

子宮頸癌に対する CCRT の検討 -予後不良症例の解析から-

背景および目的：現在進行期子宮頸癌に対して、CDDP の weekly 投与による CCRT (concurrent chemoradiotherapy) が行われているが、再発症例も複数認められている。特に I, II 症例でも治療後早期の再発が認められていることより、CCRT により治療を行った子宮頸癌症例を振り返り、治療成績改善を目的として、治療方針の検討を行った。(CCRT 施行症例を、扁平上皮癌症例と腺癌症例に分けて再発症例の臨床的背景や再発様式を解析し、治療方針を検討した。)

1. 扁平上皮癌症例の CCRT の治療成績

1) 1-2 期の CCRT 症例 (21 症例)

① 各症例の詳細については表 1 を参照

→ CCRT による奏効率：100% (CR：12 例、PR：9 例)

② 再発および非再発症例の臨床的背景の比較

	再発症例	非再発症例	p-value	
N	7	14		
年齢	52.0±4.6	54.0±3.2	0.72	
Stage Ib1	3	3		
Stage Ib2	2	3		
Stage II b	2	8	0.21*	*1期と2期の比較
治療前				
SCC	15.4±2.9	5.7±2.0	0.01	
SCC				
positive	7	12	0.56	
negative	0	2		
腫瘍径	43.7±3.2	43.2±2.2	0.91	
腫瘍径(Bulky)				
(+)	4	9	0.64	
(-)	3	5		
リンパ節腫大			0.64	
(+)	4	7		
(-)	3	7		
PAN腫大			0.03	
(+)	2	0		
(-)	5	14		

→ 再発例では治療前の SCC が有意に高値であった
PAN 腫大例はいずれも再発 (PAN への再発)

③ 再発様式および治療と予後

年齢	進行期	再発部位	再発までの期間 (日)	再発後治療1	DFI(M)	OS(M)	予後
45	1b1	PAN/R3	298	TPx5, CPT-11x4	11	39	DOD
62	1b1	PAN/L23	110	Rx	5	66	NED
39	1b1	PAN/R2	234	TPx5, 外科的切除, CPT-11x5, f	9	34	NED
31	1b2	子宮頸部	83	mRH	4	26	NED
58	1b2	肺	177	TPx5	7	38	NED
64	2b	肺	99	外科的切除	5	59	NED
65	2b	PAN/左鎖骨下	32	S1 CDDP50mg/m ² x4	2	6	AWD

→ 1 例を除き再発例は全例が遠隔再発 (PAN 再発 : 4 例、肺再発 : 2 例)
→ 初期症例では局所制御は良好であるが、遠隔再発が多い
→ **化学療法の regimen を変更する必要あり**

※ Cisplatin 投与量について

GOG120 study : 4 コース以上投与できた患者の割合 93%, DI: 34.7mg/m²/week

Serkies et.al. : 4 コース以上投与できた患者の割合 74%, DI: 27.0mg/m²/week

当科 (1,2 期) : 4 コース以上投与できた患者の割合 93%, DI: 28.0mg/m²/week

※ 再発例 : 26.6mg/m²/week

※ 再発の危険因子に関する文献

Predictive factor of distant recurrence in locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy.

Hirakawa et.al. 2008 Gynecol Oncol.

CCRT 終了時の SCC 1.5 以上は遠隔再発のリスク因子である

Risk stratification of patients with advanced squamous cell carcinoma of cervix treated by radiotherapy alone.

2005 Int J Radiat Oncol Biol Phys.

治療前の SCC 高値(10.0 以上)とリンパ節腫大が遠隔再発のリスク因子

その他も同様な結果の報告が多い (SCC の境界値は 6~10)

2) 3-4 期の CCRT 症例 (13 症例)

① 各症例の詳細については表 2 を参照

→ CCRT による奏効率：85% (CR：3 例、PR：8 例、SD：2 例)

