

筑波大学

博士（医学）学位論文

A clinical evaluation of ABS consensus guideline for  
bulky vaginal mass in gynecological cancer

(婦人科領域の腔壁腫瘍に対する American Brachytherapy Society

Consensus Guideline の臨床評価

—Dose Volume Histogram 解析を用いた小線源治療法の選択に関する  
整合性の評価—)

2019

筑波大学

室伏 景子

## 目次

### 第1章 研究の背景

#### 1-1 子宮頸癌および腔癌の特徴

#### 1-2 子宮頸癌および腔癌の標準治療

#### 1-3 子宮頸癌および腔癌に対する小線源治療法

##### 1-3-1 小線源治療法の種類

##### 1-3-2 小線源治療法の変遷

#### 1-4 高度腔壁進展を伴う子宮頸癌および腔癌に対する最適な小線源治療法の選択

### 第2章 研究の仮説と目的

#### 2-1 仮説

#### 2-2 目的

### 第3章 方法

#### 3-1 患者背景

#### 3-2 放射線治療

#### 3-3 MRI 撮影プロトコール

3-4 小線源治療法の選択

3-5 化学療法

3-6 仮想計画による線量比較

3-7 経過観察

3-8 統計学的解析

## 第4章 結果

4-1 治療効果

4-2 晩期有害事象

4-3 小線源治療法（腔内照射および組織内照射）別の線量の比較

4-4 仮想計画による腫瘍および周囲臓器における総線量としての EQD2 の比較

4-5 仮想計画による腫瘍および周囲臓器における小線源治療の EQD2 の比較

4-6 仮想計画による，周囲臓器の EQD2 と ABS ガイドラインの推奨線量の比較

## 第5章 考察

5-1 本研究の新規性

5-2 DVH パラメータと治療成績に関して

5-3 仮想計画による，小線源治療時の周囲臓器線量の違い

5-4 仮想計画による，周囲臓器の EQD2 と ABS ガイドラインの推奨線量について

5-5 本研究の限界

## 第 6 章 結論

謝辞

学会発表

引用文献

用語集，用語の解説

# 第1章 研究の背景

## 1-1 子宮頸癌および陰癌の特徴

子宮頸癌および陰癌の発生には、human papillomavirus 感染が強く関連している [1-2]. 我が国のがん統計において、2014 年では 10,490 人が子宮頸癌に罹患し（女性の癌罹患患者数全体の 2.9%）、2017 年では 2,795 人が死亡したと報告され（女性の癌による死亡者数全体の 1.8%）、婦人科癌において、罹患率は子宮体癌に、死亡率は卵巣癌に次いで 2 位であった [3-4]. 一方、陰癌は婦人科癌の約 1%を占める、比較的稀な疾患である [5].

子宮頸癌や陰癌は進行すると、出血や疼痛を来し、患者の Quality of life (QOL) を著しく低下させる。さらに、その解剖学的位置関係により、膀胱や尿道、直腸に腫瘍が浸潤すると、尿路変更や人工肛門造設などが必要となることがあり、局所を制御することは癌の根治のみではなく、患者の QOL においても重要な役割を果たすと考えられる [6-7].

## 1-2 子宮頸癌および陰癌の標準治療

子宮頸癌の International Federation of Gynecologists and Obstetricians (FIGO2008) による臨床進行期分類 [8] と子宮頸癌治療ガイドライン 2017 年版による臨

床進行期別標準治療を表 1, 2 に示す[9]. 手術と放射線療法が主たる根治的治療法であるが, FIGO IB および IIA 期に対する手術療法と根治的放射線療法のランダム化比較試験では, 5 年無病生存率と全生存率に差は認めなかった[10]. IIB 期に関しては, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでは, 同時化学放射線療法のみが記載されている[11]. しかし, 本邦では, 岡林らにより広汎子宮全摘出術はより根治性の高い術式として開発され[12], その後も改良を重ねられてきた歴史があるため, 子宮頸癌ガイドライン 2017 年版では手術療法も併記されている. III および IVA 期は, 子宮頸癌ガイドライン 2017 年版や NCCN ガイドラインにおいて, 同時化学放射線療法のみが記載されている.

表 1 子宮頸癌の臨床進行期分類（日産婦 2011, FIGO2008）（子宮頸癌取り扱い規約

第 3 版（2012 年））

病期		
I 期		癌が子宮頸部に限局するもの（体部浸潤の有無は考慮しない）
	IA 期	組織学的にのみ診断できる浸潤癌 肉眼的に明らかな病巣は、たとえ表層浸潤であっても IB 期とする。浸潤は計測による間質浸潤の深さが 5 mm 以内で、縦軸方向の広がり 7 mm をこえないものとする。浸潤の深さは、浸潤がみられる表層上皮の基底膜より計測して 5 mm をこえないものとする。脈管（静脈またはリンパ管）侵襲があっても進行期は変更しない
	IA1 期	間質浸潤の深さが 3 mm 以内で、広がりが 7 mm をこえないもの
	IA2 期	間質浸潤の深さが 3 mm をこえるが 5 mm 以内で、広がりが 7 mm をこえないもの
	IB 期	臨床的に明らかな病巣が子宮頸部に限局するもの、または臨床的に明らかではないが IA 期をこえるもの
	IB1 期	病巣が 4 cm 以下のもの
	IB2 期	病巣が 4 cm をこえるもの
II 期		癌が子宮頸部をこえて広がっているが、骨盤壁または膣壁下 1/3 には達していないもの
	IIA 期	膣壁浸潤が認められるが、子宮傍組織浸潤は認められないもの
	IIA1 期	病巣が 4 cm 以下のもの
	IIA2 期	病巣が 4 cm をこえるもの
	IIB 期	子宮傍組織浸潤の認められるもの
III 期		癌浸潤が骨盤壁にまで達するもので、腫瘍塊と骨盤壁との間に cancer free space を残さない、または膣壁浸潤が下 1/3 に達するもの
	IIIA 期	膣壁浸潤は下 1/3 に達するが、子宮傍組織浸潤は骨盤壁にまでは達していないもの
	IIIB 期	子宮傍組織浸潤が骨盤壁にまで達しているもの、または明らかな水腎症や無機能腎を認めるもの
IV 期		癌が小骨盤腔をこえて広がるが、膀胱、直腸粘膜を侵すもの
	IVA 期	膀胱、直腸粘膜への浸潤があるもの
	IVB 期	小骨盤腔をこえて広がるもの



表 2 子宮頸癌の臨床進行期別標準治療

病期		治療法
IA	IA1	子宮頸部円錐切除術±単純子宮全摘出術±骨盤リンパ節郭清 子宮頸部円錐切除術±準広汎子宮全摘出術±骨盤リンパ節郭清
	IA2	子宮頸部円錐切除術±準広汎子宮全摘出術±骨盤リンパ節郭清 放射線治療
IB	IB1	広汎子宮全摘出術+骨盤リンパ節郭清±術後（同時化学）放射線療法 （同時化学）放射線療法
	IB2	広汎子宮全摘出術+骨盤リンパ節郭清±術後（同時化学）放射線療法 同時化学放射線療法
IIA	IIA1	広汎子宮全摘出術+骨盤リンパ節郭清±術後（同時化学）放射線療法 （同時化学）放射線療法
	IIA2	広汎子宮全摘出術+骨盤リンパ節郭清±術後（同時化学）放射線療法 同時化学放射線療法
IIB		広汎子宮全摘出術+骨盤リンパ節郭清±術後（同時化学）放射線療法 同時化学放射線療法
III		同時化学放射線療法
IVA		同時化学放射線療法

膣癌の FIGO による臨床進行期分類 [13] と外陰がん・膣がん治療ガイドライン 2015 年版による臨床進行期別標準治療を表 3, 4 に示す [14]。膣癌に対し、原則的に放射線療法が行われるが、病巣の局在や範囲などに応じて手術療法が選択される場合がある。特に、膣の上部 1/3 に発生した膣癌は、子宮摘出とともに膣腫瘍を摘出する手術療法の良い適応となる [15]。しかし、膣下部に腫瘍を認める場合には、手術療法により膀胱や尿道、直腸などの隣接臓器が温存できない場合もあるため、限局した

Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN)や疣状癌，卵巣機能温存を望む若年者を除いた膣癌に対しては，隣接臓器の機能温存が可能な放射線治療が第一選択となる。

表 3 膣癌の臨床進行期分類（日産婦 2014, FIGO1971）

病期		
I 期		癌が膣壁に限局するもの
II 期		癌が傍膣結合織まで浸潤するが、骨盤壁には達していないもの
III 期		癌が骨盤壁にまで達するもの
IV 期		癌が小骨盤腔をこえて広がるか、膀胱、直腸粘膜を侵すもの
	IVA 期	膀胱および/または直腸粘膜への浸潤があるもの、および/または小骨盤腔をこえて直接進展のあるもの。ただし、胞状浮腫の所見のみで IV 期と診断してはならない
	IVB 期	遠隔転移を認めるもの

表 4 膣癌の臨床進行期別標準治療

病期		治療法
I	腫瘍厚 5 mm 以下	密封小線源治療 外部照射+密封小線源治療 手術療法
	腫瘍厚 5 mm 超	外部照射+密封小線源治療 外部照射 手術療法
II		外部照射+密封小線源治療 外部照射 手術療法
III		外部照射+密封小線源治療 外部照射 同時化学放射線療法
IVA		外部照射+密封小線源治療 外部照射 同時化学放射線療法 骨盤除臓術

### 1-3 子宮頸癌および膣癌に対する小線源治療法

小線源治療は、 $\text{Ir}^{192}$  や  $\text{Co}^{60}$  などの放射性物質（線源）（図 1）を体内や腫瘍内に一定時間留置し、内部より照射する方法である。婦人科腫瘍の根治的放射線療法の中なかでは、鍵となる重要な技術である。線量は、 $1/(\text{距離})^2$  で低下するため（距離の逆 2 乗則）、線源から距離が離れると急峻に線量は低下する（図 2）。これらの線源を腫瘍の形状に合わせて配置することで、病巣に限局した線量を投与しつつ、かつ周囲の正常

組織への線量低減を可能にする.



