

第5章

Ⅲ期とⅣ期の主治療

総説

同時化学放射線療法(concurrent chemoradiotherapy ; 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(randomized controlled trial ; RCT)により生存率を改善することが示されたことから、現時点ではシスプラチンを含むレジメンでのCCRTは、局所進行子宮頸癌に対する標準治療の一つと考えられる¹⁻⁴⁾(CQ19, CQ20, CQ24, CQ25)。

Ⅲ・Ⅳ期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。Ⅲ・ⅣA期にも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が縮小してから手術を施行することが前提となる(CQ21)。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ている。NCCNガイドライン2016年版⁵⁾やNational Cancer Institute(NCI)ガイドライン⁶⁾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(CQ21)。

ⅣB期には孤立性の転移が認められるものから、全身転移が認められ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quality of life(QOL)向上が治療の第一選択となる。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。全身状態が良好かつ臓器機能が保たれているⅣB期症例に対しては全身化学療法が選択される。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と報告されている。なお、ⅣB期・治療後残存・再発子宮頸癌に対するベバシズマブを用いた臨床第Ⅲ相RCT(GOG240試験：NCT00803062)が行われ、ベバシズマブ併用群は抗悪性腫瘍薬単独群と比較しPFSおよびOSの延長を認めている⁷⁾(CQ23)。

【参考文献】

- 1) Toita T, Kitagawa R, Hamano T, Umayahara K, Hirashima Y, Aoki Y, et al. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with locally advanced uterine cervical cancer : efficacy and toxicity of a low cumulative radiation dose schedule. *Gynecol Oncol* 2012 ; 126 : 211-6(レベルⅢ)
- 2) Kato S, Ohno T, Thephamongkhon K, Chansilpa Y, Yuxing Y, Devi CR, et al. Multi-institutional phase II clinical study of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer in East and Southeast Asia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ; 77 : 751-7(レベルⅢ)
- 3) 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)
- 4) 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)
 - 5) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (ガイドライン)
 - 6) National Cancer Institute. Cervical Cancer Treatment (PDQ[®])-Health Professional Version <https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq> (ガイドライン)
 - 7) Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. New Engl J Med 2014 ; 370 : 734-43 (レベルⅡ)

CQ 19

Ⅲ・ⅣA 期に対する初回放射線治療では、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

同時化学放射線療法(CCRT)が推奨される(グレードB)。

目的

Ⅲ・ⅣA 期に対する CCRT の有用性について検討する。

解説

局所進行子宮頸癌に対する CCRT の有用性に関しては、1990 年代に 4 つの大規模 RCT¹⁻⁴⁾が施行され、そのうち 3 つの RCT において、従来の放射線治療単独ないしは放射線治療と hydroxyurea の併用療法と比較して、CCRT では無増悪生存率および全生存率が有意に良好であることが示された¹⁻³⁾。これらの結果を踏まえ、1999 年 2 月に 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。また RCT の長期経過観察研究からも、CCRT の予後が有意に良好であることが示された^{5,6)}。さらに、これらの RCT を含めて 1980 年代から 2000 年代初頭に行われた複数の RCT をレビューした 3 つのメタアナリシス⁷⁻⁹⁾においても、CCRT が局所再発および遠隔転移をともに低下させ、無増悪生存率および全生存率を有意に改善することが示された。以上を踏まえて、NCCN ガイドライン 2016 年版や NCI ガイドラインでは局所進行子宮頸癌の標準治療として CCRT を強く推奨している^{10,11)}。

これに対して、NCI の勧告の根拠となった CCRT の放射線治療方法(総線量、外部照射における中央遮蔽挿入の有無、総治療期間、腔内照射の線量率など)が本邦のそれと異なるため、勧告をそのまま受け入れるのは慎重であるべきであるという議論があった。このためⅢ・ⅣA 期の子宮頸癌に対して高線量率腔内照射を用いた本邦の放射線治療方法とシスプラチン 40 mg/m² 毎週投与の化学療法による CCRT の国内多施設共同第Ⅱ相試験(JGOG1066 試験)が行われた。その結果、2 年無増悪生存率は 66% (95%CI 0.54-0.76)と過去の大規模 RCT²⁾とほぼ同等であり、かつ重篤な遅発性有害事象の発生頻度は低いという結果が得られた¹²⁾。また、JGOG1066 試験と同様のプロトコルを用いた CCRT のアジア地域における臨床試験においても、過去の大規模 RCT と同等の治療成績が報告された¹³⁾。これらの前方視的試験およびいくつかの遡及的研究^{14,15)}の結果から、現時点では本邦の放射線治療方法による CCRT は、局所進行子宮頸癌に対する標準治療の一つと考えられる。

