

## 第5章 ■ Ⅲ期とⅣ期の主治療

### 総 説

Ⅲ・ⅣA期に対しては、同時化学放射線療法 (CCRT) がIB2～ⅣA期を対象とした欧米での複数のランダム化比較試験 (RCT) により生存率を改善することが示されたことから、現在欧米では局所進行子宮頸癌に対する標準治療と考えられている。しかしながら、本邦での適用に際してはいくつかの問題点があげられている。

まず、欧米でのRCTの対象例の年齢中央値は40歳代であるが、本邦の実地臨床における放射線治療の対象となる症例の年齢はより高齢であり、医療実態調査研究 (Patterns of Care Study ; PCS) によると、根治的放射線治療対象例の年齢中央値は70歳と推定されている<sup>1)</sup>。したがって、本邦でのCCRTの安全性と認容性を確認する臨床試験が必要である。また、欧米のRCTの多くでは傍大動脈リンパ節転移の病理組織学的評価が義務づけられ、病理組織学的転移陽性例は除外されていた。本邦ではsurgical stagingを行うことは稀であり、画像所見に基づきリンパ節の評価が行われている。以上のように、米国のRCTの結果は、かなり条件が限定した症例群におけるものであり、RCTの結果が本邦では再現されない可能性が考えられる。

さらに、前述のRCTではすべて低線量率腔内照射 (low dose rate intracavitary brachytherapy ; LDR-ICBT) が用いられており、本邦では高線量率腔内照射 (high dose rate intracavitary brachytherapy ; HDR-ICBT) が広く用いられている。また、外部照射に関して、中央遮蔽が本邦では30～40Gy以降に挿入される。したがって、子宮頸部原発巣に対する放射線照射に化学療法が寄与する程度が、中央遮蔽を入れない欧米でのスケジュールよりも中央遮蔽を入れる本邦のスタイルでは低い可能性が指摘されている。さらに、本邦での子宮頸癌に対するCCRTの臨床試験結果はほとんどなく、実地臨床のデータも十分ではない。したがって、現時点では本邦患者における認容性・毒性や有効性は不明である (根治的放射線治療の方法については、第3章総説「子宮頸癌の根治的放射線治療」の記載を参照、56頁)。

上記の問題点を解決するべく本邦では、JGOG1066として局所進行子宮頸癌に対する高線量率腔内照射を用いたCCRTに関する多施設共同第Ⅱ相試験 [局所進行子宮頸癌Ⅲ・ⅣA期を対象に、放射線治療 (骨盤照射 + 高線量率腔内照射) にシスプラチン単剤 (40mg/m<sup>2</sup>/週, 5コース) を同時併用し、その有効性と安全性を評価] の症例登録が終了して現在解析中である。プロトコール治療完遂率は良好とされており、この結果により、本邦での推奨レジメン、具体的な投与方法が示されることが期待される。

Ⅲ期以上の進行癌に対する標準治療として、一般的に手術療法の適応はないと考えられている。したがって、もしⅢ・ⅣA期に手術療法が考慮されるとすれば、骨盤除臓術

を施行するか、あるいは化学療法や放射線治療により腫瘍を縮小させてから手術を施行することが前提となる。1980年代より盛んに術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy; NAC)後の手術あるいは放射線治療が試みられてきた。しかし、複数のRCTにより長期予後改善への寄与は否定されつつある。米国NCCN(National Comprehensive Cancer Network)やNCI(National Cancer Institute)の子宮頸癌に関するガイドライン(NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: cervicalあるいはPhysician Data Query; PDQ<sup>®</sup>: cervical cancer)では、NACは標準治療のオプションとして提示されていない。

IVB期は孤立性の転移を認めるものから、全身転移を認め根治が全く望めない症例まで幅が広い。前者には全身化学療法や転移病巣の手術療法が行われ、これらの治療が有効な場合には局所治療としてCCRTが追加される。一方、後者には症状緩和によるQOL向上が治療の第一選択となる。

#### 【参考文献】

- 1) Toita T, Kodaira T, Shinoda A, Uno T, Akino Y, Mitsumori M, et al. Patterns of radiotherapy practice for patients with cervical cancer (1999–2001): patterns of care study in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 788–94 (レベルⅢ)

## CQ 20

Ⅲ・ⅣA期に対して放射線治療を施行する場合、放射線治療単独と同時化学放射線療法(CCRT)のいずれが推奨されるか？

**推奨**

放射線治療単独よりも同時化学放射線療法(CCRT)が推奨される(グレードB)。

### 【背景・目的】

Ⅲ・ⅣA期に対するCCRTの有用性について検討した。

### 【解説】

局所進行子宮頸癌に対するCCRTの有用性に関して複数の大規模ランダム化比較試験(RCT)<sup>1~5)</sup>とメタアナリシス<sup>6,7)</sup>がある。これらのRCTでは、CCRT群の無増悪生存および全生存が有意に良好であることが示された<sup>1~3)</sup>。これらの結果を踏まえ、1999年2月米国NCIより「放射線治療を必要とする子宮頸癌患者においては、CCRTの適用を考慮すべきである」という主旨の勧告が出された。1981～2000年に行われたRCTを基にしたCochrane Collaborationのメタアナリシス<sup>6)</sup>では、CCRTが無増悪生存(オッズ比0.61)および全生存(オッズ比0.71)を有意に改善することが示された。また、CCRTが局所再発率(オッズ比0.61)、遠隔転移再発率(オッズ比0.57)をともに低下させることも示された。さらに、カナダのグループ(the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gynecology Disease Site Group)は、シスプラチンを用いた8つのRCTについて系統的レビューを行い<sup>7)</sup>、CCRTが死亡のリスクを低下させる(相対危険度0.74)ことを示した。以上を踏まえて、米国NCCNやNCIの子宮頸癌に関するガイドラインではⅢ・ⅣA期の標準治療としてCCRTを強く推奨している<sup>8,9)</sup>。

一方で反論もある。第一に、米国NCIの勧告の基になった研究では、適格基準(傍大動脈リンパ節転移陽性例を除外)や放射線治療法(総線量、中央遮蔽の有無、総治療期間、腔内照射線量率など)が本邦と異なるために、その勧告をそのまま受け入れられないのではないかとするものである。カナダから発表されたRCTでは、傍大動脈リンパ節転移陽性例を除外せず、対照治療群の放射線治療法を標準的なものに設定したが、CCRT群と放射線治療単独群で生存率に有意差はなかった<sup>4)</sup>。この結果も上記意見を支持するが、このカナダのRCTには症例数の問題があり、これのみでCCRTの有用性を否定す