図1 当院で使用する小線源 ( $\text{Ir}^{192}$ )

図中の1目盛りは1 mmであり, 線源の長さは4 mm程度である

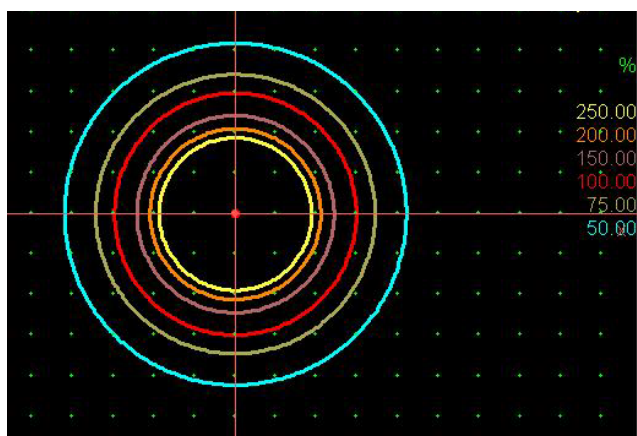


図2 線源 ( $\text{Ir}^{192}$ ) を用いた線量分布図

2点間は1 cm. 水色線 50%の線量, 緑色線 75%, 赤線 100%, 茶色線 150%, 橙色 200%, 黄色線 250%を示す

子宮頸癌や腔癌に対する小線源治療は, 子宮や腔内腔, または腫瘍内にアプリケー

タや針を留置し，その内部に線源を留置することで，体内や腫瘍内から照射を行う方法である．線源が停留する時間と線量は比例するため，周囲臓器の線量を抑えつつ，十分な線量を腫瘍に投与するように，線源を applicator や針内部のどの位置に，どの程度の時間停留させるかを計算する．線源は，図3に示される装置内に格納されており，照射時には，装置と applicator や針をチューブで接続し，その内部を線源が移動する．その移動は，遠隔で操作できるため，術者には被ばくはない (Remote Afterloading System ; RALS).



図3 当院の RALS 装置 (Nucletron 社製, micro-selectron-HDR Remote Afterloading System)

外部照射のみの照射方法と比較して，外部照射に小線源治療を組み合わせることで，局所制御が向上し，生存率も改善することが示されており [16, 17]，子宮頸癌に

対する根治的放射線療法には、小線源治療が不可欠である。外陰がん・膣がん治療ガイドライン 2015 年版では、外部照射のみの選択肢も提示されているが[18]、周囲臓器の線量を抑えつつ根治性を高めるためには、小線源治療を併用することが望ましいと考えられている。

### 1-3-1 小線源治療法の種類

子宮頸癌や膣癌に対する小線源治療は、主に腔内照射と組織内照射に分類される。

腔内照射は、子宮や膣内腔にアプリータを留置し、その内部から照射を行う方法である。処置は比較的簡便であり、外来での治療が可能である。腫瘍の局在や進展範囲により、アプリータを選択する。子宮頸部や傍子宮組織に線量を投与するために、子宮腔内に棒状のアプリータであるタンデムと膣内に球形のオボイドを留置する（図 4a）。膣下方への進展がある腫瘍には、タンデムとともに膣全長に線量投与が可能な円筒状のシリンダーを挿入する（図 4b）。腔内照射は、タンデムオボイドでは 3 本のアプリータ、タンデムシリンダーでは 1 本のアプリータを用いるため、照射できる形状はほぼ一定である（図 4c）。そのため、従来の報告では非対称性の腫瘍や、高度な子宮体部浸潤や膣壁浸潤を認める症例では、腫瘍に十分な線量が投与できず、腔内照射では局所制御が不良であることが報告されている[19, 20]。

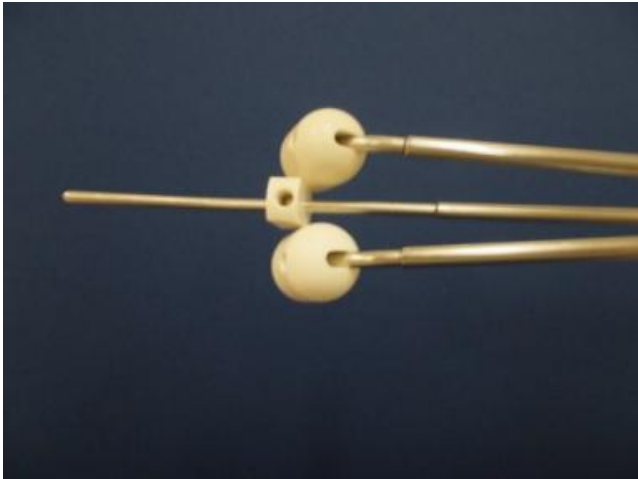


図 4a タンデムオボイド

1本の棒状の applicator は、子宮内に留置するタンデム。腔内に留置する球形の applicator はオボイドであり、原則タンデムの左右に計2個挿入し、両側の傍子宮組織への線量投与に寄与する。

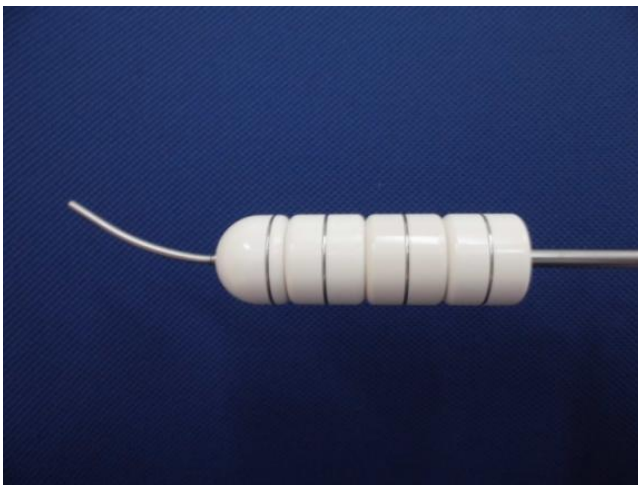


図 4b タンデムシリンダー

1本の棒状の applicator は、子宮内に留置するタンデム。腔内に留置する円筒状の applicator はシリンダーであり、腔全長に線量が投与できる。



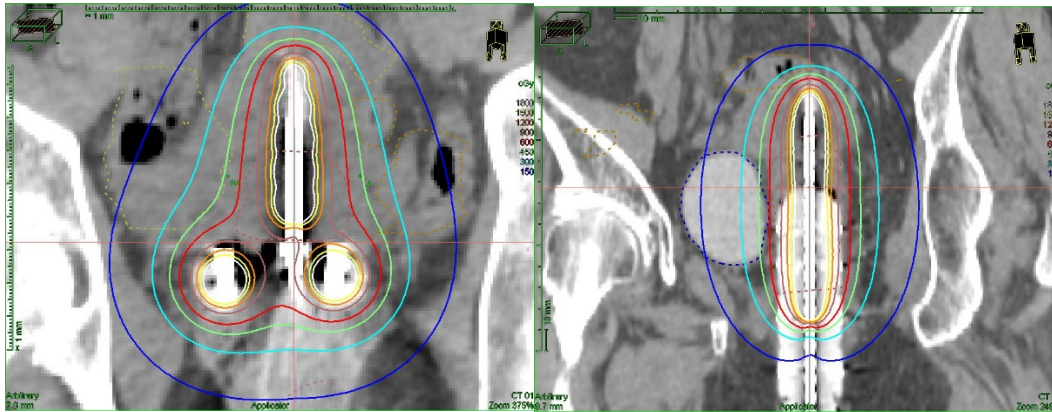


図 4c 腔内照射の線量分布図（左図：タンデムオボイドを用いた線量分布図（冠状断），右図：タンデムシリンダーを用いた線量分布図（冠状断））

タンデムオボイドによる腔内照射では、腔全長に十分な線量を投与できないが、両側の傍子宮組織への線量を担保しており、洋ナシ状の線量分布になる。タンデムシリンダーによる腔内照射は、傍子宮組織への線量は不足するが、腔全長に線量を投与できる円筒状の線量分布になる。

一方で、組織内照射は経皮的または経腔的に腫瘍内に針を刺入し(図 5)、その針の内部に線源を挿入し照射する方法である。腫瘍の形状に応じて針を刺入した結果、不整形の腫瘍に対して十分な線量投与が可能となるため、腔内照射では局所制御が困難になると予想される腫瘍に対しても、高い局所効果が期待できる[21]。しかし、組織内照射では経会陰的に腫瘍内に針を十数本刺入するため、全身麻酔や脊椎麻酔、硬膜外麻酔など嚴重な疼痛管理が必要となる。さらに、照射は2 - 4日間にわたり行うため、患者は針を留置した状態で数日間の仰臥位の保持が必要となる。つまり、組織内照射は腔内照射と比べ、高度な侵襲を伴うため患者の負担が大きいのが問題点である。

