

# 婦人科

## I. 子宮頸癌

### 1. 放射線療法の目的・意義

放射線治療は手術と並ぶ根治的治療法である。従来本邦では手術が優先されてきたが、欧米から放射線治療の有効性を示す質の高いエビデンスが続々発信され、本邦の婦人科腫瘍医の意識は変化しつつある。それを受けて、現在日本婦人科腫瘍学会で作成された子宮頸癌治療ガイドラインにおいても放射線治療は重要な治療オプションとして位置づけられている。本邦の子宮頸癌患者は減少傾向と言われてきたが、近年特に若年女性においてが再び増加していることが報告されている。このような状況に本邦の放射線腫瘍医は十分に対応していく必要がある。

### 2. 病期分類等による放射線療法の適応

従来本邦では手術可能のⅠ，Ⅱ期に対しては手術が，Ⅲ，Ⅳ期に対して根治的放射線治療が適用されてきた。Ⅰ，Ⅱ期では，高齢・合併症等の理由で手術が不適当と考えられた場合のみに根治的放射線治療が適用されてきた。しかし，Ⅰ，Ⅱ期に対する手術（＋術後照射）と根治的放射線治療の生存率に差がないことが多くの遡及的研究により明らかにされ，更に無作為割付臨床試験（RCT）で両者の生存率に差がないことが示された<sup>1)</sup>。以上よりⅣ期以下のすべての病期が根治的放射線治療の適応であると考えられる。同時化学放射線療法（Concurrent chemoradiotherapy：CCRT）の

表1. 病期別治療方針（National Comprehensive Cancer Network：NCCN）

FIGO stage	推奨治療法
IA2	手術 全骨盤照射＋腔内照射
IB1, II A (≤4cm)	手術（＋術後照射 or 術後CCRT） 全骨盤照射＋腔内照射
IB2, II A (>4cm)	手術（＋術後照射 or 術後CCRT） CCRT（全骨盤照射＋腔内照射） CCRT（全骨盤照射＋腔内照射）＋ Adjuvant hysterectomy
IB2, II A (selected bulky), II B, III, IV PAN(-) PAN(+)	CCRT（全骨盤照射＋腔内照射） CCRT（全骨盤照射＋傍大動脈リンパ節照射＋腔内照射）

CCRT: Concurrent chemoradiotherapy

適応については後述する。米国NCCNのガイドラインにおける病期別推奨治療を表1に示す<sup>2)</sup>。

I, II期では、手術後の病理組織学的検討にて、骨盤リンパ節転移が陽性、間質浸潤が高度、脈管浸潤が陽性などの再発危険因子が認められた場合に、しばしば術後照射が行われてきた。術後照射は骨盤内再発を減らすが、生存率向上への寄与は証明されていない。また、手術後に骨盤照射を加えることにより、晩期合併症が増加すると報告は少なくなく、注意が必要である。米国Gynecologic Oncology Group (GOG)では、骨盤内リンパ節転移陽性以外の再発危険因子を有する症例を対象に術後照射のRCTを行い、術後照射が再発を有意に減らし無増悪生存期間を延長することを示している<sup>3)</sup>。骨盤リンパ節転移陽性例を主な対象として、化学療法の有無を比較した後述のRCTが報告されている。

### 3. 放射線治療

根治的放射線治療は外部照射と腔内照射の併用で行われる。術後照射は主に外部照射で行われる。術後照射における腔内照射の適応・意義は明確でない。

#### 1) 標的体積

**GTV**：原発巣（視触診：頸部腫瘍・子宮傍組織浸潤・腔浸潤，MRI：上記に加え子宮体部方向の浸潤）、転移骨盤内リンパ節。

**CTV**：上記GTVに加え骨盤内リンパ節領域、子宮体部全体、子宮傍組織（子宮仙骨靱帯および基靱帯の起始部を含む）、腔（病変下端より3cmまで）。

**ITV**：通常の治療においては考慮しない。ただし、腔内照射を用いずに原発巣に対しブースト照射を行う場合（原体照射等）、強度変調放射線治療（IMRT）を行う場合には膀胱（尿）や消化管（ガス、便）等の状態による照射中/照射期間中の変化を考慮する必要がある。

