

Title	子宮頸癌
Author(s)	戸板, 孝文
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2002, 62(5), p. 198-201
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/17353">https://hdl.handle.net/11094/17353</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 子宮頸癌

戸板 孝文

琉球大学医学部放射線医学教室

**Current Status of Radiation Therapy  
—Evidence-based Medicine (EBM) of Radiation Therapy—**

**Uterine Cervical Cancer**

Takafumi Toita

Most practice standards have been determined empirically in radiotherapy for uterine cervical cancer. On the other hand, a large volume of clinical data on cervical cancer has been published. A practice of evidence-based medicine (EBM) can offer the most suitable management for individual patients with cervical cancer.

Research Code No.: 609

**Key words:** Cervix neoplasms, Radiotherapy, Evidence-based medicine

Received Feb. 1, 2002

Department of Radiology, University of the Ryukyus School of Medicine

本論文は、日本医学放射線学会誌編集委員会が企画し、執筆依頼した。

別刷請求先  
〒903-0215 沖縄県西原町字上原207  
琉球大学医学部放射線医学教室  
戸板 孝文

### はじめに

子宮頸癌は約100年前から放射線治療が行われ、古くから標準的治療法が確立されてきたと考えられている癌種である。しかし、患者アウトカムを指標とした無作為比較試験(RCT)や優れたデザインのコホート研究にて有効性・妥当性が明確にされている診療行為は少なく、経験の豊富な施設の診療行為がいつのまにか標準となっている事項が多い。そのため診療体系には、バリエーションが少なからず認められ、判断に迷う事項も少なくない。一方、他癌と同様に子宮頸癌に関する臨床試験・研究の論文データは溢れており、それらの結果を適確に取捨選択し眼前の患者さんの診療に活かすべきである。このような状況の中で、子宮頸癌の放射線治療におけるEBM (Evidence-Based Medicine) の必要性がある。

### EBMとは

EBMのリーダーのひとりであるカナダMcMaster大学のSackettらによると、EBMとは、「個々の患者のマネジメントにおいて、現在の臨床医学研究から得られる最善の根拠(evidence)を良心的に、そして思慮深く使っていくこと」と定義されている<sup>1)</sup>。すなわち、Step 1: 眼前の患者さんの問題の定式化、Step 2: その問題を扱った信頼性の高い結果を示すevidence(文献)の効率的検索、Step 3: 収集したevidence(文献)の内的妥当性の評価と生物統計学の原則にのっとり批判的吟味、Step 4: 得られたevidenceの眼前の患者さんへの適用性(外的妥当性)の判断、以上の4段階の一連のプロセス・行動全体がEBMである<sup>2)</sup>。

わが国でEBMという上記のStep 2のみが強調され、「無作為比較試験(RCT)により得られたevidenceのみに忠実に基づく医療の実践」と狭い意味にとらえられがちである。米国AHRGによるevidence level分類<sup>3)</sup>のみが一人歩きしている感があり注意が必要である。まず、研究の対象(治療、予後、診断等)により、推奨される研究方法が異なることを知る必要がある。英国Oxford大学EBMセンターにより、研究対象別のevidence level分類<sup>4)</sup>が策定されており参考になる。

たとえば、予後や診断に関する研究ではRCTは必要ないとされている。また形はRCTであっても、(evidence levelが下位にあるとされる)コホート研究よりも信頼性が低い論文が決して少なくないことを認識する必要がある。RCTの結果というだけで、盲目的に信用する立場は非常に危険である。そのためにStep 3の論文の質の批判的吟味(内的妥当性の評価)は必須であり、EBMの実践において最も重要なプロセスである。また、「経験や主観による判断」は一切不適切であり悪であるように解釈されがちであるが、得られたevidenceの実際の患者さんへの適応の判断(Step 4)において重要である。患者さんの社会状況や意向・価値観、倫理面への配慮、そして施設(医者、スタッフ)の能力や医療体制への目配せも必要であり、ここに臨床医としての経験とセンスが活かされる。定性的な事項を配慮しつつ、確率論的なevidenceを使いこなすという、冷静な科学者の目が要求される<sup>2)</sup>。

