

臨床トピックス

子宮頸癌に対する根治的放射線治療の進歩と今後の課題

上 菌 玄*

内容紹介

子宮頸癌の罹患率は先進国では減少傾向にあるが、本邦では若年者を中心に増加傾向にある。子育て中の女性が命を落とすことも多く「マザーキラー」とも呼ばれる。多くの局所進行症例の治療において重要な役割を果たす放射線治療を中心に、近年の進歩を概説する。

はじめに

子宮頸癌の発癌には、殆どの症例においてヒトパピローマウイルス (HPV: *human papillomavirus*) が関与していることが知られている。諸外国では以前より国策としてワクチン接種を行っており、罹患率低下に大きく寄与している。一方で本邦においては約8年にわたりワクチンの積極的接種推奨が控えられてきた。2022年4月に推奨が再開されたことから、今後長期的には罹患率低下が期待されるが、当面は増加傾向に著変ないものと推測される。

子宮頸癌に対する放射線治療の目的は、根治、術後の再発リスク低減、緩和(出血・疼痛など)と多岐に渡る。本稿では、近年大きな進歩がみら

れる根治的放射線治療についてレビューし、今後の展望や課題について論じる。

I. 子宮頸癌根治における放射線治療の役割

放射線治療は手術と並び、根治治療において必須のモダリティである。1980年代に欧州で行われた、手術可能なIB~IIA期(FIGO 2008 進行期分類)を対象とした放射線単独治療 vs 手術±(リスクに応じて)術後照射のランダム化比較試験(RCT)において、両治療法の5年生存率に差はなく、有害事象は手術±術後照射で多い傾向が見られた¹⁾。本試験のサブグループ解析で、原発腫瘍径>4 cmの群はいずれの治療法においても5年生存率70%程度と、やや不良な結果であった。その後、米国を中心に放射線単独治療 vs 同時化学放射線療法(CCRT)のRCTが複数行われ、CCRTの優位性が示された。以上より、原発腫瘍径≤4 cmのI~II期においては、放射線単独治療と手術が並列の治療選択肢として提示される。また腫瘍径>4 cmのI~II期に対してはCCRTと手術±術後照射が並列の選択肢とされる。III~IVA期に対する手術適応は乏しく、これらは原則としてCCRTの適応となる。