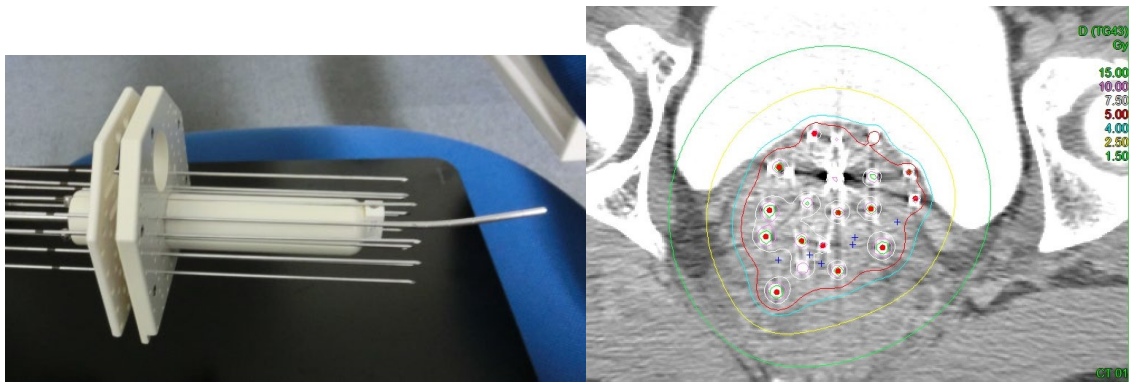


図5 組織内照射で使用するタンデムシリンダーとステンレス製の刺入針（左図）と組織内照射の線量分布図（軸断）（右図）

タンデム1本と複数のステンレス製の刺入針により、100%線量を示す赤線は腫瘍の形状に沿った不正形の線量分布を作成することが可能となる。

### 1-3-2 小線源治療法の変遷

従来、腔内照射はアプリケータを挿入した状態で正面および側面の単純写真を撮影し、アプリケータ内の線源停留点や停留時間の比率を規定したマンチェスター法を用いて、幾何学的な処方点（A点）に線量を投与する2次元治療計画を基本として行われてきた（図6a）。A点は、外子宮口を基準として、前額面上、子宮腔長に沿って上方2 cmの高さを通る垂線上で、側方に左右それぞれ2 cmの点とし（図6b）、腔内照射の病巣線量の基準点として用いられて来た。幾何学的な処方点を用いる2次元治療計画では、腫瘍や周囲臓器に実際に投与された線量を算出することは不可能であった。

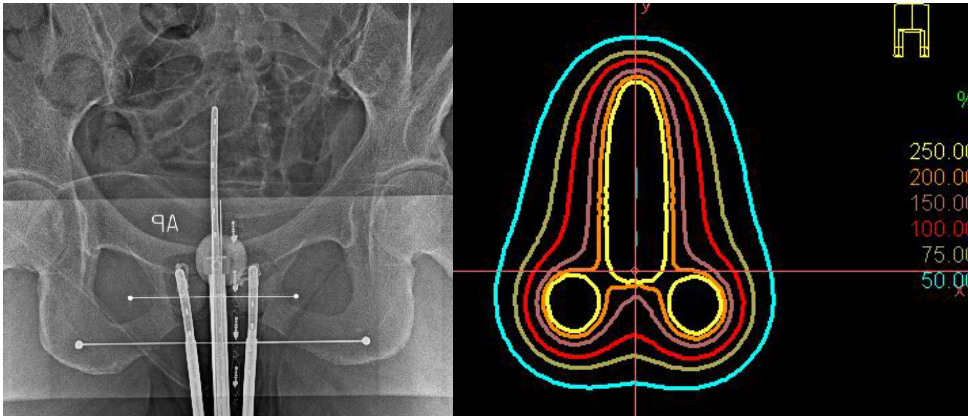


図 6a 腔内照射時の治療計画用単純写真と線量分布図（左図：単純写真，右図：2次元治療計画における線量分布図．（線量分布図において，水色線 50%の線量，緑色線 75%，赤色線 100%，茶色線 150%，橙色線 200%，黄色線 250%を示す））

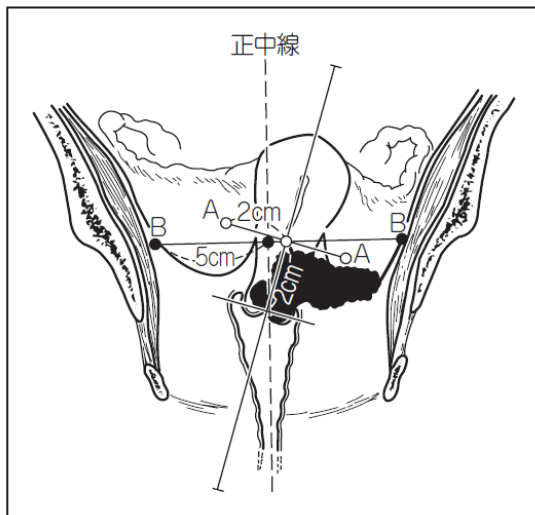


図 6b A 点の定義（子宮頸癌取り扱い規約 第 3 版より転載）

婦人科癌に対する小線源治療において，最近の大きな進歩は，CT や MRI などの画像を用いた 3 次元治療計画を行う小線源治療（画像誘導小線源治療）の普及である．3 次元治療計画では，アプリケーションを挿入した CT や MRI（治療計画画像）上に target

や周囲臓器の輪郭を描くことで、それぞれの体積毎の線量を算出することが可能となった (Dose volume histogram; DVH (図 7)). これにより、腫瘍に対する至適線量や周囲臓器に対する許容線量の探索が行われるようになり、子宮頸癌や腔癌においては、The Groupe Européen de Curiethérapie and the European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO) や American Brachytherapy Society (ABS) から、治療計画の指標となる腫瘍への推奨線量や、直腸や膀胱などの周囲臓器の許容線量が報告された [22-24]. 重篤な直腸および S 状結腸の潰瘍や出血、血尿などの発生を抑制するために設定された許容線量には、各臓器において、最も高線量が投与される 2cc における最小線量 (D2cc) を用いることが有用とされている [23-25]. ABS により推奨される周囲臓器への許容線量は、膀胱 D2cc が 90 Gy、直腸および S 状結腸では 75 Gy と設定されている. 2次元治療計画による小線源治療と比べ、腫瘍や周囲臓器の線量を算出し、個々に最適な線源の停留位置や時間を調整できる画像誘導小線源治療は、良好な局所制御とともに有害事象を低減することが近年報告されている [26, 27].

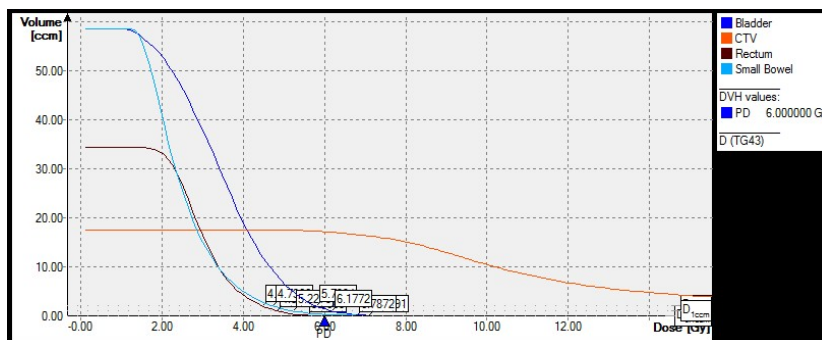
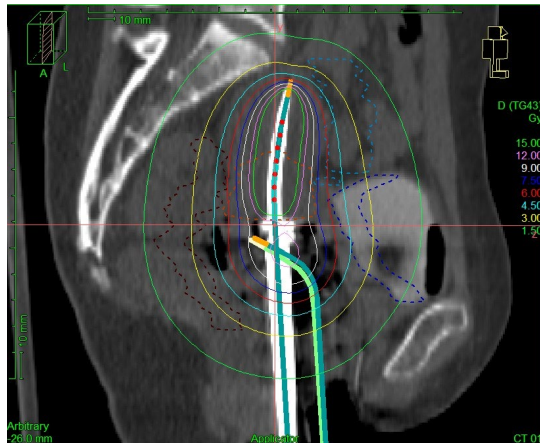


図7 3次元治療計画による線量分布図（上図）と Dose volume histogram (DVH)（下図）

DVHは縦軸にターゲットまたは臓器の体積，横軸に線量を示す．或る体積に対し照射された線量や，或る線量以上または以下投与された体積を算出することが可能となる．

#### 1-4 高度腔壁進展を伴う子宮頸癌および腔癌に対する最適な小線源治療法の選択

腔癌の小線源治療において，ABSのガイドラインでは，小線源治療時の腫瘍の厚みが5 mmを超えるような場合には組織内照射を，5 mm以下の場合には腔内照射を選択すべきと記載されている[24]．子宮頸癌では，オボイドにより十分な線量投与ができない下方の腔壁進展を認める場合には，タンデムシリンダーを使用することが望ましく，さらに，小線源治療時の腔壁進展の腫瘍が5 mmを超える厚みを有する場合には，

組織内照射が推奨される[23]. しかし, 5 mm という閾値は2次元治療計画を施行した時代に, 経験的に示された数値であり, 3次元治療計画により腫瘍や周囲臓器の投与線量を評価することで考案されたものではない.

## 第2章 研究の仮説と目的

### 2-1 仮説

本研究では、腫瘍の厚みと最適な小線源治療法の選択の関係を検討するために、実際の治療計画と仮想の治療計画を比較した。まず小線源治療前のMRIで5 mm以下の腔壁腫瘍に対して腔内照射を施行した症例において、実際に投与した腫瘍線量と同等の線量を投与する組織内照射の仮想の3次元治療計画を作成し、その計画における周囲臓器の線量を比較した。5 mm以下の腔壁腫瘍では、腔内照射および組織内照射で十分な線量が投与可能で、周囲臓器への線量も許容範囲内となるのではないかと考えた。5 mmを超える腔壁腫瘍に対して組織内照射を行った症例においても同様に仮想の腔内照射の計画を立て、周囲臓器の線量を比較した。5 mmを超える腔壁腫瘍においては、組織内照射と比べ、仮想の腔内照射の治療計画では、周囲の臓器の線量が高値となるのではないかと考えた。

上記仮説を証明するために、5 mm以下の腔壁腫瘍では、周囲臓器において、外照射と小線源治療の合算である総線量や小線源治療時の線量では、腔内照射と組織内照射で有意な差はなく（仮に有意差があったとしても）、周囲臓器の総線量は両方の治療計画において、有害事象出現の指標となるABSのガイドラインに記載された許容線量を超えないことが必要である。一方、5 mmを超える腔壁腫瘍では、周囲臓器の総線量や

小線源治療時の線量で、仮想の腔内照射の治療計画において、実際の組織内照射の治療計画よりも有意に高値であり、許容線量を超える症例数が増加することが必要である。

## 2-2 目的

本研究の目的は、小線源治療時の腔壁腫瘍の厚みが 5 mm を超えた場合には組織内照射を推奨する ABS のガイドラインの整合性について、3次元治療計画により算出される腫瘍や周囲臓器の線量を用いて検討することである。



