

II. 子宮体癌

1. 放射線療法の目的・意義

子宮体癌の約85%は切除可能な早期例で、治療の第一選択は根治的切除術である。わが国では放射線療法は主に術後補助療法の一部としての術後照射や、進行例の術後遺残への照射として用いられている。根治的放射線療法の適応は合併症等で手術不能である場合や切除不能な進行癌である。子宮体癌は放射線感受性が低いと考えられる腺癌が大部分を占めることや、良好な腔内照射の線量分布が得難いことから根治的放射線治療の頻度は少なかった。しかし近年、子宮体癌の増加とともに、高齢化、食生活の欧米化に伴う肥満・高血圧・糖尿病や心脳血管疾患などの合併症のため、早期例における手術不能症例も増加する可能性があり、根治的放射線治療の必要性は今後増加するものと考えられる。

2. 病期分類による放射線療法の適応

現在、子宮体癌の進行期分類は手術例に関してはFIGO (国際産婦人科連合, 1988)¹⁾ および子宮体癌取扱い規約²⁾ の手術進行期分類を用いているが、放射線療法などの非手術症例には適応できないため従来からの術前の臨床進行期分類 (FIGO, 1982) が適応されるという問題点がある。

1) 根治的放射線療法

早期例では腔内照射が主体となり、癌が子宮外へ進展する進行期例では外部照射が主体となる。子宮体癌の組織学的分化度・筋層浸潤と、骨盤リンパ節 (PEN)・傍大動脈リンパ節 (PAN) 転移との間には相関関係があり、手術例で組織学的分化度が

表1. 子宮体癌に対する病期別放射線治療

照射方法	外部照射		腔内照射	
	全骨盤	中央遮蔽	低線量率 A点線量/分割	高線量率 A点線量/分割
Ia G1	0	0	40~45Gy/3分割	25~28Gy/3分割
Ia G2-Ib	30~40Gy	0~10Gy (合計40)	30~40/2~3	18.8~25/2~3
II-IVa	30~40	5~20 (合計45~50)	30~40/2~3	18.8~25/2~3
IVb	対症的: 40~50 (小骨盤)	0	30/1~2	18.8/1~2

腺癌および腺扁平上癌においては低線量率腔内照射が望ましい。

高線量率を使用する場合低線量率に対する線量効果比が明確でないため、子宮頸癌の場合の1.6を準用することとする。文献2) より引用一部改変。

Grade3かつ2/3以上の筋層浸潤例では、PEN・PAN転移率は高いが、Grade1, 2や筋層浸潤2/3未満の場合の転移率は低い³⁾。非手術例ではCTやMRI等による画像診断所見を総合の上、全骨盤照射を施行するか否かを判断することが望ましいが、わが国では後述の如く腔内照射においてパッキング法が困難なため、実際には外部照射と腔内照射を併用する事が多い。表1に子宮体癌取扱い規約の照射方法を示す。

2) 術後照射

わが国では遠隔転移を考慮して後腹膜リンパ節郭清を含めた完全手術後に、再発危険因子群に対しては化学療法を追加する傾向にあり、2004年度の婦人科腫瘍委員会報告では子宮体癌治療患者の術後照射は6.8%と少数であった⁴⁾。わが国では欧米より拡大した手術が行われているため欧米のエビデンスをそのままわが国に推奨として適用することはできない⁵⁾。術後照射は肉眼的治癒切除後の予防照射で、骨盤内の再発を制御し遠隔成績の向上を目的として行われる。しかし、子宮体癌の再発の多くは遠隔転移であるため、術後照射により骨盤内再発は抑制できても、遠隔転移を防止できないため生存率が改善しないという報告が多い。手術後の病理組織学的検索にて、組織分化度Grade2 (3) 以上、子宮体壁筋層浸潤1/3 (1/2) 以上⁶⁾、頸管浸潤陽性、骨盤リンパ節転移陽性、高度な脈管侵襲などの再発危険因子を有する症例に対し、適応を検討して術後照射が行われてきた。最近のランダム化比較試験では、術後照射は、骨盤内制御率は改善するが、全生存率は改善しなかった^{7, 8)}。GOG (Gynecologic Oncology Group) 99は中リスク群のうち更に高～中リスク群 (G2/G3・脈管侵襲陽性・外側1/3を超える筋層浸潤の3因子、50歳以上で2因子、70歳以上で1因子症例) においては術後照射により骨盤内再発率と全生存率の改善が認められ、術後照射はこの高～中リスク群で施行すべきとした⁸⁾。一方、高リスク群を対象としたランダム化比較試験はいまだ報告がなく、更に研究が必要である。放射線療法の晩期有害事象のリスクも注意を要する。傍大動脈リンパ節に対する予防照射の適応に関するコンセンサスは得られていない。GOG122で子宮体癌Ⅲ、Ⅳ期の術後遺残 (腫瘍径2 cm以下) 症例に、放射線療法 (全腹部照射; WAI) をドキシソルビシンとシスプラチンによる併用療法 (AP) と比較した⁹⁾。AP群はWAI群に比較し、5年生存率は上回っていた (54% vs. 43%)。しかし、全腹部照射はわが国で施行されることは稀で、APのプロトコール完遂率が低いなどよりこのエビデンスはわが国では推奨できない。

