

## 5. 研究組織

&lt;別紙1&gt;

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属機関における職名	⑥研究費分配予定額（千円）
伊東 久夫 ID2020095574 エフォート35%	臨床研究の総括と参加施設間の連絡・調整および臨床研究の実施	慶應義塾大・医・昭和45年卒・医学博士、放射線腫瘍学	千葉大学大学院医学研究院 放射線腫瘍学	教授	6,100
池田 恢 ID2099999999 エフォート15%	臨床試験の実施および臨床試験実施計画書作成	大阪大学・医・昭和42年卒・医学博士、放射線腫瘍学	国立がんセンター中央病院 放射線治療部	部長	700
植木 實 ID2040084892 エフォート30%	臨床研究の実施	大阪医科大学・大学院・昭和45年修了、医学博士、産婦人科学	大阪医科大学 産婦人科	教授	1,000
梅咲 直彦 ID2020106339 エフォート30%	臨床試験の実施	大阪市立大学・大学院・昭和50年修了、医学博士、産婦人科学	和歌山県立医科大学 産婦人科	教授	1,000
蔵本 博行 ID エフォート30%	臨床試験の実施	慶應義塾大学大学院修了・昭和44年・医学博士、産婦人科学	北里大学医療系研究科細胞生物学 産婦人科	教授	1,000
竹内 正弘 ID2030317060 エフォート10%	医療統計学的解析	ハーバート大学・大学院・平成3年修了・生物統計学博士、生物統計学	北里大学薬学研究科 臨床統計学	教授	700
西村隆 郎 ID2099999999 エフォート30%	臨床試験の実施	神戸大学・医・昭和48年卒・医学博士、産婦人科学	兵庫県立成人病センター 産婦人科	部長	1,000
野澤 志朗 ID2090051557 エフォート15%	臨床試験の実施	慶應義塾大学大学院修了・昭和44年・医学博士、産婦人科学	慶應義塾大学医学部 産婦人科	教授	0
星合 昊 ID2050111290 エフォート30%	臨床試験の実施	東北大学・医・昭和46年卒・医学博士、産婦人科学	近畿大学医学部 産婦人科	教授	1,000
藤井多久磨 ID2040084892 エフォート30%	臨床研究の実施	慶應義塾大学・大学院・平成7年修了、医学博士、産婦人科学	慶應義塾大学医学部 産婦人科	助手	1,500

(旅行行程表)  
(交付申請書添付用)

研究課題名	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			
渡航者・所属機関名	西村 隆一郎 兵庫県立成人病センター婦人科			
主任研究者名・所属機関名	伊東久夫 千葉大学大学院医学研究院			
渡航目的及び見込まれる成果 (全体)	2004年10月3-7日に英国エジンバラにて開催される第10回国際婦人科腫瘍学会において、子宮頸癌に対する化学療法同時併用放射線治療 (CCR) に関する多施設による第1相臨床試験の成果を発表する。現在、CCRは世界的に最も注目される治療法の1つで、本研究のテーマである術後放射線治療の意義とも深くかかわっている。世界の各施設との情報交換を通じて、本研究の成果に貢献したい。			
日 程 (予定)	出 発 地	到 着 地 (宿泊地)	訪 問 機 関 名 訪 問 者 名 等	訪問目的及び見込まれる成果 (個別欄)
10/2	関西空港	機中泊 パリ		
10/3～ 10/7	パリ	エジンバラ	第10回国際婦人科腫瘍学会	子宮頸癌に対する化学放射線治療に関する研究発表、討論を行うと共に、術後放射線療法の意義について、情報交換を行う。
10/8	エジンバラ	パリ		
10/9	パリ	機中泊 関西空港		
旅費積算内容内訳	日 当			
	宿 泊 料			
	航空運賃			
	そ の 他			
	計	350,000円		

※到着地と宿泊地が異なる場合は、到着地の下に宿泊地を記入すること。

※訪問者名が特に明確でない場合は、空欄で構わない。

※旅費の積算内訳については、滞在地域により宿泊料及び日当の単価が異なるので厚生労働科学研究費補助金取扱細則に定める「旅費に係る単価表」を必ず参照すること。

□ 旅費の積算内訳については、当該研究に係る補助金の管理及び経理を機関の長へ委任する場合は記入を要しない。

II. 分担研究報告書

1. ハイリスク症例に対する後療法には adjuvant radiotherapy か  
adjuvant chemotherapy か

— adjuvant radiotherapy + chemotherapy の立場から —

分担研究者 伊東久夫 千葉大学大学院医学研究院放射線腫瘍学教授  
研究協力者 宇野 隆 千葉大学大学院医学研究院放射線腫瘍学助教授

研究要旨

骨盤照射によって骨盤内制御率の向上はあっても、生存率の改善まで期待できる症例群はごく少数である。最近の臨床試験の結果、中等度再発危険因子群を定義することによって、術後照射が子宮頸癌の再発率を有意に下げることが証明された。しかし、術後照射によって患者の予後が本当に改善するかどうかはいまだ明らかではない。腔断端再発のような、再発してからでも対処可能な症例の存在と、予後を決定する遠隔転移の発症とが、術後照射の生存への寄与を不明瞭なものにしている。ハイリスク症例である骨盤リンパ節転移陽性例を主体とした症例に対する術後放射線化学療法は、術後照射単独を上回る治療成績を残した。しかし、両群に含まれている骨盤照射そのものの有用性の証明はいまだなされていない。

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を選んで、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、後方視的研究結果によるものであり、よく計画された探索的な臨床試験の結果に基づくレベルの高いエビデンスは少ない。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。ハイリスク症例とは、一般的に骨盤リンパ節転移陽性例、脈管浸潤陽性例、子宮傍組織浸潤例、切除断端陽性例、腫瘍径の大きい症例などをさすが、その定義は施設あるいは研究ごとに様々である。

本研究では文献的検索と自験例から、子宮頸癌術後の補助療法について検討した。

B. 研究方法

子宮頸癌の術後補助療法に関する論文を検索し、その結果を以下のような項目について検討した。

- 1) 対象となる臨床病期—欧米の研究対象との相違
- 2) 再発危険因子の決定過程
- 3) 術後照射の適応

なお、最近では化学放射線療法が盛んに行われているため、子宮頸癌の化学放射線療法に関する過去5年間の論文を検索し、主要なものには日本語の要約を付け、添付資料とした。

C D. 研究結果と考察

- 1) 対象となる臨床病期—欧米の研究対象との相違

欧米と日本とでは、そもそも切除の対象となる臨床病期に大きな違いがみられる。欧米では、根治的手術は IB, IIA 期までの病変を対象としている。したがって、後療法としての adjuvant radiotherapy は「再発危険因子

を持つ IIA までの早期例に対する治癒切除後の補助療法」という位置づけである<sup>1</sup>。一方、日本では、IIB 期までは切除対象とされるため、後療法の検討には主に IB-IIB 期までが含まれている<sup>2,4</sup>。また、III 期症例であっても、導入化学療法後に切除を行った症例は術後照射の対象としている。つまり日本では adjuvant radiotherapy とは「病期は問わず手術後に行われる放射線照射」という考え方である。一般に、IIB 期以上では、再発危険因子を持つハイリスク症例がほとんどである。子宮頸癌の取り扱い規約によれば、これらの症例のほとんどは、後療法の対象となり、術後照射あるいは術後化学放射線治療が行われることが多い。したがって、どうしても手術と放射線治療の両方が必要となり、放射線治療単独あるいは化学放射線療法よりも晩期毒性が強くなる。そのため欧米では、はじめから IIB 期を手術対象外の進行例としている。つまり、術後照射の有用性についての多くの議論は、欧米では IB-IIA までの早期例を対象として進められてきた。IIB 期以上の症例の後療法についての報告は、主にアジアを中心とした地域からの後方視的研究であることに注意が必要である。後述の米国の臨床試験は IB-IIA を対象として行われたものであり、その結果を我が国における IIB 期の術後症例に当てはめられるかどうかは不明である。