ることはできない<sup>10)</sup>。

放射線治療法の違いについても議論が必要である。すなわち、本邦で主に用いられる高線量率腔内照射 (HDR) でのエビデンスが十分でないことが問題点としてあげられる。HDR による CCRT の報告はいくつかみられるが、後方視的検討結果がほとんどである<sup>11~13)</sup>。また、中央遮蔽の適用に関する問題もある。前述した RCT では、RTOG90-01 以外中央遮蔽は適用されていないのに対し、本邦では CCRT の適応となる進行癌に対しても 30 ~ 40 Gy の照射が行われた時点より中央遮蔽が挿入されることが多い。本邦の CCRT では、子宮頸部原発巣に対して途中から腔内照射のみが化学療法と併用されることになってしまい、RCT で行われていた方法との相違点が生じることを認識する必要がある。また American Brachytherapy Society (ABS) では、晩期合併症増強の危険があるとの理由で、HDR と同時に化学療法を投与しないことを推奨している<sup>14)</sup>。しかし、ABS の推奨の根拠となった研究では、HDR が 1 回線量 10 Gy で計 3 回と極めて高線量で投与されており<sup>11)</sup>、高率に発生した晩期合併症の原因は化学療法ではなくむしろ過線量であった可能性が考えられる。本邦からの HDR の報告では、晩期合併症の発生率は低い<sup>13)</sup> という報告と高い<sup>15)</sup> という報告がある。現在、局所進行子宮頸癌に対する HDR を用いた CCRT に関する多施設共同第 II 相試験 (JGOG1066) の症例が集積され、その結果が待たれている。

第二に、Ⅲ・ⅣA 期に限定した場合の CCRT の有用性に関するエビデンスが十分でない点が指摘されている。RTOG90-01 では臨床進行期によるサブグループ解析が行われたが、Ⅲ・ⅣA 期では CCRT による生存率の向上は有意でなかった<sup>1)</sup>。Eifel らは後にこの RCT の最終成績を公表し、Ⅲ・ⅣA 期においても無増悪生存期間が有意に良好 (37% 対 54%) であることを示したが、全生存には有意差を認めなかった (45% 対 59%,  $p = 0.07$ )<sup>5)</sup>。また、Cochrane Collaboration のメタアナリシスでは、CCRT による予後改善効果はⅢ・ⅣA 期と比較してⅠ・Ⅱ期においてより大きいことが示されている<sup>6)</sup>。

CCRT の毒性については、急性期では上部消化管障害、血液毒性 (白血球減少、血小板減少) が増加することは明らかであるが、晩期有害事象についてはデータが十分でない<sup>15, 16)</sup>。

以上のように、系統的レビューおよびメタアナリシスの結果から、局所進行子宮頸癌に対する CCRT は有用性についての非常に高いエビデンスレベルを有する治療法である。しかし、本邦での臨床データ、Ⅲ・ⅣA 期を対象に限定した場合のデータは不十分で、晩期合併症の増強の有無は不明である。したがって、現時点では実地臨床での適用に際しては十分な注意が必要である<sup>17)</sup>。

## 【参考文献】

- 1) Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1137-43 (レベルⅡ)
- 2) Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1144-53 (レベルⅡ)
- 3) Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage II B-IV A carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1339-48 (レベルⅡ)
- 4) Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 966-72 (レベルⅡ)
- 5) Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 872-80 (レベルⅡ)
- 6) Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001 ; 358 : 781-6 (レベルⅠ)
- 7) Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer: a meta-analysis. *Clin Oncol* 2002 ; 14 : 203-12 (レベルⅠ)
- 8) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2010). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (ガイドライン)  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/cervical.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf)
- 9) Cervical Cancer (PDQ<sup>®</sup>): Treatment, Health Professional Version. National Cancer Institute (ガイドライン)  
<http://cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/cervical/healthprofessional/>
- 10) Lehman M, Thomas G. Is concurrent chemotherapy and radiotherapy the new standard of care for locally advanced cervical cancer ? *Int J Gynecol Cancer* 2001 ; 11 : 87-99 (レベルⅣ)
- 11) Souhami L, Seymour R, Roman TN, Stanimir GW, Trudeau M, Clark BG, et al. Weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy in patients with locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 27 : 871-8 (レベルⅢ)
- 12) Sood BM, Gorla GR, Garg M, Anderson PS, Fields AL, Runowicz CD, et al. Extended-field radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy in carcinoma of the uterine cervix: clinical experience with and without concomitant chemotherapy. *Cancer* 2003 ; 97 : 1781-8 (レベルⅢ)
- 13) Toita T, Moromizato H, Ogawa K, Kakinohana Y, Maehama T, Kanazawa K, et al. Concurrent chemoradiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005 ; 96 : 665-70 (レベルⅢ)
- 14) Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D. The American

- Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 48 : 201-11 (レベルⅣ)
- 15) Sakata K, Sakurai H, Suzuki Y, Katoh S, Ohno T, Toita T, et al. Results of concomitant chemoradiation for cervical cancer using high dose rate intracavitary brachytherapy: study of JROSG (Japan Radiation Oncology Study Group). *Acta Oncol* 2008 ; 47 : 434-41 (レベルⅢ)
  - 16) Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2003 ; 68 : 217-26 (レベルⅠ)
  - 17) Kuzuya K. Chemoradiotherapy for uterine cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* 2004 ; 9 : 458-70 (レベルⅣ)

## CQ 21

## Ⅲ・ⅣA期に対して同時化学放射線療法 (CCRT) を施行する場合、推奨される薬剤は？

**推奨** シスプラチンを含むレジメンが推奨される (グレードA)。

## 【背景・目的】

CCRTにおける適切な化学療法レジメンについて検討した。

## 【解説】

複数のランダム化比較試験 (RCT)<sup>1-6)</sup> とメタアナリシス<sup>7-9)</sup> により、局所進行子宮頸癌に対するCCRTの有効性が示された。しかし、メタアナリシスでも指摘されているように、それぞれのRCTの臨床的あるいは統計学的解析の違いからレジメン間の優劣の比較は極めて困難である。メタアナリシスでは、シスプラチンを含まないレジメンも有効とされているが、シスプラチンを含まないレジメンの試験は、いずれも研究デザインに問題があり結果の信頼性はあまり高くない。したがって、一般的にはシスプラチンを使用したレジメンが広く受け入れられている (表5-1)。

代表的なレジメンとしてはシスプラチン単剤、シスプラチン+フルオロウラシルがあげられる。米国NCCNやNCIの子宮頸癌に関するガイドラインでは、週1回投与のシスプラチン単剤あるいはシスプラチン+フルオロウラシルを推奨しているが、投与方法などの詳細は明示していない<sup>10, 11)</sup>。シスプラチン単剤 (40mg/m<sup>2</sup>/週, 6コース) を採用したRCTとしてはGOG120試験<sup>2, 6)</sup>、GOG123試験<sup>4)</sup> とカナダ国立がん研究所 (NCIC) の研究<sup>12)</sup> がある。前二者ではシスプラチンによる生存率の改善効果が認められたのに対して、後者では認められなかった。また、GOG120試験では遠隔転移の予防効果が示されたが、GOG123試験では示されていない。次に、シスプラチン+フルオロウラシルを用いたRCTとして米国GOG (Gynecologic Oncology Group) による2件の臨床研究 (GOG120試験, GOG85試験)<sup>2, 3, 6)</sup> とRTOG90-01試験<sup>1, 5)</sup> があり、3件すべてで生存率改善効果が認められた。さらに、GOG120試験およびRTOG90-01試験では遠隔転移も有意に減少した。また、GOG120試験ではシスプラチン単剤とシスプラチン+フルオロウラシルの比較が行われ、両者で長期予後に差がなく grade3, 4の急性有害事象 (特に血液毒性) が有意に後者で高頻度であった。このような結果より、米国で現在進行中の臨床試験 (GOG, RTOG) や実地臨床では、シスプラチン単剤 (40mg/m<sup>2</sup>/週, 6コース) が標準治療とし