**PTV**：上記CTVに対してセットアップマージンを加えた範囲。

#### 2) 放射線治療計画

##### 外部照射

前後二門照射，または直交四門照射で行われる。二次元的照射野の上限は第5腰椎上縁，下限は閉鎖孔下縁が腔浸潤の下縁より最低3cm下方にマージンをとったところまでとする。前後照射野の外側は骨盤内側縁より1.5～2cm外側とするが，肥満患者の場合には更にセットアップマージンを追加するのが安全である。側方照射野の前縁は恥骨結合から0.5cm程度とするが，MRIの矢状断像等で子宮底部が外れないように確認する。小腸を遮蔽する場合には，側方照射野では第5腰椎の前面から最低3cmの部分は遮蔽しないよう注意する。後縁は，Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) およびGynecologic Oncology Group (GOG) のプロトコルでは仙骨後縁全体までを含めることを指示している。

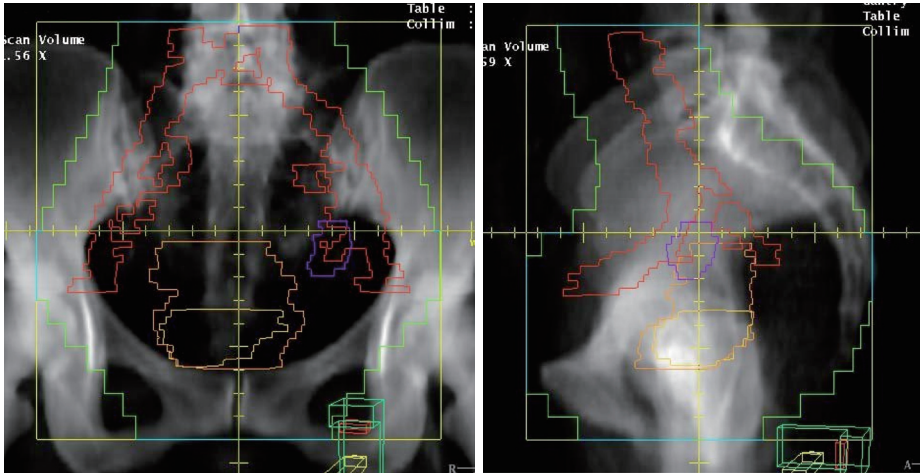


図1. CTシミュレーションによる全骨盤照射野 (1. 前後照射野, 2. 側方照射野)  
 黄：原発巣, 紫：転移リンパ節, オレンジ：子宮, 赤：主要血管  
 ＊千葉大学・宇野隆先生のご好意による

CTによりCTV delineationを行う場合には、CTV nodeについては骨盤内の主要血管から1cm程度のマージンを設定するのが一般的である。標準的CTV delineationは確立しておらず研究段階である。図1にCTによりCTV delineationを行い作成した照射野(四門照射)を示す。なお、CTにて三次元治療計画を行う際には、PTVマージン、更にリーフマージンを設定するが、結果として腸管等の危険臓器の含有が大きくなる場合、前述した二次元照射野から大きく乖離した場合には、PTVの調整を適宜行う。

転移骨盤内リンパ節、子宮傍組織浸潤部に6～10Gy程度のブースト照射が行われることがあるが、その得失についてのデータは乏しい。

CT, PET-CT等で傍大動脈リンパ節転移が疑われる場合には、傍大動脈リンパ節領域を加えたExtended field radiotherapyが行われる。全骨盤照射を連続して上方に延長し、照射野の上限は通常第1腰椎の上縁とする。

