

[原著] 子宮頸癌の術後補助療法の選択に関する 後方視的検討

井 尻 美 輪 鈴 鹿 清 美 大 崎 達 也 田 中 尚 武

(2017年1月31日受付, 2017年2月15日受理)

要 旨

子宮頸癌手術症例の再発リスク因子を抽出するとともに、術後補助療法の対象となる再発中リスク・高リスク群における術後補助療法別の治療成績およびその有害事象を検討することを目的として、当院における子宮頸癌術後症例の後方視的検討を行った。

子宮頸癌治療ガイドラインでは、再発リスク因子を有する症例においては術後の放射線治療もしくはCCRT（同時化学放射線療法）が推奨されている。当院では再発リスク因子の有無・内容により再発低リスク群には術後補助療法を行わず、再発中リスク群と高リスク群に関してはDoctor's choice（主治医の判断）により術後補助療法を行わないか、術後全身化学療法（CT）あるいは術後同時化学放射線療法（CCRT）（一部、放射線治療単独の症例を含む）を行うかを決定している。当院で施行された子宮頸癌完全手術例133例の2年無病生存率は93.4%、2年生存率は98.2%であった。再発中リスク群・高リスク群で術後補助療法を施行した83例に関する検討では、CT群、CCRT群の2年無病生存率は94.5%と74.5%であり（Log-rank検定、 $P = 0.1466$ ）、両群間で有意差はみられなかった。

再発症例の検討では、術後全身化学療法を施行した扁平上皮癌症例において骨盤内再発が多く、いずれも腫瘍径が4 cm以上であった。腫瘍径4 cm以上の症例に関しては、術後全身化学療法では骨盤内制御が不十分である可能性があるため、より慎重な術後補助療法の選択が必要であるが、本研究は後方視的研究であり、子宮頸癌の術後補助療法の選択に関しては、前方視的研究で検討を行う必要がある。

Key words: cervical cancer, abdominal radical hysterectomy, adjuvant therapy

I. 緒 言

子宮頸癌治療ガイドラインでは、再発リスク因子を有する症例においては根治手術後の放射線治療もしくは同時化学放射線療法（CCRT）を行うことが推奨されているが[1]、日本では多くの施設で術後全身化学療法が施行されている[2]。術後補助療法を全身化学療法にする理由として、①

腸閉塞およびリンパ浮腫のリスクを下げること（放射線治療による有害事象の回避）、②遠隔転移を抑制すること、③局所再発が起きた時のために放射線治療という選択肢を残しておくこと、などが挙げられるが、再発リスク因子を有する子宮頸癌に対する術後全身化学療法の有用性は明らかではない。

今回我々は、当院における子宮頸癌手術症例の

千葉県がんセンター婦人科

Miwa Ijiri, Kiyomi Suzuka, Tatsuya Oosaki and Naotake Tanaka. Efficacy of adjuvant therapy for intermediate and high risk cervical cancer patients after radical hysterectomy: a retrospective study of a single cancer center in Japan. Department of Gynecology, Chiba Cancer Center, Chiba 260-8717.

Phone: 043-264-5431. Fax: 043-262-8680. E-mail: mijiri@chiba-cc.jp

Received January 31, 2017, Accepted February 15, 2017.

再発リスク因子を抽出するとともに、再発中リスク・高リスク群における術後補助療法別の治療成績およびその有害事象を検討した。

II. 対象と方法

2006年3月より2015年11月までに当科にて広汎子宮全摘術を施行した子宮頸癌症例138例（小細胞癌は除く）のうち、完全手術例133例における再発に関わる予後因子を検討するために、病理学的因子（組織型、腫瘍径、脈管侵襲、頸部間質浸潤の深さ、基靭帯浸潤、リンパ節転移、腔浸潤）について多変量解析（ロジスティック回帰分析）を行なった。

また、本研究期間中当院では子宮頸癌の術後補助療法に関しては再発リスク別に下記のような選択を行った。再発低リスク群（再発リスク因子を有しない群）は術後補助療法を施行せず、中リスク群（腫瘍径4cm以上、脈管侵襲がある、頸部間質浸潤が深い、のいずれかに該当する群）と高リスク群（基靭帯浸潤あるいはリンパ節転移をみとめる群）においてはDoctor's choiceで、術後補助療法を行わないか、術後全身化学療法を行うか、あるいは術後CCRT（放射線治療単独を含む）を施行するかを決定した。再発リスク別の無病生存率、および再発中リスク・高リスク群にて術後補助療法を行った83例における補助療法別の無病生存率について、Kaplan-Meier法を用いて無病生存曲線を作成し、Log rank検定を用いて比較検討した。また、患者背景の比較及び術後補助療法による有害事象の発生頻度の比較について、カイ二乗検定を用いて検討した。統計学的解析にはSPSS 10.0J（SPSS Inc., Chicago, IL）を使用し、p値0.05未満を有意差ありと判定した。

