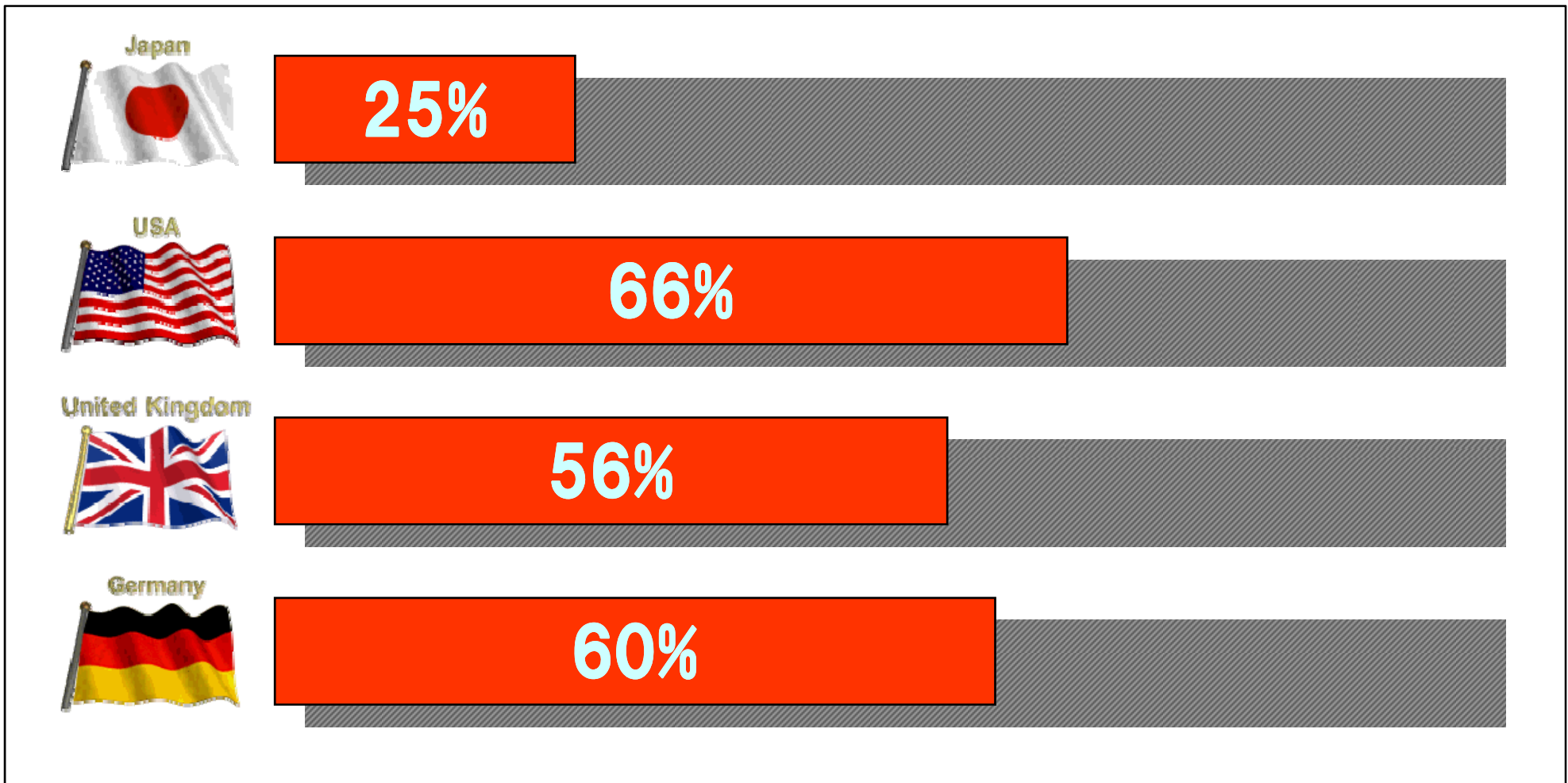


第42回医療者がん研修会
「これからの子宮がん治療」
2012年9月20日（木）

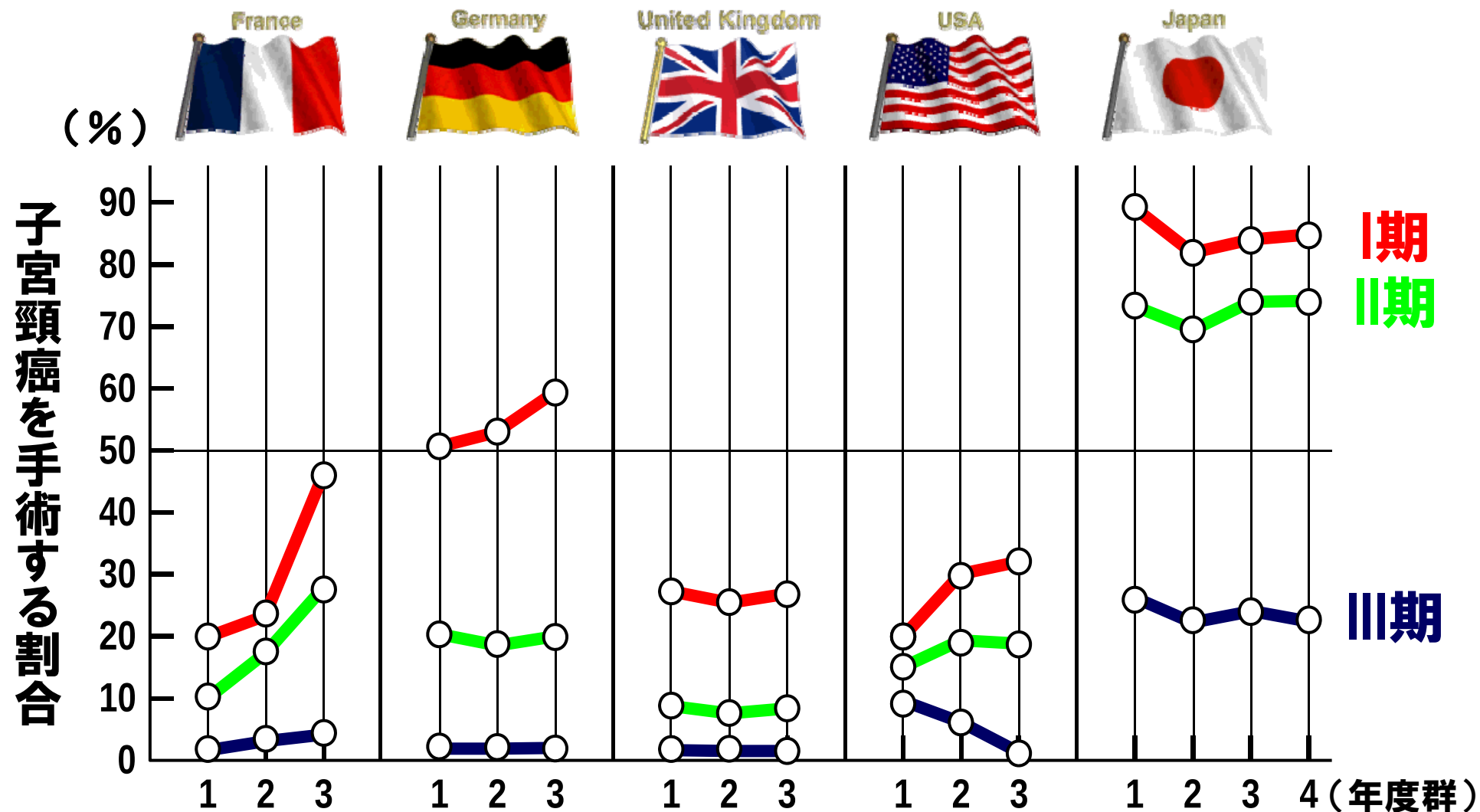
子宮がんを 放射線治療 で治そう

広島市立広島市民病院
放射線治療科 松浦寛司

全がん患者のうち 放射線治療を受けるがん患者の割合



子宮頸癌治療法の国際比較



子宮頸癌治療ガイドライン 2007年版

■ Ib期とII期

- Ib期やII期の治療法として広汎子宮全摘出術が推奨される。
- 手術療法以外には根治的放射線療法が選択肢としてあげられる。
- 欧米では、根治的放射線療法は無病生存期間や全生存期間において手術療法と差がないとされており、米国のNCCNやNCIのガイドラインではIb期やIIa期に対して手術療法と放射線療法は並列した治療オプションとされている。またIIb期に対しては手術という選択肢は示されていない。