子宮体癌の術後療法として、放射線療法と化学療法のいずれを選択すべきかに関して、わが国のJGOG (Japanese Gynecologic Oncology Group) による、中リスク群に対する全骨盤照射 (WPI) と化学療法 (CAP) とのランダム化比較試験 (JGOG2033) では、5年無再発生存率、5年全生存率ともに両群に有意差はなかった¹⁰⁾。すなわち、術後補助療法として、CAP療法はWPIと同等の有用性があった。今後、有害事象についての長期経過観察結果も検討しながら、どの症例にどの術後補助療法を行うかを検討すべきであろう。

3. 放射線治療計画

1) 標的体積（子宮頸癌の項参照）

GTV：根治術後の照射の場合存在しないが、根治照射の場合、周辺浸潤領域を含む子宮体部原発巣、子宮全体、および腫大骨盤リンパ節。

CTV：GTV、子宮傍組織、仙骨子宮靱帯、膣（膣浸潤の有る場合は浸潤部位を十分（3 cm以上）含める）、骨盤内リンパ節領域。

ITV：子宮は前後左右に屈曲することがあるため照射期間中の変化を考慮する。

PTV：CTVにセットアップマージン（1 cm程度）を加えた領域。（治療計画総論の項参照。）

2) 放射線治療計画

①外部照射（子宮頸癌の項参照）

前後対向二門または前後左右四門照射で行う。全骨盤をPTVとして、二次元的照射野の上縁は第5腰椎上縁、外側縁は骨盤内側壁より1.5～2 cm外側、下縁は閉鎖孔下縁または膣浸潤の有る場合は浸潤部位を十分（3 cm以上）含める。全骨盤照射を前後左右四門で施行する場合は、側面X線シミュレーションで、前縁は子宮底部が十分含まれるよう、CT再構成画像やMRI矢状断面像等で確認して決め、後縁は、仙骨子宮靱帯にそった後方進展巣を含めるため仙骨前面を照射野に入れる。腫瘍が大きいため腔内照射で良好な分布が得られない場合には、全骨盤照射後、照射野を腫瘍に限局させ、CTによる三次元治療計画で多門照射や回転照射等でブースト照射し、リスク臓器への線量を減らす。

傍大動脈リンパ節転移を認める場合は、全骨盤に加えて傍大動脈リンパ節領域を含めた拡大照射野にて照射を行う。この場合上縁は第1腰椎上縁とし、左右はCTにて腫大リンパ節が十分含まれるよう設定する。照射野を全骨盤と傍大動脈リンパ節領域に分ける場合、繋ぎ目が過大・過少線量にならないよう、途中で繋ぎ目を変更する等の対策が必要である。

②腔内照射

子宮頸癌と異なり、子宮底部の線量分布を広げ、子宮体部の輪郭に合わせた線量分布を作成することが重要である。腔内照射の線量分布は一定でないので、定型的照射法の組み合わせはなく、腔内照射における線量評価点が標準化されていないため、線量評価法に関しては明確なコンセンサスは得られていない。従って個々の症例の腔内照射および線量分布を考慮して外部照射との兼ね合いで総線量を決定する。欧米ではHeymanパッキング法にて良好な線量分布が得られているが¹¹⁾、わが国では一般に子宮が小さく手技的困難さ、術者の被曝や線源管理の問題から、子宮腔内に複数本のタンデムを挿入する方法がとられている。子宮体癌取扱い規約では、線量評価の基準点は、子宮頸癌におけるA点を用いているが、主病巣が子宮体部にある子宮体癌ではA点のみでは線量評価は不十分である。基準点のとり方はアプリ