## 2) 再発危険因子の決定過程

再発危険因子は、切除後の病理組織学的所見と再発様式とを対比することによって、おもに症例数の多い後方視的研究で抽出されてきた<sup>5-7</sup>。腫瘍径、骨盤リンパ節転移、リンパ節転移の個数、筋層浸潤の程度、脈管侵襲、病理組織型など様々な因子が挙げられてきた。しかし、腫瘍径、筋層浸潤の程度とリンパ節転移の有無との間には関係があるなど、再発危険因子相互の間には相関関係が報告されている<sup>8,9</sup>。したがって、統計学的検

討が制限されることもあり、再発危険因子の重要度に順位をつけることはきわめて難しいと考えられてきた。このような状況で、Thomas と Dembo は、同様に大規模な遡及的研究をすることによって、再発危険因子と主要な再発部位とを検討した<sup>10</sup>。彼らによると、リンパ節転移が陽性の場合、骨盤内再発の有無にかかわらず遠隔転移が主要な再発となり予後不良である。そのため、生存率の向上には全身化学療法が必要となる。一方、術後の骨盤照射が有用なのは、再発が骨盤内に限局されやすい症例、つまり、リンパ節転移以外の再発危険因子を持つ症例であるとしている。これに対して、FIGO 分類にリンパ節転移の有無が勘案されていないこともあり、一般には、早期子宮頸癌の最も重要な予後因子として、腫瘍径が挙げられている<sup>11</sup>。腫瘍径は、現行の FIGO の病期分類にも取り入れられている。また、根治的放射線治療がおこなわれた症例における遠隔転移を規定する因子としても知られている<sup>12</sup>。したがって、リンパ節転移の有無のみで、再発危険因子の重要度を分けてしまう考え方には無理がある。しかし、手術症例における後方視的研究の多くで、最も重要な予後因子は、骨盤内リンパ節転移の有無であることが示されてきた<sup>5,7,13,14</sup>。実際、IB 期におけるリンパ節転移陽性例の5年生存率は50-60%程度である<sup>15,16</sup>。これらの経緯から、現在、IB-IIA 期の手術症例におけるもっとも重要な再発危険因子は骨盤リンパ節転移であるとする考え方が主流となりつつある。米国 Gynecologic Oncology Group (GOG) では、骨盤リンパ節転移陽性例をハイリスク症例としている。なお、癌遺残がある場合の後療法は、本来の術後補助療法の定義とは異なる。切除断端陽性を再発危険因子に含めているかどうかは研究ごとにまちまちであり、注意が必要である。

## 3) 術後照射の適応

IB-IIA 期子宮頸癌に対する術後放射線照射の適応は、上述のような再発危険因子を症例ごとに検討したうえで決定する必要がある。近年、これらの因子を組み合わせて検討することで、放射線照射を必要としない症例、術後照射によって骨盤内制御率が上昇し、ひいては予後の向上につながる可能性のある症例、および全身化学療法を併用すべき症例に分類する努力がなされている。

GOG の基準によれば、骨盤リンパ節転移が陰性で、腫瘍径が 4 cm 未満、リンパ管侵襲がなく、筋層浸潤が 1/3 未満のものは、骨盤内再発の可能性が極めて低いとされ、術後照射の適応外とされる。骨盤リンパ節転移陰性の症例のうち、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、中間 1/3 で腫瘍径が 2 cm 以上、内側 1/3 までで腫瘍径が 5 cm 以上、のいずれかの場合、あるいは、リンパ管侵襲がないものでは、腫瘍が径 4 cm 以上かつ間質浸潤 1/3 以上の場合は(表 1)、根治術後の経過観察のみでは、骨盤内制御率が不十分とされ、これらを中等度再発危険因子群としている<sup>6</sup>。GOG では広汎子宮全摘術および骨盤リンパ節廓清が行われた IB 期子宮頸癌の中等度再発危険因子群に対して、術後骨盤照射の有用性を検討するランダム化比較試験を行った(GOG 92)。照射群では再発率が 47%減と有意に低下し、2 年無再発率は照射群 88%に対して非照射群 79% ( $p=0.008$ )であった<sup>17</sup>。この研究により、中等度再発危険因子群では骨盤照射によって再発率が有意に低下することが示された。しかし、この試験には、経過観察が不十分で生存率の解析がまだ行われていない、術後例にもかかわらず客観性を欠く術前の双合診で決定された腫瘍径をもちいた、放射線治療のコンプライアンスが低い、減少したものの骨盤再発が照射群で 13%とまだ高かった、消化管障害、下肢の浮腫など重要な晩期有害事象について検討されていないなどの様々な問題点があった。したがって、今のところ、

中等度再発危険因子群に対して術後骨盤照射が生存率を向上させるかどうかについてのエビデンスは十分ではない。

一方、骨盤リンパ節転移陽性例では、遠隔転移出現の可能性が高く、術後照射を行っても、他の因子によって術後照射が施行されたリンパ節転移陰性群と比較して、生存率は有意に低い(表 2)<sup>18-22</sup>。米国では、骨盤リンパ節転移陽性例を 85%含む IA2-IIA 期の再発危険因子群を対象とした大規模なランダム化比較試験(SWOG 8797)が行われた。全身化学療法として CDDP と 5-FU の同時併用による化学放射線療法群で 4 年生存率が 81%であり、術後照射単独群の 71%を有意に上回った<sup>23</sup>。術後の治療方針の違いが生存率に有意な差をもたらすことを示した最初の大規模な探索的臨床試験となった。しかし、そもそも有用性の証明されていない骨盤照射が両群に施行されていて、研究デザイン自体に問題があった。化学放射線療法群は補助化学療法単独群とも比較される必要があった。さらに、この研究での照射法は 1 回 1.7 Gy 週 5 回(週間線量 8.5 Gy)で、通常よりも治療期間の長くなるものであった。骨盤リンパ節転移以外の因子でエントリーされた症例が 15%あり、また、補助療法としながらも癌遺残症例も含めていたことなど、対象症例に均一性を欠いていた。したがって、この試験の結果からは、対象とした症例すべてに術後化学放射線療法が標準治療となるとは言いきれず、過治療であった症例が含まれている可能性が否定できない。実際、リンパ節転移を伴わない子宮傍組織浸潤例に対しては、骨盤照射で十分とする報告もみられる<sup>24</sup>。ちなみにこの研究の多変量解析において、最も予後に影響を与えた因子は腫瘍径であった。

日本のように IIB 期が手術される場合の後療法の適応はどうなるだろうか。IIB 期症例までを含めた後療法の大規模ランダム化比較試験は報告されていない。IIB 期のほと

んどは病理組織学的に子宮傍組織浸潤例であり、GOG の分類に当てはめれば少なくとも中等度再発危険因子群に該当する。我々はこれらの症例を骨盤リンパ節転移の有無で2群に分類して後方視的研究を行った。リンパ節転移のない症例では骨盤照射により骨盤内の制御率が良好で、かつ、骨盤外再発が少なく、この群に対する全身化学療法が不要であることが示唆された。一方、リンパ節転移陽性のハイリスク症例では骨盤外再発が多く、全身化学療法の必要性が示された。しかし、骨盤照射が生存に寄与するかどうかの検討は探索的な臨床試験を行わない限り不可能である。

術後化学放射線療法を行った症例では、晩期有害事象についての経時的な検討が必要である。臨床試験では、通常、治療後に発症する下肢浮腫などの長期にわたってQOLに悪影響を及ぼす有害事象を十分に拾い上げていない点に注意が必要である。米国を中心に、IB2期を対象として、根治手術後の術後化学放射線療法と根治的化学放射線療法を比較する臨床試験が行われていることはとても興味深い。術後に化学放射線療法を要することが予想される症例は、はじめから根治的放射線療法の適応という考え方である。

## E. 結論

骨盤照射によって骨盤内制御率の向上はあっても、生存率の改善まで期待できる症例群はごく少数である。最近の臨床試験の結果、中等度再発危険因子群を定義することによって、術後照射が子宮頸癌の再発率を有意に下げることが証明された。しかし、術後照射によって患者の予後が本当に改善するかどうかはいまだ明らかではない。腔断端再発のような、再発してからでも対処可能な症例の存在と、予後を決定する遠隔転移の発症とが、術後照射の生存への寄与を不明瞭なものにしている。ハイリスク症例である骨盤リンパ

