

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²⁴⁾。ちなみにこの研究の多変量解析において、もっと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へ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。

ま と め

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未だ明らかではない。陰断端再発のような、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再発危険因子群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未だなされていない。

文 献

- 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. 22 nd vol. International Federation of Gynecology and Obstetrics, Stockholm, 1995.
 - 16) Benedet J, Odicino F, Maisonneuve P, et al : Carcinoma of the cervix uteri. *J 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 : Adjuvant 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.

原 著

子宮頸部の腺扁平上皮癌の予後に関する臨床的検討 —腺癌ならびに扁平上皮癌との比較—

Adenosquamous histology associates with a poor prognosis for patients with early stage cervical carcinoma

兵庫県立成人病センター婦人科

安田進太郎 小島 淳美 前野 陽子 宮原 義也
須藤 保 武木田茂樹 山口 聡 西村隆一郎Shintaro Yasuda, Atsumi Kojima, Yoko Maeno, Yoshiya Miyahara, Tamotsu Sudo,
Shigeki Takekida, Satoshi Yamaguchi and Ryuichiro Nishimura

Department of Gynecology, Hyogo Medical Center for Adults, Akashi, Japan

概要：広汎子宮全摘術・骨盤内リンパ節郭清を行った子宮頸部腺扁平上皮癌（ASC）Ib1期24例を対象として、臨床所見と予後について、腺癌（ADC）ならびに扁平上皮癌（SCC）と比較検討した。術後の病理学的検討では、リンパ節転移の頻度はASC：25.0%であり、ADC：15.9%、SCC：16.2%に比較してやや高頻度であった。脈管侵襲の陽性率はASC：50.0%、ADC：46.0%、SCC：53.2%であった。また、ASC全例の最長腫瘍径が40mm未満であったことから、Kaplan-Meier法によるIb1期症例全体の5年生存率を組織型別に比較した結果、ASC：84.4%、ADC：91.4%、SCC：94.3%と、ASCで予後不良の傾向が認められたが、有意差はなかった。さらに、Ib1期のASC症例について、リンパ節転移陽性、脈管侵襲陽性、間質浸潤10mm以上、腫瘍径20mm以上のうち、いずれかが認められるものをhigh-risk群、すべてが認められないものをlow-risk群に分類して、両群間で予後を比較した。その結果、low-risk群の全8例が現在まで無病生存中であるのに対して、high-risk群の16例中5例（31.3%）に再発（骨盤内1例、肺転移3例、肝転移1例）を認めた。本研究の結果から、ASCの予後はADCと同様にSCCに比べて不良であることが示唆され、その予後改善のために治療法の個別化が必要と考えられた。しかし、ASCでもlow-risk群の予後は良好であり、補助療法を省略できる可能性が示唆された。

Synopsis: Clinicopathological findings and prognosis were compared between patients who received radical hysterectomy with pelvic lymph nodes excision with stage Ib1 adenosquamous cell carcinoma (ASC), adenocarcinoma (ADC), and squamous cell carcinoma (SCC) of the cervix. There were no statistically significant differences between cell types in distributions of age, capillary lymphatic space involvement, depth of stromal invasion. There was also no significant difference in pelvic lymph node metastases found in 25.0% of ASC, 15.9% of ADC, and 16.2% of SCC. The overall 5-year survival rate for ASC was 84.4%, which appeared to decrease as compared with 91.4% for ADC and 94.3% for SCC. ASC patients were retrospectively assigned to a low- and high-risk cohort based on the surgical-pathological criteria, positive lymph node metastasis, capillary lymphatic space involvement, over 10mm depth of stromal invasion, or over 20mm tumor size. 31.3% of high-risk had a recurrent disease, whereas all 8 patients of low-risk were

alive without disease. The 5-year survival of ASC patients with positive nodes was significantly lower than that with negative node. Although ASC histology appears to be predictive of disease recurrence even in stage Ib1, the good prognosis can be achieved only by the surgery in patients with low -risk.

Key words: cervical cancer, adenosquamous carcinoma, adenocarcinoma, survival

緒 言

最近、頸部腺癌 (ADC) の発生率は増加しており、しかも若年化傾向にある¹⁾。さらに、早期発見の困難さに加えて、放射線療法や化学療法に対する感受性の低さから、ADCの予後が扁平上皮癌 (SCC) に比べて不良であることも明らかとなり、治療の個別化が求められている²⁾。一方、組織学的に扁平上皮成分と腺成分の両者が混在する頸部の腺扁平上皮癌 (adenosquamous cell carcinoma, ASC) はADCに亜分類され、子宮頸癌全体から見ると5~10%を占め、ADCの中では20~30%を占める。ASCの臨床像はADCとして一括して検討される場合がほとんどであり、その独立した予後などはよく知られていない。そこで今回、当科で経験したASCの臨床所見と予後について、ADCならびにSCCとの間で比較検討を行った。

対象と方法

当科では1990年1月から2002年12月までの間に39例 (Ia期6例, Ib期26例, IIb期6例, IIIb期1例, 30~73才) のASC症例を経験した (表1)。今回の検討では、そのうち、もっとも症例数が多

く、根治術として広汎子宮全摘術ならびに骨盤内リンパ節郭清を行ったIb期の24例 (表2) を対象として、リンパ節転移、脈管侵襲の有無、間質浸潤の深さ、などの病理学的リスク因子を調べた。

表1 当科での子宮頸癌症例数 (1990年~2002年)

進行期	ASC	ADC	SCC
I a	5	8	289
I b	26	77	286
II a	0	4	61
II b	6	35	156
III a	0	0	6
III b	2	11	100
IV a	0	1	12
IV b	0	2	8
計	39	138	918

ASCの頻度: 3.5% (39/1,095)

表2 当科で広汎子宮全摘術を実施した子宮頸癌Ib1期症例 (1990年~2002年)

組織型	症例数	年齢 (平均)	リンパ節転移	脈管侵襲
ASC	24	30~60 (46.1)	25.0% (6)	50.0% (12)
ADC	63	31~75 (48.3)	15.9% (10)	46.0% (29)
SCC	216	28~79 (48.7)	16.2% (35)	53.2% (115)

表3 ASC Ib1期のLow Risk群とHigh Risk群での検討

		術後補助療法	再発
Low Risk 群 (8例)	リンパ節転移 (-) 脈管侵襲 (-) 腫瘍径 20 mm 未満 間質浸潤 10 mm 未満 全てを満たす	あり (1例) なし (7例)	なし なし
	High Risk 群 (16例)	リンパ節転移 (+) 脈管侵襲 (+) 腫瘍径 20 mm 以上 間質浸潤 10 mm 以上 いずれかを満たす	あり (15例) あり (5例) なし (10例) なし (1例) なし

さらに、術後の再発の有無、部位、および予後についてKaplan-Meier法による生存率で検討し、検定にはlogrank testを用いて2%未満を有意差ありとした。24例のIb期ASC症例すべての腫瘍径が4cm未満のIb1期であったところから、比較対照群としては、同時期に同様の根治術を行った、ADC Ib1期63例とSCC Ib1期216例を対象としてASCとの比較検討を行った。また、Ib1期のASC症例について、リンパ節転移陽性、脈管侵襲陽性、間質浸潤10mm以上に加えて、腫瘍径20mm以上をリスク因子として、いずれかの条件に該当するものをhigh-risk群、いずれも認められないものをlow-risk群に分類して、両群の予後を比較した(表3)。

