

主論文の要旨

**Significance of Concurrent Chemoradiotherapy as  
Primary Treatment in Patients with Metastatic  
Cervical Cancer**

〔 遠隔転移を有する子宮頸癌患者における  
初回治療としての同時化学放射線療法の意義 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
発育・加齢医学講座 産婦人科学分野

(指導：梶山 広明 教授)

服部 諭美

## 【緒言】

子宮頸癌の初回治療では、早期癌に対しては手術療法、局所進行癌に対しては手術と術後補助療法または同時化学放射線療法(Concurrent chemoradiotherapy : CCRT)が行われるが、遠隔転移を有する子宮頸癌(転移性子宮頸癌)の予後は一般的に不良であるため、負担の大きい CCRT は選択されにくく化学療法や放射線治療等の単独治療が行われる傾向にある。そもそも転移性子宮頸癌患者は、原発腫瘍や遠隔転移の部位によって一括りにするのが困難な不均一な集団である。転移性子宮頸癌患者に対して最適な治療法を選択するためには、患者の状態に合わせて長期生存できるか否かを予測するバイオマーカーが有用となる。しかしながら、早期・局所進行子宮頸癌と比べて転移性子宮頸癌における予後予測バイオマーカーは十分に確立していない。例えば、早期癌で再発リスクと相関する原発腫瘍径は、転移性癌における意義は確立していない。本研究は、名古屋大学における転移性子宮頸癌の治療成績を振り返り、原発腫瘍径の予後予測バイオマーカーとしての意義を明らかにしつつ、CCRT 治療の有用性を検討するために実施された。

## 【対象及び方法】

2004 年 12 月から 2017 年 12 月までに当院で病理診断された子宮頸癌患者の診療録を後方視的に解析した。本研究は、施設審査委員会(IRB)の承認を得た(承認番号 2019-0106)。合計 838 名の患者のうち CT(Computed Tomography)画像で遠隔転移を同定できる 75 名(8.9%)を抽出し、データ欠損の 2 例を除外し、73 名を解析対象とした。年齢、術前 BMI (Body Mass Index)、組織型、TNM 分類、腫瘍径、腫瘍マーカー値、初回治療の方法を患者診療録から抽出した。腫瘍径は MRI (Magnetic Resonance Imaging) T2 強調画像矢状断面における長径の値として決定した。CCRT における放射線治療は外部照射 (External beam radiotherapy : EBRT) と腔内照射 (Intracavitary brachytherapy : ICBT) の併用であり、EBRT では 1 回 1.8Gy、週 5 日、計 50.4Gy の全骨盤照射を行い、傍大動脈リンパ節 (para-aortic lymph node : PaLN) 転移のある症例には 1 回 2.0Gy、週 5 日、計 46Gy の傍大動脈照射を追加した。全骨盤照射で原発腫瘍が十分縮小した患者には、1 回 6Gy、3~4 回の ICBT を追加した。併用化学療法は、5-フルオロウラシル (700mg/m<sup>2</sup>、4 日間連続)/シスプラチン (70mg/m<sup>2</sup>、初日) を 3 週間ごとに 3~5 サイクルを基本とした。全生存期間 (Overall survival : OS) は治療開始から原因を問わず死亡するまでの期間、無増悪生存期間 (Progression free survival : PFS) は治療開始から腫瘍の進行、再発までの期間と定義した。統計解析には JMP 14.0 (SAS Institute Inc.、Cary、NC、USA) を用いた。患者特性は定性的なカイ二乗検定と定量的な Mann-Whitney U 検定で比較した。生存率の解析には Kaplan-Meier 法を用い、p 値は log-rank 検定で計算した。交絡バイアスを最小化するため、Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。

## 【結果】

73名の患者を、PaLN転移のみ(IIIC2期群、n=28)、遠隔臓器または遠隔リンパ節への転移(IVB期群、n=45)を有する患者の2群に分類した臨床病理学的特徴を表1に示す。診断時年齢、術前BMI、組織型、腫瘍マーカー値、初回治療内容は両群で類似していたが、腫瘍浸潤度、腫瘍径はIIIC2群よりIVB群で有意に重度であった。全73例の腫瘍径の平均値は6.44cm(95%信頼区間(CI):5.88-7.00、range:3.0-14.2)であり、IVB群はIIIC2群よりも有意に腫瘍径が大きかった(平均6.94cm vs. 5.66cm; p=0.0266)。IVB期患者の遠隔転移部位は、遠隔リンパ節が22.2%、遠隔臓器が77.8%であった。初回CCRTが施行されたIIIC2期の23例中16例(69.6%)、IVB期の32例中21例(65.6%)にICBTが実施された。IIIC2群の15例(65.2%)、IVB群の12例(37.5%)で原発腫瘍の完全寛解、IIIC2群の8例(34.8%)、IVB群の18例(56.3%)で原発腫瘍の部分寛解が認められた。

次に、生存率予測に最適な値を特定するために、1年生存率のROC曲線を作成した。1年生存率を予測するための最適なカットオフ値は6.9cmであり、感度73.6%、特異度77.3%であった。(図1)