節転移陽性例を主体とした症例に対する術後放射線化学療法は、術後照射単独を上回る治療成績を残した。しかし、両群に含まれている骨盤照射そのものの有用性の証明はいまだなされていない。

## F. 参考論文

1. Koh WJ, Panwala K, Greer B: Adjuvant therapy for high-risk, early stage cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 10:51-60, 2000
2. Chatani M, Nose T, Masaki N, et al: Adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy of the cervical cancer. Prognostic factors and complications. *Strahlenther Onkol* 174:504-509, 1998
3. Uno T, Ito H, Yasuda S, et al: Postoperative radiation therapy for stage IB-IIB carcinoma of the cervix with poor prognostic factors. *Anticancer Res* 20: 2235- 2239, 2000
4. Aoki Y, Sasaki M, Watanabe M, et al: High-risk group in node-positive patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Gynecol Oncol* 77:305-309, 2000
5. 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
6. 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
7. 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
8. Inoue T, Casanova HA, Morita K, et al: The prognostic significance of the minimum thickness of uninvolved cervix in patients with cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Gynecol Oncol* 24:220-229, 1986
9. Delgado G, Bundy B, Fowler WC, et al: A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 35:314-320, 1989

10. Thomas GM, Dembo AJ: Is there a role for adjuvant pelvic radiotherapy after radical hysterectomy in early stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1: 1-8, 1991
11. Eifel PJ, Levenback C, Wharton JT, et al: Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:1289-300, 1995
12. Toita T, Kakinohana Y, Shinzato S, et al: Tumor diameter/volume and pelvic node status assessed by magnetic resonance imaging (MRI) for uterine cervical cancer treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:777-782, 1999
13. Piver MS, Chung WS: Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastasis in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 46:507-510, 1975
14. 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
15. Pettersson F: Annual report on the results on treatment in gynecologic cancer. 22nd vol. International Federation of Gynecology and Obstetrics, Stockholm, 1995
16. Benedet J, Odicino F, Maisonneuve P, et al: Carcinoma of the cervix uteri. *L Epidemiol Biostat* 3:5-34, 1998
17. 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
18. Gonzalez DG, Ketting BW, van Bunningen B, et al: Carcinoma of the uterine cervix stage IB and IIA: results of postoperative irradiation in patients with microscopic infiltration in the parametrium and/or lymph node metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:389-395, 1989
19. Frigerio L, Busci L, Rabaiotti E, et al: Adjunctive radiotherapy after radical hysterectomy in high risk early stage cervical carcinoma. Assessment of morbidity and recurrence. *Eur J Gynaecol Oncol* 15:132-137, 1994
20. Garipagaoglu M, Tulunay G, Kose MF, et al: Prognostic factors in stage IB-IIA cervical carcinomas treated with postoperative radiotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 20:131-135, 1999
21. Yeh SA, Wan Leung S, Wang CJ, et al: Postoperative radiotherapy in early stage carcinoma of the uterine cervix: treatment results and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 72:10-15, 1999
22. Tsai CS, Lai CH, Wang CC, et al: The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Gynecol Oncol* 75:328-333, 1999
23. Peters III WA, Liu PY, Barrett II RJ, 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
24. Uno T, Ito H, Itami J, et al: Adjuvant pelvic irradiation in patients with pathologic T2b carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 12:187-191, 2002

1. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, Rotman M, Gershenson D, Mutch DG. 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.* 2004 Mar 1;22(5):872-80.

進行子宮頸がん患者に対する拡大照射と骨盤部化学放射線療法の無作為臨床試験の完成した結果の報告である。403 例の頸癌患者が拡大照射群と化学放射線療法群に振り分けられた。患者は IIB-IVA、IB-IIA で腫瘍サイズ 5cm 以上、骨盤内リンパ節転移陽性であった。患者は進行期とリンパ節転移で層別化された。

生存している 228 例では観察中央値は 6.6 年であった。CTRTR 群の全生存率は EFR 群より有意に良好であった(8 年で 67%と 41%)。CTRTR 群では再発率が 51%低下した。進行期 IB-IIIB で CTRTR 群は EFRT 群に比べて全生存率、無病生存率が良好であった。III-IVA 期では無病生存率は良好であったが、全生存率は良い傾向のみであった。重篤な合併症の発生は両群で差がなかった。

試験完成後の解析結果から、CDDP 化学放射線療法は副作用を増加することなく、局所進行子宮頸癌の生存率を改善した。

2. Grigsby PW. Prospective phase I/II study of irradiation and concurrent chemotherapy for recurrent cervical cancer after radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer.* 2004 Sep-Oct;14(5): 860-4.

この研究は頸癌術後局所再発に対して、化学放射線同時併用効果の長期効果と有害事象を検討することである。この前向き I/II 相試験は照射と 3 回の CDDP+5-FU を投与することであった。最初の治療は手術単独で、照射は行っていない。22 例がこの研究に登録された。化学放射線療法の急性有害事象は Grade 3 が 18%、Grade 4 が 9%であった。死亡例はなかった。7.2-17.6 年の経過観察で、14 例が死亡し、8 例が生存していた。10 年、15 年の生存率は 35%であった。晩期有害事象には下肢の浮腫、膀胱疼痛、直腸疼痛があった。瘻を形成した 4 例中 3 例に骨盤内膿瘍が発生した。ただ 1 つの予後因子は照射線量であった。結論として、この治療は可能であったが、晩期の副作用はかなり重篤であった。

膀胱断端再発のみ 8 例、側壁再発のみ 9 例、両者の再発が 5 例で、腫瘍サイズは 2-15cm (中央値 6.7cm) であった。

照射は全骨盤 50.4Gy、過労は CDDP75mg/m<sup>2</sup>+5-FU1000mg/m<sup>2</sup>X4days

3. Hong JH, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Wang CC, Chou HH, Lee SP, Hsueh S. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Sep 1;60(1):249-57.

根治放射線治療後再発頸部扁平上皮癌患者の性状と生存率を後ろ向き試験で検討し、強力な救済治療が適切な患者群を明らかにする。

IVA 期 1291 名に根治照射を行い、375 名(29%)に局所あるいは遠隔転移が発生した。35 例は遠隔と局所再発があり除外した。162 例は局所再発であったが、71 例(44%)は持続する病巣で、91 例(56%)が消失後再発した。47 例(29%)は救済手術が行われた。遠隔転移の 213 例では、46 例(22%)が傍大動脈リンパ節転移のみで、37 例(76%)に化学放射線療法が適応された。鎖骨上窩のリンパ節転移例にも化学放射線療法が行われた。対症的化療・放射線療法の決定は主治医の判断によった。

局所再発の独立予後因子は進行期、年齢(45 歳以下)で、遠隔転移の予後因子は進行期、骨盤内リンパ節転移、高血清 SCC 値であった。局所と遠隔転移例の 5 年生存率は各 10%と 11%であった。局所再発例では 5 年生存率が、救済手術群は 29%で手術なしが 3%、病巣進展では頸部限局 22%、頸部と子宮内 9%、骨盤内限局 4%であった。遠隔転移の 3 年生存率は、PALN 単独 34%、PALN+SCLN/SCLN 単独 28%、その他の転移 5%であった。PALN 単独群は 5 年生存率が 27%となった。

根治照射後の再発頸癌は、PALN 単独再発の場合照射や化学放射線療法により救済可能である。また、頸部再発は手術で救済できる可能性がある。再発を早期に発見し、強力な治療を行うことが救済になる。持続残存と CR 後再発は同様である。SCLN 転移は他の転移より長期生存可能で、対症療法を行うべきである



4. Kuzuya K. Chemoradiotherapy for uterine cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol.* 2004 Dec;9(6):458-70.

子宮頸癌は従来からの治療法による生存率が上限に達し、予後不良群の患者には新しい治療法が試されている(化学放射線療法、局所治療)。照射前の化療(NAC)の効果はどの様な場合にも確かめられなかった。しかし IB2 期患者に対する術前の化療は、手術単独に対して生存率の改善が見られた。また、IB2 と II 期では術前化療群が放射線治療群より生存率がよくなった。5つの無作為臨床試験では化学放射線療法により生存率の改善が見られ、28-50%の相対的死亡率低下となった。19 の CDDP を用いた化学放射線療法の meta-analysis では 4580 例が対症となり、生存率の有意な改善が示された。そのため、進行頸癌(III-IVA 期)では CDDP を用いた化学放射線療法は USA で標準治療法とされたが、多くの問題点が未解決のままである。本邦での適切は化療の投与方法と放射線療法、急性・晩期有害事象、解剖学的問題、総線量、照射法の違いなどがあげられる。これらの研究を通じて、適切な CDDP 使用化学放射線療法と、それにより利益を受けられ留患者が明らかになるであろう。

5. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (NACCCMA) Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD001774. Review.