## EBMの実践

仮想シナリオを通して子宮頸癌の治療方針決定におけるEBMを実践してみたい。

### 〈仮想シナリオ〉

Aさん52歳、子宮頸癌 IIB期。産婦人科医より手術をすすめられたが拒否し、放射線治療を希望し紹介された。MRIにて腫瘍の最大径は46mmであり、右内腸骨領域リンパ節の15×12mmの腫大を1つ認めた。ご家族は治療に対し前向きであるが、Aさんご本人はあまり積極的でなく、辛い治療は受けたくないと言っている。通常の放射線治療ではなく、併用療法も含めた工夫が必要と思われるが、どのような治療法がAさんに適切なのだろうか？

### (Step 1 疑問点の抽出)

まず、患者さんの問題点が明らかになってはじめて解決の第1歩が踏み出せる。すなわち、Step 1:患者さんの問題の定式化、である。問題の定式化の3要素は、どんな患者に(patient)、何をすると(exposure)、どうなるか(outcome)である<sup>5)</sup>。

Aさんの場合、

**Patient**: 原発巣の腫瘍径が大きく、骨盤内リンパ節転移が疑われる52歳、子宮頸癌 IIB期の患者さんに

**Exposure**: 通常の放射線治療に加え、どのような治療の工夫を行えば(+α)

**Outcome**: 通常の放射線治療と比較して長期予後が改善されるか？

以上のように問題点は定型化される。ここでoutcomeのend-pointとして骨盤内制御率の向上と生存率の向上の両者が考えられるが、ここでは後者を真のend-pointとした。また、合併症の危険度も考慮することとした。

### (Step 2 文献の検索)

文献の検索は、MEDLINE(PubMed)を用いて行うものとした。このシナリオのように、exposureに複数の選択肢が想定される場合、EBMの立場からは、臨床判断分析(clinical decision analysis)が適応となると考えられる。臨床判断分析とは、理論的、科学的な情報(データ)を基に、どのような判断を行ったとき確率的に有利な結果が得られるか分析する方法である<sup>6)</sup>。まず、子宮頸癌の放射線治療における決断分析に対応する文献を検索してみたが(MeSHの“decision-support-technique”で検索)、適当な文献を見つけることができなかった。そこで、「+α」の選択肢として、Altered fractionation、温熱療法、傍大動脈リンパ節予防照射、化学療法同時併用等を取り上げ、これらについて一括して自ら臨床判断分析を試みるのが適切と考えられるが、筆者自身がその方法論を十分理解していないので今回は断念した。そのため、上記それぞれの選択肢について、信頼性の高い結果を示すevidence(文献)の検索を行い、それらの比較を試みることにした。

検索にあたっては、治療の有効性に関する研究ということで、RCTあるいはmeta-analysisを条件とした。

#### 1) Altered fractionation

RCTの論文が2つ抽出された<sup>7), 8)</sup>。症例数の多い7)を選択した。

#### 2) 温熱療法

RCTの論文が2つ抽出された<sup>9), 10)</sup>。症例数の多い10)を選択した。

#### 3) 傍大動脈リンパ節予防照射

RCTでかつ放射線治療単独の論文が3つ抽出された<sup>11)-13)</sup>。このうち、症例数の多い2つ<sup>11), 12)</sup>を選択した。

#### 4) 放射線化学療法同時併用

ー全身化学療法

Cochrane LibraryとPubMedにてmeta-analysisの論文が1つずつ<sup>14), 15)</sup>検索されたが、著者は同一であったため、後者の論文を選択した。

ー動注化学療法

RCTの論文が1つ抽出された<sup>16)</sup>。

### (Step 3 evidenceの質の評価)

Step 2において抽出されたそれぞれの論文について批判的吟味を加え、チェックリスト<sup>17)</sup>に従いスコア化した結果をTableに示す(meta-analysisの15を除く)。それによると、7)、12)、16)の論文は、内的妥当性に問題があると考えられ、結果の吟味は保留とした。10)の温熱療法併用に関する論文は、内的妥当性に問題がないと考え結果を吟味した<sup>17)</sup>。この論文は、直腸癌、膀胱癌、子宮頸癌が対象となっていたが、子宮頸癌に限定した場合、生存率にかかるRelative Risk (RR)は0.66(95%CI: 0.40~1.09)、Relative Risk Reduction (RRR)は0.34(95%CI: 0.08~0.60)、Absolute Risk Reduction (ARR)は0.23、Number Needed to Treat (NNT)は4.3(95%CI: 2.45~18.7)という結果であった。11)の傍大動