② 再発および非再発症例の臨床的背景の比較

	再発症例	非再発症例	p-value
N	6	7	
年齢	67.8±6.5	60.1±15.5	0.278
Stage IIIb	2	7	
Stage IVa	2	0	
Stage IVb	2	0	
治療前			
SCC	51.1±49.9	35.5±42.9	0.55
SCC			
positive	6	7	
negative	0	0	
腫瘍径	54.7±4.6	55.3±2.1	0.69
腫瘍径(Bulky)			
(+)	6	6	0.54
(-)	0	1	
リンパ節腫大			0.27
(+)	6	5	
(-)	0	2	
PAN腫大			0.07
(+)	3	0	
(-)	3	7	

→ PAN 腫大症例および 4 期症例は全例再発

③ 再発様式および治療と予後

年齢	進行期	再発部位	再発までの期間 (日)	再発後治療1	DFI(M)	OS(M)	予後
71	3b	PAN	14	Rx, TPx5, 摘出術, CPT-11x3	2	37	DOD
57	3b	R5	220	DCx5+CyclicDCx8	8	78	NED
75	4a	PAN/L2	164	TPx3 TP継続中	7	8	AWD
72	4a	膣, 骨転移	302	weekly Taxolx11	11	28	DOD
68	4b	腋窩・鎖骨下・子宮頸	208	TCx3, Rx, TS-1内服	8	17	AWD
64	4b	Vir/PAN	102	DJx2, Rx	5	7	DOD

- 2例は局所再発＋遠隔再発、1例を除く全例が遠隔再発（リンパ節再発が4例、肺再発が1例、骨転移が1例）
4期症例では局所制御が初期症例と比較して不良
→ **化学療法、照射ともに変更の必要あり**

※ Cisplatin 投与量について

当科（3,4期）：4コース以上投与できた患者の割合 69%, DI: 22.1mg/m²/week

※ 再発例：18.9mg/m²/week

※ 進行子宮頸癌に対する regimen に関する文献

weekly CDDP (40mg/m²/week) と weekly paclitaxel (50mg/m²/week) とを比較した Phase II study で weekly paclitaxel の advantage なし

Gera FB. Et. al. Radiat Oncol. 2010

※ CCRT 後の追加化学療法（consolidation chemotherapy）に関する文献

Phase II study of consolidation chemotherapy oafter concurrent chemoradiation in cervical cancer: Preiminary results

CDDP/5FU の追加化学療法 3 コースにて、CR：87%、3年無病生存率 83%

（stagelb-IVa 32例の Phase II study）

Choi CH. et.al. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2007

Concurrent chemoradiotherapy with paclitaxel and nedaplatin followed by consolidation chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Preliminary results of Phase II study

Nedaplatin/Paclitaxel の追加化学療法 4 コースにて、RR：88%、2年無病生存率 82%

（stagellb-IIIb34例の Phase II study）

Zhang MQ. et.al. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2010

治療法の変更案

I, II 期での再発例の検討より、PAN 腫大例は IV 期として取り扱うべきであり、治療前 SCC 高値（9.0 以上）症例あるいは治療終了後の腫瘍残存例は再発

のハイリスク症例として留意すべきであろう。

◆ **全症例に対する化学療法 dose の変更**

高齢者等を除き CCRT における CDDP の投与量を原則 40mg/m² を投与する
(日本婦人科腫瘍学会ガイドライン)。

(ただし、進行例では高齢者が多く、CDDP35mg/m² でも dose intensity を保てないケースが多く、CDDP の増量は困難なケースが多いため、PS や年齢を考慮して dose を決定する)

◆ **照射方法の変更**

局所制御率をあげるため RALS 回数の増加 (現時点でも可能)

IMRT による腫瘍制御率の上昇を検討 (現時点では当院に医学物理技術者が不在のため行うことができない)

日本では米国と異なり、高線量率腔内照射 (HDR)が行われているが、HDR に

における安全性データに乏しいため、RALS の増量に関しては放射線科との検

討を喫緊に行い、決定する。

◆ **CCRT 後の追加治療法 (consolidation chemotherapy)**

CCRT 後 2 カ月の MRI で腫瘍が残存している場合、あるいは治療終了直後でも明らかな腫瘍の残存が認められる場合、追加治療をおこなう。

I,II では手術療法を第一選択とし、化学療法 (含動注) を考慮。

III,IV 期症例では CCRT 終了後の追加化学療法 (consolidation therapy) が第一選択として考慮されるが、手術、動注についても考察する。