NCI は 1999 年 2 月 5 つの無作為試験の結果から、全ての頸癌患者に同時化学放射線療法を考慮すべきであるとした。

進行頸癌に対して同時化学放射線療法と放射線単独を比較した全ての知りうる無作為臨床試験を検討した。

この検討は同時化学放射線療法と放射線単独を比較した全ての知りうる無作為臨床試験を含んでいる。実験的選択肢にはさらに補助化学法も含まれている。HU は役に立たないと考えられたが、含まれている。放射線防護剤や増感剤の研究は除外した。

2 人の authors が含まれるデータと除外データを検討した。Time to event outcome の meta-analysis (生存率、無病生存率)のため、出来る限りデータから hazard ratio (HR)が抽出あるいは予測された。

6. Lee CM, Shrieve DC, Gaffney DK. Rapid involution and mobility of carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Feb 1;58(2):625-30.

化学放射線療法(外照射と HDR 腔内照射併用)で治療された頸癌の退縮と可動性について定量的に記載した。これらのデータは原体照射や IMRT による追加照射に含みを持っている。

17 例が HDR 腔内照射による追加を受け、臨床検査を繰り返して受け評価された。多くの症例で週 1 回 5 週 HDR 腔内照射が外照射 2-3 週後から行われた。連続して腫瘍サイズが記載された。外照射+腔内照射線量と治療日数の関数として腫瘍サイズの直線回帰解析が行われた。さらに、治療前の HDR 腔内照射に対する子宮 sleeve の位置により頸部の mobility が記載され、sleeve 位置の変化は恥骨結合の中央面に対して portal フィルム上で三次元的に同定された。頸部の解剖学的位置は HDR 腔内照射の simulation 時にも同定された。

17 例に HDR 腔内照射が行われた。17 例中 16 例に同時併用化学放射線治療が行われた。腫瘍が消失した患者の線量中央値は、直線回帰解析で 61.5Gy であった。これは腫瘍サイズが 50%減少する線量が 30.8Gyであることを示している。同時に CR になるための治療期間の中央値は 42 日となる。これは化学放射線療法を行った患者の 50%腫瘍サイズ縮小に要する日数は 21 日となる。さらに、外照射の間の頸部の mobility は、port フィルム上の子宮 sleeve の金属リングの位置を連続して測定し記録した。側面、上下、前後方向の子宮の位置変化は中央値と最大値で、10, 8, 16mm と、24, 36, 23mm であった。85 回の空なう照射が行われ、170 枚の写真から頸部の位置が評価された。腔内照射時の側面、上下、前後方向の子宮の位置の中央値と最大値は、それぞれ 5, 12, 10,mm と 11, 25, 32mm であった。

頸癌は外照射、CDDP を用いた化学放射線療法と HDR 腔内照射により急速に退縮する。50%腫瘍退縮は 21 日で 30.8Gy で起こった。さらに子宮 sleeve 配置は外照射中の頸部の可動性の中央値と最大値が 8-16mm、23-26mm で、腔内照射時には 5-12mm、11-32mm になることが分かった。これらのデータから、化学放射線療法時の頸部の大きな腫瘍は急速に変化し、頸部の可動性と共に腔内照射以外の月か照射時には注意が必要である。

7. Koh WJ. Controversies in the radiotherapeutic management of cervical cancer. *J Clin Oncol.* 2003 May 15;21(10 Suppl):218-23.

放射線療法は子宮頸癌の治療の基本的治療法の1つである。放射線治療が適応となる大部分の患者には、CDDPを基本とする同時化学療法の有用性が確かめられている。しかし、至適な治療計画と放射線治療には、化学放射線同時療法以外の多くの因子を必要とし、新しい有用な相乗効果のある全身化学療法の併用を必要とする。子宮頸癌の放射線治療を取り巻く幾つかの重要な事柄で、明らかにすべきことは以下ようになる：(1)貧血と腫瘍の低酸素が治療効果に及ぼす影響とその補正治療の意義、(2)現在の画像診断と日常臨床への高度な治療計画の適切な利用、(3)傍大動脈リンパ節照射の意義、放射線防護剤の意義、である。現在行われているあるいは新しい研究はこれらの問題に解決の糸口を与えてくれると思われ、これが子宮頸癌の治療効果の改善と生存率改善に結びつく。

貧血が頸癌の放射線治療成績に影響することは、多くの成績から明らかである。しかし、その作用機序は不明である。推測としては低酸素による放射線抵抗性、血管新生、腫瘍の悪性度が高い、転移を発生しやすい、ことが関係する。最近のカナダの研究では、治療前の貧血より治療中の貧血が問題とされた。

8. Rose PG. Combined-modality therapy of locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol.* 2003 May 15;21(10 Suppl):211-7.

頸癌に対する同時併用化学放射線療法の6つの無作為試験は、CDDPを併用した場合、放射線単独あるいは放射線とHU併用に比べて改善を示した。ただ1つの無作為試験(GOG120)は異なるCDDP投与法を比較し、週1回のCDDPよりCDDP+5-FU+HUの併用群で、より多くの血液毒性と胃腸障害がみられた。頸癌の増感剤として5-FUとMMCの併用は、直腸癌の化学放射線療法での有用性に基いている。しかし、頸癌で放射線と併用すると、5-FU単独に比べて5-FU+MMC群は晩期の消化管障害が3倍も多く発生した。他の無作為試験では5-FUの持続注入が、放射線単独に比べて初期癌で生存率の改善を示した。しかし、最も最近終了したGOGの無作為試験では、5-FU持続注入と毎週CDDPの併用は5-FU単独群と同様になり、中止された。無作為試験ではないが、カルボプラチンがいろいろの投与法で確かめられている。しかし、無作為臨床試験は全く行われていない。転移あるいは再発の場合、各種の新しい薬が試されている。これらはpaclitaxel, gemcitabine, topotecan, bvinorelbineなどであり、単一薬剤で中程度の効果を示し、CDDPとの併用で効果が増強している。これらは多くの臨床試験を経て、CDDPと併用した場合、それぞれの薬剤の役割が明らかになって行くであろう。化学放射線療法と併用するBMRの役割も確かめていく必要がある。

9. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet.* 2003 Jun 28;361(9376):2217-25.

頸癌は重要な健康上の問題で、世界中で約500,000人の新患が発生している。多くの患者は開発途上国で発生し、底では効果的な検診システムがない。危険因子はヒトパピロウイルス感染、喫煙、免疫不全である。多くの初期癌患者は治癒するが、治療後の長期の障害が通常発生する。無作為試験の結果、局所進行癌には化学放射線同時治療が標準とされた。しかし、発展途上国の患者にこの治療法を適用するには、不明な点が多々ある。多くの局在する腫瘍患者(IB)には、今でも手術と放射線の各種の併用が行われているが、手術あるいは根治照射に比べて、副作用の問題が未解決である。再発子宮頸がんの治療は殆ど効果がない。原発あるいは再発腫瘍の治療では、患者のQOLを十分考慮する必要がある。

10. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, MacLean G, Souhami L, Stuart G, Tu D. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 15;20(4):966-72.

CDDPとRTの併用が進行頸癌の骨盤内制御と生存率改善に役立つか否かを検討した。

腫瘍サイズ5cm以上あるいは骨盤内リンパ節転移が組織的に確認されたIB-IVA期の患者259例を、放射線治療単独群と放射線+CDDP40mg/m<sup>2</sup>毎週投与群に分けた。253例が解析対象となった。追跡の中央値は82ヶ月で、3、5年生存率は69%と66%、62%と58%となり、両群間に生存率の差はなかった。生存のhazard ratioは1.1であった。化学放射線療法の有用性を示すことが出来なかった。

11. Grigsby PW, Heydon K, Mutch DG, Kim RY, Eifel P. Long-term follow-up of RTOG 92-10: cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Nov 15;51(4): 982-7.