子宮頸癌治療ガイドライン 2007年版

■ Ib期とII期

－ I期やII期に対して根治的放射線療法は推奨されるか？

- ・ 手術療法（±放射線療法）と放射線療法の間で、骨盤内内再発や生存率の明らかな差は認められず、根治的放射線療法も可能である（グレードB）。

微妙な表現

- ・ IIb期および腫瘍径4cmを超えるものに対しては同時化学放射線療法（CCRT）の適用も考慮される（グレードB）。

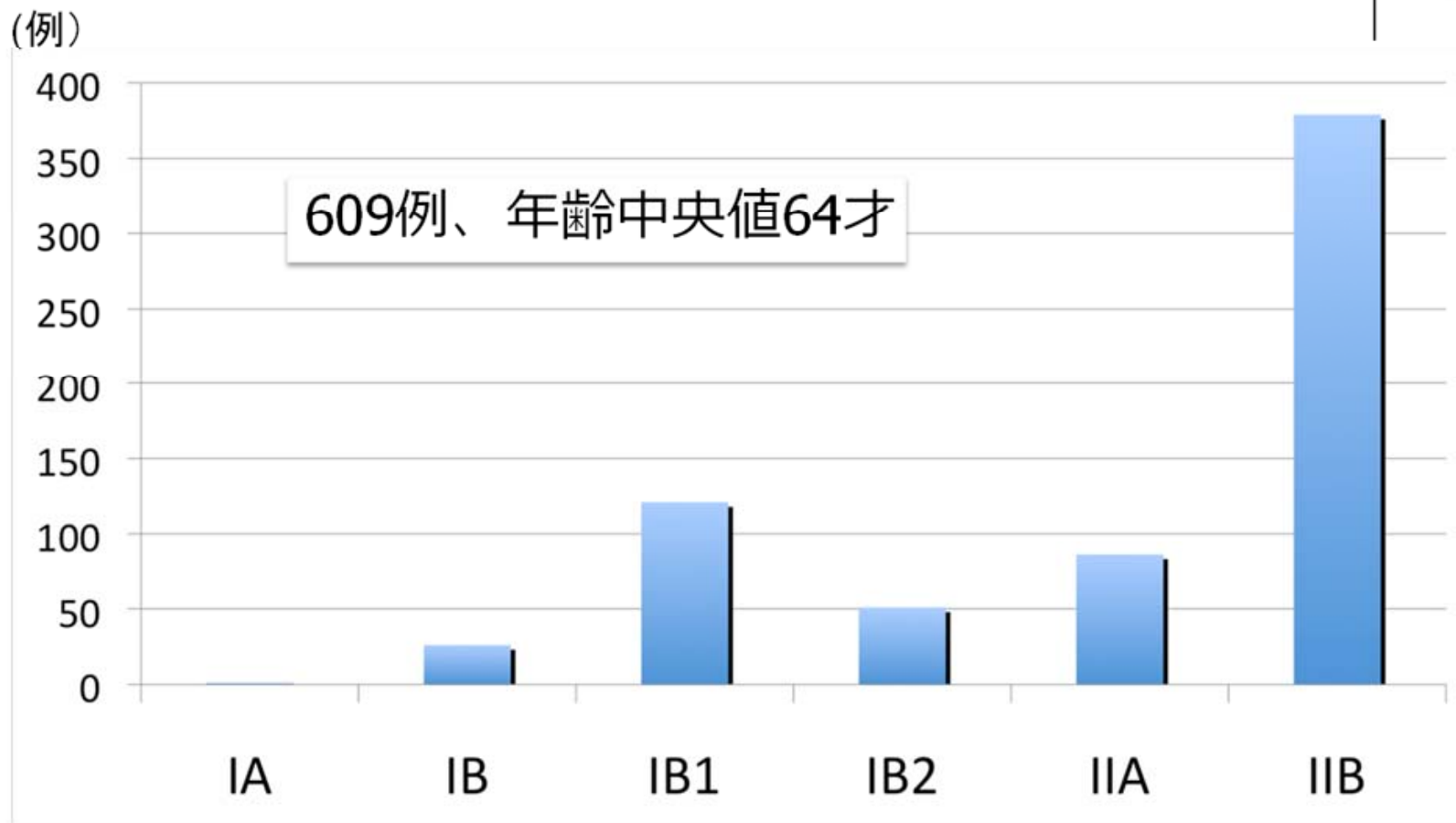
微妙な表現

早期子宮頸癌放射線治療：日本のエビデンス 多施設集計データ：山田班, JROSG

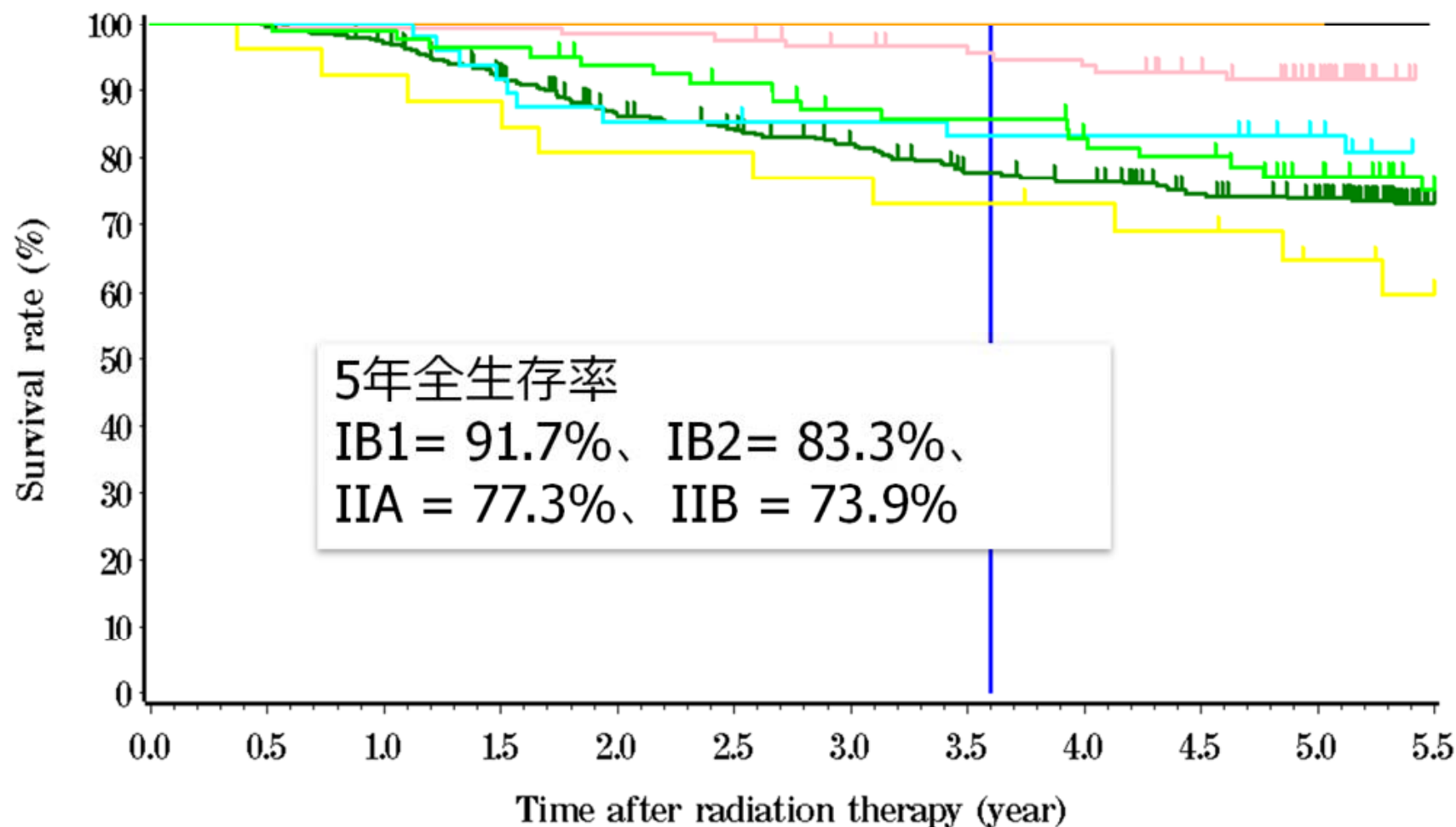


- 2000年1月-2005年12月までに根治的放射線治療が行われた子宮頸癌I,II期症例
- 山田班研究者施設、JROSG婦人科腫瘍委員会委員所属施設のうち、参加希望施設
放医研、琉球大、埼玉がん、東北大、佐賀大、久留米大、静岡がん、北里大、広島大、札幌医大、九州大、千葉大、群馬大、名古屋市立大、関西医大、山形大、神戸大、聖マリアンナ大（症例数順）

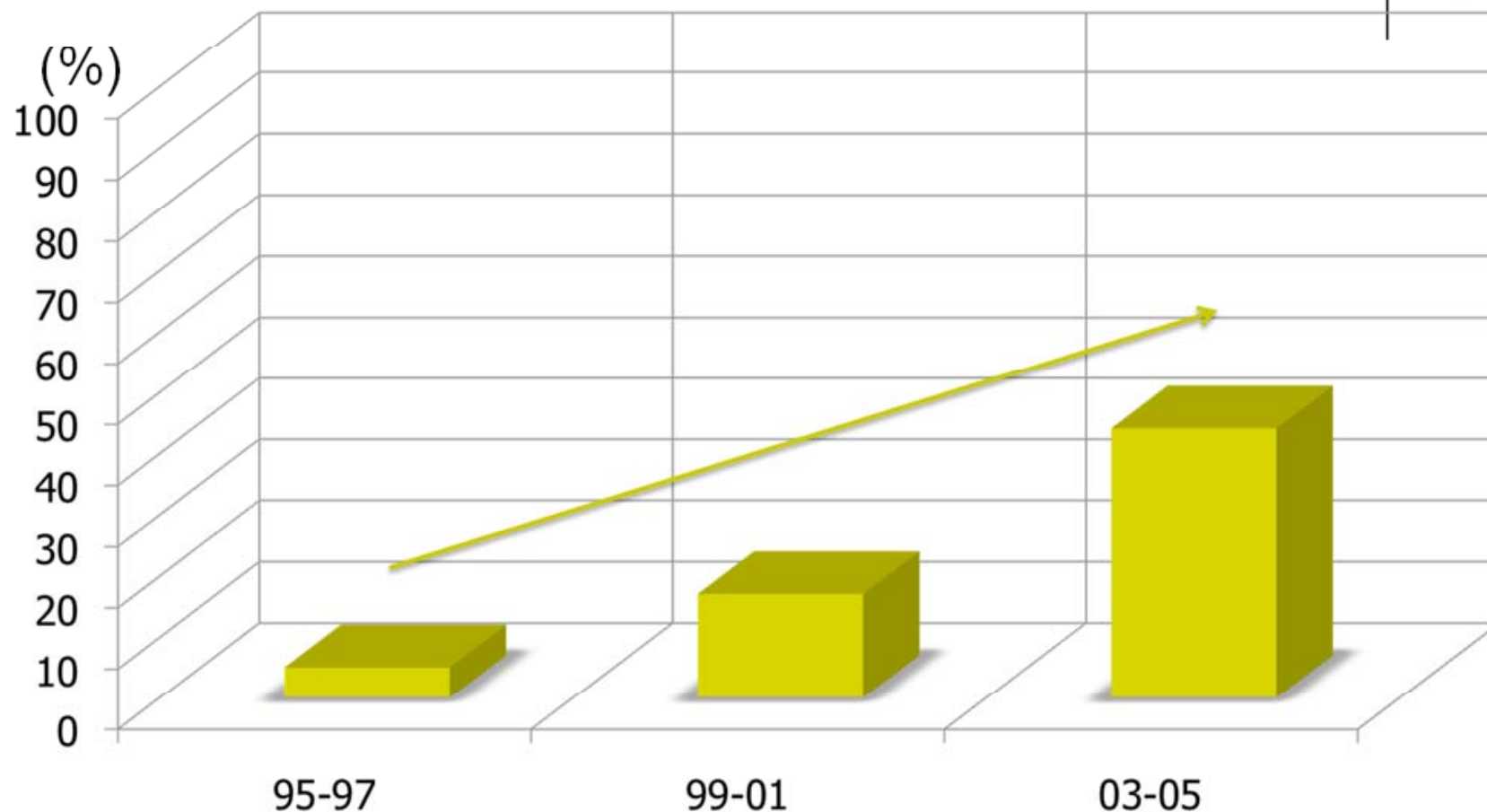
早期子宮頸癌放射線治療：日本のエビデンス 多施設集計データ：山田班, JROSG



早期子宮頸癌放射線治療：日本のエビデンス 多施設集計データ：山田班, JROSG



CCRT for cervix ca. 実地臨床 PCS.....日本



Toita T, et al. JJCO, 2005. Toita T et al. IJROBP, 2008. Tomita N, et al. IJROBP, in press

子宮頸癌治療ガイドライン

2011年版

- IB1・IIA1期（扁平上皮癌）に対して推奨される治療は？
 - 広汎子宮全摘出術あるいは根治的放射線療法が推奨される（グレードB）。
- IB2・IIA2期（扁平上皮癌）に対して推奨される治療は？
 - 広汎子宮全摘出術（+補助療法）あるいは同時化学放射線療法（CCRT）が推奨される（グレードB）。
- IIB期（扁平上皮癌）に対して推奨される治療は？
 - 広汎子宮全摘出術（+補助療法）あるいは同時化学放射線療法（CCRT）が推奨される（グレードB）。

CCRT施行時に推奨されるレジメンは？

- ガイドライン2011年版によると
 - III/IVA期
 - シスプラチンを含むレジメンが推奨されている
 - » (グレードA)

CCRT施行時に推奨されるレジメンは？

- ガイドライン2011年版によると

- IB2・IIA2期

- CCRTの標準化学療法とされる

シスプラチン 40mg/m², weekly, 5～6週投与

が日本人女性に対しても安全に投与可能かどうか問題とされてきた

- 他施設共同第II相試験(JGOG1066)が行われ、本レジメンの日本人における認容性が探索的に検討された
 - 結果はまだ公表されていないが、本試験により日本人女性での安全性が確認されれば、本邦においてもCCRTは第一選択として適用可能と考えられる

CCRT for cervix: CDDP weeklyの認容性 JGOG1066



婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構

子宮頸がん研究

JGOG1066

実施計画書

局所進行子宮頸癌に対する高線量率腔内照射
(High-dose-rate intracavitary brachytherapy: HDR-ICBT)を用いた
同時化学放射線療法 (Concurrent chemoradiotherapy: CCRT)に
関する多施設共同第Ⅱ相試験

研究代表者 : 戸板 孝文

琉球大学大学院医学研究科放射線医学分野
〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原 207
TEL: 098-895-3331
FAX: 098-895-1420

特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構
子宮頸がん委員会/放射線治療委員会

試験計画書 第1.0版 : 2007年12月27日

- CDDP weekly
40mg/m²の毒性と
feasibilityの確認
- 日本の放射線治療線
量の妥当性確認

先月, JGOG1066の結果がpublishされました!!!



Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with locally advanced uterine cervical cancer: Efficacy and toxicity of a low cumulative radiation dose schedule☆

- 登録症例: III-IVA期72例(適格症例71例)
- 治療完遂率: 89% (63/71)
 - 化学療法 (weekly CDDP 5週投与): 92%
 - 放射線治療 (外部照射+腔内照射): 96%
- 晩期有害事象 Grade 3: 4%
- 2年全生存率: 90%
- 2年骨盤内制御率: 73%



日本人女性にも
安全に適用可能

子宮頸癌の放射線治療

■ 標準的照射法

- － 根治的放射線治療においては、外部照射単独ではなく、より線量集中性に優れた腔内照射を加えた治療が標準と考えられる
- － 臨床試験での検証は現実的ではないが、米国医療実態調査研究(Pattern of Care Study; PCS)の後方視的解析により、腔内照射併用と非併用の間で骨盤内制御率および生存率に有意差があることが示されている

PCS (Patterns of Care Study)による解析

腔内照射併用 vs.腔内照射非併用

	病期	局所再発率			粗生存率		
		腔内照射		<i>p</i>	腔内照射		<i>p</i>
		併用	非併用		併用	非併用	
Hanks (1983)	I, II, III	14%	56%	0.0002			
Coia (1990)	I, II, III	22%	53%	<0.01	4y-67%	4y-36%	<0.01
Lanciano (1991)	IIIB	41%	67%	<0.01	4y-46%	4y-19%	<0.01
前林 (2001)	I-III, IVA				5y-60%	5y-46%	0.0001

子宮頸癌の標準治療

- 手術療法

- 広汎子宮全摘出術

- 子宮摘出

- 骨盤リンパ節郭清

- 放射線療法

- 腔内照射+外部照射

- 腔内照射

- » 子宮頸部

- 外部照射

- » 骨盤内リンパ節

- » 子宮頸部

標準放射線治療は 外部照射と腔内照射の組み合わせ



外部照射装置
(直線加速器; リニアック)



小線源治療装置
(遠隔操作式アフターローディングシステム; RALS)

