

17. 研究結果の発表

研究結果の学会・論文発表に際しては、発表時点での JCOG 全体または研究グループで決定されたポリシーに従う。発表時点で明確な JCOG または研究グループのポリシーが定まっていない場合、以下の原則に従う。

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

プロトコールで規定された最終解析または公表目的での中間解析がプロトコールに明記されている以外は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。

ただし、研究代表者または研究事務局は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表は研究グループ代表者および JCOG データセンター長の了承を経て行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者 1 名)、グループ代表者の順とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選び共著者とする。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局と JCOG データセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

18. 参考文献

1. 財団法人がん研究振興財団 がんの統計, 2003
2. Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group. *Br J Cancer* 73: 1001-5. 1996
3. 婦人科腫瘍委員会報告. 日本産科婦人科学会雑誌 56: 7-10. 2004
4. 子宮頸癌取り扱い規約改訂第2版. 金原出版株式会社, 1997
5. 婦人科腫瘍委員会報告(第38回治療年報). 日本産科婦人科学会雑誌 56: 751-65. 2004
6. 厚生労働省人口動態統計, 2001
7. NCI Clinical Alert Urges New Standard of Care for Invasive Cervical Cancer, URL: <http://www.nci.nih.gov/clinicaltrials/developments/cervical-cancer-alert0600>
8. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, et al. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24: 197-204. 1992
9. Womack C, Warren AY. Achievable laboratory standards: a review of cytology of 99 women with cervical cancer. *Cytopathology* 9: 171-7. 1998
10. Perez CA, Grigsby PW, Camel HM, et al. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 703-16. 1995
11. Spanos WJ Jr, Clery M, Perez CA, et al. Late effect of multiple daily fraction palliation schedule for advanced pelvic malignancies (RTOG 8502). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 961-7. 1994
12. Spanos WJ Jr, Perez CA, Marcus S, et al. Effect of rest interval on tumor and normal tissue response—a report of phase III study of accelerated split course palliative radiation for advanced pelvic malignancies (RTOG-8502). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 399-403. 1993
13. Sommers GM, Grigsby PW, Perez CA, et al. Outcome of recurrent cervical carcinoma following definitive irradiation. *Gynecol Oncol* 35: 150-5. 1989
14. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 9: 150-4. 1997
15. Borgelt B, Gelber R, Larson M, et al. Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 1633-8. 1981
16. Yamamoto K, Yoshikawa H, Shiromizu K, et al. Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: A multivariate analysis. *Ann Thorac Surg* 77: 1179-1182. 2004
17. Kitagawa R, Kamura T. The review of GOG 169 trial. *Mebio Oncology* 2: 81-83. 2004
18. van Nagell JR, Rayburn W, Donaldson ES, et al. Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. *Cancer* 44: 2354-61. 1979
19. Brader KR, Morris M, Levenback C, et al. Chemotherapy for cervical carcinoma: factors determining response and implications for clinical trial design. *J Clin Oncol* 16: 1879-84. 1998
20. Potter ME, Hatch KD, Potter MY, et al. Factors affecting the response of recurrent squamous cell carcinoma of the cervix to cisplatin. *Cancer* 63: 1283-6. 1989
21. Seki M, Nakagawa K, Tsuchiya S, et al. Surgical treatment of pulmonary metastases from uterine cervical cancer. Operation method by lung tumor size. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104: 876-81. 1992
22. Chou HH, Wang CC, Lai CH, et al. Isolated paraaortic lymph node recurrence after definitive irradiation for cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 442-8. 2001
23. Singh AK, Grigsby PW, Rader JS, et al. Cervix carcinoma, concurrent chemoradiotherapy, and salvage of isolated paraaortic lymph node recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 450-5. 2005
24. Kasamatsu T, Onda T, Yamada T, et al. Clinical aspects and prognosis of pelvic recurrence of

- cervical carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 89: 39-44. 2005
25. Samlal RA, Van Der Velden J, Van Eerden T, et al. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy: an analysis of clinical aspects and prognosis. *Int J Gynecol Cancer* 8: 78-84. 1998
 26. Shingleton HM, Soong SJ, Gelder MS, et al. Clinical and histopathologic factors predicting recurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix. *Obstet Gynecol* 73: 1027-34. 1989
 27. Brader KR, Morris M, Levenback C, et al. Chemotherapy for cervical carcinoma: factors determining response and implications for clinical trial design. *J Clin Oncol* 16: 1879-84. 1998
 28. Potter ME, Hatch KD, Potter MY, et al. Factors affecting the response of recurrent squamous cell carcinoma of the cervix to cisplatin. *Cancer* 63: 1283-6. 1989
 29. Zanetta G, Torri W, Bocciolone L, et al. Factors predicting response to chemotherapy and survival in patients with metastatic or recurrent squamous cell cervical carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 58: 58-63. 1995
 30. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 15: 165-71. 1997
 31. Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, et al. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 17: 2676-80. 1999
 32. Omura GA. Chemotherapy for stage IVB or recurrent cancer of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst Monogr* 21: 123-6. 1996
 33. Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, et al. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 3: 1079-85. 1985
 34. Thigpen T. The role of chemotherapy in the management of carcinoma of the cervix. *Cancer J* 9: 425-32. 2003
 35. McGuire WP, Blessing JA, Moore D, et al. Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 14: 792-5. 1996
 36. Morris M, Brader KR, Levenback C, et al. Phase II study of vinorelbine in advanced and recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 16: 1094. 1998
 37. Lacava JA, Leone BA, Machiavelli M, et al. Vinorelbine as neoadjuvant chemotherapy in advanced cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 15: 604. 1997
 38. Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P, et al. Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 77: 446-9. 2000
 39. Muderspach LI, Blessing JA, Levenback C, et al. A Phase II study of topotecan in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 81: 213-5. 2001
 40. Abu-Rustum NR, Lee S, Massad LS. Topotecan for recurrent cervical cancer after platinum-based therapy. *Int J Gynecol Cancer* 10: 285-8. 2000
 41. Thigpen JT, Vance R, Punecky L, et al. Chemotherapy as a palliative treatment in carcinoma of the uterine cervix. *Semin Oncol* 22: 16-24. 1995
 42. Bloss JD, Blessing JA, Behrens BC, et al. Randomized trial of cisplatin and ifosfamide with or without bleomycin in squamous carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 20: 1832-7. 2002
 43. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 22: 3113-9. 2004
 44. Thigpen JT, Blessing JA, Fowler WC Jr, et al. Phase II trials of cisplatin and piperazinedione as single agents in the treatment of advanced or recurrent non-squamous cell carcinoma of the

- cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 70: 1097-100. 1986
45. Curtin JP, Blessing JA, Webster KD, et al. Paclitaxel, an active agent in nonsquamous carcinomas of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 19: 1275-8. 2001
 46. Weiss GR, Green S, Hannigan EV, et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 39: 332-6. 1990
 47. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 7: 1748-56. 1989
 48. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: High-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 12: 2654-66. 1994
 49. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med* 332: 1004-14. 1995; Erratum in: *N Engl J Med* 333: 75. 1995
 50. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 18: 102-5. 2000
 51. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol* 8: 1263-8. 1990
 52. Papadimitriou CA, Sarris K, Mouloupoulos LA, et al. Phase II trial of paclitaxel and cisplatin in metastatic and recurrent carcinoma of the uterine cervix. *J Clin Oncol* 17: 761-6. 1999
 53. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 18: 3084-92. 2000
 54. DuBois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95: 1320-9. 2003
 55. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Compared With Cisplatin and Paclitaxel In Patients With Optimally Resected Stage III Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 17: 3194-3200. 2003
 56. Pignata S, Silvestro G, Ferrari E, et al. A Phase II study of cisplatin and vinorelbine as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of the uterine cervix. *J Clin Oncol* 17: 756-60. 1999
 57. Duenas-Gonzalez A, Lopez-Graniel C, Gonzalez A, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin combination as induction chemotherapy of untreated locally advanced cervical carcinoma. *Ann Oncol* 12: 541-547. 2001
 58. Long HJ III, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al. Randomized phase III trial of cisplatin versus cisplatin plus topotecan versus MVAC in stage IVB, recurrent, or persistent carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92: 397(abstract). 2004
 59. Fracasso PM, Blessing JA, Wolf J, et al. Phase II evaluation of oxaliplatin in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 90: 177-80. 2003
 60. Mickiewicz E, Garbino C, de Mendoza FH, et al. Paclitaxel and Carboplatin as First Line Treatment for Advanced Carcinoma of the Cervix. *Proc Am Soc Clin Oncol* 37: 825. 2001
 61. Kitagawa R, Katsumata N, Watanabe T, et al. Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in patients with recurrent or metastatic cervical carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 5048. 2004
 62. 喜多川 亮, 嘉村 敏治, 吉川 裕之ら. IVb 期・再発子宮頸癌に対するパクリタキセル・カルボプラチン併用療法(TC 療法)の多施設共同臨床第 II 相試験(厚生労働科学研究)—最終解析結果—. *日本産科婦人科学会雑誌* 57: 420(abstract). 2005

63. Belani CP, Kearns CM, Zuhowski EG, et al. Phase I trial, including pharmacokinetic and pharmacodynamic correlations, of combination paclitaxel and carboplatin in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17: 676-684. 1999
64. Patrick Therasse, Susan G. Arbuck, Elizabeth A. Eisenhauer, Jantien Wanders, Richard S. Kaplan, Larry Rubinstein, Jaap Verweij, Martine Van Glabbeke, Allan T. van Oosterom, Michaele C. Christian, Steve G. Gwyther. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 92, No. 3, 205-216, February 2, 2000
65. Shoenfeld & Richter. Required Sample Size for comparing survival. *Biometrics* 38, 163-170, 1982
66. Lan K, Demets L: Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 70: 659-663, 1996.

19. 付表 Appendix

- ・ 説明文書・同意書
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ 体表面積表
- ・ 毒性規準 (NCI-CTCAE ver3. 日本語訳 JCOG/JSCO 版)
- ・ ケースレポートフォーム一式 (一次審査提出時は CRF ドラフトを添付)

研究要旨

単施設での後方視的症例調査研究を行ったところ、広汎子宮全摘術（+術後照射）を用いて治療した子宮頸部腺癌 IB-IIB 期ではリンパ節転移が生存・再発の予後因子であった。同様な治療を行った頸部扁平上皮がんとの予後に差はなかった。また卵巣転移率を除く再発・進展形式には差がなかった。

A. 研究目的

子宮頸がんのうち約 10%を占める頸部腺がんに対する今後の標準治療を確立する目的で、予後因子の解析と頸部扁平上皮がんとの進展形式・予後の比較を行った。

B. 研究方法

単施設（国立がんセンター中央病院）での後方視的調査研究によった。対象は 1984 年-2003 年に広汎子宮全摘術を施行した IB-IIB 期頸がんのうち、腺がん 123 例と扁平上皮がん 455 例である。腺がんの組織型は内頸部型腺がんおよび類内膜腺がんとした。比率の検定には χ^2 または Fisher 検定、生存分析に Kaplan-Meier 法（log-rank test）、多変量解析には Cox モデルを用い、 $P < 0.05$ を有意とした。術後照射の適応は組織学的傍腫結合織浸潤とリンパ節転移である。

C. 研究結果

1) 頸部腺癌（FIGO IB 期 96 例、IIA 期 5 例、IIB 期 22 例）を対象とした、生存期間と無再発生存期間に対する単変量解析で、10 の有意な臨床病理学的因子（年齢、FIGO 進行期、腫瘍径、筋層浸潤比、

リンパ節転移個数、脈管侵襲の程度、病理学的傍腫結合織浸潤、腫浸潤、卵巣転移、分化度）が得られた。これらを変数とした Cox モデルでは、腫瘍径（95% CI 1.35-30.71）とリンパ節転移個数（95% CI 5.09-53.44）が生存の、腫浸潤（95% CI 1.15-5.76）とリンパ節転移個数（95% CI 6.39-58.87）が再発の危険因子であった。