(regimen は TP 療法または TC 療法)

2. 腺癌症例に対する adjuvant therapy としての CCRT の治療成績

腺癌症例に対してはいずれも、手術療法後の adjuvant therapy として CCRT が行われている

1) 腺癌に対する CCRT 症例 (5 症例) を含む adjuvant therapy 症例の一覧

※ 表 3 に CCRT5 症例の一覧あり

リンパ節転移陽性症例

症例	年齢	進行期	adjuvant	再発	再発部位	DFI(M)	OS(M)	予後
1	53	1b1	DC * 3	あり	リンパ節 (PAN、R3)	19	40	DOD
2	69	1b1	DC * 3	あり	リンパ節 (Virchow、上縦隔)	34	74	AWD
3	29	1b2	CCRT	あり	肺、膣断端、腹膜播種	3	7	DOD
4	36	1b2	DC * 3	あり	膣断端	8	24	DOD
5	50	1b2	DC * 3	あり	膣断端	10	33	DOD
6	46	2a	CCRT	あり	膣断端、腹膜播種	4	12	DOD
7	50	2b	DC * 3	あり	PAN、肝	12	19	DOD
8	67	2b	DC * 5	あり	肺、膣断端	9	24	DOD
9	47	2b	外照射	あり	仙骨前面	7	14	DOD
10	37	1b1	外照射	なし		36	38	NED
11	63	1b2	CCRT	なし		14	14	NED
12	55	1b2	CCRT	なし		32	32	NED

リンパ節転移陰性症例

症例	年齢	進行期	adjuvant	再発	再発部位	DFI(M)	OS(M)	予後
13	56	1b2	DC * 5	あり	膣断端	7	20	NED
14	47	1b1	DC * 3	なし		60	62	NED
15	43	1b1	DC * 3	なし		61	62	NED
16	55	1b2	CCRT	なし		11	11	NED
17	39	1b2	DC * 3	なし		11	13	NED
18	39	1b2	DC * 3	なし		57	58	NED
19	31	1b2	DC * 3	なし		63	65	NED
20	34	1b2	DC * 5	なし		50	53	NED
21	63	2b	DC * 3	なし		66	68	NED

→ リンパ節転移陽性例では予後が極めて不良

リンパ節転移がない症例では予後は良好 (術後化学療法 (DC 療法) でも制御率は良い)

CDDP 単剤では有効率が低いが、腺癌に対する CCRT の報告は扁平上皮癌と同様に治療され統計処理されている場合が多く、単独での報告はほとんどない

※ 子宮頸部腺癌に対する CCRT の報告

CDDP/5FU (CDDP70mg/m²/day + 5FU700mg/m²/dayx4) 2 コースで奏功率 96% (24/25)、CR 率 48%との報告

Shibata K. et.al. 2008 EJSO

TP 療法 (CDDP50mg/m²/day q3weekx3 + paclitacel 50mg/m²/day q1weekx6) で CDDP 単剤と比較し有意に予後改善

Nagai Y. et.al. 2009 JSGO meeting

治療法の変更案

リンパ節転移陽性を含めたハイリスク腺癌症例に対して、術後の CCRT が行われ事が多いが、レジメンの変更も考慮すべきであろう。

◆ 化学療法の変更

腺癌に対して有効性が示されているレジメンの報告は乏しいが、CCRT に用いるレジメンとして TP 療法 (CDDP+タキソール) も候補の一つとしてあげられる。

※ 参考

強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT)

1. IMRT とは

IMRT とは、コンピュータの助けを借りて腫瘍部分のみに放射線を集中して照射を行う方法であり、これによって、従来法では不可能であった理想的な放射線治療が可能となり、腫瘍制御率の向上や合併症の軽減が期待される。

放射線を用いた癌治療では、一般的に腫瘍に照射する放射線照射量を増やせば腫瘍制御率もある時点までは高くなり、最大の抗腫瘍効果が得られる線量を腫瘍に投与するのが理想的。しかし、線量の増加は、放射線による合併症の頻度をも高めるため、現状では多くの場合に正常組織の耐用線量が上限であり、理想的な線量を投与できないことが多い。特に、腫瘍が正常組織を取り囲むように位置している場合、正常組織を避けて腫瘍に十分量の照射をすることは事実上不可能であったが、IMRT はそれを可能とする。