CCRT の有効性は臨床進行期の進行とともに減少し、Ⅲ・ⅣA 期に限定した場合の

CCRTの有効性に関するエビデンスはⅠB・Ⅱ期ほど高くはない。RTOG90-01試験の臨床進行期によるサブグループ解析では、Ⅲ・ⅣA期ではCCRT群の無増悪生存率は放射線治療群に比して有意に良好であったが、全生存率には有意差は認められなかった⁵⁾。一方、GOG120試験では、Ⅲ期においてもCCRT群では無増悪生存率、全生存率ともに放射線治療群に比して有意に良好であった⁶⁾。これらを含め複数のRCTをまとめたメタアナリシスでは、CCRTによる予後改善効果は、ⅠB・Ⅱ期に比較してⅢ・ⅣA期では小さいことが示されている^{7,9)}。またCCRTの毒性については、急性期では上部消化管障害や血液毒性(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、遅発性有害事象についてはデータが十分でない¹⁶⁾。

以上のように、複数のRCTと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、急性の有害事象は放射線治療単独に比して強く、遅発性有害事象にも注意が必要であり、治療方法を十分に習熟する必要がある。

【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) 【旧】
- 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) 【旧】
- 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) 【旧】
- 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) 【旧】
- 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) 【旧】
- 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) 【委】
- 7) 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) 【旧】
- 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) 【旧】
- 9) 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)【委】
- 10) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf(ガイドライン)【委】
 - 11) National Cancer Institute. Cervical Cancer Treatment (PDQ[®])-Health Professional Version
<https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq>(ガイドライン)【委】
 - 12) Toita T, Kitagawa R, Hamano T, Umayahara K, Hirashima Y, Aoki Y, et al. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with locally advanced uterine cervical cancer : efficacy and toxicity of a low cumulative radiation dose schedule. Gynecol Oncol 2012 ; 126 : 211-6(レベルⅢ)【委】
 - 13) Kato S, Ohno T, Thephamongkhon K, Chansilpa Y, Yuxing Y, Devi CR, et al. Multi-institutional phase II clinical study of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer in East and Southeast Asia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010 ; 77 : 751-7(レベルⅢ)【検】
 - 14) 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)【旧】
 - 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)【旧】
 - 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)【旧】

CQ 20

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)。

目的

CCRT における適切な化学療法レジメンについて検討する。

解説

複数の RCT¹⁻⁶⁾ とメタアナリシス⁷⁻⁹⁾ 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。

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、シスプラチン+パクリタキセルが挙げられる。NCCN ガイドライン 2016 年版や NCI 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 3~4 週毎のシスプラチン+フルオロウラシルを推奨しているが、投与量などの詳細は明示していない^{10,11)}。シスプラチン単剤 (40 mg/m²/週, 6 サイクル) を採用した RCT としては、GOG120 試験^{2,6)}、GOG123 試験⁴⁾ とカナダ国立がん研究所 (National Cancer Institute of Canada ; NCIC) の研究¹²⁾ がある。前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 Gynecologic Oncology Group (GOG) による 2 件の臨床研究 (GOG120 試験, GOG85 試験)^{2,3,6)} と RTOG90-01 試験^{1,5)} 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 Grade 3, Grade 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) や実地医療では、シスプラチン単剤 (40 mg/m²/週, 6 サイクル) が標準治療として用いられている。

本邦では、JGOG1066 試験^{13,14)} として局所進行子宮頸癌Ⅲ・ⅣA 期を対象に、日本の標準

的な放射線治療スケジュール(骨盤照射+高線量率腔内照射)にシスプラチン単剤(40 mg/m²/週, 5サイクル)を同時併用する多施設共同第Ⅱ相試験が行われた。71例にプロトコール治療がなされ, 2年生存率が90%, 2年骨盤内制御率が73%と良好な成績が報告された。92%で5サイクルのシスプラチン投与を完遂し, 96%で照射プロトコールを完遂したことより, 日本人に対しても同レジメンの認容性と有用性が確認され, 本邦においてもCCRTが標準治療と考えられるに至った。

一方, JGOG1066試験の解析で, 腫瘍径が5cmをこえる症例では効果が十分とは言えず, さらなる治療法の工夫が必要であることが示唆された。JACCRO-GY-01試験¹⁵⁾は, Ⅲ・Ⅳ期を対象にシスプラチン30 mg/m²とパクリタキセル50 mg/m²を毎週投与する多施設共同第Ⅱ相試験で, 68症例にプロトコール治療がなされ, 2年生存率が93%, 2年無再発生存率が84%, 2年骨盤内制御率が90%と良好な成績が報告された。プロトコール完遂率は94%であり, 比較的良好な認容性が示されている。今後, 第Ⅲ相試験への展開が期待される。