II. 放射線治療の実際

放射線治療は外部照射と小線源治療(内部照射)で構成される。外部照射は治療の前半で行われ、全骨盤に対して45~50.4 Gyを25~28回(5

—Key words—

子宮頸癌, 強度変調放射線治療, ハイブリッド小線源治療, 免疫チェックポイント阻害剤

* Haruka Uezono: 藤田医科大学医学部 放射線腫瘍科 主任教授

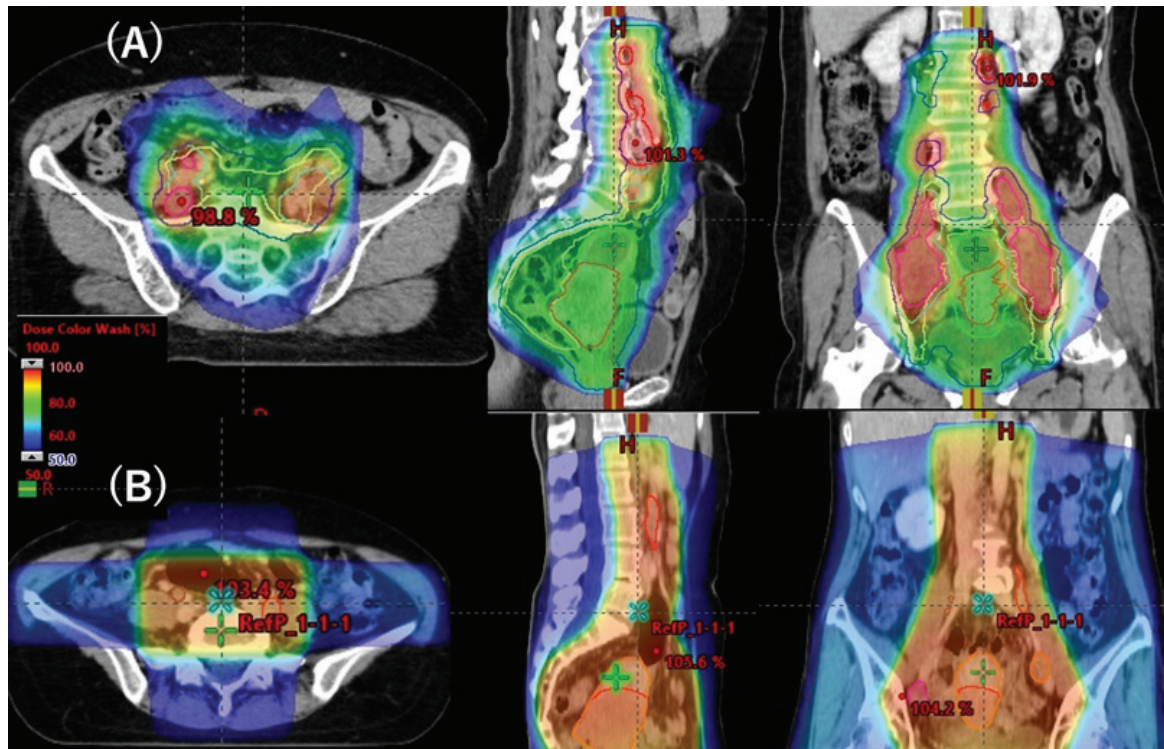


図1 同一症例における(A) IMRT と(B) 3D-CRT の線量分布の差

IMRT ではリンパ節転移に対しては高線量を照射し、標的以外の腸管・膀胱・骨・腎臓・肝臓といった正常臓器への線量を低減することが可能である。

～6週)に分割して照射するのが一般的である。外部照射の目的は、原発腫瘍および臨床的に同定されたリンパ節転移を縮小させ、さらに潜在的なリンパ節転移に対しても殺細胞効果を発揮することである。ただしこの線量分割では肉眼的腫瘍を根治するには不十分なことが多く、リンパ節転移に対しては5～10 Gy程度の追加(ブースト)照射を行う。原発腫瘍の制御にはさらに高線量を要するが、直腸や膀胱といったリスク臓器(Organs at risk: OAR)と隣接するため外部照射で投与するには限界がある。そのため小線源治療(Brachytherapy: BT)によるブースト照射を要する。BTをより効率的に行うために、外部照射で原発腫瘍を十分に縮小させた後に行う。本邦で一般的なBT法である腔内照射は、1回6 Gy程度を週1～2回投与するスケジュールが頻用され、残存腫瘍のサイズに応じて2～4回行うことが多い。

Ⅲ. 外部照射の進歩

外部照射は前述の通り、リンパ節領域を含めた標的に対して全骨盤照射(傍大動脈領域を含む場合は拡大全骨盤照射)を行う。従来は骨盤の前後左右4方向、または前後2方向から照射する3次元原体照射(3D-CRT)が一般的であった。ただしこの照射法では、腸管や膀胱、骨などが不必要に照射される点が課題であった。骨盤の不全骨折は過小評価されやすい晩期有害事象の1つであるが、有症状の不全骨折は約15%に起こるとする報告もある²⁾。近年では強度変調放射線治療(Intensity-modulated radiation therapy: IMRT)の有用性が報告され、欧米を中心に広く臨床応用されている。骨盤照射においては、腸管や骨の被ばく線量を低減することで腸管毒性や急性期骨髄抑制の低減効果が示されている^{3,4)}。拡大全骨盤照射における3D-CRTとIMRTの線量分布の差を図1に示す⁵⁾。

