

# 第3章 ■ 腔 癌

## 総 説

腔癌は高齢者に多く、ほとんどが扁平上皮癌であることから、放射線治療が選択されることの多い疾患であり、近年は子宮頸癌に準じて同時化学放射線療法（concurrent chemoradiotherapy；CCRT）も施行されている。腔癌の発生部位は、最も多いのが腔の上部1/3（56%）、次いで下部1/3（31%）、中部1/3（13%）である<sup>1)</sup>。腔の上部2/3までに局在する腫瘍のリンパ経路は主に骨盤リンパ節に流入し、腔の下部1/3までは鼠径リンパ節に流入すると考えられている。したがって、発生部位や範囲により転移経路が異なることに留意して、原発巣に対する治療と所属リンパ節に対する治療を計画しなければならない<sup>2)</sup>。

原発巣の部位や範囲によっては手術療法が選択されることもあり、この際も原発巣の摘出と同時にその部位に対応する所属リンパ節の摘出を考慮する必要がある。

進行・再発例に対しては化学療法が行われることもあるが、症例数が少ないことからその効果について十分なエビデンスはなく、子宮頸癌に準じて行われているのが現状である。

### 病理組織型

腔から発生する癌の多くは扁平上皮癌であり、組織亜型として角化型、非角化型、類基底型、疣状型、湿疣型がある。腔扁平上皮癌の8割程度からヒトパピローマウイルス（human papillomavirus；HPV）が検出され、特に非角化型、類基底型、湿疣型からHPVが検出される頻度が高い<sup>3)</sup>。

腔上皮内腫瘍（vaginal intraepithelial neoplasia；VAIN）は異型重層扁平上皮の増殖を示すが間質浸潤をきたしていない病変であり、子宮頸部上皮内腫瘍（cervical intraepithelial neoplasia；CIN）と同様に異型の程度によってVAIN 1～VAIN 3の3段階に分類されてきた。VAINのほとんどがHPV感染によるものである<sup>4)</sup>。近年、HPVによるVAINも外陰上皮内腫瘍（vulvar intraepithelial neoplasia；VIN）と同様にlow grade squamous intraepithelial lesion（LSIL）とhigh grade intraepithelial lesion（HSIL）の2つに分類することが提唱され<sup>5)</sup>、2014年に発行されたWHO分類（第4版）でも同様の改訂が行われた<sup>6)</sup>。この分類ではLSILはVAIN 1に、HSILはVAIN 2, 3に相当する（27頁参照）。VAINの悪性化の潜在性に関しては、CINやVINほどには解明されていない（CQ11）。

腔に発生する腺癌は稀であるが、海外では胎児期にdiethylstilbestrol（DES）などの合成非ステロイド系エストロゲン製剤に曝露された女性の若年時に発症した多くの明細

胞腺癌が報告されている<sup>7)</sup>。DES曝露を受けていない女性でも腔に発生する腺癌の多くは明細胞腺癌であり、泌尿生殖器系の形態異常などに伴う発生異常との関与が推察される症例もある。腔腺癌の発生母地としては、腔 adenosis や子宮内膜症が挙げられる。

## 放射線治療

限局したVAINや疣状癌、卵巣機能温存を望む若年者を除いた腔癌に対しては、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(CQ12)。しかし、稀な腫瘍であるために治療法に関するランダム化比較試験はなく、単施設からの後方視的研究が認められるのみである。また、多くの報告は対象の治療年代が長期にわたっており、均一な診断や治療法に基づいた成績ではない。共通している結果は、有意な予後因子が臨床病期と腫瘍サイズであり<sup>8-18)</sup>、主な再発パターンが局所再発である<sup>8,10)</sup>。腔長軸方向の浸潤の広さが局所再発に関する予後因子とする報告も多い<sup>8,14,16-18)</sup>。放射線治療による5年骨盤内制御率は、Ⅰ期80～90%、Ⅱ期50～70%、Ⅲ期50～60%、Ⅳ期30%<sup>8-10,19)</sup>、5年疾患特異的生存率はⅠ期80～90%、Ⅱ期70～80%、Ⅲ期50～60%、Ⅳ期10～20%<sup>9,10,13,19)</sup>、5年全生存率はⅠ期70～80%、Ⅱ期50～70%、Ⅲ期30～50%、Ⅳ期0～20%<sup>13,20)</sup>である。再発は5年以内に骨盤内に生じることが多い。時間的空間的に多中心性発生をきたすことの多い腔癌では、治療後5年以降の長期生存例において晩期再発とされているものの多くが、再発というよりも新しい病変である可能性が高いとの報告もある<sup>8)</sup>。腔粘膜・外陰の潰瘍、腔狭窄、直腸狭窄、直腸腔瘻や膀胱腔瘻といった高度な晩期放射線有害事象の発生率は5年間で約5～20%と報告されている<sup>8,10,13,14,16,17,19)</sup>。

