

➤ 下肢・外陰浮腫

いつ頃から（例えば〇〇年〇〇月頃から

症状（例えば左下肢が太い

困っている事柄（例えば歩くのが大変

➤ 自律神経系症状

いつ頃から（例えば〇〇年〇〇月頃から

症状（例えば顔が火照る、肩が凝る、

困っている事柄（例えば人前に出たくない

➤ その他（上記の分類が分からないことも書いてください）

いつ頃から（例えば〇〇年〇〇月頃から

症状（

困っている事柄（

6. 手術後、下肢にむくみを感じた方（上記で下肢浮腫を選択された方）のみ再度ご記入をお願いいたします。

6) むくみの程度はいかがですか。

() 許容範囲、

() 日常生活に軽く支障が生じる、

() 日常生活にかなり支障が生じる

その他（具体的にあればご記入下さい）

(

)

7) 具体的な症状はありますか。

() 正座ができない

() 歩行が辛い

() 下肢に痛み(違和感)がある
その他(具体的にあればご記入下さい)
()

- 8) 浮腫(むくみ)の状態はいかがですか。
() 一過性 () ヶ月位続いた
() 永続性 () ヶ月以上続いている
() 年 以上続いている

- 9) 浮腫(むくみ)の部位はどこですか。
() 両側、
() 片側 (右 ・ 左)

10) どのような治療を受けられましたか。その効果はいかがでしたか。

- 1) マッサージ : 無、有
(よく効いた、少し効いた、変わらない、悪化した)
- 2) サポーター : 無、有
(よく効いた、少し効いた、変わらない、悪化した)
- 3) 弾性ストッキング : 無、有
(よく効いた、少し効いた、変わらない、悪化した)
- 4) スリープストッキング : 無、有
(よく効いた、少し効いた、変わらない、悪化した)
- 5) ハドマー : 無、有
(よく効いた、少し効いた、変わらない、悪化した)
- 6) メドマー : 無、有
(よく効いた、少し効いた、変わらない、悪化した)
- 7) 手術 : 無、有(手術方法(分からなければ結構です):)
(よく効いた、少し効いた、変わらない、悪化した)
- 8) 薬物療法 : 無、有(使用薬剤(分からなければ結構です):)
(よく効いた、少し効いた、変わらない、悪化した)
- 9) 神経ブロック法 : 無、有
(よく効いた、少し効いた、変わらない、悪化した)

10)その他 : 無、有 (具体的にご記入下さい。また、分類が分からないこともここに書いてください)

ご協力を有り難うございました。

4. 培養細胞を用いたChemoradiotherapyの基礎的研究

分担研究者 梅咲直彦 和歌山県立医科大学教授

研究要旨

抗癌剤を放射線と併用する場合、その併用するタイミングや相互作用により、細胞致死効果の異なることが知られている。ヒト由来の子宮頸がん細胞を用いて検討したところ、CDDPと放射線の併用では、照射後にCDDPの大量投与すると最も良好な効果が認められた。

A. 目的

臨床応用の参考資料として、放射線と各種抗癌剤に高感受性のヒト子宮頸部扁平上皮癌細胞株培養系を用いて、放射線抗癌剤併用による殺細胞効果の基礎的解析を行った。

B. 方法

1) 抗癌剤の放射線感受性への影響：低濃度（10%細胞死誘発濃度以下）抗癌剤添加後に放射線照射を行い、放射線感受性への影響を検討した。

2) 放射線の抗癌剤感受性への影響：各種濃度抗癌剤を添加直後に、放射線照射（30%細胞死誘発濃度以下）を行い、抗癌剤感受性を比較した。

3) 放射線照射後生存ガン細胞に対する抗癌剤感受性：培養細胞に50%細胞死誘発濃度以上の放射線量を数回照射した後の増殖細胞を単クローン化し、その抗癌剤感受性を検討した。

4) 抗癌剤と放射線を併用する場合の時間差効果：抗癌剤を放射線照射の8時間前後に投与した場合と、抗癌剤と放射線に同時に暴露させた時の細胞生存曲線の変化を比較した。

5) 抗癌剤耐性化癌の放射線感受性：親株癌細胞を抗癌剤に頻回暴露させて、耐性株を樹立し、親株と放射線感受性を比較した。

C. 結果

各種抗癌剤を個別に検討した。例えば、5-FU処理は放射線感受性を増強させたが、放射線照射は5-FU感受性を低下させた。5-FUは放射線照射8時間前に投与した方が5-FU誘発細胞死が強いが、照射8時間後に5-FUを投与した場合は、明らかに抗癌剤の効果が低下していた。CDDPは放射線感受性を増強せず、放射線照射はCDDP感受性を増強した。放射線照射後生存細胞の5-FU感受性は低下していたが、CDDP感受性は亢進していた。

D. 考察

放射線と抗癌剤を同時併用する場合、どのような順序やタイミングで併用するのが最適であるかは不明である。放射線の増感剤としてCDDPを用いる場合、照射前に薬剤が存在することが必須と考えられ、一般に照射30分から1時間前に投与することが多い。しかし、今回の実験結果ではCDDPの増感効果が不明瞭であったが、放射線はCDDPの殺細胞効果を増強していた。従来との報告と比べて、何故CDDPの増感効果が不明瞭に出会ったかは不明である。対象とする細胞により異なる可能性もあると推測している。また、抗癌剤と放射線の併用では、正常組織の障害も問題となるため、照射後に抗癌剤を投与する場合、正常阻止区損傷が増加するか否かの検討が必要である。