成 績

当科では、頸癌術後の病理学的所見のうち、リンパ節転移陽性、脈管侵襲陽性、10mm以上の間質浸潤、断端陽性などのリスク因子のいずれかを

認めるものに対しては、術後に何らかの補助療法を行うことを基本方針としている。その結果、本研究の対象としたASC Ib1期24例のうちリスク因子が認められた16例に補助療法が追加された。その内訳としては、術前化学療法：4例、術後化学療法：3例、術後放射線療法：2例、術後化学療法併用放射線療法：2例、術後化学療法+放射線療法：9例となっている。術前化学療法としては、CPT-11 (60mg/m²) + CDDP (60mg/m²) やCPT-11 (100mg/m²) + MMC (10mg/m²) が投与されており、術後化学療法としては、CAP療法やEP療法などが施行された。また、術後化学療法併用放射線療法としては、対外照射45~50.4Gyに併用してNedaplatin (30mg/m²/week) × 4が投与された。なお、本人の希望により、リスク因子の認められた1例には補助療法を施行せず、認められなかった1例に対しては術後化学療法併用放射線療法を施行した(表3)。次に、Ib1期症例について、術後の病理学的リスク因子を各組織型別に比較した。リンパ節転移の頻度はASC：25.0% (6/24) で、ADC：15.9% (10/63), SCC：16.2% (35/216) と、ASCでやや高頻度であったが、有意差は認められなかった。脈管侵襲の陽性率は、ASC：50.0%, ADC：46.0%, SCC：53.2%で、各組織別の有意差は認められなかった(表2)。また、ASC 24例の腫瘍

表4 ASC Ib1期 24例の腫瘍径と間質浸潤

腫瘍径		間質浸潤の深さ	
9 mm 以下	3例	5 mm 以下	9例
10 ~ 19 mm	8例	6 ~ 9 mm	2例
20 ~ 29 mm	5例	10 mm 以上	13例
30 ~ 39 mm	8例		

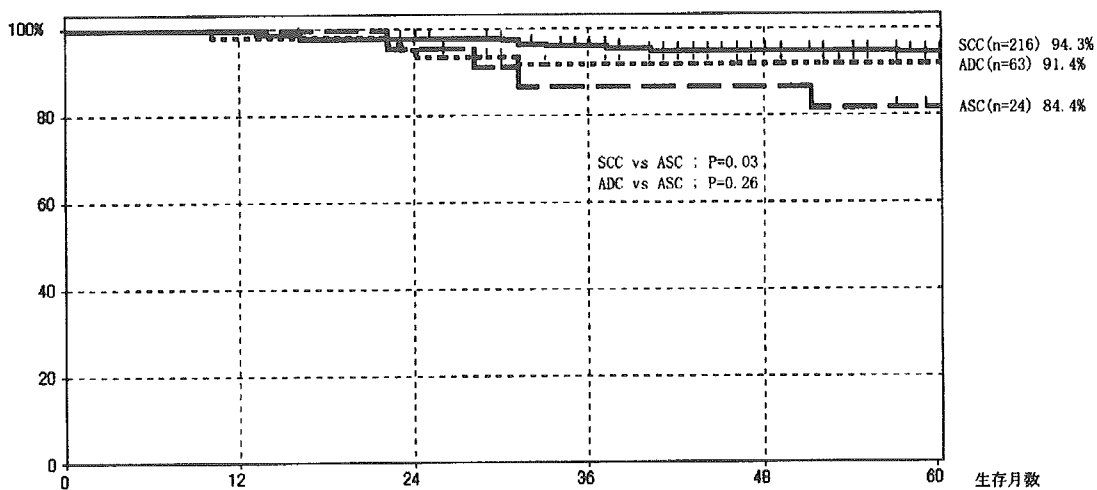


図1 1990年~2002年の当科における子宮頸癌Ib1期の5年生存率

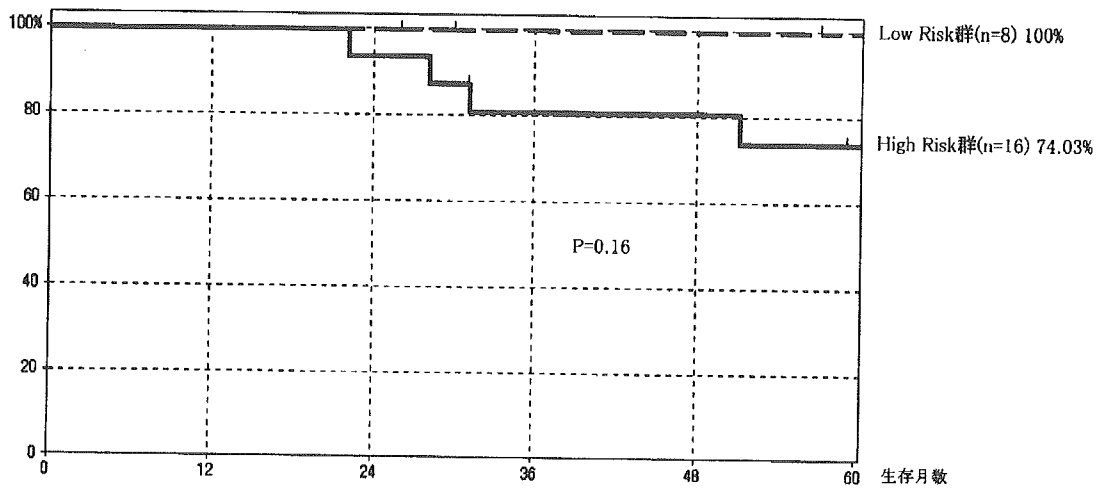


図2 1990年～2002年の当科におけるASCIb1期の5年生存率 (Low Risk群 vs High Risk群, 観察期間: 21～131カ月, 中央値: 68カ月)

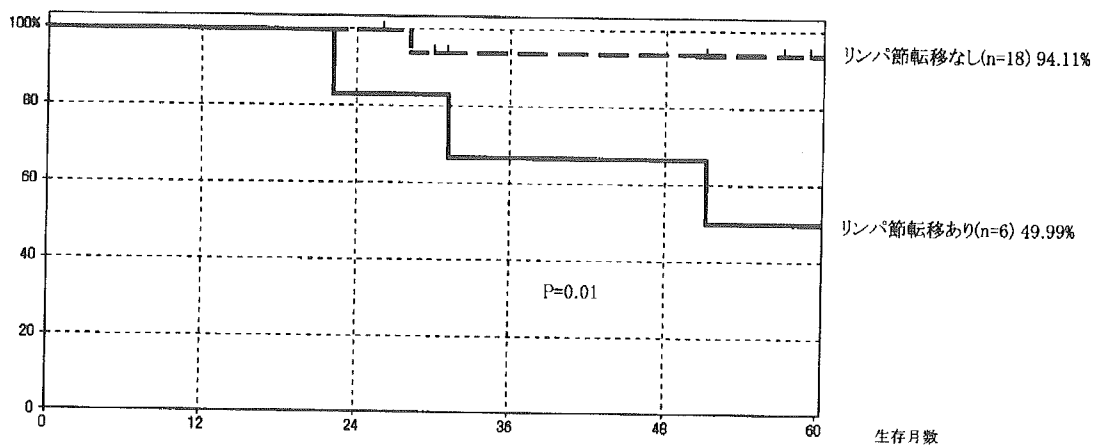


図3 1990年～2002年の当科におけるASCIb1期の5年生存率 (リンパ節転移あり vs なし, 観察期間: 21～131カ月, 中央値: 68カ月)

径と間質浸潤の深さを表4に示したが、すべての症例において腫瘍径は40mm未満であり、Ib1期に分類された。

Kaplan-Meier法による各組織型別に見たIb1期症例全体の5年生存率は、ASC: 84.4%, ADC: 91.4%, SCC: 94.3%と、ASCで予後不良の傾向が認められたが、有意差はなかった(図1)。さらに、Ib1期のASC症例について、前記したようなリスク因子に基づいて分類して予後を比

較検討した結果、high-risk群に分類された16例中5例(31.3%)に再発が認められたが、low-risk群に分類された8例のすべてが現在まで無病生存中となった。Kaplan-Meier法によるhigh-risk群とlow-risk群の生存率曲線を図2に示したが、症例数が少ないために有意差は認められていない。しかし、リンパ節転移の有無による生存率曲線の比較では図3に示すように陽性例で有意に予後不良となった。また、再発したASC 5例の

表5 ASC Ib1期再発5症例の臨床経過

症例	リンパ節 転移	卵巣転移	脈管侵襲	腫瘍径 (mm)	間質浸潤 (mm)	術後補助療法	再発部位	転帰
1	-	+	-	30	10~	化学療法+放射線療法	肝臓	死亡
2	+	-	+	30	10~	化学療法+放射線療法	骨盤内	死亡
3	+	-	+	20	10~	化学療法+放射線療法	肺	死亡
4	+	-	+	30	10~	化学療法+放射線療法	肺→切除	無病生存
5	+	-	+	25	10~	化学療法併用放射線療法	肺	有病生存