本邦においては、外部照射には3D-CRTを用い、後半は中央遮蔽(Central shielding: CS)を挿入して膀胱・直腸線量を低減する照射法が広く行われて来た。CSを用いることで原発腫瘍に対する線量も低減されるが、BTで十分な線量を投与することにより腫瘍線量を担保する戦略である。この方法により、CSを用いない欧米の治療成績に比べ有害事象のリスクは低く、遜色ない治療効果が報告されている^{6,7)}。このような治療経験・実績から、本邦ではIMRTの導入に慎重な意見もある。

IMRTは標的に対して目標とする線量を過不足なく照射することが可能であるが、一方で標的外の線量は極力低下させることで有害事象の低減を図るものである。従ってコンピュータ上で作成した治療計画と実際の照射部位が一致しない場合、治療効果が低下する恐れがある。この問題を克服するため、近年は画像誘導放射線治療(Image-guided radiation therapy: IGRT)が普及している。即ち、日々の照射直前に治療寝台上でX線写真やCTを撮影し、照射部位の標的や周辺臓器の位置を確認した上で照射を開始する手法である。子宮は膀胱内の尿量や直腸内の便・ガスの量に左右されて変位を生じやすく、また治療効果が得られて子宮頸部周囲が軟化するとさらに変位しやすくなる。5~6週にわたる毎回の照射で、このように動きやすい標的を確実に照射するためには、ある程度広いマージン設定が必要となり、結果的に周囲のOAR線量を十分に低減出来なくなる。逆にOARの線量低減を優先すると、日によっては標的が照射範囲外へ変位するというジレンマがある。最近では、この課題を克服するために適応放射線治療(Adaptive radiation therapy: ART)の有用性が報告されている。即ち、腫瘍やOARの変位・変形に応じて治療計画を変更する手法である。子宮のような日々の変位が予想困難な腫瘍においては、即時適応放射線治療(Online ART)が注目されている。従来はIGRT目的で撮像していた照射直前のCTやMRIの画像を用いて、その場で迅速に治療計画を行い照射する手法である。理

想的な外部照射法であるが、実施可能な照射装置は限られており、必要なマンパワーやソフトウェアといった負担、また「即時」とは言え輪郭描出や治療計画には数十分単位の時間を要することから、現状では一部の限られた症例にしか適応されていない。ただしAIなどを用いたソフトウェアの発展により改善の余地はあると考えられ、注目される分野の1つである。

V. 小線源治療の進歩

子宮頸癌に対するBTにおいては、アプリケーションと呼ばれる硬い管状の器具を子宮~腔内に留置・固定し、RALS (Remote After Loading System)を用いて術者は被ばくすることなく線源を原発腫瘍の内部~近傍に移送して照射する。血流が乏しく低酸素状態になりやすい、即ち、放射線感受性が低下しやすい腫瘍中心部から高線量を照射することが可能である。一方で線源から離れると線量が急激に低下するため、隣接する正常臓器への影響を低減することが可能であり、合理的な照射方法である。従来はアプリケーションを留置した後、正面・側面のX線写真を撮影し、アプリケーションの位置を基に線源の停留位置・時間を設定していた。しかしこの方法では腫瘍や隣接するOARの解剖学的位置を同定出来ないため、経験的に知られた手法による画一的な治療計画になってしまう、つまり個々の腫瘍に合わせた照射が出来ない欠点がある。これを克服するため、アプリケーションを留置した後にCTやMRIを撮像し、腫瘍やOARへの線量を最適化して照射する画像誘導小線源治療(Image-guided brachytherapy: IGBT)が行われるようになった。また近年では、腔内照射では線量が不足する領域に対して組織内照射を併用するハイブリッド小線源治療が広まりつつあり、治療成績の向上が報告されている⁸⁾。図2に腔内照射とハイブリッド小線源治療の線量分布の差を示す。本法は経腔または経会陰的な組織内針の刺入を要するため、適切な鎮痛・鎮静を要する点や、技術的な習熟に時間を要する点が難点である。