2) 扁平上皮がんとは術後病理進行期ごとの生存を比較した。腺がんの 5 年累積生存率は 89%（pT1b）、92%（pT2a）、38%（pT2b）であり、扁平上皮がんではそれぞれ 89%、89%、62%で、log-rank test では差がなかった。同様に無再発生存期間でも差がなかった。これらを術後進行期別に、Cox モデルを用いて年齢、後治療の有無、腫瘍径、浸潤比、リンパ節転移個数、脈管侵襲、卵巣転移、組織型で調整したところ、各進行期ともにリンパ節転移個数が独立した危険因子であって、組織型は独立変数ではなかった。

3) 術後進行期別のリンパ節転移率には差がなかった（ $p=1.000$ ）。卵巣転移率は pT2b 期で 24%と腺癌に有意に高かった

($p=0.002$)。

4) 腺がんの初発再発部位は、骨盤外 58%、骨盤内 38%、両者 4%であり、扁平上皮がんではそれぞれ 64%、32%、4%であって差はなかった ($p=0.288$)。しかし、骨盤外再発のうち腹膜進展の割合が腺がんでは 48%であったのに対し、扁平上皮がんでは 2%であった。

なお術後照射の適応は組織学的傍腫結合組織浸潤とリンパ節転移である。

D. 結論

広汎子宮全摘術 (+術後照射) を行った頸部腺癌ではリンパ節転移が予後因子であった。扁平上皮がんと予後の差はなかった。卵巣転移率以外には再発、進展形式に差はなかった。

E. 考察

基本的には現在のところ扁平上皮がんと同じ手術療法 (+術後照射) を用いてよいと思われる。特に IIB 期の放射線治療成績は不良であることは知られているので、腺がんについては欧米と異なり IIB 期も手術療法を用いたほうが良いかもしれない。また、がん性腹膜炎が多い傾向があったことから、術後療法については現在の術後照射による局所制御率を維持しつつ、さらに腹膜進展にも有効な抗がん剤を見出すことが今後の課題と考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

[1]Nishio S, Kasamatsu T, et al.

Clinicopathological significance of cervical adenocarcinoma associated with lobular endocervical glandular hyperplasia. *Pathol Res Pract* 12009.

[2]Tanikawa M, Kasamatsu T. A case of diffuse retroperitoneal lymphangioma with endometrial cancer. *Jpn J Clin Oncol* 12008;38: 507.

[3]Sasajima Y, Kasamatsu T, et al. Gross features of lobular endocervical glandular hyperplasia in comparison with minimal-deviation adenocarcinoma and stage Ib endocervical-type mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *Histopathology* 12008;53: 487-90.

[4]Nishio S, Kasamatsu T, et al. Cap43/NDRG1/Drg-1 is a molecular target for angiogenesis and a prognostic indicator in cervical adenocarcinoma. *Cancer Lett* 12008;264: 36-43.

[5]Nishio S, Kasamatsu T, et al. Usefulness of third-line chemotherapy for women with recurrent ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer who receive platinum/taxane regimens as first-line therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 12008.

[6]Nishio S, Kasamatsu T, et al. Analysis of the clinicopathological prognosis of stage IVb cervical carcinoma. *Oncol Rep* 12008;19: 497-503.

[7]Kikuchi R, Kasamatsu T, et al. Frequent inactivation of a putative tumor suppressor, angiopoietin-like protein 2, in ovarian cancer. *Cancer Res* 12008;68: 5067-75.

2. 学会発表

Kasamatsu T, et al. Radical Hysterectomy for Stage IIB Cervical Cancer: 20-year Experience at National Cancer Center Hospital in Tokyo. 12th Biennial Meeting, International Gynecologic Cancer Society, Bangkok, October, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む) なし

進行・再発子宮頸がんに対する標準的治療体系の確立に関する研究

研究分担者 吉川裕之 筑波大学大学院人間総合科学研究科教授

研究要旨

進行子宮頸癌の放射線治療は、外部照射(EBRT)に続いて、腔内照射(ICRT)が用いられる。線量分布から、抗腫瘍効果において、ICRTがEBRTを上回るとされてきた。今回、MRIで実際の腫瘍縮小率を測定すると、両者には全く差がなかった。臨床的治療効果の差を腫瘍縮小率でみるのは、適切ではなく、質的評価も加える必要があることが判明した。

A. 研究目的

進行子宮頸癌の放射線治療(radiotherapy, RT)では、腔内照射(ICRT)は外照射(EBRT)に比べて、線量分布からより強力な治療であると考えられている。そこで、ICRTとEBRTを腫瘍縮小率(tumor regression rate, RR)を用い、局所コントロールに直結する抗腫瘍効果を比較した。

B. 研究方法

対象は2006年から2007年にEBRTを45.0 Gy施行後、A点で3-5回、6.0 Gyのhigh-dose rate ICRT行った計37名を対象とした。RRは腫瘍容積縮小カーブの傾斜と定義した。腫瘍容積はMRIで、治療前、EBRT後、ICRT後の3回測定した。RRをICRTとEBRTで比較した。

C. 研究結果

RRは、EBRT中では、 $-0.008 - 0.093/\text{日}$ (中央値 $0.021/\text{日}$)であり、ICRT中では $-0.001 - 0.097/\text{日}$ (中央値 $0.018/\text{日}$)であった。つまり、両者の照射法において、有意差はなく、照射法との関連は認められなかった。

D. 考察

予想に反して、RRは実際の治療効果と直接には関連しなかった。RRは他の生物学的要因、腫瘍消失量や腫瘍の硬度変化にも関係している可能性がある。

なお、EBRT後、ICRT後での抗腫瘍効果は互いに関連があったが、治療前の腫瘍容積からはEBRT後の腫瘍容積を推定することはできなかった。EBRT後のMRI測定は、ICRTの治療戦略を立てる上で、有用であった。

E. 結論

臨床的、線量的にはICRTはEBRTを明らかに上回る強力な治療であるが、RRの評価では両者に差は見られないことが判明した。質的な変化を評価する必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. Onda T, Konishi I, Kamura T, Yoshikawa H, et al. Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage

- III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. **Jpn J Clin Oncol.** 38(1):74-77, 2008.
2. Kondo K, Yoshikawa H, et al. Modification of human papillomavirus-like particle vaccine by insertion of the cross-reactive L2-epitopes. **J Med Virol.** 80(5): 841-846, 2008.
 3. Tanaka YO, Yoshikawa H, et al. Carcinosarcoma of the uterus: MR findings. **J Magn Reson Imaging** 28(2): 434-439, 2008.
 4. Satoh T, Yoshikawa H et al. Silent venous thromboembolism before treatment in endometrial cancer and the risk factors. **Br J Cancer** 99(7): 1034-1039, 2008.
 5. Ochi H, Yoshikawa H, et al. Neutralizing antibodies against human papillomavirus types of 16, 18, 31, 52, and 58 in the serum samples from Japanese women with low grade cervical intraepithelial neoplasia. **Clin Vaccine Immunol.** 15(10): 1536-1540, 2008.
 6. Ohara K, Yoshikawa H, et al. Comparison of tumor regression rate of uterine cervical squamous cell carcinoma during external beam and intracavitary radiotherapy. **Radiat Med.** 26(9): 526-532, 2008
 7. Onda T, Kobayashi H, Nakanishi T, Hatae M, Iwasaka T, Konishi I, Shibata T, Fukuda H, Kamura T, Yoshikawa H: Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. **Gynecol. Oncol.** in press.
 8. Konno R, Yoshikawa H, et al.: Immunogenicity, reactogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II double-blind, randomized controlled trial at Month 7. **Int J Gynecol Cancer**, in press.
 9. Abe K, Yoshikawa H, et al. Stem cells of GATA1-related leukemia undergo pernicious changes after 5-fluorouracil treatment. **Experimental Hematology**, in press
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

子宮頸癌Ⅱb期における根治的放射線治療と広汎性子宮全摘出術の比較検討

研究分担者者 齋藤俊章 国立病院機構九州がんセンター婦人科部長

研究要旨

子宮頸癌Ⅱb期の初回治療として、欧米では従来から放射線治療が選択され、現在では化学放射線療法が標準治療として位置づけられている。しかし、手術を希望する患者の多い本邦においては、広汎性子宮全摘出術も行われているのが現状である。本研究は過去のⅡb期症例について、両者の治療法を比較検討した。全生存期間や無病生存期間は両治療法で同等かやや手術療法が勝る傾向であり、治療に伴う有害事象は手術で多いが、許容範囲である可能性が示された。

A. 研究目的

子宮頸癌Ⅱb期の初回治療として、欧米では従来から放射線治療が選択されてきた。一方、本邦では手術療法を中心とした治療体系が確立されてきた。しかし同時化学放射線療法の有効性が報告されてから、本邦においても放射線治療を第一選択とする症例が増加している。今回、子宮頸癌Ⅱb期に対する根治的放射線治療群(RT)と手術群(RAH)の治療効果及び合併症を後方視的に比較検討した。

B. 研究方法

対象

1997年1月から2007年12月の間に当科で初回治療を施行した子宮頸癌Ⅱb期89例のうち、Neoadjuvant chemotherapyを施行した10例を除外した79例を対象とした。観察期間の中央値は32ヶ月(4-122ヶ月)であった。RAH群38例、RT群41例に分け、臨床的因子を比較検討した。Kaplan-Meier法を用いて累積生存曲

線を作成し、その比較にlog rank検定を行った。さらに全生存期間および無病生存期間における予後規定因子(治療法、年齢、組織型、腫瘍径、リンパ節腫大の有無)の影響をCox回帰モデルによる多変量解析で評価した。有害事象はNational Cancer Institute-Common Terminology Criteria (NCI-CTC) version2によって評価した。

(倫理面への配慮)

いずれの症例も治療前に治療に関しては、詳しく説明が行われ同意が書面にて得られていた。また、この研究は当院単施設の過去の症例の診療録からの調査研究であり、院内の倫理委員会規定により倫理委員会の承認は不要とされた。個人情報も匿名化特定不能の情報であるため、院外に情報を開示することは可能であると考えられた。

C. 研究結果

1). RT群とRAH群の臨床病理学的特徴

平均年齢はRT群(46-93)、RAH群48.1歳(33-72)で、RT群が統計学的に有意に高齢であった。平均BMIと治療前血色素値は両群に差を認めなかったが、高血圧などの合併症や傍大動脈リンパ節腫大はRT群に多く認められた。内診所見による腫瘍長径の中央値はRT群4.0cm、RAH群5.0cmで、RAH群で統計学的に有意に大きかった。扁平上皮癌はRT群、RAH群でそれぞれ38例(92.7%)、32例(84.2%)で、RT群がやや多い傾向にあった。

2). 放射線治療の内容

当科では1999年にCDDPを主とした同時化学放射線療法(CCRT)を導入し、以後高齢者および腎機能障害を除いた放射線治療の全症例を適応としている。RT群では放射線治療単独12例(29.3%)、CCRT29例(70.7%)であった。RAH群の術後追加治療は37例(97.4%)で行われ、放射線単独9例(24.3%)、CCRT20例(54.1%)、化学療法8例(21.6%)であった。

3). RAH群の摘出標本の病理組織所見

脈管侵襲と2/3を超える筋層浸潤はほぼ全例で認められた。子宮傍組織浸潤が確認されたのは24例(63.2%)であった。リンパ節転移は21例(55.2%)で認められ、そのうち骨盤リンパ節転移例は17例、骨盤リンパ節および傍大動脈リンパ節例は4例であった。

4). 再発及び予後

RT群、RAH群の再発症例数はそれぞれ14例(43.1%)、9例(23.7%)で両群に統計学的な有意差を認めなかった。再発部位別に検討したところ、骨盤内再発についてはRT群6例、RAH群7例と両群に差を認めなかったが、遠隔転移を伴う再発についてはRT群8例、RAH群2例とRT群で