病巣部位は、骨盤内1例、肺転移3例、肝転移1例であり、現在までに、うち3例が死亡し、1例が有病生存中、1例が無病生存中である(表5)。

考 察

ASCの予後をADCと区別して検討した過去の報告は少なく、その評価も一定したものではない。Harrisonら³⁾はIb~IIa期のASC症例の予後はSCCやADCと比して予後不良ではないとしている。Yazigiら⁴⁾も417例のADC症例の検討で、分化度や組織型(小細胞腺癌を除いて)は独立した予後不良因子ではないとし、さらに、ASCであることは進行症例でもリスク因子となっていないと報告した。Alfsenら⁵⁾もASC症例Ib期の予後やリンパ節転移率はSCCとの差はないとしている。一方、Gallupら⁶⁾は20人のASC症例の予後をADCやSCCと比較した結果、ASC群ではIb期が75%と最も多く含まれていたにもかかわらず、2~8年間の調整生存率では、ASC群20%、ADC群80%、SCC群83%と大きな有意差をもって予後不良とした。Saigoら⁷⁾もASCの予後は臨床期に相関しており、腫瘍サイズの大きいものほどハイリスクであるとし、ADCのなかでも予後不良な粘液性腺癌と同程度にハイリスクであるとした。さらに、Lookら⁸⁾はIb期の頸癌症例に対する米国GOG studyにおいて、ASC、ADC、SCCの3者を比較し、年齢、リンパ節転移率、間質浸潤の深さ、子宮腫大、断端陽性率、傍結合織浸潤などにおける組織型別の有意差はなかったが、分化度や脈管浸潤の点においては有意差があったとし、根治術後の無病期間の点では有意差はないものの、生存率の点でASCが有意に予後不良であったと報告している。また、

Schorgeらの報告⁹⁾でも、早期の頸部腺癌におけるリスク因子の一つとしてASC組織型が挙げられている。今回の検討では、対象としたIb1期症例においても、ASC組織型であることはADCやSCCに比べて、有意差はないもののリンパ節転移率が高く、5年生存率も不良である傾向が認められた。さらに、II期以上の進行ASC症例の予後については、SCCはもとよりADCに比較しても不良であるとする報告が多いが、当科でのIIb期6例のうち2例は再発死亡、IIIb期の1例も死亡しており、やはり予後不良であった。

最近、ASCの予後をADC(純粋型)やSCCと比較して検討した二つの研究が報告された。Farleyら¹⁰⁾はADC 185例とASC 88例の両群での予後比較を行い、I期症例の5年生存率では、ASC群86%、ADC群89%と有意差を認めなかったが、病期の進行とともに大きな差が生じ、II、III、IV期での5年生存率はそれぞれASC群:38%、0%、0%、ADC群:80%、32%、14%とASCの予後はADCに比べても不良であったと報告している。そして、ASC全体の5年生存率でも65%と、ADCの83%に比べ有意に低率であったことから、ASC組織型は独立した予後不良因子であると結論した。一方、Leaら¹¹⁾は、米国GOGプロトコル92と109による早期頸癌に対する補助療法のランダム化試験に登録された230例を対象として、術後の病理学的リスク因子(リンパ節転移、1/3以上の間質浸潤、脈管浸潤、断端陽性)を有さないIb1期症例をlow-risk群として、その予後を多変量解析で検討した。その結果、ADC群230例の全体から見た5年無病生存率は89%と良好なものであったが、ASC群単独で見た5年生存率は79%と不良であり、ASC組織型

は唯一の独立した再発リスク因子と判定された。すなわち、前述のFarleyらの報告では予後不良ではないとされたlow-risk群においても、ASC組織型であることは予後不良であるという結論となった。

今回の検討では、Ib1期ASC症例をリンパ節転移陽性、脈管侵襲陽性、間質浸潤10mm以上に加えて、腫瘍径20mm以上をリスク因子として、いずれかの条件に該当するものをhigh-risk群、すべてが陰性のものをlow-risk群に分類した。その結果、症例数が少ないため有意差は明らかとはならなかったが、両群の再発率には大きな差異が認められた。すなわち、low-risk群に分類されたASC症例Ib1期の8例は、1例を除いて術後補助療法を受けていないが、すべて現在まで無病生存中である。一方、high-risk群に分類された16例のうち15例が何らかの補助療法を受けたにもかかわらず、そのうち5例が再発を見ている(表3)。これら再発5例のすべてが化学療法と放射線療法を受けていたが、骨盤内再発は1例のみで、4例は遠隔転移(肺3例、肝1例)であった(表5)。一般に、ADCはSCCに比して遠隔再発を来しやすいとされているが¹²⁾、ASCも同様な傾向を有することを示唆するものと思われる。ASCが扁平上皮癌を混在するところから、放射線療法の有効性を期待しがちであるが、新しいレジメンによる化学療法などの新しい治療戦略が必要であると思われる。さらに、リンパ節転移の有無による生存率曲線の比較では陽性例で有意に予後不良となったことから、とくにリンパ節転移例に対する個別化が必要であると思われる。

本研究の結論として、ASCの予後はADCと同様にSCCに比べて不良であることが示唆され、その予後改善のために有効な術前化学療法や術後補助療法の検討が必要と考えられる。しかし、ASCでも腫瘍径が2cm未満のIb1期で、術後の病学的リスク因子を認めない症例に対しては補助療法が省略できる可能性が示唆された。

文 献

1) Peter Sasieni, Joanna Adams: Changing rates of ade-

- nocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. *Lancet* 357: 1490-1493, 2001.
- 2) S Liu, R Semenciw, A Probert, Y Mao: Cervical cancer in Canada: Changing patterns in increasing and mortality. *Int J Gynecol Cancer* 11: 24-31, 2001.
- 3) Harrison TA, Sevin B-U, Kocchili O, Nguyen HN, Averette HE, Penalver M, Donato DM, Nadji M: Adenosquamous carcinoma of the cervix: Prognosis in early stage disease treated by radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 50: 310-315, 1993.
- 4) Yazigi R, Sandstad J, Munnoz AK, Choi, DJ, Nguyen PD, Risser R: Adenosquamous carcinoma of the cervix: prognosis in stage IB. *Obstet Gynecol* 75: 1012-1015, 1990.
- 5) Alfsen GC, Kristensen GB, Skovlund E, Abeler VM: Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 92: 2471-2483, 2001.
- 6) Gallup DG, Harper RH, Stock RJ: Poor prognosis in patients with adenosquamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 65: 416-422, 1985.
- 7) Saigo PE, Cain JM, Kim WS, Gaynor JJ, Johanson K, Lewis JL Jr: Prognosis factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 57: 1584-1593, 1986.
- 8) Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, Averette HE, Major FJ, Alvarez RD, Homesley HD, Zaino RJ: An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 63: 304-311, 1996.
- 9) Schorge JO, Lee KR, Lee SJ, Flynn CE, Goodman A, Sheets EE: Early cervical adenocarcinoma: Selection criteria for radical surgery. *Obstet Gynecol* 94: 386-390, 1999.
- 10) Farley JH, Hickey KW, Carlson JW, Rose GS, Kost ER, Harrison TA: Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma. *Cancer* 97: 2196-2202, 2003.
- 11) Lea JS, Coleman RL, Garner EO, Duska LR, Miller DS, Scorge JO: Adenosquamous histology predicts poor outcome in low-risk stage IB1 cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 91: 558-562, 2003.
- 12) 岩坂 剛: 子宮頸部腺癌の化学療法。産科と婦人科 67: 1181-1188, 2000.

