放射線治療理論上の問題ではなく、線源の配置等手技上の問題である。

放射線と化学療法の併用

従来、子宮頸癌では放射線と化学療法の併用が無効とされてきた。今回資料を提供いただいた施設でも、化療と放射線の併用を行っていた施設があったが、結果として有用な印象は得られなかった。これは系統だった検討結果ではなく、あくまで治療医の印象である。

1996年のNCIによる子宮頸癌の治療指針でも、“現在のところ併用療法は何らの利点もない”とされていた。この時点の結論は、多くの放射線治療医が感じたことと一致していた。しかし、1999年2月NCIから出された緊急提言では、前述の内容が全く変更された¹²⁾。“子宮頸癌に化学療法と放射

線を同時併用すると、生存率が著しく改善し、有効な治療法である”となった。その根拠は、GOGとRTOGで行われた5種の無作為試験の結果、すべての検討で化学療法併用群の生存率が、放射線単独群を上回る結果が得られたためである。

5種の臨床試験の対象となった患者とその治療成績は、Table 3のごとくである。すなわち、(1)IIB-IVA期でリンパ節転移のない患者、(2)IA-B期で骨盤内リンパ節転移がある患者、(3)IIB-IVA期で傍大動脈リンパ節転移のある患者、(4)術後予後不良因子があるため術後照射を行う患者、(5)IB期で腫瘍が4cm以上の患者、である。これをまとめると、IA-B期で腫瘍径が4cm以下とIVB期を除くすべての子宮頸癌患者となる。化学療法はCDDPと5-FUが照射と同時併用で用いられた(Table 4)。HU(hydroxyurea)の併用も行われたが、これは有用ではなかった。使用量はCDDP 40 mg/m²週1回毎週か、50~70 mg/m²を3~4週ごとに1回である。CDDP使用時には5-FU 4000mg/m²を96時間かけて同時に持続注入する。照射はIIB期には全骨盤4080cGy、腔内照射(低線量率)4000cGy(A点)、III期以上では全骨盤5100cGy、腔内照射3000 cGy(A点)である。傍大動脈リンパ節転移には4500 cGyが照射された。基本的に欧米では腔内照射併用でも中央遮蔽の概念はない。日本人と欧米人の体型・局所解剖学的違い等を考慮すると、このプロトコルがそのまま日本人に当てはまるか否かは不明である。また、本邦では高線量率腔内照射が主体であることも注意を要する。従来、放射線科医は化学療法の併用に割合消極的で、婦人科医は積極的な傾向があった。NCIのこの提言により婦人科医側からの攻勢が強まると考えられ、われわれが放射線治療を行う場合、苦渋する可能性が増加したと思われる。

Table 4 Chemotherapy schedule

Protocol	Drug	Schedule
GOG85	CDDP: 50 mg/m ² 5-FU: 4000 mg/m ² /96 hrs HU*: 80 mg/kg	day 1, 29 day 2, 30 2X/w, 6 weeks
RTOG9001	CDDP: 40 mg/m ² 5-FU: 4000 mg/m ² /96 hrs	1X/w, 6 weeks day 1, 22
GOG120	CDDP: 40 mg/m ² 5-FU: 4000 mg/m ² /96 hrs HU: 2-3 mg/m ²	1X/w, 6 weeks day 1, 22 every day, 6 weeks
SWOG1879	CDDP: 70 mg/m ² 5-FU: 4000 mg/m ² /96 hrs	day 1, 22, 43, 64 day 1, 22, 43, 64
GOG123	CDDP: 40 mg/m ²	1X/w, 6 weeks

HU*: hydroxyurea

謝辞

ご協力いただいた施設は以下のとくです。稿を終わるにあたり厚く御礼申し上げます。

旭川医科大学：吉田 弘先生、菊池雄三先生(現金沢大学)
 札幌医科大学：晴山雅人先生
 東京女子医科大学：兼安裕子先生

慶應義塾大学：茂松直之先生

放射線医学総合研究所・治療診断部：中野 隆史先生
 愛知県がんセンター：加藤恵利子先生(現国立名古屋病院)
 大阪成人病センター：茶谷正史先生(現大阪労災病院)
 徳島大学：竹川佳宏先生
 琉球大学：戸板孝文先生

文 献

- 1) 荒居竜雄、赤沼篤夫、池田道雄、他：子宮頸癌の放射線治療の基準。癌の臨床 30: 496-500, 1984
- 2) Kikuchi Y, Saito Y, Ishikawa M: 10 years experience in the treatment of uterine cervix cancer using HDR brachytherapy technique in Asahikawa Medical College. Brachytherapy Today, (Okawa T, et al. ed) E133-142, 1993
- 3) 晴山雅人、大内 敦、志籠光男、他：子宮頸癌における高線量率と低線量率治療。癌の臨床 43(2): 185-189, 1997
- 4) 兼安裕子、喜多みどり、小久保菜穂子、他：子宮頸癌に対する放射線治療—25年間の治療成績の変遷—。癌生時研誌 17: 33-36, 1997
- 5) 兼安裕子、喜多みどり、唐澤久美子、他：子宮頸癌放射線治療成績における治療日数の影響。日放腫会誌 8: 239-250, 1996
- 6) Ito H, Kutuki S, Nishiguchi I, et al: Radiotherapy for cervical cancer with high-dose rate brachytherapy: Correlation between tumor size, dose and failure. Radioth Oncol 31: 240-247, 1994
- 7) Arai T, Nakano T, Morita S, et al: High-dose-rate remote afterloading intracavitary radiation therapy for cancer of the uterine cervix. Cancer 69: 175-180, 1992
- 8) 茶谷正史、又吉嘉伸、真崎規江、他：子宮頸癌の遠隔操作式高線量率腔内照射：A点線量に関するprospective randomized trial. 臨床放射線 38(10): 1155-1160, 1994
- 9) 竹川佳宏：ここまで治る、がん放射線療法—適応および治療成績の限界とその対策—子宮頸癌放射線治療. KARKINOS 7(8): 821-828, 1994
- 10) Toita T, Kakinoohara Y, Shizato S, et al: Tumor diameter/volume and pelvic node status assessed by magnetic resonance imaging (MRI) for uterine cervical cancer treated with irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43: 777-782, 1999
- 11) Toita T, Sakamoto K, Higashi M, et al: Therapeutic value of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy (Cisplatin) and irradiation for locally advanced uterine cervical cancer. Gynec Oncol 65: 421-424, 1997
- 12) National Cancer Institute: Cancer Trials : NCI issues clinical announcement on cervical cancer. cancernet
- 13) Hashimoto S, Ito H, and Dokiya T: High dose rate brachytherapy of uterine cervix cancer: Comparison of two fraction regimens. (In) Pailwal BR and Fowler J eds., Optimization of Cancer Radiotherapy. 93-102, 1985, American Institute of Physics, New York