

子宮頸癌に対する根治的放射線治療の治療成績及び 腔内照射における三次元治療計画の有用性について

今野 伸樹¹⁾ 和田崎晃一¹⁾ 内藤 博之²⁾
熊谷 正俊²⁾

I. はじめに

子宮頸癌の治療において放射線治療は重要な役割を占める。日本婦人科腫瘍学会の子宮頸癌治療ガイドライン2011年度版やNCCNのガイドラインにおいてI B期～II期においては、放射線治療が手術と共に推奨されており、III～IV A期においては同時化学放射線療法が第一選択として推奨されている。また遠隔リンパ節転移や限られた数の遠隔転移を有するIV B期症例においても化学放射線治療の有用性が報告されている¹⁾。

子宮頸癌に対する放射線治療は外部照射と腔内照射の併用が標準治療である。我が国においては、外部照射ではCTを用いた三次元治療計画が広く行われているが、腔内照射では2方向X線写真を用いた二次元治療計画法を行っている施設も多い。CTまたはMRIを用いた腔内照射の三次元治療計画は、二次元治療計画に比べ腫瘍や正常臓器の線量をより正確に評価可能であり、近年、我が国でも普及しつつある²⁾。

県立広島病院では2008年4月から毎回の腔内照射時においてアプリケーション挿入後にCTを撮影し三次元線量評価を行っているが、2012年7月までは原則二次元治療計画法に基づき治療を行っていた。2012年8月から腫瘍や正常臓器の線量を考慮した三次元治療計画法に基づく腔内照射を開始した。本稿では、当院における子宮頸癌に対する根治的放射線治療の治療成績と有害事象発生率及び二次元治療計画と三次元治療計画における腫瘍、直腸、膀胱の線量の比較について報告する。

II. 対象と方法

2008年4月～2014年4月までの間に県立広島病院で根治的放射線治療を行った子宮頸癌患者61例を対象とした。年齢は36～92歳（中央年齢は65歳）で、FIGO（the International Federation of Gynecology and Obstetrics）分類による進行期別ではI b期7例、II a期2例、II b期28例、III a期2例、III b期13例、IV a期4例、IV b期5例であった（表1）。病理組織型は扁平上皮癌が57例、腺癌が3例、腺扁平上皮癌が1例であった。骨盤内リンパ節転移陽性例が25例で陰性例が36例であった。化学療法を併用した症例は40例でCDDP 30mg/m²/週を基本とし、残る21例は放射線治療単独で治療した（表2）。

外部照射はリニアック10MV X線を用い、全骨盤照射は前後左右4門照射、中央遮蔽照射は前後対向2門照射、リンパ節への追加照射は前後対向2門照射または多門照射で行った。いずれもCT画像による治療計画を三次元治療計画装置（Pinnacle 3：Philips Medical Systems, Fitchburg USA）を用いて行った。1回の線量は1.8～2 Gyで、総線量は全骨盤照射が36Gy～50Gy（中央値40Gy）中央遮蔽照射が0～10Gy（中央値10Gy）、リンパ節への追加照射は23例で施行し線量は6～15Gy（中央値6 Gy）であった。腔内照射は⁶⁰Coを線源とする高線量率RALS（remote after loading system）を用い、全骨盤照射終了後より開始した。腔内照射は週に1回行い、回数は2～4回（中央値3回）で、アプリケーションはタンデムとオボイドまたはシリンダーを用いた。毎回の治療時のアプリケーション挿入後に2方向のX線写真とCTを撮影した。2方向X線写真を用いてA点（外子宮口より子宮腔軸方向に2 cm左右に2 cmの点）を線量評価点として線源停留位置と停留時間を

1) 県立広島病院 放射線治療科

2) 県立広島病院 婦人科

表1 患者背景

年齢	: 36 ~ 92 歳 (平均 65 歳)
臨床病期 (FIGO)	: I b 期 7 例、II a 期 2 例、II b 期 28 例、III a 期 2 例、III b 期 13 例、IV a 期 4 例、IV b 期 5 例
組織型	: 扁平上皮癌 57 例、腺癌 3 例、腺扁平上皮癌 1 例
リンパ節転移	: なし 36 例、あり 25 例
抗凝固療法	: なし 50 例、あり 11 例