表5-1 子宮頸癌に対する同時化学放射線療法 (CCRT) のランダム化比較試験

報告者	進行期分類	化学療法レジメン	局所 制御寄与	遠隔 制御寄与	全生存率 寄与
Keys HM, et al (GOG123)	IB (>4cm)	シスプラチン 40mg/m <sup>2</sup> 毎週, 6コース	+	-	+
Pearcey R, et al (NCIC)	IB2~IIA (>5cm/ リンパ節転移) IIB~IVA 扁平上皮癌	シスプラチン 40mg/m <sup>2</sup> 毎週, 5コース	-	-	- (無病 生存率-)
Rose PG, et al (GOG120)	IIB~IVA	シスプラチン 40mg/m <sup>2</sup> 毎週, 6コース シスプラチン 50mg/m <sup>2</sup> +フルオロウラシル 4g/m <sup>2</sup> 4週毎, 2コース +ヒドロキシウレア 4g/m <sup>2</sup> 6週間	+	+	+
Whitney CW, et al (GOG85)	IIB~IVA	シスプラチン 50mg/m <sup>2</sup> +フルオロウラシル 4g/m <sup>2</sup> 4週毎, 2コース	-	-	+
Morris M, Eifel PJ, et al (RTOG90-01)	IB~IIA (>5cm/ リンパ節転移) IIB~IVA	シスプラチン 70mg/m <sup>2</sup> +フルオロウラシル 4g/m <sup>2</sup> 3週毎, 3コース	+	+	+

て用いられている。本邦では、JGOG1066として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相試験が行われた。局所進行子宮頸癌III・IVA期を対象に、放射線治療(骨盤照射+高線量率腔内照射)にシスプラチン単剤(40mg/m<sup>2</sup>/週, 5コース)を同時併用し、その有効性と安全性を評価する試験である。最終成績は報告されていないが、プロトコル治療完遂率は良好とされている。

MRC Clinical Trials Unitのメタアナリシスによると、シスプラチンの投与間隔, dose-intensity, 単剤か併用かの間で生存率の差はなかった。後方視的研究では、シスプラチン 40mg/m<sup>2</sup> 週1回投与方法では、5コースと6コースで無増悪生存率および全生存率に有意な差はなかった<sup>13,14)</sup>。また、シスプラチン 20mg/m<sup>2</sup> × 5日間(3週毎)投与方法は、シスプラチン 40mg/m<sup>2</sup> 週1回投与方法に比べて急性毒性が有意に低く、無病生存率を有意に改善した<sup>15)</sup>。

CCRT後に追加化学療法が施行された試験では、生存率改善効果がより大きいことが示されたが、これは比較的小規模な2件の臨床試験に基づいたものであり確定的ではない<sup>9)</sup>。

## 【参考文献】

- 1) Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1137-43 (レベルⅡ)
- 2) Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1144-53 (レベルⅡ)
- 3) Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage II B-IV A carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1339-48 (レベルⅡ)
- 4) Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1154-61 (レベルⅡ)
- 5) Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 872-80 (レベルⅡ)
- 6) Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, Clarke-Pearson DL, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a gynecologic Oncology group study. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2804-10 (レベルⅡ)
- 7) Green JA, Kirwan JJ, Tierney J, Vale CL, Symonds PR, Fresco LL, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (3) ; CD002225. pub2 (レベルⅠ)
- 8) Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer: a meta-analysis. *Clin Oncol* 2002 ; 14 : 203-12 (レベルⅠ)
- 9) Vale C, Tierney JF, Stewart LA, Brady M, Dinshaw K, Jakobsen A, et al. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5802-12 (レベルⅠ)
- 10) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2010). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (ガイドライン)  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/cervical.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf)
- 11) Cervical Cancer (PDQ®): Treatment, Health Professional Version. National Cancer Institute (ガイドライン)  
<http://cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/cervical/HealthProfessional>
- 12) Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 966-72 (レベルⅡ)
- 13) Monk BJ, Tian C, Rose PG, Lanciano R. Which clinical / pathologic factors matter in the era of chemoradiation as treatment for locally advanced cervical carcinoma ? : analysis

of two Gynecologic oncology Group (GOG) trials. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 427-33 (レベルⅢ)

- 14) Nugent EK, Case AS, Hoff JT, Zigelboim I, DeWitt LL, Trinkhaus K, et al. Chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: an analysis of cisplatin dosing and other clinocal prognostic factors. *Gynecol Oncol* 2010 ; 116 : 438-41 [Epub 2009 Nov 5] (レベルⅢ)
- 15) Einstein MH, Novetsky AP, Garg M, Hailpern SM, Huang GS, Glueck A, et al. Survival and toxicity differences between 5-day and weekly cisplatin in patients with locally advanced cervical cancer. *Cancer* 2007 ; 109 : 48-53 (レベルⅢ)

## CQ 22

## Ⅲ・ⅣA期に対して主治療前に施行する化学療法は推奨されるか？

## 推奨

- ①放射線治療前に施行する化学療法は推奨されない(グレードD)。
- ②手術療法前に施行する化学療法は推奨されない(グレードC2)。
- ③腺癌における主治療前に施行する化学療法は推奨されない(グレードC2)。

## 【背景・目的】

現在、Ⅲ・ⅣA期に対する標準治療は同時化学放射線療法(CCRT)と考えられる。一方で、化学療法により腫瘍の縮小を図った後に主治療として放射線治療あるいは手術療法を行う、という治療戦略の可能性も残されている。そこで、Ⅲ・ⅣA期の局所進行例に対して主治療を行う前に化学療法を施行することの有用性について検討した。

## 【解説】

## 1) 放射線治療前に施行する化学療法

放射線治療を施行する前に行う化学療法(NAC)の有用性を検討したランダム化比較試験(RCT)は1980年代から1990年代前半まで数多く行われた。しかし、それらの多くの試験で放射線治療単独群と化学療法後に引き続き放射線治療を施行する群とで生存率に有意差を認めなかった<sup>1,2)</sup>。さらに、化学療法を施行した群で骨盤内制御率および生存率が有意に不良であるとする報告もある<sup>3,4)</sup>。

1970～96年に発表された子宮頸癌に対するNAC後の放射線治療に関する臨床試験についての系統的レビューでは、放射線治療前のNACは局所制御および生存率に対し有益性がないと報告されている<sup>5)</sup>。同様に、英国のNeoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration(NCCCM)は1975～2002年に症例登録が終了した試験のうち、根治治療前に化学療法を施行すべきかどうかを検討したRCTについてメタアナリシスを行った<sup>6,7)</sup>。化学療法後に放射線治療を施行した群と放射線治療単独群を比較したRCTを集めた解析では、化学療法を放射線治療前に追加しても、全生存期間、無病生存期間、局所再発、遠隔転移のいずれの改善効果も認めなかった。さらに本研究では、化学療法の投与間隔やシスプラチンの投与量でサブグループ解析が行われた。その結果、化学療法の投与間隔14日以下、シスプラチン投与量が $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ 以上の場合にNAC群の生存率が良好であり、逆に投与間隔15