この研究の目的は、傍大動脈リンパ節転移頸癌患者に骨盤と傍大動脈領域に1日2回の外照射と腔内照射、化学療法を同時併用した長期の有害事象を評価することである。

4-6時間間隔で1日2回1.2Gyを骨盤と傍大動脈領域に照射した。総線量は骨盤部24-48Gyで子宮旁結合織に12-36Gy追加した。傍大動脈領域には48Gy照射し、陽性リンパ節部位には54-58Gyまで追加した。1-2回の腔内照射を行い、A点線量が85Gy以上になるようにした。CDDP 75mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 1,000mg/m<sup>2</sup>X4daysは3週毎に2-3回投与した。

組織学的に傍大動脈リンパ節転移陽性患者30例(1-IV期)が登録された。多分割照射は87%で完遂された。腔内照射は2回が47%、1回が33%、13%には行われなかった。放射線治療の完遂は70%であった。化療が3回出来たのは23%、73%は2回、1例には行われなかった。化療の急性有害事象は、Grade 1が3%、Grade 2が17%、Grade 3が48%、Grade 4が28%であった。放射線の急性有害事象はGrade 1が7%、Grade 2が34%、Grade 3が21%、Grade 4が28%であった。急性障害で1例が死亡した。晩期有害事象はGrade 1が10%、Grade 2が17%、Grade 3が7%、Grade 4が17%であった。死亡例はなかった。生存している7例の生存中央値は57ヶ月であった。2年全生存率は46%、4年で29%となった。1年局所再発率は40%、2-3年で50%となった。

本治療法は受け入れがたいGrade 4の晩期有害事象が17%(5/29)に発生し、1例は急性有害事象で死亡した。生存率でも通常の多分割照射と同様であった。

12. Rose PG Chemoradiotherapy for cervical cancer. *Euro J Cancer* 38(2):270-279, 2001

頸癌は現在でも世界中で重要な健康上の問題である。局所進行頸癌患者は局所制御に失敗すると通常死亡する。局所腫瘍の制御を改善するため、術前化療、放射線同時併用化療が試されてきた。最近、5つの無作為試験がGOG、RTOG、SWOGにより行われ、CDDPを用いた化学放射線同時併用療法が生存率を改善することが示された。3つの試験はCDDPを用いた化学放射線療法と放射線単独治療を比較し、2つは放射線+HUとの比較を行った。全ての試験でCDDP同時併用化学放射線療法は他の治療法より有意に有効で、死亡率を30-50%減少させた。急性毒性は基本的に白血球減少と医長症状で、化学放射線群に高頻度に見られた。しかし、これらは一時的で、慢性障害の増加はなかった。これらの5つの臨床試験の結果、NCIは頸癌の標準治療法として、CDDPを併用した同時化学放射線療法を提唱した。

13. Eifel PJ. Chemoradiation for carcinoma of the cervix: advances and opportunities. *Radiat Res.* 2000 Sep;154(3):229-36. Review.

局所進行子宮頸癌は放射線単独でもかなり治癒することが出来るが、局所再発が再発の主体であることは間違いない。局所制御を改善するため、臨床家は30年以上に渡って化学療法と放射線治療の併用を研究してきた。化学療法を先行した場合、2相試験では良好な成績が得られても、無作為試験では放射線単独に勝る成績にはならなかった。また、初期の化学放射線同時併用療法は、いろいろの理由でその有用性が証明できなかった。しかし、最近のCDDPを基本として照射中に行う化学療法は、生存率と局所制御率を改善した。これらの結果から、将来の多くの研究課題がみえてきた。

頸癌は4cm以下では局所制御率が95%で、治癒率が85-90%に達する。7-10cmと大きな腫瘍でも、放射線単独で治癒が可能である。子宮頸癌が放射線感受性が高いという証拠はないが、他の部位に発生した腫瘍は放射線単独で治癒することは希である。頸癌に放射線治療が有効な理由として、

- (1) 頸癌(特に扁平上皮癌)は診断時に遠隔転移が発生している可能性が低い、
- (2) 局所の転移は順々に進行し、旁結合織、下部骨盤、総腸骨、そして後に傍大動脈となる、
- (3) 局所リンパ節転移のある患者でも、治癒する可能性がある、
- (4) 膣と子宮腔があるため、小線源治療が有効に行え、癌に大量の線量を投与できる、

## 2005年

1. Rao GG, Rogers P, Drake RD, Nguyen P, Phase I clinical trial of weekly paclitaxel, weekly carboplatin, and concurrent radiotherapy for primary cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2005 Jan;96(1):168-72.

## 2004年

2. Alcazar JL, Castillo G, Martinez-Monge R, Transvaginal color Doppler sonography for predicting response to concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical carcinoma. *J Clin Ultrasound.* 2004 Jul-Aug;32(6):267-72.
3. Aoki M, Akahira J, Niikura H, Saito S, Abe Y, Aida T, Retrospective analysis of concurrent chemoradiation with the combination of bleomycin, ifosfamide and cisplatin (BIP) for uterine cervical cancer. *Tohoku J Exp Med.* 2004 Dec;204(4):309-15.
4. Barranger E, Cortez A, Grahek D, Callard P, Uzan S, Laparoscopic sentinel node procedure for cervical cancer: impact of neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2004 Apr;11(4):445-52.
5. Chen CA, Hsieh CY. Recent advances and problems in primary therapy for cervical cancer in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2004 Jul;103(7):511-8. Review.
6. deSouza NM, Soutter WP, Rustin G, Mahon MM, Use of neoadjuvant chemotherapy prior to radical hysterectomy in cervical cancer: monitoring tumour shrinkage and molecular profile on magnetic resonance and assessment of 3-year outcome. *Br J Cancer.* 2004 Jun 14;90(12): 2326-31.
7. Durand RE, Aquino-Parsons C. Predicting response to treatment in human cancers of the uterine cervix: sequential biopsies during external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Feb 1;58(2):555-60.
8. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, 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.* 2004 Mar 1;22(5):872-80.
9. Garipagaoglu M, Kayikcioglu F, Kose MF, Adli M.. Adding concurrent low dose continuous infusion of cisplatin to radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma: a prospective randomized pilot study. *Br J Radiol.* 2004 Jul;77(919):581-7.
10. Grigsby PW. Prospective phase I/II study of irradiation and concurrent chemotherapy for recurrent cervical cancer after radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer.* 2004 Sep-Oct; 14(5):860-4.
11. Hong JH, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, . Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Sep 1;60(1):249-57.
12. Jordan LB, Monaghan H. Pathology of the cervix: recent developments. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2004 Jun;16(4):248-54. Review.
13. Kim GE, Kim YB, Cho NH, Chung HC, Pyo HR, Lee JD,. Synchronous coexpression of epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2 in carcinomas of the uterine cervix: a potential predictor of poor survival. *Clin Cancer Res.* 2004 Feb 15;10(4):1366-74.
14. Kuzuya K. Chemoradiotherapy for uterine cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol.* 2004 Dec;9(6):458-70.
15. Kodaira T, Fuwa N, Nakanishi T, Kuzuya K, Sasaoka M, Long-term clinical outcomes of postoperative pelvic radiotherapy with or without prophylactic paraaortic irradiation for stage I-II cervical carcinoma with positive lymph nodes: retrospective analysis of predictive variables regarding survival and failure patterns. *Am J Clin Oncol.* 2004 Apr;27(2):140-8.
16. Lavey RS, Liu PY, Greer BE, Robinson WR 3rd, Chang PC, Wynn RB, Recombinant human erythropoietin as an adjunct to radiation therapy and cisplatin for stage IIB-IVA carcinoma of the cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004 Oct;95(1):145-51.
17. Lai CH. Management of recurrent cervical cancer. *Chang Gung Med J.* 2004 Oct;27(10): 711-7.
18. Lee CM, Shrieve DC, Gaffney DK. Rapid involution and mobility of carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Feb 1;58(2):625-30.
19. Lin H, Chang CL, Huang EY, Changchien CC. Early-onset sigmoid colon perforation during concurrent chemoradiation in a patient with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2004 Mar-Apr;14(2):381-3.
20. Lukka H, Johnston M. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer: a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2004 Apr;16(2):160-1. No abstract available.