Table Checklists for assessment of the internal validity of evidence

Question	References				
	7)	10)	11)	12)	16)
Is randomization procedure adequate?	n	y	y	y	u
Is inclusion/exclusion criterion clearly defined?	n	y	y	y	n
Are outcome measures clearly defined?	y	y	y	y	y
Are pretreatment characteristics well balanced between the groups?	y	y	y	y	n
Are follow-up periods adequate?	y	y	y	n	u
Is concealment adequate?	n	n	n	n	n
Is intention-to-treat analysis performed?	n	n	y	n	u
Are any co-interventions performed?	u	u	u	u	u

y = yes, n = no, u = unclear

脈リンパ節領域予防照射の論文は内的妥当性については良好と評価されたが、陰性結果を示していた。15)の放射線化学療法同時併用(全身化学療法)の文献はmeta-analysisであり、内的妥当性のランクは非常に高いと考えられた。治療効果指標を用いての評価<sup>17)</sup>では、RRは0.71(95%CI: 0.68~0.87), RRRは0.29(95%CI: 0.15~0.32), ARRは0.09, NNTは11(95%CI: 7.7~16.8)であった。晩期合併症については十分な結果が示されておらず評価できなかった。以上より、治療効果指標からは温熱療法併用が最も良好な結果と考えられたが、単一のRCTの結果(evidence level 1b)であり、meta-analysisの結果(evidence level 1a)である放射線化学療法のevidenceが最も信頼性が高いと判断した。

#### (Step 4 evidenceの適用性判断)

以上のプロセスから、Aさんに対しては放射線化学療法の適用を考慮することとした。ここで、得られたevidenceのAさんへの適用性(外的妥当性)を検討した。

第一に、exposureすなわち放射線化学療法の内容を吟味する必要がある。根拠となったmeta-analysisで採択された論文の大部分では、腔内照射が低線量率(LDR)である。日本で通常用いられている高線量率(HDR)腔内照射にても同じ効果が得られるというevidenceはない。また、CDDPの投与スケジュールが統一しておらず、最適スケジュールは明らかでない。さらに、晩期合併症のriskについては十分なevidenceがないことも認識すべきである。

次に、自身の医療施設や医師としての能力を冷静に判断する必要がある。特に、子宮頸癌においては腔内照射の寄与が大きいので、自らの治療技術の優劣を客観的に評価しなければならない。もし、腔内照射の経験に乏しい場合には、以上のevidenceを適用することは困難であり、他施設への紹介を考慮したり、場合によっては、非放射線治療(導入化学療法後手術等)の適用を念頭に、文献検索、evidenceの質の評価を改めて行うべきかもしれない。

最後に、患者さんの価値観への配慮が必要である。放射線化学療法に関して分かったことは、全体として化学療法を併用することで根治する患者さんは増えるが、併用して

も根治せず死亡する患者さんはいるし、放射線治療だけでも根治する患者さんがいるということである。NNT11ということは、11人化学療法を併用することで1人死亡する患者さんを減らせるということである。また、併用療法では明らかに副作用(急性)が有意に強度である。以上すべてを考慮し、治療にあまり積極的でないAさんに得られたevidenceを適応すべきかどうかを最終的に判断し、ようやくEBMのプロセスは完結する。

