

主論文の要旨

**Analysis of late adverse events and their chronological
changes after radiation therapy for cervical cancer**

子宮頸癌放射線治療後の晩期有害事象と
その経時的変化の解析

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
高次医用科学講座 放射線治療学分野

(指導：長縄 慎二 教授)

山田 剛大

【背景と目的】

子宮頸癌に対する放射線治療(RT)は高い根治率が期待できる治療法であり、局所進行子宮頸癌ではシスプラチンを含む化学療法との同時併用療法(CCRT)が標準治療となっている。一方で、放射線治療後には直腸出血や小腸閉塞、尿路出血などの晩期有害事象が発生し、これらの発生頻度や重症度に関する報告は散見されるが、経時的な変化に関する報告は少ない。また、CCRTがRT単独と比較して晩期有害事象を増強するかについても、不明瞭である。今回の目的は子宮頸癌放射線治療後の晩期有害事象とその経時的な変化を評価することと、化学療法併用により頻度や重症度が変化するかを明らかにすることである。

【対象と方法】

本研究は豊橋市民病院(管理番号: 321)、名古屋大学(承認番号: 2017-0299)の倫理委員会の承認を得て実施した。

2007年1月～2013年12月の間に豊橋市民病院にて初期治療の一環として放射線治療を開始された子宮頸癌患者を後方視的に観察した。術後照射、術後再発・遠隔転移への照射、姑息照射、小細胞癌患者、Adjuvant or neoadjuvant 化学療法が施行された患者は除外した。全例治療前にUICC(Union for International Cancer Control) 7th edition 及びFIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics)分類2008年度版に基づいて臨床病期を決定した。また、糖尿病や膠原病、肝硬変、抗凝固薬内服などのリスク因子の有無に関する情報も収集した。

晩期有害事象はRT開始後3ヶ月以上経過してから発生した有害事象と定義し、その発生率、発生までの期間、重症度を評価し、また一旦有害事象が発生した後もフォローを継続することで経時的な変化についても評価した。重症度はCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) version4.0に基づき決定した。重症度は発生時と、経過の中での最も重症時、カルテ上確認できる最新の状態をそれぞれ評価し、最終の症状出現から6ヶ月以上経過し、症状消失が確認できた時点で「grade 0」と定義した。

RTは外部照射と腔内照射(ICBT)の組み合わせで行い、腔内照射が不可能な症例では外部照射による原発巣への追加照射を考慮した。処方線量は外部照射50.4Gy/28fr、腔内照射24Gy/4frを基本とし、比較の際には $\alpha/\beta=3$ にてEQD2(biological equivalent dose in 2 Gy)に換算して評価した。

晩期有害事象の発生頻度や累積発生率を算出し群間で比較した。その際イベント発生前の死亡を競合リスクとし、カプランマイヤー法を用いた。群別項目は化学療法併用の有無、年齢(< 60歳 vs \geq 60歳)、原発巣のサイズ(< 50mm vs \geq 50mm)、ICBT併用の有無、照射線量(EQD2 < 70Gy vs \geq 70Gy)とした。2群間の比率の検定にはFisher正確検定、累積発生率の群間比較にはGray検定を用いた。有意水準は $\alpha=0.05$ に設定した。全ての解析にはfree統計ソフトのEZRを使用した。

【結果】

症例は CCRT 104 名、RT 単独 53 名の合計 157 名だった。患者背景を table 1 に示す。生存者の観察期間の中央値は 74.3 ヶ月(41.0~122.3 ヶ月)で、晩期有害事象は全体の 49%に発生した。臨床的に重症と思われる Grade 3 以上の有害事象は全体の 24.2%に発生し、小腸や尿路に多く見られた。発生頻度や重症度は化学療法併用の有無で差はなかった (table 2, 3)。

有害事象の累積発生率を Figure 1 に示す。有害事象は原発巣のサイズが 50mm を超えていると有意に発生しやすいことが分かった(Fig. 1C)。CCRT と RT 単独では発生率に差はなかった(Fig. 1D)。部位ごとの累積発生率を Figure 2 に示す。Grade 3 以上の直腸出血は治療開始 20 ヶ月以降には発生しなかったが、小腸や尿路では 100 ヶ月以降でも発生し続けた(Fig. 2D, E, F)。最後に群間比較では直腸出血は ICBT を併用していると発生しやすいことが分かった(Fig. 3A)。また、EQD2 が 70Gy を超えていると発生しやすい傾向にあるようであったが、有意差はでなかった(Fig. 3B)。小腸の有害事象は年齢が 60 歳を超えていると発生しやすい傾向にあり、特に Grade 3 以上では有意な差が得られた(Fig. 3C, D)。尿路の有害事象には群間で差はなかった。

最後に直腸出血が出現した患者 40 名を経時的に観察すると、18 名(45%)で最終的に症状の消失(Grade 0)が確認でき、32 名(80%)は治療を要さなくなった(Table 3)。

【考察】

今回の研究にて子宮頸癌放射線治療後の晩期有害事象の発生頻度や重症度は化学療法併用の有無により変化しないことが示された。また、直腸出血の経時的変化のアウトラインが示され、直腸出血は一旦発生しても症状は軽快に向かうことが多いことが分かった。この点が新しい知見と考える。

今回の結果は過去の報告と比較して、全体に有害事象の発生率が高かったが、これは我々が軽微な有害事象を全て解析に加えた結果と思われる。また、今回の研究では化学療法に CDDP+5-FU のレジメンが主に使用されていたが、過去の研究報告では CDDP 単独が使用されており、化学療法の違いが有害事象の発生率に関与している可能性もある。

本研究の Limitation として、有害事象の発生は患者の自己申告に頼る所が大きく客観性に劣る可能性がある点、CCRT 群の化学療法のレジメンが統一されていない点、そして、リスク因子の情報が不十分な可能性がある点が挙げられる。

また、過去の研究では小腸や尿路では特に治療開始後 10 年以上経過しても有害事象が発生することが示されており、これらの変化を解析するためにはさらに長期の経過観察が必要と感じた。

【結論】

子宮頸癌放射線治療後の晩期有害事象と、主に直腸出血の経時的変化を評価し、晩期有害事象の発生率や重症度は化学療法併用により変化しないこと、直腸出血の症状

は大部分が経時的に軽快することが示された。