日以上あるいはシスプラチン投与量 $25\text{mg}/\text{m}^2$ /週未満の場合にはNAC群の生存率が不良であった。すなわち化学療法の周期やシスプラチンの投与量が予後に影響する可能性が示唆されたことになる。しかし、このサブグループ解析では解析された7件のRCT中に同一グループからの発表が3件含まれており、結果はこの同一グループからの研究結果に強く影響を受けている可能性が示唆されることから、解析結果の解釈には慎重を要する。

以上のように、現在のところ放射線治療を前提とした化学療法は世界的に推奨されておらず<sup>8)</sup>、米国NCCNやNCIの子宮頸癌に関するガイドラインでも治療法の選択肢として存在しない<sup>9,10)</sup>。本邦もこれに準じるのが適切と考えられる。

## 2) 手術療法前に施行する化学療法

手術療法を施行する前に行う化学療法(NAC)の有用性を検討したRCTの報告は2報ある。BenedettiらはIB2～Ⅲ期を対象にNAC+手術療法と放射線治療単独を比較した<sup>11)</sup>。そのなかでⅢ期のサブグループ解析を行っているが、両群間に差は認められなかった。一方、SardiらはⅢB期におけるNAC+手術療法とNAC+放射線治療、放射線治療単独を比較したRCTで放射線治療単独群に対しNAC+手術療法群およびNAC+放射線治療群において全生存期間および無病生存期間の改善が認められたことを報告した<sup>12)</sup>。しかし、この試験では症例数が少ないという点や、Ⅲ・ⅣA期に対する現在の標準治療である同時化学放射線療法(CCRT)を対照群としていないという点などが問題点として指摘されている。しかし最近、NACとそれに引き続き手術療法の有用性を示す論文も散見される。BenedettiらのⅣA期症例に対するパクリタキセル+シスプラチン併用のNACとそれに引き続き手術療法を行うというプロトコルでの解析では、18症例に対するNACの奏効率は67%であった。手術を行えなかった症例も含めて全登録症例の3年生存率および5年生存率はそれぞれ47%および32%と良好であり、これまでのCCRTと同等の成績が得られ、特に手術遂行例では3年生存率が78%と極めて良好であったと報告している<sup>13)</sup>。

しかし、化学療法が無効であった場合にはその後に手術を行うことは難しく、放射線治療が選択されることが多くなるが、その際には初めから放射線治療が選択された場合よりも生存率が不良であるとするいくつかの報告がある<sup>3,4)</sup>。したがって、実地臨床においてはⅢ・ⅣA期に対し手術療法や放射線治療など根治治療の前に化学療法を施行することは現時点では推奨されない。また、もし臨床試験などでⅢ・ⅣA期に根治治療前の化学療法を施行する場合には、上記の点を認識し、十分なインフォームドコンセントを得ながら、細心の注意をはらって治療に臨むことが重要である。

## 3) 腺癌における主治療前の化学療法

腺癌(腺扁平上皮癌を含む)に対して個別に手術療法やNACの有用性を検討した報告

は少ない。そのなかで、主に局所進行子宮頸癌に対するNACとしての奏効率はマイトマイシンC+エトポシド+シスプラチンで50%<sup>14)</sup>、シスプラチン+エピルビシンで63%<sup>15)</sup>、シスプラチン+エピルビシン+パクリタキセルで64%<sup>16)</sup>、シスプラチン+フルオロウラシルで64%<sup>17)</sup>、シスプラチン+アクラシノマイシンA(アクラルビシン)+マイトマイシンCで70%<sup>18)</sup>、マイトマイシンC+エトポシド+シスプラチン+エピルビシンで93%<sup>19)</sup>、ドセタキセル+カルボプラチンでは100%<sup>20)</sup>との報告がある。いずれにおいても、NACにより腫瘍が縮小し根治手術を施行できた症例の予後は良好であるが、NACが無効な症例では逆に予後が悪く、全体として予後が改善されるかどうかについては、結論は得られていない。

したがって現状では、局所進行子宮頸部腺癌に対しても扁平上皮癌と同様にCCRTが第一選択と考えるべきであろう。

### 【参考文献】

- 1) Kumar L, Kaushal R, Nandy M, Biswal BM, Kumar S, Kriplani A, et al. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a randomized study. *Gynecol Oncol* 1994 ; 54 : 307-15 (レベルⅡ)
- 2) SundfØr K, Trope CG, Høgberg T, Onsrud M, Koern J, Simonsen E, et al. Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. A randomized multicenter study of sequential cisplatin and 5-fluorouracil and radiotherapy in advanced cervical carcinoma stage 3B and 4A. *Cancer* 1996 ; 77 : 2371-8 (レベルⅡ)
- 3) Souhami L, Gil RA, Allan SE, Canary PC, Araújo CM, Pinto LH, et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage ⅢB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 970-7 (レベルⅡ)
- 4) Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, Cheirsilpa A, Wong F, Azhar T, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 444-51 (レベルⅡ)
- 5) Shueng PW, Hsu WL, Jen YM, Wu CJ, Liu HS. Neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy should not be a standard approach for locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 40 : 889-96 (レベルⅢ)
- 6) Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003 ; 39 : 2470-86 (レベルⅠ)
- 7) Tierney J, Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA) Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (1) ; CD001774. pub2 (レベルⅠ)  
<http://www.cochrane.org/reviews/en/ab001774.html>
- 8) Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. ACOG Practice Bulletin No 35, May 2002 (ガイドライン)
- 9) Cervical Cancer Guideline (Version 2. 2006). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (ガイドライン)  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/cervical.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf)

- 10) Cervical Cancer (PDQ<sup>®</sup>): Treatment, Health Professional Version. National Cancer Institute (ガイドライン)  
<http://cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/cervical/HealthProfessional>
- 11) Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, Amoroso M, Smaniotto D, Giannarelli D, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 179-88 (レベルⅡ)
- 12) Sardi JE, Giaroli AA, Sananes CE, Rueda NG, Vighi S, Ferreira M, et al. Randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage ⅢB squamous carcinoma cervix uteri: an unexpected therapeutic management. *Int J Gynecol Cancer* 1996 ; 6 : 85-93 (レベルⅡ)
- 13) Benedetti Panici P, Bellati F, Mancini N, Pernice M, Plotti F, Di Donato V, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by FIGO stage ⅣA cervical cancer. *Ann Surg Oncol* 2007 ; 14 : 2643-8 (レベルⅢ)
- 14) Iwasaka T, Fukuda K, Hara K, Yokoyama M, Nakao Y, Uchiyama M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with mitomycin C, etoposide, and cisplatin for adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1998 ; 70 : 236-40 (レベルⅢ)
- 15) Zanetta G, Lissoni A, Gabriele A, Landoni F, Colombo A, Perego P, et al. Intense neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and epirubicin for advanced or bulky cervical and vaginal adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1997 ; 64 : 431-5 (レベルⅢ)
- 16) Lissoni A, Gabriele A, Gorga G, Tumolo S, Landoni F, Mangioni C, et al. Cisplatin-, epirubicin- and paclitaxel-containing chemotherapy in uterine adenocarcinoma. *Ann Oncol* 1997 ; 8 : 969-72 (レベルⅢ)
- 17) Aoki Y, Sato T, Watanabe M, Sasaki M, Tsuneki I, Tanaka K. Neoadjuvant chemotherapy using low-dose consecutive intraarterial infusions of cisplatin combined with 5-fluorouracil for locally advanced cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2001 ; 81 : 496-9 (レベルⅢ)
- 18) Saito T, Takehara M, Lee R, Fujimoto T, Nishimura M, Tanaka R, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, aclacinomycin A, and mitomycin C for cervical adenocarcinoma—a preliminary study. *Int J Gynecol Cancer* 2004 ; 14 : 483-90 (レベルⅢ)
- 19) Tabata T, Nishiura K, Yanoh K, Okugawa T, Obata H, Tanaka K, et al. A pilot study of neoadjuvant chemotherapy with mitomycin C, etoposide, cisplatin, and epirubicin for adenocarcinoma of the cervix. *Int J Clin Oncol* 2004 ; 9 : 59-63 (レベルⅢ)
- 20) Nagao S, Fujiwara K, Oda T, Ishikawa H, Koike H, Tanaka H, et al. Combination chemotherapy of docetaxel and carboplatin in advanced or recurrent cervix cancer. A pilot study. *Gynecol Oncol* 2005 ; 96 : 805-9 (レベルⅢ)