外部照射

— 肉眼的腫瘍体積

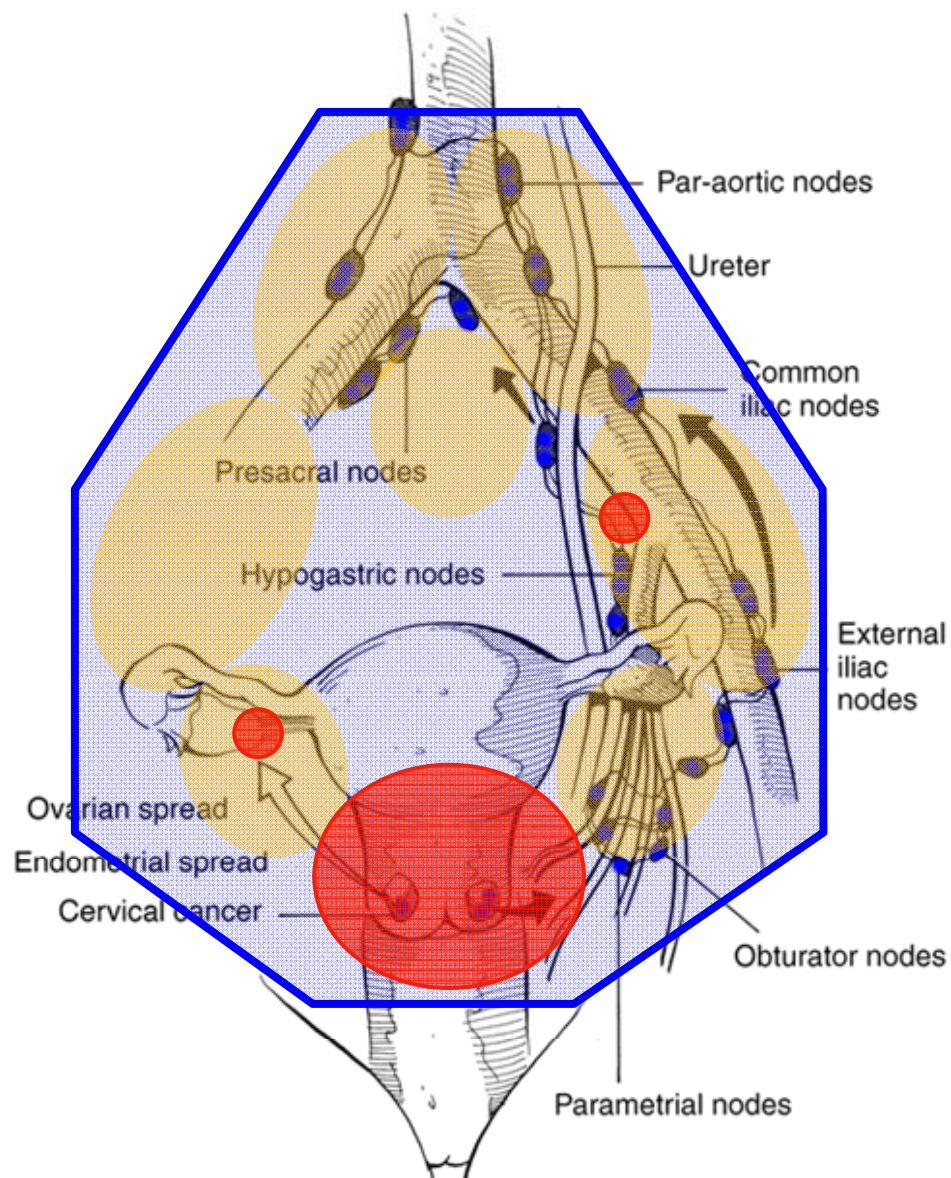
- 中心腫瘍
- 子宮傍組織浸潤
- 腔浸潤
- 腫大リンパ節

— 臨床標的体積

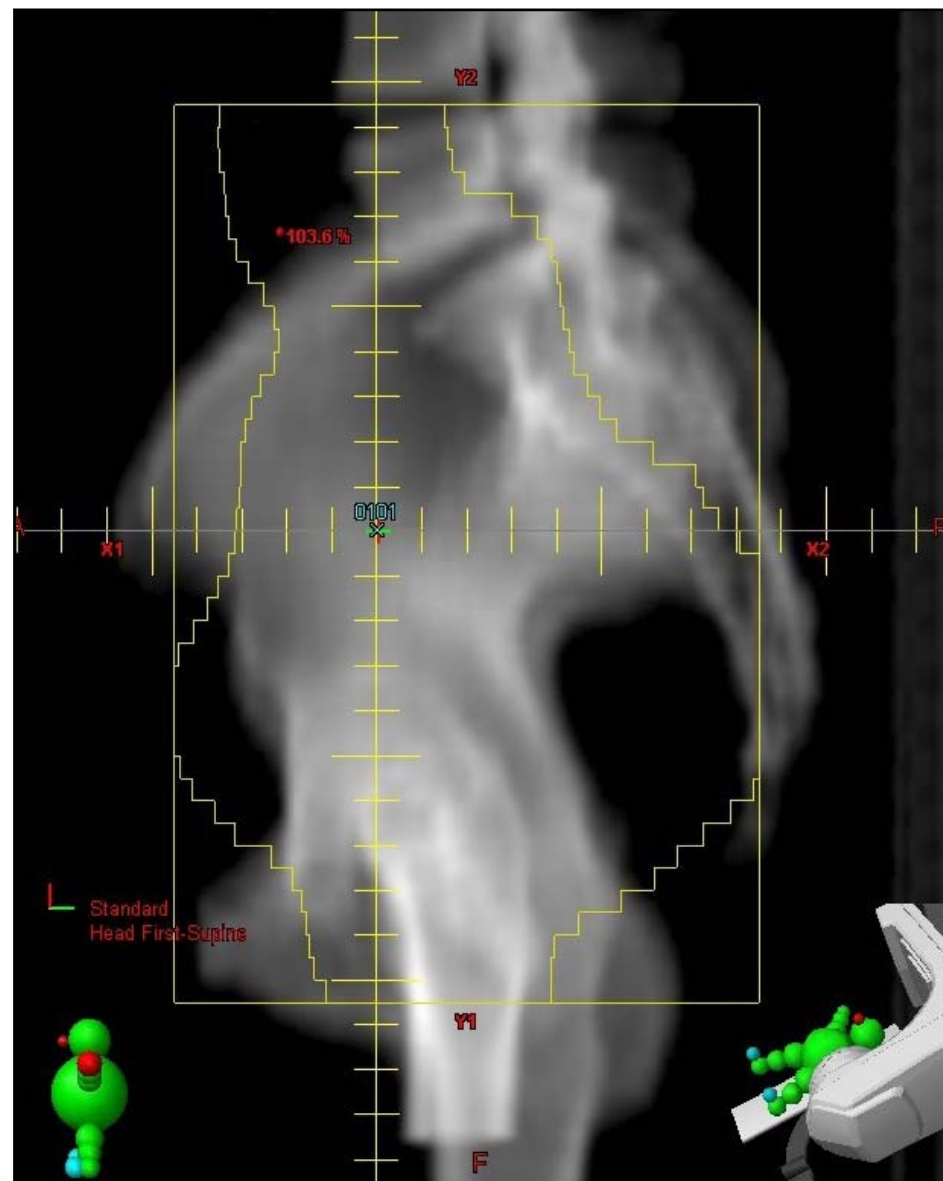
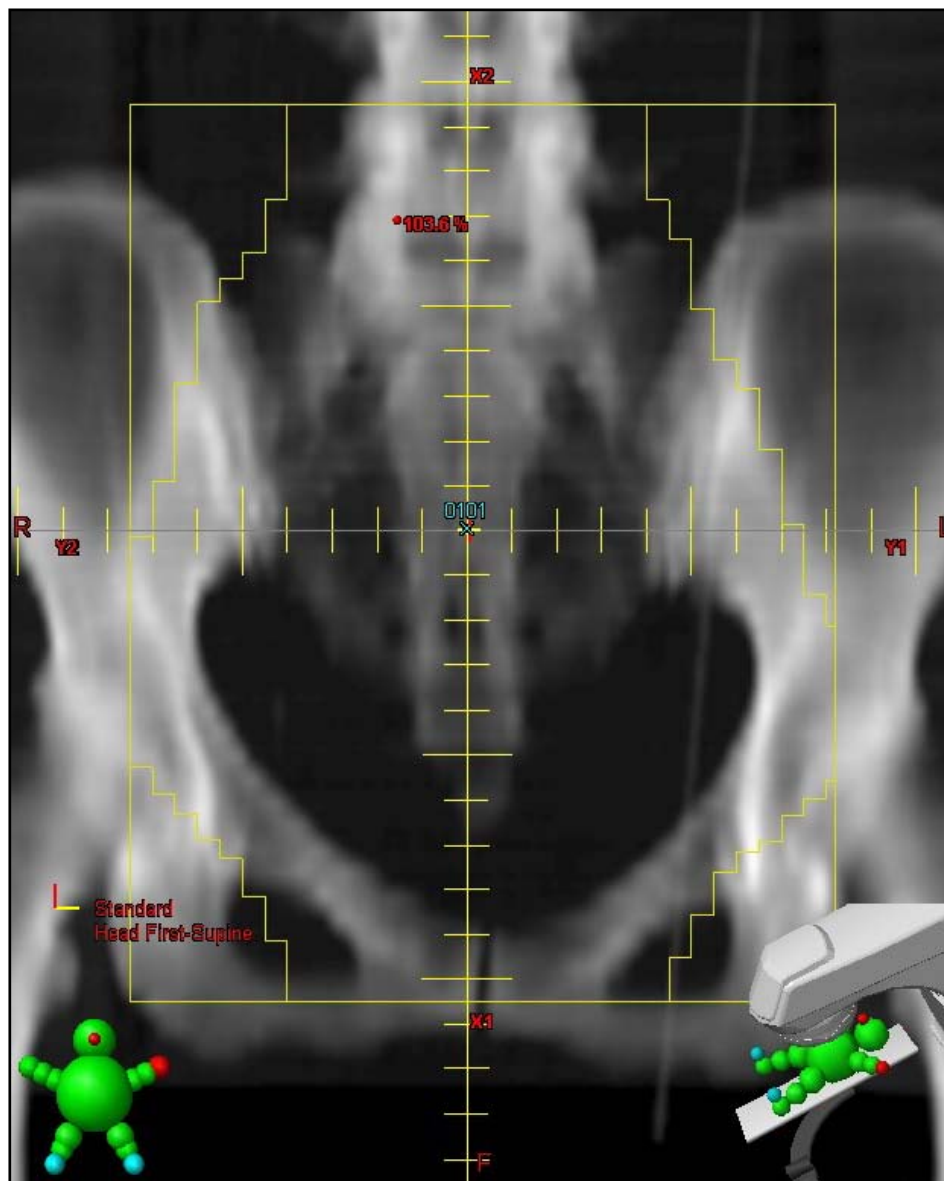
• 所属リンパ節