放射線治療の方法は時代とともに変遷してきた。密封小線源治療では低線量率照射から高線量率照射となり、最近ではCTやMRIを利用した3次元放射線治療計画に基づき正確な線量評価を可能とする画像誘導密封小線源治療(image-guided brachytherapy; IGBT)が普及しつつある<sup>21,22)</sup>。外部照射でも3次元原体照射(three-dimensional conformal radiation therapy; 3D-CRT)が標準的となり、さらに線量集中度を向上させた強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy; IMRT)を行う施設も増えている<sup>23)</sup>。局所制御が不良とされる4cm以上の腫瘍に対してもIGBTやIMRTを用いて、より適正な線量投与を行うことで治療成績向上が期待できる。

CCRTの有効性や安全性に関しても、少数例を対象とした後方視的研究の報告しかないが<sup>15,24,25)</sup>、発生部位、病因や病理組織学的類似性から、子宮頸癌に関する臨床試験結果を腔癌治療の指標にすることに相応の妥当性があると考えられる。従来の放射線単独治療では成績が不良なⅢ・Ⅳ期癌では、全身状態や臓器機能が基準を満たせば、プラチナ製剤を基本としたCCRTを行うことを考慮すべきである。

## 手術療法

腔癌の治療は放射線治療が原則であるが、病巣の局在と範囲に応じて手術療法が選択

されることがある (CQ13)。特に、膣の上部1/3に発生した膣癌は、子宮摘出を膣に延長する手術療法の良い選択対象となる<sup>26)</sup>。また、膣に広く上皮内腫瘍を伴う場合は全膣壁切除術 (total vaginectomy) が選択される場合もある。さらに、転移のない局所進行膣癌で厳選された症例に対して骨盤除臓術 (pelvic exenteration) が行われることもある<sup>27)</sup>。

### 【参考文献】

- 1) Slomovitz BM, Coleman RL. Invasive Cancer of the vagina. In : DiSaia PJ, Creasman WT, eds. Clinical Gynecologic Oncology 8th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012. pp245-259 (レベルⅢ)
- 2) Monaghan JM. Invasive tumor of vagina : Clinical features and management. Gynecologic Oncology (Coppleson M ed). Churchill Livingstone, Edinburgh, 1992. pp506 (レベルⅣ)
- 3) Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the vagina. Cancer 1998 ; 83 : 1033-1040 (レベルⅢ)
- 4) Chao A, Chen TS, Hsueh C, Huang CC, Yang JE, Hsueh S, et al. Human papillomavirus in vaginal intraepithelial neoplasia. Int J Cancer 2012 ; 131 : E259-268 (レベルⅢ)
- 5) Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions : background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Arch Pathol Lab Med 2012 ; 136 : 1266-1297 (ガイドライン)
- 6) Ferenczy AS, Park KJ, Colgan TJ, et al. Epithelial tumours. Chapter 8 Tumours of the Vagina. World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. IARC, Lyon, 2014 (規約)
- 7) Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. N Engl J Med 1971 ; 284 : 878-881 (レベルⅢ)
- 8) Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA, Wharton JT, Delclos L. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina : outcome and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996 ; 35 : 891-905 (レベルⅢ)
- 9) de Crevoisier R, Sanfilippo N, Gerbaulet A, Morice P, Pomel C, Castaigne D, et al. Exclusive radiotherapy for primary squamous cell carcinoma of the vagina. Radiother Oncol 2007 ; 85 : 362-370 (レベルⅢ)
- 10) Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, Eifel PJ. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 ; 62 : 138-147 (レベルⅢ)
- 11) Hegemann S, Schäfer U, Lellé R, Willich N, Mücke O. Long-term results of radiotherapy in primary carcinoma of the vagina. Strahlenther Onkol 2009 ; 185 : 184-189 (レベルⅢ)
- 12) Hiniker SM, Roux A, Murphy JD, Harris JP, Tran PT, Kapp DS, et al. Primary squamous cell carcinoma of the vagina : prognostic factors, treatment patterns, and outcomes. Gynecol Oncol 2013 ; 131 : 380-385 (レベルⅢ)
- 13) Kirkbride P, Fyles A, Rawlings GA, Manchul L, Levin W, Murphy KJ, et al. Carcinoma of the vagina--experience at the Princess Margaret Hospital (1974-1989). Gynecol Oncol 1995 ; 56 : 435-443 (レベルⅢ)
- 14) Lian J, Dundas G, Carlone M, Ghosh S, Pearcey R. Twenty-year review of radiotherapy for vaginal cancer : an institutional experience. Gynecol Oncol 2008 ; 111 : 298-306 (レベルⅢ)
- 15) Miyamoto DT, Viswanathan AN. Concurrent chemoradiation for vaginal cancer. PLoS One 2013 ; 8 : e65048 (レベルⅢ)
- 16) Perez CA, Grigsby PW, Garipagaoglu M, Mutch DG, Lockett MA. Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 ; 44 : 37-45 (レベルⅢ)
- 17) Platta CS, Anderson B, Geye H, Das R, Straub M, Bradley K. Adjuvant and definitive radiation