## CQ 23

## Ⅲ・ⅣA期に対して手術療法は推奨されるか？

**推奨** 手術療法は推奨されない (グレードC2)。

## 【背景・目的】

Ⅲ期以上の進行癌に対して骨盤除臓術を施行したり、化学療法や放射線治療により腫瘍を縮小させてから手術を施行する場合がある。Ⅲ期やⅣA期に対する手術療法の意義について検討した。

## 【解説】

Ⅲ期以上の進行癌に対する標準治療として、一般的に手術療法の適応はないと考えられている<sup>1~3)</sup>。したがって、もしⅢ・ⅣA期に手術療法が考慮されるとすれば、骨盤除臓術を施行するか、あるいは化学療法や放射線治療により腫瘍を縮小させてから手術を施行することが前提となる<sup>4)</sup>。この際子宮を摘出する術式としては、単純子宮全摘出術、準広汎子宮全摘出術、広汎子宮全摘出術、超広汎子宮全摘出術、骨盤除臓術、laterally extended endopelvic resection (LEER)<sup>5)</sup>が報告されているが、化学療法や放射線治療の進歩と相まってこれらの術式の意義も変化している<sup>6)</sup>。

Ⅲ期を対象とした報告では、NAC後の広汎子宮全摘出術に関する報告が多く、詳細はCQ22を参照されたい。

ⅡB～ⅣA期の子宮頸癌に対して骨盤と傍大動脈領域の照射のみと同時化学放射線療法 (CCRT) (骨盤照射+シスプラチン+フルオロウラシル) とを比較するランダム化比較試験が行われ、CCRTが放射線治療単独に比較して有意に生存期間を延長させることが報告されている<sup>7)</sup>。そのなかの1つの研究結果<sup>7)</sup>を上記Benedettiらの報告<sup>4)</sup>と比較すると、CCRTの5年生存率と5年無病生存率がそれぞれ59%と54%であるのに対し、NAC後の広汎子宮全摘出術ではそれぞれ45%と42%であった。このような間接的データからもⅢA期以上の進行子宮頸癌の標準治療にはCCRTをまず推奨すべきと思われる。

進行骨盤内腫瘍、進行婦人科腫瘍に対する初期治療として、骨盤除臓術を施行した報告は散見されるが、進行子宮頸癌に限って初回手術として検討した報告は限られている。Marnitz<sup>8)</sup>は、術前に画像所見により遠隔転移のないことを確認のうえ、staging

laparoscopyを行い、手術可能かどうかについて検討された20例の進行子宮頸癌(うち17例がⅣA期)に対し骨盤除臓術を施行して、53%の5年生存率を報告している。Ungarらは<sup>9)</sup>41例のⅣA期で骨盤壁に病変が達せず、リンパ節転移や骨盤外に病変の進展のない症例に対して初回治療として骨盤除臓術を行った場合に50%の5年生存率を得たと報告しているが、このような条件にあうⅣA期の症例は少なく、現時点ではCCRTを標準治療とすべきである。

ⅠB～ⅣA期の子宮頸癌に対し、放射線治療あるいはCCRTを施行後に手術を行い、残存腫瘍の摘出を行った検討もいくつかの報告がある<sup>10~13)</sup>。ⅢB期以上の症例に限っての検討では、Fanfaniら<sup>14)</sup>は35例にCCRT後広汎子宮全摘出術を行い、術後組織にて著効19例(54%)、有効8例(23%)、不変8例(23%)であった。35例での3年間の無病生存率は68%、全生存率は70%であった。著効例はその他に比して有意に無病生存率、全生存率が良好であった。

CCRT後の腫瘍摘出術について、特に残存腫瘍を認める症例では認容性があり、生存期間を延長する可能性はある。しかし、CCRT後の病理上の残存腫瘍を認める症例では残存のない症例より予後は不良である。また、残存腫瘍のある症例に限って手術施行の有無にて比較したRCTもいまだなく、CCRT後、手術を加えて生存予後の延長が期待できるかについてはいまだ検討の余地がある。

### 【参考文献】

- 1) 小林 隆. 子宮頸癌手術, 東京: 南山堂, 1961 (レベルⅣ)
- 2) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2010). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (ガイドライン)  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/cervical.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf)
- 3) Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. ACOG Practice Bulletin No 35, May 2002 (ガイドライン)
- 4) Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, Amoroso M, Smaniotto D, Giannarelli D, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. J Clin Oncol 2002; 20: 179-88 (レベルⅡ)
- 5) Höckel M. Laterally extended endopelvic resection. Novel surgical treatment of locally recurrent cervical carcinoma involving the pelvic side wall. Gynecol Oncol 2003; 91: 369-77 (レベルⅣ)
- 6) Dursun P, Ayhan A, Kuscu E. New surgical approaches for the management of cervical carcinoma. Eur J Surg Oncol 2008; 34: 487-96 (レベルⅣ)
- 7) Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Crigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. J Clin Oncol 2004; 22: 872-80 (レベルⅢ)
- 8) Marnitz S, Köhler C, Müller M, Behrens K, Hasenbein K, Schneider A. Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer. Gynecol Oncol 2006; 103: 1023-30 (レベルⅢ)

- 9) Ungar L, Palfalvi L, Novak Z. Primary pelvic exenteration in cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2008 ; 111 (2 Suppl) : S9-12 (レベルⅢ)
- 10) Ota T, Takeshima N, Tabata T, Hasumi K, Takizawa K. Adjuvant hysterectomy for treatment of residual disease in patients with cervical cancer treated with radiation therapy. *Br J Cancer* 2008 ; 99 : 1216-20 (レベルⅢ)
- 11) Houvenaeghel G, Lelievre L, Buttarelli M, Jacquemier J, Carcopino X, Viens P, et al. Contribution of surgery in patients with bulky residual disease after chemoradiation for advanced cervical carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007 ; 33 : 498-503 (レベルⅢ)
- 12) Classe JM, Rauch P, Rodier JF, Morice P, Stoeckle E, Lasry S, et al. Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer). *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 523-9 (レベルⅢ)
- 13) Houvenaeghel G, Lelievre L, Gonzague-Casabianca L, Buttarelli M, Moutardier V, Goncalves A, et al. Long-term survival after concomitant chemoradiotherapy prior to surgery in advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006 ; 100 : 338-43 (レベルⅢ)
- 14) Fanfani F, Fagotti A, Ferrandina G, Raspagliesi F, Ditto A, Cerrotta AM, et al. Neoadjuvant chemoradiation followed by radical hysterectomy in FIGO Stage ⅢB cervical cancer: feasibility, complications, and clinical outcome. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 1119-24 (レベルⅢ)

