

# 第6章 再発癌の主治療

## 総説

再発子宮頸癌に対する治療戦略は、再発部位(局所再発か遠隔再発か)、前治療としての放射線治療の有無、年齢や全身状態などにより大きく異なるので個別化が重要となる。また、不完全手術例で癌の残存が明らかな症例の治療は、残存再発例の放射線治療として本章の対象と同様の治療が推奨されると考えてよい<sup>1-3)</sup>。

一般的には、放射線治療が行われていない場合の骨盤内再発例や孤立性の照射野外の局在性再発では放射線治療が主たる選択肢となる<sup>2-4)</sup>(CQ26)。特に、傍大動脈リンパ節転移に対しては救済治療の一定の有効性が報告されている<sup>5)</sup>。肺・脳・骨転移などでは、転移部位・個数・患者背景により、化学療法・手術・放射線治療を個別に検討する必要がある<sup>6-10)</sup>(CQ28)。孤立性の遠隔転移や局所再発などに対して手術療法を施行する場合、合併症も考慮し、適応は慎重に考慮すべきである<sup>11-13)</sup>。

放射線治療が行われている場合の照射野内の再発や、多臓器への転移には化学療法が選択肢となるが、放射線照射後の再発例では化学療法の奏効率は低く、放射線治療後の再発例は予後不良とされている<sup>14-16)</sup>(CQ27)。

孤立性の遠隔転移や照射野外の局所再発などには手術療法や放射線治療も考慮される。放射線治療や化学療法の効果、全身状態、あるいは癌の拡がりなどを総合的に考え、best supportive care(BSC)を考慮する場合もある。骨転移のBSCには、鎮痛薬の使用や放射線治療が推奨されるが<sup>10)</sup>、最近ではビスホスホネート製剤や塩化ストロンチウム(<sup>89</sup>Sr)に一定の有効性が認められている<sup>17-19)</sup>(CQ28)。また、2016年5月に本邦でも分子標的治療薬であるペバシズマブが進行・再発子宮頸癌に保険適用になり、併用療法としての効果が期待される<sup>20)</sup>(CQ29)。

### 【参考文献】

- 1) Grigsby PW. Radiotherapy for pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical cancer. *Radiat Med* 2005 ; 23 : 327-30 (レベルⅢ)
- 2) Thomas GM, Dembo AJ, Myhr T, Black B, Pringle JF, Rawlings G. Long-term results of concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. *Int J Gynecol Cancer* 1993 ; 3 : 193-8 (レベルⅢ)
- 3) Ito H, Shigematsu N, Kawada T, Kubo A, Isobe K, Hara R, et al. Radiotherapy for centrally recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1997 ; 67 : 154-61 (レベルⅢ)
- 4) Ijaz T, Eifel PJ, Burke T, Oswald MJ. Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998 ; 70 : 241-6 (レベルⅢ)
- 5) Niibe Y, Kenjo M, Kazumoto T, Michimoto K, Takayama M, Yamauchi C, et al. Multi-institutional study of radiation therapy for isolated para-aortic lymph node recurrence in uterine cervical carcinoma : 84 subjects of a population of more than 5,000. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 66 : 1366-9 (レベルⅢ)