進行子宮頸癌においては、根治治療を行って

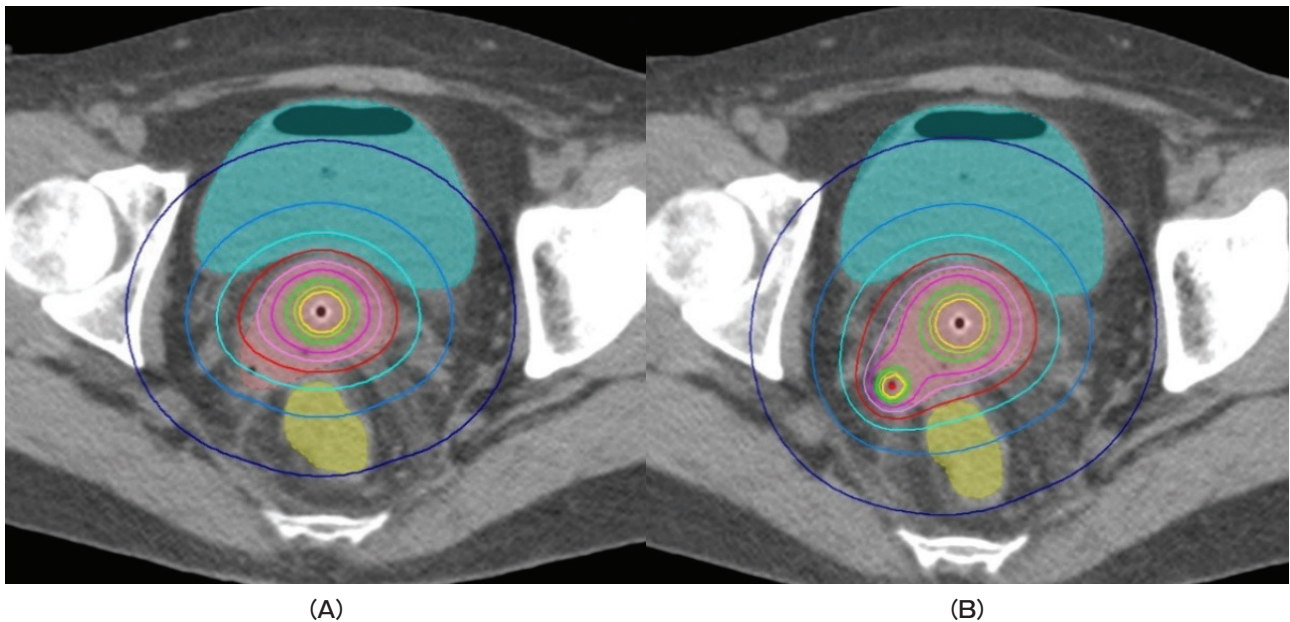


図2 同一症例における(A)腔内照射と(B)ハイブリッド小線源治療の線量分布の差

茶色破線で示す腫瘍に対して、(A)では直腸の右腹側に突出する領域に十分な線量を投与出来ていないが、(B)では病変の形状に合わせた線量分布を形成している。シアン=膀胱、黄色=直腸。

も再発する場合はある。そのような状況においても、原発腫瘍が制御されないと腫瘍による出血や疼痛、膀胱や直腸との瘻孔形成など、患者のQOL低下が著しく、必要な全身治療を断念せざるを得ないこともある。従って多少の侵襲的治療ではあっても、局所再発のリスクを最小化することは重要であると考えられる。

前項で示した通り、近年の外部照射の高精度化に伴い、正確かつ安全に高線量を原発腫瘍に照射することが可能になっている。BTの代替として、より低侵襲な外部照射、特に定位放射線治療 (Stereotactic body radiation therapy: SBRT) を用いることで良好な成績も報告されるようになっている⁹⁾が、子宮頸癌治療においてBTを省略することは死亡リスクを増加させることが示されており¹⁰⁾、安易な省略は慎むべきである。