E. 結論

5-FUを放射線治療に併用する場合は、放射線照射前に5-FUを投与する必要がある。CDDP併用放射線療法の効果は、放射線によるCDDP感受性亢進に由来する。放射線照射後生存ガン細胞のCDDP感受性も亢進していることから、放射線照射時に比較的多量のCDDPを併用することにより、治療効果を相乗的に高められる。このように、放射線治療に抗癌剤を併用する場合は、抗癌剤の種類に応じて、併用方法を考慮する必要がある。

II. 分担研究報告書

5. 子宮頸がん患者に対する放射線とCDDPの併用

分担研究者 星合 昊 近畿大学医学部教授

研究要旨

子宮頸癌術後照射にCDDPを併用する場合、急性毒性から検討すると、米国で報告されている3-4週毎に70mg/m²を3回併用する方法は、本邦でも併用が可能であった。

A. 研究目的

子宮頸癌には手術と放射線療法がそれぞれ独立した治療法として行われる以外に、両者の併用も行われる。子宮頸癌の放射線療法の歴史は古く、X線やラジウムが発見された20世紀初頭から開始され、根治性があり優れた治療法と評価された。当時から手術療法より優れた治療とされ、欧米では子宮頸癌治療法の主流として今日まで継続されてきた。子宮頸癌の放射線治療は小線源治療重要であるが、1950年代超高压放射線治療機器が開発・普及して、リンパ節転移や骨盤側壁の腫瘍も治療が可能となり、術後照射における意義も重視されるようになった。

上述の如く、子宮頸癌の放射線治療では機器の進歩が治療法改善の主体となり、その他の治療法との併用意義は少ないとされてきた。特に化学療法との併用は多くの臨床試験が行われたが、有効性を示す成績は得られず、1996年米国癌研究所は“子宮頸癌に放射線治療に併用して有効な化学療法は存在しない”と報告した。しかし、1999年米国で大きな5つの臨床試験の成績が公表された。いずれの試験でもCDDPを放射線に併用すると、生存率が有意に改善することが示された。その結果、米国癌研究所は“子宮頸癌に化学療法と放射線を同時併用すると、生存率は著しく改善し有効な治療法である”と変更した。

本研究では米国から報告された治療法が、本邦でも適応できるか否かを検討することを

目的とした。

B. 研究方法

放射線に併用するCDDPの使用法には、3通りの方法が報告されている。(1)1回大量(70-80mg/m²)のCDDPを投与し、3-4週毎に3-4回繰り返す、(2)中程量(30-40mg/m²)のCDDPを週1回投与して、4-5週間投与する、(2)少量(4-5mg/m²)のCDDPを放射線治療が行われる日に連日投与する、方法である。1回大量投与は放射線増感より遠隔転移を意識した治療法で、少量連日投与は放射線増感効果のみを目的とした治療法と位置づけられる。中等量の週1回投与法は、両者の目的を同時に狙ったものと考えられる。

子宮頸癌の放射線療法に併用するCDDPの投与方法として、本邦では週1回中等量を用いている施設が圧倒的に多い。その理由は目的が納得しやすいことと、副作用が出現したときにすぐ中止しやすいことに由来すると考えられる。

当施設では子宮頸癌の放射線根治療法に、CDDPを週1回30~40mg/m²投与して毒性を検討した。その結果、この投与量は本邦でも問題なく可能であることを確認した。また、術後の照射においてはCDDP60-75mg/m²の投与量で5mgずつ増量し4週毎の投与を3例ずつに試みた。

C. 研究結果

根治的治療を行う子宮頸癌 IIB-III 期患者に、外照射 50 Gy と腔内照射 24 Gy を行った。照射開始時から週 1 回 CDDP30mg/m² を 4 週間併用した。3 例に投与したが、放射線照射を中断すべき急性毒性は認められなかった。CDDP40mg/m² の併用すると、3 例中 2 例で Grade 2 の血液毒性がみられたが、放射線治療を中断や中止するほどの毒性は認められなかった。

術後照射群には外照射 50 Gy と CDDP 60- 75 mg/m² を 5mg/m² づつ増量して、4 週毎に 3 回併用した。それぞれ 3 例づつに治療法を適用したが、いずれの投与量でも放射線治療を中断・中止するような急性毒性は認めず、予定の治療を完遂することが出来た。

D. 考察

子宮頸癌に対する放射線と CDDP の併用は、米国の臨床試験では表 1 の如く報告されている。化学療法と放射線療法の同時併用も長い間研究されてきた。第 2 相試験ではしばしば有用と思われたが、患者数が少なく経過観察期間も短かった。1999 年 CDDP を含む化学療法と放射線を同時併用する 5 つの別々の研究から、放射線と化学療法の同時併用に一定の利点が示された(表 1)。その結果、過去 50 年間で最も重要な子宮頸癌治療法の突破口が見つかったと評価されている。5 つの研究中、ただ 1 つが放射線治療単独群を対照群としているが、他の研究も含めて放射線と CDDP の同時併用は極めてエビデンス・レベルの高い治療法とされた。有害事象としては血液毒性と消化管障害が考えられる。

米国での臨床試験の結果をもとに、本邦でも子宮頸癌の放射線治療は化学放射線療法を積極的に取り入れる傾向が出現した。本邦では米国における投与量は多くて危険とされ、投与量を少なくして併用する傾向がある。しかし、投与量を少なくすると効果が認められなかった場合、海外の研究と比較して原因究明が困難になる。そこで本邦でも米国で使用

されている投与量が可能か否か検討し、実際には問題なく投与できることを確認した。

E. 結論

術後照射に放射線と CDDP を同時併用する場合、米国で使用された 70mg/m² は 4 週毎の投与では、3 回投与しても急性毒性で放射治療が影響を受けることはなかった。