#### 腔内照射<sup>4～6)</sup>

根治的放射線治療では、タンデムとオボイドの組み合わせで行われる。図2に典型的なアプリケーションのX線写真を示す。腔浸潤の著しい例、狭腔例では腔シリンダー(タンデム)のみを用いることがある。

A点を基準点として線量を計算・投与する。A点の設定は原則として外子宮口を基準とするが、外子宮口がオボイドの上縁よりも尾側に位置する場合には、腔円蓋部を基準にA点を設定する(図3)。高線量率リモートアフターローダーを使用する場合には、線源強度配分(線源停留位置、時間)に留意する。A点線量が同一であ

っても線源強度配分により線量分布が異なるものになることを認識する必要がある。マンチェスター法(表2)<sup>7)</sup>に準じて設定された強度配分例がいくつか示されているので参考にされたい<sup>8,9)</sup>。

近年MRI等の画像を用いて標的体積とリスク臓器を定義し治療計画・評価を行う方法が提唱されてきているが、まだ十分なコンセンサスは得られておらず、研究段

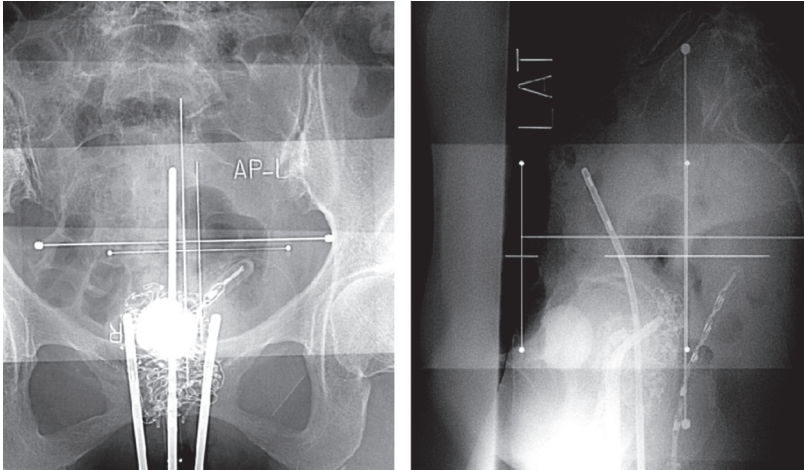


図2. 高線量率腔内照射

オボイド前・後方にX線造影糸入りのガーゼを充填する。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。ともにICRU38にて定義された危険臓器(直腸/膀胱)線量の計算に必要な。本症例では直腸線量を実測するためのDosemeterが直腸に挿入されている。\*広島大学・兼安祐子先生のご好意による

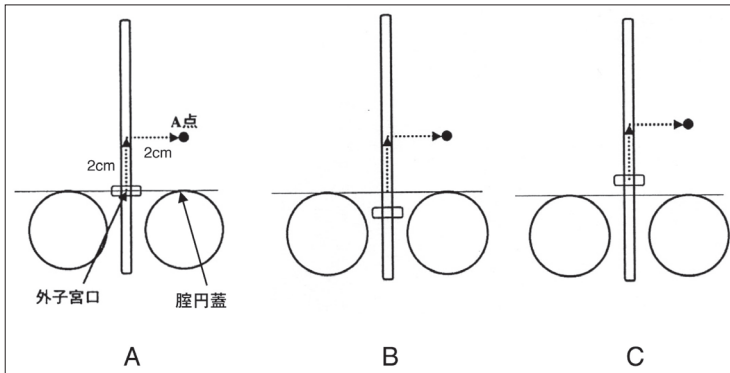


図3. A点設定法

- A: 外子宮口と腔円蓋部が同一のレベルにある場合
- B: 外子宮口よりも腔円蓋部が頭側にある場合
- C: 外子宮口が腔円蓋部よりも頭側にある場合

階である<sup>10,11)</sup>。従ってこのような計画を行う場合にもA点における線量を合わせて計算しておくことが必要である。

### 3) 照射法

#### 外部照射

6MV以上の高エネルギーX線を用いるのが望ましい。6MV未満を用いる場合には前後二門照射は不適切で、四門照射で行われるべきである。肥満等で体厚が大きい症例に対してはX線のエネルギーによらず四門照射が望ましい。術後照射はこれに準じる。