- therapy for primary carcinoma of the vagina using brachytherapy and external beam radiation therapy. *J Contemp Brachytherapy* 2013 ; 5 : 76-82 (レベルⅢ)
- 18) Tabata T, Takeshima N, Nishida H, Hirai Y, Hasumi K. Treatment failure in vaginal cancer. *Gynecol Oncol* 2002 ; 84 : 309-314 (レベルⅢ)
- 19) Tran PT, Su Z, Lee P, Lavori P, Husain A, Teng N, et al. Prognostic factors for outcomes and complications for primary squamous cell carcinoma of the vagina treated with radiation. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 641-649 (レベルⅢ)
- 20) Kucera H, Mock U, Knocke TH, Kucera E, Pötter R. Radiotherapy alone for invasive vaginal cancer : outcome with intracavitary high dose rate brachytherapy versus conventional low dose rate brachytherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 ; 80 : 355-360 (レベルⅢ)
- 21) Beriwal S, Demanes DJ, Erickson B, Jones E, De Los Santos JF, Cormack RA, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for interstitial brachytherapy for vaginal cancer. *Brachytherapy* 2012 ; 11 : 68-75 (ガイドライン)
- 22) 日本放射線腫瘍学会 小線源治療部会編. 密封小線源治療 診療・物理QAマニュアル (第1版). 金原出版. 東京, 2013 (ガイドライン)
- 23) Moran MS, Castrucci WA, Ahmad M, Song H, Lund MW, Mani S, et al. Clinical utility of the modified segmental boost technique for treatment of the pelvis and inguinal nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ; 76 : 1026-1036 (レベルⅢ)
- 24) Dalrymple JL, Russell AH, Lee SW, Scudder SA, Leiserowitz GS, Kinney WK, et al. Chemoradiation for primary invasive squamous carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer* 2004 ; 14 : 110-117 (レベルⅢ)
- 25) Samant R, Lau B, Choan E, Le T, Tam T. Primary vaginal cancer treated with concurrent chemoradiation using Cis-platinum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 69 : 746-750 (レベルⅢ)
- 26) Creasman WT. Vaginal cancers. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005 ; 17 : 71-76 (レベルⅣ)
- 27) Di Donato V, Bellati F, Fischetti M, Plotti F, Perniola G, Panici PB. Vaginal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012 ; 81 : 286-295 (レベルⅣ)

## CQ 11

## 膣上皮内腫瘍(VAIN)に対して推奨される治療は？

## 推奨

- ① LSILに対しては経過観察を行う(グレードA)。
- ② HSILには、個々の症例に応じ、外科的治療として局所、部分もしくは全膣壁切除術(total vaginectomy)、保存的治療としてレーザー蒸散術(laser vaporization)が考慮される(グレードC1)。
- ③ Loop electrosurgical excision procedure (LEEP)は、膀胱損傷や直腸損傷のリスクがあり奨められない(グレードD)。

☞ フローチャート4参照

## 【目的】

VAINに対する治療法について検討する。

## 【解説】

VAINに関しては、これまでWHO分類2003年(第3版)のVAIN 1～VAIN 3の3段階の分類に従って、数多くの報告がされてきている。しかし、新しいWHO分類2014年(第4版)では、総説の「病理組織型」(72頁参照)に示されるようにVAINのほとんどがHPV感染によるものであることから、VAIN 1に相当するLSIL、VAIN 2とVAIN 3に相当するHSILの2つに分類されるようになってきている。VAINの発生頻度は、同じHPV感染が起因するCINに比較してその1/100程度と低い<sup>1)</sup>。VAINをきたす症例においては、HPV感染症の一環としてVINやCINの合併を有することが多く<sup>2,3)</sup>、human immunodeficiency virus (HIV)などの免疫不全疾患、移植による免疫抑制剤やステロイド剤の長期使用症例などにみられる<sup>4)</sup>。さらには、VAIN症例はCINや子宮頸癌による子宮摘出術あるいは放射線治療の既往を有することが多い<sup>1,5-8)</sup>。また、VAINもVINと同様に多巣性あるいは広範囲に病巣が発生することがあり、治療前に膣全体の十分な診査が必要である。ここでは、これまで報告されている多くの論文に準じて、旧WHO分類のVAIN 1～VAIN 3を参考としながら述べる。

VAINに対する治療介入の後方視的検討では、VAIN 1で30%、VAIN 2で77%、VAIN 3で93%に治療が施行されており<sup>9)</sup>、VAIN 1であるLSILでは経過観察のみで約半数の病巣が自然消退していることから、積極的な治療はVAIN 2またはVAIN 3であるHSILから施行されることが多い<sup>5)</sup>。このHSILでは12～13%に潜伏癌が存在することが報告されており<sup>5,10)</sup>、浸潤癌の存在が疑わしい場合には外科的切除が考慮される。

VAINの8割以上は膣の上部1/3に発生していることから<sup>6,10)</sup>、同部の部分膣壁切除術 (partial vaginectomy) 例が多く報告されている<sup>5,10)</sup>。病巣の範囲や部位により、局所切除術や全膣壁切除術 (total vaginectomy) が施行されている<sup>6,8,11)</sup>。また、経膣、開腹、腹腔鏡下など異なるアプローチがあり、子宮摘出術とともに行う場合とそうでない場合がある<sup>8,12)</sup>。膣の解剖学的な構造上、外科的切除による膀胱・直腸損傷や術後の瘻孔形成といった合併症の報告がみられる<sup>11,13)</sup>。さらに、VAIN症例で子宮摘出術や放射線治療の既往を有することもあり、これが外科的切除を難渋なものとし、治療法の選択には個々の症例に応じた対応をすべきである。