III. 結 果

完全手術を行った133例は、年齢の中央値が47歳であり、病理学的背景および再発、死亡例は表1に示す通りであった。完全手術例133例において、2年無病生存率は93.4%、2年生存率は98.2%であった（観察期間中央値53カ月）（表2）。

再発リスク分類に基づくと、再発低リスク群39

例、中リスク群62例、高リスク群32例であり、各群の2年無病生存率は100%、86.8%、96.5%で、再発中リスク群と高リスク群の間に有意差を認めなかった（ $P=0.5125$ ）（表3）。尚、再発中リスク群（62例）で術後補助療法を行わなかった11例における再発は1例のみであり、2年無病生存率は90.9%であった。

次に、完全手術が施行された133例における再発病理学的リスク因子を検討するために多変量ロ

表1 完全手術例の臨床病理学的背景（N = 133）

年齢	25-76歳	(中央値47)
T分類		
pT1b1	72	54.1%
pT1b2	22	16.5%
pT2a1	12	9.0%
pT2a2	8	6.0%
pT2b	19	14.3%
リンパ節転移		
なし	108	81.2%
あり	25	18.8%
再発	11	8.3%
死亡	5	3.8%

表2 完全手術例の無病生存曲線と全生存曲線（N = 133）

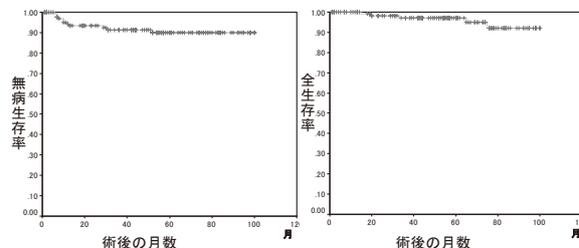
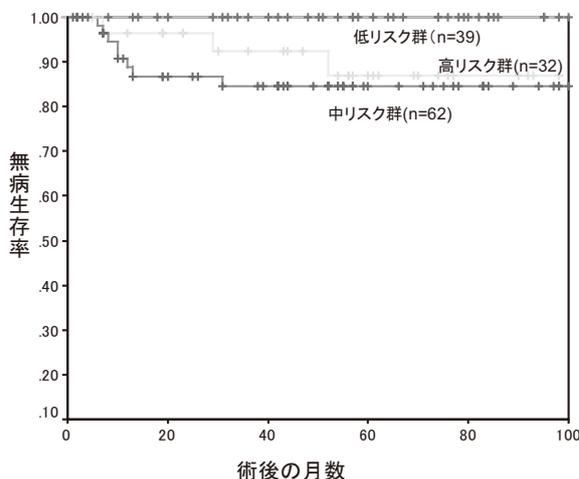


表3 再発リスク因子別の無病生存曲線（N = 133）



ジスティック回帰分析を行った。組織型（扁平上皮癌か腺癌か）、腫瘍径（4 cm未満か、4 cm以上か）、脈管侵襲の有無、頸部間質浸潤の深さ（1/2未満か、1/2以上か）、基嚢帯浸潤の有無、リンパ節転移の有無、腔浸潤の有無に関して検討したところ、腫瘍径4 cm以上が独立した再発リスク因子であった（ $P=0.049$ 、オッズ比3.968、95%信頼区間1.004–15.625）。（表4）

術後補助療法の選択に関しては、中リスク群（62例）のうち11例は術後補助療法は行われなかった。一方51例で術後補助療法が施行され（46例は全身化学療法、4例はCCRT、1例は放射線治療単独）、高リスク群（32例）では全例術後補助療法が行われた（19例は全身化学療法、13例はCCRT）。（データ未記載）

再発中リスク群・高リスク群で術後補助療法を行った83例に関する臨床病理学的背景を表5に示す。術後全身化学療法群（CT群）は65例で、CCRT群は18例であり（うち、1例は合併症により放射線治療単独を施行）、全身化学療法のレジメンは白金製剤を含む多剤併用療法を行い、5–6コースを基本とした。CCRTにおい