- 6) Milano MT, Katz AW, Muhs AG, Philip A, Buchholz DJ, Schell MC, et al. A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer* 2008 ; 112 : 650-8 (レベルⅢ)
- 7) Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Sakamoto T, Sakamoto M, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 72 : 398-403 (レベルⅢ)
- 8) Hirte HW, Strychowsky JE, Oliver T, Fung-Kee-Fung M, Elit L, Oza AM. Chemotherapy for recurrent, metastatic, or persistent cervical cancer : a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 1194-204 (レベルⅢ)
- 9) Nieder C, Astner ST, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. The role of postoperative radiotherapy after resection of a single brain metastasis. Combined analysis of 643 patients. *Strahlenther Onkol* 2007 ; 183 : 576-80 (レベルⅡ)
- 10) Sze WM, shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain : single fraction versus multifraction radiotherapy-a systematic review of the randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; (2) : CD004721 (レベルⅠ)
- 11) Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 ; 29 : 711-7 (レベルⅡ)
- 12) Okubo K, Bando T, Miyahara R, Sakai H, Shoji T, Sonobe M, et al. Resection of pulmonary metastasis of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009 ; 4 : 203-7 (レベルⅢ)
- 13) Seki M, Nakagawa K, Tsuchiya S, Matsubara T, Kinoshita I, Weng SY, et al. Surgical treatment of pulmonary metastases from uterine cervical cancer. Operation method by lung tumor size. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992 ; 104 : 876-81 (レベルⅢ)
- 14) Pectasides D, Fountzilas G, Papaxoinis G, Pectasides E, Xiros N, Sykiotis C, et al. Carboplatin and paclitaxel in metastatic or recurrent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 777-81 (レベルⅢ)
- 15) Benjapibal M, Thirapakawong C, Leelaphatanadit C, Therasakvichya S, Inthasorn P. A pilot phase II study of capecitabine plus cisplatin in the treatment of recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Oncology* 2007 ; 72 : 33-8 (レベルⅢ)
- 16) Kosmas C, Mylonakis N, Tsakonas G, Vorgias G, Karvounis N, Tsavaris N, et al. Evaluation of the paclitaxel-ifosfamide-cisplatin(TIP) combination in relapsed and/or metastatic cervical cancer. *Br J Cancer* 2009 ; 101 : 1059-65 (レベルⅢ)
- 17) Machado M, Cruz LS, Tannus G, Fonseca M. Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastasis : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Ther* 2009 ; 31 : 962-79 (レベルⅠ)
- 18) Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 ; (2) : CD002068 (レベルⅠ)
- 19) Roque M, Martinez MJ, Alonso P, Catala E, Garcia JL, Ferrandiz M. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 ; (4) : CD003347 (レベルⅡ)
- 20) 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)

## CQ 26

### 前治療として放射線治療が施行されていない場合、骨盤内に限局した再発に対して放射線治療は推奨されるか？

#### 推奨

- ①放射線治療が推奨される (グレード B)。
- ②同時化学放射線療法 (CCRT) も考慮される (グレード C1)。

#### 目的

放射線治療が施行されていない場合の骨盤内再発に対する放射線治療について検討する。

#### 解説

術後の骨盤内再発で放射線治療が施行されていない場合には、放射線治療(外部照射単独あるいは腔内照射との併用)の適応となる。腫瘍の再発部位、大きさ、進展範囲によって治療成績は異なるが、中心部再発症例、特に腔粘膜に限局した症例、腔傍(結合)組織に浸潤はあるが骨盤壁に達していない症例、腫瘍サイズの比較的小さな症例(3 cm 以下)などでは良好な局所制御率と無病生存率が得られている<sup>1-5)</sup>。腫瘍が大きく進展範囲が広い場合には、腔内照射では腫瘍を高線量で十分にカバーできず、組織内照射の適応となる。組織内照射に関しては少数例の後方視的な報告にとどまるものの、比較的良好な成績が報告されている<sup>6-8)</sup>。本治療では合併症が多いとも報告されているため<sup>7,8)</sup>、治療法として選択する場合、必ず3次元画像誘導小線源治療(3 dimensional image-guided brachytherapy ; 3D-IGBT)を行い、経験豊富な施設での実施が望ましい。

骨盤内再発症例に対する同時化学放射線療法(CCRT)を用いた第Ⅱ相試験の成績からは、historical controlとしての放射線治療単独の成績と同等あるいはやや良好な奏効率と無病生存率が示されているが<sup>9-12)</sup>、CCRTの優位性を証明するランダム化比較試験(randomized controlled trial ; RCT)はない。しかし、IB2~IVA期の子宮頸癌に対する初回治療として放射線治療単独とCCRTを比較したRCTの成績から、CCRTの優位性(CQ07, CQ08, CQ19参照)が示されていることを加味すると、放射線治療未施行の骨盤内再発に対しても、シスプラチンを含むレジメンでのCCRTが選択肢の一つと考えられる。腫瘍が周囲臓器に浸潤している場合には、膀胱陰瘻や直腸陰瘻、それに伴う感染などの合併症に注意を要する<sup>12)</sup>。

腔断端の中央再発例で膀胱陰瘻や直腸陰瘻などの瘻孔を形成している症例などに対しては手術療法も考慮される。しかし、骨盤中央再発例に対する骨盤除臓術の報告は、主として放射線治療後に病巣のコントロールができない再発例に対するもので、術後合併症(感染、吻合部縫合不全・狭窄、腸閉塞など)の頻度も高いことから、適応を慎重に検討すべきである<sup>13)</sup>。