I. 子宮頸がん

Ib2, IIb 期の子宮頸部扁平上皮癌に対する neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by radical hysterectomy

—賛成の立場から

武木田 茂 樹* 前 野 陽 子* 小 島 淳 美*
安 田 進 太 郎* 須 藤 保* 宮 原 義 也*
山 口 聡* 西 村 隆 一 郎*

はじめに

子宮頸癌に対する標準治療としては長く手術療法と放射線治療が用いられ、化学療法は姑息的な補助療法でしかなかった。しかし最近、子宮頸癌が化学療法に感受性の高い癌腫であることが広く認識されるようになり、特に局所進行例に対して手術前に行う化学療法 neoadjuvant chemotherapy (NAC) が広く行われるようになり、その治療的役割を増しつつある。確かに子宮頸癌、とりわけ扁平上皮癌に対して行われる白金製剤を key drug とした NAC は 70% を超える奏効率を發揮し、手術適応例を増加させる。しかし、その

Takekida Shigeki

* 兵庫県立成人病センター産婦人科
(〒673-8558 兵庫県明石市北王子町 13-70)

高い一次効果が患者の長期予後につながっているかについては未だ明らかではない。本稿では、子宮頸癌に対する NAC についての歴史的評価と最近の動向から、今後の果たすべき治療的役割を考えてみたい。

1. NAC の背景

子宮頸部癌の局所進行例に対して手術療法あるいは放射線治療に先行した形で行う化学療法 (NAC) は、1984 年の Friedlander ら¹⁾ により導入され、20 年以上が経過している。放射線治療に先行して行われる NAC に治療的意義が乏しいことは、最近の randomized controlled trial (RCT) を含めた報告でほぼ一致した見解となっている²⁻⁵⁾。一方、子宮頸癌、特に扁平上皮癌に対する NAC は原発病巣に対して 70% 以上の

表1 局所進行子宮頸部扁平上皮癌に対する CDDP を Key Drug とした NAC の有効性

報告者	症例数	臨床病期	レジメン	奏効率 (%)
Sardi ら (1989)	28	Ib	VBP modified	95
Sardi ら (1990)	151	Ib~IIIb	quick VBP	96
Dottino ら (1991)	28	Ib~IVa	BOMP (BLM+VCR+MMC+CDDP)	100
Serur ら (1997)	20	Ib2	CDDP+BLM+MTX/VCR	90
Benedetti-Panici ら (1998)	128	Ib2~III	CDDP+BLM±MTX	83

VCR : vincristine, BLM : bleomycin, CDDP : cisplatin, MMC : mitomycin-C, MTX : methotrexate
VBP : VCR+BLM+CDDP

高い一次奏効率を示すことから、手術適応例の増加、縮小手術の可能性、手術時におけるミクロレベルでの腫瘍細胞遺残の低下、リンパ節転移や微小転移巣に対しての効果などが期待されている。しかし、未だ術前 NAC が標準治療となり得ないのは、この一次効果が患者の長期予後を明らかに改善しているというエビデンスがないためである。

2. 術前 NAC は動注か静注か？

NAC の投与方法として静脈内投与（静注）と動脈内投与（動注）とが行われている。本邦では動注が盛んに行われており、その一次効果も静注を上回る報告が多い。動注は静注に比して局所濃度を上げることができるため、①より高い抗腫瘍効果が期待できる、②1回投与量を減らすことによって副作用を軽減できるなどの利点がある。しかし、その反面、手技が煩雑で、患者への侵襲も大きいといった欠点がある。また、動注と静注の成績を RCT により比較検討した報告はなく、動注の高い一次効果が患者の長期予後に反映していないという意見も多い。欧米では動注よりも静注が主流であり、動注を主流としてきた本邦でも最近では静注が用いられることが多くなってきた。

3. NAC に用いられるレジメン

1980, 1990 年代の NAC のレジメンの key drug は cisplatin (CDDP) であり、CDDP を含んだレジメンが数多く報告されている。局所進行子宮頸部扁平上皮癌に対する NAC のレジメンの奏効率を示す (表 1)⁶⁻¹⁰⁾。いずれのレジメンにおいても非常に高い一次効果が認められることがわかる。最近では、イリノテカン (CTP-11)、タキソイド系 (パクリタキセル (PTX), ドセタキセル (DOC)), ジェムシタビン (GEM) などの新規抗癌剤も導入され、プラチナ製剤との併用により高い奏効率を示すことが報告されている (表 2)¹¹⁻¹⁷⁾。我々は CTP-11+MMC による短期 NAC を術前 NAC として導入した (表 2)¹⁸⁾。この短期 NAC を導入した理由として、①効果発現が迅速で、1コースで効果判定が可能と考えられ、手術を待つ患者の精神的 QOL に寄与する、②腎機能障害を有する進行子宮頸癌患者に適応できるなどが挙げられる。しかし、本レジメンには CDDP が含まれておらず、倫理的な議論が残されている。

術前 NAC の投与方法についても、間隔は weekly 投与から monthly 投与まで様々で、回数も一定でない。「できるだけ早く手術を」と切望する患者、「NAC が無効なら早期に主治療 (手術療法, 放射線治療) に移行したい」と結果を急ぐ治

表2 局所進行子宮頸部扁平上皮癌に対する新規抗癌剤のNACの有効性

報告者	症例数	臨床病期	レジメン	奏効率 (%)
Sugiyama ら (1999)	23	Ib2, IIb, IIIb	CTP-11+CDDP (2~3コース)	78
Umesaki ら (2004)	25	Ib2, IIb, IIIb	CTP-11+MMC (2コース以上)	76
Zanetta ら (1998)	38	Ib2~IVa	PTX+IFM+CDDP	84
Park ら (2004)	43	Ib2~IIb	PTX+CDDP	90.7
Duenas-Gonzalez ら (2003)	41	Ib2~IIIb*	PTX+CBDCA	95
Rein ら (2002)	13	IIa~IIIb*	weekly DOC+CBDCA (最大12コース)	77
Duenas-Gonzalez ら (2001)	41	Ib2~IIIb*	GEM+CDDP	96
Yamaguchi ら改 (2003)	16	Ib2~IIIb	短期CTP-11+MMC (1コース)	68

CTP-11: irinotecan, PTX: paclitaxel, IFM: ifosfamide, CBDCA: carboplatin, DOC: docetaxel, GEM: gemcitabine

*: 一部腺癌含む

療サイド, その他, 入院日数, 患者の肉体的, 精神的なQOL, 化学療法の副作用の手術への影響などを考慮すると, 手術, 放射線療法の主治療までの投与期間, 投与回数は少ない方が良いと思われる。

4. NACのリスク因子への影響について

NACにより著明な腫瘍縮小効果が得られた場合には, 手術完遂度が増し, 根治性が高まることは経験的に感ずることである。NACによる手術完遂度の向上の裏付けは, リスク因子である①原発腫瘍, ②傍結合織浸潤, ③所属リンパ節転移巣などの縮小が挙げられるが, 原発巣の客観的評価は現在の画像診断を用いれば容易であるのに対し, 傍結合織浸潤, 所属リンパ節転移の評価については現在の画像診断を用いたとしても客観性に欠ける。術前NACを有効とする多くの報告者が, 原発巣がNACに感受性があれば, 傍結合織浸潤, 骨盤内リンパ節転移にも同等, 少なくともある程度の効果が期待できると報告している。Giaroli ら¹⁹⁾は, 頸部扁平上皮癌 Ib~III期 (n=169) に対して術前NAC (modified VBP) を行った後の骨盤内リンパ節転移陽性率を調べた。その結果, リンパ節転移陽性率は腫瘍径が3

cmを下回る症例で9%, 3~4cmで10%, 4~5cmで25%であった。5cmを上回る症例では60%の高い陽性率であったが, NACにより3cmとなった場合には14%に低下した。NACによりcomplete response (CR) が得られた56症例中, リンパ節転移陽性はわずかに1例のみであったのに対し, stable disease (SD) であった症例では36症例中24症例 (66.7%) が陽性であったことから, NAC後の手術におけるリンパ節転移陽性率や個数はNAC前の腫瘍サイズではなく, 化学療法に対する感受性に依存することを示唆している。また, リンパ節転移陰性の2年無病生存率は89.2%であったのに対し, 1~2個では約70%, 3個以上では25%と有意に差があった。以上の結果から, NAC後の原発腫瘍径が2cm以下でリンパ節転移陰性かつ傍結合織浸潤陰性の症例は, NAC+根治術によりかなりの予後向上が得られるが, NAC後の原発腫瘍径2cm以上でリンパ節転移陽性であれば, 傍結合織浸潤の有無を問わず, 予後向上は認められないと結論付けた。NACがどの程度リンパ節転移を消失させているのか, またそのことが長期予後の改善に寄与しているかは具体的に示されていないものの, 大きなリスク因子であるリンパ節転移陽性率がNACにより減少しているのが事実なら, 十分に意義深いことと思われる。この報告におけるPD症例はNAC施行期間中の病状進行が結果を