ケーターから一定の距離にある点とした報告があるが、筋層の厚みが様々で、アプリケーター挿入により筋層が伸展される子宮体癌では、この設定では不十分であるので、子宮体部の漿膜面を基準点とするのが合理的である。近年、超音波検査、CT、MRI等の画像診断の発達に伴い、個々の症例で画像上に子宮体の筋層の厚さを評価することや子宮の外輪郭を求め、個別化した基準点の設定が可能となった。毎回の腔内照射時にCTシミュレーションで、子宮の外輪郭に評価点を定めるのが望ましい。図1にRotte型子宮内膜アプリケーターを用いた腔内照射のX線写真を示す。図2に線量分布を示す。

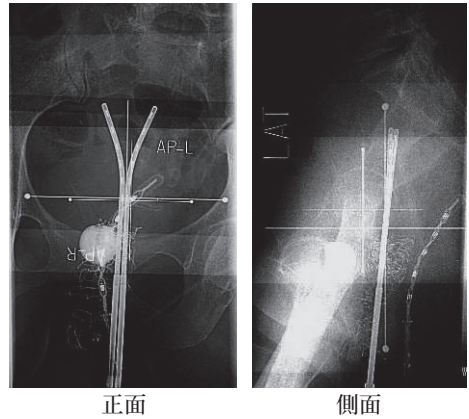


図1. 高線量率腔内照射

アプリケーター前・後方にX線造影糸入りガーゼを充填する。膀胱留置カテーテルのバルーン拡張には造影剤を希釈した蒸留水 (7ml) を使用する。本症例では直腸線量を実測するための線量計が直腸に挿入されている。

3) 照射法

①根治照射における外部照射

根治的放射線治療における外部照射は、子宮頸癌に対する外部照射と同様に全骨

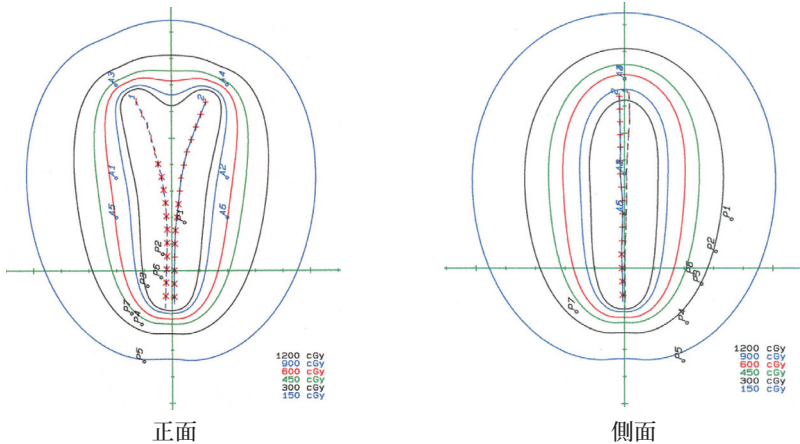


図2. 線量分布

A5, A6 : 右・左のA点。 A1, A2 : III R, III L, A3, A4 : II R, II L (図3.基準点設定参照)
 P6/P7 : ICRU38にて定義された危険臓器 (直腸/膀胱) 線量の基準点
 P1~5 : 直腸線量計の評価点

盤照射で開始し、その後中央遮蔽に切り替える。全骨盤照射は1.8~2Gy/日、5日/週で行い20~40Gy後に中央遮蔽に変更し、2Gy/日、5日/週で総線量は45~50Gy/4.5~5週とする。腫瘍が大きく腔内照射による線量分布が子宮全体を囲めない場合やゾンデが挿入出来ず腔内照射が不可能な場合は、更に照射野を縮小し、三次元治療計画により多門照射や回転照射などの照射法に変更し、総線量は60~70Gy/6~7週とする。全骨盤の照射野、中央遮蔽の留意点は子宮頸癌と同様である。