## 【参考文献】

- 1) Jobsen JJ, Leer JW, Cleton FJ, Hermans J. Treatment of locoregional recurrence of carcinoma of the cervix by radiotherapy after primary surgery. *Gynecol Oncol* 1989 ; 33 : 368-71 (レベルⅢ) 【旧】
- 2) Ito H, Shigematsu N, Kawada T, Kubo A, Isobe K, Hara R, et al. Radiotherapy for centrally recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1997 ; 67 : 154-61 (レベルⅢ) 【旧】
- 3) Ijaz T, Eifel PJ, Burke T, Oswald MJ. Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998 ; 70 : 241-6 (レベルⅢ) 【旧】
- 4) Grigsby PW. Radiotherapy for pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical cancer. *Radiat Med* 2005 ; 23 : 327-30 (レベルⅢ) 【旧】
- 5) Peiretti M, Zapardiel I, Zanagnolo V, Landoni F, Morrow CP, Maggioni A. Management of recurrent cervical cancer : a review of the literature. *Surg Oncol* 2012 ; 21 : e59-66 (レベルⅢ) 【検】
- 6) Weitmann HD, Knocke TH, Waldhäusl C, Pötter R. Ultrasound-guided interstitial brachytherapy in the treatment of advanced vaginal recurrences from cervical and endometrial carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2006 ; 182 : 86-95 (レベルⅢ) 【旧】
- 7) Itami J, Hara R, Kozuka T, Yamashita H, Nakajima K, Shibata K, et al. Transperineal high-dose-rate interstitial radiation therapy in the management of gynecologic malignancies. *Strahlenther Onkol* 2003 ; 179 : 737-41 (レベルⅢ) 【旧】
- 8) De Ieso PB, Mullassery V, Shrimali R, Lowe G, Bryant L, Hoskin. Image-guided vulvovaginal interstitial brachytherapy in the treatment of primary and recurrent gynecological malignancies. *Brachytherapy* 2012 ; 11 : 306-10 (レベルⅢ) 【検】
- 9) Thomas GM, Dembo AJ, Myhr T, Black B, Pringle JF, Rawlings G. Long-term results of concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. *Int J Gynecol Cancer* 1993 ; 3 : 193-8 (レベルⅢ) 【旧】
- 10) Wang CJ, Lai CH, Huang HJ, Hong JH, Chou HH, Huang KG, et al. Recurrent cervical carcinoma after primary radical surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 181 : 518-24 (レベルⅢ) 【旧】
- 11) Maneo A, Landoni F, Cormio G, Colombo A, Placa F, Pellegrino A, et al. Concurrent carboplatin/5-fluorouracil and radiotherapy for recurrent cervical carcinoma. *Ann Oncol* 1999 ; 10 : 803-7 (レベルⅢ) 【旧】
- 12) Grigsby PW. Prospective phase I/II study of irradiation and concurrent chemotherapy for recurrent cervical cancer after radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2004 ; 14 : 860-4 (レベルⅢ) 【旧】
- 13) Sharma S, Odunsi K, Driscoll D, Lele S. Pelvic exenterations for gynecological malignancies : twenty-year experience at Roswell Park Center Institute. *Int J Gynecol Cancer* 2005 ; 15 : 475-82 (レベルⅢ) 【旧】

## CQ 27

## 照射野内再発に対して推奨される治療は？

## 推奨

- ① Best supportive care (BSC) を考慮する (グレード C1)。
- ② 症状緩和を目的とした化学療法も考慮される (グレード C1)。
- ③ 腔断端，子宮頸部の中央再発に対しては，骨盤除臓術や子宮全摘出術も考慮される (グレード C1)。
- ④ 再照射は推奨されない (グレード C2)。

## 目的

難治性とされる照射野内再発に対する治療法の選択と予後，および合併症について検討する。

## 解説

放射線照射歴のある局所再発に対しては，後述する骨盤除臓術などの手術療法や放射線再照射が行われることもある。しかし，病巣の根絶は困難なことが多く，手術侵襲および合併症と quality of life (QOL) 低下が著しい場合もあるため，得失を十分に検討するとともに，施設の実施可能性にも配慮する必要がある。症状緩和による QOL 向上を目的とした化学療法も考慮されるが，照射野内再発に対する化学療法の奏効率は 30～33% と，照射野外再発の奏効率が 60～75% であるのに比較して低いと報告されている<sup>1-3)</sup>。このようなことから，化学療法を選択する場合でも，best supportive care (BSC) も重要な選択肢としながらインフォームドコンセントを得る必要がある (CQ29 参照)。

照射野内再発に対する手術療法として，骨盤除臓術，(広汎)子宮全摘出術，laterally extended endopelvic resection (LEER) がある。