## 第3章 方法

### 3-1 患者背景

2010年7月から2013年6月までに根治的放射線療法を施行した178症例のうち、放射線治療前のMRIで5 mmを超える厚みを有する腔癌の7症例、および腔壁下1/2に浸潤し、厚み5 mmを超える腔壁腫瘍を伴う子宮頸癌の14症例を含む21症例を対象とした。表5に、患者背景の詳細を示す。

表 5 患者背景

		症例数	
年齢中央値	60 歳 (34-78 歳)		
原発巣			
子宮頸癌 (14 症例)	FIGO <sup>1)</sup> IIIA	5	
	IIIB	8	
	IVA	1	
膣癌 (7 症例)	I	1	
	II	6	
膣壁腫瘍の局在	上 2/3	8	
	下 1/3	1	
	膣全体	12	
骨盤内リンパ節転移	あり	16	
	なし	5	
組織型	扁平上皮癌	18	
	他	3	
膣壁腫瘍の厚み 中央値	放射線治療前	20 mm	(10-40 mm)
	小線源治療前	8 mm	(0-33 mm)

1) FIGO: International Federation of Gynecologists and Obstetricians

### 3-2 放射線療法

放射線療法は原則として、外部照射と小線源治療の併用で行った。外部照射を先行し、外部照射に中央遮蔽を入れた時点から小線源治療を併用した。

外部照射は、直線加速器 (Clinac IX: Varian Medical System, Palo Alto, CA) による 3 次元原体照射法を用い、原則として 15 MV の X 線を使用した。4 門照射による全骨盤照射を 30.6 - 39.6 Gy / 17 - 22 回施行した後に、中央遮蔽を挿入し、前後対向 2 門で 10.8 - 19.8 Gy / 6 - 11 回照射した。

小線源治療法 (腔内照射または組織内照射) を選択するため、小線源治療の開始日前の 7 日以内に MRI を撮影し、腔壁腫瘍の厚みを計測した。

初回の腔内照射や組織内照射は、中央遮蔽を挿入後 7 日以内に施行した。小線源治療はイリジウム 192 ( $\text{Ir}^{192}$ ) RALS (MicroSelectron HDRTM; Nucletron, Veenendaal, the Netherlands) を使用し、小線源治療の計画には、2 mm 厚の CT 画像を用いた。治療計画装置は、2010 年 7 月から 2011 年 10 月までは PLATO ver3 (Nucletron), 2011 年 11 月から 2013 年 6 月までは Oncentra v4.0 (Nucletron) を使用した。Clinical target volume (CTV) には、小線源治療前の MRI において T2 高信号を呈する残存腫瘍と、子宮頸部や腔全体を含めた。腔内照射を施行した全症例にタンデムとシリンダーを用い、週に 1 回、計 4 回で 20 - 24 Gy を、原則、マンチェスター法を用いて A 点および、腔粘膜表面から 5 mm の深さに投与した。CTV の線量が担保された場合、周囲臓器の線量を確認しながら、線源停留時間などの調整を行った。組織内照射は、1 日 2 回照射を施行し、2 - 4 日間で CTV D90 (CTV の 90% の体積に照射される最小線量) に対して 24 - 42 Gy / 4 - 7 回を照射した。

### 3-3 MRI 撮影プロトコール

MRI は、放射線療法開始前および初回の小線源治療日前 7 日以内の計 2 回撮影した。

撮影には、3.0TMRI を使用した。T1 強調画像における軸面像 (repetition time [TR], 300 - 600 ms; echo time [TE], 10 - 20 ms) は、5 mm 厚、スライス間隔 1 mm, 384×256 マトリックスサイズにて撮像した。T2 強調画像における軸面像 (TR, 2500 - 5000 ms; TE, 100 - 120 ms) は、5 mm 厚、スライス間隔 1 mm, 448×288 マトリックスサイズにて撮像した。T2 強調画像における矢状断面 (TR, 3000 - 5000 ms; TE, 100 - 120 ms) は、5 mm 厚、スライス間隔 1 mm, 416 × 288 マトリックスサイズにて撮像した。

### 3-4 小線源治療法の選択

腔壁腫瘍の厚みは、MRI における T2 強調画像で高信号を呈する領域の最大の厚みと定義し計測した。放射線療法前の腔壁腫瘍の厚みの中央値は 20 mm (10 - 40 mm) であり、小線源治療前は 8 mm (0 - 33 mm) であった。小線源治療法の選択は、ABS のガイドライン [23, 24] に従った。原則として、小線源治療前の MRI で腔壁腫瘍の厚みが 5 mm 以下であった場合に、腔内照射を選択し、腔壁腫瘍の厚みが 5 mm を超える場合に

は、組織内照射を選択した。実際には9症例に腔内照射、12症例に組織内照射を施行した。結果として、小線源治療前のMRIでは、腔内照射を施行した9症例の腔壁腫瘍の厚みの中央値は5 mm (0 - 8 mm)、組織内照射を施行した12症例では14 mm (6 - 33 mm)であった。腔内照射を施行した1症例において、腔壁腫瘍の厚みが8 mmであったが、組織内照射を拒否し、腔内照射に外照射を追加した。

我々の施設では、組織内照射は腔壁腫瘍が5 mmを超える場合のみではなく、巨大腫瘍や高度な傍子宮組織への進展を伴う場合にも選択する。しかし、本研究の腔内照射を施行した9症例においては、初回の腔内照射の時点で、巨大腫瘍や高度な傍子宮組織への進展は認めなかった。

### 3-5 化学療法

放射線療法期間中は週1回、化学療法を併用した。併用薬剤は原則、TP (paclitaxel (PT) 50 mg / m<sup>2</sup>と cisplatin (CDDP) 30 mg / m<sup>2</sup>) とし、70歳以上や脱毛を認容できない場合にはCDDP 40 mg / m<sup>2</sup>を投与した。腔癌I期、腎機能低下症例や75歳以上の場合には、放射線療法単独を選択した。4症例が放射線療法単独、17症例に同時化学放射線療法であった。同時化学放射線療法の17症例中13症例は、TPが投与された。

### 3-6 仮想計画による線量比較

線量の比較を行うため、腔内照射を施行した症例に対して、組織内照射用の針を計画上に模擬的に設定し、仮想の組織内照射の治療計画を作成した。組織内照射を施行した症例に対しては、タンデムとシリンダーのみを使用し、刺入した針を用いない仮想の腔内照射の治療計画を作成した。仮想の治療計画は、実際の治療計画におけるCTV D90 と同等の線量を投与するように計算した（図 8）。実際の治療計画の周囲臓器の線量と、仮想の治療計画で得られた周囲臓器の線量を比較した。

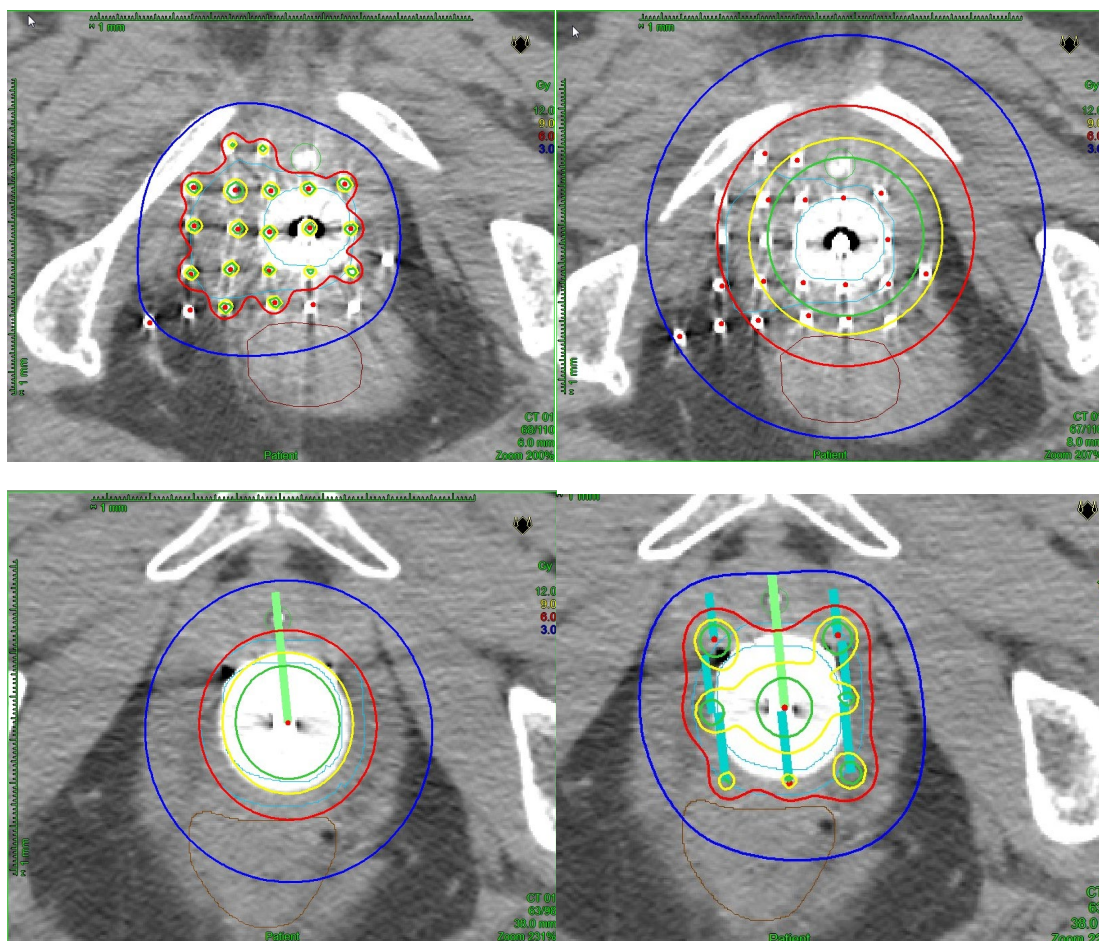


図8 実際の計画と仮想計画の線量分布図（赤線：処方線量）

実際の組織内照射の計画（左上図），仮想の腔内照射の計画（右上図），実際の腔内照射の計画（左下図），仮想の組織内照射の計画（右下図）であり，線量分布図において，青線：50%線量，赤線：100%線量（処方線量），黄色線：150%線量，緑線：200%線量を示す。