十分な診査によって浸潤癌の存在を否定できる場合においては、より保存的な治療としてレーザー蒸散術 (laser vaporization) が最も広く施行されている<sup>13-16)</sup>。しかし、再燃や再発の頻度は高く、再治療や外科的切除が必要となることが多いため継続的な観察が必要である<sup>8,9)</sup>。LEEPを用いた報告があるが<sup>17)</sup>、膀胱・直腸損傷のリスクが高く推奨されない<sup>18)</sup>。さらに、治療抵抗性の症例においては、放射線腔内照射<sup>19,20)</sup> や5-FU局所投与<sup>21)</sup> も報告されている。外科的切除と同様に、膀胱・直腸損傷/障害のリスクを少なからず有している。

VAINは症例が少ない上に、免疫の低下する基礎疾患を有したり、VINやCINとの合併、さらには子宮摘出術や放射線治療の既往を有することが多く、ランダム化比較試験などエビデンスを求める臨床試験の設定が困難である。VAINの管理においては、症例ごとに個別に対応し、長期の経過観察を必要とする。

### 【参考文献】

- 1) Sillman FH, Fruchter RG, Chen YS, Camilien L, Sedlis A, McTigue E. Vaginal intraepithelial neoplasia : risk factors for persistence, recurrence, and invasion and its management. *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 176 : 93-99 (レベルⅢ)
- 2) Aho M, Vesterinen E, Meyer B, Puroala E, Paavonen J. Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1991 ; 68 : 195-197 (レベルⅢ)
- 3) Vinokurova S, Wentzensen N, Eienkel J, Klaes R, Ziegert C, Melsheimer P, et al. Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 1816-1821 (レベルⅢ)
- 4) Likes W, Santoso JT, Wan J. A cross-sectional analysis of lower genital tract intraepithelial neoplasia in immune-compromised women with an abnormal Pap. *Arch Gynecol Obstet* 2013 ; 287 : 743-747 (レベルⅢ)
- 5) Rome RM, England PG. Management of vaginal intraepithelial neoplasia : A series of 132 cases with long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2000 ; 10 : 382-390 (レベルⅢ)
- 6) Boonlikit S, Noinual N. Vaginal intraepithelial neoplasia : a retrospective analysis of clinical features and colposcopy. *J Obstet Gynaecol Res* 2010 ; 36 : 94-100 (レベルⅢ)
- 7) Liao JB, Jean S, Wilkinson-Ryan I, Ford AE, Tanyi JL, Hagemann AR, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) after radiation therapy for gynecologic malignancies : a clinically recalcitrant entity. *Gynecol Oncol* 2011 ; 120 : 108-112 (レベルⅢ)
- 8) Ratnavelu N, Patel A, Fisher AD, Galaal K, Cross P, Naik R. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia : can we be selective about who we treat ? *BJOG* 2013 ; 120 : 887-893 (レベルⅢ)
- 9) Gunderson CC, Nugent EK, Elfrink SH, Gold MA, Moore KN. A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2013 ;

- 208 : 410. e1-6 (レベルⅢ)
- 10) Indermaur MD, Martino MA, Fiorica JV, Roberts WS, Hoffman MS. Upper vaginectomy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 193 : 577-580 (レベルⅢ)
  - 11) Cheng D, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Wide local excision (WLE) for vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 ; 78 : 648-652 (レベルⅢ)
  - 12) Choi YJ, Hur SY, Park JS, Lee KH. Laparoscopic upper vaginectomy for post-hysterectomy high risk vaginal intraepithelial neoplasia and superficially invasive vaginal carcinoma. *World J Surg Oncol* 2013 ; 11 : 126 (レベルⅢ)
  - 13) Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL, Walker RP, Morgan A. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001 ; 83 : 363-369 (レベルⅢ)
  - 14) Yalcin OT, Rutherford TJ, Chambers SK, Chambers JT, Schwartz PE. Vaginal intraepithelial neoplasia : treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 ; 106 : 64-68 (レベルⅢ)
  - 15) Ait Menguellet S, Collinet P, Houfflin Debarge V, Nayama M, Vinatier D, Leroy JL. Management of multicentric lesions of the lower genital tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007 ; 132 : 116-120 (レベルⅢ)
  - 16) Wee WW, Chia YN, Yam PK. Diagnosis and treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2012 ; 117 : 15-17 (レベルⅢ)
  - 17) Fanning J, Manahan KJ, McLean SA. Loop electrosurgical excision procedure for partial upper vaginectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 181 : 1382-1385 (レベルⅣ)
  - 18) Hatch KD. A3. Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN). *Int J Gynecol Obstet* 2006 ; 94 : S40-43 (レベルⅢ)
  - 19) Graham K, Wright K, Cadwallader B, Reed NS, Symonds RP. 20-year retrospective review of medium dose rate intracavitary brachytherapy in VAIN3. *Gynecol Oncol* 2007 ; 106 : 105-111 (レベルⅢ)
  - 20) Ogino I, Kitamura T, Okajima H, Matsubara S. High-dose-rate intracavitary brachytherapy in the management of cervical and vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 40 : 881-887 (レベルⅢ)
  - 21) Murta EF, Neves Junior MA, Sempionato LR, Costa MC, Maluf PJ. Vaginal intraepithelial neoplasia : clinical-therapeutic analysis of 33 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2005 ; 272 : 261-264 (レベルⅢ)