VI. 薬物療法の進歩

従来は放射線治療単独で行われていたが、1990年代に抗がん剤を併用した方が高い治療効果を得られることが複数のランダム化比較試験で示され、

2000年代以降はシスプラチンを中心とした放射線との同時併用が標準治療として行われるようになった。2010年代後半からいくつかの癌において免疫チェックポイント阻害剤 (Immune checkpoint inhibitor: ICI) が用いられるようになった。2020年代になり、局所進行子宮頸癌に対するCCRTにおけるICIの有効性を検証するRCTが行われた。従来のシスプラチン併用CCRTにPD-1阻害薬であるペムブロリズマブを併用することの有効性を検証したKEYNOTE-A18試験において、全生存期間を延長することが示された¹¹⁾。このことは子宮頸癌治療において20年以上にわたって停滞していたCCRTにおいて画期的なブレイクスルーとなり、本邦においても2024年11月よりIII-IV期 (FIGO 2018 進行期分類) の子宮頸癌に対して保険収載された。臨床試験において、ペムブロリズマブは放射線治療との併用で有害事象を増加させることなく安全に実施可能であったと報告されている。ただしICI特有の免疫関連有害事象が投与後早期から発症することもあり、また放射線治療終了後も約2年間にわたる維持投与に伴う医療費も莫大である。どのような症例

にICIが真に必要なのかに関しては議論の余地がある。放射線治療とICIの併用に関するデータも現時点で十分とは言えず、従来シスプラチンとの併用で行って来た線量分割や照射範囲がそのままICIの利益を最大化するとは限らず、今後の検討課題である。

おわりに

子宮頸癌に対する根治的CCRTの進歩を、外部照射、小線源治療、薬物療法の観点からレビューし、課題や今後の発展の方向性について論じた。今回取り上げた主治療に限らず、画像診断や支持療法など様々な分野で進歩しており、より効果的で有害事象や負担の少ない治療方法の確立に向けて今後の更なる発展が期待される。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Landoni F, et al : Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997 ; 350 : 535-540.
- 2) Uezono H, et al : Pelvic insufficiency fracture after definitive radiotherapy for uterine cervical cancer : retrospective analysis of risk factors. *J Radiat Res*. 2013 ; 54 : 1102-1109.
- 3) Klopp A, et al : Patient-reported toxicity during pelvic intensity-modulated radiation therapy : NRG oncology-RTOG 1203. *J Clin Oncol*. 2018 ; 36 : 2538-2544.
- 4) Konnerth D, et al : Hematologic toxicity and bone marrow-sparing strategies in chemoradiation for locally advanced cervical cancer : A systematic review. *Cancers*. 2024 ; 16 : 1842.
- 5) Uezono H, et al : Impact of nodal metastatic volume on distant metastasis in patients with cervical cancer and para-aortic nodal metastases treated with definitive radiation therapy. *Clin Oncol*. 2025 ; 45 : 103896.
- 6) Toita T, et al : Prospective multi-institutional study of definitive radiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with nonbulky (<4-cm) stage I and II uterine cervical cancer (JAROG0401/JROSG04-2). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 ; 82 : e49-56.
- 7) Toita T, et al : 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. *Gynecol Oncol*. 2012 ; 126 : 211-216.
- 8) Pareek V, et al : Impact of combined interstitial and intracavitary brachytherapy in locally advanced cervical cancer : A survival and toxicity profile assessment. *Ann Oncol*. 2019 ; 30 : ix83.
- 9) Laan JJ, et al : The effect of contemporary brachytherapy practices on prognosis in women with locally advanced cervical cancer. *Curr Oncol*. 2023 ; 30 : 4275-4288.
- 10) Ito K, et al : Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy boost in patients with cervical cancer ineligible for intracavitary brachytherapy. *Jpn J Radiol*. 2024 ; 42 : 909-917.
- 11) Lorusso D, et al : Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18) : a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2024 ; 403 : 1341-1350.