やや多い傾向にあった。予後規定因子別の再発率について検討したところ、扁平上皮癌以外の組織型ではRAH群66.7%、RT群50.0%と両群に差を認めなかった。しかし腫瘍長径が4cmを超える症例ではRT群55.6%、RAH群25.0%と、RAH群で統計学的に有意に再発率が低かった。またリンパ節腫大例でも有意ではなかったがRAH群で再発率が低い傾向にあった。

5年全生存率はRT群62.3%、RAH群69.1% ($p = 0.25$)で、5年無病生存率はRT群59.0%、RAH群67.8% ($p = 0.36$)といずれも有意の差を認めなかった。

5). 全生存期間(OS)および無病生存期間(DFS)に関する予後規定因子の単変量および多変量解析

方法に述べた5因子について単変量解析および多変量解析を行ったが、その結果は同様であった。治療別の解析では、RAH群はRT群と比較して、OSおよびDFSともに統計学的に有意ではなかったがハザード比が低下していた。組織型別の解析では、扁平上皮癌と比較して、その他の組織型で有意にハザード比が高かった。またリンパ節腫大例では有意ではなかったが、ハザード比が高い傾向にあった。年齢および腫瘍径は生存期間に影響していなかった。

6). 有害事象

術後照射を要したRAH群で5例(15.6%)と腸閉塞を多く認めたが、放射線性腸炎や放射線性膀胱炎はRT群で多かった。さらに重篤な有害事象(Grade4)としては、RAH群の1例で術後肺塞栓症を発症し、抗凝固療法中に後腹膜血腫が出現した。またRAH術後照射群の2例で手術を要する腸閉塞を認め、RT群では輸血を要する出

血性直腸炎・膀胱炎を2例認めた。

D. 考察

欧米では子宮頸癌の治療は全てにおいて、CCRTが標準治療の様に述べられる傾向がある。IIb期子宮頸癌についても同様であるが、本邦では若干事情が異なる。本邦においては、子宮頸癌に対する広汎性子宮全摘術が確立されて以来、その技術は他国に比し洗練され広く国内で踏襲されてきた。大きな癌を体内から摘出するという患者の期待やそれに伴う安心感は大いである。その希望に対応できることが婦人科腫瘍医の医師の義務のひとつであると考えられる。

治療成績が劣っている治療法であれば、それを棄却する正当な理由となるが、現在に至るまで、子宮頸癌II期に対して手術的治療が放射線治療に劣っているという明らかなエビデンスはない。本研究においても、単変量解析、多変量解析いずれにおいても広汎性子宮全摘出による治療は放射線治療に劣る結果ではなかった。統計的有意な差はなかったが、無病生存、全生存いずれにおいてもむしろより良好な結果を得る傾向があった。

欧米で放射線治療が手術を凌駕している一つの理由として、手術に伴う重篤な合併症の高率なことと、長期に至る後遺症の存在がある。しかし、肥満や内科的合併症の少ない日本人にとって、手術に伴う重篤な合併症は稀である。本研究においても、手術に伴う有害事象はあるものの、患者を失う様な重篤なものではなく、いずれも慎重に管理することによって適切に対応できるものであった。放射線治療においては晩期の重篤な障害があ

ることを考えると、必ずしも放射線治療がより安全とは断言できない。長期的な予後や有害事象による生活の質の比較の観点からすれば、いずれが絶対的に良いと言えるほどの差はないであろう。

本研究は過去の症例の解析であり、エビデンスの質としては今後の治療を決定するものにはならない。しかし、手術を希望する患者の多い本邦においては、他国の標準治療をそのまま受け入れるのではなく、一つの可能性のある治療法として視野に入れておくことは重要と考える。また、独自に前方視的な臨床試験により、子宮頸癌II期に対する手術と化学併用放射線治療の効果を比較することも必要であろう。

E. 結論

過去の子宮頸癌II期症例について、両者の治療法を比較検討した。全生存期間や無病生存期間は両治療法で同等かやや手術療法が勝る傾向であり、治療に伴う有害事象は手術で多いが、許容範囲である可能性が示された。以上より、子宮頸癌II期に対する治療として本邦においては広汎性子宮全摘出術も考慮すべき治療法と考える。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1). 有吉和也、齋藤俊章. 婦人科がん化学療法 up to date, 子宮頸癌, 再発に対するレジメンとその有効性. 臨床婦人科産科 62: 692-695, 2008.

2). Suehiro Y, Okada T, Okada T, Anno

K, Okayama N, Ueno K, Hiura M, Nakamura
M, Kondo T, Oga A, Kawauchi S, Hirabayashi
K, Numa F, Ito T, Saito T, Sasaki K, Hinoda Y
Aneuploidy predicts outcome in
patients with endometrial carcinoma
and is related to lack of CDH13
hypermethylation. Clin Cancer Res 14:
3354-3361, 2008

2. 学会発表

- 1). 築詰伸太郎、萩原聖子、有吉和也、
衛藤貴子、岡留雅夫、齋藤俊章。子宮体
部類内膜腺癌 FIGO I c 期における臨床病
理学的予後因子の検討，第 60 回日本産科
婦人科学会学術講演会，2008 年 4 月 12
日－15 日、横浜
- 2). 岡留雅夫、齋藤俊章、衛藤貴子、有
吉和也、萩原聖子、築詰伸太郎、婦人科
手術後に発生する肺塞栓症の危険因子に
関する検討，第 44 回日本婦人科腫瘍学会
学術集会，2008 年 7 月 17 日－19 日、名
古屋
- 3). 萩原聖子、岡留雅夫、齋藤俊章、築
詰伸太郎、有吉和也、衛藤貴子。子宮頸癌
II b 期における広汎性子宮全摘出術と根
治的放射線治療の比較検討。第 46 回日本
癌治療学会総会、2008 年 10 月 30 日－11
月 1 日、名古屋

II. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）
なし

進行・再発子宮頸癌に対する標準的治療体系の確立に関する研究

当科で治療を行った子宮頸部腺扁平上皮癌の臨床検討

研究分担者 佐治 文隆 国立病院機構呉医療センター 院長

研究要旨

子宮頸部の腺扁平上皮癌の臨床所見と予後について、子宮頸部腺癌、扁平上皮癌と比較し検討した。1980年1月から2006年12月までに当科で手術を施行した子宮頸癌Ib期215例(腺扁平上皮癌10例、腺癌28例、扁平上皮癌177例)について、年齢、リンパ節転移率、再発率、再発部位、無病期間などについて考察を加えた。各組織型の年齢は腺扁平上皮癌26-67歳(平均45.3歳)、腺癌32-71歳(平均49.7歳)、扁平上皮癌24-75歳(平均47.5歳)であった。リンパ節転移は腺扁平上皮癌10.0%(1/10)、腺癌14.3%(4/28)、扁平上皮癌11.3%(18/159)であった。各組織型の再発率は腺扁平上皮癌20.0%(2/10)、腺癌17.97%(5/28)、扁平上皮癌7.9%(14/177)であった。子宮頸癌Ib期では腺扁平上皮癌、腺癌、扁平上皮癌でリンパ節転移率に差は認められないが、腺扁平上皮癌は腺癌と同様の再発率を示し、扁平上皮癌よりも予後不良であり腺癌に準じた治療、予後管理が必要と考えられる。

A. 研究目的

子宮頸癌のうち腺癌(以下AC)は扁平上皮癌(以下SCC)と比べ放射線感受性が低く、化学療法の効果も十分でないため予後不良とされている。腺扁平上皮癌(以下ASC)は子宮頸癌取扱規程ではSCCやACとは独立したカテゴリーに分類されているが、ASCはACと同様に予後不良であるため、臨床的な検討ではACに含めて検討されることが多い。

今回ASCの臨床的特長を明らかにするために当科で治療を行った症例について検討を行った。

B. 研究方法

当科で手術を施行した子宮頸癌Ib期192例(ASC10例、AC24例、SCC158例)について発症年齢、リンパ節転移率、5年生存率、再発率、再発部位などを組織型別に検討し、ASCの特徴について検討を行った。

C. 研究結果

1 1980年1月から2006年12月までに当科で手術を施行した子宮頸癌Ib期215例中ASCは10例4.7%、ACは28例13.0%の頻度であった。

2 子宮頸癌Ib期215例中197例で広汎性ないし準広汎性子宮全摘術を施行し、55例に対して術後補助療法を行った。手術後の病理学的検索で子宮頸癌Ib期197例のうち11.7%にリンパ節転移が認められ、その内訳は腺扁平上皮癌10.0%(1/10)、腺癌14.3%(4/28)、扁平上皮癌11.3%(18/159)であった。

3 子宮頸癌Ib期215例のうち17例に再発が認められ、組織型別の再発率はASC20.0%(2/10)、AC20.8%(5/28)、SCC6.8%(14/177)であった。組織型による特徴的な再発形式は認められなかったがASC、ACの

再発 7 例はすべて死亡例、担癌生存例であり再発例の予後は不良であった。

4 組織型ごとの 5 年生存率は ASC77.1%、AC78.0%、SCC92.2%であり、SCC に比べ AC、ASC で有意に予後不良であった。(ASC : $p=0.045$ 、AC : $p=0.035$)

D. 考察

子宮頸癌は日本人女性の性器癌の中でもっとも罹患率が高い。近年、子宮頸癌は細胞診による集団検診が普及したため早期発見が可能となるとともに、前癌状態である異型上皮の段階で治療が行われるようになったため、子宮頸癌全体の予後は著しく改善されたが、細胞診での腺系異常のスクリーニング感度は低く、20 歳以上の子宮頸部腺癌罹患率は上昇している。

子宮頸部腺癌は扁平上皮癌と比べ放射線感受性が低く、化学療法の効果も十分でないため予後不良とされており、今回は腺扁平上皮癌の臨床的特長を明らかにするために検討を行った。

一般に子宮頸部腺癌は扁平上皮癌に比べリンパ節転移の頻度が高いと考えられているが、今回、臨床進行期 Ib 期では、扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌で組織型によるリンパ節転移率に差は認めなかった。しかし、臨床経過で見えていくと腺扁平上皮癌は扁平上皮癌と比較して再発率が高い傾向にあり、腺扁平上皮癌、腺癌の再発例はすべて死亡、担癌生存例であることから扁平上皮癌と異なる biomarker で術後治療について更なる検討が必要である。

実際今回の検討でも腺扁平上皮癌は扁平上皮癌に比べ 5 年生存率が有意に低く ($p=0.045$)、腺癌も同様に 5 年生存率において扁平上皮癌と比べ予後不良であった。

E. 結論

子宮頸癌 Ib 期では腺扁平上皮癌は腺癌と同様予後不良であり、予後改善のために腺扁平上皮癌特有の biomarker の同定、有効な治療法の開発が

必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 吉川愛沙, 川上洋介, 竹原和宏, 熊谷正俊, 花岡美生, 秋本由美子, 新甲さなえ, 水之江知哉, 佐治文隆, 谷山清己 初回治療後肝, 横行結腸に再発した子宮頸部腺扁平上皮癌の 1 例. 広島医学 61: p 13-17, 2008.
2. 江川美砂, 川上洋介, 竹原和宏, 熊谷正俊, 佐村 修, 花岡美生, 水之江知哉, 佐治文隆 最近経験した子宮脂肪平滑筋腫の一例. 現代産婦人科 56: p 51-54, 2008.