骨盤内局所再発，特に腔断端の中央再発例に対する骨盤除臓術の治療成績は，5年生存率が 37～66% と報告されており，最も長期生存が期待できる治療法の一つである<sup>4-8)</sup>。骨盤除臓術を施行した症例の解析からは，腫瘍径が小さい例，骨盤壁に達しない中央再発例，初回治療後の無病期間が 2 年以上の例，完全切除可能であった例は予後良好とされ<sup>4-8)</sup>，これらの因子を満たす症例が本術式の良い適応となる。Vesicovaginal space や rectovaginal space に限局した再発巣に対しては，それぞれ前方除臓術 (anterior pelvic exenteration) あるいは後方除臓術 (posterior pelvic exenteration) を適応としてもよいが，術前に完全摘出できるか否かを MRI や PET/CT で予測することは困難とされる<sup>9)</sup>。

骨盤除臓術を施行した症例では，心血管系，呼吸器系，尿路系，消化器系などの合併症の

頻度が45～65%とされ、周術期死亡率も2～14%と比較的高い<sup>4-7,10,11)</sup>。術式や周術期管理の改良・向上、種々の再建法(尿路, 膣, 骨盤底)の工夫, 腹腔鏡下手術の導入<sup>12)</sup>, リハビリテーションプログラムの充実化などにより, 合併症の発生率も死亡率も近年低下してきたとはいえ, 各診療科との連携, 患者や家族への十分なインフォームドコンセント, 社会心理学的あるいは精神心理学的なカウンセリングなどが不可欠である。

放射線治療後の局所再発で, 遠隔転移がなく骨盤壁への浸潤がない症例に対して広汎子宮全摘出術が試みられている。5年生存率は49～72%と比較的良好であるが, 重篤な術後合併症も40%以上と高率に認められており<sup>13,14)</sup>, 骨盤除臓術よりは非侵襲的ではあるものの, 術前の十分なインフォームドコンセントが必要である。また, 骨盤リンパ節郭清を行わず単純子宮全摘出術だけでも良好な成績が報告されており, 腸管や尿路の重篤な合併症も14%と低く, 症例によっては有用な方法となる可能性がある<sup>15)</sup>。

側方断端から骨盤壁にかけての再発例は骨盤除臓術の適応にならず予後不良とされてきた。しかし最近, 内腸骨血管系, 内閉鎖筋, 尾骨筋, 腸骨尾骨筋および恥骨尾骨筋を含め, より広範囲に切除するLEERにより, あるいはそれに組織内照射を併用したcombined operative and radiotherapeutic treatment(CORT)により, 5年生存率がそれぞれ44%および46%と報告されている<sup>16,17)</sup>。しかし, その適応に関しては骨盤除臓術以上に厳格な基準と評価が要求され, まだ一般には受け入れられておらず, 側方再発には化学療法が考慮される。

放射線治療について, 照射野内再発に対する放射線再照射は現状では第一選択とはならない。

外部照射単独および腔内や組織内照射単独あるいは併用により, 64～92%の局所制御率<sup>18,19)</sup>と4～40%の5年生存率が報告<sup>19-22)</sup>されているが, 尿路系, 消化器系の副障害の頻度も38～66%と高率<sup>18,20,22)</sup>である。合併症などの医学的理由により骨盤除臓術が不可能な症例で, 膣壁限局例や膣断端の中央再発例あるいは腫瘍サイズの比較的小さな再発例や無病期間が5年以上の晩期再発例に対しては, 組織内照射を主体とした治療が選択肢になるとの報告<sup>20-23)</sup>がある。しかし, 対象症例が限定され治療にある程度の侵襲を伴い, 熟練した手技が必要とされるため, 組織内照射を治療選択肢の一つとして考慮する場合, 治療症例数の多い施設での検討が必要である。また, 症状緩和として用いる場合にも, 適応に関して十分な検討が必要である。

### 【参考文献】

- 1) Pectasides D, Fountzilias G, Papaxoinis G, Pectasides E, Xiros N, Sykiotis C, et al. Carboplatin and paclitaxel in metastatic or recurrent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 777-81 (レベルⅢ) 【旧】
- 2) Benjapibal M, Thirapakawong C, Leelaphatanadit C, Therasakvichya S, Inthasorn P. A pilot phase II study of capecitabine plus cisplatin in the treatment of recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Oncology* 2007 ; 72 : 33-8 (レベルⅢ) 【旧】
- 3) Kosmas C, Mylonakis N, Tsakonas G, Vorgias G, Karvounis N, Tsavaris N, et al. Evaluation of the paclitaxel-ifosfamide-cisplatin(TIP) combination in relapsed and/or metastatic cervical cancer. *Br J*