【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) 【旧】
- 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) 【旧】
- 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) 【旧】
- 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 I B cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1154-61 (レベルⅡ) 【旧】
- 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) 【旧】
- 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) 【旧】
- 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 (レベルⅠ) 【旧】
- 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) 【旧】
- 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) 【旧】

- 10) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (ガイドライン) 【委】
- 11) National Cancer Institute. Cervical Cancer Treatment (PDQ[®])-Health Professional Version
<https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq> (ガイドライン) 【委】
- 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) 【旧】
- 13) Toita T, Kitagawa R, Hamano T, Umayahara K, Hirashima Y, Aoki Y, et al. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with locally advanced uterine cervical cancer : efficacy and toxicity of a low cumulative radiation dose schedule. *Gynecol Oncol* 2012 ; 126 : 211-6 (レベル II) 【検】
- 14) Toita T, Kitagawa R, Hamano T, Umayahara K, Hirashima Y, Aoki Y, et al. Feasibility and acute toxicity of Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) with high-dose rate intracavitary brachytherapy (HDR-ICBT) and 40-mg/m² weekly cisplatin for Japanese patients with cervical cancer : results of a Multi-Institutional Phase 2 Study (JGOG1066). *Int J Gynecol Cancer* 2012 ; 22 : 1420-6 (レベル II) 【検】
- 15) Umayahara K, Takekuma M, Hirashima Y, Noda SE, Ohno T, Miyagi E, et al. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with weekly cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced uterine cervical cancer : The JACCRO GY-01 trial. *Gynecol Oncol* 2016 ; 140 : 253-8 (レベル II) 【委】

CQ 21

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 C2)。
- 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)。

目的

Ⅲ・ⅣA 期など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する。

解説

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。放射線治療の前に行う化学療法の有用性を検討した RCT は 1980 年代から 1990 年代前半まで数多く行われたが、1970～96 年に発表された子宮頸癌に対する術前化学療法(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¹⁾。同様に、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否かを検討した RCT についてメタアナリシスを行った^{2,3)}。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、OS、DFS、局所再発、遠隔転移のいずれの改善効果も認めなかった。近年、第Ⅱ相試験では、パクリタキセル+プラチナ製剤併用の NAC で好成績が示されており^{4,5)}、現在シスプラチン併用の CCRT に対し、NAC としてのパクリタキセル+カルボプラチン 6 サイクル毎週投与の上乗せ効果を検証する第Ⅲ相試験が行われている (INTERLACE 試験：NCT01566240)。

以上のように、放射線治療を前提とした化学療法は、臨床試験において CCRT 単独との比較試験が進められつつあるものの、実地医療においては現在のところ世界的に推奨されていないことから^{6,7)}、本邦もこれに準じるのが適切と考えられる。

手術療法を施行する前に行う化学療法の有用性を検討した RCT の報告としては、ⅢB 期を対象としてシスプラチン+ブレオマイシン+マイトマイシン C による動注化学療法後に広汎子宮全摘術を行った群と放射線治療単独群を比較したところ効果が同等であったとするもの⁸⁾や、ⅠB2～Ⅲ期を対象として NAC+手術療法群と放射線治療単独群とを比較した

RCTにおいて、Ⅲ期のサブグループ解析では両群間に差は認められなかったとするものがある⁹⁾。一方、ⅢB期におけるNAC+手術療法群とNAC+放射線治療群および放射線治療単独を比較したRCTでは、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OSおよびDFSの改善が認められたと報告されているが¹⁰⁾、いずれにおいても症例数が少ないという点や、現在の標準治療である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。ⅣA期症例に対しては、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ールでの解析において、これまでのCCRTと同等の成績が得られ、特に手術施行例では3年生存率が78%と極めて良好であったとする報告もある¹¹⁾。

腫瘍が骨盤壁に達する腫瘍では、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^{3,4)}。したがって、実地医療においてはⅢ・ⅣA期に対し手術療法や放射線治療など主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期に主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、細心の注意を払って治療に臨むことが重要である。

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。その中で、主に局所進行子宮頸部腺癌に対するNACとしての奏効率はシスプラチンと種々の薬剤との併用療法により50~100%であったと報告されている¹²⁻¹⁸⁾が、いずれにおいても、Ⅲ・ⅣA期のみに対する奏効率を示したものではない。また、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不良であることから、全体として予後が改善されるか否かについては、結論は得られていない。