表2 治療方法

外部照射	: 全骨盤	36 ~ 50 Gy (中央値 40 Gy)
	中央遮蔽	0 ~ 10 Gy (中央値 10 Gy)
	リンパ節追加 (23 例)	6 ~ 15 Gy (中央値 6 Gy)
腔内照射	: 回数	2 ~ 4 回 (中央値 3 回)
	総線量 (A 点)	12 ~ 24 Gy (中央値 18 Gy)
	二次元治療計画	39 例 三次元治療計画 22 例
化学療法	: なし	21 例
	あり	40 例

決定した。これらの線源停留位置と停留時間をCT画像上に入力し、三次元治療計画装置 (HDR-Plus: Bebig, Berlin, Germany) を用いて線量分布図を作成した。また、CTV (臨床標的体積: clinical target volume) は腔内照射時の残存腫瘍と子宮頸部全体を含んだものとし、CTVの線量評価にはD₉₀ (体積の90%が照射される最小線量) を用い、直腸と膀胱の線量評価にはD_{2cc} (高線量域2ccが照射される最小線量) を用いた。処方線量は2012年7月までの39例では二次元治療計画に基づいて決定し、以後の22例で三次元治療計画に基づき決定した。二次元治療計画群では原則A点に6Gy処方を行っており、三次元治療計画群では、CTVD90が6.0Gy以上、直腸線量D_{2cc}が5.7Gy以下となるように線源停留位置やA点線量を適宜調整した。

検討項目は、全生存率、局所制御率、直腸と膀胱の有害事象発生率及び二次元治療計画と三次元治療計画におけるA点線量、CTV、直腸、膀胱の線量比較とした。局所制御率の計算において、局所再発は子宮、傍結合組織、膣における再発とし、局所再発のない状態での死亡は打ち切りとした。有害事象のグ

レードはCTCAE (common terminology criteria of adverse events) version4.0を用いた。生存率、局所制御率、有害事象の発生率の計算は照射開始日を起点とし、Kaplan-Meier法を用いた。また、2群間の比較にはlog-rank testを用いた。腔内照射と外部照射の総線量としては、毎回の腔内照射線量の合計に全骨盤照射線量とを加えた線量とし、1回線量2Gyとした場合の等価線量 (EQD2) で表した。EQD2の計算はLQモデル (linear-quadratic model) を用い、A点線量とCTVの線量計算では $a / \beta = 10$ 、直腸、膀胱の線量計算では $a / \beta = 3$ とした。

Ⅲ. 結 果

2016年8月の時点で、現病死11例、他病死6例、有病生存9例、無病生存35例であった。生存例の経過観察期間中央値は60ヶ月 (16~96ヶ月) で、5年全生存率、局所制御率はそれぞれ72%、92%であった (図1、2)。FIGO分類別での5年全生存率はI期: 100%、II期72%、III期73%、IV期53%であった (図3)。再発例20例の再発部位は、局所再発4例、骨盤