21. Morris M, Blessing JA, Monk BJ, McGehee R. Phase II study of cisplatin and vinorelbine in squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 15;22(16):3340-4. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD001774. Review.
23. Sardi JE, Boixadera MA, Sardi JJ. A critical overview of concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer. *Curr Oncol Rep.* 2004 Nov;6(6):463-70.
24. Serkies K, Jassem J. Concurrent weekly cisplatin and radiotherapy in routine management of cervical cancer: a report on patient compliance and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Nov 1;60(3):814-21.
25. Symonds P, Kirwan J, Williams C, Humber C, Tierney J. Concomitant hydroxyurea plus radiotherapy versus radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003918. Review.
26. Tambaro R, Scambia G, Di Maio M, Pisano C, Barletta E. The role of chemotherapy in locally advanced, metastatic and recurrent cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004 Oct;52(1):33-44.
27. Tsai CS, Chang TC, Lai CH, Tsai CC, Ng KK. Preliminary report of using FDG-PET to detect extrapelvic lesions in cervical cancer patients with enlarged pelvic lymph nodes on MRI/CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Apr 1;58(5):1506-12.
28. Viegas CM, Araujo CM, Dantas MA, Froimitchuk M. Concurrent chemotherapy and hypofractionated twice-daily radiotherapy in cervical cancer patients with stage IIIB disease and bilateral parametrial involvement: a phase I-II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Nov 15;60(4):1154-9.
29. Vrdoljak E, Hamm W, Omrcen T, Prskalo T. Long-lasting complete remission of a patient with cervical cancer FIGO IVB treated by concomitant chemobrachyradiotherapy with ifosfamide and cisplatin and consolidation chemotherapy—a case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004; 25(2):247-9.
30. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Sobel E, Rose GS. Association of hemoglobin level with survival in cervical carcinoma patients treated with concurrent cisplatin and radiotherapy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2004 Aug;94(2):495-501.

## 2003年

31. Abali H, Eren OO, Erman M, Uner AH, Kose F, Guler N. Coincidental detection of T-cell rich B cell lymphoma in the para-aortic lymph nodes of a woman undergoing lymph node dissection for cervical cancer: a case report. *Int J Gynecol Cancer.* 2003 Sep-Oct;13(5):687-9.
32. Duenas-Gonzalez A, Lopez-Graniel C, Gonzalez-Enciso A. A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation. *Ann Oncol.* 2003 Aug;14(8): 1278-84.
33. Hedley D, Pintilie M, Woo J, Morrison A, Birlle D. Carbonic anhydrase IX expression, hypoxia, and prognosis in patients with uterine cervical carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2003 Nov 15;9(15):5666-74.
34. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Lim P. Small-cell carcinoma of the cervix: fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003 Sep 15;21(18):3495-501.
35. Jones EL, Samulski TV, Dewhirst MW, Alvarez-Secord A. A pilot Phase II trial of concurrent radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for locally advanced cervical carcinoma. *Cancer.* 2003 Jul 15;98(2):277-82.
36. Kim JS, Kim JS, Kim SY, Kim KH, Cho MJ. Hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for para-aortic lymph node recurrence in carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Apr 1;55(5):1247-53. Review.
37. Koh WJ. Controversies in the radiotherapeutic management of cervical cancer. *J Clin Oncol.* 2003 May 15;21(10 Suppl):218-23.
38. Loizzi V, Cormio G, Loverro G, Selvaggi L, Disaia PJ, Cappuccini F. Chemoradiation: A new approach for the treatment of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2003 Sep-Oct;13(5):580-6. Review.
39. Long HJ 3rd. Current research directions for locally advanced cervix cancer. *Curr Oncol Rep.* 2003 Nov;5(6):468-72. Review.

40. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Apr 1;55(5):1226-32.
41. Lukawska J, Cottrill C, Bower M. The changing role of radiotherapy in AIDS-related malignancies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003 Feb;15(1):2-6. Review.
42. Martin-Martinez A, Molano F, Lloret M, Falcon-Vizcaino O, Concurrent chemotherapy and radiotherapy for cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003;24(2):160-2.
43. Obermair A, Cheuk R, Horwood K, Neudorfer M, Janda M, Anemia before and during concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical carcinoma: Effect on progression-free survival. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 Sep-Oct; 13(5):633-9.
44. Oguri H, Maeda N, Yamamoto Y, Kusume T, Fukaya T. Thymidine phosphorylase expression is preserved after radiotherapy in patients with cervical squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004 Feb;53(2):151-4. Epub 2003 Nov 12.
45. Ozsaran Z, Yalman D, Yurut V, Aras A, Ozsaran A,. Radiochemotherapy for patients with locally advanced cervical cancer: early results. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003;24(2):191-4.
46. Rose PG. Combined-modality therapy of locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2003 May 15;21(10 Suppl):211-7.
47. Shibata K, Kikkawa F, Suzuki Y, Terauchi M,. Usefulness of preoperative chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Obstet Invest*. 2004;57(2):93-9. Epub 2003 Dec 09.
48. Small W Jr; Radiation Therapy Oncology Group. Cytoprotection/radioprotection with amifostine: potential role in cervical cancer and early findings in the Radiation Therapy Oncology Group C-0116 trial. *Semin Oncol*. 2003 Dec;30(6 Suppl 18):68-71.
49. Ungar L, Palfalvi L. Surgical treatment of lymph node metastases in stage IB cervical cancer: the laterally extended parametrectomy (LEP) procedure. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 Sep-Oct; 13(5): 647-51
50. Vrdoljak E, Hamm W. Current state-of-the-art of concomitant chemoradiation in cervical carcinomas. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003;24(6):475-9. Review.
51. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet*. 2003 Jun 28;361(9376):2217-25. Review.
52. Wun T, Law L, Harvey D, Sieracki B, Increased incidence of symptomatic venous thrombosis in patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy, radiation, and erythropoietin. *Cancer*. 2003 Oct 1;98(7):1514-20
53. 53. Zarba JJ, Jaremtchuk AV, Gonzalez Jazey P, Keropian M,. A phase I-II study of weekly cisplatin and gemcitabine with concurrent radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. *Ann Oncol*. 2003 Aug;14(8):1285-90.

## 2002年

54. Basu R, Rajkumar A, Datta NR. Anaphylaxis to cisplatin following nine previous uncomplicated cycles. *Int J Clin Oncol*. 2002 Dec;7(6):365-7.
57. 55. Berclaz G, Gerber E, Beer K, Aebi S, Greiner R, Long-term follow-up of concurrent radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer: 12-Year survival after radiochemotherapy. *Int J Oncol*. 2002 Jun;20(6):1313-8.Coleman RL, Mahoney NM, Hatch KD. Laparoscopic management of urolithiasis in a continent urostomy. *Gynecol Oncol*. 2002 Mar;84(3):473-8.
58. Dahl O, Mella O. Referee: hyperthermia alone or combined with cisplatin in addition to radiotherapy for advanced uterine cervical cancer. *Int J Hyperthermia*. 2002 Jan-Feb;18(1):25-30. Review.
59. Duenas-Gonzalez A, Rivera L, Mota A, Lopez-Graniel C, The advantages of concurrent chemoradiation after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical carcinoma. *Arch Med Res*. 2002 Mar-Apr;33(2):201-2. No abstract available.
60. Kim RY, Alvarez RD, Omura GA. Advances in the treatment of gynecologic malignancies. Part 1: Cancers of the cervix and vulva. *Oncology (Huntingt)*. 2002 Nov;16(11):1510-7, 1521; discussion 1522-4, 1528, 1530. Review
61. Koivusalo R, Krausz E, Ruotsalainen P, Helenius H, Chemoradiation of cervical cancer cells: targeting human papillomavirus E6 and p53 leads to either augmented or attenuated apoptosis depending on the platinum carrier ligand. *Cancer Res*. 2002 Dec 15;62(24):7364-71.

62. Kodaira T, Fuwa N, Kamata M, Furutani K, Kuzuya K, Clinical assessment by MRI for patients with stage II cervical carcinoma treated by radiation alone in multicenter analysis: are all patients with stage II disease suitable candidates for chemoradiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Mar 1;52(3):627-36.
63. Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer--a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2002 Jun;14(3):203-12. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 15;20(4):966-72. Rose PG. Chemoradiotherapy for cervical cancer. *Eur J Cancer.* 2002 Jan;38(2):270-8. Review.
66. Ryu HS. Concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer (a new paradigm in cervical cancer treatment). *Yonsei Med J.* 2002 Dec;43(6):749-53.
67. Scribner DR Jr, Benbrook DM. Retinoids enhance cisplatin-based chemoradiation in cervical cancer cells in vitro. *Gynecol Oncol.* 2002 Apr;85(1):223-5.
68. Small W Jr. Potential for use of amifostine in cervical cancer. *Semin Oncol.* 2002 Dec;29(6 Suppl 19):34-7. Review

## 2001年

69. Bloss JD. Chemotherapy for Advanced or Recurrent Carcinoma of the Cervix. *Curr Oncol Rep.* 2001 Jan;3(1):33-40.
70. Delalogue S, Pautier P, Kerbrat P, Castaigne D, Haie-Meder C, Neuroendocrine small cell carcinoma of the uterine cervix: what disease? What treatment? Report of ten cases and a review of the literature. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2000;12(6):357-62. Review.
71. Green J, Kirwan J, Tierney J, Symonds P, Fresco L, Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD002225. Review.
72. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2001 Sep 8;358(9284):781-6.
73. Gibbons SK, Keys HM. Advanced cervical cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2000 Jun;1(2):157-60. Review.
74. Grigsby PW, Heydon K, Mutch DG, Kim RY, Eifel P. Long-term follow-up of RTOG 92-10: cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Nov 15;51(4): 982-7.
75. Grigsby PW, Herzog TJ. Current management of patients with invasive cervical carcinoma. *Clin Obstet Gynecol.* 2001 Sep;44(3):531-7. Review.
76. Kavanagh BD, Fischer BA 4th, Segreti EM, Wheelock JB, Cost analysis of erythropoietin versus blood transfusions for cervical cancer patients receiving chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Oct 1;51(2):435-41.
77. Nagai N, Oshita T, Murakami J, Shigemasa K, Radiotherapy combined with transcatheter arterial infusion of cisplatin versus oral fluoropyrimidine anticancer agent for locally advanced carcinoma of the uterine cervix: a prospective follow-up study. *Oncol Rep.* 2001 Jan-Feb;8(1):119-25.
78. Obermair A, Cheuk R, Horwood K, Janda M, Bachtary B, Impact of hemoglobin levels before and during concurrent chemoradiotherapy on the response of treatment in patients with cervical carcinoma: preliminary results. *Cancer.* 2001 Aug 15;92(4):903-8.
79. Park TK, Kim SN, Kwon JY, Mo HJ. Postoperative adjuvant therapy in early invasive cervical cancer patients with histopathologic high-risk factors. *Int J Gynecol Cancer.* 2001 Nov-Dec; 11(6):475-82.
80. Resbeut MR, Alzieu C, Gonzague-Casabianca L, Badinand D, Combined brachytherapy and surgery for early carcinoma of the uterine cervix: analysis of extent of surgery on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Jul 15;50(4):873-81.
81. Rose PG, Eifel PJ. Combined radiation therapy and chemotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer J.* 2001 Mar-Apr;7(2):86-94. Review.
82. Schmidt M, Fan Z. Protection against chemotherapy-induced cytotoxicity by cyclin-dependent kinase inhibitors (CKI) in CKI-responsive cells compared with CKI-unresponsive cells. *Oncogene.* 2001 Sep 27;20(43):6164-71.
83. Tsuda H, Tanaka M, Manabe T, Nakata S, Ishiko O. Phase I-II study of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced cervical cancer. *Anticancer Drugs.*

## 2000年

84. Chang TC, Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Huang KG,. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Apr;18(8):1740-7.
85. Craighead PS, Pearcey R, Stuart G. A phase I/II evaluation of tirapazamine administered intravenously concurrent with cisplatin and radiotherapy in women with locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Oct 1;48(3):791-5.
86. Eifel PJ. Chemoradiation for carcinoma of the cervix: advances and opportunities. *Radiat Res*. 2000 Sep;154(3):229-36. Review.
87. Kim RY, Alvarez RD. Recent developments in chemoradiotherapy for locally advanced cancer of the cervix. *Oncology (Huntingt)*. 2000 Sep;14(9):1327-31, 1335; discussion 1336-8. Review.
88. Kim RY, Spencer SA. Tumor shrinkage before intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix: radiotherapy alone versus concurrent chemoradiotherapy. *Cancer J*. 2000 Nov-Dec;6(6): 377-80.
89. Kim RY, Alvarez RD. Recent developments in chemoradiotherapy for locally advanced cancer of the cervix. *Oncology (Huntingt)*. 2000 Sep;14(9):1327-31, 1335; discussion 1336-8. Review.
90. Lancaster JA, Cooper RA, Logue JP, Davidson SE,. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression is a prognostic factor for radiotherapy outcome in advanced carcinoma of the cervix. *Br J Cancer*. 2000 Sep;83(5):620-5.
91. Mancuso S, Smaniotto D, Benedetti Panici P, Favale B,. Phase I-II trial of pre-operative chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2000 Sep;78 (3 Pt 1):324- 8.
92. Park TK, Kim SN, Kim SW, Kim GE, Suh CO. Concurrent chemotherapy and radiotherapy in invasive cervical cancer patients with high risk factors. *J Korean Med Sci*. 2000 Aug;15(4): 436-41.
93. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ,. 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*. 2000 Apr;18(8):1606-13.
94. Pignata S, Frezza P, Tramontana S, Perrone F, Tambaro R, Phase I study with weekly cisplatin-paclitaxel and concurrent radiotherapy in patients with carcinoma of the cervix uteri. *Ann Oncol*. 2000 Apr; 11(4): 455-9.
95. Rose PG, Lappas PT. Analysis of the cost effectiveness of concurrent cisplatin-based chemoradiation in cervical cancer: implications from five randomized trials. *Gynecol Oncol*. 2000 Jul;78(1):3-6.
96. Rose PG. Chemoradiotherapy: the new standard care for invasive cervical cancer. *Drugs*. 2000 Dec;60(6):1239-44.
97. Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A, Bellone S, Roman J, Effects of concurrent cisplatin administration during radiotherapy vs. radiotherapy alone on the immune function of patients with cancer of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Nov 1;48(4): 997-1006.
98. Thomas GM. Concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced cervical cancer: the new standard of care. *Semin Radiat Oncol*. 2000 Jan;10(1):44-50. Review.



II. 分担研究報告書

2. 婦人科腫瘍の化学放射線同時療法に用いるシスプラチン量の安全性の検討

分担研究者 星合 昊 近畿大学医学部産科婦人科学教室教授  
研究協力者 渡辺 洋 近畿大学医学部産科婦人科学教室講師

研究要旨

当施設においては上記班研究分担研究者として臨床試験計画書の立案に協力し、さらに関連研究として本研究実施のための安全性確認のため本邦婦人におけるシスプラチン併用子宮頸癌化学放射線療法における併用シスプラチン量設定のための臨床第1相試験を行った。総症例数 48 例を対象とした検討の結果、本邦婦人を対象とした子宮頸癌化学放射線療法におけるシスプラチンの推奨投与量は週分割投与方法では 30 mg/m<sup>2</sup>、4 週毎投与方法では 75 mg/m<sup>2</sup> となり、本研究において設定されているシスプラチン量 70 mg/m<sup>2</sup> は安全に併用できる事が確認された。現在本研究は無作為化比較第2相試験として当施設 IRB に提出中であり近日中に認可されるものと考えられる。本研究は子宮頸癌患者の治療適正化に有用な臨床研究であり、将来的な臨床第3相試験の実施を前提に継続されることが望まれる。