## CQ 12

## 放射線治療の適応と方法は？

## 推奨

- ① I期で腫瘍の厚みが5mm以下の腔癌には、密封小線源治療または外部照射+密封小線源治療が考慮される（グレードC1）。
- ② I期で腫瘍の厚みが5mmをこえるかII～IVA期の腔癌には、外部照射+密封小線源治療または外部照射が考慮される（グレードC1）。
- ③ プラチナ製剤単剤または同剤を含む化学療法の同時併用が考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート4参照

## 【目的】

腔癌に対する放射線治療の適応と方法について検討する。

## 【解説】

腔癌に対する放射線治療においては、密封小線源治療、外部照射、あるいは両者の併用による治療が病巣の状況に応じて行われる。

密封小線源治療について、日本放射線腫瘍学会のガイドラインによると、I期で腫瘍の厚みが5mm以下の場合には腔内照射単独でよいとされている<sup>1,2)</sup>。しかし、現実には厚さ5mm以下の判断は難しく、I期全体に対して密封小線源治療と外部照射を推奨する意見もあり<sup>3)</sup>、外部照射との併用は許容される。厚さが5mmをこえる腔癌では外部照射に密封小線源治療を併用する。外部照射を先行し、線量が30～40Gyになった時点で、残存腫瘍の境界が明瞭となり腔全周の50～60%以下の浸潤にとどまり傍腔結合織への広範囲な浸潤がなければ、密封小線源治療により線量を追加する<sup>3)</sup>。病巣が腔円蓋に限局する場合や腫瘍の厚みが5mm以下であればシリンダーやオポイドアプリータを用いた腔内照射を行うが、American Brachytherapy Society（ABS）から出された腔癌の組織内照射に関するコンセンサスガイドラインによると、腫瘍の厚みが5mmをこえる場合は組織内照射を検討すべきとされている<sup>4)</sup>。組織内照射は手技が困難であるため、その適用に関しては施設ごとに判断される。かつて、密封小線源治療では低線量率照射が行われていたが、現在ではほとんどの施設で高線量率照射に置き換わっている。高線量率照射を用いた腔癌に対する放射線治療に関する後方視的研究によると、過去の低線量率照射と比較して治療成績、再発形式や有害事象は同等である<sup>5-9)</sup>。

密封小線源治療における線量評価点、分割法や照射線量に関し、エビデンスに基づき



推奨される方法はないが、腔粘膜全体を臨床標的体積として1回線量4～7Gyで計3～6回照射されることが多い<sup>1,4)</sup>。重要臓器が隣接する腔癌における密封小線源治療では、線源に近接する重要臓器の過線量が壊死や瘻孔形成など高度な晩期放射線有害事象につながる危険性があるため、慎重な放射線治療計画により正常臓器の被曝線量を正確に把握した上で病巣に適切な線量を照射する必要がある。実施可能な施設では、CTやMRIを利用した3次元放射線治療計画に基づいたIGBTを行うことが推奨される。

外部照射では、I期であっても腔内照射単独で治療した場合は骨盤内再発をきたす危険性がある（再発率20～33%）<sup>3,10)</sup>。粘膜下浸潤の過小評価に注意し、腫瘍の厚みが5mmをこえるか、5mm未満でも傍腔結合織浸潤の可能性がある場合はI期であっても腔内照射に外部照射を併用する必要がある。原発巣が腔の上部2/3の場合は閉鎖リンパ節、内・外腸骨リンパ節、総腸骨リンパ節、仙骨リンパ節領域を、原発巣が腔の下部1/3の場合は鼠径部を臨床標的体積に含める<sup>3,11)</sup>。腔後壁に浸潤がある場合は傍直腸リンパ節領域を、腔入口部に浸潤している場合は外陰部も含める必要がある。30～40Gyで中央遮蔽を入れ、45～50Gyまで照射する<sup>3)</sup>。中央遮蔽後は原発巣に対し密封小線源治療による線量追加を行う。深部に浸潤した腫瘍でその境界が不明瞭な症例、先行する外部照射による腫瘍縮小が十分でなく密封小線源治療により腫瘍に適切な線量を追加できないと判断される場合、または密封小線源治療を施行できない施設では外部照射単独とし、臨床的病巣に対しては65～70Gyまで照射する<sup>11)</sup>。3D-CRTが一般的であるが<sup>12)</sup>、鼠径部を含める必要がある場合はIMRTの適用も検討する。