②腔内照射

子宮内腔の癌組織をあらかじめ可能な限り搔爬して子宮筋層の厚みを一様にし、空間を確保した上で行う。しかし進行癌では腫瘍容積が大きく癌組織の搔爬は易出血性にて困難で、ゾンデの子宮底部へ達する挿入が困難な場合がある。この場合は、前述の如く外部照射にウエイトをおく。子宮腔へのアプリケータ挿入前には、子宮頸管拡張器を用いた十分な頸管拡張が必要である。前処置は子宮頸癌の項と同様である。アプリケータ挿入時には、子宮体壁の穿孔を生じる危険があるため十分な注意が必要である。タンデム2~4本をできるだけ先端の幅をとって挿入し、子宮腔全体に拡がるよう努力すべきであるが1本しか挿入できない場合もある。いずれの場合も子宮底部にウエイトを置いた線源停留位置を決定すべきである。最近では高線量率腔内照射法の発達により¹²⁾、種々のアプリケータも開発され、腔内照射の技術開発が進められている。

兼安らは全骨盤30~40Gy後中央遮蔽とし、中線量率で、Rotte型子宮内膜アプリケータを用いて基準点Ⅲ点(子宮中央の左右外側壁)へ、8Gy×4回施行した(図3)¹³⁾。中野らは高線量率で擬似Heymanパッキング法にて、子宮の外輪郭を囲む線量分布で5~6Gyを、腔内照射単独の場合5回施行している。全骨盤照射を30~40Gy併用した場合、腔内照射を3~4回に減じている¹⁴⁾。茶谷らは全骨盤30Gy後中央遮蔽とし、3チャンネルの井上式アプリケータを用いて高線量率にて基準点X点(タンデム中央の先端より子宮口側に2cm下方、2cm側方)へ、6Gy×5回施行し、良好な短期成績を報

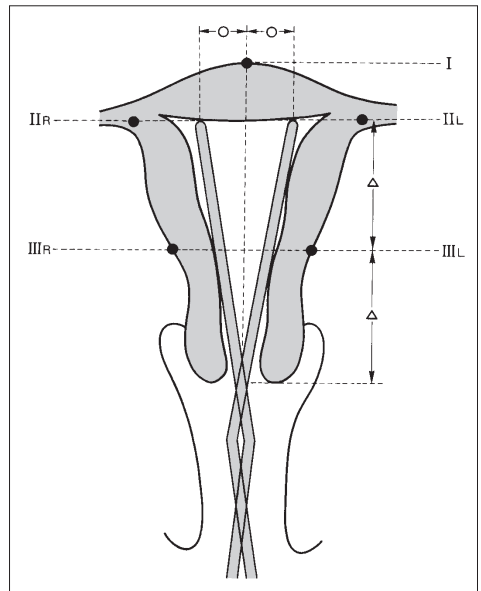


図3. 腔内照射における線量評価の基準点の設定例¹³⁾

告している¹⁵⁾。

③術後照射

子宮頸癌に対する術後照射と同様に術後の予防照射は外部照射が主体となり、腔断端部の照射が必要な場合には腔内照射を併用する。外部照射の照射野は全骨盤照射野とし、総線量は45～50Gy/4.5～5週とする。腔断端に対する腔内照射併用時は20～30Gyで中央遮蔽に変更する。腔内照射は腔内アプリータ（主にオボイド）を用い、粘膜下5mmで低線量率では30～50Gy/2～3回、高線量率では18～24Gy/2～3回照射する。わが国より縮小した手術を行う欧米では、術後全骨盤外部照射を行った場合の骨盤内制御率は良好で、さらに腔断端腔内照射を追加しても骨盤内制御率は上がらず、晩期有害事象の発生率が高くなることより、腔断端照射の追加は不要とする報告もある。

④線量分割

1.8～2Gy/日の通常分割とする。多分割照射の意義は明らかでない。

4) 併用療法

進行・再発子宮体癌に対して、放射線療法他に種々の内分泌・化学療法が試みられている。多剤併用化学療法のなかでよく用いられているCAP療法（シクロフォスファミド、ドキソルビシン、シスプラチン）の奏効率は30～60%である。しかし、ドキソルビシンは放射線との同時併用により、粘膜反応を増強させるため、留意すべきである。子宮体癌の術後療法として高分化型腺癌の場合は、中・低分化に比べて高頻度にエストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PR）を有しており、600mg/日以上の高用量の黄体ホルモン剤は抗腫瘍効果を有している。