- Cancer 2009 ; 101 : 1059-65 (レベルⅢ) 【旧】
- 4) Rutledge FN, Smith JP, Wharton JT, O'Quinn AG. Pelvic exenteration : analysis of 296 patients. Am J Obstet Gynecol 1977 ; 129 : 881-92 (レベルⅢ) 【旧】
  - 5) Terán-Porcayo MA, Zeichner-Gancz I, del-Castillo RA, Beltrán-Ortega A, Solorza-Luna G. Pelvic exenteration for recurrent or persistent cervical cancer : experience of five years at the National Cancer Institute in Mexico. Med Oncol 2006 ; 23 : 219-23 (レベルⅢ) 【旧】
  - 6) 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】
  - 7) Jurado M, Alcázar JL, Martínez-Monge R. Resectability rates of previously irradiated recurrent cervical cancer (PIRCC) treated with pelvic exenteration : is still the clinical involvement of the pelvis wall a real contraindication? A twenty-year experience. Gynecol Oncol 2010 ; 116 : 38-43 (レベルⅢ) 【旧】
  - 8) Chiantera V, Rossi M, De Iaco P. 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) 【検】
  - 9) Sardain H, Lavoue V, Redpath M, Bertheuil N, Foucher F, Levêque J. Curative pelvic exenteration for recurrent cervical carcinoma in the era of concurrent chemotherapy and radiation therapy. A systematic review. Eur J Surg Oncol 2015 ; 41 : 975-85 (レベルⅢ) 【検】
  - 10) Shingleton HM, Soong SJ, Gelder M, Hatch KD, Baker VV, Austin JM. Clinical and histopathologic factors predicting recurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix. Obstet Gynecol 1989 ; 73 : 1027-34 (レベルⅢ) 【旧】
  - 11) Kasamatsu T, Onda T, Yamada T, Tsunematsu R. Clinical aspects and prognosis of pelvic recurrence of cervical carcinoma. Int J Gynecol Obstet 2005 ; 89 : 39-44 (レベルⅢ) 【旧】
  - 12) Schneider A, Köhler C, Erdemoglu E. Current developments for pelvic exenteration in gynecologic oncology. Curr Opin Obstet Gynecol 2009 ; 21 : 4-9 (レベルⅣ) 【旧】
  - 13) Coleman RL, Keeney ED, Freedman RS, Burke TW, Eifel PJ, Rutledge FN. Radical hysterectomy for recurrent carcinoma of the uterine cervix after radiotherapy. Gynecol Oncol 1994 ; 55 : 29-35 (レベルⅢ) 【旧】
  - 14) Maneo A, Landoni F, Cormio G, Colombo A, Mangioni C. Radical hysterectomy for recurrent or persistent cervical cancer following radiation therapy. Int J Gynecol Cancer 1999 ; 9 : 295-301 (レベルⅢ) 【旧】
  - 15) 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) 【旧】
  - 16) 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) 【旧】
  - 17) Höckel M, Scelenger K, Hamm H, Knapstein PG, Hohenfellner R, Rösler HP. Five-year experience with combined operative and radiotherapeutic treatment of recurrent gynecologic tumors infiltrating the pelvic wall. Cancer 1996 ; 77 : 1918-33 (レベルⅣ) 【旧】
  - 18) Rusell AH, Koh WJ, Markette K, Russell KJ, Cain JM, Tamimi HK, et al. Radical reirradiation for recurrent or second primary carcinoma of the female reproductive tract. Gynecol Oncol 1987 ; 27 : 226-32 (レベルⅢ) 【旧】
  - 19) Sommers GM, Grigsby PW, Perez CA, Camel HM, Kao MS, Galakatos AE, et al. Outcome of recurrent cervical carcinoma following definitive irradiation. Gynecol Oncol 1989 ; 35 : 150-5 (レベルⅢ) 【旧】
  - 20) Jones TK Jr, Levitt SH, King ER. Retreatment of persistent and recurrent carcinoma of the cervix with irradiation. Radiology 1970 ; 95 : 167-74 (レベルⅢ) 【旧】
  - 21) Randall ME, Evans L, Greven KM, McCunniff AJ, Doline RM. Interstitial reirradiation for recurrent gynecologic malignancies : results and analysis of prognostic factors. Gynecol Oncol 1993 ; 48 : 23-31 (レベルⅢ) 【旧】
  - 22) Xiang-E W, Shu-mo C, Ya-qin D, Ke W. Treatment of late recurrent vaginal malignancy after initial

radiotherapy for carcinoma of the cervix : an analysis of 73 cases. Gynecol Oncol 1998 ; 69 : 125-9(レベルⅢ) 【旧】

- 23) Brabham JG, Cardenes HR. Permanent interstitial reirradiation with <sup>198</sup>Au as salvage therapy for low volume recurrent gynecologic malignancies : a single institution experience. J Clin Oncol 2009 ; 32 : 417-22(レベルⅢ) 【旧】



## CQ 28

### 照射野外再発，あるいは放射線治療を施行していない場合の骨盤外再発に対して推奨される治療は？

#### 推奨

#### 傍大動脈リンパ節転移

傍大動脈リンパ節に局限した再発に対しては，放射線治療あるいは同時化学放射線療法(CCRT)が考慮される(グレードC1)。

#### 脳転移

- ①単発性脳転移に対しては，定位放射線照射±全脳照射，あるいは腫瘍摘出術＋全脳照射が推奨される(グレードB)。
- ②2～4個の多発性脳転移に対しては，定位放射線照射±全脳照射，あるいは全脳照射が推奨される(グレードB)。
- ③5個以上の多発性脳転移に対しては，全脳照射が推奨される(グレードB)。

#### 骨転移

- ①疼痛除去目的に，単回あるいは分割照射法による放射線治療が推奨される(グレードB)。
- ②症状緩和にビスホスホネート製剤の使用が推奨される(グレードB)。
- ③塩化ストロンチウムは，薬物療法による症状緩和が無効な多発転移に対して考慮される(グレードC1)。

#### 肺転移

肺に局限した1～3個の転移巣に対しては，手術あるいは定位放射線治療が考慮される(グレードC1)。

#### 目的

照射野外あるいは骨盤外再発として代表的な傍大動脈リンパ節，脳，骨，肺転移に対する治療法について検討する。

#### 解説

傍大動脈リンパ節に局限した再発例に対する治療法に関しては，これまで高いエビデンスレベルの臨床試験は行われていない。このような症例に対しては従来より放射線治療±化学療法が行われてきた<sup>1)</sup>。本邦における傍大動脈リンパ節の孤発転移84例の後方視的調査では，放射線治療±化学療法を行った結果，5年生存率が31%であったと報告されている<sup>2)</sup>。また同時化学放射線療法(CCRT)の少数例の後方視的報告がいくつかあり，比較的良好な中長期成績が報告されている<sup>1,3,4)</sup>。ただし放射線治療単独とCCRTの優劣は明らかでない。

また化学療法単独の治療を支持する明らかなエビデンスはない。以上のように傍大動脈リンパ節に限局した転移の場合、病変が制御され長期生存する症例が含まれていることから、このような症例においては放射線治療または CCRT を考慮する価値がある。

脳転移症例の治療方針は、performance status (PS)、年齢、頭蓋外病変の有無、脳転移個数、腫瘍の大きさ、部位、および組織型、神経症状の有無等によって異なる。単発性および多発性脳転移の治療方法に関しては、複数の RCT、系統的レビューおよびメタアナリシスによって検討され、治療方法についてのガイドラインも出されている<sup>5)</sup>。

単発性ないし4個までの多発性脳転移に対しては、定位放射線照射 (stereotactic irradiation ; STI) ± 全脳照射 (whole brain radiation therapy ; WBRT) が推奨される<sup>5)</sup>。2~4個の脳転移に対する WBRT 単独 vs. WBRT + STI についての2つの RCT とメタアナリシスの結果、WBRT 単独に比して定位手術的照射 (stereotactic radiosurgery ; SRS) を加えても全生存率の向上は得られないが、頭蓋内病変の制御は向上することが示されている<sup>6,7)</sup>。また1~4個の脳転移に対する STI 単独 vs. STI + WBRT を比較した3つの RCT とそのメタアナリシスの結果から、STI 単独に比して WBRT を加えても全生存率の向上は得られないが、頭蓋内病変の制御は向上することが示されている<sup>6-9)</sup>。WBRT の追加による神経認知機能や QOL への影響に関しては RCT によって異なる結果が出ており<sup>10,11)</sup> (NCT00548756)、系統的レビューやメタアナリシスでも明確な結論は出ていない<sup>6-9)</sup>。本邦の実地医療では WBRT による神経認知機能や QOL への影響を懸念して STI 治療単独 + MRI での定期的な経過観察が行われることが多い。

1~3個の脳転移で、全身状態が良好で頭蓋外病変が制御されており、切除可能病変であれば、手術も治療法の選択肢となり得る。しかし STI に比較して侵襲が大きいため適応には制限がある。腫瘍の大きさが3~4 cm 以上あるいは著明な圧迫症状を呈している場合には手術の方が適している<sup>5)</sup>。単発性脳転移に対する手術単独 vs. 手術 + WBRT についての2つの RCT およびメタアナリシスの結果、WBRT を追加しても生存率の向上は得られないが、頭蓋内病変の制御は向上することが示されている<sup>6,8)</sup>。また近年では、単発性脳転移に対して手術 + 摘出腔への SRS が行われるようになってきている<sup>12)</sup>。

多発性脳転移症例には一般的に WBRT が行われる<sup>5,13)</sup>。4個以上の脳転移で何個までが SRS の適応となるかは議論がある<sup>5,13)</sup>。また、脳転移に対する化学療法の意義に関しては明確に支持する根拠に乏しい。

限局した疼痛性の骨転移に対しては、放射線治療による除痛効果が期待できる<sup>14)</sup>。除痛目的の放射線治療方法として代表的なものに、8 Gy/1回、20 Gy/5回、30 Gy/10回の方法があるが、複数の RCT とメタアナリシスの結果では、単回照射と分割照射との間に除痛効果に関する差は認められていない<sup>15,16)</sup>。ただし、疼痛の再燃による再照射率は単回照射で有意に高い<sup>15,16)</sup>。病的骨折や脊髄圧迫症状の発生リスクは単回照射の方が高いという RCT もあるが、近年のメタアナリシスの結果では、両者の間に有意差は認められていない<sup>16)</sup>。照射後の疼痛再燃に対する再照射は有効で、初回治療時とほぼ同等の除痛効果が期待できる

ため、正常組織の耐容線量を考慮しつつ試みる価値がある<sup>17)</sup>。

ビスホスホネート製剤は転移性骨腫瘍の症状改善やイベント抑制に有効というメタアナリシスの結果が報告されている<sup>18,19)</sup>。しかしながら、子宮頸癌の骨転移に関しての有効性については未だ十分に検証されていない。

塩化ストロンチウム(<sup>89</sup>Sr)による骨転移の治療に関しては、RCT およびメタアナリシスの結果、短期的に一定の除痛効果が確認された<sup>20)</sup>。ただし、造骨性の骨転移に適応が限られることや、骨髄抑制や腎機能障害のある症例では適応外になることなどから臨床的有効性は限定される。近年、receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand(RANKL)を標的としたヒト型モノクローナル抗体である骨吸収抑制剤デノスマブが固形癌骨転移の治療に使用されているが、子宮頸癌に対する有用性については未だエビデンスに乏しく、今後の検討が待たれる。

肺転移に関しては、単発ないし少数の転移に対して手術<sup>21-23)</sup>、および体幹部定位放射線治療(stereotactic body radiation therapy ; SBRT)によって比較的良好な治療成績の報告がある<sup>24-26)</sup>。これまでの報告のレビューからは予後良好となる因子として、初回治療から肺転移までの期間(1年以上)、肺転移の個数(3個以下)、手術では完全摘出の有無、SBRTでは投与線量〔100 Gy 以上( $\alpha/\beta=10$  Gy)〕などが挙げられる<sup>26,27)</sup>。しかし、これまでに質の高いRCTは行われておらず、本疾患に関する手術やSBRTによる局所療法の明確な指標は現時点では未だ定まっていない。局所療法の適応に際しては、肺高分解能CTでの転移数確認やPET/CTによる全身検索などの精査を考慮する。多発肺転移や肺外病変を伴う場合には、一般的に薬物療法の適応となる。

### 【参考文献】

- 1) Gadducci A, Tana R, Cosio S, Cionini. Treatment options in recurrent cervical cancer(Review). *Oncol Lett* 2010 ; 1 : 3-11 (レベルⅣ) 【検】
- 2) Niibe Y, Kenjo M, Kazumoto T, Michimoto K, Takayama M, Yamauchi C, et al. Multi-institutional study of radiation therapy for isolated para-aortic lymph node recurrence in uterine cervical carcinoma : 84 subjects of a population of more than 5,000. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 66 : 1366-9 (レベルⅢ) 【旧】
- 3) Chou HH, Wang CC, Lai CH, Hong JH, Ng KK, Chang TC, et al. Isolated paraaortic lymph node recurrence after definitive irradiation for cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 51 : 442-8 (レベルⅢ) 【旧】
- 4) Singh AK, Grigsby PW, Rader JS, Mutch DG, Powell MA. Cervix carcinoma, concurrent chemoradiotherapy, and salvage of isolated paraaortic lymph node recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 61 : 450-5 (レベルⅢ) 【旧】
- 5) Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es) : an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2012 ; 2 : 210-25 (ガイドライン) 【委】
- 6) Scoccianti S, Ricardi U. Treatment of brain metastases : review of phaseⅢ randomized controlled trials. *Radiother Oncol* 2012 ; 102 : 168-79 (レベルⅡ) 【検】
- 7) Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer* 2012 ;