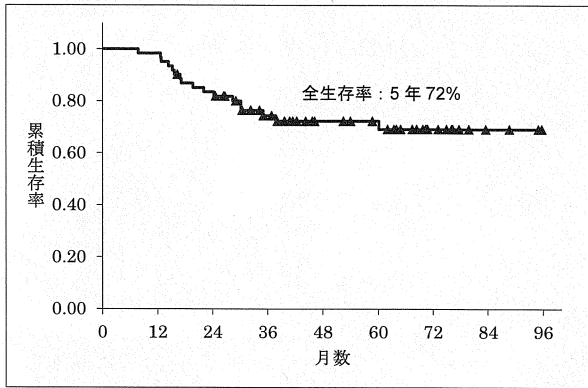


図1 全生存率

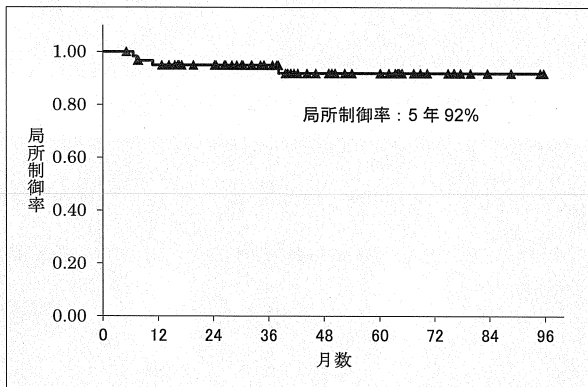


図2 局所制御率

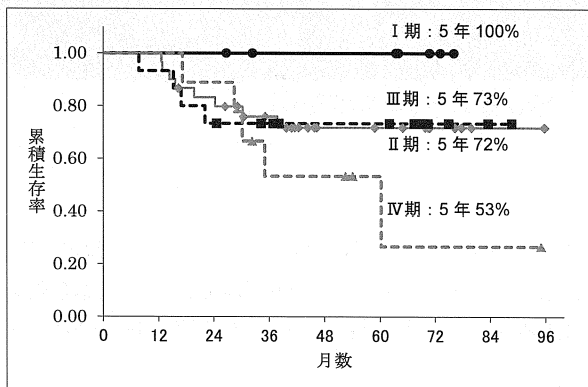
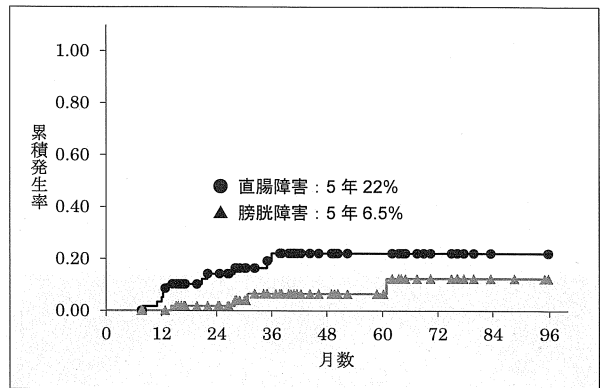


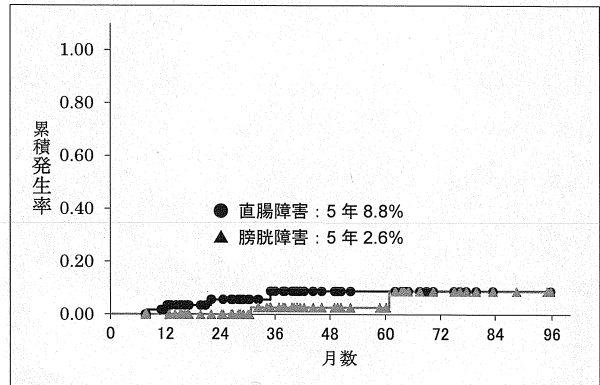
図3 FIGO 別全生存率

リンパ節2例, 傍大動脈リンパ節6例, 鎖骨上窩リンパ節3例, 肺転移4例, 肝転移2例, 腹膜播種が1例(1例で局所と肺転移と同時再発, 1例で傍大動脈と鎖骨上窩リンパ節の同時再発)であった。

晩期有害事象の発症例は, 直腸障害が grade 1 : 2例, grade 2 : 5例, grade 3 : 4例, grade 4 : 0例であり, 膀胱障害は grade 1 : 1例, grade 2 : 1例, grade 3 : 2例, grade 4 : 0例であった。5年