## CQ 24

### IVB期に対して推奨される治療は？

#### 推奨

- ①全身状態が良好かつ臓器機能が保たれている症例に対しては、全身化学療法が考慮される（グレードC1）。
- ②遠隔転移巣が切除可能な肺転移もしくはリンパ節転移だけである場合には、手術、放射線治療(化学療法)、もしくはそれらの併用療法も選択される（グレードC1）。
- ③腫瘍関連合併症に伴う症状が強ければ、その原因病巣に対する緩和的放射線治療が考慮される（グレードB）。

#### 【背景・目的】

従来、遠隔転移を有するIVB期には標準治療のコンセンサスがなく、本邦でも各施設において様々な治療方針が展開されているのが現状である。本項では、予後が極めて不良なIVB期に対し、どのような治療指針が適切であるか、可能な限りエビデンスに基づき考察し検討した。

#### 【解説】

FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 進行期分類に準じた「子宮頸癌取扱い規約」の病期分類IVB期の割合は本邦では2.9% (11,068例中316例)を占めるとされる<sup>1)</sup>。これらのIVB期は、胸部や骨の単純X線検査にて明らかな肺・骨転移を認めた、もしくは表在リンパ節の明らかな腫脹を認め組織診にて転移を確認した、といった症例が大多数を占めると推測される。2001年に治療を開始した子宮頸癌症例の病期別の5年生存率においては、IVB期は19.8%と明らかに予後不良である<sup>2)</sup>。このように、病巣がすでに局所にとどまっていないIVB期に対する積極的治療には全身治療である化学療法を用いる必要がある。他方、臨床腫瘍学の一般常識として、胚細胞腫瘍や悪性リンパ腫などの化学療法に高感受性の腫瘍を除けば、多発遠隔転移を有する固形腫瘍の根治は望めない<sup>3,4)</sup>。これは、画像上明らかな遠隔転移巣は、手術や放射線治療などの局所治療ではもちろん、化学療法による全身治療でも完全制御は困難であることを意味する。よってIVB期子宮頸癌に対する治療戦略は、根治を望み難い再発子宮頸癌と同様、症状緩和とそれによるQOL向上を治療の第一目的とし、次いで全生存期間が

延長することも期待する。他方、種々の方法で治療した36例のⅣB期症例の多変量解析で、化学療法が生存期間を延長させる可能性があるとの報告もある<sup>5)</sup>。

### 1) 全身状態が良好かつ臓器機能が保たれているⅣB期の治療

全身状態が良好かつ臓器機能が保たれているⅣB期症例に対する治療の第一選択は原則として全身化学療法となる。しかし、毒性を有する全身化学療法と対症的な緩和医療 (best supportive care ; BSC) を比較した試験は過去に存在しない。よって化学療法の有用性はまだ証明されていないが<sup>6)</sup>、倫理的観点からこのような試験は今後も行われないうであろう。すなわち、全身化学療法がⅣB期に対する標準治療であるとは言い切れず、BSCと比較した生存期間延長の有用性も確立していない。これを十分に説明しBSCという治療の選択肢も提示したうえで、希望した患者にのみ全身化学療法を行うことが望ましい。

化学療法のレジメンとしては、扁平上皮癌であればCQ30 (147頁)、腺癌などの非扁平上皮癌であればCQ25 (129頁) を参照されたいが、現時点ではパクリタキセルにシスプラチンあるいはカルボプラチンを併用したレジメンが比較的有効であると報告されている<sup>7,8)</sup>。現在進行中の日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)によるJCOG0505試験(パクリタキセル+シスプラチン療法vsパクリタキセル+カルボプラチン療法の前方視的Ⅲ相試験)の結果も今後参照すべきであろう<sup>9)</sup>。全身状態が良好かつ臓器機能が保たれている24例のⅣB期症例に対して、同時化学放射線療法(CCRT)を中心とした放射線治療を行い、さらにその約30%の症例に引き続いて全身化学療法を行ったところ、良好な成績を得たとの報告もある<sup>10)</sup>。

### 2) 転移巣が切除可能なⅣB期の治療

孤立性肺転移、孤立性リンパ節転移(鎖骨上リンパ節、鼠径リンパ節)はそれ以外の臓器転移よりも予後が良いとする報告がある<sup>11,12)</sup>。遠隔転移巣が肺に限局し切除可能な症例、もしくは限局したリンパ節領域で切除可能な症例であれば、手術、放射線、化学療法もしくはそれらの併用療法で長期生存も期待できるため、施設の事情や症例に応じて検討しうる治療選択肢といえる。

### 3) 腫瘍関連合併症に伴う症状が強いⅣB期の治療

ⅣB期では骨盤内に広汎な病巣を有することも多く、それによる腫瘍関連合併症の頻度も高くなる。特に、子宮傍結合織浸潤に伴う水腎症・尿管症は発症頻度も高く、腎毒性を有するシスプラチンを含む化学療法の際には注意が必要な合併症である。両側の水腎症をきたしている場合には腎後性腎不全が生命を脅かす可能性もあるため、緊急的な尿管ステント留置や腎瘻造設術による腎機能の温存が最優先される。片側腎が健常の場合、腎機能が安定していれば臨床的に問題がないこともあるが、治療が奏効しなければ

ば健常側にも水腎症・水尿管症をきたし、薬剤の排泄機能低下をはじめ急速な腎機能低下と生命予後の短縮をきたすことがある。それが予想される場合、両側水腎症と同様に尿管ステント留置などを行ってから治療を開始することもある。

その他の腫瘍関連合併症として、子宮頸部局所からの出血、直腸浸潤部位からの消化管出血、膀胱浸潤部位からの血尿、リンパ節転移に伴う下肢・外陰の浮腫やリンパ管炎、下腹部や下肢のがん性疼痛、骨転移に伴う骨痛・骨折、脳転移に伴う頭蓋内圧亢進症状といった、局所からの随伴症状が生じうる。このような症状が強い場合には、全身状態(performance status; PS)の低下から化学療法の開始が困難となる。事実、36例のIVB期症例の多変量解析で、患者のPSは独立した予後因子であった<sup>5)</sup>。また、化学療法が開始できても奏効するとは限らず、症状の持続・悪化により治療継続が不可能となることがある。このような場合には、全身化学療法より局所効果の高い緩和的放射線治療(小線源照射を含む)を行い、症状が軽減した後に残った病巣に対する化学療法を行うことが望ましい<sup>13,14)</sup>。ただし、骨盤への放射線治療後は骨髄の予備能が低下し、その後の化学療法の骨髄抑制が思った以上に強くなることに注意する必要がある。