腔内照射を行った9症例のうち，2症例はこの線量の比較から除外した．2症例の内訳は，小線源治療前のMRIで，腔壁腫瘍の厚みが8 mmであったが，組織内照射を拒否した症例と，組織内照射では針が到達できない骨盤高位の内腸骨動脈に及ぶ腫瘍を認めたため，腔内照射に加え，右傍子宮組織に20 Gy / 10回の強度変調放射線治療による追加照射を施行した症例である．

### 3-7 経過観察

治療効果判定は、放射線治療終了後 2 - 3 カ月の MRI 所見を基に、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ガイドラインを用いて行った。放射線終了後 5 年までは、2 - 6 カ月ごとに、細胞診、血液検査、画像検査を行った。観察期間中央値は 58.9 ヶ月だった (20.9 - 80.1 カ月)。

### 3-8 統計学的解析

中央遮蔽を入れる前の全骨盤照射の外部照射線量と小線源治療の線量の合算は、linear-quadratic model [28] を用いて、1 回線量を 2 Gy で照射した場合の線量に換算した equivalent dose in 2 Gy fractions; EQD2 を用いた。腫瘍の線量は  $\alpha/\beta$  比を 10、周囲臓器の線量は 3 を用いて計算した。

5 年全生存割合、無病生存割合、骨盤内無再発割合は Kaplan-Meier 法を用いて算出した。腔内照射と組織内照射を施行した症例間の結果の差は、log-rank 検定を用いて評価した。晩期有害事象の評価は、National Cancer Institute' s Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 を使用した。 $\chi^2$  検定や Student t 検定は、晩期有害事象発生や周囲臓器の線量を比較するために用いた。さらに、Student t 検定は、実際の組織内照射の治療計画と仮想の腔内照射の治療計画



間の CTV D90 や周囲臓器の線量の差と実際の腔内照射の治療計画と仮想の組織内照射の治療計画間の差の比較にも用いた。Paired t 検定は、実際の組織内照射の治療計画と仮想の腔内照射の治療計画、および、実際の腔内照射の治療計画と仮想の組織内照射における、CTV D90 や周囲臓器の線量の比較に用いた。統計学的有意差は、 $p$  値が 0.05 未満とした。統計学的解析には、SPSS Base System software program (SPSS, Chicago, IL) を使用した。

## 第4章 結果

### 4-1 治療効果

全症例において、放射線治療後に完全奏功を認めた。全症例、腔内照射施行症例、および組織内照射施行症例の5年全生存割合は、85.2%、88.9%、81.8%であった（腔内照射対組織内照射施行症例において、 $p = 0.54$ ）（図9a）。全症例、腔内照射施行症例、および組織内照射施行症例に対する5年無病生存割合は、80.7%、88.9%、74.1%であり（ $p = 0.47$ ）、5年骨盤内無再発割合は、89.4%、100%、81.5%であった（ $p = 0.21$ ）（図9b）。骨盤内再発（局所再発）を2症例に認め、これらはいずれも組織内照射を施行した症例だった。2症例のうち、1症例は照射野外である外尿道口周囲に再発し、他1症例は照射野内である子宮頸部に再発を認めた。

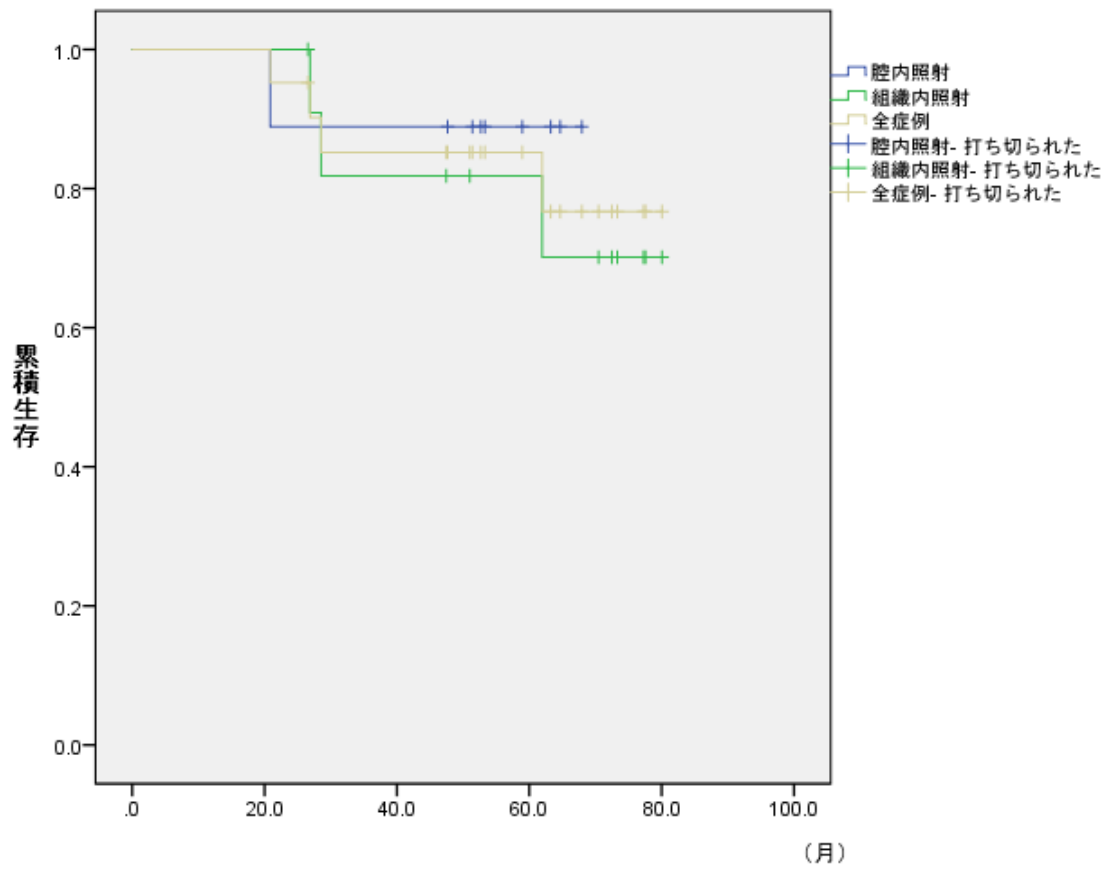


図 9a 全生存曲線

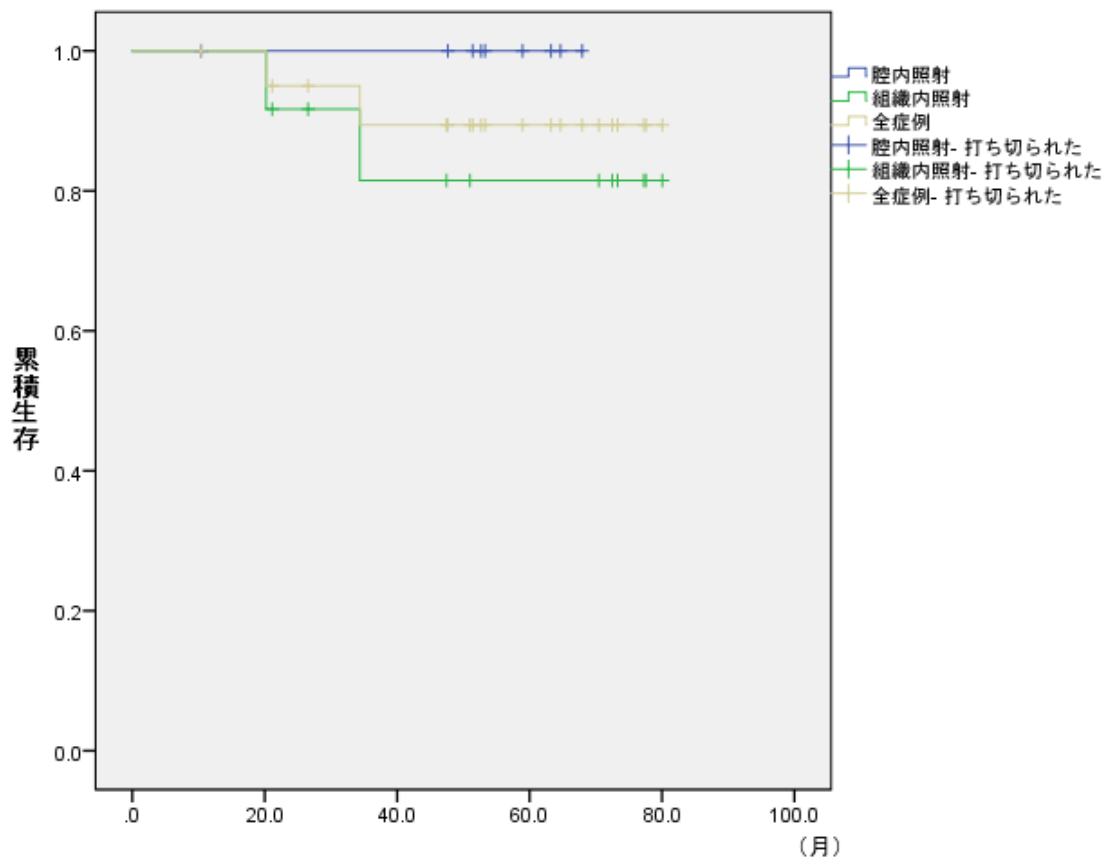


図 9b 骨盤内無再発生存曲線

#### 4-2 晩期有害事象

晩期有害事象を表 6 に示す。放射線性直腸炎を、5 症例 (23.8%) に認めた。これらのうち、組織内照射を施行した 1 症例に Grade 3 の放射線性直腸炎を認め、高圧酸素療法を要した。放射線性直腸炎の発生に関しては、腔内照射施行症例と組織内照射施行症例間では有意差は認めなかった ( $p = 0.45$ )。血尿などの尿路系の晩期有害事象は認めなかった。