- 基靱帯リンパ節
- 閉鎖リンパ節
- 内腸骨リンパ節
- 外腸骨リンパ節
- 総腸骨リンパ節
- 仙骨リンパ節

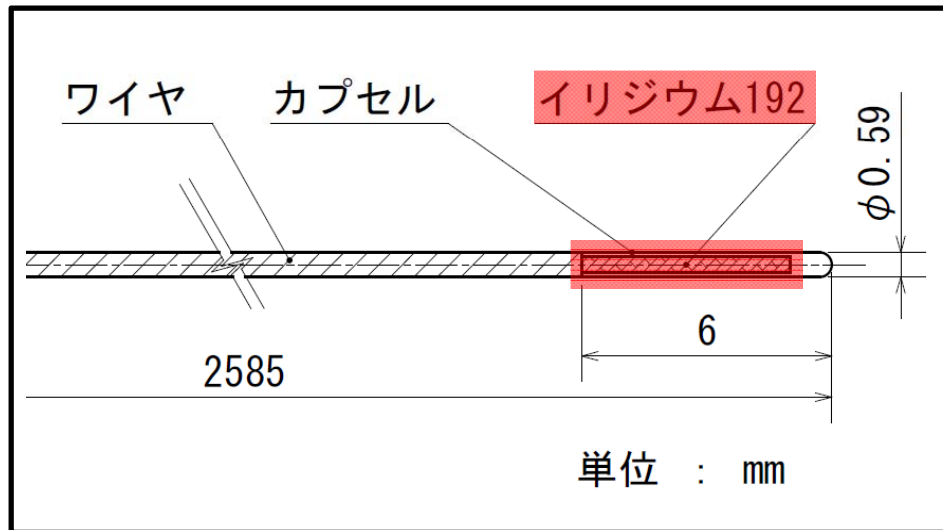
» 全骨盤照射



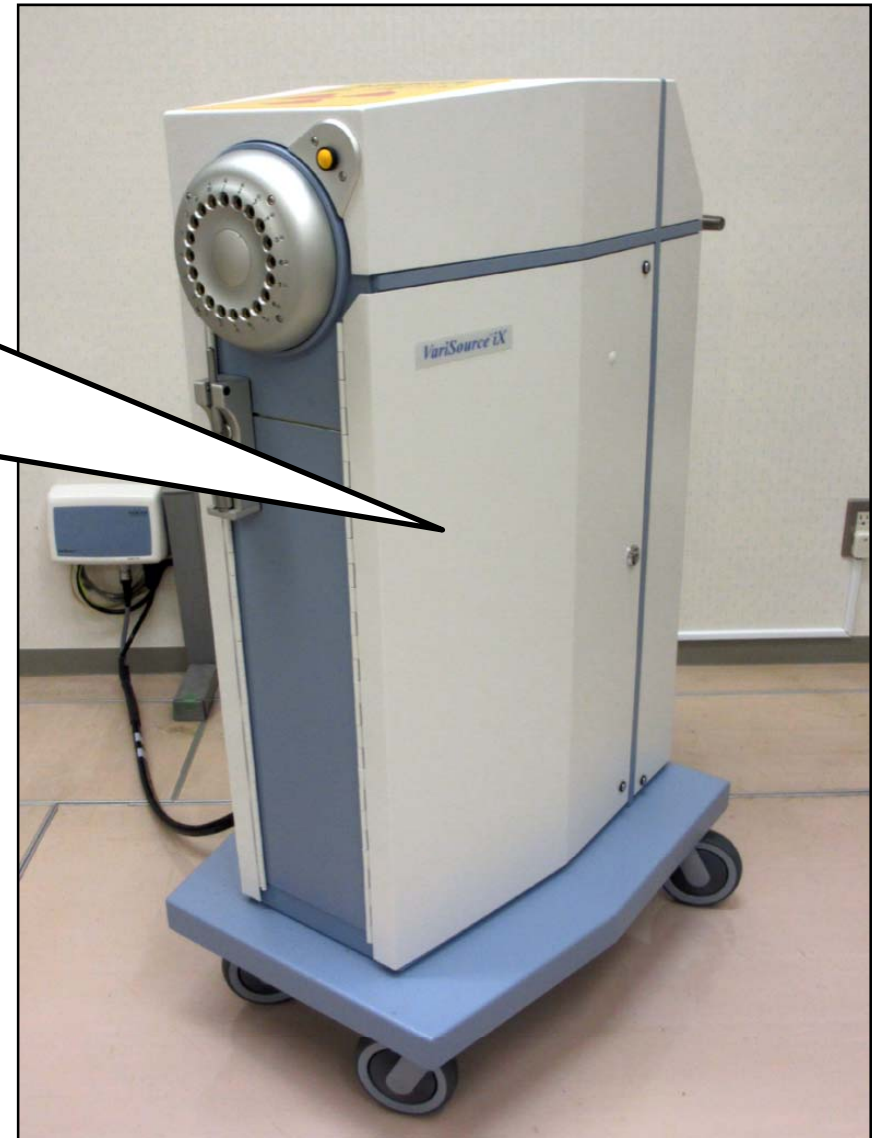
全骨盤照射



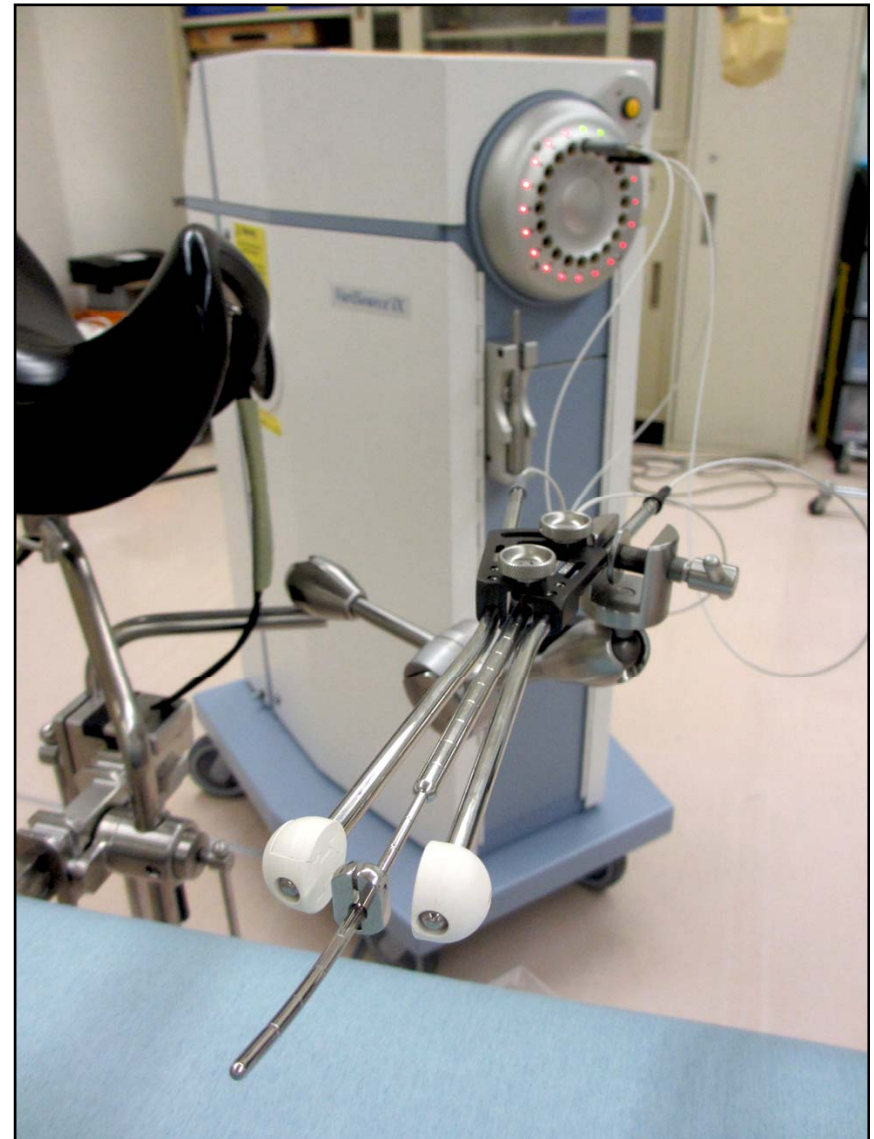
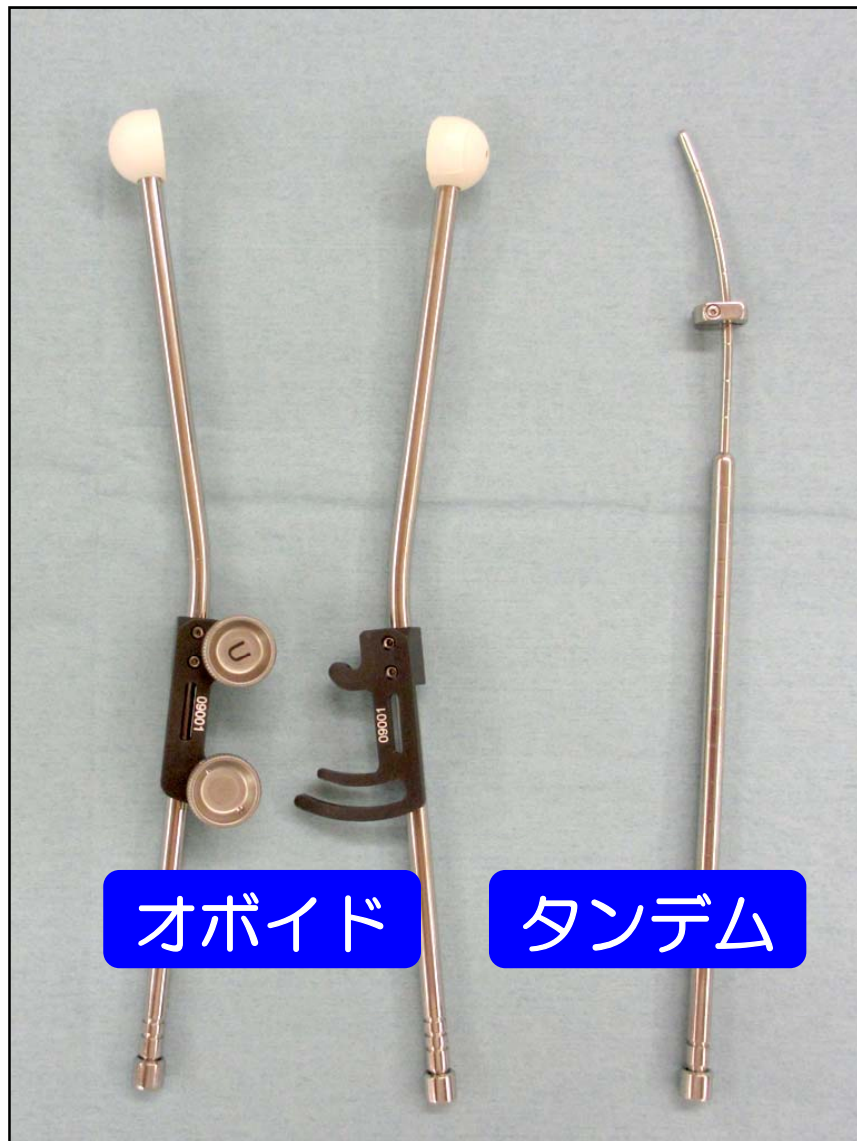
腔内照射



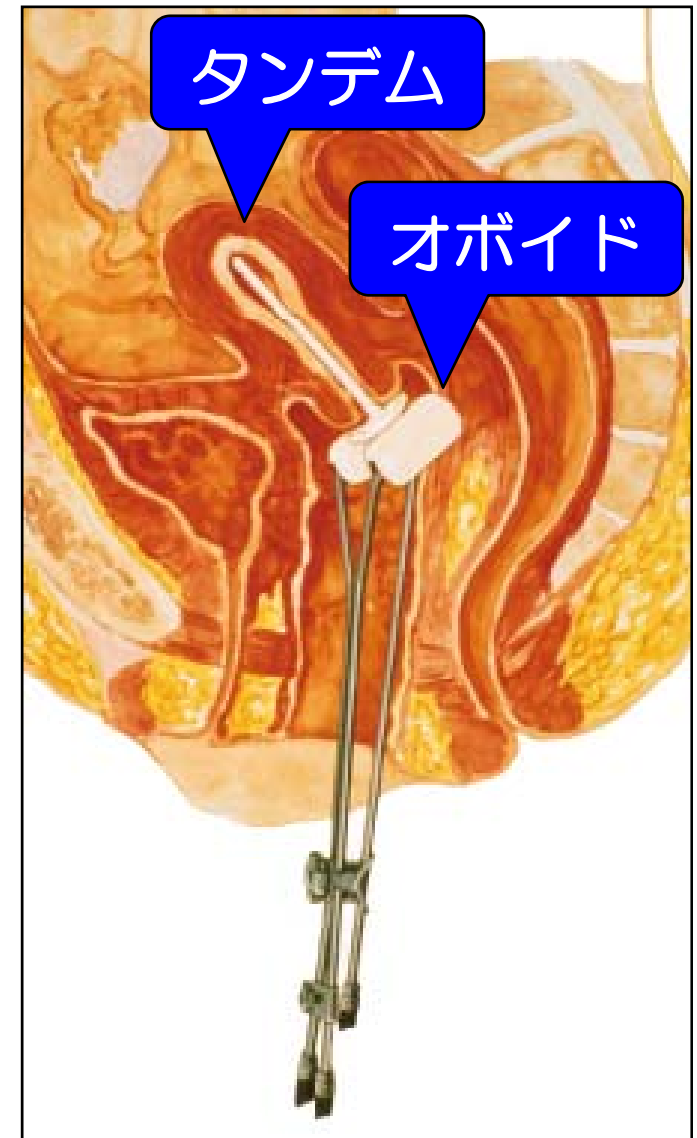
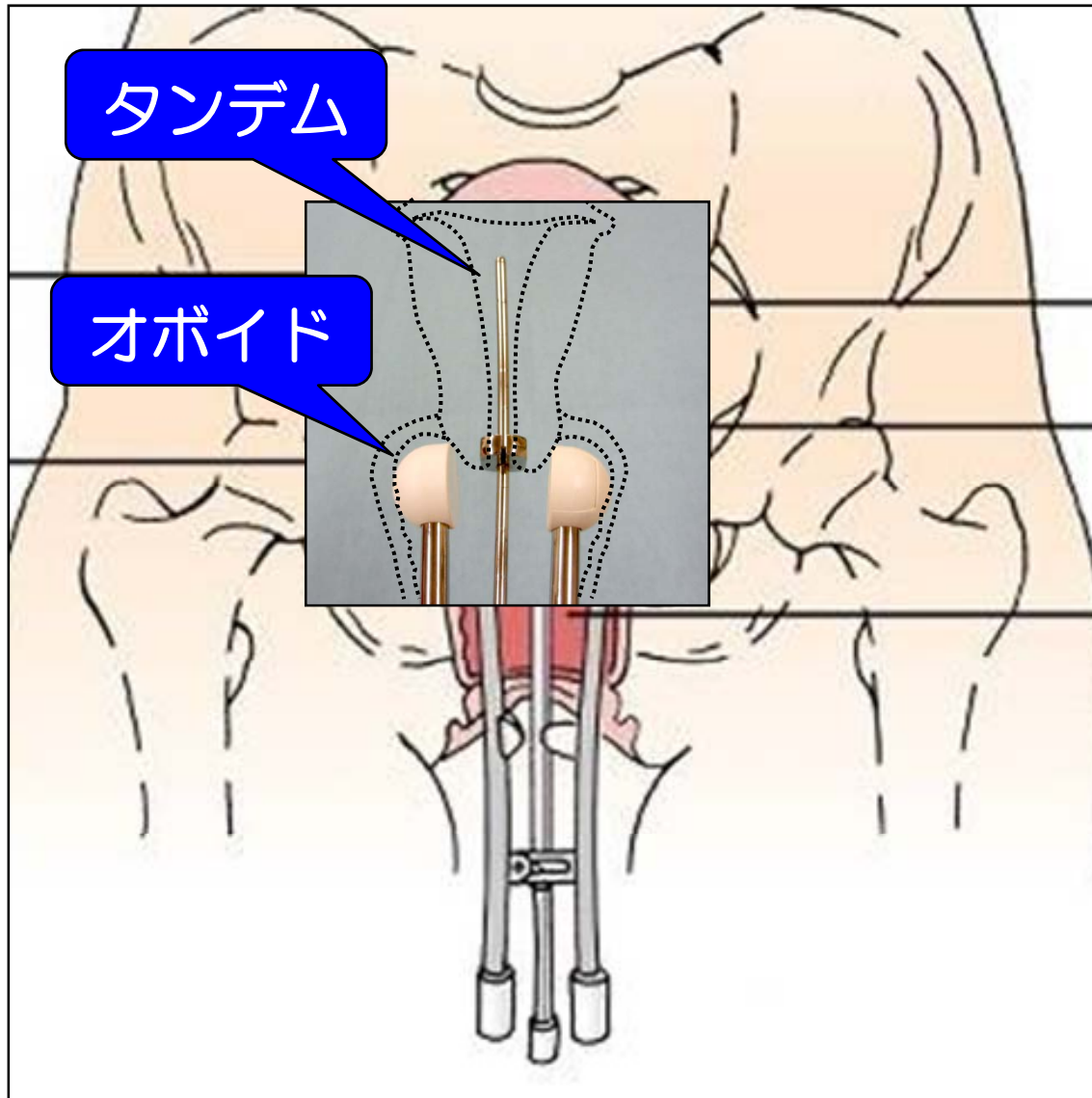
- 線源は装置の中で遮蔽された状態で格納されている
- 治療は遠隔操作で行われ、医療従事者は被曝しない
- 線源を設定した位置で、一定時間停留させることで、照射を行う