a. Grade 1 以上の有害事象発生率



b. Grade 3 以上の有害事象発生率

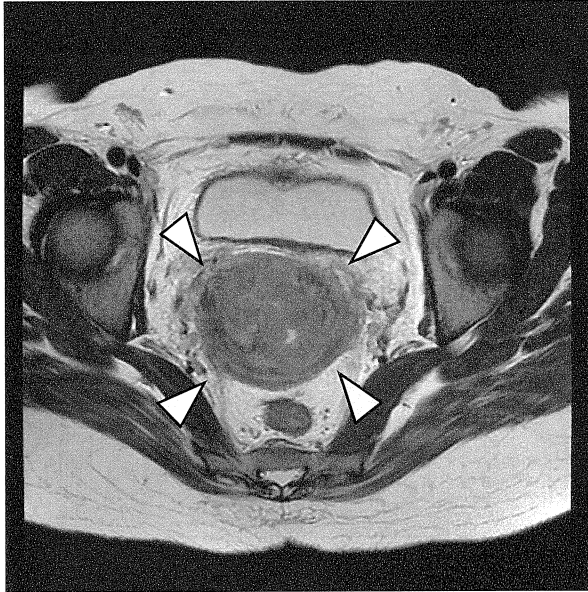
図4 直腸膀胱有害事象発生率

表3 二次元治療計画と三次元治療計画の照射線量の比較～外照射と腔内照射の合算(EQD2)の平均値～

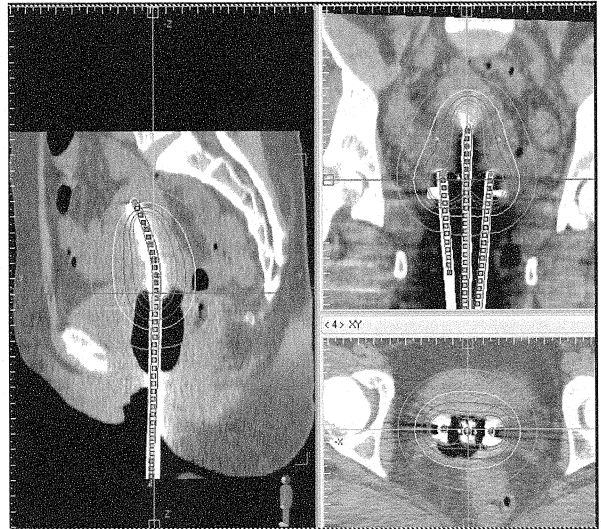
	二次元治療計画群	三次元治療計画群	p 値
A 点線量	62.9Gy	59.3Gy	0.01
CTV D90	66.8Gy	64.5Gy	0.27
直腸 D2cc	68.5Gy	63.0Gy	0.02
膀胱 D2cc	72.8Gy	68.4Gy	0.13

有害事象発生率は Grade 1 以上では直腸障害が22%, 膀胱障害が6.5%であったが Grade 3 以上のものに限ると直腸障害が8.8%, 膀胱障害が2.6%であった(図4)。

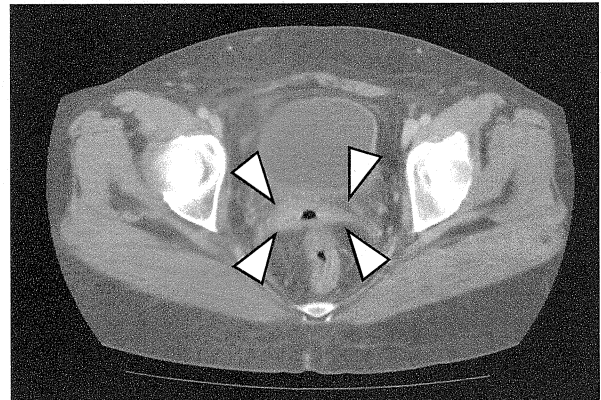
二次元治療計画群と三次元治療計画群の2群のA点, CTVD₉₀, 直腸 D_{2cc}, 膀胱 D_{2cc} の線量の比較を表3に示す。病変部の線量の指標である CTVD₉₀ の線量は二次元治療計画群で66.8Gy, 三次元治療計画群で64.5Gyと有意差を認めなかったが, 直腸線量は二次元治療計画群で68.5Gy に対して三次元治療計画