表3 局所進行子宮頸部扁平上皮癌に対する NAC の non-RCT

報告者	症例数	臨床病期	デザイン (レジメン)	長期予後
Serur ら (1997)	52	Ib2	NAC+S vs S (CDDP+BLM+MTX/VCR)	5年生存率は NAC群で高い傾向
Benedetti-Panici ら (1998)	128	Ib2~III (Bulky)	NAC+S vs 標準治療 (CDDP+BLM±MTX)	10年生存率は NAC群で良好
Hwang ら (2001)	80	Ib2~IIb (Bulky)	NAC+S+RT vs 標準治療 (VBP)	5年, 10年無病生存率は NAC群で良好

NAC: neoadjuvant chemotherapy, RT: radiation therapy, S: 根治術

悪くしており、NACをせずに手術を行えば、リンパ節転移率は低く、これほど大きな有意差は出なかったのではないかと懸念は否定できない。だが、少なくともNACの感受性のある症例に限れば、NACにより手術適応が増え、手術の根治性を高め、長期予後を向上させると結論付けてよいのではなかろうか。逆に、NACの感受性がない症例は、NACにより主治療が遅れ、結果的に進行を進め、予後不良にする可能性がある。

術前NACが著効した症例では、手術後の摘出標本で病理学的CRを得ることはよく経験する。最近、若年頸癌の妊孕能温存術 (radical trachelectomy) やその妊娠例まで報告されて^{20,21)}、術前NACの縮小手術への期待が高まっている。術前NACが著効した症例に対して縮小手術を図ろうとすることは当然の流れであるが、down stagingが得られた症例に縮小手術可能であるかについて論じたRCTは現在のところ存在しない。術前NACのリスク因子への影響は、広汎子宮全摘術を行い、病理学検索が行われて初めて確認できる。術前NACによりdown stagingしたIb期やIIb期を、前治療のないIb期やIIb期と同等に評価してよいのであろうか。NACのその高い一次効果から、妊孕能温存や低侵襲手術への期待は十分理解できるが、現在のところ術前NACの主たる目的は、手術適応例の増加、根治性を高め、長期予後を改善することであり、縮小手術を可能とすることではないと思われる。

5. 術前NACが長期予後に与える影響を検討した non-randomized study (non-RCT)

Serur ら⁹⁾によるコホート研究では、頸部扁平上皮癌Ib2期を対象に、NAC (CDDP+BLM+MTX/VCR) +根治術群 (n=20) と根治術群 (n=32) が比較された。NACの奏効率は90% (CR: 10%) で、腫瘍径の大きい症例がNAC群に多く含まれていたにもかかわらず (NAC群の腫瘍径: 6.5 ± 1.8 cm, non-NAC群の腫瘍径: 5.4 ± 0.7 cm, $P=0.003$)、5年生存率はNAC群: 80%, non-NAC群: 69%であり、NAC群で高い傾向にあったと報告している ($P=0.162$)。Benedetti-Panici ら¹⁰⁾は128人の腫瘍径4 cm以上のIb2~III期の局所進行した頸部扁平上皮癌にNAC (CDDP+BLM±MTX) +根治術を行い、長期予後を検討した。NACの奏効率は83% (CR: 15%) で、10年生存率はIb2~IIa bulky期: 90%, IIb期: 80%, III期: 34.5%, 10年無病生存率はIb2~IIb期: 91%, III期: 44%であり、NACを行わず標準治療を行った群より予後良好であったと報告している。Hwang ら²²⁾は80人の腫瘍径4 cm以上の頸癌Ib2~IIb期に対してNAC (VBP療法) +根治術+放射線療法を行い、長期予後を検討した。5年, 10年無病生存率はそれぞれ82%, 79.4%と、NACを行わず標準治療を行った群に比較してNAC群で良好で

あったと報告している。標準治療を行った Ib2, II bulky 期群の 5 年生存率は 50~70%とされていることから、NAC により予後向上が得られたことになる (表 3)。

6. 術前 NAC に関する RCT

術前 NAC の有効性を評価した RCT は少ない。Sardi ら²³⁾は、205 人の頸部扁平上皮癌 Ib 期をコントロール群 (根治術+放射線治療 (RT), n=103, Ib1 期:47 例, Ib2 期:56 例), NAC 群 (NAC (quickVBP) 群+根治術+RT, n=102, Ib1 期:41 例, Ib2 期:61 例) に分けて RCT を行った。67 カ月の平均経過観察後の無病生存率は Ib1 期では両群 (コントロール群:77%, NAC 群:82%) に有意差を認めなかったが、Ib2 期では両群 (コントロール群:61%, NAC 群:80%) に有意差を認めた。この理由について、Ib2 期の手術完遂度はコントロール群で 85%であったのに対し、NAC 群では 100%であり、コントロール群で不完全摘出となった症例の 7 年生存率は 69%ときわめて悪かったためと分析している。結論として、術前 NAC は手術完遂度を高め予後を改善するとしている。また Sardi ら²⁴⁾は、309 人の頸部扁平上皮癌 IIb 期を次の 4 群に分けて randomized study を行った。①放射線治療 (RT) 群, ②根治術+RT 群, ③NAC (quick VBP×3) +RT 群, ④NAC+根治術群。その結果、84 カ月の平均経過観察後の生存率は、① 48%, ② 41%, ③ 54%, ④ 65%であった。NAC を含んだ③④と他との間に有意な差はなかったが、②と④の間、①と④の間には有意な差があった。手術完遂度は④ 80%, ② 56%であった。結論として、術前 NAC により予後は大きく向上し、手術時のリスク因子である傍結合織浸潤、脈管侵襲、リンパ節転移などを減少させることができたとした。

Chang ら²⁵⁾も頸部扁平上皮癌 Ib2 期, II 期を対象に、前述の Sardi らとまったく同様の NAC (quick VBP×3) +根治術を行った NAC 群 (n=68) と RT 単独群 (n=52) との間で RCT を行った。NAC 後の手術でリンパ節転移などのリスク因子が確認された症例 (28%) のみが補助放射線療法を受けた。その結果、39 カ月の平均観察期間後、2 年生存率は NAC 群:81%と RT 単独群:84%, 5 年生存率は NAC 群:70%と RT 単独群:61%と、ともに有意差を認めなかった。

Benedetti-Panici ら²⁶⁾による randomized study は頸部扁平上皮癌 Ib2~III 期に対して NAC+根治術を行った NAC 群 (n=160) と RT 単独群 (n=143) を比較した第 III 相試験である。NAC のレジメンは一定したものでなく、総投与量が 240 mg/m²以上の CDDP を含んだ多剤併用療法であることを必要条件とした。術前のリスク因子に対する補助化学療法 (化学療法, RT, 無治療) の選択は主治医のポリシーに委ねられた。その結果、全体の 5 年生存率は NAC 群:56.5%と RT 単独群:44.4%と有意差があった。また、臨床病期別 5 年生存率で見ると、Ib2~IIa 期では術前 NAC 群:68.9%, RT 単独群:50.7%で有意差があったが、IIb 期では術前 NAC 群:58.6%, RT 単独群:56.5%で有意差なし、III 期でもそれぞれ術前 NAC 群:41.6%, RT 単独群:36.7%で有意差なしであった。

Napolitano ら²⁷⁾は頸部扁平上皮癌 Ib~IIIb 期に対して、NAC (VBP×3) +根治術群 (n=102) と根治術単独群 (n=64) の間での、randomized study を行った。術後の病理学的リスク因子があった場合には放射線療法が追加されている。その結果、5 年生存率は Ib~IIa 期で NAC 群:78.6%, 根治術単独群:73.2%で有意差なし、IIb 期でも NAC 群:68.7%, 根治術単独群:64.3%で有意差なしであったが、5 年無病生存率で見ると、Ib~IIa 期で NAC 群:77.1%, 根治術単独群:64.3%で有意差があったが、IIb 期では