腔内照射



腔内照射



子宮頸癌治療ガイドライン

2011年版

推奨放射線治療スケジュール

進行期(癌の大きさ)	外部照射*		腔内照射# HDR(A点線量)
	全骨盤	中央遮蔽	
IB1・II(小)	20Gy	30Gy	24Gy/4回
IB2・II(大)・III	30Gy	20Gy	24Gy/4回
	40Gy	10Gy	18Gy/3回
IVA	40Gy	10Gy	18Gy/3回
	50Gy	0Gy	12Gy/2回

HDR:高線量率

*:1回1.8~2.0Gy, 週5日法で行う. 画像にて転移が疑われるリンパ節, 治療前に結節状に骨盤壁に達する子宮傍結合組織に対しては, 外部照射による追加(boost)6~10Gyを検討する.

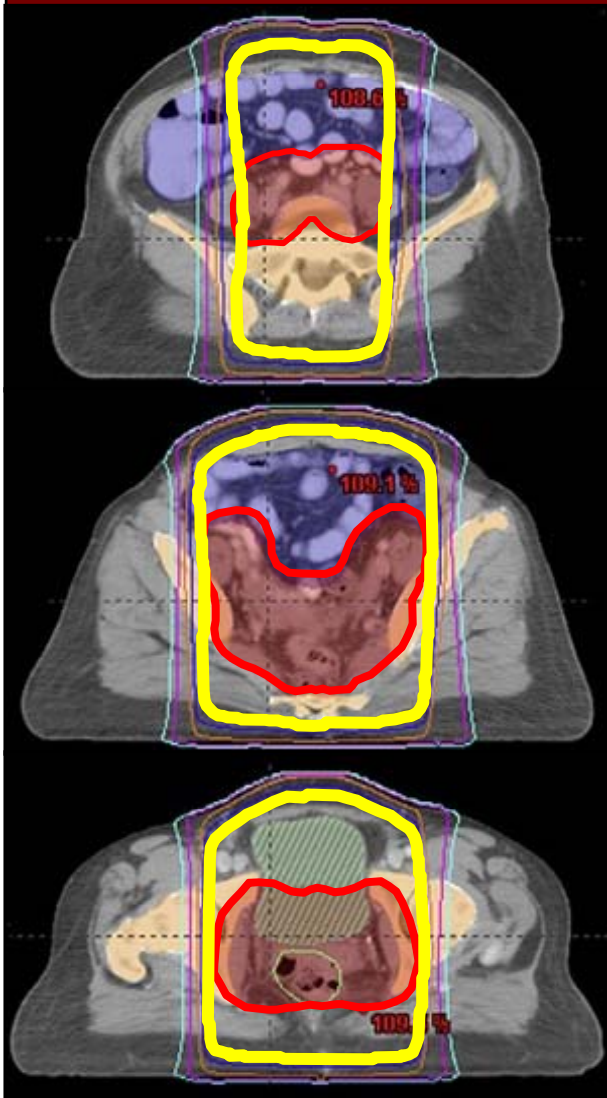
#:1回5~6Gy, 週1~2回法で行う

これからの 子宮頸癌放射線治療

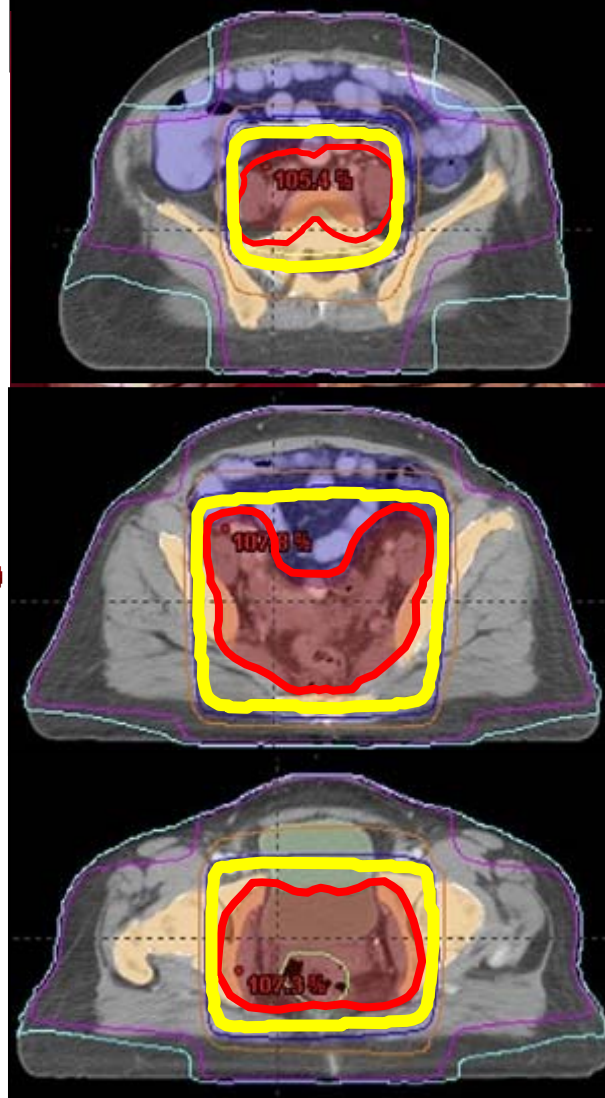
2次元放射線治療から高精度放射線治療へ

全骨盤照射の進化

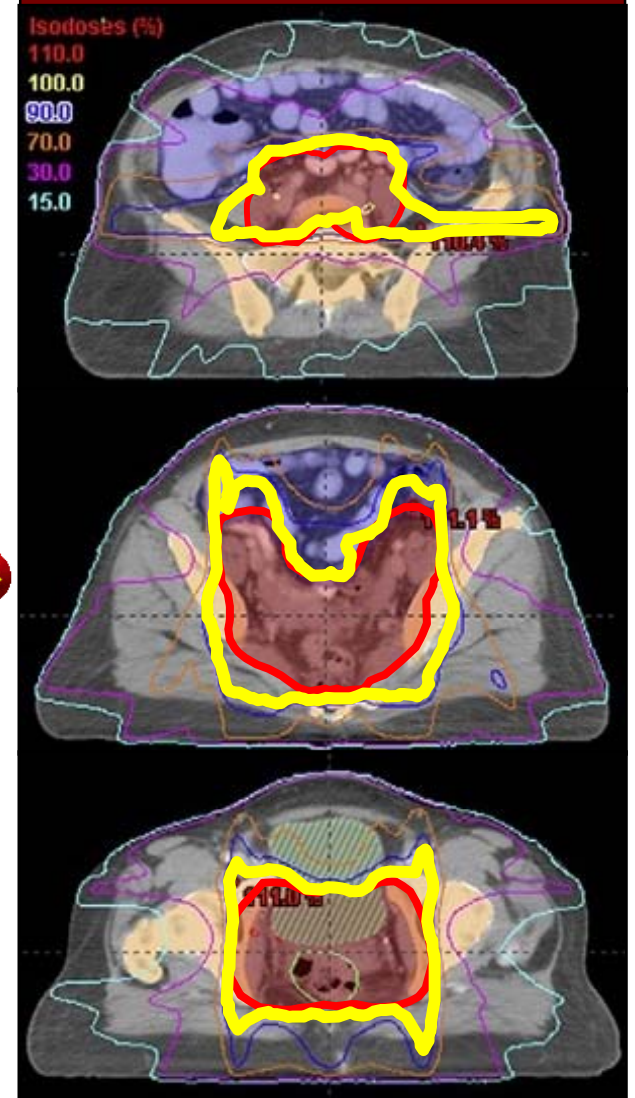
いにしへの前後対向2門照射



3次元原体照射



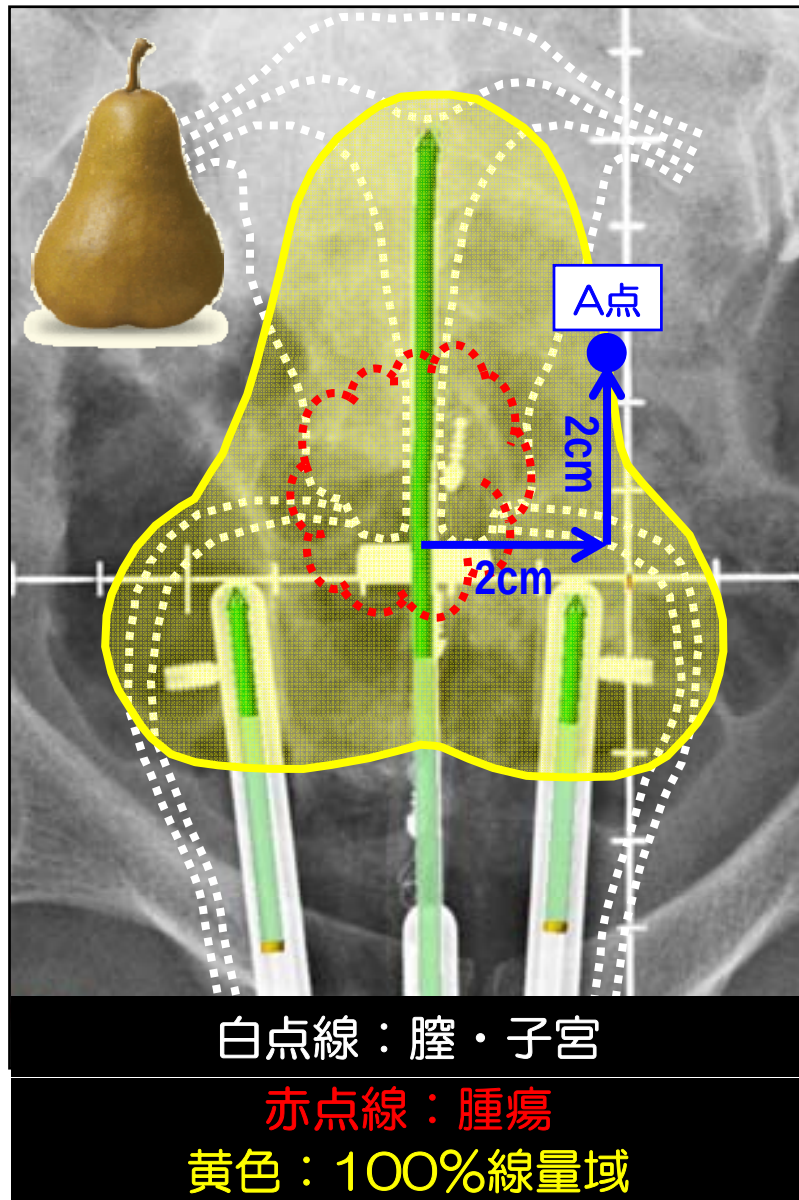
強度変調放射線治療



赤ラインは標的, 黄ラインは100%線量域

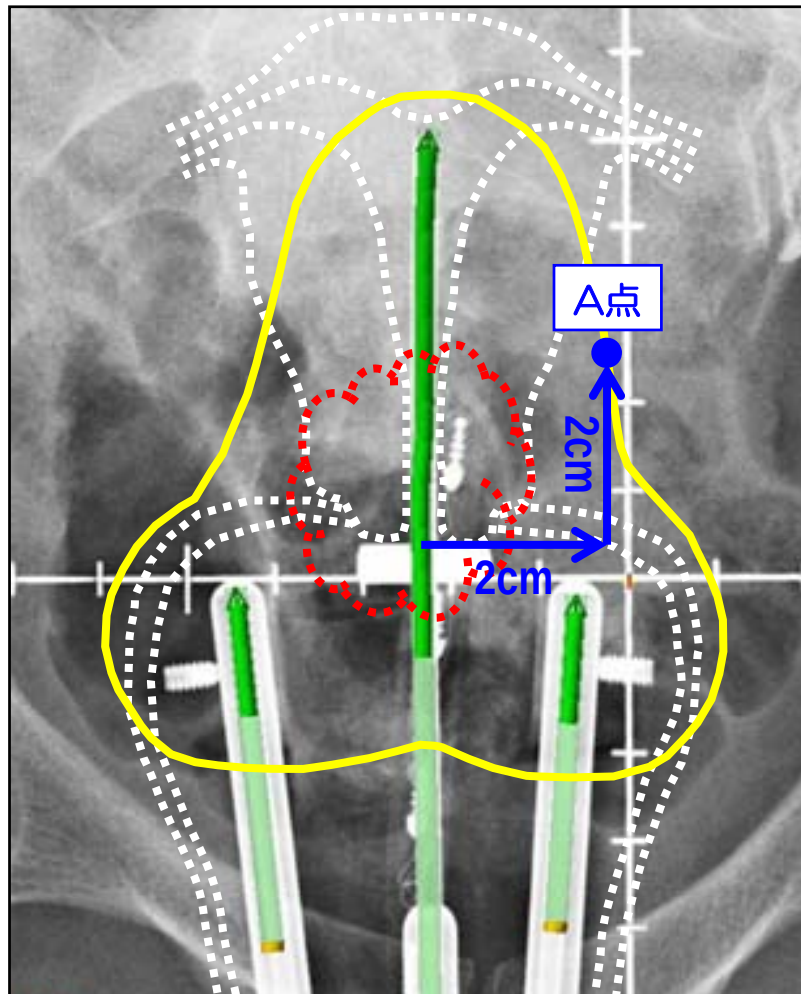
Loren K Mell, et al. Int J Radiat Biol Phys 71;1504-1510, 2008の図を改変し引用

2次元治療計画(マンチェスター法)の問題点



- 2次元治療計画では、臓器の正確な位置関係、**腫瘍**の形状・大きさ・位置は把握できない
 - 危険臓器や腫瘍にどれだけ放射線が照射されているか正確な評価は不可能
- すべての患者において、毎回の照射時に、**A点**に100%の線量が画一的に処方され、**左右対称の洋梨状の線量分布**での照射が行われる
 - 腫瘍サイズや腫瘍位置は、患者によっても、毎回の照射時にも異なるため、1点での評価は不十分

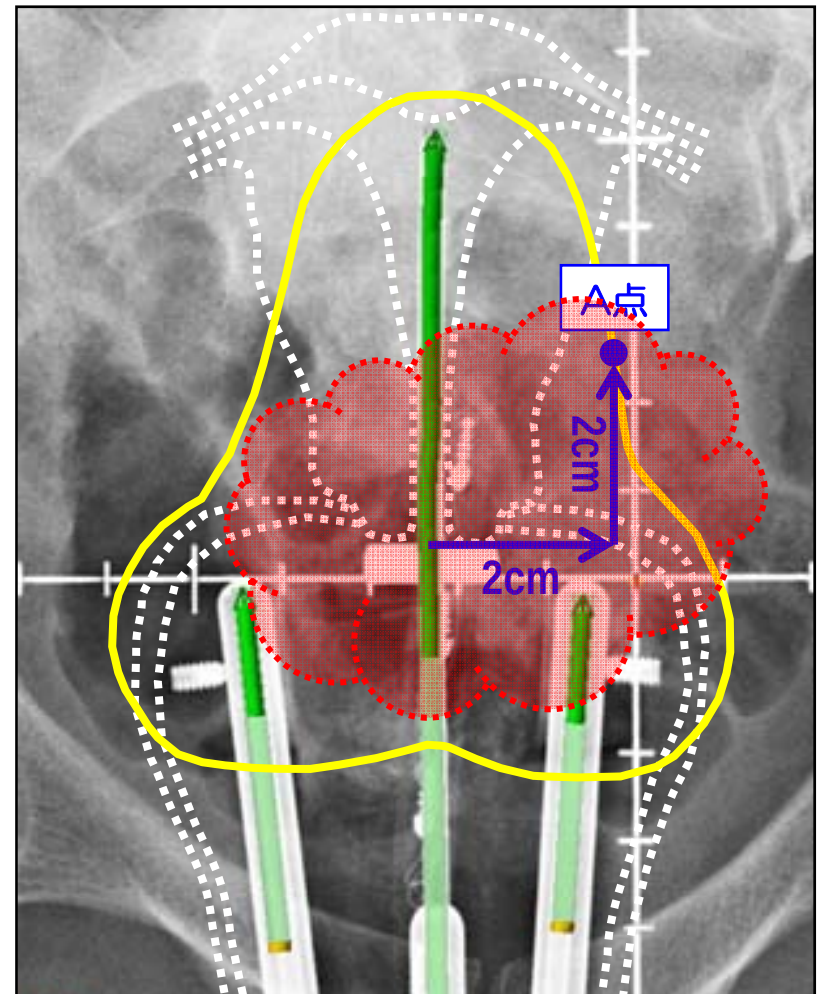
2次元治療計画(マンチェスター法)の問題点



白点線：膣・子宮

赤点線：腫瘍

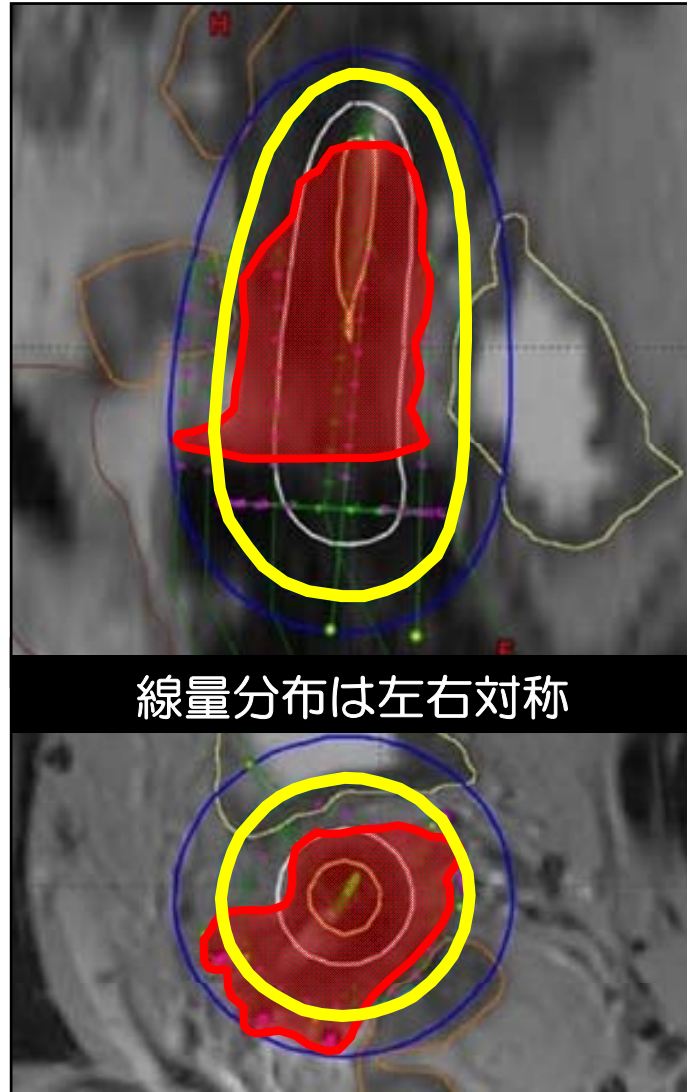
黄色：100%線量域



大きな腫瘍や左右非対称な腫瘍の場合、100%線量域で腫瘍をカバーしきれない場合がある

腔内照射の進化

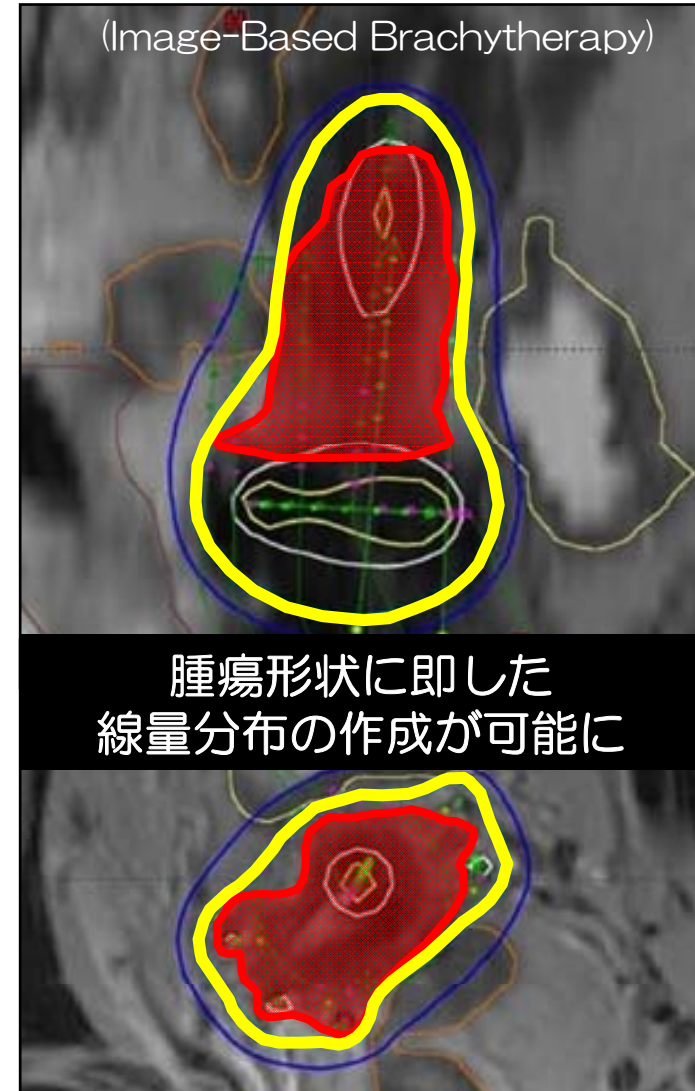
マンチェスター法 (2D)



赤ラインは標的, 黄ラインは100%線量域



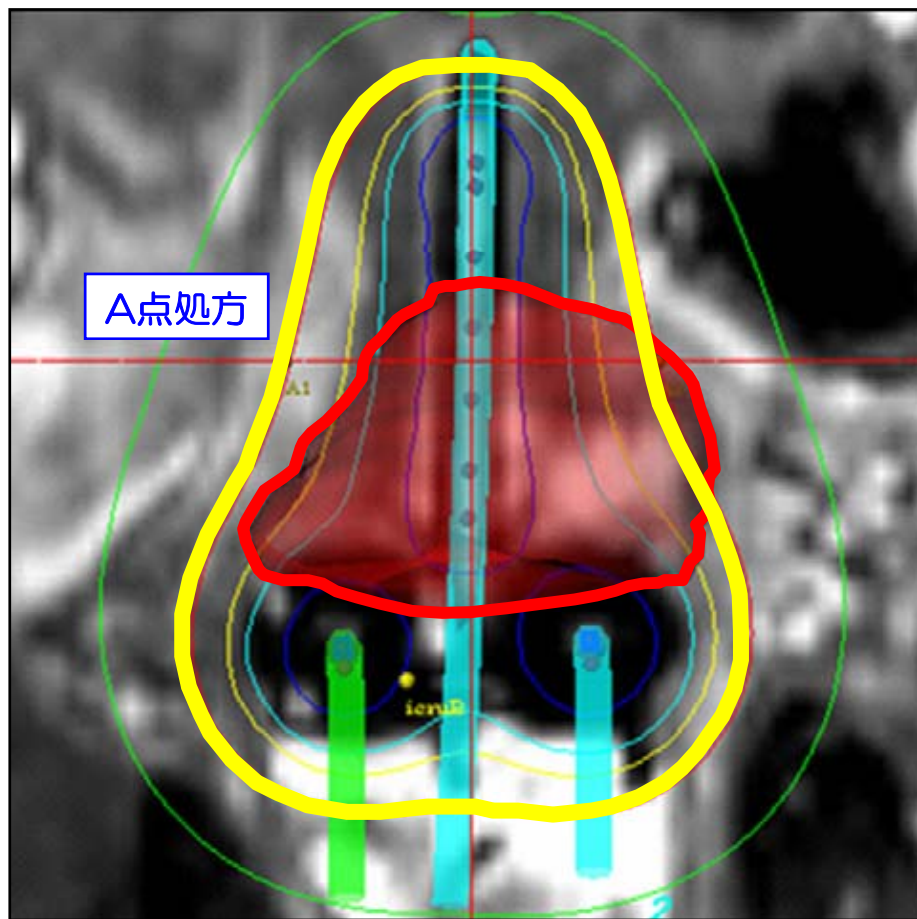
IBBT (3D)



Tanderup K, et al. Radiat Oncol 94:170-180, 2010の図を改変し引用

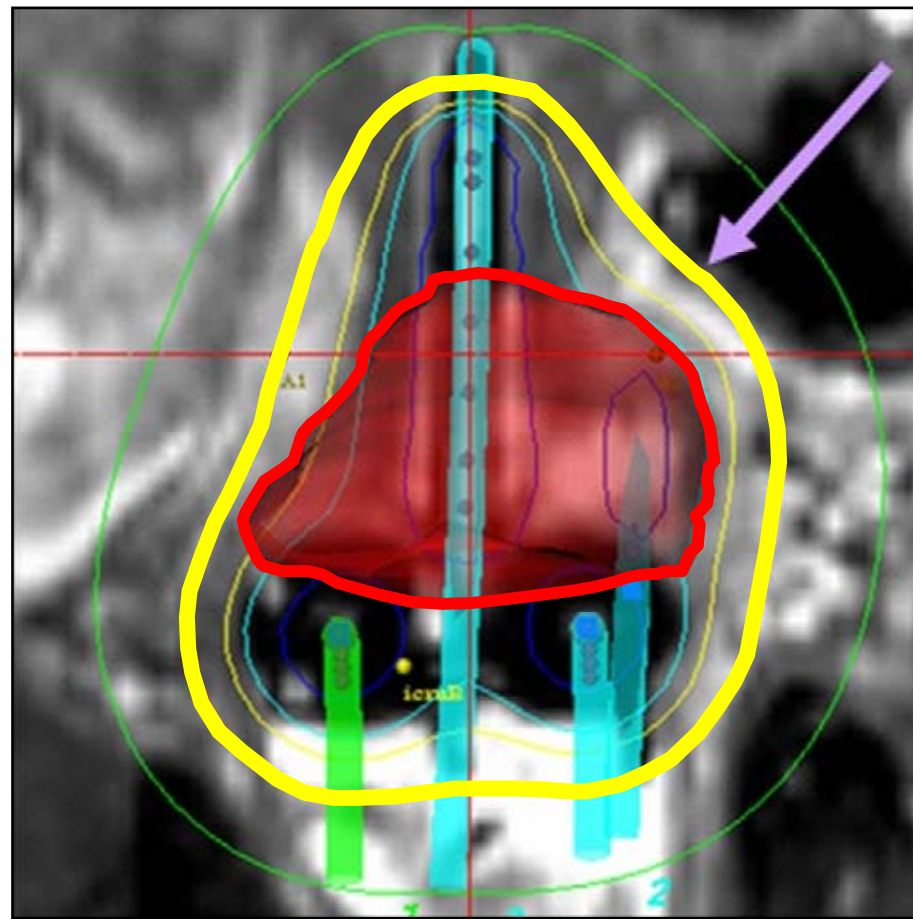
腔内照射の進化

腔内照射单独



非対称の腫瘍がカバーできていない

腔內照射+組織內照射



組織内照射を加えることでカバー可能に

赤ラインは標的、黄ラインは100%線量域

子宮頸癌治療ガイドライン

2011年版

■ 標準的照射法

- 根治的放射線治療においては、外部照射単独ではなく、より線量集中性に優れた腔内照射を加えた治療が標準と考えられる
- 臨床試験での検証は現実的ではないが、米国医療実態調査研究(Pattern of Care Study; PCS)の後方視的解析により、腔内照射併用と非併用の間で骨盤内制御率および生存率に有意差があることが示されている

腔内照射が標準治療ではあるが.....

子宮頸がん治療に地域差

子宮頸がんの治療に欠かせない放射線療法「腔内照射」の実施率に、大きな地域格差があることが厚生労働省研究班の分析でわかった。都道府県別の女性人口当たりの患者数では最大12倍の違いがあったという。国は、どこに住んでいても標準的ながん治療が受けられる態勢づくりを目指しているが厳しい実態だ。

(岡崎明子)

腔内放射線患者数 最大で12倍の開き

子宮頸がんは他のがんに比べ、放射線療法に頼る割合が高い。腔内照射は子宮内に管を挿入、管の中に置いたイリジウムなどからの放射線で腫瘍をたたく。研究班は日本放射線腫瘍学会が調査した2008年の現況から試算した。

腔内照射を受けられる施設は全国に170カ所。東京都のように20カ所という自治体もあるが、平均は3・6カ所。一方で2カ所以下の自治体は26もあった。

実際に腔内照射を受けた患者数を女性の人口10万人当たりで計算すると最も少ない自治体では1・1人、最も多いのは群馬県で12・3人と12倍の開きがあった。図。

群馬県は技術に通じた放射線治療医が多いことで知られ

る。ただ6人台も福岡や岡山

県など5県ある。1人台は青森や富山県など8県あり、全

体的な差は大きい。また、「地域がん診療連携拠点病院」

324カ所への調査では、腔内照射の装置があるのは3割

の105カ所にとどまった。進行がんでは、腔内照射と

外部からの照射による放射線療法と、化学療法の併用が標準

治療だ。

早期がんでも、手術と同等

の効果を示す論文も発表されている。しかし日本では放射

線療法の実績が少なく、日本

婦人科腫瘍学会が出した07年

指針では、早期がんは子宮の

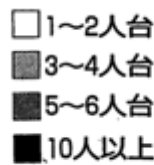
摘出手術が推奨された。

欧米では手術か放射線かの

選択肢があり、若い患者は妊

娠できなくなるが子宮は温存

(08年、日本放射線腫瘍学会調べ)
女性人口10万人当たり



都道府県別子宮頸がん腔内照射患者数

子宮頸がん 子宮の出口(頸部)に発生するがん。ヒトパピローマウイルスの感染が主な原因で日本では年間約1万5千人が発症。予防ワクチンが昨年末に発売された。

できる放射線療法を選ぶ例が多い。日本も若い患者が増え、温存手術や放射線療法が必要が高まっている。実績を重ねれば、標準治療となる可能性もある。

実績の少なさは、放射線治療医不足とも関連する。米国には約5千人いるが、日本では学会の認定医が615人(09年3月)しかない。

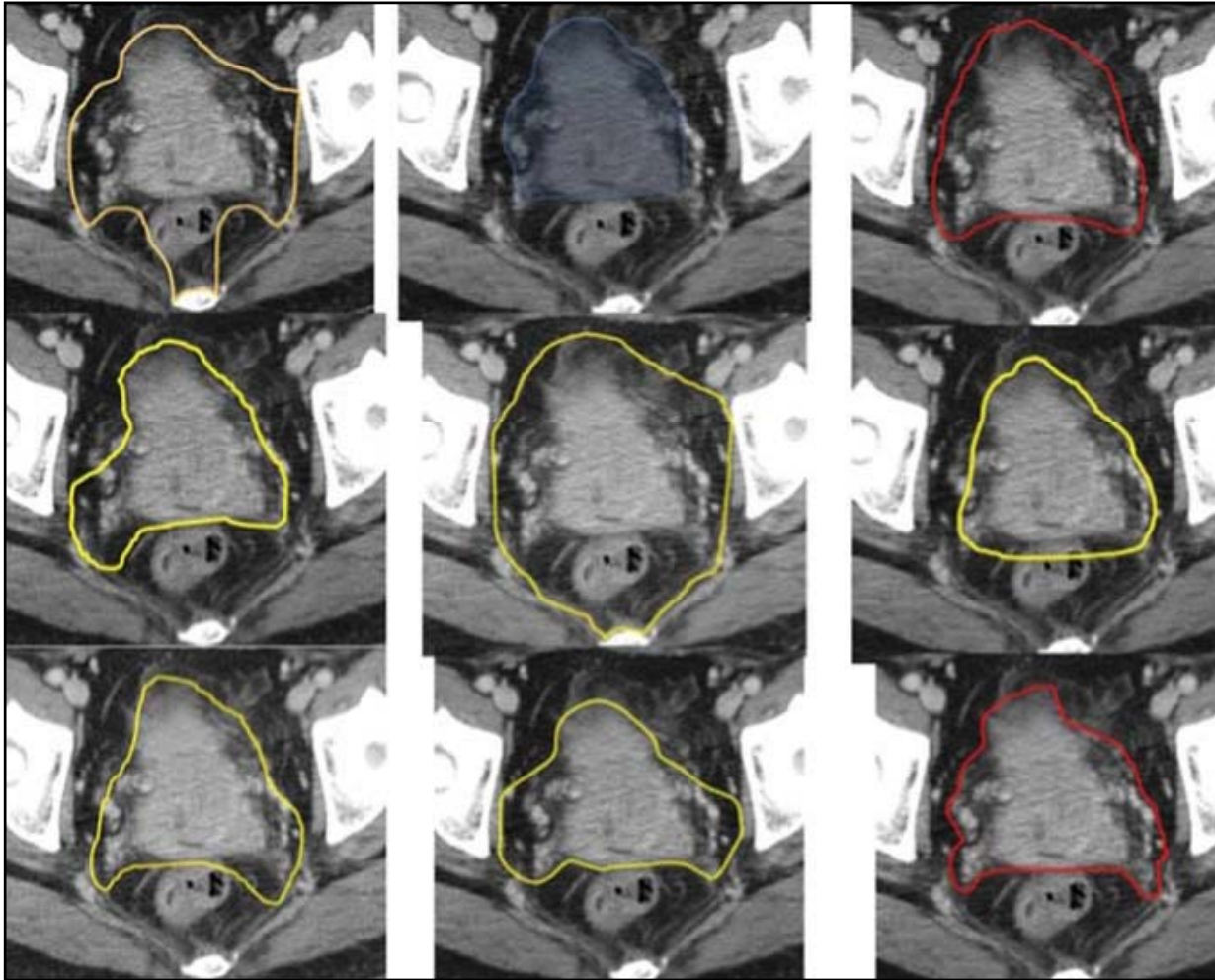
琉球大放射線科の戸板孝文准教授は「放射線治療医が少ない上、技術面も追いつかないため、婦人科医から安心して任せてもらえない」と話す。

静岡県立静岡がんセンターの西村哲夫放射線治療科部長は、装置が約1億円と高価で診療報酬も低く採算に合わなかったため、導入が進まなかったと指摘する。西村さんは「腔内照射を受けられずに生存年が短くなった例があるのではない。来年度の診療報酬改定で腔内照射の点数が約3倍上がったのを機に、普及を期待したい」と話す。

日本にはがん患者全体を把握する仕組みがない。ほかのがんと比較は難しいが地域差があるのは同じだ。抗がん剤はどのがんで治療の柱だが、日本臨床腫瘍学会の専門医数は306人(09年9月)と米国の約30分の1。1人もいない県が3ある。

- 腔内照射実施率には地域格差が大きい

外部照射のターゲット輪郭取りも……



- 子宮頸癌放射線治療のエキスパートがターゲット輪郭を囲ってもかなりのバラつきあり!!!
- これがエキスパートでなかったら……
- 照射体積に大きな差が出るため、治療成績や重篤な副作用の発生頻度の施設間格差への影響が無視できない？

Tolta T, et al. *Jpn J Clin Oncol* 41;1119–1126, 2011

これからの課題

- 地域間格差の最小化
 - 全国どこでも標準治療が受けられるような環境，体制の整備
- 放射線腫瘍医の治療レベル格差の最小化
 - 治療計画の標準化（ガイドライン作成など）
 - 放射線腫瘍医の技術レベル向上と維持

■ 標準的照射法

- 根治的放射線治療においては、外部照射単独ではなく、より線量集中性に優れた腔内照射を加えた治療が標準と考えられる
- 臨床試験での検証は現実的ではないが、米国医療実態調査研究(Pattern of Care Study; PCS)の後方視的解析により、腔内照射併用と非併用の間で骨盤内制御率および生存率に有意差があることが示されている

がん放射線治療、設備で生存率に3倍の差 厚労省研究班

放射線治療が有効とされる子宮頸(けい)がんや食道がんでは、適切な機器を使えるかどうかや機器の性能によって生存率に最大で約3倍の格差があることが、厚生労働省の研究班(班長＝手島昭樹・大阪大教授)の調査で分かった。予算不足で病院側が十分に機器を備えていない例が少なくないという。

研究班は放射線治療をする約700病院から75施設を選び、95～97年に放射線治療を受けた患者の治療成績を調べた。

進行した子宮頸がんの場合は手術をせず、子宮内に入れた管から放射線で治療する「腔(くう)内照射」をすることが多い。この治療を受けた患者の5年後の生存率は進行度3期で64％、より進んだ4期で38％。一方、機器がないなどの理由で受けていない患者だとそれぞれ23％、13％だった。腔内照射をするには、1億円前後する専用機器が必要になる。

体の奥にできる食道がんでは、エネルギーの高い放射線機器で治療を受けた患者の3年生存率は、3期で18％。低エネルギーの機器だと5％だった。最近では1台で高低のエネルギーを選べる機器が出ており、価格は2億～3億円ほど。放射線が外部に漏れないようにする工事費も必要になる。

手島教授は「放射線治療の対象となるがん患者は増え続けている。より適切な治療ができるよう、病院や行政は装置の充実に向けて努力するべきだ」と話す。

(2004/04/22)

腔内照射ができない場合はどうする？



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

 ScienceDirect

Gynecologic Oncology 104 (2007) 11–14

Gynecologic
Oncology

www.elsevier.com/locate/ygyno

Early clinical outcomes of 3D-conformal radiotherapy using accelerated hyperfractionation without intracavitary brachytherapy for cervical cancer

