

II. クリニカルカンファランス—これだけは知っておきたい—

3. 難治性婦人科癌への新たな戦略

2) 難治性子宮頸癌の取扱い

東北大学医学部
産婦人科教授
八重樫伸生

座長：筑波大学教授
吉川 裕之

はじめに

子宮頸癌に対する放射線療法と化学療法の同時併用療法がその予後を改善するという報告がされて以来、化学療法は手術療法と放射線療法に次ぐ第三の治療法としての地位を確立したといえる。これらの治療法をどのような組み合わせとして選択するかは、臨床進行期や組織型、全身状態などにより決定されることになる。しかし例えば臨床進行期が4b期の5年生存率はいまだに10%前後と低く、決して満足すべきものではない。また子宮頸癌の約15%を占める腺癌や腺扁平上皮癌などは放射線療法や化学療法に対する感受性が低く予後も不良とする報告が多い。さらに頻度こそ少ないものの、非常に悪性度が高かつ比較的若年者が多く罹患する小細胞癌(全体の4%)やスリガラス細胞癌(全体の1%)などに対する効果的な治療法は確立されていない。

子宮頸癌の5年無病生存率は世界的にみて概ね70%である。すなわち30%の症例は初回治療として種々の治療法を施行したにもかかわらず治療抵抗性であり再発・転移したり病変が持続したりするということである。初回治療に抵抗性となった癌に対してどのような治療戦略をとるべきか。このような再発・転移癌に対する治療法の選択に当たっては、初回治療がどうであったか、あるいは再発・転移腫瘍の部位がどこにあるか、という二点がポイントとなる。それらを考慮に入れながら個別化した二次治療を選択し、治療成績を比べていくことが重要である。

第1群—骨盤内に限局した再発で、初回治療に放射線療法を用いていない場合

このような症例に対する二次治療としては放射線療法が選択されることが多い。従来の報告をまとめると再発後の5年生存率は38%で^{1)~5)}、これは4a期に対する初回治療の成績に近似する。再発後の予後に影響を与える因子としては、腫瘍と骨盤壁の関係とともに組織型があげられる。進行期1b期に対して広汎子宮全摘出術を施行した後の再発例のみを集めた報告では、骨盤壁に固着した群では骨盤壁から遊離している群に比較して予後は不良であり⁶⁾、また腺癌は扁平上皮癌よりも再発後の生存率が明らかに劣っている。

この群に対して放射線療法と化学療法の同時併用療法が有効かどうか。これまでに2

Treatment of Recurrent, Metastatic and Persistent Uterine Cervical Cancer

Nobuo YAEGASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine, Sendai

Key words : Cervical cancer · Persistent · Metastatic · Recurrent

つの報告があるが、どちらも放射線単独に比べて明らかな有効性を示すまでにはいたっていない⁷⁸⁾。すなわち、もし医師がこの群に対して放射線療法単独ではなく同時併用療法を採用するとすれば、それはいまだにクリニカルトライアルの域を出ていないことを十分に理解しておく必要がある。

第2群—骨盤内に限局した再発で、初回治療で放射線治療を施行している場合

このような症例に再度放射線治療を施行しても、5年生存率は10%から20%と満足する結果は得られず、逆に放射線による重篤な後障害が約50%で発生する⁹⁾。しかも近年の放射線療法でははじめから局所に full dose をかけるため再照射の適応となることは少ないと考えてよい。

それでは化学療法はどうか。照射野内の骨盤内再発例に対しシスプラチンを含む化学療法を施行した文献をまとめると、207例の検討で奏効率が27%、50%生存期間は9カ月で¹⁰⁾、これも満足すべき結果とはいえない。