表4 局所進行子宮頸部扁平上皮癌に対する術前NACのRCT

報告者	臨床病期, 症例数	デザイン	レジメン	結果
Sardi ら (1997)	Ib 期, 205	NAC+S+RT vs S+RT	quick VBP	無病生存率 (M=67 カ月) は Ib1 期で有意差なし Ib2 期で NAC 群が有意に良好
Sardi ら (1998)	I Ib 期, 309	NAC+S vs S+RT	quick VBP	生存率 (M=84 カ月) は NAC 群が有意に良好
Chang ら (2000)	Ib2, II 期, 120	NAC+S vs RT	quick VBP	2 年, 5 年生存率ともに有意差なし
Benedetti-Panici ら (2002)	Ib2~III 期, 303	NAC+S vs RT	CDDP 含む多剤療法	5 年生存率は Ib2~IIa 期で NAC 群で有意に良好
Napolitano ら (2003)	Ib~IIIb 期, 166	NAC+S±RT vs S±RT	VBP	5 年生存率は Ib~IIa 期で有意差なし IIb 期で有意差なし 5 年無病生存率は Ib~IIa 期で有意差あり IIb 期で有意差なし
NACCCMA* (2003)	872	NAC+S±RT vs RT	様々	ハザード比が NAC 群有意に減少 (0.65)

NAC : neoadjuvant chemotherapy, RT : radiation therapy, S : 根治術

* : 5 つの RCT のメタアナリシス

NAC 群 : 56.2%, 根治術単独群 : 57.1% で有意差はなかった。結論として, NAC に感受性がある症例は根治術が可能となり, そのことが予後向上につながるとした。

NACCCMA Collaboration の 5 つの RCT (NAC+根治術群±RT と RT 単独群の比較) を集めた 872 症例における大規模なメタアナリシスによると⁵⁾, ハザード比は NAC 群で 0.65 と有意に減少した ($p=0.0004$) と報告している。ただし, このメタアナリシスでは 5 つの RCT 間でその治療法, 結果が違っているとコメントされている。この報告では, 18 の RCT による 2074 例の放射線治療前 NAC の有用性についてメインに述べられており, 術前 NAC に関する症例数 872 例はメタアナリシスとしては些か症例数が少ない (表 4)。

以上の RCT では 80% を超える NAC の高い一次奏効率が得られているにもかかわらず, 5 年生存率では, NAC 群が non-NAC 群 (RT 単独

群や根治術+RT 群) に比べてやや優れている傾向はあるものの, 明らかな有意差が示されているわけではない。ここで興味深いことは, Sardi らが腫瘍サイズの大きい進行例ほど NAC+根治術の有効性が高いとしているのに対し, Benedetti-Panici らと Napolitano らは腫瘍サイズの小さい早期例に対するほど有効性が高いという相反する結果となっていることである。Sardi らだけが NAC+根治術群の全症例に対して補助放射線療法を行っている点その原因となっているかは判然としない。果たして NAC がどのような臨床進行期や腫瘍サイズの頸癌に対して有効であるかは, もっとも重要な今後の検討課題である。

7. 本邦での多施設共同研究の現状

本邦でも婦人科がん化学療法共同研究部会

(JGOG)において1991～1997年までの頸部扁平上皮癌II期に対して、NAC (NAC+根治術)群 (34例)と根治術単独群 (22例)の間で封筒法によるpilot studyが行われた。NAC群ではBOMP療法2コース後、広汎子宮全摘術が施行された。両群ともに病理学的リスク因子陽性の症例に対しては放射線療法が追加されている。その結果、NACの奏効率は61% (CR:9%)であり、間質浸潤と傍結合織浸潤はNAC群で有意に低率であった。リンパ節転移率には有意差は認めなかった。ところが5年生存率を見ると、根治術単独群:90%に対してNAC群:67%と有意に低率となった。このように期待を裏切る結果となった理由で、症例の割付を封筒法としたために、より重篤な症例が主治医により恣意的にNAC群に割付された可能性が高い。とはいえ、この術前NAC療法に大きな予後改善は望めぬと判断され臨床試験は中止された。

現在、JGOGにより、子宮頸部扁平上皮癌I期 (bulky) /II期に対して、術前NAC (BOMP)群と根治術群との間でRCT (JGOG 0102)が進行中である。両群とも術後補助療法として放射線治療が追加されるプロトコールである。世界でも少ない術前NACのrandomized studyであり、より多くの症例登録が期待される。

米国GOGではNACのrandomized studyは行われていない。米国では局所進行頸癌に対しては放射線療法が主たる治療となっている。本邦と米国の体格や肥満度の違いも背景にあると思われるが、折しも公表されたconcurrent chemoradiotherapy (CCRT)の良好な成績から、これがNCIアナウンスメントにより推奨されるに及んで、術前NACに関する臨床試験は進んでいない。

おわりに

子宮頸部扁平上皮癌に対するNACは非常に高い一次効果を有することは上述の通りである。しかし、術前NACに投げかけられている疑問は、どのようなレジメンが有効か (一次効果があるか)ということではなく、術前NAC自体が長期予後を改善するかということである。これまでのRCT報告を見てみると、術前NACは、症例を選択すれば長期予後を飛躍的ではないものの改善させる可能性は十分にあると思われる。本稿のタイトルでもある「Ib2, IIb期の子宮頸部扁平上皮癌」に対する術前NACは、もっともその効果が期待される。III期症例はconcurrent chemoradiotherapy (CCRT)が標準治療となっており、術前NAC (down staging) +根治術は、あまり長期予後改善は期待できないとする欧米の流れがある。また、扁平上皮癌に比較して化学療法の感受性が低いとされる頸部腺癌が除かれていることも、上述のように術前NACの感受性が低い症例は予後不良であることがわかっているからである。化学療法の感受性があり、手術の完遂度の向上が期待できる症例に限定すれば、術前NACの長期予後を含めた有効性は明らかにされると思われる。まず、JGOG 1020のような、NACの感受性がある症例を限定したRCTによって、術前NACの有効性が証明されることを祈りたい。今後、術前NACを行うにあたっては、化学療法に対して不応性の症例をどれだけ除外できるかが課題となるであろう。

文献

- 1) Friedlander ML, Atkinson K, Coppleson JV, Elliot P, Green D, Houghton R, Solomon HJ, Russell P, Tattersall MH: The integration of chemotherapy into the management of locally advanced cervical cancer: a pilot