ては週1回、シスプラチン単剤投与を行った。pT1b1症例は29例（34.9%）、pT1b2症例は21例（25.3%）、pT2a1症例は7例（8.4%）、pT2a2症例は7例（8.4%）、pT2b症例は19例（22.9%）であった。組織型、腫瘍径、脈管侵襲、頸部間質浸潤の深さおよび腔浸潤においては両群間で有意差を認めなかったが、リンパ節転移症例および基嚢帯浸潤のある症例では有意にCCRTが選択されていた（それぞれ $P=0.002$ 、 $P=0.001$ ）。CT群、CCRT群の2年無病生存率は94.5%と74.5%であり（Log-rank検定、 $P=0.1466$ ）、両群間で有意差はみられなかった（表6）。なお先述の通り、基嚢帯浸潤がある症例とリンパ節転移症例ではCCRTが選択された症例が有意に多かったが、基嚢帯浸潤がある症例（CT群9例、CCRT群10例）における2年無病生存率はCT群で100%、CCRT群88.9%で、リンパ節転移症例（CT群14例、CCRT群11例）における2年無病生存率はCT群で100%、CCRT群90.9%であった。

完全手術例133例のうち再発症例は11例で、10例は再発中・高リスク群で術後補助療法が施行された症例であり、1例は中リスク群であったが合

表4 再発病理学的リスク因子に関する多変量回帰分析（N=133）

	単変量解析	多変量解析		
	p値	p値	オッズ比	95%信頼区間
組織型 SCC adenocarcinoma	0.276	–	–	–
腫瘍径	0.037	0.049		
< 4 cm			1	reference
≥ 4 cm			3.968	1.004-15.625
脈管侵襲	0.214	–	–	–
なし				
あり				
頸部間質浸潤	0.093	–	–	–
<1/2				
≥1/2				
基嚢帯浸潤	0.638	–	–	–
なし				
あり				
リンパ節転移	0.956	–	–	–
なし				
あり				
腔浸潤	0.696	–	–	–
なし				
あり				

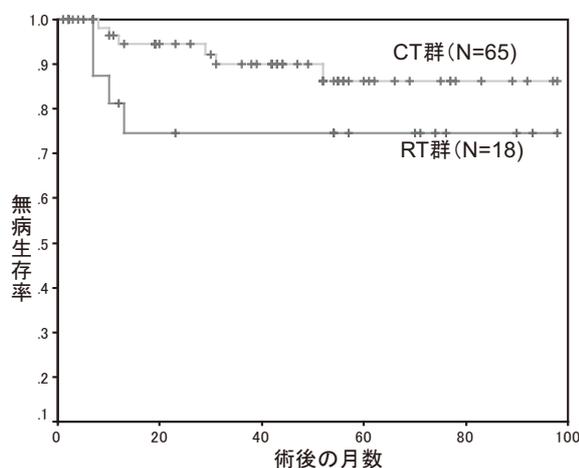
表5 再発中リスク・高リスクにて術後補助療法を行った症例の臨床病理学的背景 (N = 83)

	CT群 (N = 65)	CCRT群 (N = 18) ^{*1}	p値
年齢	51.4 ± 1.694 (25 - 76)	52.4 ± 2.495 (35 - 70)	0.765
化学療法のレジメン ^{*2}			
CDDP単剤	0	9	
NDP/CPT-11療法	37	0	
CDDP/CPT-11療法	14	0	
MMC/VP-16/CDDP療法	10	0	
PTX/CBDCA療法	3	0	
DTX/CBDCA療法	1	0	
T分類			0.007
pT1b1	25	4	
pT1b2	19	2	
pT2a1	6	1	
pT2a2	6	1	
pT2b	9	10	
組織型			0.165
SCC	45	9	
adenocarcinoma	20	9	
腫瘍径			0.181
< 4 cm	31	5	
≥ 4 cm	34	13	
脈管侵襲			0.502
なし	14	2	
あり	51	16	
頸部間質浸潤			0.762
< 1/2	9	2	
≥ 1/2	56	16	
リンパ節転移			0.002
なし	51	7	
あり	14	11	
腔浸潤			0.054
なし	48	9	
あり	17	9	
基靭帯浸潤			0.001
なし	56	8	
あり	9	10	

*1 放射線治療単独1例を含む

*2 CDDP: シスプラチン, NDP: ネダプラチン, CPT-11: 塩酸イリノテカン, MMC: マイトマイシン, VP-16: エトポシド, PTX: パクリタキセル, DTX: ドセタキセル, CBDCA: カルボプラチン