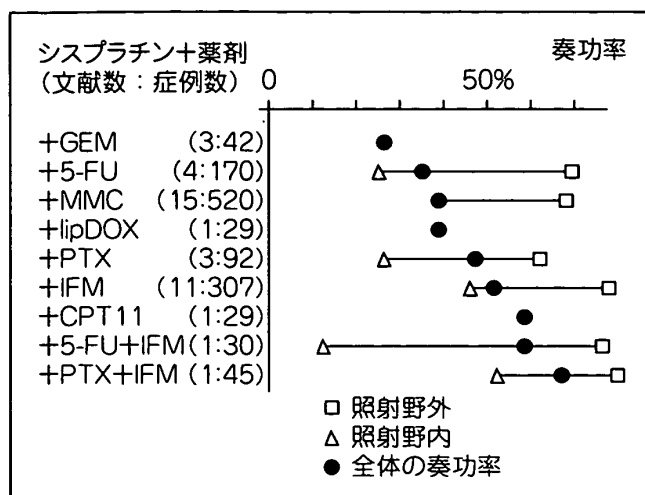
この群に対して手術療法を選択する場合、標準的な術式は骨盤内臓全摘出術である¹¹⁾。本手術では敗血症や肺塞栓症、腸管や尿路系の閉塞や瘻孔形成など、種々の重篤な術後合併症が28%の頻度で発生する¹²⁾。また手術による直接的な死亡が数%で起こることから適応を十分に吟味する必要がある。その条件としては、再発腫瘍が骨盤内に限局し骨盤壁から遊離していること、手術に耐えうるほど全身状態が良好であること、人工肛門や尿路変更術に対して患者や家族が十分に理解し同意が得られること、などである。このような条件を満たし症例が選択された場合の成績は概ね良好で、実際に骨盤内臓全摘出術後の5年生存率は40%から50%である¹³⁾¹⁴⁾。この成績は組織型によって左右されず再発腺癌に対しても扁平上皮癌と同様の成績が得られていることは注目される。

さらに骨盤壁にまで達する腫瘍に対する治療法として CORT (Combined Operative and Radiotherapeutic Treatment) が提案されている¹⁵⁾¹⁶⁾。手術的には、大腿神経や坐骨神経、外腸骨動静脈、大腿動静脈、恥骨以外の骨盤内の臓器を腫瘍の進展に応じて、腫瘍とともに一塊にして摘出する。この治療は「たとえ骨盤壁に達するという診断がついた場合でも骨盤の骨にまで達することはまれで、内閉鎖筋や尾骨筋などによって浸潤がブロックされていることが多く、そこまで摘出すれば腫瘍をすべて除去できる」という考えに基づいている。また摘出後には腸管吻合術、尿路変更術、骨盤底再建術、死腔を埋めるための種々の工夫などが施される。さらに骨盤壁には数本のガイドチューブを埋め込み、術後にそのチューブガイド下に線源を挿入し放射線療法を施行する。報告によると CORT による5年生存率は40%以上で、重篤な術後合併症の頻度も30%前後であり、骨盤壁に達する再発癌のみを対象とした成績としては驚異的といわざるを得ない。

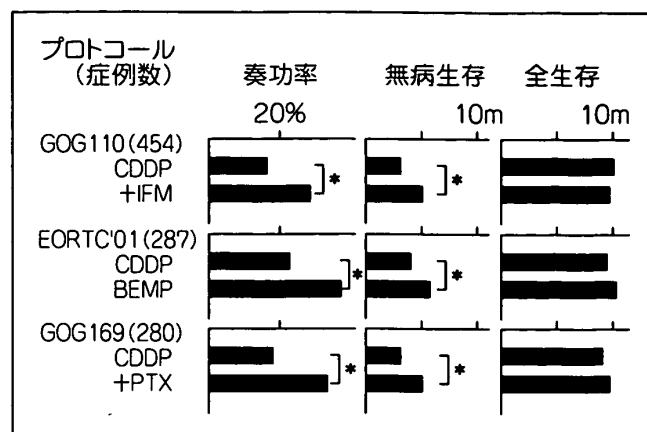
第3群—遠隔転移・再発例で初回治療に放射線治療を用いていない場合、または照射野外に転移・再発した場合