腺癌に対する放射線治療前の化学療法については、パクリタキセル+シスプラチン投与をCCRT前後に追加することにより、CCRT単独に比して無病生存率、全生存率、局所制御率のいずれも化学療法追加群が上回ったとの報告がある⁵⁾。しかし、単施設からの報告であることや、CCRT前後の治療いずれに効果があったかが不明瞭などの問題もあり、今後の臨床試験の結果が待たれる。

以上を踏まえ、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) 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) 【旧】
- 2) 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)【旧】
- 3) 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(レベルⅠ)【旧】
 - 4) McCormack M, Kadalayil L, Hackshaw A, Hall-Craggs MA, Symonds RP, Warwick V, et al. A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Br J Cancer* 2013 ; 108 : 2464-9(レベルⅢ)【検】
 - 5) Tang J, Tang Y, Yang J, Huang S. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in advanced cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125 : 297-302(レベルⅡ)【検】
 - 6) Cervical Cancer Guideline (Version 1, 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/japanese/cervical.pdf>(ガイドライン)【委】
 - 7) National Cancer Institute. Cervical Cancer Treatment (PDQ[®])-Health Professional Version <https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq>(ガイドライン)【委】
 - 8) Yamauchi N, Sameshima H, Fukushima K, Nagai K, Ikenoue T, et al. A randomized trial of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus radiotherapy alone in stageⅢb carcinoma of the uterine cervix. *Journal of gynecologic Surgery* 2010 ; 26 : 105-113(レベルⅢ)【委】
 - 9) 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)【旧】
 - 10) Sardi JE, Giaroli AA, Sananes CE, Rueda NG, Vighi S, Ferreira M, et al. Randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stageⅢB squamous carcinoma cervix uteri : an unexpected therapeutic management. *Int J Gynecol Cancer* 1996 ; 6 : 85-93(レベルⅡ)【旧】
 - 11) 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 stageⅣA cervical cancer. *Ann Surg Oncol* 2007 ; 14 : 2643-8(レベルⅢ)【旧】
 - 12) 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)【旧】
 - 13) 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)【旧】
 - 14) 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)【旧】
 - 15) 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)【旧】
 - 16) 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)【旧】
 - 17) 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)【旧】
 - 18) 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)【旧】

CQ 22

Ⅲ・ⅣA 期に対して初回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)。

目的

Ⅲ期やⅣA 期に対する手術療法の意義について検討する。

解説

Ⅲ期以上で腫瘍の子宮傍(結合)組織浸潤が骨盤壁に達している場合は、一般に、初回治療としての手術療法の適応はないと考えられている^{1,2)}。このようなⅢB期の腫瘍をもし初回手術で摘出するならば、浸潤した骨盤壁を切除しなければならない。ドイツから laterally extended endopelvic resection (LEER) という骨盤底筋群を一部合併切除して腫瘍を完全切除する方法が考案され、良好な OS が報告されている³⁾。しかし、本術式は合併症の頻度も高く、近年の化学療法や放射線治療の進歩と相まって標準治療とはなっていない。

進行子宮頸癌に対する初回治療として、骨盤除臓術を行ったいくつかの後方視的検討が報告されている⁴⁻⁸⁾。これらの手術適応となった症例は、腫瘍は骨盤壁に達せず、遠隔転移が認められないⅣA 期症例とされ、5年生存率は40~53%と良好な成績が報告されている。このような条件に合うⅣA 期症例は、骨盤除臓術も一つのオプションとして考慮されるが、適応症例はほとんど限られるものと考えられる。骨盤除臓術の際にリンパ節郭清を行っているものも多いが、骨盤リンパ節転移は予後不良という報告^{6,7)}と、制御可能であり予後に影響しないとの報告がある⁹⁾。また、リンパ節転移を認めた症例は、術後補助療法として CCRT が用いられることが多い。さらに、傍大動脈リンパ節転移は予後不良であり⁹⁾、術前に傍大動脈リンパ節転移の疑われる症例では、その手術適応については慎重に判断しなければならない。骨盤除臓術の術後合併症としては、直腸瘻、敗血症、腸管吻合部縫合不全などの重篤なものや尿路感染症、腸閉塞、不明熱などの頻度が高く、嚴重な術後管理が必要である。