ただし IMRT には毎回の位置決めなどに高い精度が必要で、身体が動かないように固定したり、毎回の治療時に位置確認が必要であり、通常の治療よりも時間がかかる。また、治療開始前に、3次元治療計画装置を用いて線量計算を繰り返し、最適の治療法を探る必要があり、治療開始までに日数を要する。

IMRT は従来の外照射法にない複雑な照射・治療計画技術を用いており、治療計画や Quality Assurance (QA) / Quality Control (QC) が適切になされないと治療成績の低下・有害事象の増加をもたらす危険性も孕んでいる。そのため、経験のある放射線腫瘍医はもちろんのこと、診療放射線技師や機器の精度管理、照射計画の検証、照射計画補助作業等を担当する技術者（医学物理技術者、放射線治療品質管理技術）が必要である。

2. 適応疾患

頭頸部腫瘍、前立腺腫瘍、中枢神経腫瘍であり遠隔転移のない限局性腫瘍（2008年4月から保険適応）であったが、2010年4月より限局性の固形悪性腫瘍患者に適応が拡大され、すべての固形癌がIMRTの適応となった。

※ 定位照射 (stereotactic radiotherapy : ノバリス) の適応 (保険適応)

- ・頭頸部腫瘍 ・5cm以下で転移のない肺癌あるいは肝癌
- ・他に病巣がない3個以下の肺転移または肝転移 ・脊髄動静脈奇形

【検討会コメント】

○今回の解析で、I-II 期症例で PAN 腫大ありのものは IV 期症例として取り扱うべきでは？

→日産婦臨床進行期分類では MRI や CT の結果が進行期決定に影響されてはならないとされており、これに準じて staging を行った。

表1.

1. 2期症例CCRT一覽 (扁平上皮癌)

症例	年齢	進行期	治療効果	リンパ節腫大	腫瘍径(mm)	治療前SCC	WP(Gy)	RALS(Gy)	化学療法	回数	治療後腫瘍径(mm)	治療後SCC	再発部位	DFI(M)	OSI(M)
1	39	1b1	CR	-	35	2.1	50.6	24	CDDP(35mg/m ²)	4	0	1.5	PAN/R2	9	34
2	45	1b1	PR	PAN/L6/R6	32	4.8	55	18	CBDCA (AUC=2)	4	12	0.2	PAN	11	39
3	62	1b1	CR	PAN/R25	35	16.2	55	24	CBDCA (AUC=2)	5	0	0.3	PAN	5	66
4	31	1b2	PR	-	55	35.3	50	18	CDDP (35mg/m ²)	6	27	3.1	断端	4	26
5	58	1b2	PR	-	44	4.1	50	18	CDDP(35mg/m ²)	5	15	1.8	肺	7	38
6	64	2b	PR	R5	40	24.6	50.4	12	CBDCA (AUC=2)	5	0	0.6	肺	5	59
7	65	2b	PR	L3	65	20.4	48.8	24	CDDP(35mg/m ²)	5	19	3.4	PAN/左鎖骨下	2	6
8	59	1b1	CR	L3	37	9.1	56	24	CDDP(35mg/m ²)	4	0	1.1		28	28
9	55	1b1	CR	L6	37	0.8	56.6	18	CDDP(35mg/m ²)	3	0	0.5		30	30
10	42	1b1	CR	L6	38	4.1	56.6	24	CDDP(35mg/m ²)	5	0	0.7		31	31
11	43	1b2	CR	-	50	7.6	50	24	CDDP(35mg/m ²)	5	0	2.5		24	24
12	33	1b2	CR	-	47	10.5	60	18	CDDP (35mg/m ²)	7	0	1.2		35	35
13	52	1b2	PR	L6	52	6.4	55.6	18	CDDP (35mg/m ²)	7	21	1.3		12	12
14	49	2b	CR	L6/R6	50	6.9	56	24	CDDP(35mg/m ²)	5	0	1.4		34	34
15	65	2b	CR	-	45	0.4	45.8	24	CBDCA (AUC=2)	6	0	0.1		48	48
16	58	2b	PR	-	40	7.5	49.6	18	CBDCA (AUC=2)	6	0	0.2		53	53
17	57	2b	PR	-	50	11.7	34.2	24	CBDCA (AUC=2)	3	12	0.6		54	54
18	59	2b	CR	L6	40	5.8	55.8	24	CBDCA(AUC=2)	6	0	0.9		54	54
19	46	2b	PR	L6	45	2.4	55	18	CBDCA(AUC=2)	7	15	0.9		59	59
20	59	2b	CR	-	35	2.1	50	18	CDDP(35mg/m ²)	4	0	1.8		35	35
21	79	2b	CR	-	40	4.9	50.6	24	CDDP(17.5mg/m ²)	7	0	1.0		12	12