このような症例に対しては放射線療法と手術療法が適応となる。しかしその成績は決して満足するものではなく、5年生存率で10%未満である¹⁷⁾。肺転移例に限っていえば、孤立性の肺転移の場合には手術で比較的良好な成績が得られるものの、肺転移例全体では50%生存期間が10カ月でしかない¹⁸⁾。

この群に対して放射線療法と化学療法の同時併用は有効かどうか。それに直接答えるような研究は現在のところ報告されていない。間接的ではあるが、傍大動脈リンパ節転移例 (pTNM 分類で4b 期) に対する放射線療法と化学療法の効果を検討した、放射線療法単独



(図1) 再発子宮頸癌に対する多剤併用療法の効果
(40文献より引用し作成)



(図2) 多剤併用療法は生存期間を延長するか？
3つの無作為比較試験の成績を比較
(* : p < 0.05)

またはその後に化学療法を追加した群 (GOG59) とシスプラチンと5-FU の組み合わせで放射線療法と同時投与した (GOG125) のデータを比較した論文がある¹⁹⁾。それによると GOG125のほうが GOG59に比べて無病生存期間、全生存期間とも延長しており、同時併用療法の有効性が示唆された。また進行期1b 期で広汎子宮全摘術を施行後に再発した症例のみを集めて、再発後の予後因子を多変量解析した研究²⁰⁾では、再発治療に同時併用した場合のほうが放射線単独よりも再発のオッズ比が0.6と低下し、同時併用を支持する結果が報告されている。今後この群に対する同時併用療法の有効性を明らかにするために、無作為比較試験が組まれることが望まれる。

第4群—照射野内の再発で手術不能の場合、または照射野内外に多発性の再発・転移がある場合

このような症例に対してはもはや手術療法も放射線療法も適応にはならず、化学療法が選択される。これまでに再発子宮頸癌に対して検討された薬剤のうち、症例数が十分あり奏効率が15%以上のものはシスプラチンをはじめ7剤あるが、いずれも奏効率は30%未満であった。そこで主にシスプラチンを中心とした多剤併用療法が数多く開発され臨床研究がなされてきた。多剤併用療法の奏効率は概ね単剤のそれを上回り、50%を超える組み合わせも報告されている(図1)。特徴的なのは、いずれの報告でも照射野内の病巣に対する奏効率は照射野外のそれに比べ有意に低いという点である。またそれぞれの文献の生存期間を比較してみると、単剤の場合の全生存期間が7カ月から9カ月であるのに対し、多剤併用の場合には9カ月から12カ月と有効性が示されている。それでは多剤併用が生存期間を本当に延長させるかどうか。これを最終的に確認するには無作為比較試験が必要となる。これまでに報告された3つの報告をまとめると(図2)、いずれも単剤に比較して多剤併用療法のほうが奏効率は有意に良好であり、無病生存期間も有意に延長されるが、全生存期間を比較すると両群間に有意差はなくなってしまうという結果であった^{21)~23)}。

おわりに

再発・転移癌を中心として難治性子宮頸癌の治療を考えた場合、再発部位や初回治療の種類によって治療法を個別化することが重要である。しかし治療法選択に当たって拠るべき根拠が非常に乏しく、婦人科腫瘍医が挑戦すべき重要な課題のひとつといえる。