2. 学会発表

1. 竹原和宏、川上洋介、江川美砂、花岡美生、佐村 修、熊谷正俊、水之江知哉、佐治文隆：当院での子宮頸部腺癌に対する Neoadjuvant chemotherapy の検討 -扁平上皮癌と比較して-：日本産科婦人科学会総会・学術講演会：横浜：4. 12-15
2. Kawakami Y, Miyamoto K, Takehara K, Kumagai M, Samura O, Hanaoka M, Egawa M, Mizunoe T, Taniyama K, Saji F: RUNX3 is frequently inactivated in human ovarian cancer by protein mislocalization and epigenetic gene silencing: AACR: San Diego: 4. 12-16, 2008
3. Takehara K, Kawakami Y, Egawa M,

- Hanaoka M, Samura O, Kumagai M, Mizunoe T, Saji F: Prognostic factors in patients with bulky stage Ib or II cervical carcinoma undergoing neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy: ASCO: Chicago: 2008
4. Kawakami Y, Miyamoto K, Takehara K, Kumagai M, Samura O, Hanaoka M, Egawa M, Mizunoe T, Taniyama K, Saji F: Downregulation of RUNX3 by protein mislocation and gene inactivation in human epithelial ovarian cancer: ASCO: Chicago: 2008
 5. 竹原和宏 川上洋介 江川美砂、花岡美生、佐村 修、熊谷正俊、水之江知哉、佐治文隆、倉岡和矢、谷山清己: 子宮頸部 acantholytic squamous cell carcinoma の1例: 第44回日本婦人科腫瘍学会学術集会: 愛知: 7.17-7.19, 2008
 6. 川上洋介、宮本和明、竹原和宏、熊谷正俊、佐村 修、花岡美生、江川美砂、水之江知哉、谷山清己、佐治文隆: 腫瘍抑制遺伝子 RUNX3 のDNAメチル化異常-卵巣がんにおける検討: 第44回日本婦人科腫瘍学会学術集会: 愛知: 7.17-7.19
 7. 熊谷正俊、江川美砂、花岡美生、川上洋介 佐村 修、竹原和宏、水之江知哉、佐治文隆、倉岡和矢、谷山清己: 良性転移性平滑筋腫 (benign metastasizing leiomyoma) の1例: 第44回日本婦人科腫瘍学会学術集会: 愛知: 7.17-7.19
 8. 江川美砂, 川上洋介, 竹原和宏, 熊谷正俊, 佐村 修, 花岡美生, 水之江知哉, 佐治文隆: 当科における子宮体癌 IVb 期症例の検討: 第58回日本産科婦人科学会広島地方部会総会: 福山: 9.7
 9. Kawakami Y, Miyamoto K, Takehara K, Kumagai M, Samura O, Hanaoka M, Egawa M, Mizunoe T, Taniyama K, Saji F: Epigenetic alteration of the *MDR1* gene in human human ovarian cancer: 第67回日本癌学会総会: 名古屋: 9.28-30
 10. Takehara K, Kawakami Y, Egawa M, Hanaoka M, Samura O, Kumagai M, Mizunoe T, Saji F: Phase II study of Irinotecan (CPT-11) combined with Mitomycin-C (MMC) as a neoadjuvant chemotherapy (NAC) for bulky cervical cancer: I G C S: Bangkok: 2008
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

進行・再発子宮頸がんに対する標準的治療体系の確立に関する研究：術後化学療法

研究分担者 小西郁生 京都大学大学院医学研究科 婦人科学産科学 教授

研究要旨

子宮頸癌ハイリスク症例における術後補助療法としては、現時点において、放射線単独療法または同時化学放射線療法が標準的治療とされているが、術後照射ではイレウス等のQOLを損なう合併症の頻度が高いという問題がある。そこで今回、子宮頸癌ハイリスク症例について術後補助療法としての化学療法の有用性を検討した。術後補助化学療法群では放射線治療と比較して、生存率・再発率ともにほぼ同等であり、一方、重症イレウス等のQOLを損なうような合併症の頻度は低かった。すなわち、化学療法は術後補助療法として有用な選択肢と考えられた。

A. 研究目的

子宮頸癌ハイリスク例における術後補助療法としての放射線療法または同時化学放射線療法は、イレウスなどQOLを低下させる合併症が問題である。当科では術後補助治療として1999年まではほぼ全例放射線治療単独を行っていたが、リンパ節転移例や尿管侵襲を有する症例等を中心に徐々に化学療法を併用するようになり、2005年からは原則として化学療法を行い放射線治療は行わない方針としている。今回、術後補助療法として化学療法の有用性について検討した。

B. 研究方法

1999年～2006年の8年間に子宮頸癌扁平上皮癌と診断された208例のうち、手術療法に引き続き術後補助療法を施行した86例（術前化学療法を行った19例を含む）を対象として、その転帰や合併症につき検討した。化学療法はネダプラチン、ペブロマイシン、イホスファミドに

よるNPI療法を施行した。進行期分類は、NACを行っていない症例では術後進行期を、NACを行ったものについては臨床進行期を採用した。

C. 研究結果

頸癌86例の内訳はstageIb-44例、stageII-38例、stageIII-4例(NAC症例)であった。

これらに関して放射線治療を含むものをRT群、化学療法単独で治療を行ったものをchemo群として、RT群62例、chemo群24例の2群間で、効果と副作用について比較検討を行った。効果については、累積生存率と2年間での再発率について検討した結果、stageIb症例、stageII症例ともに、累積生存率においてRT群とchemo群で有意差を認めなかった。また、2年間での再発率に関しても、stageIb症例、stageII症例ともに、RT群とchemo群の間で再発率に有意差を認めなかった。また、再発部位に関して、RT群とchemo

群での局所再発および遠隔再発の分布に、明らかな偏りはなかった。

合併症については、有害事象共通用語規準に基づき、grade4以上のものを対象として検討した。具体的な合併症は、chemo群では間質性肺炎、高度な骨髄抑制のため治療中止したものが1例ずつ、イレウスのため腸管切除を要したものが1例であった。これに対してRT群では、イレウスのため腸管切除を要したものが8例あり、そのうち1例は放射線性腸炎による敗血症のため死亡した。また、膀胱穿孔を起こしたものが1例あった。合併症の発症率としては12.5%と14.5%で有意差はなかったが、RT群では手術介入を要した合併症が多かった。さらに傍大動脈リンパ節(PAN)郭清の有無によるイレウス発症率の比較を行ったところ、PAN郭清を行ったのちRTを施行した群では28%と高かったが、PAN郭清後のchemo群ではイレウスの発症は認めなかった。