近年では、局所進行腔癌に対する放射線治療は、子宮頸癌と同様にCCRTが行われている。放射線単独治療後の再発の多くが骨盤内に生じており、全例の5年骨盤内再発率は25%をこえる報告が多い<sup>10,13-16)</sup>。局所進行腔癌の腫瘍制御率を向上させるためにシスプラチンや5-FUを用いたCCRTの有効性を検討した報告が認められるが、いずれも単施設からの少数例を対象とした後方視的研究のみである<sup>3,17-19)</sup>。稀な疾患であるため、ランダム化比較試験で化学療法併用の有効性を検証することは困難であるが、発生部位、病因や病理組織学的類似性から、子宮頸癌に関する臨床試験の結果を腔癌治療の指標にすることには妥当性があると判断される。Ⅲ・ⅣA期や4cmをこえる腫瘍、リンパ節転移陽性例で、全身状態が良く臓器機能が保たれている場合は積極的に化学療法の同時併用を考慮すべきである<sup>3,15)</sup>。米国の医療実態調査研究でも1999年以後シスプラチンを主体としたCCRTが増加している<sup>20)</sup>。しかし、子宮頸癌より患者の年齢層が高い腔癌では、有害事象に対する十分な注意が必要である<sup>17)</sup>。

#### 【参考文献】

- 1) 日本放射線腫瘍学会 小線源治療部会編. 密封小線源治療 診療・物理QAマニュアル (第1版). 金原出版, 東京, 2013 (ガイドライン)
- 2) 日本放射線腫瘍学会編. 放射線治療計画ガイドライン2012年版 (第3版). 金原出版, 東京, 2012 (ガイドライン)

- 3) Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, Eifel PJ. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 : 138-147 (レベルⅢ)
- 4) Beriwal S, Demanes DJ, Erickson B, Jones E, De Los Santos JF, Cormack RA, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for interstitial brachytherapy for vaginal cancer. *Brachytherapy* 2012 ; 11 : 68-75 (ガイドライン)
- 5) Beriwal S, Heron DE, Mogus R, Edwards RP, Kelley JL, Sukumvanich P. High-dose rate brachytherapy (HDRB) for primary or recurrent cancer in the vagina. *Radiat Oncol* 2008 ; 3 : 7 (レベルⅢ)
- 6) Kushner DM, Fleming PA, Kennedy AW, Wilkinson DA, Lee E, Saffle PA. High dose rate (192) Ir afterloading brachytherapy for cancer of the vagina. *Br J Radiol* 2003 ; 76 : 719-725 (レベルⅢ)
- 7) Mock U, Kucera H, Fellner C, Knocke TH, Pötter R. High-dose-rate (HDR) brachytherapy with or without external beam radiotherapy in the treatment of primary vaginal carcinoma : long-term results and side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 56 : 950-957 (レベルⅢ)
- 8) Nonaka T, Nakayama Y, Mizoguchi N, Onose R, Kato H, Nakayama H. Definitive radiation therapy for invasive carcinoma of the vagina : impact of high-dose rate intracavitary brachytherapy. *Int J Clin Oncol* 2013 ; 18 : 314-320 (レベルⅢ)
- 9) Kucera H, Mock U, Knocke TH, Kucera E, Pötter R. Radiotherapy alone for invasive vaginal cancer : outcome with intracavitary high dose rate brachytherapy versus conventional low dose rate brachytherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 ; 80 : 355-360 (レベルⅢ)
- 10) Perez CA, Grigsby PW, Garipagaoglu M, Mutch DG, Lockett MA. Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 44 : 37-45 (レベルⅢ)
- 11) Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA, Wharton JT, Delclos L. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina : outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 35 : 891-905 (レベルⅢ)
- 12) Moran MS, Castrucci WA, Ahmad M, Song H, Lund MW, Mani S, et al. Clinical utility of the modified segmental boost technique for treatment of the pelvis and inguinal nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ; 76 : 1026-1036 (レベルⅢ)
- 13) Stock RG, Mychalczak B, Armstrong JG, Curtin JP, Harrison LB. The importance of brachytherapy technique in the management of primary carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 24 : 747-753 (レベルⅢ)
- 14) 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 (レベルⅢ)
- 15) Murakami N, Kasamatsu T, Sumi M, Yoshimura R, Takahashi K, Inaba K, et al. Radiation therapy for primary vaginal carcinoma. *J Radiat Res* 2013 ; 54 : 931-937 (レベルⅢ)
- 16) de Crevoisier R, Sanfilippo N, Gerbaulet A, Morice P, Pomel C, Castaigne D, et al. Exclusive radiotherapy for primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Radiother Oncol* 2007 ; 85 : 362-370 (レベルⅢ)
- 17) Dalrymple JL, Russell AH, Lee SW, Scudder SA, Leiserowitz GS, Kinney WK, et al. Chemoradiation for primary invasive squamous carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer* 2004 ; 14 : 110-117 (レベルⅢ)
- 18) Samant R, Lau B, Choan E, Le T, Tam T. Primary vaginal cancer treated with concurrent chemoradiation using Cis-platinum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 69 : 746-750 (レベルⅢ)
- 19) Miyamoto DT, Viswanathan AN. Concurrent chemoradiation for vaginal cancer. *PLoS One* 2013 ; 8 : e65048 (レベルⅢ)
- 20) Ghia AJ, Gonzalez VJ, Tward JD, Stroup AM, Pappas L, Gaffney DK. Primary vaginal cancer and chemoradiotherapy : a patterns-of-care analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21 : 378-384 (レベルⅢ)