#### おわりに

仮想シナリオを通して概観した放射線化学療法等については、複数のRCTとmeta-analysisによる良質なevidenceが存在したが、その他の治療に関するRCTは数えるほどしかない<sup>18), 19)</sup>。ほとんどの治療に関する論文はphase II段階(evidence level 2b-c)であり、このような状況の中で子宮頸癌治療におけるEBMを実践するためには、前述したStep 3, 4が特に重要となる。たとえば、近年進歩著しいIMRT(intensity-modulated radiation therapy)についても、論文の批判的吟味と適用性の判断が必要である。これまでに子宮頸癌のIMRTについて得られているevidence<sup>20)</sup>は、正常臓器被曝線量と急性毒性の軽減という「代用エンドポイント」においてのみであり、晩期合併症の軽減および局所制御率の向上という「真のエンドポイント」についてはまだ得られていない。また、施設の対応能力(マンパワー)や費用(労力)効果関係からの判断も必要である。以上の点を含めたうえで総合的に臨床判断を下すのがEBMである。一方、診断や予後に関する論文は、多くの優れたコホート研究(evidence level 1b)があり、meta-analysis<sup>21)</sup>(evidence level 1a)も見出すことができる。しかし、治療の場合と同様に、その結果の適用の際にはStep 3, 4が必須であることはいうまでもない。最近The American Brachytherapy Society(ABS)から、HDR/LDR brachytherapyの診療ガイドライン<sup>22), 23)</sup>が相次いで公表された。これらの活用の前に十分な内的・外的妥当性の吟味<sup>24)</sup>が必要であるのはもちろんのこと、ガイドラインの活用により患者さんのoutcomeが改善するか否かの評価が、今後EBMの立場から必要と考える。

## 文 献

- 1) Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al: Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 312: 71-72, 1996
- 2) 福井次矢: Evidence-based Medicineの手順と意義. *日本内科学会雑誌* 87: 2122-2134, 1998
- 3) US Preventive Services Task Force: Guide to clinical preventive services. An assessment of the effectiveness of 169 interventions. Williams & Wilkins, Baltimore, 1989
- 4) Levels of Evidence and Grades of Recommendations. <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html>
- 5) 名郷直樹: Evidence-Based Medicineの実際. 名郷直樹編: EBM実践ワークブックーよりよい治療をめざしてー. pp.83-166, 1999, 南光堂, 東京
- 6) 井上忠夫: 臨床判断分析に関する論文の選び方と批判的吟味. 井上忠夫編: 臨床業務におけるEBM. pp.85-100, 2000, エルゼビア・サイエンスミクス, 東京
- 7) Thomas G, Dembo A, Ackerman I, et al: A randomized trial of standard versus partially hyperfractionated radiation with or without concurrent 5-fluorouracil in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 69: 137-145, 1998
- 8) Viswanathan FR, Varghese C, Peedicayil A, et al: Hyperfractionation in carcinoma of the cervix: tumor control and late bowel complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 653-656, 1999
- 9) Harima Y, Nagata K, Harima K, et al: A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Int J Hyperthermia* 17: 97-105, 2001
- 10) van der Zee J, Gonzalez GD, van Rhooen GC, et al: Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 355: 1119-1125, 2000
- 11) Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A, 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* 11: 101-112, 1988
- 12) Rotman M, Pajak TF, Choi K, et al: Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20. *JAMA* 274: 387-393, 1995
- 13) Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, et al: Prophylactic irradiation of para-aortic lymph nodes in carcinoma of the uterine cervix. A prospective randomized study. *Strahlenther Onkol* 171: 655-660, 1995
- 14) Green J, Kirwan J, Tierney J, et al: Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 4, 2001
- 15) Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al: Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 358: 781-786, 2001
- 16) Onishi H, Yamaguchi M, Kuriyama K, et al: Effect of concurrent intra-arterial infusion of platinum drugs for patients with stage III or IV uterine cervical cancer treated with radical radiation therapy. *Cancer J Sci Am* 6: 40-45, 2000
- 17) 岡本高宏: 治療に関する論文の選び方と批判的吟味. 井上忠夫編: 臨床業務におけるEBM. pp.41-47, 2000, エルゼビア・サイエンスミクス, 東京
- 18) Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al: A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 73: 177-183, 1999
- 19) Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al: Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 350: 535-540, 1997
- 20) Roeske JC, Lujan AE, Krishnamachari U, et al: Dose-volume histogram analysis of acute gastrointestinal toxicity for gynecologic patients receiving intensity-modulated whole pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: S221, 2001
- 21) Scheidler J, Hricak H, Yu KK, et al: Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis. *JAMA* 278: 1096-1101, 1997
- 22) Nag S, Erickson B, Thomadsen B, et al: The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 201-211, 2000
- 23) Nag S, Chao C, Erickson B, et al: The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 33-48, 2002
- 24) 岡本高宏: 診療ガイドラインの批判的吟味. 井上忠夫編: 臨床業務におけるEBM. pp.77-84, 2000, エルゼビア・サイエンスミクス, 東京