D. 考察

子宮頸癌ハイリスク例における術後補助療法としては、RT群では手術介入を要しQOLを著しく低下させる合併症が多く見られたが、chemo群ではQOLを低下させる合併症はほとんど認めなかった。特にPAN郭清施行群においては、RT群ではchemo群に比し、高い頻度でイレウスを認めた。他家の報告でも、1)化学療法単独による術後補助治療においては、放射線療法と比して生存期間・再発率に有意差を認めない。2)骨盤内再発に関しては、化学療法のみ群でより高率に認めるが、再発時の治療手段として、放射線治療が残されており、それにより生存が望める症例もある。3)放射線治療による治療関連合併症は致命的なものも含め報告が多く見られるのに対し、化学療法のみ群では少なく、患者のQOLの改善にもつながると考えられる等、今回の結果を支持するものが認められる。

E. 結論

子宮頸癌術後療法としての化学療法は、有用な選択肢と考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kokawa K, Konishi I, et al: Phase I study of irinotecan combined with mitomycin C and 5-fluorouracil for gynecological malignancies: The JGOG study. Anticancer Res 28: 2933-2940, 2008
- 2) 万代昌紀, 小西郁生:「子宮頸部がん」-がん診療 up date 日本医事新報 2008
- 3) 佐藤和雄, 小西郁生, 他: 妊娠と癌 ジレンマとインフォームドコンセント. CLINICAL OB-GYNE 12: 3-7, 2008
- 4) 塩沢丹里, 小西郁生: 子宮頸部腺癌の取り扱い, 癌と化学療法 35: 212-217, 2008
- 5) 塩沢丹里, 小西郁生: 悪性腺腫. 宇田川康博, 八重樫伸生 (編), 婦人科がん標準化学療法の実践, pp49-53, 金原出版, 東京, 2008

2. 学会発表

- 1) 浮田真沙世, 小西郁生, 他: 子宮頸癌術後療法としての化学療法の有用性: 第46回日本癌治療学会総会, 名古屋, 2008/10

H. H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含) なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

進行子宮頸がんに対する動注併用による化学放射線同時療法の成績

研究分担者 岩坂 剛 佐賀大学医学部 産科婦人科学教室 教授

研究要旨

手術のみでは治療が完結しない Bulky な腫瘍をもつ症例や進行子宮頸癌に化学放射線同時療法（CCRT）が行われるようになったが、我が国における標準的 CCRT による治療成績はまだ明らかではない。

このような予後不良症例を対象に、シスプラチンおよびマイトマイシンの 2 剤を用いて動注投与した CCRT による成績を示した。一般的なシスプラチンの毎週投与に比べて、比較的少ない薬剤量で予後の改善がもたらされる可能性が示された。

A. 研究目的

近年、子宮頸癌に対して、従来の放射線治療単独療法に代わり、化学放射線同時療法（Concurrent Chemoradiotherapy, CCRT）が適用されることが多くなった。

当施設では、臨床進行期Ⅲ期以上の進行子宮頸癌および腫瘍サイズが 4 センチを超える（いわゆる Bulky）症例に対してこそ、従来の放射線治療ではなく、CCRT が適用されるべきであると考えている。

今回の研究ではそのような症例に限定して CCRT の効果を検証した。なお当科では CCRT における化学療法を腫瘍縮小効果の高い動注投与によって実施した。

B. 研究方法

Bulky な腫瘍を持つ I b2 期以上の症例、およびⅢ期以上の進行症例を対象とし、組織型は扁平上皮癌に限定した。対象症例は 57 例で（I B2 期 14 例、II b 期 28 例、Ⅲa 期 1 例、Ⅲb 期 10 例、IV 期 4 例）、平均年齢は 47.7 歳（range 22-78）だった。Ⅲ期以上の進行子宮頸癌はすべて Bulky 症例であった。

CCRT では、基本的に外照射 45-50Gy、

腔内照射 25-30Gy を照射した。この治療期間に、少なくとも 2 回の経子宮動脈の化学療法（CDDP 50mg/m² + MMC 10mg/body）を併用した。傍大動脈リンパ節に追加照射を行う場合は、さらに 1 回経静脈的化学療法（レジメンの内容は同上）を追加した。

腫瘍縮小の 1 次効果、有害事象、全生存、無再発生存を検討した。

（倫理面への配慮）

放射線治療、動注薬剤投与、化学療法による合併症の可能性について詳しく説明した後、インフォームドコンセントをとり、カルテに記載した上で治療を実行した。

C. 研究結果

奏効率は 100%（CR 70.2%, PR 29.8%）であった。CCRT を実施した症例における Grade 3 以上の骨髄抑制は、白血球減少が 34.2%、に、貧血が 2.6%、にみられた。血小板減少は 1.8%で、放射線治療の遅延をきたすほどの有害事象はみられなかった

5 年全生存率が 76.5%、5 年無再発生存

率が66.4%と良好な結果を示した。

D. 考察

子宮頸癌に対するCCRTの効果を考える上で、手術不能な症例や、手術をおこなっても、補助放射線療法が必要な Bulky 症例における有効性は、非常に重要な情報である。今回の結果は、標準的な放射線治療に加えて、化学療法を動注投与方法で行うことにより、現在主流となっている CDDP の Weekly 投与よりも少ない薬剤投与量で、同等以上の結果を期待できることを示しており、今後の CCRT の標準治療法を考える上で一つの選択枝となりうる事が示された。しかしながら、欧米とわが国では放射線治療のやり方に基本的な差異がある。当面は、治療法の標準化が急がれる。

E. 結論

進行子宮頸癌の治療において、動注化学療法を用いた CCRT は従来の放射線単独治療より予後改善に寄与する可能性が高い。しかし、晩期毒性については、いまだ不明の部分があり、慎重な対応が必要である。今後の、長期間にわたる観察が重要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. M. Yokoyama, M. Noguchi, Y. Nakao, M. Yasunaga, F. Yamasaki, T. Iwasaka: Antiproliferative effects of the major tea polyphenol, (-)-epigallocatechin gallate and retinoic acid in cervical adenocarcinoma. *Gynecologic Oncology* 108:326-331, 2008.
2. Y. Nakao, M. Yokoyama, T. Iwasaka: Uterine Artery Embolization Followed by Dilatation and Curettage for Cervical Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 111:505-507, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし