

婦人科がんの放射線療法

第71回学術講演会
専攻医教育プログラム4

平成31年4月11日

九州大学病院 産科婦人科

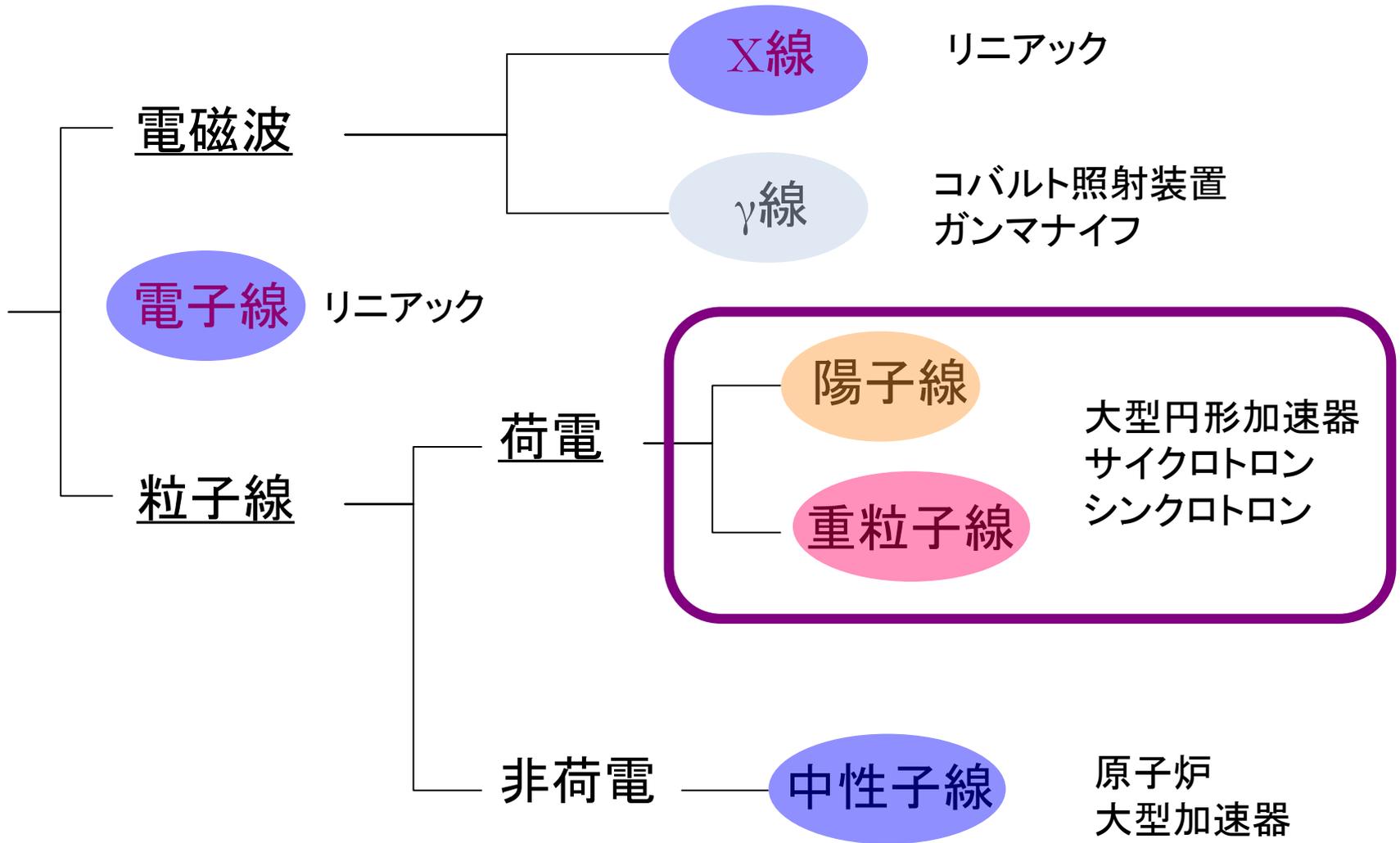
矢幡 秀昭

第71回日本産科婦人科学会学術講演会
利益相反状態の開示

筆頭演者氏名： 矢幡 秀昭
所 属： 九州大学病院産科婦人科

私の今回の演題に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

放射線の種類



放射線療法の単位

グレイ (Gy; J/kg)

吸収線量で重さあたりに吸収されたエネルギーの大きさ

シーベルト (Sv)

生物効果の大きさの指標であり、各組織の被曝線量を表すための単位

Gyに係数をかけて求められるのがSvであり
X線の場合は $1\text{Gy} \doteq 1\text{Sv}$ である

放射線の生物効果

DNA損傷

直接作用：直接的な電離作用でDNA損傷を起こす

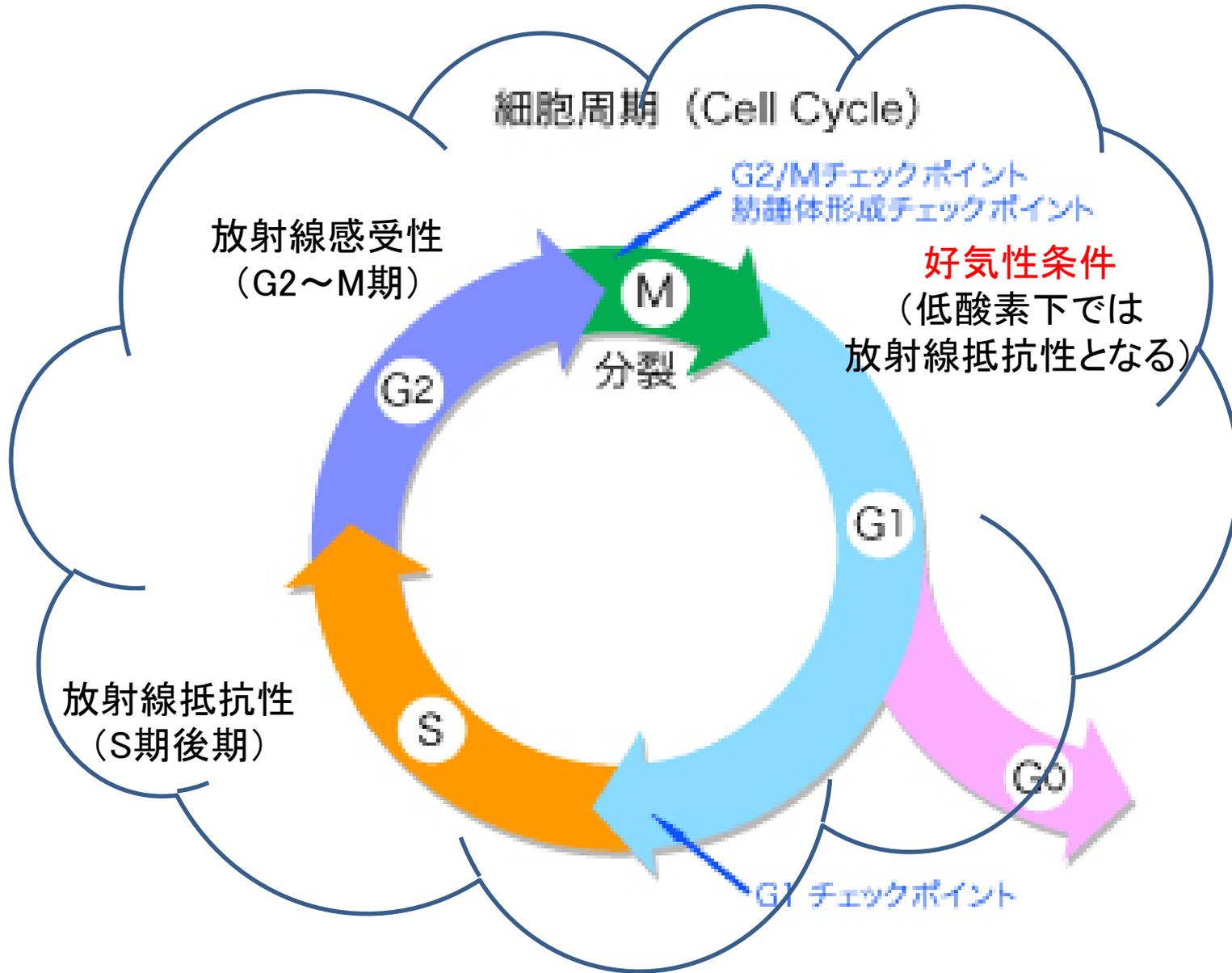
間接作用：電離作用により発生したフリーラジカルを通じてDNA損傷を起こす

Bergonie-Tribondeauの法則

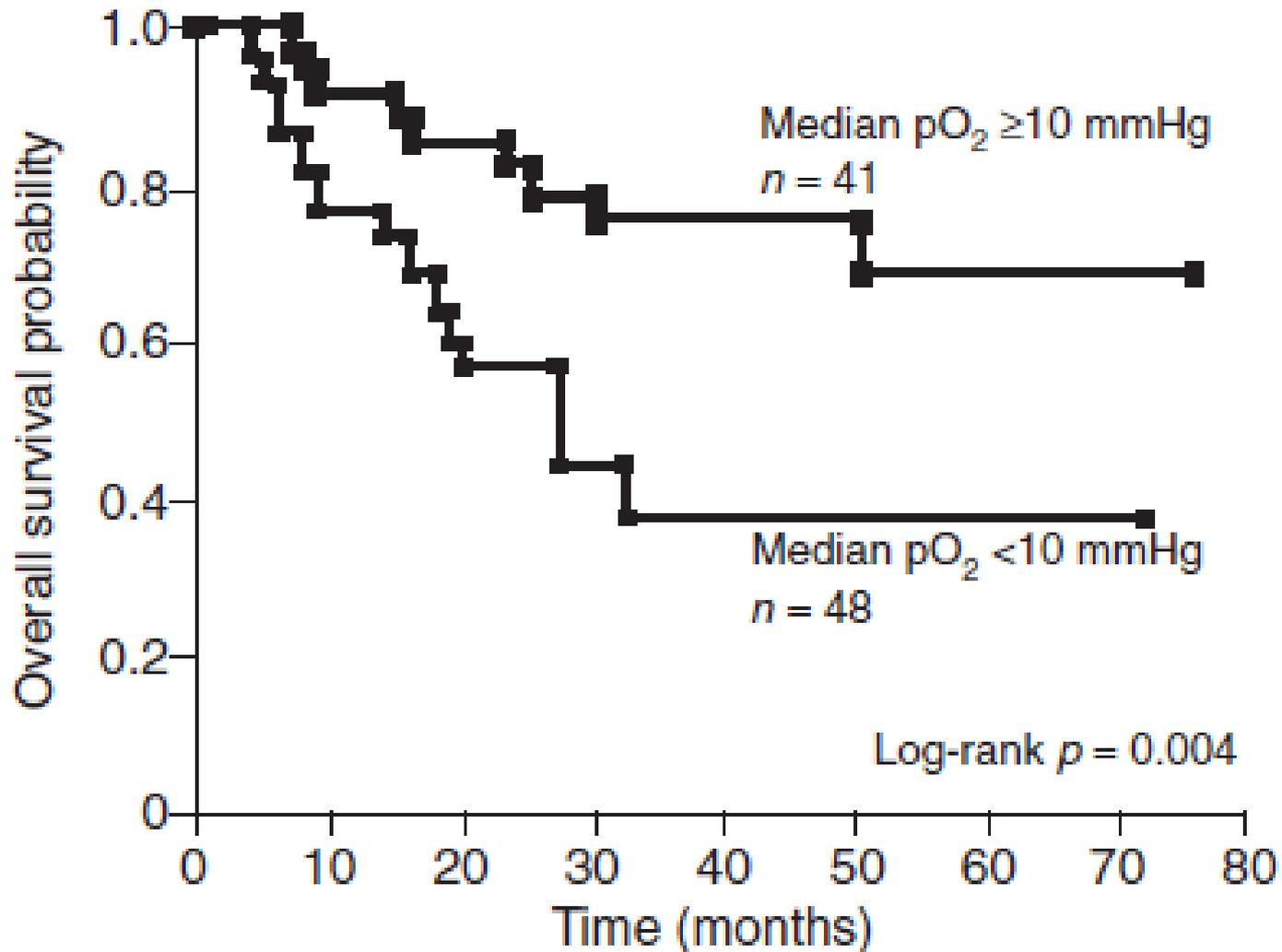
- ・細胞分裂の頻度が高いもの
- ・将来の細胞分裂の数の多いもの
- ・機能および形態において未分化なもの

放射線感受性
が高い！

放射線感受性

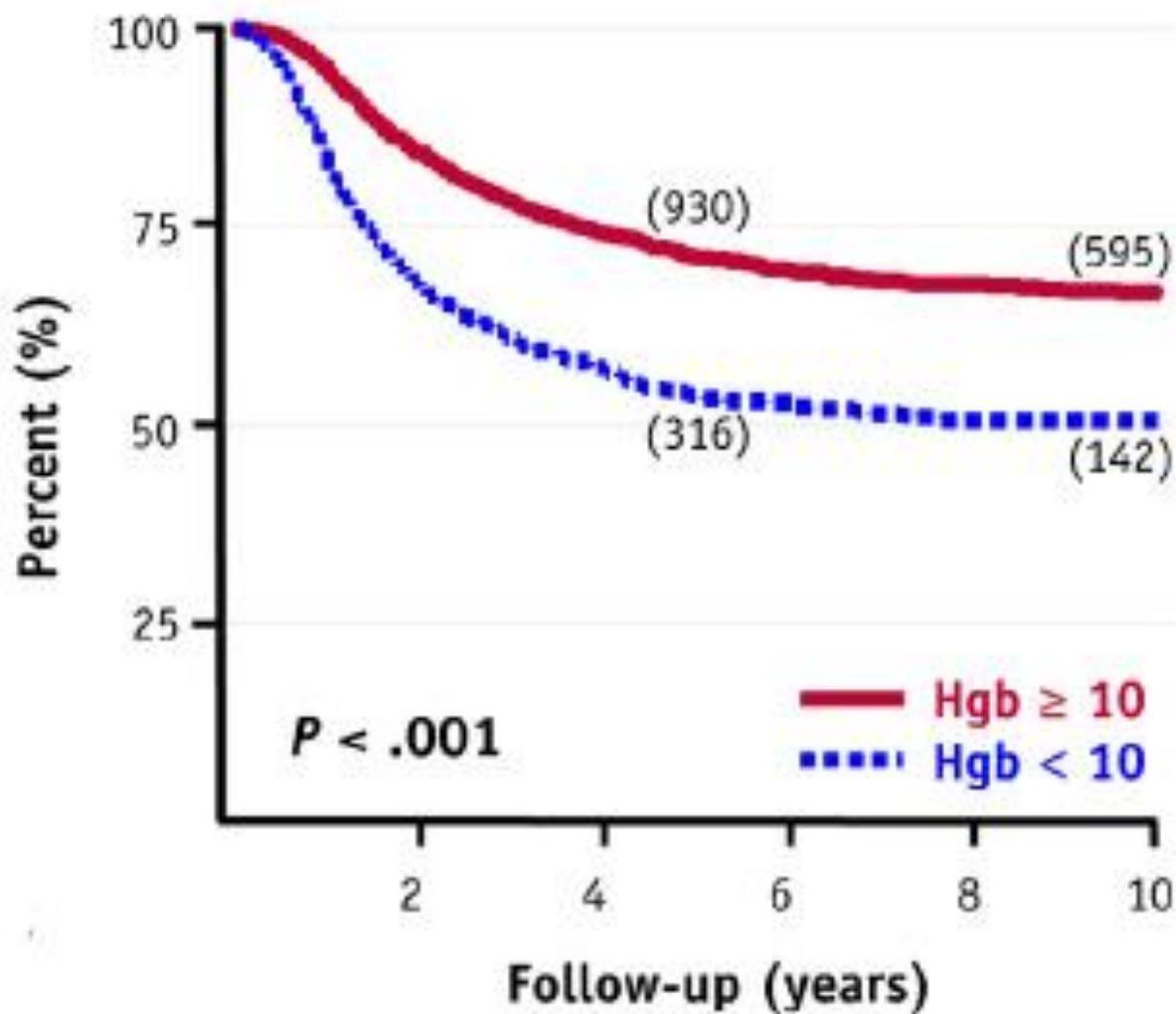


子宮頸癌での酸素分圧と治療効果



子宮頸癌での貧血と治療効果

Disease specific survival



分割照射の間にかかる4つのR

回復 (Repair)・・・照射後6時間程度で放射線障害の回復現象が起きる

再酸素化 (Re-oxygenation)・・・放射線抵抗性の低酸素腫瘍細胞が腫瘍の縮小などで感受性の高い酸素性の細胞になる

再分布 (Redistribution)・・・S期の細胞が残存するが、時間とともにS期以外の細胞周期に入る

再増殖 (Repopulation)・・・放射線障害後、細胞が増殖速度を速める現象

放射線療法の目的

根治照射・・・**治癒を目的とした放射線療法**
(子宮頸癌に対する放射線療法)

予防照射・・・**再発予防のための放射線療法**
(子宮頸癌、体癌術後の骨盤外照射など)

姑息照射・・・**症状緩和を目的とした放射線療法**
(骨転移に対する除痛目的の緩和照射)

放射線療法の目的

根治照射・・・**治癒を目的とした放射線療法**
(子宮頸癌に対する放射線療法)

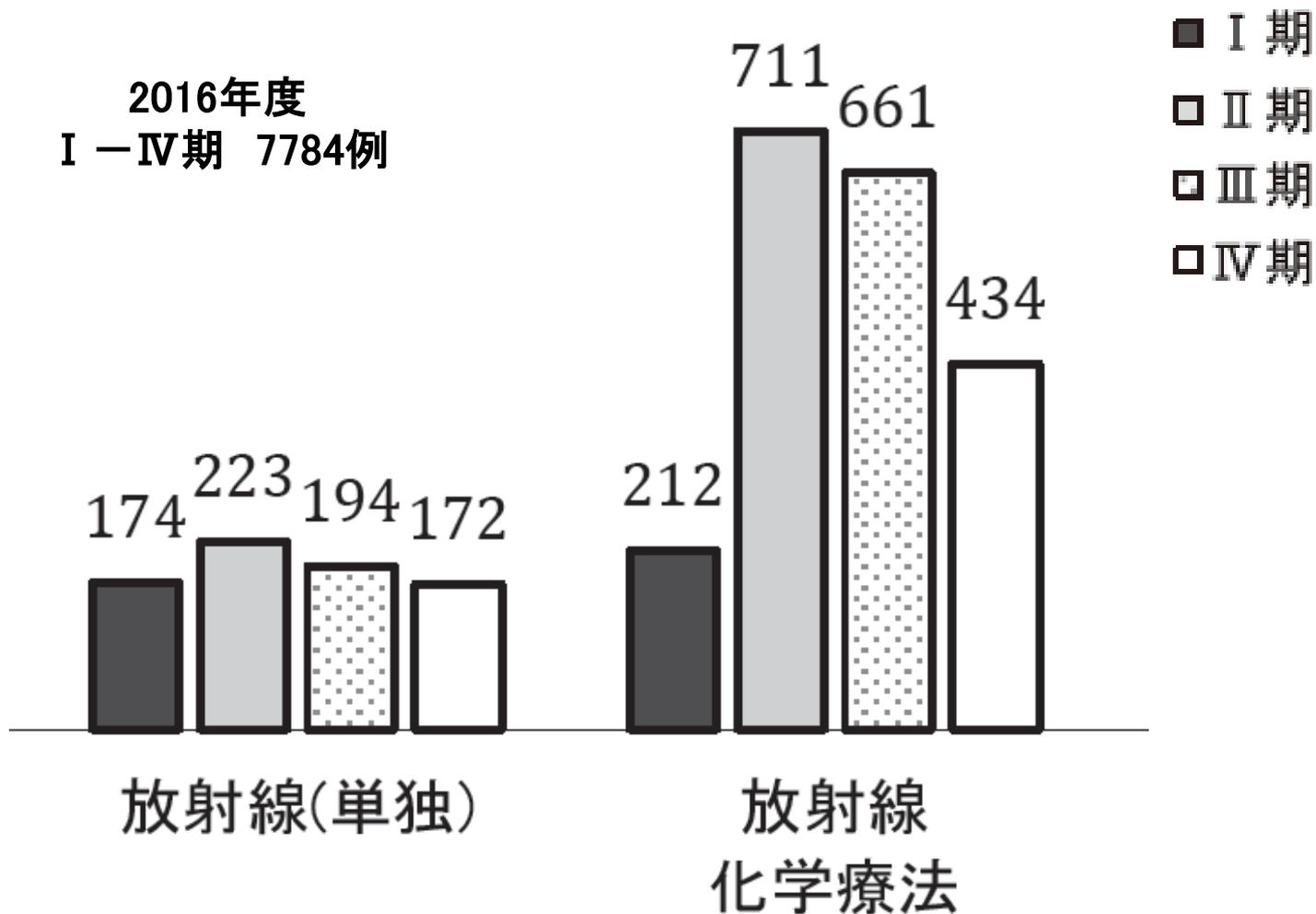
予防照射・・・**再発予防のための放射線療法**
(子宮頸癌、体癌術後の骨盤外照射など)

姑息照射・・・**症状緩和を目的とした放射線療法**
(骨転移に対する除痛目的の緩和照射)

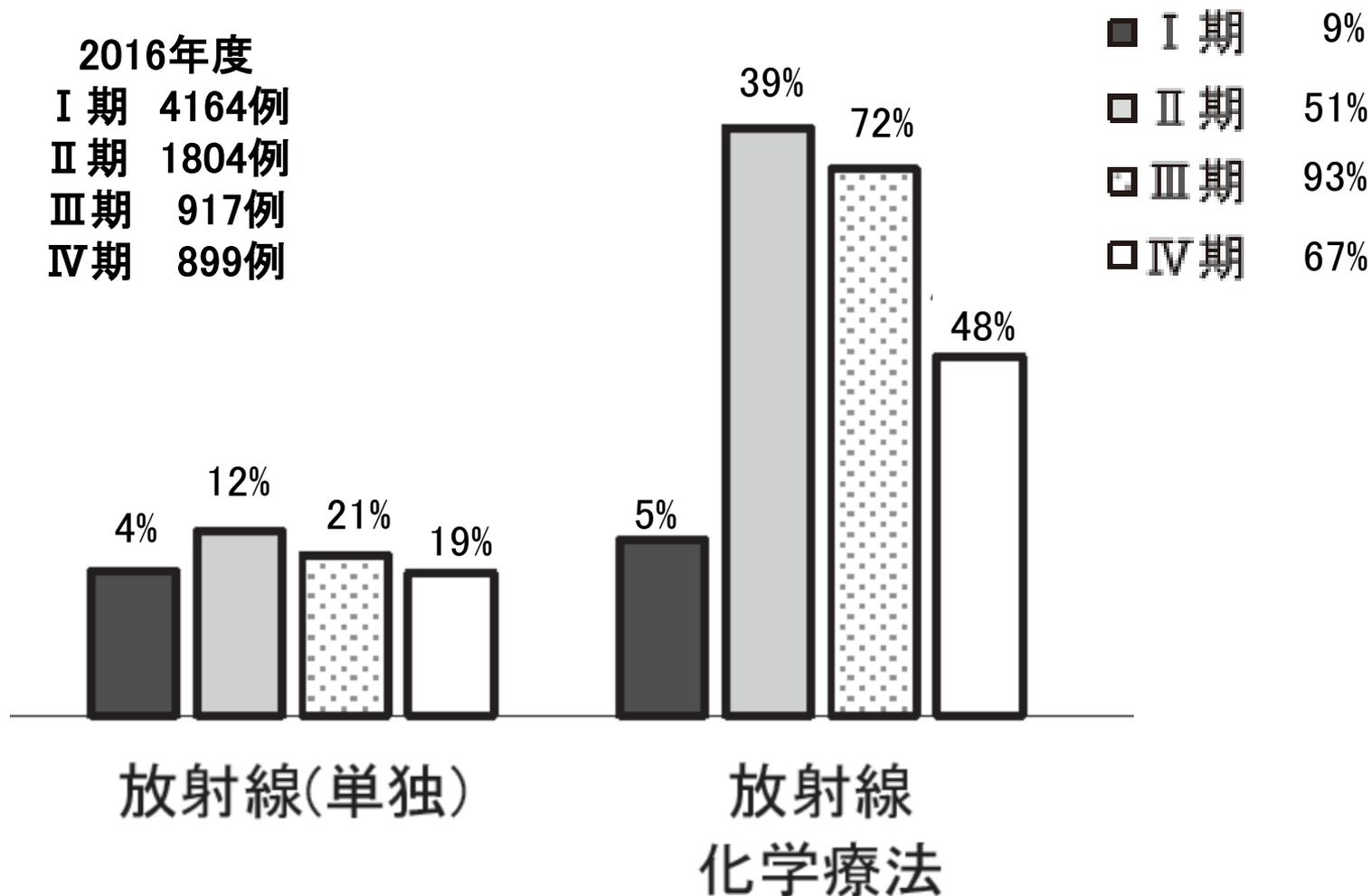
子宮頸癌の放射線治療

- 外部照射と腔内照射とを併用
 - 外部照射: リニアック
(45Gy/25Fr)
 - 腔内照射: Remote After Loading System
(RALS) 高線量率腔内照射
(24Gy/4Fr)
 - A点線量

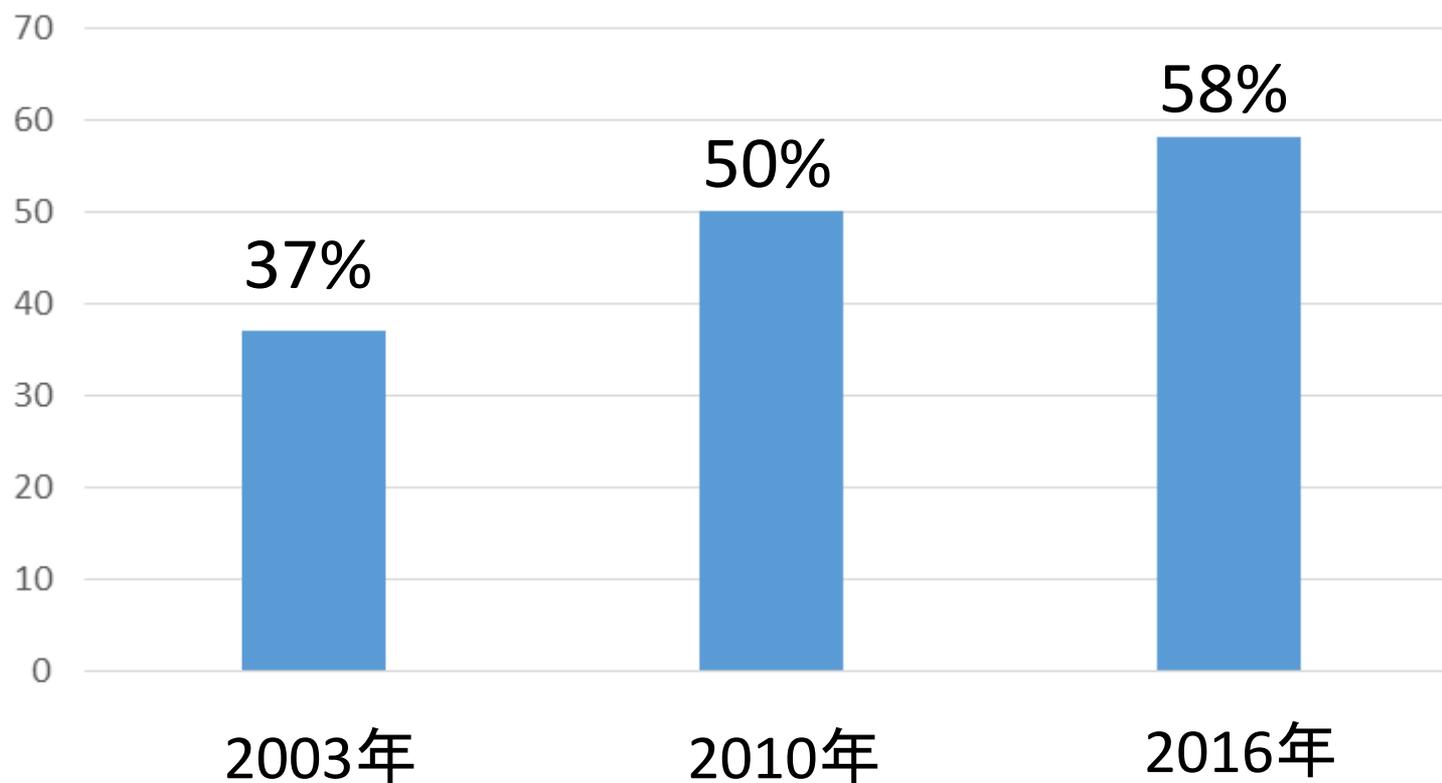
本邦における子宮頸癌放射線治療の現状



本邦における子宮頸癌放射線治療の現状



II B期患者における放射線治療の割合の推移



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#
	全骨盤	中央遮蔽	HDR (A点線量)
I B1・II (小)	20Gy	30Gy	24Gy/4回
I B2・II (大)・III	30Gy	20Gy	24Gy/4回
	40Gy	10Gy	18Gy/3回
IV A	40Gy	10Gy	18Gy/3回
	50Gy	0Gy	12Gy/2回

HDR：高線量率

*：1回1.8～2.0Gy，週5回法で行う。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。

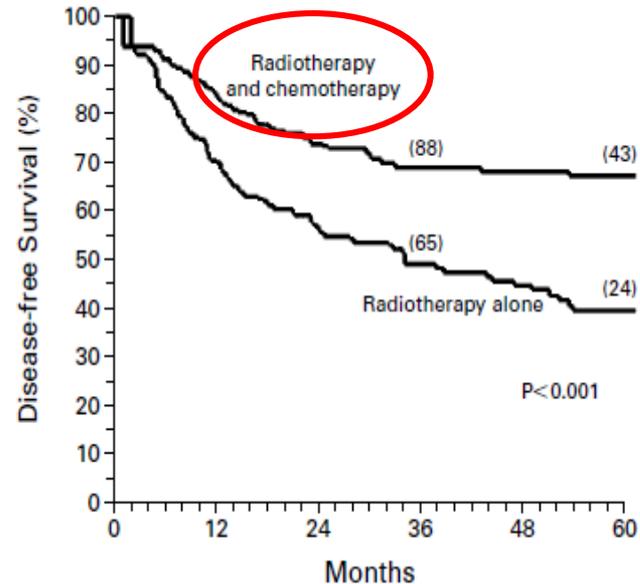
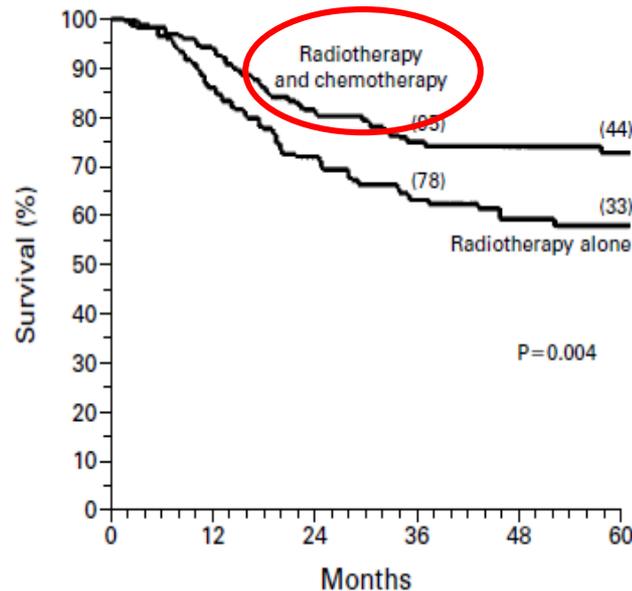
化学療法併用放射線療法

- 米国NCI勧告(1999年2月):

「放射線治療を必要とする子宮頸癌患者においては、
化学療法の併用を考慮すべきである」

- 化学療法併用放射線療法では、シスプラチンを
含むレジメンが推奨される

化学療法併用放射線療法



■ 対象症例：骨盤内に病変が限局する進行期 I BからIVA期

■ 治療法：

(1) 外照射45Gyおよび低線量率腔内照射

(2) 上記(1)に加えて、**シスプラチンと5-FU**投与

海外とのCCRTの違い

海外からのデータに関して考慮されるべき事項

- 対象患者年齢・人種差

- 放射線療法

総線量、治療期間、中央遮蔽の有無

腔内照射線量率

- 化学療法

薬剤投与方法およびその量



本邦におけるエビデンスの蓄積が必要！

JGOG1066試験

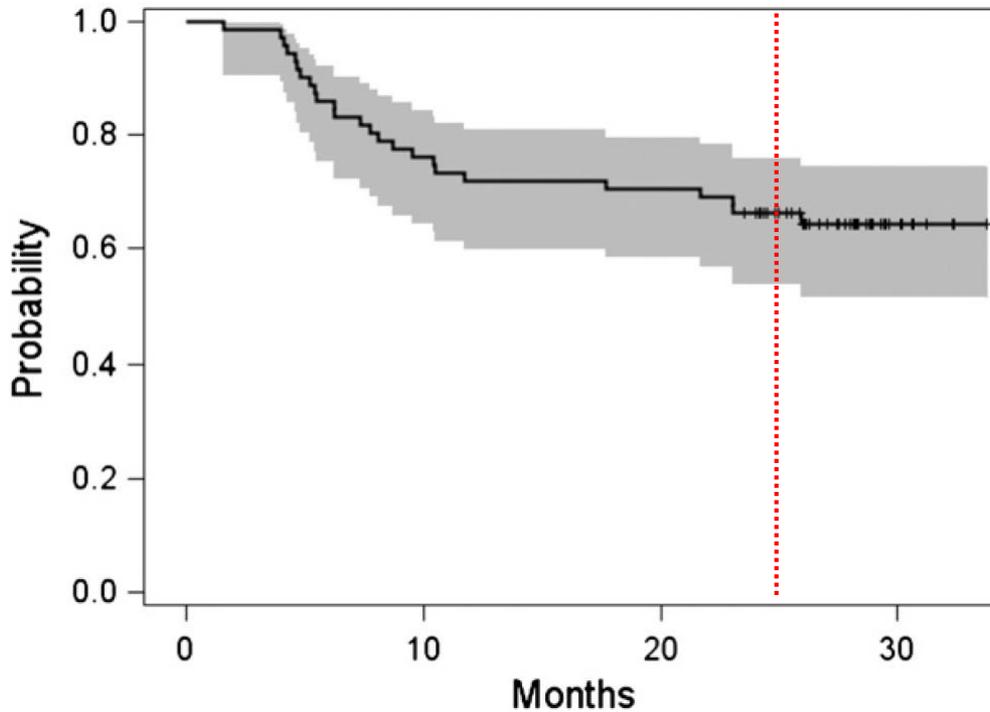
局所進行子宮頸癌に対する高線量率腔内照射を用いた
同時化学放射線療法に関する多施設共同第Ⅱ相試験

子宮頸癌Ⅲ、ⅣA期
(扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌)



CDDP (40mg/m², weekly, 5コース)
RT (全骨盤50-50.4Gy, 25-28Fr, 中央遮蔽30-41.4Gyより
HDR-ICRT A点 6Gy x 3-4回=BED 74-78Gy相当)

JGOG1066試験 (n=71)



Primary endpoint

2年無増悪生存割合

66%

最大腫瘍径

< 50mm

50-70mm

>70mm

PFS

77%

69%

39%

大きな腫瘍に関しては
治療抵抗性である

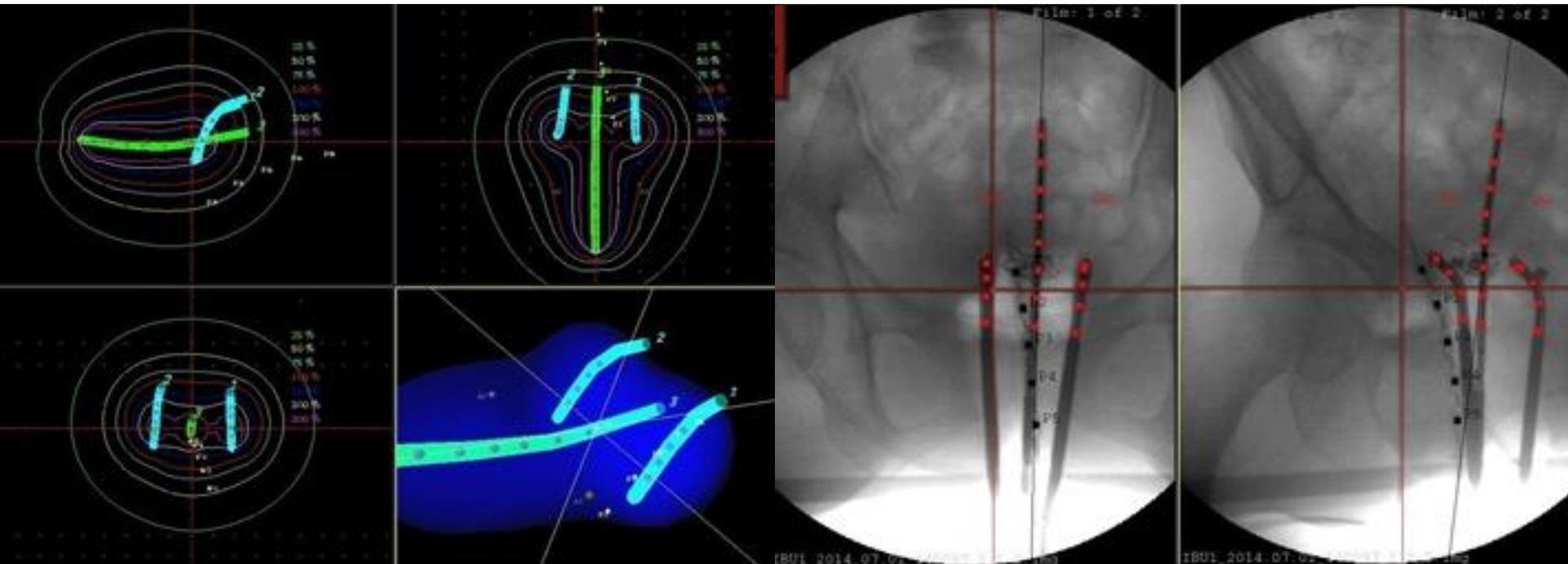
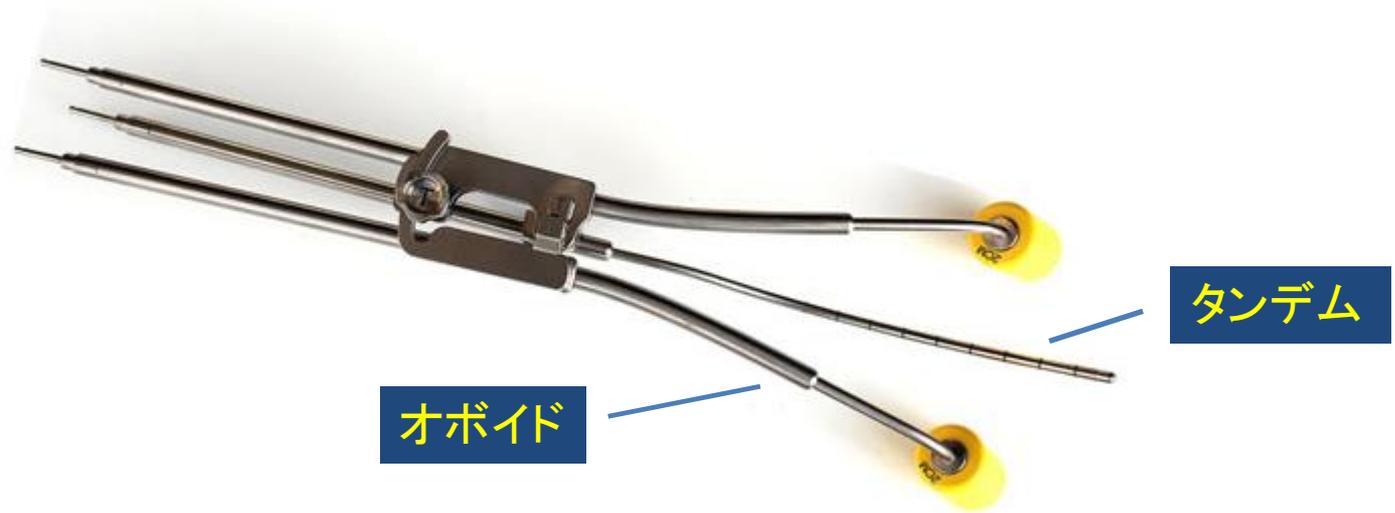
JGOG1066試験 (n=71)

Secondary endpoint

完遂率(化学療法、放射線療法)	89% (92%、96%)
有害事象の晩期発現率(G3以上)	
膀胱炎、尿管閉塞、クレアチニン上昇	1.4%
完全奏効率	79%
2年生存率	90%
2年骨盤内無増悪割合	73%
2年遠隔転移発生割合	25%

本邦での同時化学放射線療法の有用性と安全性が確認されたが大きな腫瘍に関しては課題が残っている。

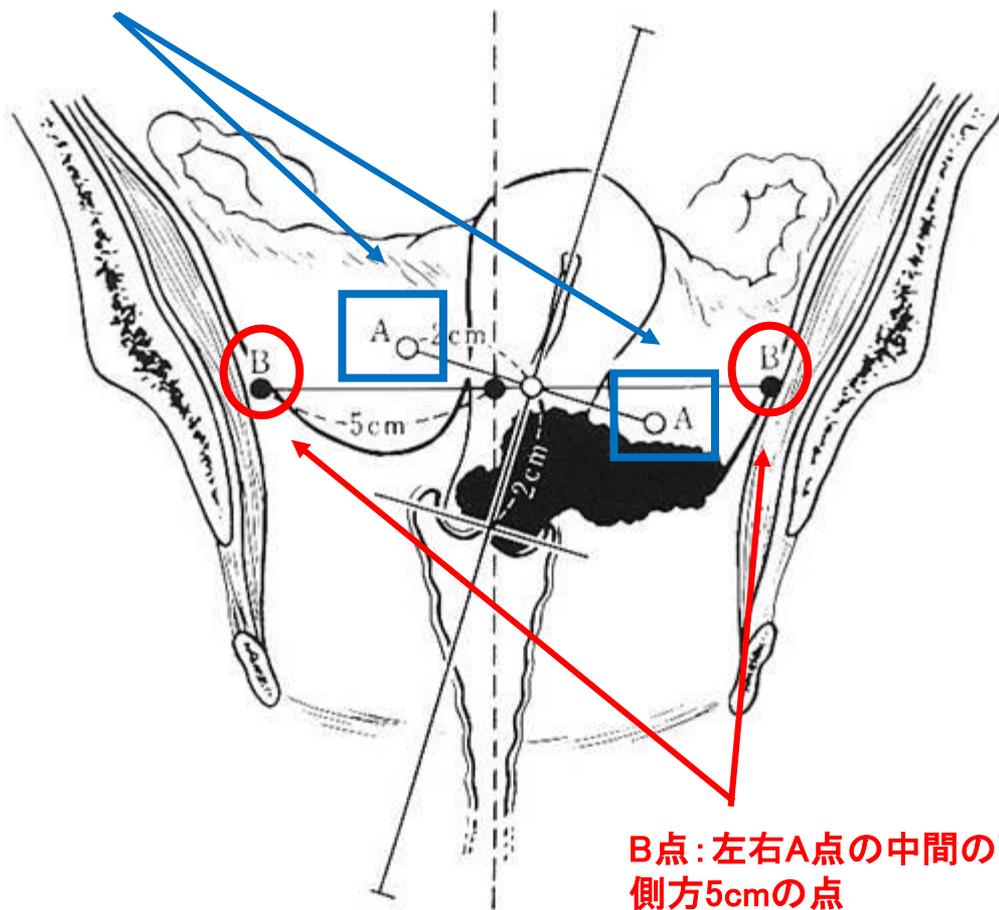
タンデムとオボイドによる腔内照射



放射線治療におけるA点およびB点の概念図

A点: 外子宮口を基準として、子宮腔長軸に沿って
上方2cmの高さを通る垂線上で側方に左右それぞれ2cmの点

正中線



**腔内照射は2次元から
CTやMRI画像を用いた3次元へ**

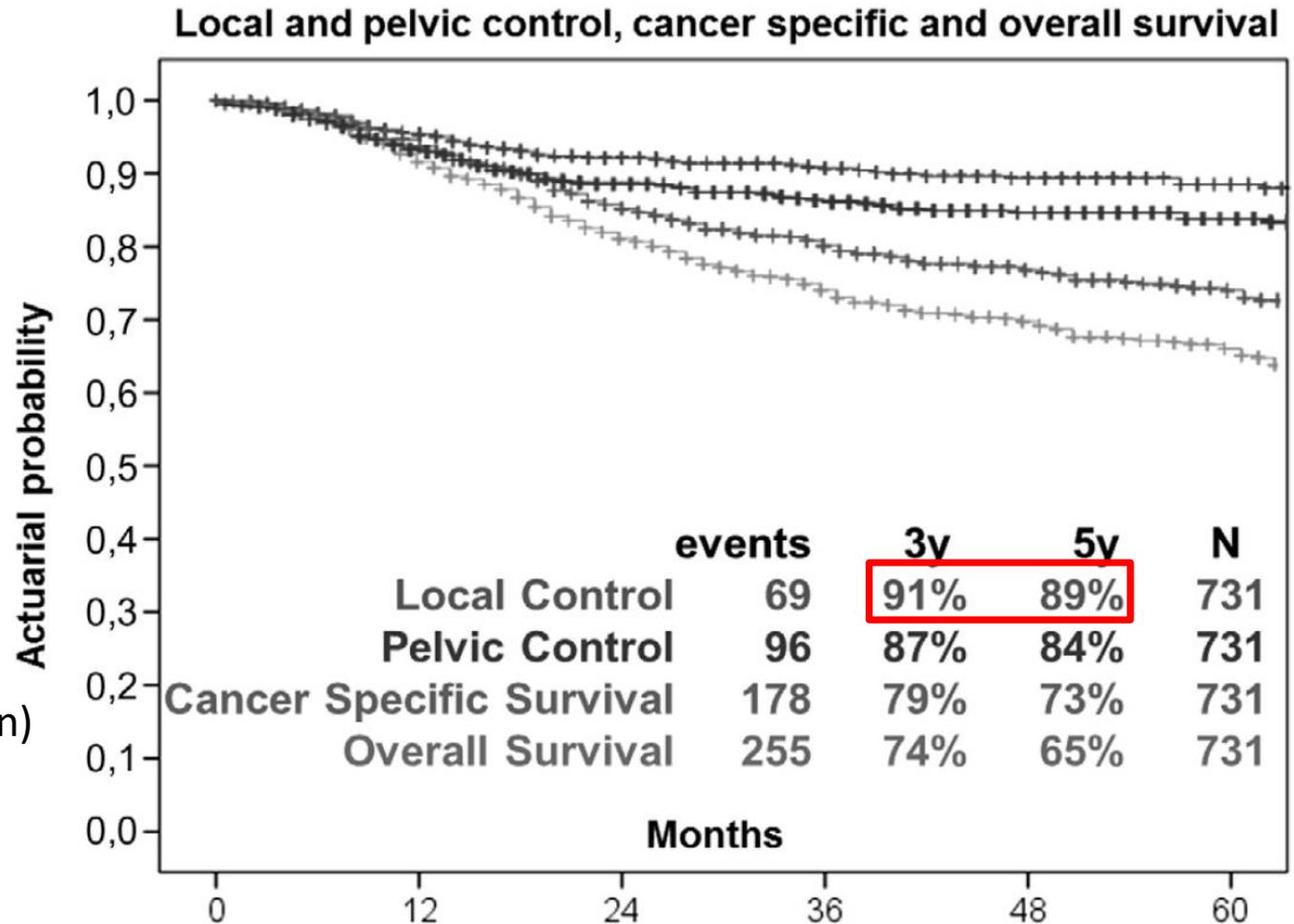
**三次元画像誘導小線源治療
3D-Image-guided brachytherapy
(3D-IGBT)**

3D-IGBDを用いたRetroEMBRACE study

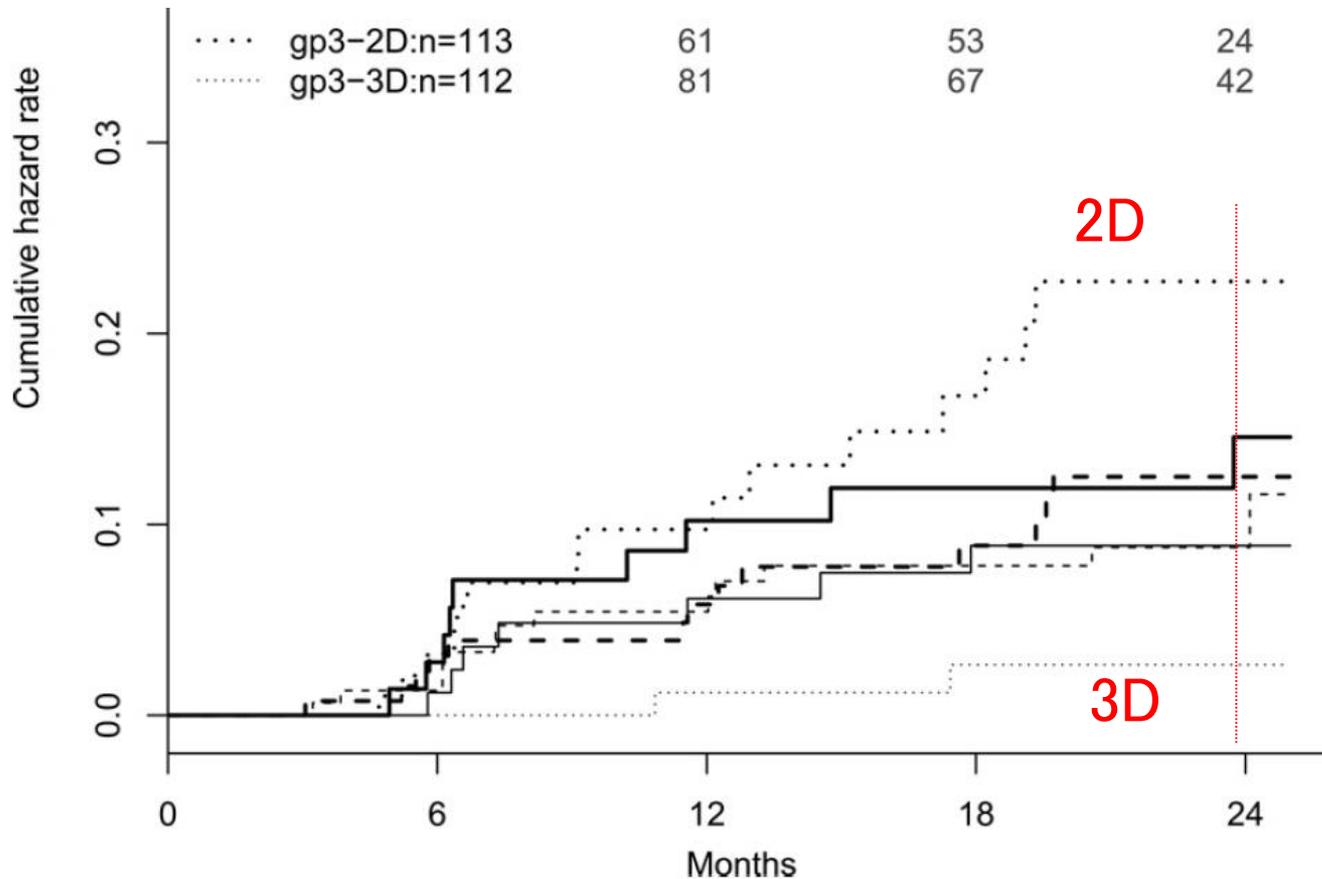
進行期 IB-IVA期
 IIB : 50%
 IIIB: 20%
 IB : 17%

組織型 SCC: 85%
 Adeno: 9%

腫瘍径 50mm (median)



2D vs 3Dでの合併症頻度の比較 (French STIC prospective study)

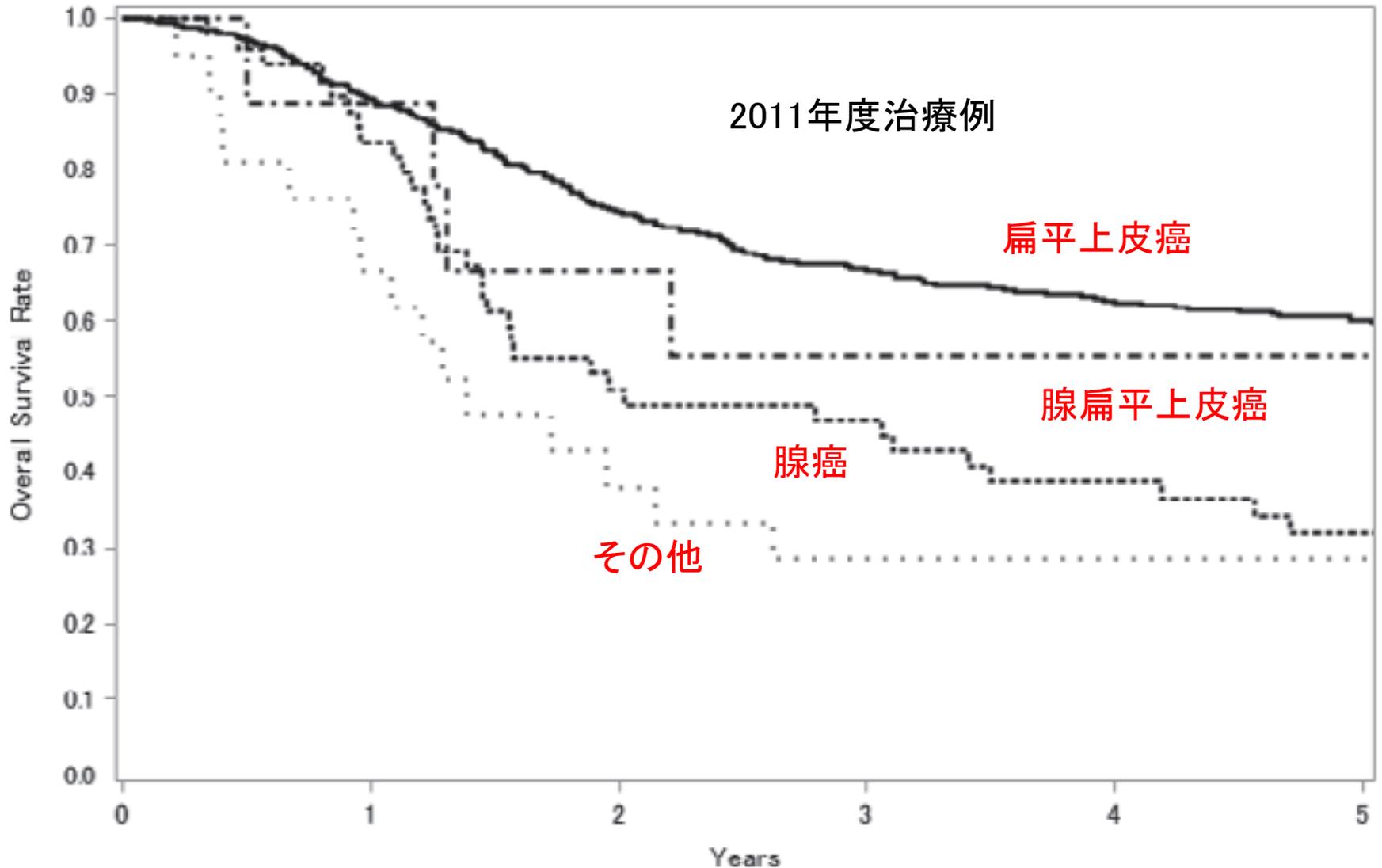


2年後の合併症
発生率 (>G3)

2D: 23% vs 3D: 3%

子宮頸癌治療における 重粒子線の役割

子宮頸癌Ⅲ期症例の5年生存率

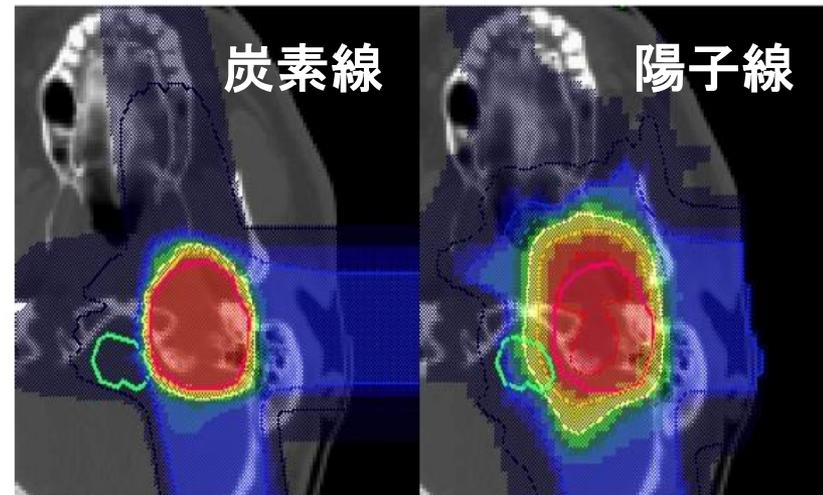
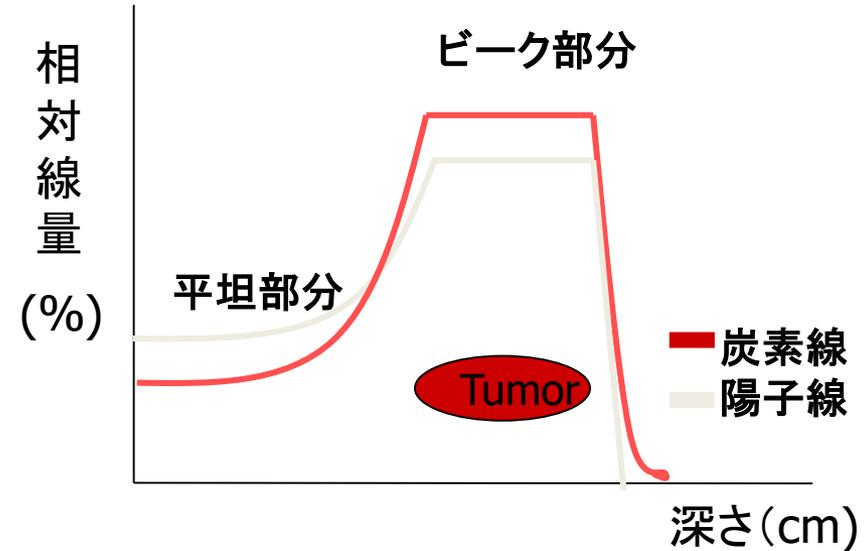


線量分布上の特徴

- 陽子線 と重粒子線(炭素線)の比較-

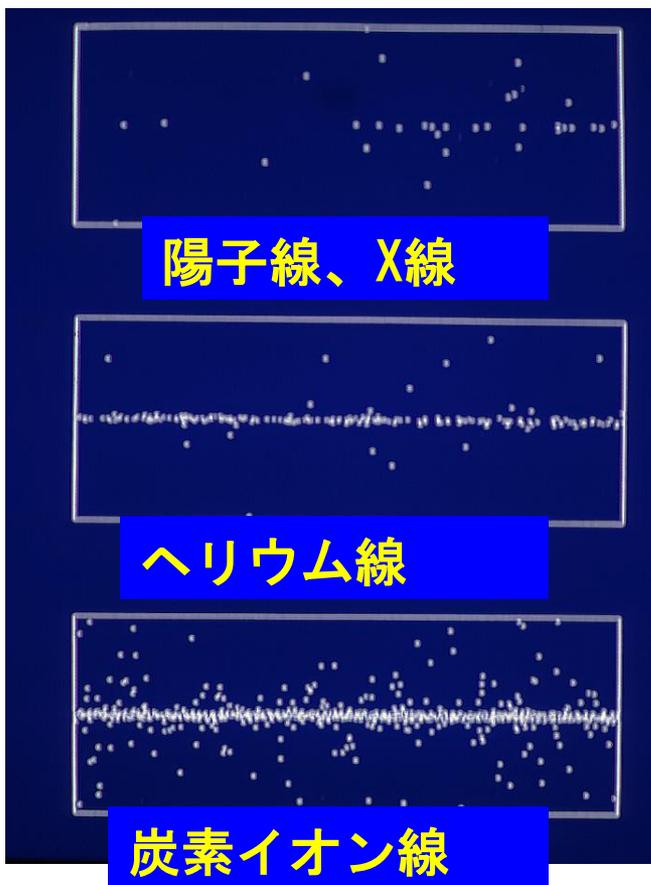
■ ピーク/プラトー比
炭素線 > 陽子線

■ 線束の直進性
炭素線 > 陽子線



* 炭素線いずれでも優れる
ピンポイント性高い

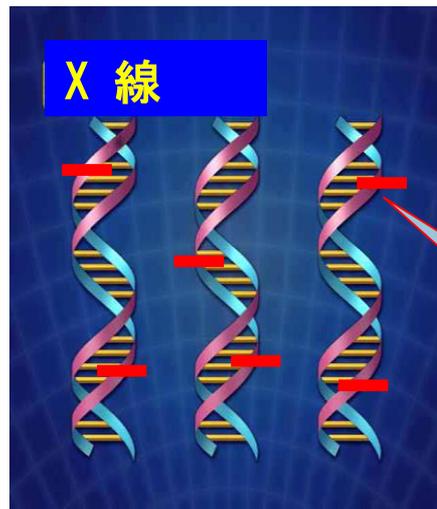
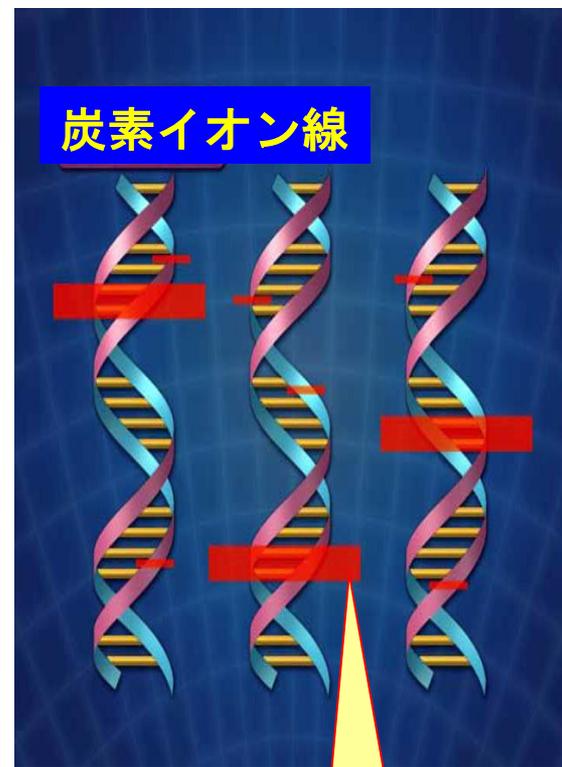
各種放射線の体内電離密度とDNA損傷



炭素線によるDNA損傷
は回復しにくい, etc



炭素線の生物効果
はX線の2~3倍



重たい粒子ほどイオン密度
は高くなり、そのぶん生物
効果も強くなる。

粒子線治療の特徴

X線・ガンマ線と比べたときの
線量あたりの生物学的効果(殺細胞効果)

X線・ γ 線	1.0
陽子線	1.1
重粒子線(炭素線)	2.0-3.0

- 炭素線はX線・陽子線に比べ2~3倍の威力がある
放射線抵抗性腫瘍や大型腫瘍に対する効果がさらに期待

Protocol 1001試験

Table 1. Patient characteristics.

Characteristics	No. of patients enrolled (No. of patients analyzed)
Cases of uterine cervix	33 (31)
Age [median], years	26–70 [47] (26–70 [47])
Histology	
Mucinous adenocarcinoma	17 (17)
Endometrioid adenocarcinoma	7 (6)
Clear cell carcinoma	3 (3)
Adenosquamous carcinoma	6 (5)
UICC TNM stage	
II B	20 (19)
III B	10 (9)
IVA	3 (3)
Tumor size [median], cm	3.0–9.7 [5.2] (3.0–9.7 [5.4])
<5 cm	13 (12)
≤5 cm to >7 cm	12 (11)
≤7 cm	8 (8)
Pelvic LN metastasis	
Yes	14 (12)
No	19 (19)

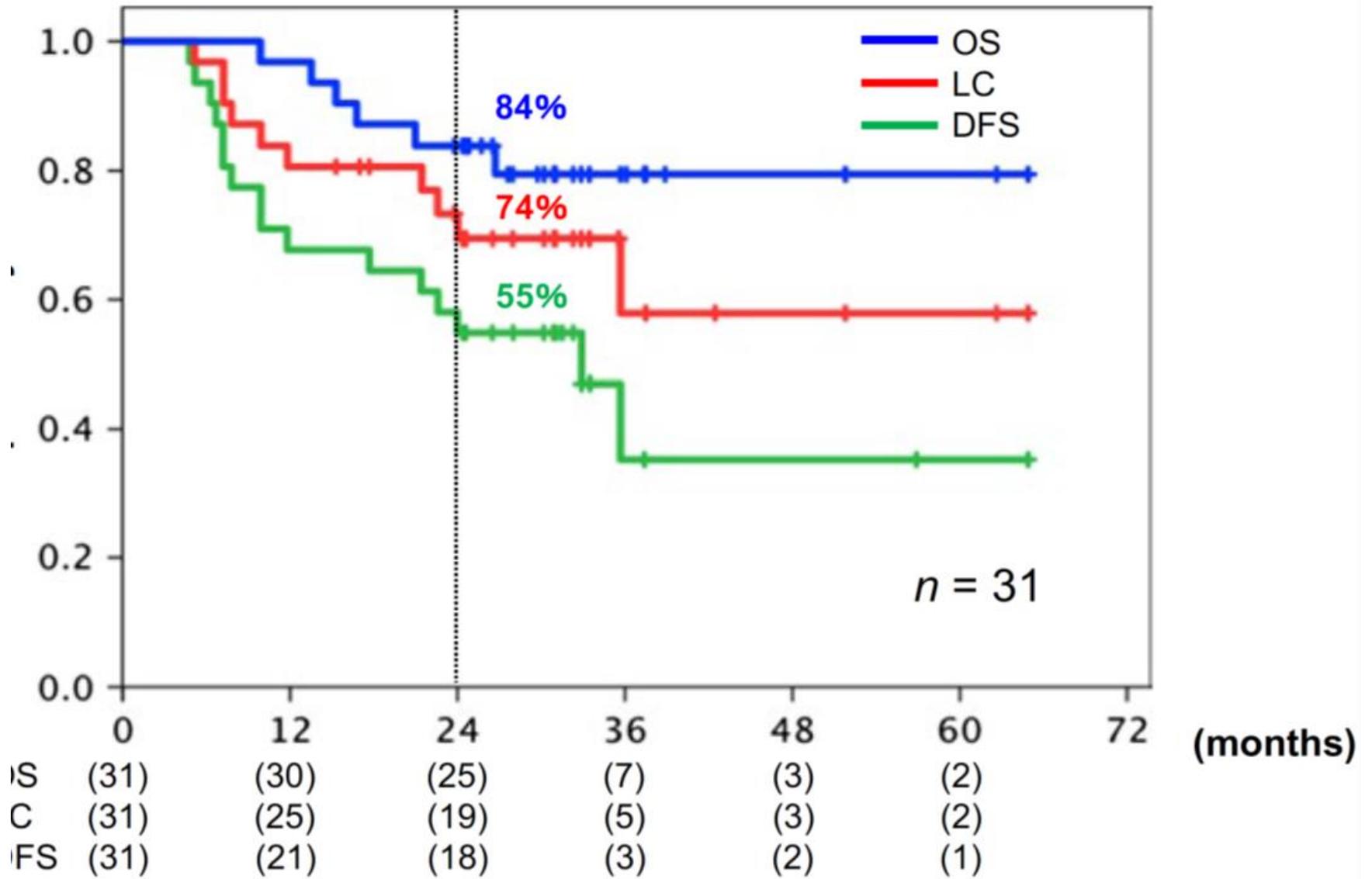
子宮頸部腺癌に対する 重粒子線を用いた Phase I/II臨床試験

Table 3. The tumor responses defined with RECIST criteria.

Dose (Phase)	No.	Tumor response			
		CR	PR	SD	PD
68.0 Gy (Phase 1)	3	1	2	0	0
71.2 Gy (Phase 1)	3	2	1	0	0
74.4 Gy (Phase 1)	3	2	1	0	0
74.4 Gy (Phase 2)	22	18	4	0	0
No. of local recurrence (%)		5/23 (23%)	5/8 (60%)	N/A	N/A

N/A: not available.

Protocol 1001試験



放射線療法の目的

根治照射・・・**治癒を目的とした放射線療法**
(子宮頸癌に対する放射線療法)

予防照射・・・**再発予防のための放射線療法**
(子宮頸癌、体癌術後の骨盤外照射など)

姑息照射・・・**症状緩和を目的とした放射線療法**
(骨転移に対する除痛目的の緩和照射)

放射線療法の目的

根治照射・・・治癒を目的とした放射線療法
(子宮頸癌に対する放射線療法)

予防照射・・・再発予防のための放射線療法
(子宮頸癌、体癌術後の骨盤外照射など)

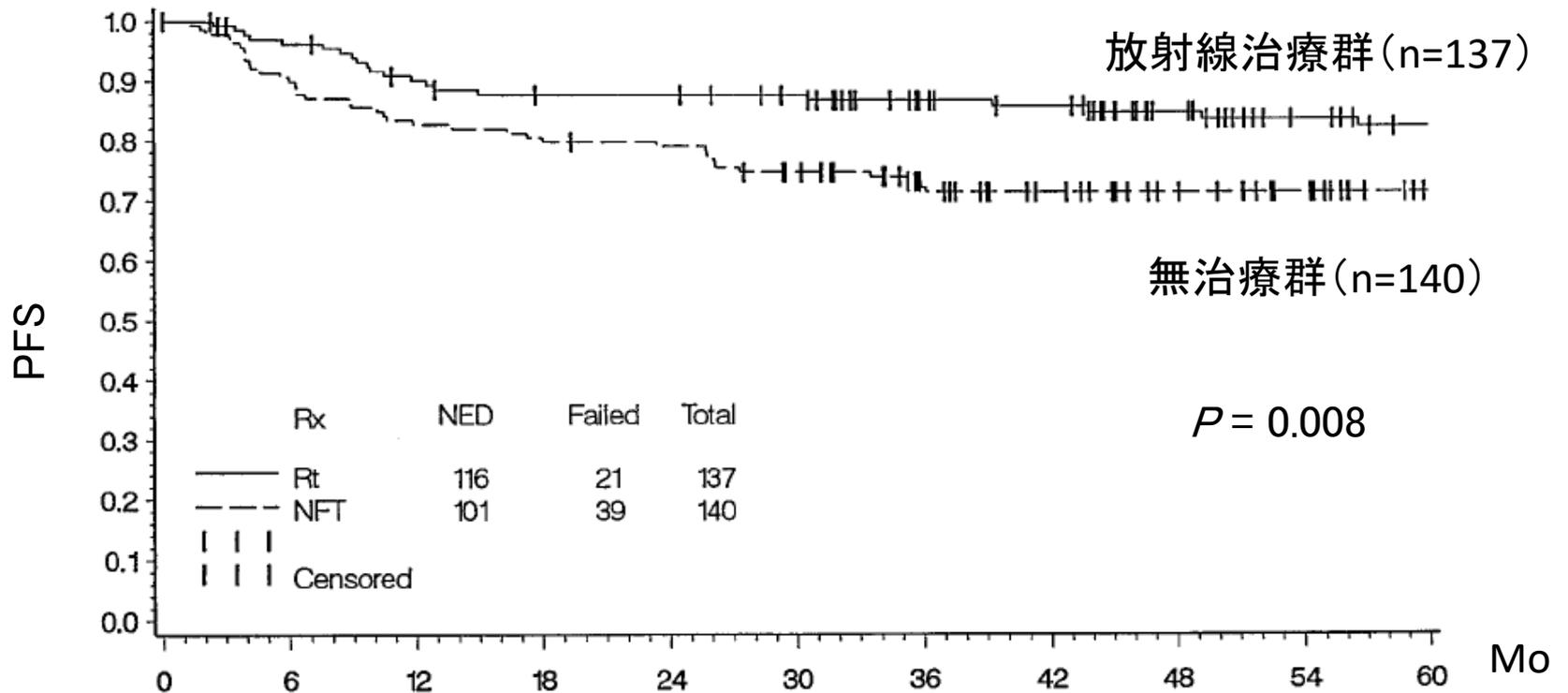
姑息照射・・・症状緩和を目的とした放射線療法
(骨転移に対する除痛目的の緩和照射)

子宮頸癌術後放射線療法

子宮頸癌 I B期 広汎子宮全摘出後 リンパ節転移陰性

1/3以上の間質浸潤
 脈管侵襲
 大きな頸部腫瘍

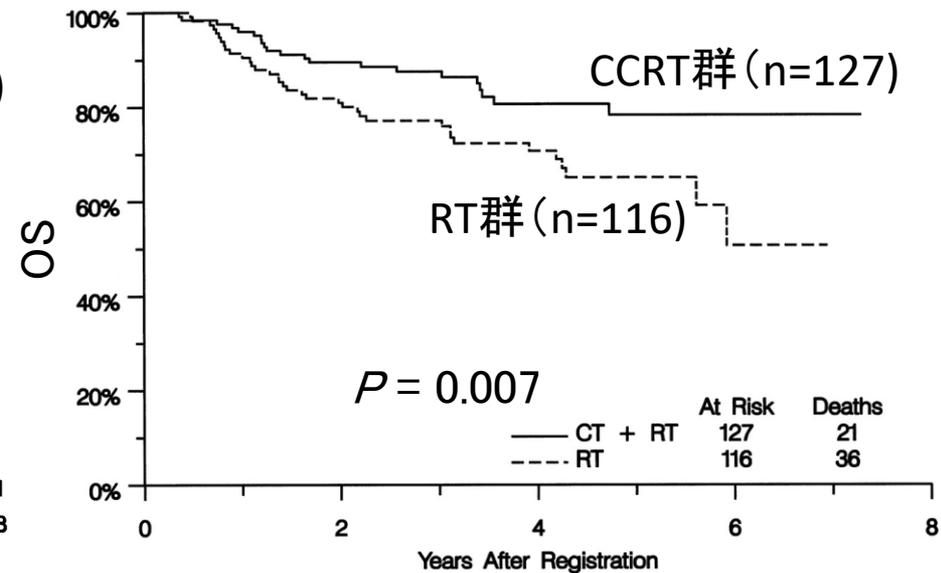
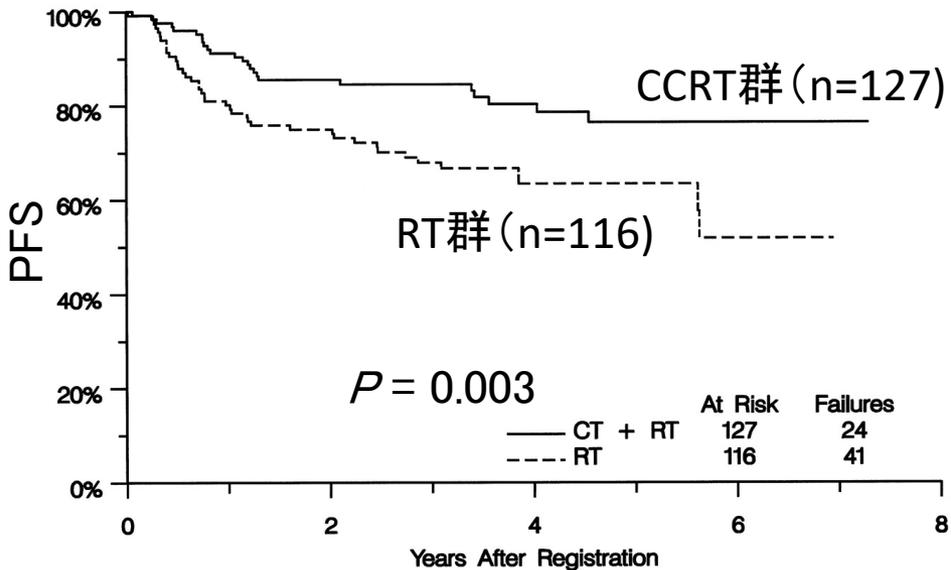
2因子以上



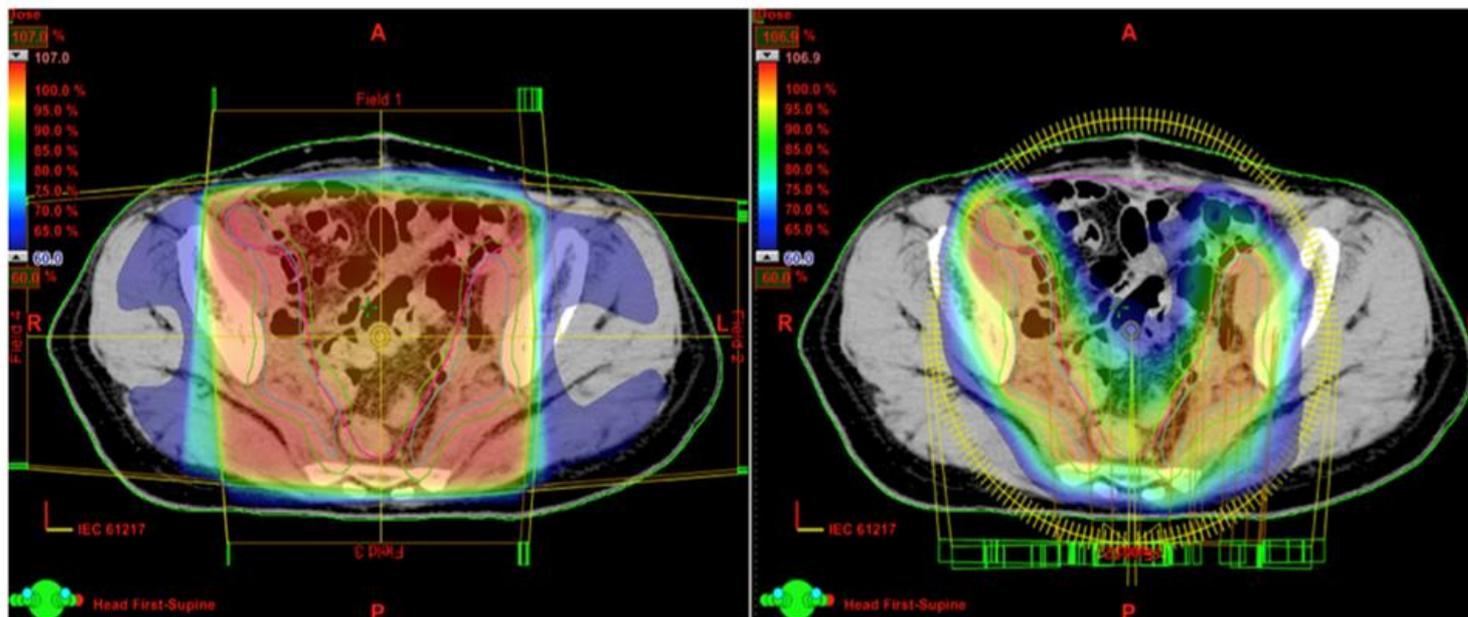
子宮頸癌術後放射線療法

子宮頸癌 I A2・I B・II A期 広汎子宮全摘出後

リンパ節転移陽性
and/or 子宮傍結合織浸潤
and/or 切除断端陽性



術後照射におけるIMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy)

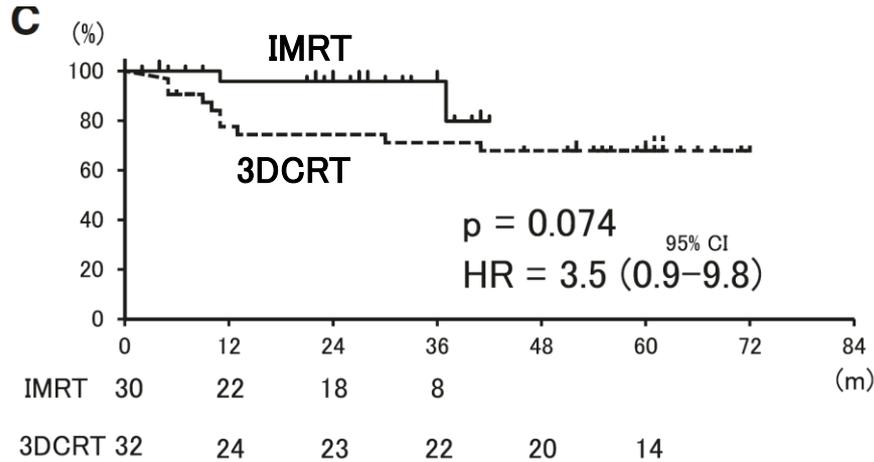


三次元照射法

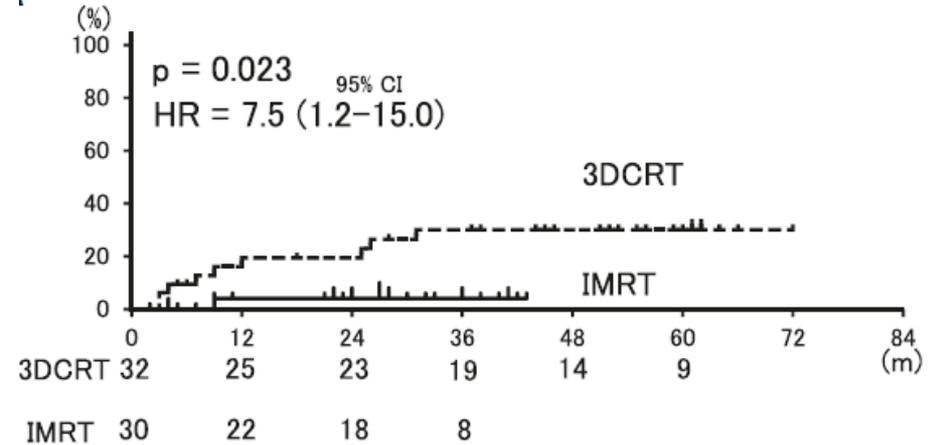
強度変調放射線治療 (IMRT)

子宮頸癌術後照射におけるIMRTの有用性

Progression-free survival



消化管合併症 (> G2)



	3DCRT (n = 32)		IMRT (n = 30)		p
	Median	Range	Median	Range	
Age (y)	47	31-70	44	24-65	N.S.
BMI (kg/m ²)	20.8	14.2-27.7	21.2	15.7-32.5	N.S.
Total nedaplatin (mg)	290	120-350	283	56-420	N.S.
	n	%	n	%	
Smoker	8	25	12	40	N.S.
T-stage					
T1	18	56	24	80	0.046
T2	14	44	6	20	
N-stage					
N0	22	69	24	80	N.S.
N1	10	31	6	20	

治療成績を下げることなく
晩期の消化管合併症の減少

JCOG1402試験

子宮頸癌 (IB1、IB2、IIA1、IIA2、IIB期)
広汎子宮全摘術後、再発高リスク群



IMRT実施可能施設



登録



IMRT-CCRT
WP-IMRT+CDDP (同時併用5コース)

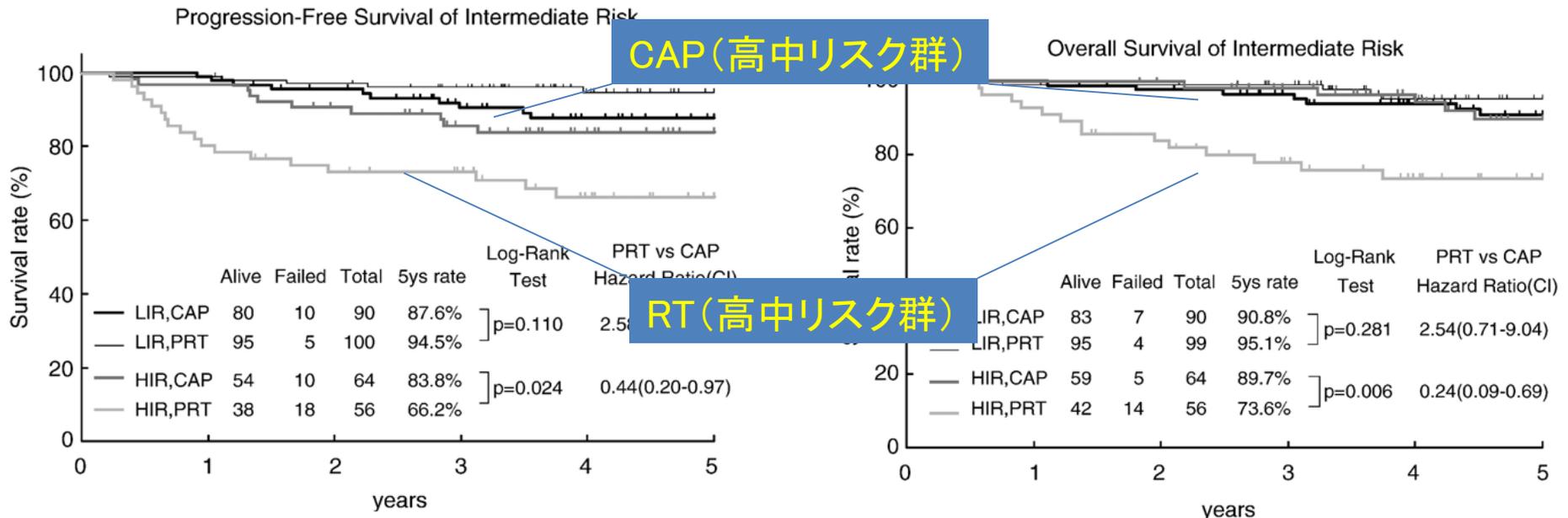
Primary endpoint: 3年無再発生存割合

Secondary endpoint: 年次生存割合、重篤な有害事象発生割合など

子宮体癌術後放射線療法

欧米では術後治療として放射線治療が広く用いられている。

本邦ではJGOG2033の結果を受けて、術後照射実施率は低下している。



放射線療法の目的

根治照射・・・**治癒を目的とした放射線療法**
(子宮頸癌に対する放射線療法)

予防照射・・・**再発予防のための放射線療法**
(子宮頸癌、体癌術後の骨盤外照射など)

姑息照射・・・**症状緩和を目的とした放射線療法**
(骨転移に対する除痛目的の緩和照射)

放射線療法の目的

根治照射・・・治癒を目的とした放射線療法
(子宮頸癌に対する放射線療法)

予防照射・・・再発予防のための放射線療法
(子宮頸癌、体癌術後の骨盤外照射など)

姑息照射・・・症状緩和を目的とした放射線療法
(骨転移に対する除痛目的の緩和照射)

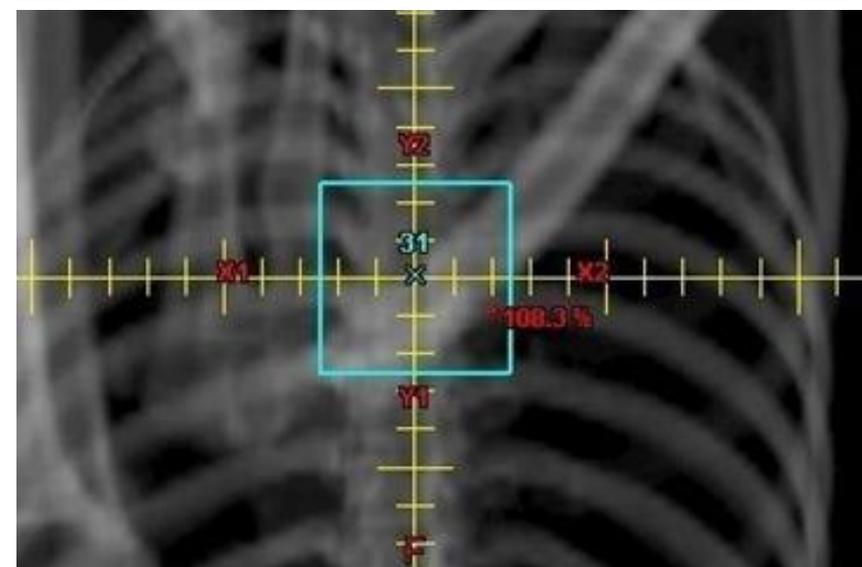
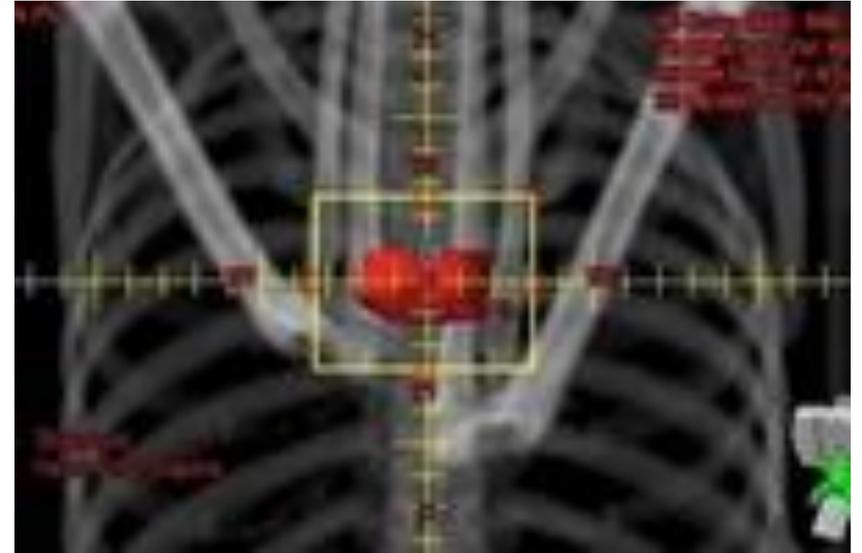
姑息照射(緩和照射)



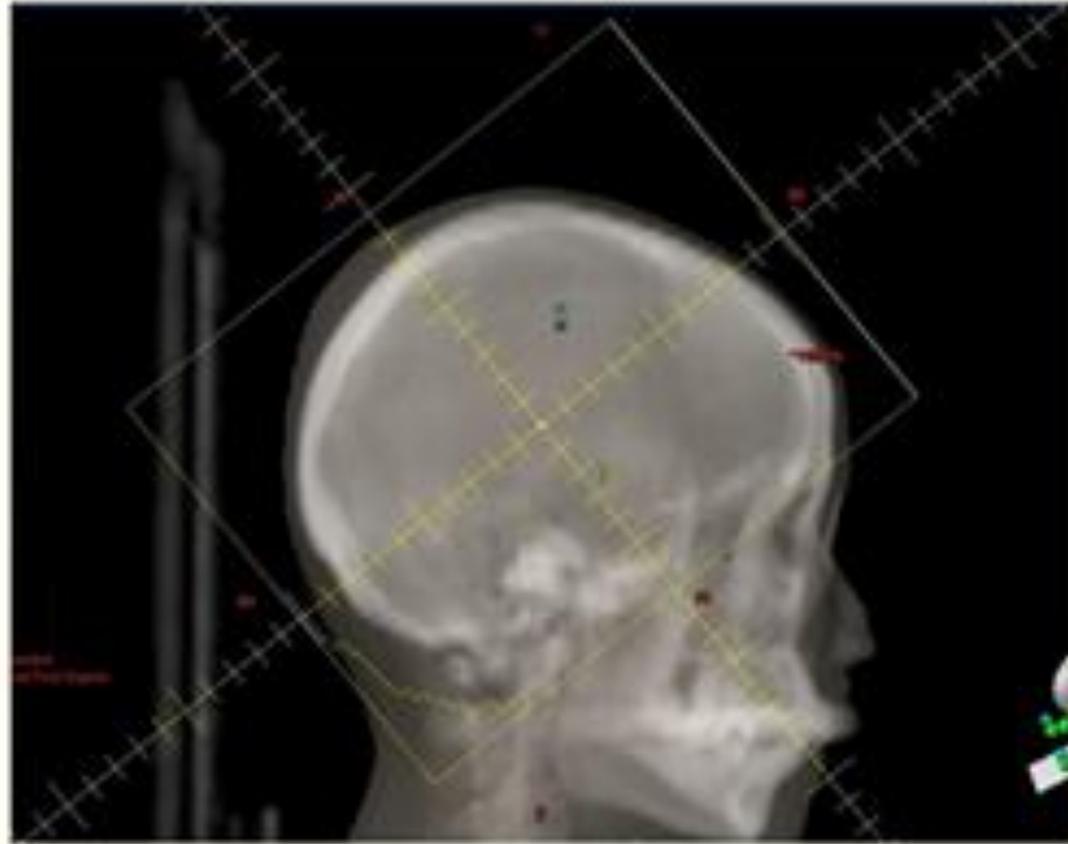
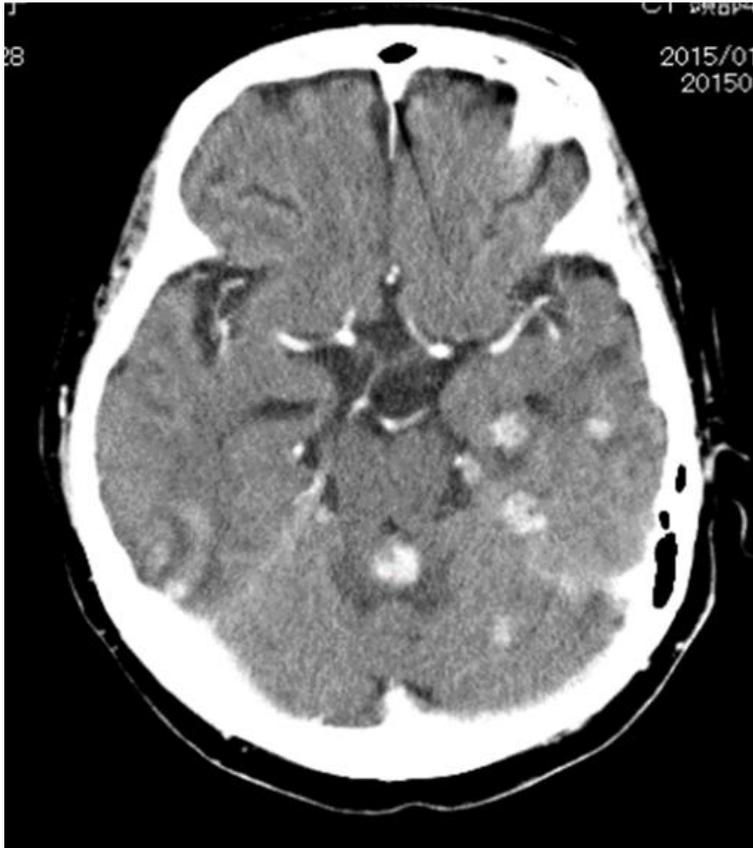
子宮頸癌 II B期再発

脊髄浸潤を伴う骨転移 モルヒネでcontrol不良

4Gy x 5fr = 20Gy照射



姑息照射(緩和照射)



子宮肉腫再発、多発脳転移
全脳照射 3Gy x 10fr = 30Gy照射

放射線療法合併症

急性期： 放射線宿酔、下痢、膀胱炎
皮膚炎、骨髓抑制(白血球減少)

晚期： 直腸炎・直腸出血、膀胱炎・膀胱出血
小腸障害(腸閉塞)、皮下組織線維化
浮腫、腔閉鎖、膀胱腔瘻、直腸腔瘻
骨折、下肢浮腫、二次性発がん

Take Home Message

- ・放射線治療の基礎を十分に理解する
- ・放射線治療中は貧血を改善しておくことが重要である
- ・欧米と本邦では放射線治療の方法も含めてbackgroundが異なっていることを理解する
- ・急性期および晩期合併症について理解し対応する

謝辞

発表の機会を与えて頂きました第71回学術講演会会長の名古屋大学 吉川史隆教授に深謝いたします。

また、座長の労をお執りいただいた札幌医科大学 斎藤 豪教授、大阪市立大学 角 俊幸教授に感謝申し上げます。