骨転移に伴う疼痛、脳転移の随伴症状には比較的大きな1回線量を数回照射する放射線治療が行われることがある<sup>15,16)</sup>。この照射法は、骨や脳以外の病巣の制御にも、できるだけ早く症状を緩和したい場合に有用な選択肢の一つである(141頁, CQ28参照)。

全身化学療法が奏効すれば、引き続き子宮全摘出術や骨盤の放射線治療を行うといった化学療法の用い方や、CCRTを行うという考え方もあるかもしれない。しかし、毒性の増強をかえりみずこれらの集学的治療を行うからには、症状緩和以上の治療目的が達成されなければならない。

### 【参考文献】

- 1) 婦人科腫瘍委員会報告. 2008年度子宮頸癌患者年報. 日産婦誌 2010; 62: 827-905 (レベルⅣ)
- 2) 婦人科腫瘍委員会報告. 第49回治療年報. 日産婦誌 2010; 62: 2485-2514 (レベルⅣ)
- 3) Perry MC, Anderson CM, Donehower RC. Chemotherapy. In: Abeloff MD, et al eds. Clinical Oncology, 2nd ed, Churchill Livingstone, 2000; 378-422 (レベルⅣ)
- 4) Chu E, Devita VT. Principle of cancer management; chemotherapy. In: Devita VT, et al eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 289-306 (レベルⅣ)
- 5) Nishio S, Katsumata N, Matsumoto K, Tanabe H, Yonemori K, Kohno T, et al. Analysis of the clinicopathological prognosis of stage IVb cervical carcinoma. Oncol Rep 2008; 19: 497-503 (レベルⅣ)
- 6) Omura GA. Chemotherapy for stage IVB or recurrent cancer of the uterine cervix. J Natl Cancer Inst Monogr 1996; 21: 123-6 (レベルⅣ)
- 7) Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVb, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009; 27: 4649-55 (レベルⅢ)

- 8) Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, Giuntoli RL, Armstrong DK, Rocconi RP, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVb, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 299-303 (レベルⅢ)
- 9) Saito I, Kitagawa R, Fukuda H, Shibata T, Katsumata N, Konishi I, et al. A phase Ⅲ trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). *Jpn J Clin Oncol* 2010 ; 40 : 90-3 (レベルⅡ)
- 10) Zigelboim I, Taylor NP, Powell MA, Gibb RK, Rader JS, Mutch DG, et al. Outcomes in 24 selected patients with stage IVB cervical cancer and excellent performance status treated with radiotherapy and chemotherapy. *Radiat Med* 2006 ; 24 : 625-30 (レベルⅣ)
- 11) Yamamoto K, Yoshikawa H, Shiromizu K, Saito T, Kuzuya K, Tsunematsu R, et al. Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: a multivariate analysis. *Ann Thorac Surg* 2004 ; 77 : 1179-82 (レベルⅢ)
- 12) van Nagell JR, Rayburn W, Donaldson ES, Hanson M, Gay EC, Yoneda J, et al. Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1979 ; 44 : 2354-61 (レベルⅢ)
- 13) Spanos WJ Jr, Clery M, Perez CA, Grigsby PW, Doggett RL, Poulter CA, et al. Late effect of multiple daily fraction palliation schedule for advanced pelvic malignancies (RTOG8502). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 ; 29 : 961-7 (レベルⅡ)
- 14) Spanos WJ Jr, Perez CA, Marcus S, Poulter CA, Doggett RL, Steinfeld AD, et al. 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 (RTOG-8502). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 25 : 399-403 (レベルⅡ)
- 15) McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997 ; 9 : 150-4 (レベルⅣ)
- 16) Borgelt B, Gelber R, Larson M, Hendrickson F, Griffin T, Roth R. Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981 ; 7 : 1633-8 (レベルⅡ)

## CQ 25

## Ⅲ・Ⅳ期の腺癌に対して推奨される治療は？

## 推奨

- ①Ⅲ・ⅣA期腺癌には外部照射と腔内照射の組み合わせによる根治的同時化学放射線療法(CCRT)が推奨される(グレードB)。
- ②主要臓器機能が保持されているⅣB期腺癌に対し化学療法を施行する場合には、プラチナ製剤単剤もしくは同剤を含む併用療法が考慮される(グレードC1)。

## 【背景・目的】

近年、腺癌は増加傾向にあり、扁平上皮癌に比して予後不良であるため、扁平上皮癌とは異なる治療戦略を構築する必要性が指摘されているものの、腺癌を対象とした第Ⅱ・Ⅲ相試験は極めて少なく、腺癌に関するエビデンスは得られていない。したがって、現時点では腺癌に対する治療は扁平上皮癌に準じて行われている。シスプラチンを含む同時化学放射線療法(CCRT)が局所進行子宮頸癌に対する標準治療であることは複数の大規模ランダム化比較試験の結果から広く容認されている。①Ⅲ・ⅣA期腺癌に対するCCRTの有用性、および②全身状態が良好で主要臓器機能が保持されているⅣB期腺癌に対する適切な化学療法レジメンについて検討した。

## 【解説】

## 1) Ⅲ・ⅣA期腺癌に対して行うCCRT

過去に報告されたⅢ期腺癌の放射線治療成績に関する症例調査研究によると、5年生存率が8～30%、5年局所制御率が33～46%と満足できるものではない。これらの調査研究の対象症例数は11～61例と非常に少なく、さらにⅣA期においては評価可能な症例数の報告はない<sup>1-6)</sup>。

1999年に米国NCIから出されたCCRTに関する勧告により、Ⅲ・ⅣA期に対する標準治療としてCCRTが行われている(110頁, CQ20参照)。NCI勧告の根拠となった複数のランダム化比較試験は主として扁平上皮癌を対象とした試験であり、腺癌は3.8～6.2%、腺扁平上皮癌は3.6～7.3%しか含まれておらず、腺癌に限定した解析結果は示されていない<sup>7-9)</sup>。また、15の比較試験、3,452例(扁平上皮癌89%、腺癌5%、腺扁平上皮癌2%)を対象としたCCRTに関する系統的レビューとメタアナリシスの結果によ

ると、CCRTはIB (bulky) ～ⅣA期の5年全生存率を有意に改善し、局所再発および遠隔転移の減少、無病生存の延長に寄与したが、組織型による治療効果の差はなかった<sup>10)</sup>。したがって、Ⅲ・ⅣA期腺癌の標準治療としてCCRTを推奨するが、扁平上皮癌に比べCCRTが腺癌に対してどれほどの効果があるのか、最適薬剤に相違はあるのかなどの詳細は明らかでない。

本邦で進行中の新たな試験治療として重粒子線(炭素イオン線)治療が注目される。炭素イオン線はX線に比べて高い生物学的効果を呈し、通常の放射線治療では難治性の局所進行頸部腺癌で局所制御率の向上が期待される。1998年から2009年まで放射線医学総合研究所重粒子医科学センターにおいて主として局所進行頸部腺癌を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験(9704)が行われ、最終解析結果の公表が待たれている。