表6 再発中リスク・高リスク群の、術後補助療法別の無病生存曲線



併症（骨髄異形成症候群）のために術後補助療法が施行できなかった症例であった。初回治療から再発までの期間は6～98カ月（中央値15カ月）で、術後全身化学療法を施行した扁平上皮癌再発症例5例のうち4例は骨盤内再発であり、4例とも腫瘍径が4 cm以上であった（表7）。

術後補助療法における有害事象に関しては、表8に示す通りで、CT群ではCCRT群と比較して好中球減少を高頻度に認めたが、発熱性好中球減少症はみとめなかった。また、有意差は認めないがCCRT群において腸閉塞が多い傾向がみられた ($P=0.054$)。下肢リンパ浮腫に関しては両群間で有意差は認めなかった。

表7 再発症例の一覧

年齢	pT	pN	組織型	術後補助療法	再発リスク	無病生存期間	再発部位	再発治療	転帰	腫瘍径4 cm以上	
①	61	1b2	0	SCC	CT	中	12	骨盤内	RT	NED ^{*1}	+
②	32	1b2	0	SCC	CT	中	8	骨盤内	CCRT	DOD ^{*2}	+
③	43	1b2	1	SCC	CT	高	29	骨盤内	CCRT	NED	+
④	56	2a1	0	SCC	CT	中	10	遠隔 (傍大動脈リンパ節)	RT	AWD ^{*3}	-
⑤	68	2a2	0	SCC	CT	中	31	骨盤内	RT	AWD	+
⑥	55	2a2	0	SCC	CCRT	中	15	遠隔 (右心房)	CT	DOD	+
⑦	48	2b	1	SCC	CCRT	高	98	遠隔 (骨)	CT	AWD	+
⑧	73	1b2	0	SCC	なし	中	6	骨盤内	RT	DOD	+
⑨	64	2b	0	adeno	CT	高	52	骨盤内	CT	DOD	-
⑩	46	1b1	0	adeno	CCRT	中	13	骨盤内	CT	DOD	-
⑪	35	1b2	0	adeno	CCRT	中	7	骨盤内	CT	AWD	+

*1 NED: no evidence of disease (無病生存)

*2 DOD: dead of disease (原病死)

*3 AWD: alive with disease (有病生存)

表8 術後補助療法後の有害事象

	CT群 (N = 65) (%)	CCRT群 (N = 18) (%)	p値
血液毒性 (grade 3 以上)			
白血球減少	12 (18.5%)	2 (11.1%)	0.461
好中球減少	34 (52.3%)	2 (11.1%)	0.002
貧血	2 (3.4%)	0	N.A.*
血小板減少	0	0	N.A.
非血液毒性 (grade 3 以上)			
悪心	0	0	N.A.
嘔吐	0	0	N.A.
下痢	0	3	N.A.
便秘	0	0	N.A.
末梢神経障害	0	0	N.A.
肝機能障害	0	0	N.A.
腎機能障害	0	0	N.A.
その他			
腸閉塞	1 (1.5%)	2 (11.1%)	0.054
下肢浮腫 (grade 2)	2 (3.0%)	1 (5.6%)	0.375

有害事象のgrade評価は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0による。

*N.A.: not assessable

IV. 考 察

子宮頸癌治療ガイドライン[1]では再発リスク因子を有する症例においては術後の放射線治療もしくは同時化学放射線療法 (CCRT) が推奨されているが、日本では多くの施設で術後全身化学療法が施行されている[2]。JGOG (Japanese Gynecologic Oncology Group) 登録施設では、子宮頸癌の術後補助療法として、再発中リスク群・高リスク群に対して全身化学療法を行っている施設はそれぞれ33.1%と19.9%である[3]。本邦では

子宮頸癌に対する根治手術として岡林式広汎子宮全摘術が広く行われており、手術により局所の制御を行い、術後全身化学療法により遠隔転移を制御するという考え方が多くの施設でなされている。一方、術後放射線治療を施行した場合は、腸閉塞や下肢浮腫などの合併症、再発時の化学療法による有害事象の増加や、照射野内再発が起きた場合の全身化学療法の奏効率が十分なものでないことなどが懸念される。