a. 治療開始前 MRIT 2 強調画像



b. 三次元治療計画による腔内照射の線量分布図



c. 治療後1年半時点の造影CT

図5

群で63.0Gyと有意に低下していた。膀胱線量は二次元治療計画群で72.8Gy, 三次元治療計画群で68.4Gyと三次元治療計画群で低値であったが有意差は認められなかった。直腸出血を認めた11例の直腸 D_{2cc} は出血を認めなかった症例に比べて有意に高かった (平均値73.7Gy vs 65.1Gy $p=0.007$)。また抗凝固薬内服例11例では非内服例に比べて有意に出血の割合が高かった (5年有害事象発生率52% vs 16% $p=0.003$)。

図5に代表例の治療前後の画像と腔内照射の線量分布図を提示する。症例は35歳のII b期症例で腫瘍長径は56mmであった。外照射は全骨盤照射40Gy/20回と中央遮蔽10Gy/5回施行し、タンデム、オポイドを用いた腔内照射を三次元治療計画法により施行した。腫瘍及び直腸の線量を考慮しA点線量を16.5Gy/3回とし、CTV D_{90} は67.4Gyと十分な線量を維持しな

がら、直腸の D_{2cc} は64.0Gy, 膀胱の D_{2cc} は63.7Gyと比較的低値に抑えることが可能であった。本症例は治療後2年5ヶ月現在、再発や有害事象無く経過している。

IV. 考 察

FIGO 病期別の放射線治療単独による標準的な5年生存率はI期: 80~90%, II期: 60~80%, III期: 40~60%, IV期: 10~40%と報告されている³⁻⁴⁾。病期別の化学放射線治療による生存率のまとまった報告は少ないが、化学療法の併用によりIB~II期では10%, II B期で7%, III~IV A期で3%, 5年生存率が改善するというメタアナリシスによる検討の報告がある³⁾。当院の治療成績は、61例中40例で化学療法を

併用しているが、これらの報告と比べ遜色ない結果と考えられる。特に局所制御率は5年で92%と良好な結果であった。

子宮頸癌の根治的放射線治療に伴う重要な晩期有害事象として直腸障害、膀胱障害があり Grade 3 以上の頻度は直腸障害で4~10%、膀胱障害が5%以下と報告されている⁴⁻⁵⁾。本検討において抗凝固薬内服症例で直腸出血の発生頻度が高く、今回の対象中の11例(18%)と高い割合で抗凝固薬内服症例が含まれていたことが有害事象の発生頻度に影響を与えた可能性があるが、Grade 3 以上の5年有害事象発生率は直腸障害で8.8%、膀胱障害で2.6%と諸家の報告と比べて遜色ない結果であった。

子宮頸癌に対する腔内照射において、2方向 X 線写真を用いた二次元治療計画では腫瘍の存在部位や大きさが反映されないため、腫瘍の線量が十分カバーされない症例も多いとされている⁶⁾。CT または MRI 画を用いた三次元治療計画では、二次元治療計画に比べて腫瘍線量をより正確に計算でき、線量分布が不均一な小線源治療における腫瘍や正常臓器の線量と体積の関係を評価することが可能となり、治療成績の向上や、直腸、膀胱などの正常臓器の線量の有害事象発生率の低下が報告されている⁷⁻¹⁰⁾。

正常臓器の三次元線量評価と有害事象の発生率との関係については、直腸に関してはいくつかの報告がある。Kato¹¹⁾ は84例の患者を対象にCT画像による直腸線量と有害事象発生の有無を検討し、有害事象非発生例の直腸 D_{2cc} の平均が53.9Gyであったのに対し発生例では72.0Gyであったと報告している。今回の我々の検討結果でも、有害事象非発生例の直腸 D_{2cc} の平均が65.1Gyであったのに対し発生例では73.7Gyと有意に高値であった。本研究では三次元治療計画群で直腸 D_{2cc} が63.0Gy と二次元治療計画群の68.5Gy と比較して有意に低値であった。今回の対象症例は二次元治療計画法を用いた症例が半数以上を占め、三次元治療計画を行うことで直腸障害の頻度をさらに低減できる可能性があると思われる。膀胱に関しては有害事象発生率と三次元治療計画における線量との報告は少なく、我々のデータでも膀胱障害発生例が4例のみであったため線量と障害発生との関係を検討することは困難であった。