腔内照射併用の場合、本邦では中央遮蔽(アイソセンタ面で幅3または4cm)を途中から適用するのが一般的である。遮蔽の上縁は施設により様々な方法がとられ標準的なものはないが、腔内照射の線源位置確認写真におけるタンデム上縁から1~2cmとするのが線量のオーバーラップを防ぐ意味で合理的である。しかし、外部照射と腔内照射それぞれの施行時の体位の違いに留意しておく必要がある。また、中央遮蔽により総腸骨リンパ節が遮蔽されないよう注意する。標準的な適用時期を表3に示す。実際の適用時期は、Stage、腫瘍の大きさ、外部照射による縮小効果等を総合的に勘案して決定する。四門照射の場合、遮蔽挿入後は前後二門に切り替える。

#### 腔内照射

アプリケータの挿入等において患者に苦痛を与えるため、可能な限り鎮静剤や鎮痛剤の投与等の十分な前処置を行う。これにより理想的な線源の配置を達成し、危険臓器(膀胱、直腸等)の線量軽減を図る(十分なパッキング等)ことが期待される<sup>5,6)</sup>。アプリケータ挿入法及び留意点の詳細は既出のガイドラインに詳細に記載されている<sup>5)</sup>。

### 4) 線量分割(治療スケジュール)

外部照射は、通常分割法(1.8~2Gy/日)で行われる。過分割照射等の非通常分割法の意義は明らかでない。外部照射と腔内照射の線量(治療スケジュール)は国・施設により様々であるが、本邦では子宮頸癌取扱規約<sup>12)</sup>に記載されている標準治療スケジュール(表3)を施設により多少のアレンジを加えて用いられているのが現状である。術後照射も通常分割照射法(1.8~2.0Gy/日)で行われ、総線量45~50Gyが投与される。高線量率腔内照射を用いた根治的放射線治療においても、総治療期間の延長により治療成績が低下することが報告されている<sup>13)</sup>。American Brachytherapy Society (ABS)では総治療期間は8週間を越えないことを推奨している<sup>6)</sup>。

### 5) 併用療法

II B期~IV A期、IB 2期及びII A期で腫瘍径40mmを越えるまたは骨盤内リンパ節転

表2. Manchester 法の線源強度配分

タンデム(子宮頸部→子宮底)	
Long	4-4-6
Medium	4-6
オポイド(左, 右)	
Large	9, 9
Medium	8, 8
Small	7, 7

表3. 標準治療スケジュール (日本)

進行期		外部照射 (Gy)		腔内照射 (Gy/ 回, A点線量)
		全骨盤	中央遮蔽	
I		0	45~50	29 / 5
II	小	0	45~50	29 / 5
	大	20	30	23 / 4
III	小 ~ 中	20~30	20~30	23 / 4
	大	30~40	20~25	15 / 3 ~ 20 / 4
IVA		30~50	10~20	15 / 3 ~ 20 / 4

移陽性の局所進行症例では、CCRTが放射線治療単独と比較して生存を改善することが米国における複数のランダム化比較試験で示された<sup>14-16</sup>。従って、これらの患者群では年齢や全身状態を十分勘案したうえでCCRTの適用を検討する。米国では標準的レジメンはシスプラチン40mg/m<sup>2</sup>, weekly投与の5~6コースとされている<sup>14</sup>。他に高用量シスプラチン+5FU (3~4週間隔投与)も前述のRCTで生存の改善効果が示されたレジメンである<sup>15,16</sup>。