4. 標準的な治療成績

根治照射のⅠ期の5年生存率は50～100%、Ⅱ期は26～100%、Ⅲ期は0～37.1%、Ⅳ期は0%と進行例では不良である。手術例と比較すると高齢や他病死の影響で、早期でも良好とはいえないが、Ⅰ期の無病生存率は最近では79.6～100%と比較的良好である。患者背景、適応選択の基準の違いや腔内照射と外部照射の比率等が異なるため施設間の比較は困難であるが、早期例は治癒の可能性が高く、最適な放射線治療手技の確立が重要である。一方、術後照射の成績は日本産婦人科学会婦人科腫瘍委員会による全国集計（1987年）では、腺癌に関してⅠ期72.9%、Ⅱ期64.9%であり¹⁶⁾、国立国際医療センター、東京女子医大では、Ⅰ期65～83%、Ⅱ期65～100%、Ⅲ期53%、Ⅳ期50%と比較的良好である。

5. 合併症

急性期：子宮頸癌の放射線治療とほぼ同様で、食欲不振、宿酔、軟便、下痢、膀胱炎等が一般的な急性障害である。通常は対症的治療で対処可能で、高度な場合は

照射を休止する。アプリータ挿入時の子宮穿孔をCT等で確認した場合は、ただちに腔内照射を中止し、抗生剤の投与で感染を予防する。一般に数日後には腔内照射は遂行可能である。腔内照射施行時の子宮穿孔の頻度は0～6%である。

晩期：子宮頸癌の放射線治療とほぼ同様に膀胱・直腸が主で、その他小腸・骨・下肢の合併症の他に、体癌では子宮底部の線量分布が広がることより、S状結腸の過線量による出血・狭窄の可能性もある。根治的放射線治療による晩期合併症の頻度で2度以上は欧米で2.8～18.4%、わが国で8.6～33.3%である¹⁷⁾。術後照射による晩期合併症の頻度は3.1～18.6%である。

6. 参考文献

- 1) Announcements, FIGO stages-1988 revision. *Gynecol Oncol* 35 : 125-127, 1989.
- 2) 子宮体癌取扱い規約. 日本産科婦人科学会他編, 1996年3月改訂第2版, 東京, 金原出版, 1996.
- 3) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathological spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 60 : 2035-2041, 1987.
- 4) 婦人科腫瘍委員会報告：2004年度子宮体癌患者年報. 日産婦会誌 58 : 1684-1695, 2005.
- 5) 日本婦人科腫瘍学会編：子宮体癌治療ガイドライン. 東京, 金原出版, 2006.
- 6) Alektiar KM, McKee A, Lin O, et al. The significance of the amount of myometrial invasion in patients with Stage IB endometrial carcinoma. *Cancer* 95 : 316-321, 2002.
- 7) Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PC, et al : POTES Study group, Survival after relapse in patients with endometrial cancer : results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 89 : 201-209, 2003.
- 8) Keys HM, Roberts LA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92 : 744-751, 2004.
- 9) Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal radiotherapy versus combination doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 24 : 36-44, 2006.
- 10) Sagae S, Udagawa Y, Susumu N. et al : JGOG2033. Randomized phase III trial of whole pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate risk endometrial carcinoma. *ASCO* 23 : 455s (#5002), 2005.

- 11) Heyman J, Reuterwall O, Benner S. The radium treatment experience with radiotherapy on cancer of the corpus of the uterus. *Acta Radiol* 22 : 12-29, 1941.
- 12) Knocke TH, Kucera H, Weidinger B, et al. Primary treatment of endometrial carcinoma with high-dose-rate brachytherapy results of 12 years of experience with 280 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 : 359-365, 1997.
- 13) 兼安祐子. 子宮体癌の根治的放射線治療と線量評価の基準点設定についての臨床的検討. *東女医大誌* 64 : 36-47, 1994.
- 14) 中野隆史, 森田新六. 子宮体癌の放射線単独治療. *癌の臨床* 43 : 1271-1278, 1997.
- 15) 茶谷正史, 田中義人, 八木正之, 他. 子宮体癌井上式アプリケータの初期経験. *臨放* 50 : 291-294, 2005.
- 16) 婦人科腫瘍委員会第35回治療年報. *日産婦会誌* 50 : 278-305, 1998.
- 17) NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) .
(<http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>)

(広島大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医学 兼安祐子)