《参考文献》

1. Chen NJ, Okuda H, Sekiba K. Recurrent carcinoma of the vagina following Okabayashi's radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1985 ; 20 : 10—16
2. Jobsen JJ, Leer JWH, Cleton FJ, Hermans J. Treatment of locoregional recurrence of carcinoma of the cervix by radiotherapy after primary surgery. *Gynecol Oncol* 1989 ; 33 : 368—371
3. Potter ME, Shingleton HM, Baker VV. Factors affecting the response of recurrence squamous cell carcinoma of the cervix to cisplatin. *Cancer* 1989 ; 63 : 1283—1286
4. Potter ME, Shingleton HM, Soong SJ, Hatch KD. Optimal therapy for pelvic recurrence after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990 ; 37 : 74—77
5. Thomas GM, Dembo AJ, Black B, Bean HA, Beale FA, Pringle JR, Rawlings G, Depetrillo D. Concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after radical surgery. *Gynecol Oncol* 1987 ; 27 : 254—260
6. Ijaz T, Eifel PJ, Burke T, Oswald MJ. Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998 ; 70 : 241—246
7. Thomas GM, Dembo AJ, Myhr T, Black B, Pringle JF, Rawlings G. Long-term results of concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. *Int J Gynecol Cancer* 1993 ; 3 : 193—198
8. Maneo A, Landoni F, Cormio G, Colombo A, Placa F, Pellegrino A, Mangioni C. Concurrent carboplatin/5-fluorouracil and radiotherapy for recurrent cervical carcinoma. *Annals of Oncology* 1999 ; 10 : 803—807
9. Russell AH, Koh WJ, Markette K, Russell KJ, Cain JM, Tamimi HK, Greer BE, Figge DC. Radical reirradiation for recurrent or second primary carcinoma of the female reproductive tract. *Gynecol Oncol* 1987 ; 27 : 226—232
10. Ramm K, Vergote IB, Kern J, Trope CG. Bleomycin-ifosfamide-cis-platinum (BIP) in pelvic recurrence of previously irradiated cervical carcinoma : a second look. *Gynecol Oncol* 1992 ; 46 : 203—207
11. Magrina JF. Types of pelvic exenterations : a reappraisal. *Gynecol Oncol* 1990 ; 37 : 363—366
12. Matthews CM, Morris M, Burke TW, Gershenson DM, Wherton JT, Rutledge FN. Pelvic exenteration in the elderly patient. *Obstet Gynecol* 1992 ; 79 : 773—777
13. Stanhope CR, Webb MJ, Podratz KC. Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1990 ; 33 : 897—909

14. Crozier M, Morris M, Levenback C, Lucas KR, Atkinson EN, Wharton JT. Pelvic exenteration for adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1995 ; 58 : 74—78
15. Hockel M, Schlenger K, Hamm H, Knapstein PG, Hohenfellner R, Rosler HP. Five-year experience with combined operative and radiotherapeutic treatment of recurrent gynecologic tumors infiltration the pelvic wall. *Cancer* 1996 ; 77 : 1918—1933
16. Hockel M. Laterally extended endopelvic resection : surgical treatment of infrailiac pelvic wall recurrences of gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180 : 306—312
17. Sommers GA, Grigsby PW, Perez CA, Camel HM, Kao MS, Galakatos AE, Lockett MA. Outcome of recurrent cervical carcinoma following definitive irradiation. *Gynecol Oncol* 1989 ; 35 : 150—155
18. Barter JF, Soong SJ, Hatch KD, Shingleton HM. Diagnosis and treatment of pulmonary metastases from cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990 ; 38 : 347—351
19. Varia MA, Bundy BN, Deppe G, Mannel R, Averette HE, Rose PG, Connelly P. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes : extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy : a GOG study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998 ; 42 : 1015—1023
20. Wang C-J, Lai C-H, Huang H-J, Hong J-H, Chou H-H, Huang K-G, Lin J-D. Recurrent cervical carcinoma after primary radical surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 181 : 518—524
21. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, Berman ML, Clarke-Pearson DL, Mutch DG, Anderson B. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix : a GOG study. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 165—171
22. Vermorken JB, Zanetta G, De Oliveira CF, van der Burg MEI, Lacave AJ, Teodorovic I, Hocht Boes G, Colombo N. Randomized phase III trial of bleomycin, vindesine, mitomycin-C, and cisplatin (BEMP) versus cisplatin (P) in disseminated squamous-cell carcinoma of the uterine cervix : An EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group study. *Annals of Oncology* 2001 ; 12 : 967—974
23. Moore DH, McQuellon RP, Blessing JA, Thaler H, Benda J, Miller DS, King S, Olt G, Boggerss J, Rocereto TF. A randomized phase III study of cisplatin versus cisplatin plus paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent squamous cell carcinoma of the cervix : a Gynecologic Oncology Group study. *Proceedings of ASCO* 2001 ; 201a