表2は、診断時の腫瘍径によって患者を分類したものである。IIIC2期とIVB期で、さまざまなカットオフ値(4、5、6cm)を用いて、カイ2乗検定により腫瘍径の分布を比較したところ、6cmをカットオフとした場合に両群で腫瘍径の分布に有意差が認められた(p=0.0081)。ROC曲線で求めた6.9cmのカットオフ値で区切ると、腫瘍径6.9cm以上の患者の割合は、IIIC2群では25.0%、IVB群では46.7%であった。

表3の上段は、全生存率と潜在的に関連する臨床病理学的変数の単変量解析の結果である。全73例について、腫瘍径>5cm(ハザード比(HR)=2.19、95%信頼区間(CI):1.07-4.92; p=0.0291)、腫瘍径>6cm(HR=2.19、95%CI:1.15-4.25; p=0.0163)、腫瘍径>6.9cm(HR=2.48、95%CI:1.30-4.73; p=0.006)、およびCCRT以外の初回治療(HR=3.69、95%CI:1.69-7.57; p=0.0015)は、OS短縮と有意に関連した。IIIC2群の患者では、術前BMIが22以上(HR=0.29、95%CI:0.06-0.97; p=0.0444)は有意に予後良好と関連したが、CCRT以外の初回治療(HR=10.98、95%CI:2.11-80.01; p=0.0049)はOS短縮の有意な要因であった。IVB群では、腫瘍径>6.9cm(HR=3.47、95%CI:1.53-8.33; p=0.0028)、CCRT以外の初回治療(HR=3.12、95%CI:1.17-7.51; p=0.024)は、OS短縮の統計的に有意な要因であった。表3の下段は、多変量解析の結果である。腫瘍径>6.9cmがIIIC2群、IVB群ともにOS短縮を予測する最適なカットオフであったため、腫瘍径(6.9cm超 vs 6.9cm以下)も診断時年齢、術前のBMI、組織型、臨床腫瘍期、リンパ節転移の状態、SCC、CA125、初回治療の変数と同様に多変量解析に組み入れた。Cox比例ハザードモデルでは、原発腫瘍径>6.9cmは全73例(HR=3.54、95%CI:1.67-7.68、p=0.001)とIVB群(HR=4.79、95%CI:1.83-14.16、p=0.0012)においてOS短縮に有意に関連し、CCRT以外の初回治療は、全73例(HR=3.80、95%CI:1.55-9.14; p=0.0039)とIVB群(HR=5.24、95%CI:1.65-16.59; p=0.0056)においてOS短縮に有意に関連した。

最後に、原発腫瘍径の予後的意義を評価するために、生存率解析を行った。Kaplan-

Meier 解析では、全患者の 5 年 OS 率、PFS 率はそれぞれ 37.4%、16.8%であった。IIC2 群の OS は IVB 群より長かったが、その差は統計学的に有意ではなかった ( $p=0.1115$ )。転移性子宮頸癌全体を見た場合に、原発腫瘍径  $>6.9\text{cm}$  の群は  $\leq 6.9\text{cm}$  の群に比べ、有意に OS が短かった ( $p=0.0038$ )。IIC2 群では、原発腫瘍径  $\leq 6.9\text{cm}$  の群の OS は  $>6.9\text{cm}$  の群と比較して差があるとは言えなかった ( $p=0.7443$ )。IVB 群においては、原発腫瘍径  $\leq 6.9\text{cm}$  の群の OS は  $>6.9\text{cm}$  の群の OS と比較して有意に良好であった ( $p=0.0028$ )。IVB 群の腫瘍径  $\leq 6.9\text{cm}$  と  $>6.9\text{cm}$  の症例の生存中央値はそれぞれ 39.7 ヶ月、9.0 ヶ月であり、5 年 OS 率は、それぞれ 53.3%と 13.4%であった (図 2)。

### 【考察】

本研究の結果から、転移性子宮頸癌患者において、原発腫瘍径が長期予後に大きな影響を与えることが明らかとなった。本研究では、後方視的かつ期間が長いため、診療録から正確な患者の QOL (Quality of life) や PS (Performance status) を参照することが困難であったが、生存期間以外の情報を収集・評価することができれば、本研究で明らかとなった知見を補完することになると期待される。具体的には、転移性子宮頸癌では、大きな原発腫瘍に起因する出血や疼痛が、患者の QOL や PS を低下させるため、より高い局所制御効果の期待できる CCRT が生命予後だけでなく QOL や PS 改善につながっている可能性もある。すなわち、最大腫瘍径 6.9cm 以下の転移性子宮頸癌は比較的予後良好であることから、CCRT による積極的な局所治療を行うことで QOL や PS の改善につながり、転移病巣に対する治療の選択肢を広げることも期待できる。

### 【結語】

転移性子宮頸癌患者において、原発腫瘍径が 6.9cm 以下の患者では予後良好であること、初回治療として CCRT を選択した場合には高い局所制御を得られるだけでなく良好な長期予後を得られることが示された。