## CQ 13

## 手術療法の適応と方法は？

## 推奨

- ① 臨床進行期 I・II 期で腔の上部 1/3 に局在している場合には手術療法が考慮される (グレード C1)。
- ② 手術療法では、広汎子宮全摘出術または準広汎子宮全摘出術 + 骨盤リンパ節郭清に加え、十分な切除マージンを確保した腔摘出術を行うことが考慮される (グレード C1)。
- ③ 臨床進行期 IV A 期では骨盤除臓術 (pelvic exenteration) も考慮される (グレード C1)。

☞ フローチャート 4 参照

## 【目的】

腔癌に対する手術療法に関し、その適応と方法について検討する。

## 【解説】

腔癌は腔の上部 1/3 に局在するものが 56% であり、その半数が腔後壁に発生する。腔の中部および腔の下部 1/3 に及ぶ腫瘍では、完全に摘出する場合には骨盤除臓術 (pelvic exenteration) や外陰切除術が必要となる可能性が高く、それは QOL を著しく低下させるため、浸潤癌では放射線治療が選択される傾向にある。一方、腔の上部に局在する I・II 期の腫瘍では、子宮頸癌と同様に広汎または準広汎子宮全摘出術に加え、十分な切除マージンを確保した腔摘出術が行われることが多い。

単施設での原発腔癌 100 例の後方視的検討では、臨床進行期 I・II 期で腔の上部 1/3 に腫瘍が局在する場合には、手術療法が放射線治療単独より予後が良いことが報告されている<sup>1)</sup>。また本邦の報告では、51 例の腔癌を解析し、同様の傾向が示されている<sup>2)</sup>。これらの報告は、I・II 期で腔の上部 1/3 に腫瘍がとどまる場合であり、腔の上部 1/3 をこえる大きな腫瘍の場合には放射線治療が選択されている。しかし、腔の下部に局在する小さな腔癌では、手術療法が考慮される場合もある。また、米国 National Cancer Database での 4,885 例の原発腔癌の解析では、手術療法と放射線治療の 5 年生存率はそれぞれ I 期で 90% と 63%、II 期で 70% と 57% であり、放射線治療に比べて手術療法の方が良い傾向が示されている<sup>3)</sup>。この差について、年齢や健康状態などのその他の因子による影響は不明であると述べられている。さらに、原発腔癌 50 例以上を対象とし、1980～2000 年に発表された 21 論文の解析を行った報告において、症例は計 6,138 例で、

手術療法と放射線治療の5年生存率はそれぞれⅠ期で77%と68%、Ⅱ期で52%と48%であり、手術療法の方が良い傾向が示された<sup>4)</sup>。

腔癌の組織型はその79～85%が扁平上皮癌で、6～14%が腺癌であり、扁平上皮癌が大多数を占める<sup>3,5)</sup>。組織型別での治療法の選択は、Ⅰ・Ⅱ期の腺癌、特に明細胞腺癌の場合には放射線治療に対する感受性も低いと考えられ、手術療法が推奨されている<sup>5,6)</sup>。

手術療法としては、十分な切除マージンを確保して腔壁を摘出する腔摘出術を広汎子宮全摘出術に加え、さらに、骨盤リンパ節郭清を行うのが一般的である。腔の上部2/3までに局在する腫瘍のリンパ経路は骨盤リンパ節への経路であり、腔の下部1/3に局在する腫瘍のリンパ経路は骨盤リンパ節だけではなく、鼠径リンパ節へも流入するので、腔の下部1/3に存在する腫瘍の根治術の際には、鼠径リンパ節郭清も併せて行われる。術後、断端陽性やリンパ節転移ありなどのリスク因子がある場合には、補助療法として放射線治療が推奨される<sup>2,6,7)</sup>。

子宮全摘出術後の腔癌では、腫瘍が腔壁に局在しているものは手術療法の適応と考えられる。手術療法としては、上皮内癌の場合には部分的な腔摘出術が行われる。一方、腔の上部1/3に局在した浸潤癌では、傍腔結合織を含めた腔摘出術に加えて骨盤リンパ節郭清が推奨される<sup>6)</sup>。

ⅣA期症例で直腸・膀胱浸潤や直腸腔癌・膀胱腔癌が存在する場合、または放射線治療後の局所再発例では、骨盤除臓術などの拡大手術も考慮される<sup>5,6)</sup>。米国National Cancer Databaseでの報告では、Ⅲ・Ⅳ期症例の治療法別の5年生存率は、手術療法のみ(21例)47%、放射線治療のみ(144例)35%、手術療法+放射線治療(36例)60%で、手術療法が行われたものが良い傾向が示されている<sup>3)</sup>。しかし、Ⅲ期症例で腫瘍が骨盤壁に達している場合には手術療法は困難であり、より浸潤の強い予後の悪い症例では放射線治療が行われている可能性があり、手術が可能な症例は予後が良いというバイアスがかかっていることが推察される。