本研究においては、再発中リスク・高リスクにて術後全身化学療法を施行した群 (CT群) は、

術後同時化学放射線療法を施行した群（CCRT群）（一部放射線治療単独の症例を含む）と比較して、2年無病生存率において有意差を認めなかった（ $P=0.1466$ ）。但し、両群の病理学的背景を解析すると、リンパ節転移陽性または基靭帯浸潤陽性の症例において有意にCCRT群が多いことから、少なくとも再発高リスク群において両群の成績は同等とは判断できない。術後全身化学療法と術後放射線治療を比較した大規模なRCTはないが、いくつかの後方視的研究の報告はなされている。Hosakaらによると[4]、広汎子宮全摘術を施行した子宮頸癌症例（扁平上皮癌）125例のうち、再発リスク因子を有する70例の解析を行い、うち多発リンパ節転移例を除いた50例の検討を行い、3年生存率は術後補助療法を行わなかった群では98.2%、術後全身化学療法群（CT群）では100%、術後放射線治療群（RT群）では98.5%であった。3年無病生存率は各群で、92.7%、96.4%、61.9%と、有意差を認めなかった。またHosakaらは[5]、子宮頸癌症例125例においてCT群とRT群の再発率はそれぞれ32.7%、15.6%であり、再発後の生存期間中央値（MST）はCT群で12カ月、RT群で8.5カ月であったと報告している。Takekumaらによると[6]、393例の子宮頸癌IB-II期のうち、基靭帯浸潤陽性またはリンパ節転移陽性（再発高リスク群）にて術後補助療法を施行した111例の解析を行っており、111例のうち37例はCT群で、74例はRT群であり、4年無増悪生存率はそれぞれ76.7%、68.3%、4年生存率はそれぞれ76.0%、82.7%と、両群間で有意差は認めなかったと報告している。またTakeshimaらによると[7]、広汎子宮全摘術を施行した65例（IB-IIA期症例。再発中リスク群、高リスク群を含む）に対し術後全身化学療法を施行し、5年生存率は中リスク群で93.3%、高リスク群で85.7%であり、再発率は中リスク群で3.3%、高リスク群で8.6%であったとしている。Lahousenらによると[8]、広汎子宮全摘術を施行した76例（IB-II期症例）における前方視的研究において、CT群、RT群、術後補助療法施行しなかった群の3群に分類し、無病生存期間は有意差がなかったとしているが、このような前方視的研究の報告は少なく、大規模なRCTは施行

されていないのが現状である。

子宮頸癌I-II期の5年生存率は70-90%であり、治癒の可能性が十分あるが、治療による有害事象によりquality of lifeが低下する症例もある。術後全身化学療法を選択することにより腸閉塞などのリスクを回避することが期待されており、本研究においてもCT群はCCRT群よりも腸閉塞の発症リスクが低い傾向があった（ $P=0.054$ ）。ただし手術の合併症としての腸閉塞であった可能性も否定はできず、その解釈には注意を要する。また術後全身化学療法における有害事象については、入院治療を要するような有害事象はみられなかった。下肢リンパ浮腫については、骨盤リンパ節郭清を行うこと自体が発生原因となり得るが、本研究では術後放射線治療による浮腫の増悪（grade 3以上）は認めなかった。Asanoらは[9]、子宮頸癌の術後補助療法に関するいくつかの後方視的研究のレビューを行っており、術後全身化学療法群は術後放射線治療群と比較して、術後補助療法としての効果は少なくとも同等であり、合併症のリスクは低いとしている。

再発中リスク・高リスク群におけるCT群の治療成績がRT群と比較して少なくとも同等であり、かつCT群において重篤なリンパ浮腫などの有害事象のリスクが低いとすれば、子宮頸癌の術後補助療法として全身化学療法を選択することが妥当であるということになる。しかし本研究では完全手術例133例における多変量解析において、子宮頸癌術後の独立した再発リスク因子は腫瘍径（4 cm以上）であったことと、再発症例11例の検討において術後全身化学療法を施行した扁平上皮癌症例では骨盤内再発が多く、そのいずれも腫瘍径4 cm以上であったことからすると、腫瘍径が大きい症例においては術後全身化学療法では骨盤内制御が不十分である可能性がある。Iwasakaらによると[10]、広汎子宮全摘術を施行した100例（IB-II期症例）において再発リスクの高い53例（リンパ節転移、基靭帯浸潤、または深い頸部間質浸潤をみとめる症例）に対して術後全身化学療法を施行し、他施設の術後放射線治療症例127例との比較を行い、5年生存率は術後全身化学療法症例83.0%、術後放射線治療症例81.7%であり、また再発部位に関しては、全身化学療法症例では