放射線とシスプラチンの同時併用法

	適応	化療	化療の回数	投与量の制限			
				5-FU	CDDP	放射線	
Peters (文献 21)	WBC >3,000 Plate >100,000 Normal Cr, Bil	CDDP 70mg/m ² /2h → 5-FU 4,000mg/96h	22, 43, 64 days (4回)	Stomatitis G3	75%		
				G4	50%		
				WBC <2,000 or Plate <50,000	25%		中断
				CCR <50ml/min		中止	
				(>50ml/min に回復すれば、50mg/m ² で再開)			
				末梢神経炎 G3-4		中止	
Diarhea G3-4			中断				
				(但し、1週間以上は中断しない)			
Keys (文献 25)		CDDP 40mg/m ² (最大 70mg/m ²)	週1回、6週間	WBC<3,000 or CCR <50ml/min		中止	
Morris (文献 22)	RT 開始後 16 時間 以内に化療開始	CDDP 75mg/m ² 4hrs →5-FU 4000mg/96hrs	after 22, 43 days (2 nd , 3 rd)	WBC<1,500 or Plate <100,000		中止	
Rose (文献 24)		1. CDDP 40mg/m ² 4 hours 2. CDDP 50mg/m ² → 5-FU 4000mg/96 hrs	週1回、6週間	WBC<3,000 or Plate<100,000	中止		
			after 29 days (2 nd)	WBC<2,500 or Plate<50,000 * 回復後は別表の量で再開		中止	
Whitney (文献 23)	RT 4 時間前に CDDP を始める	CDDP 50mg/m ² (1mg/min) → 5-FU 4000mg/96hrs (最大 6000mg)	after 29 days (2 nd)	WBC >3,000 or Plate >100,000 値以上に回復するまで化療を延期		中止	
				血液毒性が G3-4			中断

* 別表

		5-FU
Leukopenia	G3	750mg/m ²
	G4	500
Thrombocytopenia	G3	750
	G4	500
Stomatitis or diarrhea	G3	750
	G4	500

		CDDP
Neurotoxicity	G2	30mg/m ²
	>G3	中止
Emesis	G4	30
Renal abnormal (Cr >2.0mg/dl)		中止

II. 分担研究報告書

6. 子宮頸癌根治術後の治療の現況

分担研究者	伊東 久夫	千葉大学大学院医学研究院教授
	池田 恢	国立がんセンター中央病院部長
	植木 實	大阪医科大学教授
	梅咲 直彦	和歌山県立医科大学教授
	竹内 正弘	北里大学薬学研究院教授
	西村 隆一郎	兵庫県立成人病センター部長
	星合 昊	近畿大学医学部教授
	藤井多久磨	慶應義塾大学医学部助手

研究要旨

本邦でも従来からリンパ節転移患者に対して、骨盤部術後照射が行われてきた。最近では諸外国からの報告をもとに、術後放射線療法、化学療法、化学放射線併用療法の3つの治療法が並列に行われ、標準的治療法が存在しない状態となっている（JGOGアンケート結果：梅咲直彦私信）。これらの中で、過去の臨床試験から最も高い効果が報告されているのは、シスプラチンを用いた化学放射線併用療法である[21]。本邦の婦人科腫瘍医にも、化学放射線併用療法を標準治療法と考える傾向がみられている。したがって、本試験ではこれを選択肢の1つとする。

A. 研究目的

子宮頸癌に対する術後放射線治療は、主として、術後の病理組織学的検索をもとに、予後不良とされる因子をもつ症例に対して経験的に施行されてきた。そのため、術後照射の有用性を支持する根拠のほとんどは、遡及的研究結果によるものである。これらの成績からリンパ節転移以外の予後不良因子は、術後照射により骨盤内再発が低下することが示されている。しかし、リンパ節転移に対する術後照射の有用性は不明なままである。よく計画された前向き臨床試験の結果に基づくレベルの高いエビデンスは皆無の状態である。したがって、術後照射を行うことによって最終的に患者の予後が改善するかどうかは、いまだ明らかではない。本課題に対して前向き臨床試験を行うにあたり、過去の報告を検討し現状を解析し、それらの過去の事例を本研究の臨床試験計画書作成に役立てることを目的

とした。

B. 研究方法

子宮頸癌根治術後の補助療法について、過去20年間の文献検索を行った。この中で主に術後放射線治療に関する論文を抽出し、対象患者、治療法、治療成績、等を検討した。

C. 研究結果と考察

1. 対象疾患

子宮頸癌は女性では胃癌、乳癌について発生が多く、婦人科腫瘍の中では最も頻度が高く約50%をしめる[1]。組織型では主に扁平上皮癌と腺癌に分類されるが、前者が全体の約80%を占める。子宮頸部扁平上皮癌の治療には、主に手術療法と放射線療法が用いられるが、いずれの治療法も単独で根治が可能である[2]。子宮頸癌の臨床進行期は0-IV期に分類され、通常、進行期分類IA-IIIB期の患者には、

手術療法が適用されることが多い。近年、集団検診普及に伴い、初期癌の占める割合が増加し、手術の対象となる患者数が増加している[3]。

子宮頸癌術後の摘出標本にリンパ節転移等が検出されると、予後が不良となるため、補助療法が行われる。補助療法には放射線療法と化学療法があるが、従来から放射線療法が広く行われてきた[4-5]。

2. リンパ節転移の頻度

術後の組織学的検査において、リンパ節転移はI期の患者で約10%、II期では約20-30%に検出される[6-7]。リンパ節転移は各種予後因子中、予後が最も不良となる因子である[8-11]。II期の患者で5年生存率を比較すると、リンパ節転移が無い患者は85-90%であるが、リンパ節転移が検出された患者は、術後放射線療法を行っても50-60%程度となる。本病態に対する術後照射は、従来から標準的治療として行われてきた。しかし、術後照射の意義を検討した臨床試験はほとんどなく、リンパ節転移に対する術後放射線療法が、予後を改善しているのか否か不明である。

3. 再発／増悪形式

子宮頸癌術後の再発には、局所再発と遠隔転移がある。局所再発は腔断端部位あるいはその近傍に再発する中心部再発(central recurrence)と、骨盤壁近傍の辺縁部再発(peripheral recurrence)に分類される。いずれの再発も術後3年以内に約70-80%が発生する[12]。遠隔転移は旁大動脈リンパ節より頭側のリンパ節に発生することが多いが、その他、肺や肝臓にも発生する。

局所再発の中でも中心部再発は、術後の検診で比較的容易に診断でき、小さなサイズで腫瘍を検出できる可能性が高い。これらは腔内照射を主体とした放射線療法で根治が可能である[12]。

一方、辺縁部再発は診断が難しいため、腫瘍サイズが大きくなって検出されることが多く、外照射や化学療法を行っても根治は困難

である[13]。遠隔転移に対する治療も、現在のところ有用な方法はない。

4. 予後因子

子宮頸部扁平上皮癌患者の予後は、(1)腫瘍のサイズ、(2)旁結合織浸潤、(3)子宮頸部浸潤の深さ、(4)脈管浸潤、(5)リンパ節転移等により影響される(図1)[8-11]。これらは予後因子と呼ばれ、手術後の摘出標本にこれらの因子が存在すると、予後が不良となるため補助療法が行われる。補助療法には放射線療法と化学療法があり、従来、放射線療法が国内外を含めて広く推奨されてきた。しかし、術後照射の有用性は、これらの予後因子で前層別された臨床試験により、確認されたものではない[14-16]。術後照射により骨盤内再発は減少するが、生存への寄与は不明、というのが一般的な見解とされている[4]。

近年、これらの予後因子を組み合わせて、(1)根治手術後に放射線療法を必要としない患者、(2)術後照射により骨盤内制御率が上昇し、その結果予後が改善する可能性のある患者、および、(3)術後照射と全身化学療法を併用すべき患者、に分類する努力がなされている。Gynecologic Oncology Group (GOG)の基準によれば、骨盤内リンパ節転移陰性の患者のうち、(1)リンパ管侵襲があるものでは、間質浸潤が外側1/3におよぶ、中1/3で腫瘍径が2cm以上、内側1/3までで腫瘍径が5cm以上、のいずれかの場合、あるいは、(2)リンパ管侵襲がないものでは、腫瘍が径4cm以上かつ間質浸潤1/3以上の場合は、手術のみでは骨盤内制御率が不十分としている[17]。したがって、これら中等度の予後不良群を対象に、術後照射で骨盤内制御率を改善と生存率の向上を検討する臨床試験が行われ、術後照射により予後が改善したと報告されている[18]。しかし、リンパ節転移がある患者は成果を期待しにくいと、検討対象から除外されている。リンパ節転移のある患者には、有用な治療法が示されていない。

5. リンパ節転移に対する治療法

上述の如く、リンパ節転移以外の予後不良因子には、術後照射の有用性が示唆されている。リンパ節転移が検出された患者も、従来から骨盤部術後照射が行われてきた[4,5]。その根拠は、“子宮頸癌は手術と放射線療法のいずれも、単独で根治が可能である。したがって、両者を併用すればより高い治癒率が期待できる”、と推測されるためであろう。

しかし、本併用療法の効果を確認する臨床試験は、ほとんど行われなかった。その最大の理由は、“従来から行われてきた術後照射を中止し、生存率が低下した場合は倫理的に問題がある”と考えられるためである。この足かせにより、“臨床医は術後照射を行わない臨床試験への参加に消極的で、臨床試験を計画しても対象患者の登録が困難”とされていた。したがって、リンパ節転移のある患者に術後照射を行う根拠はないが、現在も広く行われている。

Kinney らは 185 例の根治術後リンパ節転移患者を対象に、術後照射の有用性を後向きの研究で解析した。その結果、5 年生存率は無治療群 72%、術後照射群 64%となった。それぞれ

れの群の患者 60 名では、術後照射群の再発は 22 名、無治療群 21 名であった。術後照射群の初発再発は、局所 6 名、遠隔転移 13 名であったが、無治療群は局所 14 名、遠隔転移 6 名となった。術後照射群は局所再発が減少したが、遠隔転移が多く、生存率の改善を認めなかった[19]。単一施設からは同様な報告が幾つかある(図 2)。

Lahousen M らは手術でリンパ節転移陽性あるいは脈管浸潤を認めた 76 例に、術後補助療法を行った。術後補助療法は化学療法群(カルボプラチン 400mg/m²+ブレオマイシン 30mg)、骨盤部照射群、無治療群の 3 群とした。観察中央値 4.1 年間で、無病生存率は 3 群で同一になった。補助療法の効果は認められず、患者にとって最も重要なことは、リンパ節郭清と根治術を行うことであった[20]。

最近、リンパ節転移陽性、子宮傍組織浸潤

陽性、切除断端陽性の予後不良患者を対象に、大規模な無作為比較試験が行われた。CDDP 腸管の運動が低下していることなどにより、癒着、血行障害などの小腸障害の発症には注意が必要である。その他、膀胱障害、下肢の浮腫出現などがある。特に下肢の浮腫は術後照射を行うと 60%以上に出現し、患者の QOL を著しく低下させる[26]。術後照射におけるその他の遅発性反応発生率は、障害の分類法と発症率の算出法によって異なるが、5-20%とされる[4]。これらの発症率は、手術あるいは根治的放射線治療単独に比べて高頻度になる。[24]。

従来から術後照射は広く行われてきたが、照射による利益は未だに明確になっていない。一方、術後照射は遅発性反応を確実に発症するため、患者に対する利益が明確でないと、患者は治療を受けることにより障害のみを被る可能性がある。これらの事実から、リンパ節転移のある患者に術後放射線療法を行う場合、根拠を早急に明確にする必要がある。と 5-FU による全身化学療法と放射線療法の同時併用群と、術後照射単独群を比較した。4 年生存率は同時併用群 81%に対して、放射線単独群は 71%となり、前者が有意に良好となった[21]。同時併用による遅発性反応の発症については、今後も経過観察が必要とされる。この臨床試験はリンパ節転移患者のみを対象としたものではなく、また、全例に放射線療法が行われているため、リンパ節転移陽性例に放射線療法が有用であるか否かは不明のままである。

1999 年-2000 年にかけて、子宮頸癌を対象として 5 つの大きな臨床試験の結果が報告された[21-25]。種々の病態に対する全ての臨床試験で、放射線治療にシスプラチンを併用すると、生存率が改善することが確認された。そのため、米国癌研究所による治療指針では、子宮頸癌の放射線治療は術後照射も含めて、標準治療法としてシスプラチンの同時併用を強く推奨している[5]。

本邦でも従来からリンパ節転移患者に対し

て、骨盤部術後照射が行われてきた。最近では諸外国からの報告をもとに、術後放射線療法、化学療法、化学放射線併用療法の3つの治療法が並列に行われ、標準的治療法が存在しない状態となっている（JGOG アンケート結果：梅咲直彦私信）。これらの中で、過去の臨床試験から最も高い効果が報告されているのは、シスプラチンを用いた化学放射線併用療法である[21]。本邦の婦人科腫瘍医にも、化学放射線併用療法を標準治療法とする傾向がみられている。したがって、本試験ではこれを選択肢の1つとする。

放射線治療による有害事象には、早期反応と遅発性反応がある。遅発性反応は照射後4ヶ月以上経過して出現する放射線に特有の有害事象で、一度出現すると症状の改善が難しい。そのため放射線治療による有害事象では、一般的に遅発性反応を意味することが多い。術後照射の場合、外部照射単独であれば直腸障害が出現する可能性は低い。しかし、照射野内に入り込む小腸の容積が増えることや、外部照射単独であれば直腸障害が出現する可能性は低い。しかし、照射野内に入り込む小腸の容積が増えることや、腸管の運動が低下していることなどにより、癒着、血行障害などの小腸障害の発症には注意が必要である。その他、膀胱障害、下肢の浮腫出現などがある。特に下肢の浮腫は術後照射を行うと60%以上に出現し、患者のQOLを著しく低下させる[26]。術後照射におけるその他の遅発性反応発生率は、障害の分類法と発症率の算出法によって異なるが、5-20%とされる[4]。これらの発症率は、手術あるいは根治的放射線治療単独に比べて高頻度になる。[24]。

従来から術後照射は広く行われてきたが、照射による利益は未だに明確になっていない。一方、術後照射は遅発性反応を確実に発症するため、患者に対する利益が明確でないと、患者は治療を受けることにより障害のみを被る可能性がある。これらの事実から、リンパ節転移のある患者に術後放射線療法を行う場合、根拠を早急に明確にする必要がある。

文献

1. 伊東久夫、宇野 隆、磯部公一：B各論、26.子宮頸癌。放射線治療マニュアル(平岡真寛、井上俊彦、笹井啓資編)、中外医学社、407-421, 2001.
2. Ito H, Kutuki S, Nishiguchi I, Shigematsu N, Kuribayashi T, Nakayama T, Ka W-J, Takemasa K, Uematsu M, Ando Y and Kubo A (1994) Radiotherapy for cervical cancer with high-dose rate brachytherapy - Correlation between tumor size, dose and failure -. *Radiother Oncol* 31(3):240-247.
3. 子宮癌頭登録 日産婦誌 54(4):705-716, 2002.
4. Perez CA. Uterine Cervix. in Perez CA and Brady LW (eds): Principles and Practice of Radiation Oncology. 3rd ed. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1998, pp 1768-1800.
5. PDQ® Cancer Information Summaries: Adult Treatment: Cervical cancer, professional. <http://cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment>.
6. Inoue T, Okumura M.: Prognostic significance of parametrial extension in patients with cervical carcinoma stages IB, IIA and IIB. A study of 628 cases treated by radical hysterectomy and lymphadenectomy with or without postoperative irradiation *Cancer* 1984 54(8):1714-1719.
7. Samlal RAK, van der Velden J, Ten Kate FJW, et al. Surgical pathologic factors that predict recurrence in stage IB and IIA cervical carcinoma patients with negative pelvic lymph nodes. *Cancer* 80:1234-1240,1997.
8. Piver MS, Chung WS. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastasis in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 46:507-510,

- 1975.
9. Chung CK, Nahhas WA, Stryker JA, et al. Analysis of factors contributing to treatment failures in stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 138:550-556,1980.
 10. Fuller AF, Elliott N, Kosloff C, et al. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 33:34-39, 1989.
 11. Sevin BU, Lu Y, Bloch DA, et al. Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. A multivariate survival tree analysis. *Cancer* 78:1438-1446,1996.
 12. Ito H, Kumagaya H, Shigematsu N, Nishiguchi I, Nakayama T and Hashimoto S (1991) High dose rate intracavitary brachytherapy for recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20(5):927-932.
 13. Morrow CP, Curtin JP: Tumors of the cervix. (In) *Synopsis of Gynecologic Oncology*. 5th ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 1998, pp 107-151.
 14. Remy JC, Maio TD, Fruchter RG, et al. Adjunctive radiation after radical hysterectomy in stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 38:161-165,1990.
 15. Soisson AP, Soper JT, Claarke-Pearson DL, et al. Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patients with stage IB and IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol* 37:390-395,1990.
 16. Burghardt E, Baltzer J, Harjanto TA, et al. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer* 70:648-655,1992.
 17. Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 38:352-357,1990.
 18. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 73:177-183, 1999.
 19. Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC, et al. Value of adjuvant whole-pelvic irradiation after Wertheim hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix with pelvic nodal metastasis: A matched-control study. *Gynecol Oncol* 34:258-262,1989.
 20. Lahousen M, Haas J, Pickel H, et al. Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: A randomized, prospective, multicenter trial. *Gynecol Oncol* 173(2):196-201, 1999.
 21. Peters WA III, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy plus 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.
 22. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N

Engl J Med 340:1137- 1143, 1999.

23. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. Clin Oncol 17(5):1339-48, 1999.
24. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 340(15):1144-53, 1999.
25. Keys HM, Bundy BM, Stehman FB, et al. A comparison of weekly cisplatin during radiation therapy versus irradiation alone each followed by adjuvant hysterectomy in bulky stage IB cervical carcinoma: A randomized trials of the Gynecologic Oncology Group. N Engl J Med 340:1154-1161, 1999.
26. 田中達也、小島淳美、市村草、他：婦人科癌に対する骨盤内リンパ節郭清後の下肢浮腫についてのアンケート調査。(西村隆一郎私信)

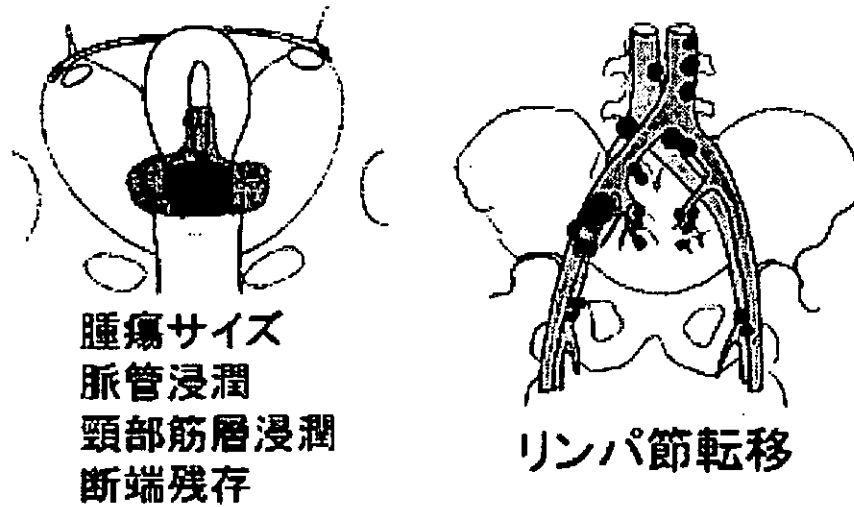


図1. 予後因子

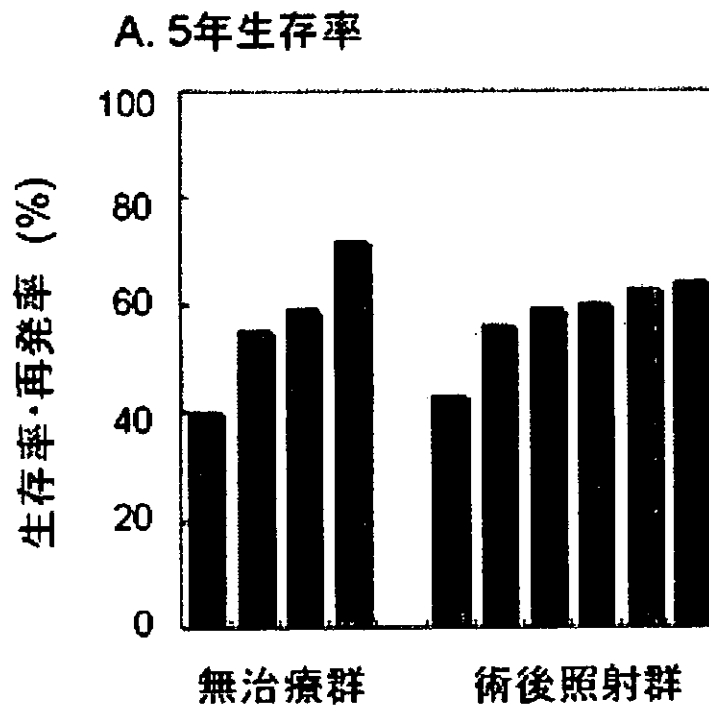


図2. 5年生存率

(資料1) 術後照射に関連する主たる論文 (主にリンパ節転移について)

1. Prognostic significance of parametrial extension in patients with cervical carcinoma stages IB, IIA and IIB. A study of 628 cases treated by radical hysterectomy and lymphadenectomy with or without post-operative irradiation.

Inoue T, Okumura M. Cancer 1984;54(8):1714-1719.