ただし、米国でのCCRTに関するエビデンスを本邦に適用する際に、留意しておくべき点がいくつかある。まず日米間の根治的放射線治療法の相違点に留意すべきである。中央遮蔽使用の有無、腔内照射の開始時期・線量率、外部照射と腔内照射の総線量等、相違点は少なくない。本邦の放射線治療法においても同様の安全性と有効性が示されるかどうかの科学的検証が改めて必要である。また、本邦患者では上記レジメン(シスプラチン40mg/m<sup>2</sup>, weekly投与)は血液毒性が強く完遂が困難との報告がある。

IA2, IB, IIA期の術後症例(骨盤内リンパ節転移、子宮傍組織浸潤、切除断端のうちいずれかが陽性例)に対して術後照射単独と術後CCRTとを比較するRCTが行なわれ、術後CCRT群の生存率が良好との結果が示された<sup>17</sup>。しかし、このRCTでは高用量シスプラチン+5FUという非常に強力なレジメンが用いられた結果であること、また晩期毒性の検討結果が発表されていないことを認識する必要がある。従って実地臨床での適用は慎重になされるべきである。

#### 4. 標準的な治療成績

FIGO病期別の5年生存率は、I期:80~90%、II期:60~80%、III期:40~60%、IVA期:10~40%と報告されている。CCRTにより死亡の相対リスクを更に約30~50%減少させる。

## 5. 合併症 (根治的放射線治療)

急性期：悪心 (放射線宿酔)，下痢，膀胱炎，皮膚炎 (特に下方へ延長した照射野を設定した場合の会陰部)，白血球減少症

晩発性 (grade 3以上の頻度)：直腸炎 (出血) (5~10%)，膀胱炎 (出血) (5%以下)，小腸障害 (腸閉塞) (5%以下) 皮下組織纖維化・浮腫 (下腹部)，膣粘膜の癒着・潰瘍，膀胱腔痙，直腸腔痙，骨折，下肢浮腫

## 6. 参考文献

- 1) Landoni F, Manco A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib- II a cervical cancer. *Lancet* 350 : 535-540, 1997 .
- 2) [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/cervical.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf)
- 3) Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with a poor prognostic features : Follow-up of a Gynecologic Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65 : 169-176, 2006.
- 4) 井上俊彦. 子宮頸癌の放射線治療基準の将来. RALSの線量計算基準—子宮頸癌を中心として—. *JARSモノグラム No.1* 75-78, 1987.
- 5) 加藤真吾. 臨床的QA. 子宮 (頸部・体部). 密封小線源治療におけるQuality Assurance (QA) システムガイドライン (2002). *日放腫会誌* 14 Suppl 2 : 63-68, 2002.
- 6) 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.
- 7) Tod MC, Meredith WJ. A dosage system for use in the treatment of cancer of the uterine cervix. *Br J Radiol* 11 : 809-824, 1938.
- 8) 手島昭樹, 井上俊彦. 子宮癌腔内照射の進歩. In : 小線源放射線治療. 小塚隆弘, 井上俊彦編, 東京, 中山書店, 1993, p94-103.
- 9) Toita T, Kakinohana Y, Ogawa K, et al. Combination external beam radiotherapy and high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer : analysis of dose and fractionation schedule. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 : 1344-1353, 2003.
- 10) Nag S, Cardenas H, Chang S, et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma : report from Image-Guided Brachytherapy Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60 : 1160-1172, 2004.
- 11) Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II) : concepts and terms in

- 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 78 : 67-77, 2006.
- 12) 子宮頸癌取扱規約. 日本産婦人科学会他編, 1997年10月改訂第2版, 東京, 金原出版, 1997, p24-29.
- 13) Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, et al. High-dose rate intracavitary irradiation for carcinoma of the uterine cervix. The adverse effect of treatment prolongation. *Strahlenther Onkol* 173 : 379-384, 1997.
- 14) Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340 : 1144-1153, 1999.
- 15) Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage II B-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes : a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17 : 1339-1348, 1999.
- 16) Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer : an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 22 : 872-880, 2004.
- 17) Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, 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* 18 : 1606-1613, 2000.

(琉球大学大学院医学研究科放射線医学分野 戸板孝文)