【参考文献】

- 1) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf(ガイドライン)【委】
- 2) Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. ACOG Practice Bulletin No 35, May 2002. Obstet Gynecol 2002 ; 99 : 855-67(ガイドライン)【委】
- 3) Michael Höckel, Horn LC, Eienkel J.(Laterally)extended endopelvic resection : surgical treatment of

locally advanced and recurrent cancer of the uterine cervix and vagina based on ontogenetic anatomy. *Gynecol Oncol* 2012 ; 127 : 297-302(レベルⅢ)【委】

- 4) Tanaka S, Nagase S, Kaiho-Sakuma M, Nagai T, Kurosawa H, Toyoshima M et al. Clinical outcome of pelvic exenteration in patients with advanced or recurrent uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. 2014 ; 19 : 133-8(レベルⅢ)【委】
- 5) 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)【旧】
- 6) Forner DM, Lampe B. Exenteration as a primary treatment for locally advanced cervical cancer : long-term results and prognostic factors. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 205 : 148. e1-6(レベルⅢ)【検】
- 7) Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, Koehler C, Marnitz S, Ferrandina G, et al. Survival after curative pelvic exenteration for primary or recurrent cervical cancer : a retrospective multicentric study of 167 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2014 ; 24 : 916-22(レベルⅢ)【委】
- 8) 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)【旧】
- 9) Schmidt AM, Imesch P, Fink D, Egger H. Indications and long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125 : 604-9(レベルⅢ)【委】

CQ 23

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全身化学療法を行う際には、ベバシズマブの併用が推奨される(グレードB)。
- ③腫瘍関連合併症に伴う症状が強ければ、その原因となる病巣に対する緩和的放射線治療が推奨される(グレードB)。

目的

IVB 期に対する治療について検討する。

解説

IVB 期の割合は本邦では 8.4% (7,436 例中 625 例) であり¹⁾、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が認められ組織診で転移が確認された、といった症例が大多数を占めると推測される。このように、病巣が既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ことが多い。しかし、2009 年に治療を開始した本邦の子宮頸癌症例の病期別の 5 年生存率においては、IVB 期は 19.5% と明らかに予後不良である²⁾。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、次いで生存期間を延長させることである。一方、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³⁾。

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 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⁴⁾、倫理的観点からこのような試験は今後も行われまいであろう。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上で、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。

扁平上皮癌に対する化学療法のレジメンは後述するが、腺癌などの非扁平上皮癌であれば CQ24 を参照されたい。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^{5,6)}。Japan Clinical Oncology

Group(JCOG)のJCOG0505 試験：NCT00295789 では、転移性もしくは再発子宮頸癌に対して、パクリタキセル+シスプラチン療法とパクリタキセル+カルボプラチン療法の第Ⅲ相試験が行われ、OSにおけるパクリタキセル+カルボプラチン療法の非劣性が示された⁷⁾。

2014年にGOGにおいて行われたⅣB期・治療後残存・再発子宮頸癌に対するベバシズマブを用いた臨床第Ⅲ相RCT(GOG240 試験：NCT00803062)の結果が報告された⁸⁾。この試験は評価可能病変を有するⅣB期あるいは治療後残存・再発子宮頸癌452例を対象として行われ、症例の内訳はⅣB期が17%、治療後残存が11%、再発が72%であった。同時化学放射線療法(CCRT)歴を有する症例は75%であった。本試験は以下のAからDまでの4群に均等ランダム割付けを行い、増悪(PD)、または許容できない毒性の出現、完全寛解(CR)となるまで、3週毎に投与が行われた。