## 2) 主要臓器機能が保持されているⅣB期腺癌に対して行う化学療法

腺癌に対するシスプラチン、イホスファミド、フルオロウラシル(+ロイコボリン)および経口エトポシドの単剤での奏効率は各々20%<sup>11)</sup>、15%<sup>12)</sup>、14%<sup>13)</sup>、12%<sup>14)</sup>であり扁平上皮癌に比してやや低い。腺癌に対する併用療法の第Ⅱ相試験は極めて少なく、これまでに行われたランダム化比較試験のほとんどが扁平上皮癌を対象としたものであるため、腺癌に対する標準化学療法レジメンは確立されていない。

TEP療法はエピルピシンに引き続き、パクリタキセル+シスプラチンを3週毎に投与する併用療法で、局所進行子宮頸部腺癌に対し62%の奏効率を示した<sup>15)</sup>。本邦から報告されたMEP療法は、シスプラチン+エトポシド+マイトマイシンCの3剤併用療法であり、ⅣB期・再発腺癌に対して全体で16%、化学療法の既往がない症例に限れば27%の奏効率を示した<sup>16)</sup>。しかしながら、毒性の増強を考慮すると、3剤併用療法の選択には慎重を要する。また、ネダプラチン+イリノテカン併用療法で7例中5例に奏効を認めたという報告もあり<sup>17)</sup>、本邦での保険適用の事情を鑑みると、ネダプラチン+イリノテカン併用療法も腺癌に対するレジメンの一つとなる。

パクリタキセルは腺癌に対して単剤で31%と他の薬剤に比して高い奏効率が報告されている<sup>18)</sup>。放射線治療後の扁平上皮癌23例と腺癌5例に対して、パクリタキセル+カルボプラチン併用療法は扁平上皮癌65%、腺癌80%の奏効率を示した<sup>19)</sup>。同じタキサン製剤であるドセタキセルも注目されており、腺癌6例、腺扁平上皮癌1例を含む17例の進行・再発子宮頸癌を対象としてドセタキセル+カルボプラチン併用療法の有効性を検討した結果、腺扁平上皮癌を含む腺癌7例中6例に有効で、奏効率86%を示した<sup>20)</sup>。

腺癌54例、腺扁平上皮癌36例を含むⅣB期および再発子宮頸癌435例を対象としたランダム化比較試験(GOG204)の結果、ビノレルビン+シスプラチン併用療法、ゲムシタピン+シスプラチン併用療法およびトポテカン+シスプラチン併用療法は、標準治療として設定されたパクリタキセル+シスプラチン併用療法を上回る治療効果を示さな

かった<sup>21)</sup>。したがって、パクリタキセルとドセタキセルは子宮頸癌に対する保険適用承認は得られていないものの、プラチナ製剤とタキサン製剤との併用化学療法がIVB期腺癌に対する最も有効なレジメンの一つとして考慮される(パクリタキセルは2011年10月現在、公知申請中)。

### 【参考文献】

- 1) Davidson SE, Symonds RP, Lamont D, Watson ER. Does adenocarcinoma of uterine cervix have a worse prognosis than squamous carcinoma when treated by radiotherapy ? *Gynecol Oncol* 1989 ; 33 : 23-6 (レベルⅢ)
- 2) Grigsby PW, Perez CA, Kuske RR, Camel HM, Kao MS, Galakatos AE, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix: lack of evidence for a poor prognosis. *Radiother Oncol* 1988 ; 12 : 289-96 (レベルⅢ)
- 3) Hopkins MP, Schmidt RW, Roberts JA, Morley GW. Gland cell carcinoma (adenocarcinoma) of the cervix. *Obstet Gynecol* 1988 ; 72 : 789-95 (レベルⅢ)
- 4) Kleine W, Rau K, Schwoeerer D, Pflaiderer A. Prognosis of the adenocarcinoma of the cervix uteri: a comparative study. *Gynecol Oncol* 1989 ; 35 : 145-9 (レベルⅢ)
- 5) Eifel PJ, Morris M, Oswald MJ, Wharton JT, Delclos L. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognosis and patterns of failure in 367 cases. *Cancer* 1990 ; 65 : 2507-14 (レベルⅢ)
- 6) Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC, Struijk P, Helmerhorst TJ. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2004 ; 92 : 262-7 (レベルⅢ)
- 7) Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1137-43 (レベルⅡ)
- 8) Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1144-53 (レベルⅡ)
- 9) Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage II B- IV A carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1339-48 (レベルⅡ)
- 10) Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5802-12 (レベルⅠ)
- 11) Thigpen JT, Blessing JA, Fowler WC Jr, Hatch K. Phase II trials of cisplatin and piperazinedione as single agents in the treatment of advanced or recurrent non-squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 1986 ; 70 : 1097-100 (レベルⅢ)
- 12) Sutton GP, Blessing JA, DiSaia PJ, McGuire WP. Phase II study of ifosfamide and mesna in nonsquamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1993 ; 49 : 48-50 (レベルⅢ)
- 13) Look KY, Blessing JA, Valea FA, McGehee R, Manetta A, Webster KD, et al. Phase II trial of 5-fluorouracil and high-dose leucovorin in recurrent adenocarcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1997 ; 67 : 255-8 (レベルⅢ)

- 14) Rose PG, Blessing JA, Buller RE, Mannel RS, Webster KD. Prolonged oral etoposide in recurrent or advanced non-squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003 ; 89 : 267-70 (レベルⅢ)
- 15) Lissoni A, Gabriele A, Gorga G, Tumolo S, Landoni F, Mangioni C, et al. Cisplatin-, epirubicin- and paclitaxel-containing chemotherapy in uterine adenocarcinoma. *Ann Oncol* 1997 ; 8 : 969-72 (レベルⅢ)
- 16) Umetsaki N, Izumi R, Fushiki H, Hasegawa K, Kono I, Nishida M, et al. Cervical adenocarcinoma, a novel combination chemotherapy with mitomycin C, etoposide, and cisplatin for advanced or recurrent disease. *Gynecol Oncol* 1999 ; 75 : 142-4 (レベルⅢ)
- 17) Tsuda H, Hashiguchi Y, Nishimura S, Miyama M, Nakata S, Kawamura N, et al. Phase I-II study of irinotecan (CPT-11) plus nedaplatin (254-S) with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor support in patients with advanced or recurrent cervical cancer. *Br J Cancer* 2004 ; 91 : 1032-7 (レベルⅢ)
- 18) Curtin JP, Blessing JA, Webster KD, Rose PG, Mayer AR, Fowler WC Jr, et al. Paclitaxel, an active agent in nonsquamous carcinomas of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1275-8 (レベルⅢ)
- 19) Mabuchi S, Morishige K, Fujita M, Tsutsui T, Sakata M, Enomoto T, et al. The activity of carboplatin and paclitaxel for recurrent cervical cancer after definitive radiotherapy. *Gynecol Oncol* 2009 ; 113 : 200-4 (レベルⅢ)
- 20) Nagao S, Fujiwara K, Oda T, Ishikawa H, Koike H, Tanaka H, et al. Combination chemotherapy of docetaxel and carboplatin in advanced or recurrent cervix cancer. A pilot study. *Gynecol Oncol* 2005 ; 96 : 805-9 (レベルⅢ)
- 21) Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVb, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4649-55 (レベルⅡ)