#### 【参考文献】

- 1) Stock RG, Chen AS, Seski J. A 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina : analysis of prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol* 1995 ; 56 : 43-52 (レベルⅢ)
- 2) Tabata T, Takeshima N, Nishida H, Hirai Y, Hasumi K. Treatment failure in vaginal cancer. *Gynecol Oncol* 2002 ; 84 : 309-314 (レベルⅢ)
- 3) Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the vagina. *Cancer* 1998 ; 83 : 1033-1040 (レベルⅢ)
- 4) Tjalma WA, Monaghan JM, de Barros Lopes A, Naik R, Nordin AJ, Weyler JJ. The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol* 2001 ; 81 : 360-365 (レベルⅢ)
- 5) Slomovitz BM, Coleman RL. Invasive cancer of the vagina. In : DiSaia PJ, Creasman WT, eds. *Clinical Gynecologic Oncology* 8th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012. pp245-259 (レベルⅢ)
- 6) Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vagina. *Int J Gynaecol Obstet* 2012 ; 119 (Suppl 2) : S97-99 (レベルⅢ)
- 7) Di Donato V, Bellati F, Fischetti M, Plotti F, Perniola G, Panici PB. Vaginal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012 ; 81 : 286-295 (レベルⅢ)

## CQ 14

## 治療後の経過観察は？

## 推奨

① 治療後の経過観察の間隔は

1～2年目：1～3カ月ごと

3～5年目：6カ月ごと

6年目以降：1年ごと

を目安とする（グレードC1）。

② 問診，視診，触診，細胞診や生検，胸部X線検査，腫瘍マーカー，CTなどを行う（グレードC1）。

## 【目的】

再発と治療に伴う合併症に対処するための適切な経過観察の間隔と方法について検討する。

## 【解説】

腔癌の治療後の経過観察による再発診断が予後改善に結び付くというエビデンスはない。経過観察の間隔や検査方法についての信頼性の高い研究もなく，統一された見解は得られていない。

国外のガイドラインを見ても，米国National Cancer Institute（NCI）のガイドラインにおいては経過観察の間隔の推奨は記載されておらず，また細胞診や画像検査も，理学所見で再発を疑う場合や患者の自覚症状があるときに実施するべきとされている<sup>1)</sup>。米国放射線科医学会 American College of Radiology（ACR）のACR Appropriateness Criteriaでは，1～2年目は3カ月ごと，3年目以降はさらに間隔をあけた観察を推奨しているが，その根拠は示されていない<sup>2)</sup>。国外の多数例の後方視的研究を見ると，腔癌の再発の70～80％は2年以内に発生し，3年目以降は再発の頻度は減少するが，5年をこえても再発が認められている<sup>3,4)</sup>。再発と最も強く相関するのは進行期であるが<sup>5,6)</sup>，進行期にかかわらず局所が再発の好発部位である<sup>3-6)</sup>。リンパ節の再発も多いが，腔上部の腔癌は骨盤リンパ節に，腔の下部1/3の病巣では鼠径リンパ節にも転移しやすい<sup>3)</sup>。301例の腔癌に放射線治療を施行した報告を見てみると，再発の部位は局所再発が69例（23％），骨盤リンパ節再発21例（7％），鼠径リンパ節再発12例（4％），遠隔転移44例（15％）であり，44例51カ所の遠隔転移部位の内訳は，肺25，傍大動脈リン

パ節9, 肝8, 骨5, 腹膜3, 脳1と報告されている。再発後の予後は極めて不良で, 局所再発のみの場合でも5年生存率は20%, リンパ節や遠隔転移を生じた場合は4%で, 再発後の根治は困難である<sup>3)</sup>。

治療後の経過観察の診察において重要なのは問診, 視診と触診である。局所や表在リンパ節に再発の疑いがある場合は細胞診や組織診で確認する。そのほかに再発の発見に役立つ検査項目としては, 胸部X線検査, 腫瘍マーカー, CT, MRI, FDG-PETなどが挙げられるが, どの検査をどの時期に行うかに関しては確立したものはない。

現在の治療の第一選択である放射線治療の有害事象は長期にわたって発生する。放射線治療後のGrade 3~4の有害事象の発生頻度は13~17%と報告され, 治療から10年をこえてもみられる<sup>3,5)</sup>。頻度の高い有害事象としては, 放射線性直腸炎, イレウス, 出血性膀胱炎, 直腸腔瘻, 膀胱腔瘻, 消化管狭窄, 尿道狭窄などである<sup>3,5)</sup>。このような有害事象の発生は患者のQOLを大きく損ねるため, その監視のためにも長期間の経過観察が必要である。

#### 【参考文献】

- 1) National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Vaginal cancer treatment (PDQ). Version 2.26, 2015  
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/vaginal/HealthProfessional> (ガイドライン)
- 2) Lee LJ, Jhingran A, Kidd E, Cardenes HR, Elshaikh MA, Erickson B, et al. Acr appropriateness Criteria management of vaginal cancer. *Oncology* 2013 ; 27 : 1166-1173 (ガイドライン)
- 3) Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA, Wharton JT, Delclos L. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina : outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 35 : 891-905 (レベルⅢ)
- 4) de Crevoisier R, Sanfilippo N, Gerbaulet A, Morice P, Pomel C, Castaigne D, et al. Exclusive radiotherapy for primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Radiother Oncol* 2007 ; 85 : 362-370 (レベルⅢ)
- 5) Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, Eifel PJ. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 : 138-147 (レベルⅢ)
- 6) Tran PT, Su Z, Lee P, Lavori P, Husain A, Teng N, et al. Prognostic factors for outcomes and complications for primary squamous cell carcinoma of the vagina treated with radiation. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 641-649 (レベルⅢ)