A プラチナ含有化学療法群：

パクリタキセル 135 mg または 175 mg/m² iv + シスプラチン 50 mg/m² iv

B プラチナ含有化学療法+ベバシズマブ併用群：

パクリタキセル 135 mg または 175 mg/m² iv + シスプラチン 50 mg/m² iv + ベバシズマブ 15 mg/kg iv

C 非プラチナ製剤化学療法群：

パクリタキセル 175 mg/m² iv + トポテカン(ノギテカン)0.75 mg/m² day 1-3

D 非プラチナ製剤化学療法+ベバシズマブ併用群：

パクリタキセル 175 mg/m² iv + トポテカン(ノギテカン)0.75 mg/m² day 1-3 + ベバシズマブ 15 mg/kg iv

この試験の結果、ベバシズマブ併用群(B+D：227例)は抗悪性腫瘍薬単独群(A+C：225例)と比較し良好な奏効率を示した(48% vs. 36%, p=0.008)。CRはベバシズマブ併用群の28例(12%)に対し抗悪性腫瘍薬単独群では14例(6%)であった。また、PFSはベバシズマブ併用群で8.2カ月、抗悪性腫瘍薬単独群で5.9カ月でありベバシズマブ併用により2.3カ月のPFS延長が認められた(p=0.002)。OSはベバシズマブ併用群で17.0カ月、抗悪性腫瘍薬単独群で13.3カ月であり、ベバシズマブ併用により3.7カ月のOS延長が認められた(p=0.004)。4群のうちOSはB(17.5カ月)、D(16.2カ月)、A(14.3カ月)、C(12.7カ月)の順に良好であった。有害事象に関してベバシズマブ併用群は抗悪性腫瘍薬単独群と比較してGrade 2以上の高血圧(25% vs. 1%)、およびGrade 2以上の血栓症(8% vs. 1%)、腸管穿孔(2% vs. 0%)が多く認められた。直腸腔瘻等の瘻孔(全Grade)はベバシズマブ併用群の11%に認められ、抗悪性腫瘍薬単独群の2%と比較し高頻度に発現している。これら瘻孔が認められた患者のほとんどは治療後残存・再発子宮頸癌症例で骨盤部への放射線の治療歴を有していたことから、放射線治療歴を有する患者に対するベバシズマブの使用には慎重を要する。また、致死的な毒性は両群ともに2%に認められた。ただし、GOG240試験の付随研

究においては、ペバシズマブ併用はQOLの低下を伴わないことが示されている⁹⁾。

この結果から進行・再発子宮頸癌に対する効能・効果の追加が承認された。ただし、前述のデータはすべて欧米からのものであり、放射線治療方法(総線量、外部照射における中央遮蔽挿入の有無、総治療期間、腔内照射の線量率など)が本邦とは異なることから、これらのデータのすべてが本邦での有効性・安全性を保證するものではないことに留意する必要がある。

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。腫瘍関連合併症としては、子宮傍(結合)組織浸潤に伴う水腎症・尿管腎症、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、下腹部や下肢の癌性疼痛、骨転移に伴う骨痛・骨折、脳転移に伴う頭蓋内圧亢進症状がある。このような症状が強い場合には、尿管ステント留置、腎瘻造設、疼痛管理などを行ってから治療を開始することになる。36例のⅣB期症例の多変量解析では、患者の performance status(PS)は独立した予後因子であった³⁾。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^{10,11)}。一般に、骨転移に伴う疼痛、脳転移の随伴症状には放射線治療が行われることが多い^{12,13)}(CQ28参照)。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予想以上に強くなることに注意する必要がある。

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への放射線治療単独もしくはCCRTを行うということも選択肢の一つである。予後の改善を期待できる症例には化学療法が考慮されるべきである。

【参考文献】

- 1) 片瀧秀隆. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 2014年度患者年報. 日産婦誌 2016; 68: 1117-60(レベルⅣ)【委】
- 2) 片瀧秀隆. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 第57回治療年報. 日産婦誌 2016; 68: 1161-235(レベルⅣ)【委】
- 3) 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)【旧】
- 4) 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)【旧】
- 5) 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)【旧】
- 6) 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)【旧】
- 7) Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus

- paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer : The open-label randomized phase III trial JCOG0505. J Clin Oncol 2015 ; 33 : 2129-35(レベルⅡ)【委】
- 8) Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med 2014 ; 370 : 734-43(レベルⅡ)【検】
 - 9) Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, Monk BJ, Stockman S, Long HJ 3rd, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer : patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial(NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240)Lancet Oncol 2015 ; 16 : 301-11(レベルⅡ)【検】
 - 10) 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)【旧】
 - 11) 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 phaseⅢ 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)【旧】
 - 12) 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)【旧】
 - 13) 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)【旧】