骨盤内再発が85%、骨盤外再発が23%、放射線治療症例では骨盤内再発が38%、骨盤外再発が71%であったとしており、術後全身化学療法を行った場合に骨盤内再発が多い傾向がみられている。

本研究の結果より、再発中リスク群については腫瘍径4cm未満の場合には他の再発リスク因子も考慮したうえで、放射線治療による有害事象（特に腸閉塞）を回避することを目的として術後全身化学療法を選択することも可能だが、腫瘍径4cm以上の症例においては術後全身化学療法では骨盤内制御が不十分である可能性があるため術後補助療法の選択においてはより慎重な検討が望まれる。再発高リスク群については本研究の結果から術後補助療法として放射線治療と全身化学療法の治療効果の同等性について論ずることは困難である。本研究は後方視的研究であり、子宮頸癌の術後補助療法として全身化学療法と放射線治療のいずれを選択するかに関しては、前方視的研究の成果が待たれる。

（この論文に関しては、千葉県がんセンター倫理審査委員会において承認された。承認受付番号【迅-28-151】）

SUMMARY

Treatment guidelines for cervical cancer recommend postoperative radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy (CCRT) for cases with recurrence risk factors. Our hospital classifies cases into three groups, namely low-, intermediate-, and high-risk groups, based on the presence or absence of risk factors for recurrence and their contents. For intermediate and high recurrence risk groups, postoperative systemic chemotherapy (CT) or postoperative CCRT is performed at the attending doctor's discretion. Among 133 cases of complete operation for cervical carcinoma in our hospital, 2-year disease-free survival (DFS) rate was 93.4% and 2-year survival rate was 98.2%. Examination of 83 cases that had been selected for postoperative adjuvant therapy in the intermediate- and high-risk groups showed a DFS rate for 2 years in CT cases and CCRT cases of 94.5% and 74.5% (log-rank test, $P = 0.1466$). Examination of recurrent cases showed a high pelvic recurrence rate in patients with squamous cell carcinoma receiving CT, with tumor diameters of 4 cm or more in all such patients. Given that postoperative CT might be insufficient to control the pelvic region, selection of more careful postoperative adjuvant therapy is needed for cases with a tumor size of 4 cm or more.

文 献

- 1) 日本婦人科腫瘍学会編: 子宮頸癌治療ガイドライン2011年版: 金原出版.
- 2) Ikeda Y, Frusawa A, Kitagawa R, Tokinaga A, Ito F, Ukita M, Nomura H, Yamagami W, Tanabe H, Mikami M, Takeshima N, Yaegashi N. Practice patterns of adjuvant therapy for intermediate/high recurrence risk cervical cancer patients in Japan. *J Gynecol Oncol* 2016; 27: e 29.
- 3) Mikami M, Aoki Y, Sakamoto M, Shimada M, Takeshima N, Fujiwara H, Matsumoto T, Kita T, Takizawa K. Surgical principles for managing stage IB2, II A2, and II B uterine cervical cancer (Bulky Tumors) in Japan: a survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 1333-40.
- 4) Hosaka M, Watari H, Takeda M, et al. Treatment of cervical cancer with adjuvant chemotherapy versus adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy and systemic lymphadenectomy. *J Surg Oncol* 2008; 34: 552-6.
- 5) Hosaka M, Watari H, Kato T, et al. Clinical efficacy of paclitaxel/cisplatin as an adjuvant chemotherapy for patients with cervical cancer who underwent radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *J Surg Oncol* 2012; 105: 612-6.
- 6) Takekuma M, Kasamatsu Y, Kado N, Kuji S, Tanaka A, Takahashi N, Abe M, Hirashima Y. Adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for high-risk cervical cancer after radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *International Journal of Clinical Oncology*, August 2016; 21: 741-7.
- 7) Takeshima N, Umayahara K, Fujiwara L, et al. Treatment results of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for intermediate-and high risk stage IB-II cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 618-22.
- 8) Lahousen M, Haas J, Pickel H, et al. Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: A randomized, prospective, multicenter trial. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 196-201.
- 9) Asano H, Todo Y, Watari H. Adjuvant chemotherapy for early-stage cervical cancer. *Chin J Cancer Res* 2016; 28: 228-34.
- 10) Iwasaka T, Kamura T, Yokoyama M, et al. Adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for cervical carcinoma: a comparison with effects of adjuvant radiotherapy. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 977-81.