- study. *Gynecol Oncol* 19 (1): 1-7, 1984.
- 2) Kumar L, Kaushal R, Nandy M, Biswal BM, Kumar S, Kriplani A, Singh R, Rath GK, Kochupillai V: Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a randomized study. *Gynecol Oncol* 54 (3): 307-15, 1994.
 - 3) Leborgne F, Leborgne JH, Doldan R, Zubizarreta E, Ortega B, Maisonneuve J, Musetti E, Hekimian L, Mezzera J: Induction chemotherapy and radiotherapy of advanced cancer of the cervix: a pilot study and phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 (2): 343-50, 1997.
 - 4) Symonds RP, Habeshaw T, Reed NS, Paul J, Pyper E, Yosef H, Davis J, Hunter R, Davidson SE, Stewart A, Cowie V, Sarkar T: The Scottish and Manchester randomised trial of neo-adjuvant chemotherapy for advanced cervical cancer. *Eur J Cancer* 36 (8): 994-1001, 2000.
 - 5) Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration: Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 39 (17): 2470-86, 2003.
 - 6) Sardi J, Sananes C, Giaroli A, Gomez Rueda N, Di Paola G, Vighi S, Cachau A, Burlando S: Is subradical surgical treatment for carcinoma of the cervix uteri stage IB logical? *Gynecol Oncol* 32 (3): 360-4, 1989.
 - 7) Sardi J, Sananes C, Giaroli A, Maya G, di Paola G: Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 38 (3): 486-93, 1990.
 - 8) Dottino PR, Plaxe SC, Beddoe AM, Johnston C, Cohen CJ: Induction chemotherapy followed by radical surgery in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 40 (1): 7-11, 1991.
 - 9) Serur E, Mathews RP, Gates J, Levine P, Maiman M, Remy JC: Neoadjuvant chemotherapy in stage IB2 squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 65 (2): 348-56, 1997.
 - 10) Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, Amoroso M, Salerno MG, Maneschi F, Cutillo G, Paratore MP, Scorpiglione N, Mancuso S: Long-term survival following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. *Eur J Cancer* 34 (3): 341-6, 1998.
 - 11) Sugiyama T, Nishida T, Kumagai S, Nishio S, Fujiyoshi K, Okura N, Yakushiji M, Hiura M, Umesaki N: Combination therapy with irinotecan and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer. *Br J Cancer* 81 (1): 95-8, 1999.
 - 12) Umesaki N, Fujii T, Nishimura R, Tanaka T, Nishida M, Fushiki H, Takizawa K, Yamamoto K, Hasegawa K, Izumi R: Japan Gynecologic Oncology Group: Phase II study of irinotecan combined with mitomycin-C for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix: the JGOG study. *Gynecol Oncol* 95 (1): 127-32, 2004.
 - 13) Zanetta G, Lissoni A, Pellegrino A, Sessa C, Colombo N, Gueli-Alletti D, Mangioni C: Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and paclitaxel for locally advanced squamous-cell cervical cancer. *Ann Oncol* 9 (9): 977-80, 1998.
 - 14) Park DC, Kim JH, Lew YO, Kim DH, Namkoong SE: Phase II trial of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 92 (1): 59-63, 2004.
 - 15) Duenas-Gonzalez A, Lopez-Graniel C, Gonzalez-Enciso A, Cetina L, Rivera L, Mariscal I, Montalvo G, Gomez E, de la Garza J, Chanona G, Mohar 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* 14 (8): 1278-84, 2003.
 - 16) Rein DT, Kurbacher CM, Breidenbach M, Schondorf T, Schmidt T, Konig E, Gohring UJ, Blohmer JU, Mallmann P: Weekly carboplatin and docetaxel for locally advanced primary and recurrent cervical cancer: a phase I study. *Gynecol Oncol* 87 (1): 98-103, 2002.
 - 17) Duenas-Gonzalez A, Lopez-Graniel C, Gonzalez A, Reyes M, Mota A, Munoz D, Solorza G, Hinojosa LM, Guadarrama R, Florentino R, Mohar A, Melendez J, Maldonado V, Chanona J, Robles E, De la Garza J: A phase II study of gemcitabine and cisplatin combination as induction chemotherapy for untreated locally advanced cervical carcinoma. *Ann Oncol* 12 (4): 541-7, 2001.
 - 18) 山口 聡, 立岩 尚, 市村 草, 新谷 潔, 石原尚徳, 竹森正幸, 西村隆一郎, 長谷川和男: 進行子宮頸癌に対する CTP-11+MMC 1 コースによる短期術前化学療法. *産婦の進歩* 55 (1): 68-71, 2003.

- 19) Giaroli A, Sananes C, Sardi JE, Maya AG, Bastardas ML, Snaidas L, Rueda NG, Vighi S, di Paola GR : Lymph node metastases in carcinoma of the cervix uteri : response to neoadjuvant chemotherapy and its impact on survival. *Gynecol Oncol* 39 (1) : 34-9, 1990.
- 20) Shepherd JH, Mould T, Oram DH : Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix : outcome as judged by recurrence and fertility rates. *BJOG* 108 (8) : 882-5, 2001.
- 21) Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathévet P : Laparoscopic vaginal radical trachelectomy : a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 88 (8) : 1877-82, 2000.
- 22) Hwang YY, Moon H, Cho SH, Kim KT, Moon YJ, Kim SR, Kim DS : Ten-year survival of patients with locally advanced, stage Ib-IIb cervical cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 82 (1) : 88-93, 2001.
- 23) Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, Ferreira M, Soderini A, Bermudez A, Snaidas L, Vighi S, Gomez Rueda N, di Paola G : Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix : the final results. *Gynecol Oncol* 67 (1) : 61-9, 1997.
- 24) Sardi JE, Sananes CE, Giaroli AA, Bermúdez A, Ferreira MH, Soderini AH, Snaidas L, Guardado N, Anchezar P, Ortiz OC, di Paola GR : Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB : a randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 8 : 441-450, 1998.
- 25) Chang TC, Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Huang KG, Chou HH, Tseng CJ, Tsai CS, Chang JT, Lin CT, Chang HH, Chao PJ, Ng KK, Tang SG, Soong YK : Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. *J Clin Oncol* 18 (8) : 1740-7, 2000.
- 26) Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, Amoroso M, Smaniotto D, Giannarelli D, Amunni G, Raspagliesi F, Zola P, Mangioni C, Landoni F : Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer : results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 20 (1) : 179-88, 2002.
- 27) Napolitano U, Imperato F, Mossa B, Framarino ML, Marziani R, Marzetti L : The role of neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical cancer (Ib-IIIb) : a long-term randomized trial. *Eur J Gynaecol Oncol* 24 (1) : 51-9, 2003.

R E V I E W

Radiation Medicine: Vol. 24 No. 2, 91-97 p.p., 2006

Postoperative Radiation Therapy for Carcinoma of the Uterine Cervix

Takashi Uno, Koichi Isobe, Seiji Yamamoto, Tetsuya Kawata, and Hisao Ito

Postoperative radiation therapy (PORT) for cervical cancer has been empirically performed for patients with pathologic risk factors for recurrence after surgery. The efficacy of PORT is mainly supported by retrospective studies. Despite convincing evidence demonstrating a reduction in pelvic recurrence rates when PORT is employed, there is no evidence that it eventually improves patient survival. Local recurrence, such as vaginal stump recurrence, is not always fatal if diagnosed earlier. Some patients, unfortunately, may develop distant metastases even after PORT. The positive effects of PORT also may be counterbalanced by increased toxicities that result from combining local therapies. These factors obscure the efficacy of PORT for cervical cancer patients. There has been no consensus on the predictive value of risk factors for recurrence, which renders indication of PORT for early-stage cervical cancer quite variable among institutions. Today, efforts have been made to divide patients into three risk groups based on the combination of risk factors present after radical hysterectomy. In Europe/USA and Japan, however, a fundamental difference exists in the indications for radical surgery, highlighting differences in the concept of PORT; "adjuvant pelvic irradiation for stage IB-IIA patients after complete resection" in Europe/USA and "pelvic irradiation after surgery irrespective of initial clinical stage and surgical margin status" in Japan. Thus, it is questionable whether scientific evidence established in Europe/USA is applicable to Japanese clinical practice. The purpose of this article is to review the role of PORT by interpreting the results of clinical studies.

Key words: cervical cancer, risk factor, postoperative radiation therapy, adjuvant

INTRODUCTION

RADICAL HYSTERECTOMY AND PELVIC LYMPHADENECTOMY is a well-established therapy for early-stage carcinoma of the uterine cervix. However, 10-20% of patients die of recurrent disease, with most of the failures being pelvic recurrences with or without distant metastases.^{1,2} Postoperative radiation therapy (PORT) for cervical cancer has been performed for those with pathologic risk factors after surgery, such as positive pelvic lymph nodes, large tumor size, deep stromal invasion, lymphatic-vascular invasion, adenocarcinoma histology, and

positive or close surgical margin. However, there has been no consensus as to the predictive value of these factors for recurrence, and thus indications for PORT differ between institutions. PORT has been performed empirically, and its efficacy is mainly supported by retrospective studies. Most of these studies have shown improved pelvic control rates; however, it is still unknown whether PORT eventually improves patient survival. In this article, we review the role of PORT for carcinoma of the uterine cervix by interpreting results of large retrospective studies and two recent prospective studies with a special emphasis on the difference in the concept of PORT between Europe/USA and Japan.

Department of Radiology, Chiba University Graduate School of Medicine

Reprint requests to Takashi Uno, M.D., Department of Radiology, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, JAPAN.

The contents of the current article were presented as an educational lecture on the 64th JRS meeting (April 2005) in Yokohama.