CQ 24

Ⅲ・Ⅳ期腺癌に対して推奨される治療は？

推奨

- ①Ⅲ・ⅣA期腺癌に対しては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)。

目的

Ⅲ・ⅣA期腺癌に対するCCRTの有用性、および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する。

解説

1999年に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が推奨されている。NCI勧告の根拠となった複数のRCT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%を占め、腺癌に限定した解析結果は示されていない¹⁻³⁾。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年生存率を有意に改善し、局所再発および遠隔転移の減少、DFSの延長に寄与したが、組織型による治療効果の差は認められなかった⁴⁾。IB2～ⅣA期の腺癌182例と扁平上皮癌1,489例を対象に、組織型別の放射線治療単独とシスプラチンを含むCCRTの2者間の効果を比較する後方視的検討が報告された。その結果では、放射線治療単独では、腺癌が扁平上皮癌に比べOSが短いのに対し、CCRTでは組織型での差は認められなかった⁵⁾。ゆえに、CCRTは、腺癌にも効果が期待できることが示唆された。32例のⅡB～ⅣA期の腺癌を放射線治療単独、シスプラチンを使用したCCRT、シスプラチンとパクリタキセルを使用したCCRTの3者を後方視的に比較検討した結果では、シスプラチンとパクリタキセルを使用したCCRTに局所再発を減らす効果が示された⁶⁾。880例のⅡB～ⅣA期(Ⅲ期258例とⅣA期70例)の腺癌と腺扁平上皮癌に対し、シスプラチンを使用したCCRT群と、CCRT前に1サイクル、CCRT後に2サイクルのシスプラチンとパクリタキセルによる抗悪性腫瘍薬治療を加えた群とのRCTが行われた。結果は、OSとDFSのどちらにおいても後者の方に有意に延長が認められた。有害事象は、骨髄抑制と脱毛の頻度が後者の方が有意に高かった⁷⁾。

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については、これらを証明する大規模RCTがないため明らかではない。

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子宮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子宮頸部腺癌を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験(protocol 9704試験)が行われ、重度の有害事象がないことが証明された⁸⁾。症例数を増やし効果についての公表が待たれている。

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%⁹⁾、15%¹⁰⁾、14%¹¹⁾、12%¹²⁾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RCT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おらず、現在報告されている臨床試験の多くは、分子標的治療薬を含んだものになっている(CQ23参照)。

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%の奏効率が示された¹³⁾。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%の奏効率が示された¹⁴⁾。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例に奏効が認められたという報告もあり¹⁵⁾、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¹⁶⁾。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%の奏効率が示された¹⁷⁾。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%が示された¹⁸⁾。

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RCT(GOG204試験)の結果、ピノレルピン+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(ノギテカン)+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¹⁹⁾。したがって、プラチナ製剤とタキサン製剤との併用化学療法がⅣB期腺癌に対する有効なレジメンの一つとして考慮される(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)。

【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) 【旧】
- 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) 【旧】
- 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 node : a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1339-48 (レベルⅡ) 【旧】
- 4) 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) 【旧】
- 5) Rose PG, Java JJ, Whitney CW, Stehman FB, Lanciano R, Thomas GM. Locally advanced adenocarcinoma and adenosquamous carcinomas of the cervix compared to squamous cell carcinomas of the cervix in Gynecologic Oncology Group trials of cisplatin-based chemoradiation. *Gynecol Oncol* 2014 ; 135 : 208-12 (レベルⅡ) 【検】
- 6) Nagai Y, Toita T, Wakayama A, Nakamoto T, Ooyama T, Tokura A, et al. Concurrent chemoradiotherapy with paclitaxel and cisplatin for adenocarcinoma of the cervix. *Anticancer Res* 2012 ; 32 : 1475-9 (レベルⅡ) 【委】
- 7) Tang J, Tang Y, Yang J, Huang S. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in advanced cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125 : 297-302 (レベルⅡ) 【検】
- 8) Wakatsuki M, Kato S, Ohno T, Karasawa K, Kiyohara H, Tamaki T, et al. Clinical Outcomes of Carbon Ion Radiotherapy for Locally Advanced Adenocarcinoma of the Uterine Cervix in Phase 1/2 Clinical Trial (Protocol 9704). *Cancer* 2014 ; 120 : 1663-9 (レベルⅢ) 【委】
- 9) 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) 【旧】
- 10) 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) 【旧】
- 11) 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) 【旧】
- 12) 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) 【旧】
- 13) 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) 【旧】
- 14) Umesaki 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) 【旧】
- 15) 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) 【旧】
- 16) 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) 【旧】

- 17) 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) 【旧】
- 18) 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) 【旧】
- 19) 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) 【旧】

CQ 25

TNM 分類の T3, T4 で傍大動脈リンパ節転移のある症例の
治療は？

推奨

年齢，全身状態，臓器機能，既往歴，予測される有害事象等を検討し拡大照射を用いた同時化学放射線療法 (CCRT) が考慮される (グレード C1)。

目的

TNM 分類の T3, T4 で傍大動脈リンパ節転移のある (画像検査もしくは病理診断) 症例の治療について検討する。

解説

I B 期以上の進行癌における画像検査は，腫瘍の局所進展，遠隔転移を評価するため推奨され¹⁾，リンパ節腫大の有無の評価にも有用と位置付けられている。NCCN ガイドライン 2016 年版においてもリンパ節腫大の有無を評価するため画像検査 (CT, MRI, PET) が推奨されており，画像検査で傍大動脈リンパ節腫大が認められた場合，腹膜外または腹腔鏡によるリンパ節摘出を考慮することが記載されている²⁾。傍大動脈リンパ節転移陽性と判断された場合の治療は，シスプラチンを含んだ化学療法 (シスプラチンまたはシスプラチン+フルオロウラシル) と，傍大動脈リンパ節領域まで照射野を拡大した拡大照射野 (extended-field) による外部照射と腔内照射で CCRT を行うことが推奨されている²⁾。本邦では傍大動脈リンパ節転移の有無について surgical staging で判断している施設は極めて少なく，ほとんどの施設が画像検査 (CT, MRI, PET) で判断している現状と考えられる。

傍大動脈リンパ節転移は，他の遠隔転移がない場合，放射線治療を中心とした治療で根治の可能性のある病態と考えられる。傍大動脈リンパ節転移のある症例を対象とした大規模な RCT は見当たらない。T1/2 の症例も含まれた検討であるが，画像検査により傍大動脈リンパ節転移陽性と判断された症例に対し拡大照射による CCRT の治療成績が，5 年生存率 47~63%，5 年無病生存率 42~44% として報告されている³⁻⁷⁾。

再発に関して傍大動脈リンパ節陽性例では，照射野外の遠隔再発が 36~50% と多いことが報告されている³⁻⁸⁾。そのため新たな治療戦略として，CCRT 後の補助化学療法追加や，CCRT の併用薬剤追加に期待がもたれている^{7,10)}。

拡大照射の CCRT と全骨盤照射の CCRT の有害事象を直接比較した研究は見当たらないが，拡大照射の CCRT は照射野が広いため急性期，晩期有害事象が強くなる可能性がある。拡大照射の CCRT で Grade 3 以上の晩期有害事象が 6~21% に認められたと報告されている^{4,5,8,9)}。拡大照射の CCRT による急性期，晩期有害事象の軽減のため，強度変調放射線治療

(intensity-modulated radiation therapy : IMRT)を用いた拡大照射の CCRT が期待されている^{7, 11)}。

【参考文献】

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 日本放射線腫瘍学会 編. 子宮頸癌取扱い規約. 第3版. 金原出版, 東京, 2012, p17(規約)【委】
- 2) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (ガイドライン)【委】
- 3) Yoon HI, Cha J, Keum KC, Lee HY, Nam EJ, Kim SW, et al. Treatment outcomes of extended-field radiation therapy and the effect of concurrent chemotherapy on uterine cervical cancer with para-aortic lymph node metastasis. *Radiat Oncol* 2015 ; 10 : 18(レベルⅢ)【検】
- 4) Kim YS, Kim JH, Ahn SD, Lee SW, Shin SS, Nam JH, et al. High-dose extended-field irradiation and high-dose-rate brachytherapy with concurrent chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 ; 74 : 1522-8(レベルⅢ)【委】
- 5) Kazumoto T, Kato S, Yokota H, Hasumi Y, Kino N, Horie K, et al. Is a low dose of concomitant chemotherapy with extended-field radiotherapy acceptable as an efficient treatment for cervical cancer patients with metastases to the para-aortic lymph nodes? *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21 : 1465-71(レベルⅢ)【検】
- 6) Wu SY, Huang EY, Chanchien CC, Lin H, Wang CJ, Sun LM, et al. Prognostic factors associated with radiotherapy for cervical cancer with computed tomography-detected para-aortic lymph node metastasis. *J Radiat Res* 2014 ; 55 : 129-38(レベルⅢ)【検】
- 7) Vargo JA, Kim H, Choi S, Sukumvanich P, Olawaiye AB, Kelley JL, et al. Extended field intensity modulated radiation therapy with concomitant boost for lymph node-positive cervical cancer : analysis of regional control and recurrence patterns in the positron emission tomography/computed tomography era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 ; 90 : 1091-8(レベルⅢ)【検】
- 8) Small W Jr, Winter K, Levenback C, Iyer R, Gaffney D, Asbell S, et al. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes : results of ARM I of RTOG 0116. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 68 : 1081-7(レベルⅢ)【委】
- 9) Small W Jr, Winter K, Levenback C, Iyer R, Hymes SR, Jhingran A, et al. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin and amifostine for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes : results of arm II of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)0116. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21 : 1266-75(レベルⅢ)【委】
- 10) Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 3026-33(レベルⅢ)【検】
- 11) Jung J, Park G, Kim YS. Definitive extended-field intensity-modulated radiotherapy with chemotherapy for cervical cancer with para-aortic nodal metastasis. *Anticancer Res* 2014 ; 34 : 4361-6(レベルⅢ)【委】