V. ま と め

当院における子宮頸癌に対する根治的放射線治療の治療成績は良好な結果と考えられた。有害事象の発生率は諸家の報告と遜色ない結果であったが、腔内照射の三次元治療計画によるさらなる有害事象低減の可能性が示唆された。

引用文献

- 1) Cervical Cancer Guideline (version 1. 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
- 2) Nakagawa A, Ohno T, Noda T et al : Dose-volume histogram parameters of high-dose-rate brachytherapy for Stage I-II cervical cancer (≤ 4 cm) arising from a small-sized uterus treated with a point A dose-reduced plan. J Radiat Res. 55 : 788-793, 2014.
- 3) Arai T, Nakano T, Morita S et al : High-dose-rate remote afterloading intracavitary radiation therapy for cancer of the uterine cervix. A 20-year experience. Cancer 69 : 175-80, 1992.
- 4) Nakano T, Kato S, Ohno T et al : Tsujii H, Sato S, Fukuhisa K, Arai T : Long-term results of high-dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Cancer. 103 : 92-101, 2007.
- 5) Rose PG, Ali S, Watkins E et al : Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer : a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 25 : 2804-10, 2007.
- 6) Shin KH, Kim TH, Cho JK et al : CT-guided intracavitary radiotherapy for cervical cancer : Comparison of conventional point A plan with clinical target volume-based three-dimensional plan using dose-volume parameters. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 64 : 197-204, 2006.
- 7) Dimopoulos JC, Lang S, Kirisits C et al : Dose-volume histogram parameters and local

- tumor control in magnetic resonance image-guided cervical cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75 : 56-63, 2009.
- 8) Pötter R, Dimopoulos J, Georg P et al : Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 83 : 148-155, 2007.
- 9) Potter R, : Georg P, : Dimopoulos JC et al : Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol*. 100 : 116-123, :2011.
- 10) Kang HC, : Shin KH, : Park SY et al : 3D CT-based high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer : clinical impact on late rectal bleeding and local control. *Radiother Oncol*. 97 : 507-13, :2010.
- 11) Kato S, : Tran DN, : Ohno T et al : CT-based 3D dose-volume parameter of the rectum and late rectal complication in patients with cervical cancer treated with high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *J Radiat Res*. 51 : 215-21, :2010.

Treatment outcomes of radical radiotherapy for patients with cervical cancer and utility of three-dimensional computed tomography-based intracavitary brachytherapy

Nobuki Imano¹⁾, Koichi Wadasaki¹⁾, Hiroyuki Naito²⁾, Masatoshi Kumagai²⁾

1) Department of Radiation Oncology, Hiroshima Prefectural Hospital

2) Department of Gynecology, Hiroshima Prefectural Hospital

Summary

We evaluated the treatment outcomes of patients with cervical cancer treated by radical radiotherapy and examined the utility of three-dimensional computed tomography (3D CT) -based intracavitary brachytherapy. The subjects were 61 patients with cervical cancer treated by combined external beam radiotherapy and intracavitary brachytherapy from 2008 to 2014. The median age was 65 years old, and the stage distributions were as follows: stage Ib, 7;IIa, 2;IIb, 28;IIIa, 2;IIIb, 13;IVa, 4;and IVb, 5. With a median follow-up of 60 months, the 5-year overall survival and local control rates were 72% and 92%, respectively. As late toxicity, grade 3 rectal bleeding was seen in 4 patients, and grade 3 bladder bleeding was seen in 2 patients. The rectal dose was significantly reduced using 3D CT-based intracavitary brachytherapy compared with two-dimensional treatment (D2cc of rectum: 63.0 Gy vs. 68.5 Gy, $p=0.02$).

