

主論文の要旨

**Postoperative chemoradiation therapy using high  
dose cisplatin and fluorouracil for high- and  
intermediate-risk uterine cervical cancer**

〔高用量シスプラチン、5-FUを用いた中・高リスク子宮頸癌  
に対する術後化学放射線療法〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻

高次医用科学講座 量子医学分野

(指導：長縄 慎二 教授)

宮内 理世

## 【緒言】

子宮頸癌は婦人科悪性腫瘍の中で最も頻度が高い。早期子宮頸癌は広汎子宮全摘もしくは放射線治療単独で治療された場合、生存率(OS)は約 90%である。しかし、骨盤内リンパ節転移陽性、傍子宮組織浸潤、断端陽性といったリスクがあれば、5年 OSは 50-70%まで減少する。

子宮頸癌術後再発のリスク因子として、骨盤内リンパ節転移、傍子宮組織浸潤、腫瘍径、頸部間質浸潤、脈管侵襲、組織型、分化度などが報告されている。一般的には、高リスク群として骨盤リンパ節転移陽性、子宮傍組織浸潤陽性、断端陽性、中リスク群として大きな頸部腫瘍、深い頸部間質浸潤、脈管侵襲が分類されている。近年、高リスク群に対して術後に化学放射線療法、中リスク群に対して放射線照射を施行することが推奨されている。

当院では、子宮頸癌術後の中・高リスク因子を有する患者に対して化学放射線療法を施行している。

本研究では子宮頸癌術後に化学放射線療法を施行した患者の OS、無病生存率(DFS)、有害事象について解析した。また、腫瘍径、間質浸潤、脈管侵襲、リンパ節転移、傍組織浸潤、断端陽性に関しての予後因子についても検討した。

## 【対象及び方法】

2003年2月から2011年11月の期間に名古屋大学医学部附属病院にて子宮頸癌 stageIB-IIB に対して広汎子宮全摘後、化学放射線治療もしくは放射線療法単独を行った80名を対象として後ろ向き研究を行った。そのうち4名は組織型が小細胞癌であったので、除外した。

骨盤リンパ節転移陽性、傍組織浸潤、大きな腫瘍径、間質浸潤、脈管侵襲、断端陽性のいずれか一つ認めた場合、術後に化学放射線療法を行った。放射線照射は術後4-6週に開始し、全骨盤4門照射にて施行した。線量は1日1回1.8Gy、5-6週間続けた。当院の方針により35歳以下かつ骨盤内リンパ節転移が1つでも陽性、あるいは35歳より上で骨盤内リンパ節転移が2つ以上陽性であれば、傍大動脈リンパ節領域に放射線照射を施行した。線量は1日1回2Gy、総線量は46Gyとした。有害事象を避けるため、傍大動脈リンパ節領域への照射は全骨盤照射が終了してから順次施行した。化学療法は cisplatin(CDDP: 70mg/m<sup>2</sup>)+5-fluorouracil(5-FU: 700mg/m<sup>2</sup>)を3コース行った。

OSはKaplan-Meier法を用いて算出し、2群間の差はlog-rank testを用いて検定した。DFSに関する多変量解析は、コックス比例ハザードモデルを用いて解析し、P<0.05を有意差ありとした。

毒性に関しては、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.0で評価した。

## 【結果】

47 名が高リスク群、29 名が中リスク群に分類された。年齢中央値は 45 歳(20-80 歳)、組織型では扁平上皮癌が 58 名(76.3%)、脈管侵襲は 55 名(72.4%)、傍組織浸潤は 31 名(40.8%)、リンパ節転移は 28 名(36.8%)、腫瘍の最大径が 4 cm 以上だったのは 14 名(18.4%)であった。

70 名に対して術後に化学放射線療法を施行し、そのうち 56 名が化学療法を完遂した。6 名は放射線単独で治療した。全骨盤の線量中央値は 45Gy(41.4-50.4Gy)、傍大動脈リンパ節照射の線量中央値は 46Gy(40-46Gy)だった。

観察期間の中央値は 63 ヶ月(10-125 ヶ月)であった。9 名(11.8%)に再発を認め、高リスク群では 3 名(6.4%)が骨盤内再発、4 名(8.5%)が遠隔転移であった。遠隔転移の内訳は肺が 1 名、傍大動脈リンパ節転移が 2 名、縦隔リンパ節転移が 1 名であった。中リスク群では 2 名(8.7%)に遠隔転移を認め、いずれも肺転移であった。傍大動脈リンパ節照射を行った 17 人のうちで同領域に転移を認めた者は無かった。傍大動脈リンパ節照射を受けていない高リスク群 30 名のうち 2 名(6.7%)に傍大動脈リンパ節転移を認めた。

5 年 OS、5 年 DFS はそれぞれ 96%、92%であった。Stage 別の 5 年 OS、5 年 DFS は、stageIB1 : 98%、98%、stageIB2-IIB : 90%、75%であった。リスク別の 5 年 OS、5 年 DFS は、中リスク群 : 97%、97%、高リスク群 : 96%、89%であった。stageIB における 5 年 DFS は stageIB2-IIB よりも有意に高かった(p=0.022)。

DFS を用いた予後予測因子の解析において、単変量解析では T-stage、腫瘍径、断端陽性が有意差を認めたが、多変量解析では T-stage のみが予後因子であった。

急性期有害事象として 19 名(25%)に grade3、grade4 の好中球減少、13 名(17.1%)に grade3 の貧血、2 名(2.6%)に grade3 の血小板減少、2 名(2.6%)に grade3 の下痢が認められた。晩期障害ではすべて grade3 以下で grade4 は認めなかった。膀胱破裂が 1 名(1.3%)、水腎が 1 名(1.3%)、イレウスが 1 名(1.3%)であった。

## 【考察】

本研究での 5 年 OS は既出の報告に比べて高い。第一の理由として、骨盤リンパ節転移の頻度が既知の報告より低く、特に 2 個以上のリンパ節転移を認めた症例が少ないことが挙げられる。第二の理由として、3 週ごとの CDDP+5-FU を用いた術後化学療法が毎週の CDDP のみを用いた化学療法よりも、効果的であった可能性が挙げられる。第三に骨盤内リンパ節転移陽性であった場合、予防的に傍大動脈リンパ節領域に放射線照射を施行したことが挙げられる。今回、予防的に傍大動脈リンパ節照射を施行した者は、傍大動脈リンパ節再発は認めなかった。再発形式を比較すると、骨盤内再発よりも遠隔転移や傍大動脈リンパ節転移が多かった。一部の患者に対する予防的傍大動脈リンパ節照射は傍大動脈リンパ節再発予防に一定の意義がある可能性が示唆された。

傍大動脈リンパ節照射は 10 年後の晩期障害が増加するとの報告があるが、本研究

では有害事象の増加は現時点では認めていない。また、術後化学放射線療法は有害事象の増加が懸念されるが、今回の検討では有害事象は許容範囲内であり、術後化学放射線療法は安全に施行できると思われる。

既知の報告では当院と同じレジメンだが、重度の腸管障害が生じている。これは、既出の報告では化学療法を4サイクル施行しているが、当院では3サイクルで行っているためと考えられる。また、照射法として強度変調放射線治療を用いれば有害事象の更なる減少が期待できる。

本研究の限界は、症例数が少ないこと、後ろ向き研究であること、晩期有害事象を評価するためには更なる観察期間が必要であることが挙げられる。

### **【結語】**

高用量CDDPと5-FUを用いた術後化学放射線療法は比較的安全かつ効果的な治療であるといえる。