IA-IIB の 628 例でリンパ節転移頻度を検討した。IB 期 13%(47/362)、IIA 期 23%(10/43)、IIB 期 39%(86/232)であった。旁結合織浸潤陽性例ではリンパ節転移が多くなった。

	旁結合織浸潤なし	あり
IB 期	13%	32%
IIA 期	9%	70%
IIB 期	29%	58%

生存率は IB 期と IIB 期の転移無しは同じ。IB 期と IIB 期の転移ありも同じ。

2. Morbidity and survival patterns in patients after radical hysterectomy and postoperative adjuvant pelvic radiotherapy.

Fiorica JV, Roberts WS, Greenberg H, et al. Gynecol Oncol 1990 36(3):343-347.

子宮頸癌で根治術を行い、予後不良因子があり術後照射例 50 例。照射は全骨盤 47Gy。重大な消化管合併症 10%、消化管の障害 14%、泌尿器系障害 12%。5 例の重大な消化管副作用があった患者は、全て 1 2 カ月以内に発生。

3. Postoperative radiotherapy in carcinoma of the cervix: treatment results and prognostic factors.

Atkovar G, Uzel O, Ozsahin M, Koca S, et al. Radiother Oncol 1995 35(3):198-205.

126 例に根治術後、術後照射を行った。全体の生存率は 71.1%、リンパ節転移陽性は 36.6%、転移無しは 82.5%

4. Identification of high-risk groups among node-positive patients with stage IB and IIA cervical carcinoma.

Samlal RA, van der Velden J, Schilthuis MS, Gonzales GD, et al. Gynecol Oncol 1997 64(3):463-467.

334 例の IB-IIA に根治術。リンパ節転移は 68 例にみられた。scc で旁結合織浸潤無しを low-risk 群、adeno あるいは旁結合織浸潤ありは high-risk 群とする。術後照射は 40-50Gy 行ったが、5 年生存率が low-risk 群は 94%、high-risk 群は 60%であった。

5. Adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for cervical carcinoma: a comparison with effects of adjuvant radiotherapy.

Iwasaka T, Kamura T, Yokoyama M, Matsuo N, et al. Obstet Gynecol 1998 91(6):977-981.

101 例に根治術。リンパ節転移陽性、頸部 3/4 以上浸潤、旁結合織浸潤あり、を予後不良因子として、補助療法を行った。補助療法は POMP か骨盤部照射。5 年生存率は化療群 83%、RT 群 81.7%となった。再発は化療群が骨盤部 85%、遠隔 23%、RT 群は骨盤部 38%、遠隔 71%であった。

6. Adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy of the cervical cancer. Prognostic factors

and complications.

Chatani M, Nose T, Nasaki N, Inoue T. *Strahlenther Onkol* 1998 174(10):504-509.

128 例の IB-IIB に根治術を行い、術後照射を行った。リンパ節転移が最も重要な予後因子であった。

	転移無し	1-2 個	3 個以上
5 年生存率	90%	59%	42%
局所再発	2%	23%	32%
遠隔転移	12%	25%	57%

7. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy (p 1547-1554)

Noriaki Sakuragi, Chikara Satoh, Naoki Takeda, Hitoshi Hareyama, Mahito Takeda, Ritsu Yamamoto, Toshio Fujimoto, Mamoru Oikawa, Takafumi Fujino, Seiichiro Fujimoto *Cancer* 1999 85(7):1547-1554

IB,IIA,IIB 208 例を対象に頸癌根治術後標本で、リンパ節転移を retrospective に検討した。53 例(25.5%)にリンパ節転移があった。閉鎖節が最も多く 39 例(18.8%)にみられ、53 例中 49 例は閉鎖節、内腸骨、総腸骨のどれかであった。単一の転移は 26 例で、閉鎖節 18 例、内腸骨 3 例、旁結合織 2 例、総腸骨 3 例であった。両側骨盤リンパ節転移あるいは総腸骨リンパ節転移は、傍大動脈リンパ節転移と密接に関連していた。

8. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study.

Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. *Gynecol Oncol* 1999 73:177-183.

IB 期頸癌を対象に、骨盤部術後照射の意義を検討した。277 例が登録されたが、以下の予後不良因子中少なくとも 2 つ以上を持つ症例とした：>1/3 間質浸潤、脈管浸潤、腫瘍サイズが大きい。277 例中 137 例が術後照射群、140 例が無治療群となった。RT 群の 21 例(15%)、無治療群の 39 例(28%)に再発が発生した。RT 群では 18 例(13%)が死亡したが、その中 15 例が癌死であった。無治療群では 30 例(21%)が死亡し、その中 25 例が癌死であった。術後照射は有意に再発を減少し、2 年無再発は RT 群 88%、無治療群 79%であった。生命を危うくする尿路系障害が、RT 群で 4 例、無治療群に 2 例発生した。血液障害は 1 例(0.8%)と 4 例(3.1%)、消化肝障害は 0 例と 1 例であった。

	患者数	死亡数	癌死	再発	2 年無再発	障害			
						尿路系	消化管	神経系	血液
術照射群	137	18(13%)	15	21(15%)	88%	4	0	0	1
無治療群	140	30(21%)	25	39(28%)	79%	2	1	0	4

9. The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy.

Tsai CS, Lai CH, Wang CC, Chang JT, et al. *Gynecol Oncol* 1999 75(3):328-333.

IB-IIA 期で根治手術後、222 例に術後照射、172 例には腔内照射の追加。45Gy の全骨盤と 5-10Gy の boost。RT の適応はリンパ節転移、筋層浸潤 2/3 以上、旁結合織浸潤、断端陽性であった。全体の 5 年生存率は 76%、リンパ節転移でみると、なしが 87%、1 個転移が 84%、2 個以上は 61%。

骨盤下部のリンパ節1個転移は無しと同様で、RTのみで十分であった。

10. Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: A randomized, prospective, multicenter trial.