A. 研究目的

本研究課題は子宮頸癌術後リンパ節転移患者に対する治療法を、臨床試験により検討するものである。術後予後不良因子があると、現在でも広く骨盤部の放射線治療が行われている。子宮頸がん患者に放射線治療を行う場合、米国では CDDP を用いた化学放射線同時併用療法が推奨され、標準治療と考えられるようになってきている。本邦でも化学放射線同時併用療法は割合受け入れられつつある。そのため、本研究課題では放射線治療群は化学放射線同時併用療法として、化学療法単独群との生存率を比較することとなった。しかし、婦人科腫瘍患者に対して、CDDP を用いた化学放射線同時併用療法を行う場合、CDDP の至適投与量は不明である。また、同時併用療法には少量連日投与方法、中等量を週1回投与する方法、大量の薬剤を3-4週に1回投与する方法がある。この研究では中等度量と大量投与の場合の至適投与量を検討した。

B. 研究方法

対象は根治手術が行われ、術後予後不良因子があったため、化学放射線療法を必要とした23例と、進行癌で放射線単独治療の行われた25例の48例である。両群の患者背景は表1に示したが、明らかな差はなかった。化学療法を行った規準は、通常の化学療法を行う規準に準拠した。また、術後照射群の予後不良因子も通常のものであった。化学放射線療法を行った場合、DLT(dose limiting tolerance)は有害事象の各項目におけるgrade 3以上の有害事象の発生により判定した。

C. 研究成績

化学放射線同時併用療法を行った48例について、CDDPの投与量、有害事象、放射線療法あるいは次の化学療法の開始に対する影響は表2に示した。

進行癌で化学放射線療法のみを行った25例中、中等量で毎週CDDPを投与した患者は8例であった。これらは30mg/m<sup>2</sup>から開

始したが、30mg/m<sup>2</sup>で6例中2例に顆粒球減少が認められた。40mg/m<sup>2</sup>の投与では2例中2例に顆粒球減少がみられたため、この試験は之で中止した。CDDPを4週毎に投与した群では、70mg/m<sup>2</sup>までは有害事象は認めなかった。しかし、75mg/m<sup>2</sup>で6例中2例、80mg/m<sup>2</sup>では2例中2例に顆粒球減少がみられた。そのため、CDDPの増量は80mg/m<sup>2</sup>までとした。

術後照射群は23例であった。中等量で毎週CDDPを投与した患者は7例であった。これらは30mg/m<sup>2</sup>から開始したが、30mg/m<sup>2</sup>では3例に特に異常を認めなかった。40mg/m<sup>2</sup>の投与では4例中2例に顆粒球減少、1例にリンパ球減少がみられた。この試験は40mg/m<sup>2</sup>までとした。CDDPを4週毎に投与した群では、75mg/m<sup>2</sup>までは有害事象は認めなかった。しかし、80mg/m<sup>2</sup>で4例中3例にgrade 3以上の有害事象が発生し、化学療法の遷延が2例、放射線療法の遷延が1例となった。

術後照射と放射線治療単独を比べると、術後照射群の方が副作用が出にくい傾向が見られたが、明らかな差ではなかった。両群を併せて考えると、中等量で毎週投与する場合は30mg/m<sup>2</sup>がDLT、4週毎の場合は75mg/m<sup>2</sup>がDLTと考えられた。本臨床試験では4週毎に70mg/m<sup>2</sup>投与することになっているが、極めて適切な等量であることが確認された。

#### D. 考 察

子宮頸癌では放射線と化学療法の併用は無効とされてきた。今回資料を提供いただいた施設でも、化療と放射線の併用を行って施設があるが、結果として有用な印象は得られなかった。しかし、これらは系統だった研究ではなく、あくまで治療医の印象である。

1996年のNCIによる子宮頸癌の治療指針では、"現在のところ併用療法は何らの利点もない"とされていた。しかし、1999年2月

NCIによる提言では、前述の内容を全く一新した[3]。"子宮頸癌に化学療法と放射線を同時併用すると、生存率を著しく改善し、有効な治療法である"としている。その根拠は、GOGとRTOGで行われた5種の無作為臨床試験の結果、全ての研究で化学療法併用群の生存率が、放射線単独を上回ったためである。

5種の臨床試験の対象となって疾患は、(1)ⅡB・ⅣA期でリンパ節転移の無い患者、(2)(1)群の患者に加えて、ⅠA&B期で骨盤内リンパ節転移がある患者、(3)(1)群の患者で旁大動脈リンパ節転移のある患者、(4)術後予後不良因子があるため術後照射を行う患者、(5)ⅠB期で腫瘍が4cm以上の患者である。これをまとめると、ⅠA・B期で腫瘍径が4cm以下とⅣB期の患者を除く全ての患者が対象となる。化学療法はCDDPと5-FUが放射線治療と同時併用で用いられ、使用量はCDDP 40mg/m<sup>2</sup>毎週か50-70mg/m<sup>2</sup>を3週毎である。CDDP使用時には5-FU 4000mg/m<sup>2</sup>を96時間かけて同時に持続注入する。照射はⅡB期には全骨盤4080cGy、腔内照射(低線量率)4000cGy(A点)、Ⅲ期以上では全骨盤5100cGy、腔内照射3000cGy(A点)である。旁大動脈リンパ節転移には4500cGyが行われている。これは対象が割合若い患者であり、日本人と欧米人の体型、局所解剖学的違い、等を考慮すると、このプロトコールがそのまま日本人に当てはまるか否かは不明であった。また、本邦では高線量率腔内照射が主体であることも注意を要する。

本研究の結果から考えると、米国の臨床試験で用いられたCDDPの投与量より、やや少なめの投与量とする方が安全であると考えられた。

#### E. 結 論

本研究実施のための安全性確認のため、本邦婦人におけるシスプラチン併用子宮頸癌化学放射線療法における併用シスプラチン

量設定のための、臨床第1相試験を行った。総症例数48例を対象とした検討の結果、本邦婦人を対象とした子宮頸癌化学放射線療法におけるシスプラチンの推奨投与量は、週分割投与方法では30 mg/m<sup>2</sup>、4週毎投与方法では75 mg/m<sup>2</sup>となり、本研究において設定されているシスプラチン量70 mg/m<sup>2</sup>は、安全に併用できる事が確認された。。

## F. 参考論文

### 学会発表

1. 野崎晃一、渡部洋、星合昊. 子宮頸癌に対する術後 adjuvant CDDP concurrent chemoradiation 療法に関する検討. 第41回日本癌治療学会 (2003. 10).
2. 野崎晃一、渡部洋、星合昊. 子宮頸癌に対する chemoradiation 療法における CDDP 投与量設定の pilot study. 近畿産婦人科学会腫瘍研究部会 (2003.2).

表1. 患者背景

		放射線療法単独	術後照射
患者数		25	23
平均年齢 (範囲)		54.1±6.0(44 – 69)	50.8±6.0 (33 – 67)
組織型	扁平上皮癌	18	18
	腺癌	4	3
	混合型	3	2
臨床進行期(FIGO)	IB1	-	2
	IB2	-	7
	IIA	-	1
	IIB	-	13
	IIIB	19	-
	IVA	4	-
	IVB	2	-
ECOG PS	0	18	19
	1	7	4
CDDP投与法	週1回	8	7
	4週毎	17	16

NKSCC: non-keratinizing squamous cell carcinoma, FIGO: International federation of gynecology and obstetrics, ECOG: Eastern cooperative oncology group, PS: performance

表2 化学放射線同時併用療法のCCDPのDLT

投与法	CDDP量 (mg/m <sup>2</sup> )	化学放射線療法単独				術後照射群			
		患者数	DLT患者数	有害事象 (患者数)	治療遷延 (患者数)	患者数	DLT患者数	有害事象 (患者数)	治療遷延 (患者数)
週1回	30	6	2	-		3			
	40	2	2	GP(2)	CT(2)	4	4	LP(2) GP(1)	CT(3)
4週毎	50	3	0	-		3	0		
	60	3	0	-		3	0		
	70	3	0	-		3	0		
	75	6	2	GP(2)	CT(2)	3	0		
	80	2	2	GP(1) DR(1)	CT(1) RT(1)	4	4	LP(2) GP(1)	CT(2) RT(1)

DLT: dose limiting toxicity, CRT: cisplatin concurrent chemoradiation therapy, GP: granulocytopenia, DR: diarrhea, CT: cisplatin treatment, RT: irradiation.