表2.

3. 4期CCRT症例一覽 (扁平上皮癌)

症例	年齢	進行期	治療効果	リンパ節腫大	腫瘍径(mm)	治療前SCC	WP(Gy)	RALS(Gy)	化学療法	回数	治療後腫瘍径(mm)	治療後SCC	再発部位	DFI(M)	OSI(M)
1	71	3b	PR	PAN/L6/R6	52	25.1	56	18	CBDCA (AUC=2)	3	0	5.5	PAN	2	37
2	57	3b	CR	PAN/L23/R35	50	36	45	24	CDDP (35mg/m ²)	3	0	0.1	R5	8	78
3	75	4a	PR	L6	68	63.4	56.6	12	CDDP(35mg/m ²)	7	22	1.7	PAN/L2	7	8
4	72	4a	SD	L5/R5	58	29.9	55	12	CBDCA (AUC=2)	3	25	2.5	腫瘍転移	11	28
5	68	4b	PR	PAN/L5	60	145.7	56.6	12	CDDP(35mg/m ²)	5	17	2.4	左腋窩・鎖骨下・子宮頸部	8	17
6	64	4b	SD	L6/R3	40	6.4	56.4	12	CDDP(35mg/m ²)	2	38	2.8	Vir/PAN	5	7
7	59	3b	PR	R6	54	4.2	50.6	24	CDDP (40mg/m ²)	5	0	0.9		85	85
8	72	3b	PR	L6/R6	50	37.9	56	18	CDDP(30mg/m ²)	4	12	1.6		24	24
9	62	3b	PR		26	23.8	55.6	32	CDDP(35mg/m ²)	3	11	1.4		14	14
10	77	3b	CR		60	128.5	56.6	12	CDDP(35mg/m ²)	2	0	2.5		13	13
11	57	3b	PR	L236	73	10.5	56	12	CDDP(35mg/m ²)	4	0	0.6		37	37
12	29	3b	PR	L6/R8/L8	56.4	10.7	56.4	12	CDDP(35mg/m ²)	7	15	1.7		12	12
13	65	3b	CR	R3	43	32.9	55.6	18	CDDP(35mg/m ²)	5	0	0.7		12	12

表3.

CCRT症例 (腺癌) 一覧

年齢	進行期	手術	リンパ節転移	組織型	腫瘍径	子宮傍組織浸潤	体部浸潤	膈壁浸潤	浸潤度	CPL	WP	RALS	化学療法	回数	再発部位	DFS(M)	OS(M)
29	1b2	RH+PLN	L5,L6,R3	endometrioid	75	なし	なし	なし	β	L	50.4	-	CDDP(35mg/m ²)	6	肺、膈断端、腹膜播種	3	7
46	2a	RH, PLN, PAN生検	L1,L2,L5,L6,R1,R2,R8	mucinous	43	あり	あり	あり	β	L	48.6	-	CDDP(35mg/m ²)	6	膈断端、腹膜播種	4	12
55	1b2	TAH+BSO+PLN+PAN	L1,L3,L6	endometrioid	40	なし	なし	あり	α	P+L	57	-	CDDP(35mg/m ²)	3	-	32	32
55	1b2	RH+PLN	-	endocervical type	55	なし	なし	なし	α	C	50.4	-	CDDP(17.5mg/m ²)	5	-	11	11
63	1b2	RH+PLN	R6	endometrioid	50	なし	なし	なし	γ	non-L	50.4	-	CDDP(35mg/m ²)	6	-	14	14