CONCEPT OF PORT: DIFFERENCE BETWEEN JAPAN AND WESTERN COUNTRIES

In Europe/USA and Japan, the treatment strategy is quite different for patients with cervical cancer, especially for FIGO IIB lesions. In Europe/USA, indication of radical surgery is limited to stage IB to IIA lesions, and patients

with stage IIB cervical cancer are considered as having locally advanced lesions. The concept of PORT is "adjuvant pelvic irradiation for stage IB-IIA patients who underwent complete resection and have some pathologic risk factors for recurrence".³ Because a combination of two local therapies, surgery and radiation therapy, increases the probability of late toxicities such as leg edema when compared with definitive radiation therapy or chemoradiation, surgery is not indicated for clinical IIB or more advanced lesions in Europe/USA.

In contrast, FIGO IIB or even more advanced lesions can be subjected to surgery in Japanese clinical practice, where PORT simply means "pelvic irradiation after surgery irrespective of initial clinical stage and surgical margin status." Recent reports from Japan include patients with IIB lesions.⁴⁻⁸ Clinical IIB or more advanced lesions generally have one or more risk factors for recurrence; thus patients receive PORT with or without chemotherapy if initial radical surgery is selected. Therefore, in Europe/USA, the role of PORT has been evaluated in patients with early stage disease (IB-IIA) as an adjuvant therapy after complete surgery. Because the differences in treatment strategies for patients with IIB lesions in Europe/USA versus Japan are crucial, this review focuses only on PORT for IB-IIA lesions. Results of PORT for IIB or more advanced lesions are beyond the scope of this review.

RISK FACTORS FOR RECURRENCE

Risk factors for recurrence of cervical cancer have been determined in large retrospective studies by carefully examining the relationship between clinical/pathological findings and relapse patterns.⁹⁻¹¹ Known factors include positive pelvic lymph node, number and location of lymph nodes, size of primary tumor, deep stromal invasion, lymphatic-vascular invasion, tumor histology, and positive or close surgical margins. However, there is an intrinsic relationship between these risk factors, such as nodal status and tumor size or depth of stromal invasion,¹²⁻¹⁶ that limits statistical analyses. No systemic analysis has examined various combinations of prognostic factors to precisely define associated levels of risk and patterns of relapse. Thus, there has been no consensus as to the priority of risk factors.

Thomas and Dembo compiled data from retrospective studies that addressed the overall patterns of failure according to risk factors, and concluded that node-negative patients relapse more commonly at locoregional sites, whereas node-positive patients exhibit a greater proportion of distant failure.¹⁷ PORT reduces the risk of pelvic relapse and improves the relapse-free survival but has no apparent impact on overall survival in the entire

group of patients selected for treatment. This lack of survival benefit may relate to the choice of patients with positive pelvic nodes. Irrespective of the probability of pelvic failure, most of these patients likely have predominant patterns of distant failure. Patients with primary tumor-related risk factors but negative nodes may be more likely to show a benefit of adjuvant pelvic irradiation since their disease is in an earlier stage than those with positive pelvic nodes. In contrast, the FIGO staging system does not take the pelvic node status into account. The FIGO system takes into consideration the tumor size, which is generally considered one of the most important prognostic factors.¹⁸ Tumor size also predicts distant metastases in patients who have undergone radiation therapy.¹⁹ Thus, the relevance of the postulation proposed by Thomas and Dembo, that the recurrence pattern is primarily determined by lymph node status alone, is questionable and should be confirmed prospectively.

Many surgical studies, however, have reported that the most important prognostic factor is positive pelvic nodes.^{9,11,12,20} Despite receiving PORT, 5-year survival rates for stage IB cervical cancer decrease from 85%-90% to 50% when positive pelvic nodes are diagnosed.²¹⁻²³ Therefore, although the concept is supported solely by retrospective studies, it is now widely accepted that positive pelvic lymph nodes after complete resection are a major predictor of recurrence outside the pelvis. These patients are currently eligible for a combination of PORT and chemotherapy. Pathologic tumor cut-through mandates PORT in clinical practice; however, the prognostic significance of positive surgical margins should be discussed separately because these cases are outside the concept of adjuvant therapy after complete surgery. Reports from studies, especially those that include positive surgical margin as a prognostic factor, should be interpreted carefully.²⁴

INDICATION OF PORT: RECENT CONCEPT

Indications for PORT should be carefully determined by evaluating the above-mentioned risk factors in each case. Recently, efforts have been made to divide patients into three risk groups based on a combination of risk factors: low-risk patients for whom no adjuvant therapy is necessary, intermediate-risk patients for whom PORT may increase pelvic control rate and therefore improve patient survival (Table 1), and high-risk patients for whom systemic chemotherapy should be incorporated.

Patients at low risk after complete surgery who would not be expected to benefit from PORT are those with negative pelvic nodes, and with tumors less than 4 cm in diameter, no lymphatic-vascular invasion, and stromal invasion of less than one-third. The risk of positive pelvic

Table 1. Intermediate-risk group by Gynecologic Oncology Group (GOG)

Lymphatic-vascular invasion	Stromal invasion	Tumor diameter
Positive	Outer third	All
Positive	Middle third	≥2 cm
Positive	Inner third	≥5 cm
Negative	Outer-middle third	≥4 cm

Table 2. Clinical significance and intrinsic problems in Gynecologic Oncology Group study 92 (GOG 92)

Significance	Prospectively demonstrated PORT significantly reduces recurrence in intermediate-risk group
Problems	Survival benefit was unknown due to shorter follow-up
	Use of clinically determined tumor diameter
	Lower compliance of PORT
	Still higher pelvic recurrence rate in PORT group
	Lack of evaluation of late toxicities such as leg edema

PORT, postoperative radiation therapy.

nodes after surgery in these patients is less than 15%.^{1,9,25-28} Patients at intermediate risk include those with lymphatic-vascular invasion and at least one of the following characteristics: outer third stromal invasion, middle third stromal invasion with a tumor size of 2 cm or greater, or superficial third penetration with a tumor diameter of 5 cm or greater. Alternatively, patients with tumor diameters of 4 cm or greater with outer or middle third stromal invasion who have no lymphatic-vascular invasion are allocated to the intermediate-risk group.¹⁰

The Gynecologic Oncology Group (GOG) conducted a randomized trial examining the role of PORT for an intermediate-risk group (GOG 92). The results indicated a statistically significant (47%) reduction in risk of recurrence in the PORT group, with 2-year recurrence-free rates of 88% for the PORT group versus 79% for the group with no further treatment.²⁹ This study showed that PORT significantly reduces recurrence in patients at intermediate risk after hysterectomy. However, several intrinsic problems existed in the trial: follow-up was too short to report patients' survival; tumor size was determined preoperatively by clinical examination despite surgical series; compliance of PORT was insufficient; and a pelvic recurrence rate of 13% in the PORT group was still higher than that in many reported series. In addition, late toxicities are important in evaluating the role of PORT, and this report lacks discussion of late adverse effects such as gastrointestinal toxicities and leg edema. Thus, evidence supporting the role of PORT in patients with intermediate risk after hysterectomy is

still insufficient. The clinical significance and intrinsic problems in interpreting the GOG 92 report are listed in Table 2.

Microscopic involvement of the pelvic nodes is a strong predictor of survival in early-stage cervical cancer. In spite of receiving PORT, survival in these patients is apparently lower than in those with negative pelvic nodes (Table 3).³⁰⁻³⁴ In the United States, a large intergroup phase III trial was conducted for post-hysterectomy high-risk IA2-IIA cases where PORT alone was compared with PORT combined with concurrent CDDP and 5-FU (intergroup study by Southwest Oncology Group, GOG, and Radiation Therapy Oncology Group). Results of the study were published in the form of a rapid publication.³⁵ Although 85% of the study subjects had positive pelvic nodes, this trial included patients with risk factors other than positive pelvic nodes. Progression-free and overall survival were significantly improved in the patients receiving concurrent chemotherapy. The hazard ratios for progression-free survival and overall survival in the PORT alone arm versus the PORT with concurrent chemotherapy arm were 2.01 ($p=0.003$) and 1.96 ($p=0.007$), respectively. Progression-free survival at 4 years was 63% with PORT and 80% with PORT combined with concurrent chemotherapy. The overall survival rate at 4 years was 71% for the PORT alone group versus 81% for the PORT with concurrent chemotherapy group. This is the first prospective clinical study that showed how a difference in the postoperative treatment strategy significantly