表 6 晚期有害事象

		全症例	腔内照射施行症例	組織内照射施行症例
放射線性直腸炎	Grade 0	16 (76.2%)	6 (66.7%)	10 (83.4%)
	1	2 (9.5%)	2 (22.2%)	0 (0%)
	2	2 (9.5%)	1 (11.1%)	1 (8.3%)
	3	1 (4.8%)	0 (0%)	1 (8.3%)
	≥4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
血尿	Grade 0	21 (100%)	9 (100%)	12 (100%)

#### 4-3 小線源治療法（腔内照射および組織内照射）別の線量の比較

図 10 に小線源治療法による総線量を示す。全症例，腔内照射施行症例，および組織内照射施行症例における CTV D90 の EQD2 平均値はそれぞれ， $67.2 \pm 5.8$  Gy， $64.5 \pm 3.7$  Gy， $68.7 \pm 6.3$  Gy であり，腔内照射と組織内照射施行症例の間に，有意差を認めなかった ( $p = 0.13$ )。直腸や S 状結腸における D2cc の EQD2 は，いずれも，腔内照射施行症例と組織内照射施行症例の間に有意差は認めなかった ( $p = 0.39$  (直腸)， $0.13$  (S 状結腸))。しかし，膀胱に対する D2cc の EQD2 平均値は，組織内照射施行症例では  $66.4 \pm 9.8$  Gy であったが，腔内照射施行症例では  $78.8 \pm 10.1$  Gy であり，有意に高値であった ( $p = 0.04$ )。

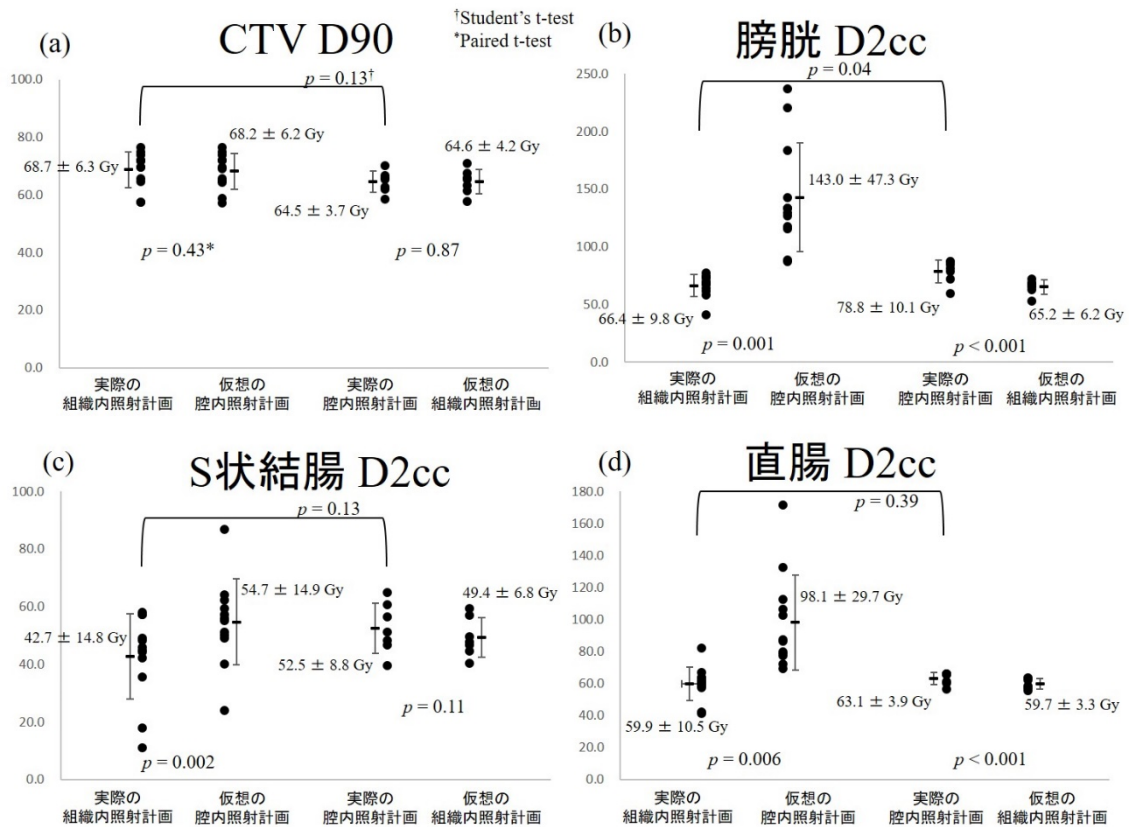


図 10 それぞれの治療計画の総線量の比較. CTV D90 に対する EQD2 (a), および周囲臓器に対する EQD2 (膀胱の D2cc (b), S 状結腸の D2cc (c), 直腸の D2cc (d))

$^\dagger$ Student's t-test は, 実際の組織内照射計画と実際の腔内照射計画における総線量の比較を示す

#### 4-4 仮想計画による腫瘍および周囲臓器における総線量としての EQD2 の比較

図 10 にそれぞれの治療計画の総線量の比較を示す. 腔内照射施行症例, および組織内照射施行症例において, CTV D90 の EQD2 は, 仮想計画と実際の治療計画間で有意な差は認めなかった ( $p = 0.87$  (腔内照射施行症例),  $0.43$  (組織内照射施行症例)). 腔内照射施行症例において, 膀胱や直腸 D2cc は実際の腔内照射治療計画で有意に高値だった ( $p < 0.001$  (膀胱),  $< 0.001$  (直腸)). 一方, 組織内照射施行症例において,

全ての周囲臓器の D2cc は仮定の腔内照射治療計画で有意に高値だった ( $p = 0.001$

(膀胱), 0.002 (S 状結腸), 0.006 (直腸)).

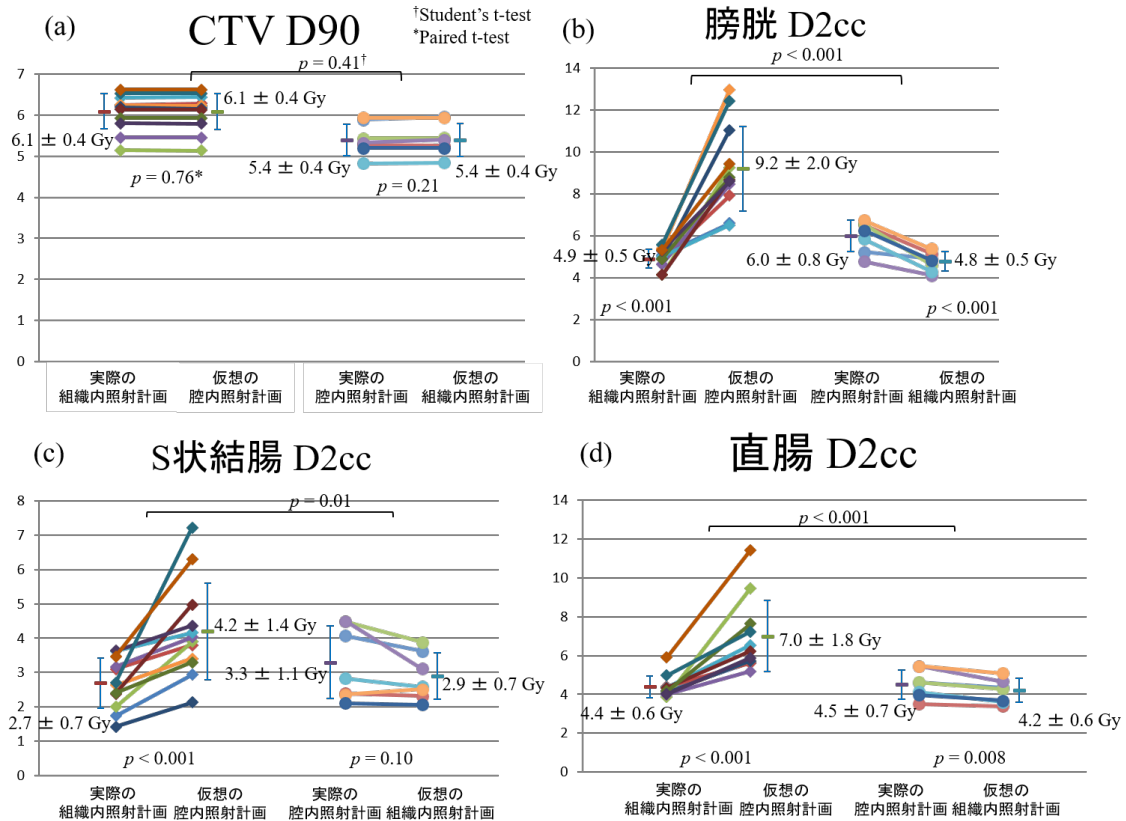


図 11 仮想および実際の小線源治療計画における DVH パラメータの 1 回の線量の比較 CTV D90 (a), 膀胱 D2cc (b), S 状結腸 D2cc (c), 直腸 D2cc (d)

$^\dagger$ Student's t-test は, 組織内照射施行症例と腔内照射施行症例において, 実際の治療計画と仮想の治療計画間の CTV D90 や周囲臓器線量の差の比較を示す

#### 4-5 仮想計画による腫瘍および周囲臓器における小線源治療の EQD2 の比較

各症例における, 一回の小線源治療時の CTV D90 や周囲臓器の D2cc を図 11 に示

した. 腔内照射施行症例, および組織内照射施行症例において, CTV D90 は, 仮想計



画と実際の治療計画間で有意に差は認めなかった ( $p = 0.21$  (腔内照射施行症例),  
0.76 (組織内照射施行症例)).