K. Matsuura^{a,b,*}, H. Tanimoto^c, K. Fujita^b, Y. Hashimoto^{a,1}, Y. Murakami^{a,1}, M. Kenjo^{a,1},
Y. Kaneyasu^{a,1}, K. Wadasaki^{a,1}, K. Ito^{a,1}

Journal of Radiation Research, 2012, 00, 1–6

doi: 10.1093/jrr/rrs051

Regular Paper

Clinical results of external beam radiotherapy alone with a concomitant boost program or with conventional fractionation for cervical cancer patients who did not receive intracavitary brachytherapy

Kanji MATSUURA^{1,*}, Tomoyuki OKABE¹, Kazushi FUJITA², Hirotohi TANIMOTO³,
Yukio AKAGI^{4,5} and Masayuki KAGEMOTO¹

- 外部照射単独での根治治療に取り組んでいました
- どのような照射方法がよいかを模索しています

対 象

- 2002-2009年に東広島医療センターおよび広島市立安佐市民病院にて、3DCRTによる外部照射単独放射線治療が施行された子宮頸癌16例
 - － 外部照射単独での治療となった理由
 - ≫ 腔内照射拒否：13例（腔狭小化1例含む）
 - ≫ Stump carcinoma：3例

子宮頸癌放射線治療における 総放射線治療期間の重要性

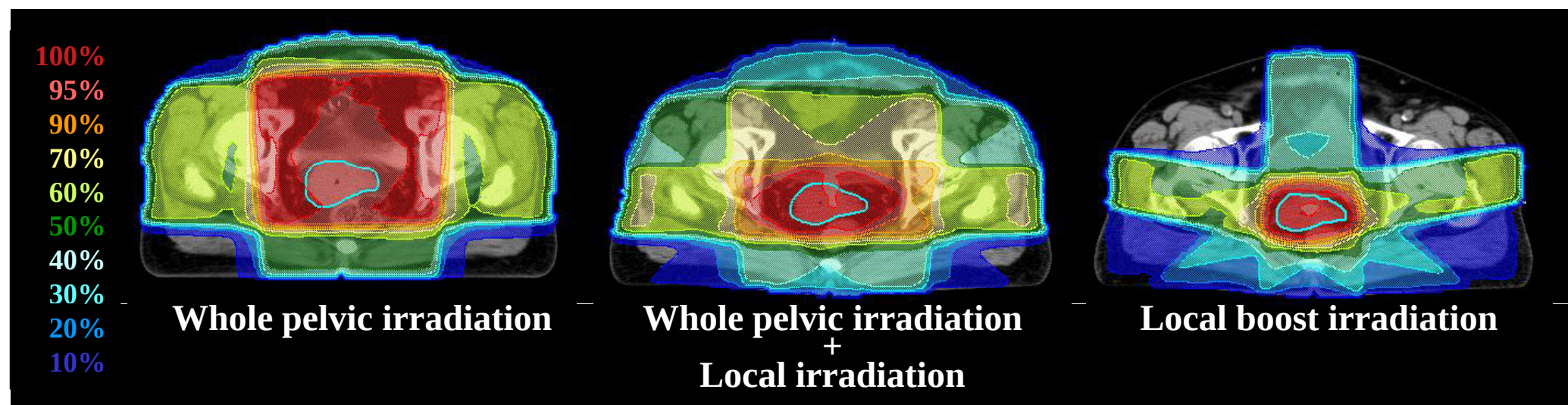
- 総放射線治療期間延長に伴う治療成績低下は、治療期間中から生じる加速再増殖が原因と考えられている
 - 扁平上皮癌では加速再増殖までの期間は 4 ± 1 週程度とされている
- 至適な局所制御率を最小限の副作用で得るには、合計66-70Gyの線量を6週間で照射するのがよいと考えられている

》 4週目以降で治療強度を上げ、6週間以内に66-70Gy程度を照射するCCB programがよさそう

Concomitant boost program

for cancer of the cervix uteri when ICBT cannot be performed

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6
Whole pelvic irradiation 1.8 Gy x 25 (total 45 Gy)	○○○○○	○○○○○	○○○○○	○○○○○	○○○○○	
Local irradiation 1.2 Gy x 10 (total 12 Gy)				△△△△△	△△△△△	
Local boost irradiation 1.5 Gy x 6-10 (total 9-15 Gy)						□□□□□ □□□□□
Dose (Gy)	9	18	27	42	57	66-72



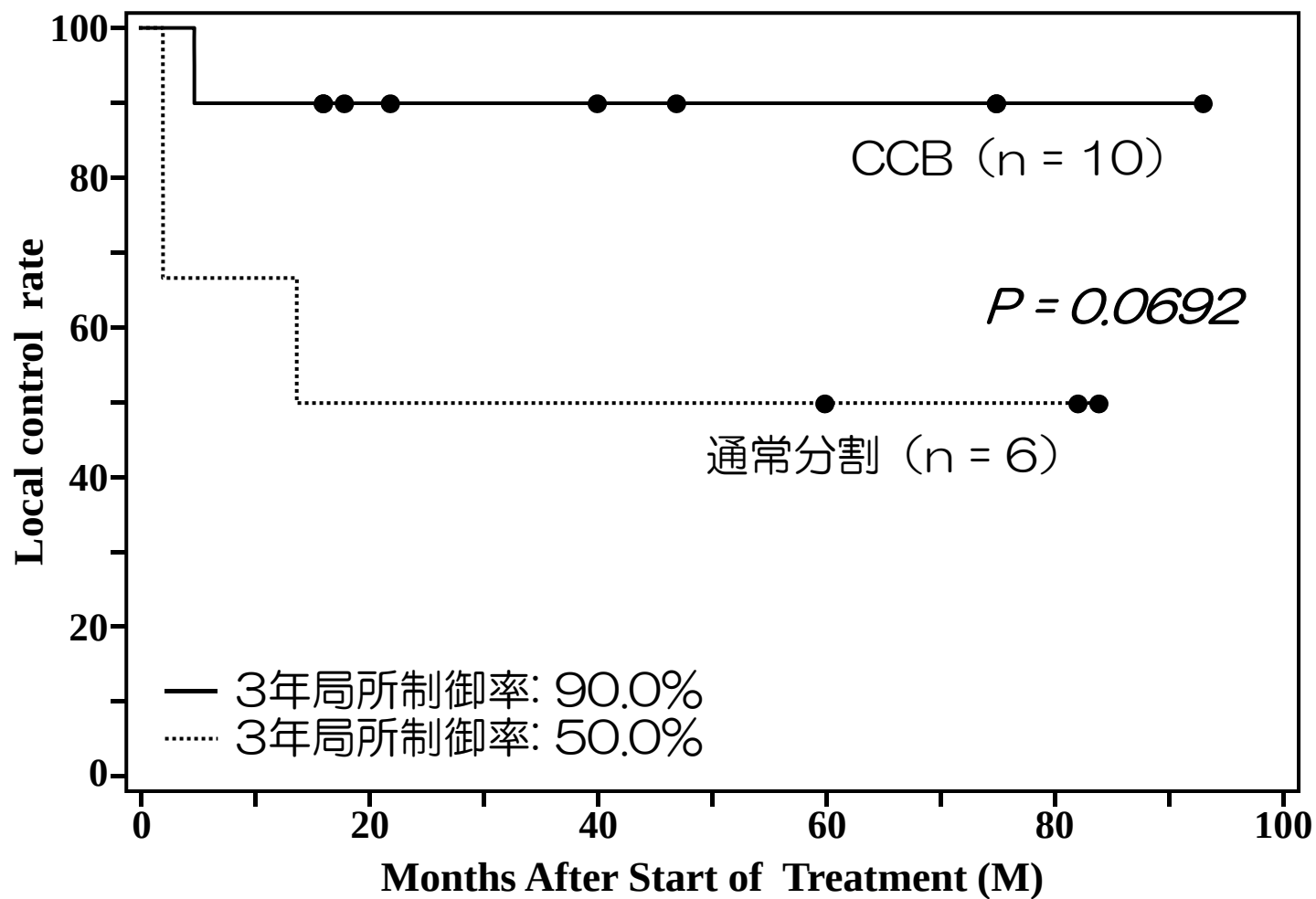
分割方法別の腫瘍因子および治療因子

			CCB program (n=10)	通常分割 (n=6)
【腫瘍因子】	FIGO病期分類	IIB	2	1
		IIIB	4	2
		IVA	4	3
	最大腫瘍径	≤5cm	6	1
		>5cm	4	5
	リンパ節転移	あり	2	0
		なし	8	6
【治療因子】	総線量（中央値）		66Gy	60Gy
	総照射期間（中央値）		40日	47日

結 果

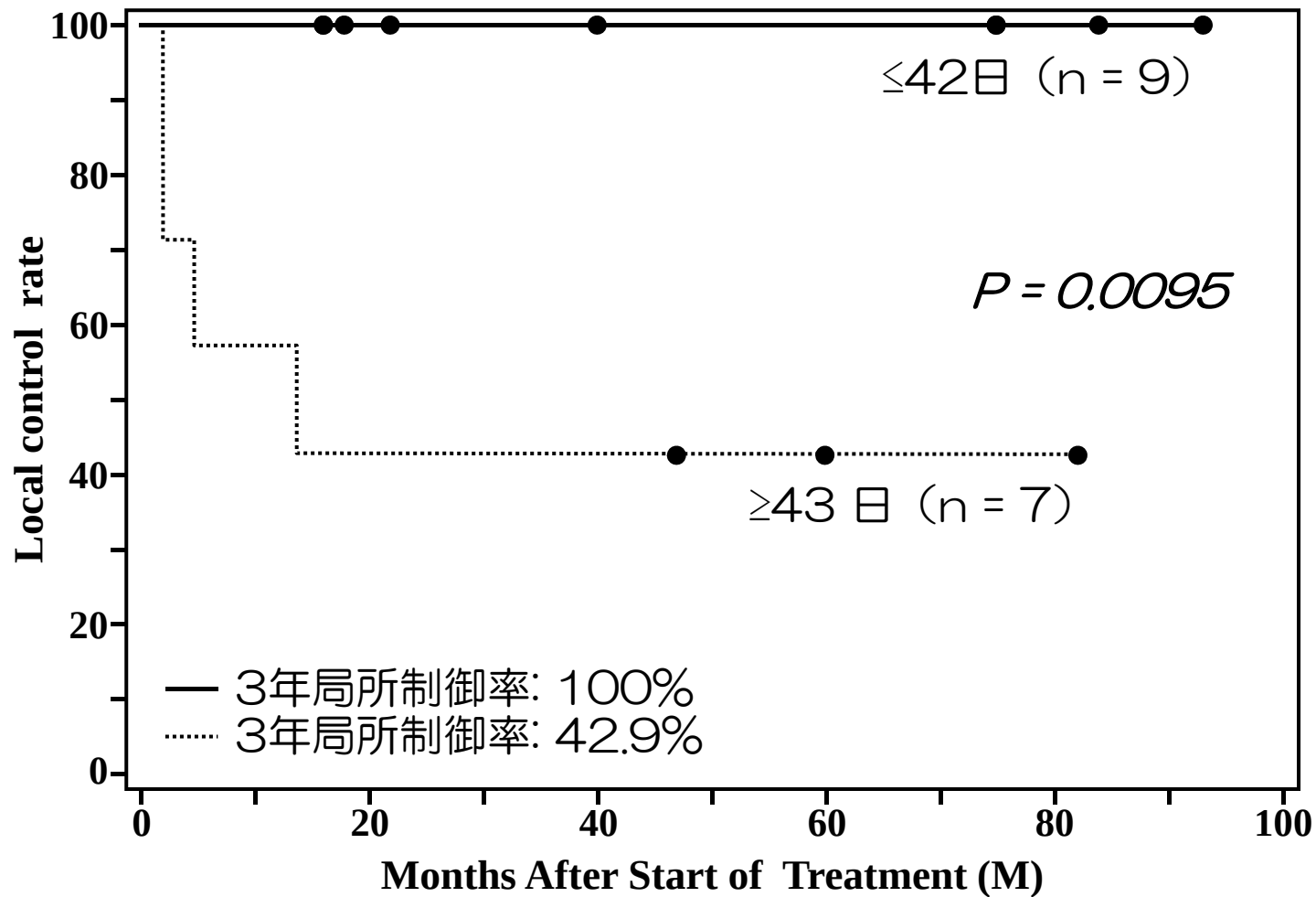
- 観察期間
 - 全症例(16例): 6～93ヶ月(中央値: 40)
 - 生存者(8例): 16～93ヶ月(中央値: 67)
- 3年粗生存率: 43.8%
- 3年局所制御率: 75.0%

<局所制御率> CCB vs. 通常分割



<局所制御率>

総放射線治療期間 ≤ 42 日 vs. ≥ 43 日



最後に

- 放射線治療装置，照射技術は進歩しており，患者さんの負担が少なく，効果的な放射線治療の提供が可能となってきました
- 子宮頸癌においても，放射線治療を選択される患者さんが増えていくと思われます
- 放射線治療科では，子宮頸癌患者さんに最適な放射線治療を提供できるように頑張りますので，今後ともよろしくお願い致します

ご清聴ありがとうございました



www.facebook.com/radonc.hiroshima.city.hosp.jp