Lahousen M, Haas J, Pickel H, et al. Gynecol Oncol 1999 73(2):196-201

1989-1995年の間にIB-IIB期でリンパ節郭清と根治術を受けた患者の中で、76例がリンパ節転移陽性あるいは脈管浸潤を認めた。術後、化療群(カルボプラチン400mg/m²+ブレオ30mg)、骨盤部照射群、無治療群の3群とした。観察中央値4.1カ年で、3群の間に無病生存率が全く同一であった。これらの患者にとって最も重要なことは、リンパ節郭清と根治術をきっちりと行うことである。

11. The role of radical surgery followed by adjuvant therapy for high-risk early-stage cervical carcinoma patients with pelvic lymph node metastasis.

Lin H, ChangChien C-C, Huang EY, Eng HL, et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000 93(1):85-90.

482例のIb-Iia期に根治術を行った。96例にリンパ節転移がみられた。SCC値5ng/ml以上、S期が20%以上が予後と強い相関があり、これらの因子のある群をhigh-risk、無い群をlow-riskとした。5年生存率はhigh-risk群43%、low-risk群74%、再発はhigh-risk群45.3%、low-risk群30.2%であった。術後照射、術後化療、術後化学放射線療法、無治療が行われたが、いずれの群の間にも再発率に差がなかった。

(化学放射線はCDDP+Vinblastine+Bleo、4週毎3回、化療のみはCDDP+5FU、4週毎6回、照射は50Gy)

12. High-risk group in node-positive patients with stage IB, IIA and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation.

Aoki Y, Sasaki M, Watanabe M, Sata T, et al. Gynecol Oncol 2000 77(2):305-309.

IB-IIB期の242例に根治術を行い、リンパ節転移が59例に見つかった。全例術後照射50Gyを行い、傍大動脈リンパ節転移がある場合は、これも照射した。リンパ節転移1個あるいは傍結合織浸潤のみをlow-risk群(11例)、リンパ節転移が2個以上あるいはリンパ節転移1個と傍結合織浸潤陽性はintermediate-risk群(29例)、リンパ節転移2個以上陽性と傍結合織浸潤ありはhigh-risk群とした。5年無病生存率はlow-risk群(16例)が100%、intermediate-risk群が67%、high-risk群が39.1%となった。

13. Postoperative radiation therapy for stage IB-IIB carcinoma of the cervix with poor prognostic factors.

Uno T, Ito H, Yasuda S, Isobe K, et al.

Anticancer Res 2000 20(3B):2235-2239.

98例のIB-IIB患者根治術後予後不良因子群に術後照射が行われた。全体の5年生存率は82%であり、リンパ節転移陽性群76%、陰性群89%であった。最初の再発は局所5例、遠隔15例であった。リンパ節転移陽性47例中15例が遠隔転移を発生したが、陰性群51例では1例のみであった。

(資料 2) 試験計画書

厚生労働省効果的医療技術の確立推進臨床研究事業研究助成金 (H15-効果(がん)-037)
「子宮頸癌術後リンパ節転移に対する治療法適正化の研究」

子宮頸癌術後リンパ節転移に対する治療法適正化の研究

A prospective open-randomized controlled trial comparing postoperative chemoradiotherapy
versus chemotherapy for cervical cancer patients
with lymph node metastases.

試験実施計画書

(Randomized Phase II study)

研究代表者：

伊東久夫
千葉大学大学院医学研究院放射線腫瘍学
〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1
TEL：043-226-2099
FAX：043-226-2101
e-mail：hisao@faculty.chiba-u.jp

研究事務局：

宇野 隆
千葉大学大学院医学研究院放射線腫瘍学
〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1
TEL：043-226-21009
FAX：043-226-2101
e-mail：unotakas@faculty.chiba-u.jp

2003年 10月 1日 計画書案第1版作成
2004年 3月 16日 計画書案第2版作成

目次

0. 概要	53
1. 目的と評価指標	55
2. 背景と試験計画の根拠	55
3. 薬剤情報	61
4. 本試験で用いる規準・定義	62
5. 患者選択規準	62
6. 登録・割付	63
7. 治療計画と治療変更規準	65
8. 予期される有害反応	70
9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	72
10. データ収集	76
11. 有害事象の報告	76
12. 効果判定とエンドポイントの定義	79
13. 統計的	81
14. 倫理的事項	83
15. モニタリングと監査	86
16. 特記事項	88
17. 研究組織	88
18. 研究結果の発表	92
19. 参考文献	93
20. 付表APPENDIX	94

資料1.	説明文書
資料2.	同意書
資料3.	適格性確認票
資料4.	患者病歴（主訴、既往歴、現病歴、手術所見、病理所見、等）
資料5.	患者経過報告書
資料6.	有害事象 急送一次報告書
資料7.	有害事象 報告書（二次、三次、通常）
資料8.	体表面積表
資料9.	子宮頸癌臨床進行期分類（日産婦学会1997年）
資料10.	骨盤部リンパ節の名称
資料11.	放射線とシスプラチンの同時併用法
資料12.	Performance status scale (ECOG)
資料13.	毒性規準（NCI-CTC 日本語訳JCOG 版改訂第2 版の抜粋）
資料14.	RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Systemの抜粋
資料15.	有害事象の自覚症状評価アンケート用紙
資料16.	ヘルシンキ宣言（日本医師会和訳）