腔内照射施行症例, および組織内照射施行症例において, 組織内照射を用いた計画の方が, 腔内照射を用いた計画に比べ, 膀胱や直腸の D2cc が有意に低減した. しかし, 組織内照射施行症例の方が, 腔内照射施行症例よりも, 実際の治療計画と仮想の治療計画における膀胱や直腸の D2cc の差は, 有意に大きかった ( $p < 0.001$  (膀胱),  $< 0.001$  (直腸)).

#### 4-6 仮想計画による周囲臓器の EQD2 と ABS ガイドラインの許容線量の比較

腔内照射を施行した症例では, 全ての周囲臓器における D2cc の EQD2 は, 実際の腔内照射の治療計画, および仮想の組織内照射の治療計画において, ABS によるガイドラインで推奨される線量 (膀胱 D2cc  $< 90$  Gy, 直腸や S 状結腸 D2cc  $< 75$  Gy) を超過しなかった. 一方で, 組織内照射を施行した症例では, 実際の組織内照射の治療計画では, 1 症例 (8%) で直腸の D2cc が 75 Gy を超えた. しかし, もしこれらの症例に腔内照射を施行したと仮定すると, 11 症例 (94%) で膀胱または直腸の D2cc が推奨線量を超過することが明らかとなった.

## 第5章 考察

### 5-1 本研究の新規性

近年、画像誘導小線源治療を用いて CTV へ十分な線量を投与することにより、進行した腔壁腫瘍に対する局所制御が向上することが報告されている [26, 27]。周囲臓器への線量を低減しつつ、CTV へ十分な線量を投与するために、ABS のガイドラインでは、組織内照射は小線源治療時の腔壁腫瘍の厚みが 5 mm を超える場合に推奨されている [23, 24]。しかし、ABS のガイドラインにおける 5 mm という閾値は、2次元治療計画の時代に経験的に設定されたものであり、周囲臓器の DVH パラメータを検討することで考案された値ではなく、3次元治療計画が可能となった現在、あらためて検証されるべき基準である。本研究は、小線源治療前の MRI における腔壁腫瘍の厚さ 5 mm を閾値として、仮想の計画を行うことで、腔内照射と組織内照射により得られる DVH パラメータを比較し、ABS のガイドラインの整合性を検討した初めての研究である。

### 5-2 DVH パラメータと治療成績に関して

近年の報告では、3次元治療計画を用いて CTV へ十分な線量を投与することで、進行腔癌に対し、良好な局所制御割合 (82 - 93%) が得られることが示されているが [29-31]、これらの報告では、組織内照射の適応基準は不明確である。つまり、腔壁腫

瘍の厚みに応じて選択した小線源治療法により DVH パラメータを改善することで、晩期有害事象を許容内に抑えつつ、局所制御を改善するかどうかについては明らかにされていない。ABS のガイドラインにおいて、組織内照射の適応は、小線源治療時の腔壁腫瘍の厚みが 5 mm を超える場合であり、本研究もこれに基づき小線源治療法を選択した。本研究における全症例の 5 年骨盤内無再発割合は 89.4% と良好であり、3 次元治療計画を用いた他の報告と遜色ない。全症例における CTV の平均線量は 65 Gy を超えており、腔内照射と組織内照射を施行した症例の間で有意差は認めず、骨盤内無再発割合においても有意差を認めなかった。

3 次元治療計画を用いた小線源治療における Grade 2 以上の消化管の晩期有害事象は 9 - 17% に発生すると報告され、本研究の 14% と同等である。直腸や S 状結腸における D2cc の EQD2 は、腔内照射と組織内照射を施行した症例の間で有意差はなく、直腸炎の発生率にも有意差は認めなかった。膀胱における D2cc の EQD2 は、腔内照射施行症例において有意に高かったが、全症例において ABS のガイドラインによる推奨線量 90 Gy 未満であり、解析時点では、尿路系の晩期有害事象は認めなかった。

### 5-3 仮想計画による小線源治療時の周囲臓器線量の違い

腔内照射施行症例、および組織内照射施行症例において、膀胱および直腸の D2cc は、仮想計画と実際の治療計画間で有意に差を認め、いずれも腔内照射の治療計画に

において高値であった。膀胱や直腸線量を低減するために、全症例において組織内照射が望ましいように考えられるが、腔内照射施行症例において、仮想の組織内照射での周囲臓器線量の低減効果はわずかであった。つまり、本研究での腔内照射施行症例においては、適切に小線源治療法が選択出来ていたと考えられる。

一方で、組織内照射症例に対して、もし腔内照射のみで治療が行われていた場合には、正常組織線量が大幅に増加したはずであったことが、仮想計算により明らかとなった。よって、腔壁腫瘍の厚みが5 mmを超える症例においては、組織内照射が推奨されるとの基準は適正であると考えられた。

#### 5-4 仮想計画による、周囲臓器のEQD2とABSガイドラインの推奨線量について

婦人科癌に対する小線源治療を安全に行うために、GEC-ESTROやABSは、膀胱やS状結腸、直腸などの周囲臓器に対し、D0.1ccやD1cc、D2ccを算出することを推奨している[22-24]。ABSのガイドラインでは、許容線量として、S状結腸や直腸におけるD2ccのEQD2は75 Gyを超えないこと、膀胱のD2ccは90 Gyを超えないことを推奨している[23, 24]。子宮頸癌に対する3次元治療計画の有用性を示した多施設共同臨床試験であるEMBRACE studyでは、直腸におけるD2ccのEQD2が75 Gyを超えた場合に、重篤な直腸障害が高い確率で生じることが示されている[32]。

小線源治療前MRIで腔壁腫瘍の厚みが5 mmを超える組織内照射施行症例では、膀胱

やS状結腸，直腸におけるD2ccのEQD2は，実際の組織内照射の計画と比べ，仮想の腔内照射の計画で有意差をもって高値を示した．さらに，仮想の腔内照射の計画では，膀胱および直腸におけるD2ccのEQD2の平均は，それぞれ143.0 Gy，98.1 Gyと非常に高値であり，11症例（92%）が，膀胱やS状結腸，直腸のいずれかにおいてABSのガイドラインにおける許容線量を超過した．したがって，腔壁腫瘍が5 mmを超える場合に，腔内照射を選択した場合，高率で尿路や消化管の重篤な有害事象が生じる可能性が示唆された．

腔壁腫瘍の厚みが5 mm以下の腔内照射施行症例において，膀胱や直腸におけるD2ccのEQD2が，仮想の組織内照射の計画と比べ，実際の腔内照射の計画において有意に高値を示した．しかし，仮想と実際の計画では，いずれの周囲臓器におけるD2ccのEQD2も，ABSガイドラインにおける許容線量を超過しなかった．Kirchheinerらは，脊椎麻酔や硬膜外麻酔下で行う組織内照射の3か月後に，41%の患者に外傷後ストレス障害が生じることを報告した[33]．通常，組織内照射は，腔内照射と比べ，強い精神的，肉体的負担を患者に強いる．これらを加味すると，腔壁腫瘍の厚みが5 mm以下の場合，組織内照射を行う利点は乏しい．本研究における仮想計画を用いた線量比較の結果を鑑みると，腔壁腫瘍の厚みに基づき小線源治療法を選択するABSのガイドラインは有用性が高いことが示された．

#### 5-6 本研究の限界

本研究における限界は、遡及的な研究であり、対象とする症例数が少ないことや、5 mm 以外の腔壁腫瘍の厚みを閾値として検討していないことである。今後、ABS のガイドラインをより正確に評価するため、より多い症例数を対象とした前向き研究が望まれる。

## 第 6 章 結論

ABS のガイドラインに基づき、小線源治療前の MRI で計測した腔壁腫瘍の厚みに応じて選択した腔内照射や組織内照射は、晩期有害事象を軽減しつつ、高い局所制御が得られる照射方法と考えられる。本研究では、仮想計画による線量の比較において、腔壁腫瘍の厚みが 5 mm 以下の症例では、腔内照射と組織内照射いずれにおいても、周囲臓器の D2cc が ABS のガイドラインの推奨線量を超過しなかった。一方、組織内照射を施行した腔壁腫瘍の厚みが 5 mm を超える症例では、腔内照射を施行した場合、大多数が膀胱や直腸の D2cc が推奨線量を超過することが明らかとなった。本研究の結果は、腔腫瘍の治療における ABS のガイドラインを支持するものである。

## 謝辞

本研究の進行と論文作成にあたり，すべての過程においてご指導とご検閲を賜りました櫻井英幸教授（筑波大学臨床医学系放射線腫瘍科教授，筑波大学附属病院陽子線治療センター部長）に厚く御礼申し上げます。

また，本研究における仮想の計画作成に協力していただいた北村望殿（がん研有明病院放射線技師），本研究のすべての過程においてご指導を賜りました小口正彦先生（がん研有明病院放射線治療科部長）に心から感謝いたします。



## 本研究に関する学会発表

1. American Society of Radiation Oncology (ASTRO) 56<sup>th</sup> annual meeting (サンフランシスコ, 米国) 2014年9月

Selecting between interstitial and intracavitary brachytherapy for patients with cervical cancer and severe vaginal invasion or patients with vaginal cancer. K. Murofushi, N. Kitamura, T. Kozuka, M Oguchi.

2. 日本放射線腫瘍学会第27回学術大会 (横浜, 日本) 2014年12月

膣癌及び高度膣壁進展を伴った子宮頸癌に対する画像誘導小線源治療の成績  
室伏景子, 北村望, 小塚拓洋, 小口正彦

## 引用文献

- [1] Cervical cancer action. Progress in cervical cancer prevention; the CCA report. 2012.
- [2] Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the vagina. *Cancer*. 1998; 83: 1033-1040.
- [3] “部位別がん粗罹患率（2014年）” 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター，2018
- [4] “部位別がん死亡数（2017年）” 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター，2018
- [5] Eifel PJ, Berek JS, Markman MA: Cancer of the cervix, vagina, and vulva. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 1311-44.
- [6] Spanos WJ Jr, Clery M, Perez CA, Grigsby PW, Doggett RL, Poulter CA, Steinfeld AD. Late effect of multiple daily fraction palliation schedule for advanced pelvic malignancies (RTOG8502). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994; 29: 961-967.

- [7] Spanos WJ Jr, Perez CA, Marcus S, Poulter CA, Doggett RL, Steinfield AD, Grigsby PW. Effect of rest interval on tumor and normal tissue response—a report of phase III study of accelerated split course palliative radiation for advanced pelvic malignancies (RT0G8502). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 25: 399-403.
- [8] 公益社団法人 日本婦人科腫瘍学会, “子宮頸癌治療ガイドライン 2017 年版 – 本ガイドラインにおける基本事項”, pp 30-32, 2017.
- [9] 公益社団法人 日本婦人科腫瘍学会, “子宮頸癌治療ガイドライン 2017 年版 – フローチャート”, pp 24-28, 2017.
- [10] Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet.* 1997; 350: 535-540.
- [11] “National Comprehensive Cancer Network guidelines – cervical cancer – Stage IB2, Stage IIA2, and Stages IIB, IIIA, IIIB, and IVA (CERV-6)”, National Comprehensive Cancer Network, 2018.
- [12] Okabayashi H. Radical abdominal hysterectomy for cancer of the cervix uteri : modification of the Takayama operation. *Surg Gynecol Obstet.* 1921; 33: 335-341.

- [13] 公益社団法人 日本婦人科腫瘍学会, “外陰がん・膣がん治療ガイドライン  
2015年版 - 本ガイドラインにおける基本事項”, pp 18, 2015.
- [14] 公益社団法人 日本婦人科腫瘍学会, “外陰がん・膣がん治療ガイドライン  
2015年版 - フローチャート”, pp 11, 2015.
- [15] Creasman WT. Vaginal cancers. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005; 17: 71-76.
- [16] Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hanks GE. Pretreatment and treatment  
factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the  
uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 20: 667-676.
- [17] Montana GS, Hanlon AL, Brickner TJ, Owen JB, Hanks GE, Ling CC, Komaki  
R, Marcial VA, Thomas GM, Lanciano R. Carcinoma of the cervix: patterns of  
care studies: review of 1978, 1983, and 1988-1989 surveys. *Int J Radiat Oncol  
Biol Phys.* 1995; 32: 1481-1486.
- [18] 公益社団法人 日本婦人科腫瘍学会, “外陰がん・膣がん治療ガイドライン  
2015年版 - 第3章 膣癌”, pp 79-81, 2015.
- [19] Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakafos A, Kao M-S, et al.  
Effect of Tumor Size on the Prognosis of Carcinoma of the Uterine Cervix  
Treated With Irradiation Alone. *Cancer.* 1992; 69: 2796-806.

[20] Kovalic JJ, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA. The effect of volume of disease in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21: 905-10.

[21] Nag S, Martínez-Monge R, Selman AE, Copeland LJ. Interstitial Brachytherapy in the Management of Primary Carcinoma of the Cervix and Vagina. *Gynecol Oncol.* 1998; 70: 27-32.

[22] Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, Dumas I, Erickson B, Lang S, Nulens A, Petrow P, Rownd J, Kirisits C; GEC ESTRO Working Group. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol.* 2006; 78: 67-77.

[23] Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, Demanes DJ, Gaffney D, Hansen J, Jones E, Kirisits C, Thomadsen B, Erickson B; American Brachytherapy Society. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012; 11: 47-52.

- [24] Beriwal S, Demanes DJ, Erickson B, Jones E, De Los Santos JF, Cormack RA, Yashar C, Rownd JJ, Viswanathan AN; American Brachytherapy Society. American Brachytherapy Society consensus guidelines for interstitial brachytherapy for vaginal cancer. *Brachytherapy*. 2012; 11: 68-75.
- [25] Georg P, Lang S, Dimopoulos JC, Dörr W, Sturdza AE, Berger D, Georg D, Kirisits C, Pötter R. Dose-volume histogram parameters and late side effects in magnetic resonance image-guided adaptive cervical cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 79: 356-362.
- [26] Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, Georg D, Schmid MP, Reinthaller A, Sturdza A, Kirisits C. 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*. 2011; 100: 116-123.
- [27] Rijkmans EC, Nout RA, Rutten IH, Ketelaars M, Neelis KJ, Laman MS, Coen VL, Gaarenstroom KN, Kroep JR, Creutzberg CL. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy. *Gynecol Oncol*. 2014; 135: 231-238.

- [28] Dale RG. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol.* 1985; 58: 515-528.
- [29] Manuel MM, Cho LP, Catalano PJ, Damato AL, Miyamoto DT, Tempany CM, Schmidt EJ, Viswanathan AN. Outcomes with image-based interstitial brachytherapy for vaginal cancer. *Radiother Oncol.* 2016; 120: 486-492.
- [30] Dimopoulos JC, Schmid MP, Fidarova E, Berger D, Kirisits C, Pötter R. Treatment of locally advanced vaginal cancer with radiochemotherapy and magnetic resonance image-guided adaptive brachytherapy: dose-volume parameters and first clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82: 1880-1888.
- [31] Huertas A, Dumas I, Escande A, Rivin Del Campo E, Felefly T, Canova CH, Tailleur A, Gouy S, Bentivegna E, Morice P, Haie-Meder C, Chargari C, Mazon R. Image-guided adaptive brachytherapy in primary vaginal cancers: A monocentric experience. *Brachytherapy.* 2018; 17: 571-579.
- [32] Mazon R, Fokdal LU, Kirchheiner K, Georg P, Jastaniyah N, Šegedin B, Mahantshetty U, Hoskin P, Jürgenliemk-Schulz I, Kirisits C, Lindegaard JC, Dörr W, Haie-Meder C, Tanderup K, Pötter R; EMBRACE collaborative group. Dose-volume effect relationship for late rectal morbidity in patients treated

with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study. *Radiother Oncol.* 2016; 120: 412-419.

[33] Kirchheiner K, Czajka-Pepl A, Ponocny-Seliger E, Scharbert G, Wetzel L, Nout RA, Sturdza A, Dimopoulos JC, Dörr W, Pötter R. Posttraumatic stress disorder after high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer with 2 fractions in 1 application under spinal/epidural anesthesia: incidence and risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 89: 260-267.



## 用語集，用語の解説

[1] FIGO (International Federation of Gynecologists and Obstetricians) : 100

を超える地域の産科医と婦人科医を代表する世界的な非政府組織であり，世界中の産科医と婦人科医の 124 の専門学会で構成される．

[2] 広汎子宮全摘術：主に IB - IIB 期の子宮頸癌に行う術式である．子宮のみを切除する単純子宮全摘とは異なり，子宮や卵巣，卵管，膣の一部，骨盤壁に近い傍子宮組織など広い範囲で切除する術式．

[3] NCCN (National Comprehensive Cancer Network) : 全米総合がん情報ネットワークのことであり，米国を代表する癌センターにより結成された，癌治療のガイドラインを策定するための組織．

[4] タンデム (Tandem) : 主に，子宮頸癌に対する小線源治療時に使用するアプリータ．子宮内に留置する 1 本の棒状のアプリータであり，子宮頸部や体部の一部に線量を寄与することを目的に使用される．タンデム 1 本のみで照射を行うことは稀で，通常は，タンデムとオボイド，タンデムとシリンダーなど他のアプリータと組み合わせ用いる．

[5] オボイド (Ovoids) : 主に, 子宮頸癌に対する小線源治療時に使用するアプリケーション。腔内に留置する卵円型のアプリケーションであり, 通常, タンデムの左右に計 2 個留置する。傍子宮組織に線量を寄与することを主な目的に使用される。

[6] シリンダー (Cylinder) : 主に, 子宮頸癌の腔壁進展や腔癌に対する小線源治療時に使用するアプリケーション。円筒状の形態であり, 円筒状の線量分布が得られるため, 傍子宮組織への線量寄与は乏しいが腔全長に線量投与することが可能である。

[7] DVH (dose-volume histogram) : ターゲットまたは臓器の体積と, 線量の相関図。相関図の横軸は線量, 縦軸はターゲットまたは臓器の体積を示す。

[8] GEC-ESTRO (The Groupe Européen de Curiethérapie and the European Society for Radiotherapy and Oncology) : 1990 年に The Groupe Européen de Curiethérapie (GEC) と欧州放射線腫瘍学会 (ESTRO) が合併して設立された組織。この合併により, 欧州内での小線源治療の教育, 共同研究や研究の管理などが強化, 改善された。

[9] ABS (American Brachytherapy Society) : 米国の小線源治療学会。各領域の専門医により, 種々の腫瘍に対する小線源治療法の啓蒙や教育, ガイドラインの策定などを行う。

[10] D2cc (minimum dose delivered to the highest irradiated 2cc area) : 最も高線量が投与される 2cc における最小線量。

[11] CTV (clinical target volume) : 臨床標的体積のことであり, 腫瘍の進展が確認される, または疑われる体積のこと.

[12] CTV D90 (minimum dose delivered to 90% of the CTV) : CTV の 90%の体積に照射される最小線量.

[13] マンチェスター法 : 子宮頸癌に対する 2 次元治療計画を作成する代表的な方法. 幾何学的な処方点 (A 点) を設定し, A 点に処方線量を投与するためのタンデムやオポイド、タンデムやシリンダー内の線源停留点や停留時間の比率を規定したもの.

[14] RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) : 固形癌の治療効果判定のための判断基準. 治療開始前の画像評価による腫瘍径の治療経過中の変化を, 完全奏功 (complete response), 部分奏功 (partial response), 安定 (stable disease), 進行 (progressive disease) に分けて, 治療効果を評価する.

[15] EQD2 (equivalent dose in 2 Gy fractions) : 2 Gy 等価線量換算値. 1 回線量が 2 Gy で照射した状況に換算した線量.