- 118 : 2486-93(レベルⅠ)【検】
- 8) Soon YY, Tham IWK, Lim KH, Koh WY, Lu JJ. Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; (3) : CD009454(レベルⅠ)【検】
  - 9) Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, Neupane B, Collette S, Tago M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases : individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015 ; 91 : 710-7(レベルⅠ)【検】
  - 10) Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation : a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 1037-44(レベルⅡ)【旧】
  - 11) Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 68 : 1388-95(レベルⅡ)【旧】
  - 12) Gans JH, Raper DM, Shah AH, Bregy A, Heros D, Lally BE, et al. The role of radiosurgery to the tumor bed after resection of brain metastases. *Neurosurgery* 2013 ; 72 : 317-25(レベルⅢ)【検】
  - 13) Tsao MN, Lloyd N, Wong R, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; (4) : CD003869(レベルⅠ)【検】
  - 14) Luts S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases : an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 79 : 965-76(ガイドライン)【委】
  - 15) Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain : single fraction versus multifraction radiotherapy-a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; (2) : CD004721(レベルⅠ)【旧】
  - 16) Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol* 2012 ; 24 : 112-24(レベルⅠ)【検】
  - 17) Wong E, Hoskin P, Bedard G, Poon M, Zeng L, Lam H, et al. Re-irradiation for painful bone metastases-a systematic review. *Radiother Oncol* 2014 ; 110 : 61-70(レベルⅡ)【検】
  - 18) Machado M, Cruz LS, Tannus G, Fonseca M. Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastasis : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Ther* 2009 ; 31 : 962-79(レベルⅠ)【旧】
  - 19) Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 ; (2) : CD002068(レベルⅠ)【旧】
  - 20) Roqué M, Figuls M, Martinez-Zapata MJ, Scott-Brown M, Alonso-Coello P. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; (7) : CD003347(レベルⅠ)【検】
  - 21) Seki M, Nakagawa K, Tsuchiya S, Matsubara T, Kinoshita I, Weng SY, et al. Surgical treatment of pulmonary metastases from uterine cervical cancer. Operation method by lung tumor size. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992 ; 104 : 876-81(レベルⅢ)【旧】
  - 22) 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)【旧】
  - 23) Casiraghi M, De Pas T, Maisonneuve P, Brambilla D, Ciprandi B, Galetta D, et al. A 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies : the evidence of the "international registry of lung metastases". *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 1373-8(レベルⅢ)【検】
  - 24) Milano MT, Katz AW, Muhs AG, Philip A, Buchholz DJ, Schell MC, et al. A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer* 2008 ; 112 : 650-8(レベルⅢ)【旧】
  - 25) Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Sakamoto T, Sakamoto M, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 72 : 398-403(レベルⅢ)【旧】

- 26) Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 28-37 (レベルⅢ) 【検】
- 27) Hornbech K, Ravn J, Steinbruchel DA. Current status of pulmonary metastasectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011 ; 39 : 955-62 (レベルⅣ) 【検】

## CQ 29

## 再発癌に対して全身化学療法を行う場合、推奨されるレジメンは？

## 推奨

- ① プラチナ製剤もしくは同剤を含む 2 剤併用療法が推奨される (グレード B)。
- ② ベバシズマブを含むレジメンが推奨される (グレード B)。
- ③ 再発腺癌に対し化学療法を施行する場合、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

再発癌に対し、どのような薬剤を用いるのが適切かについて検討する。

## 解説

再発癌に対する化学療法の目的は、現在のところ症状緩和とそれによる QOL 向上である。再発癌の化学療法の奏効は、前治療内容、再発部位と拡がり、無治療期間、患者の performance status (PS) によるところが大きい。化学療法として奏効率とともに QOL も考慮すべき重要事項であることから、毒性の少ない単剤療法も選択肢とされてきた。最近のパクリタキセルやトポテカン(ノギテカン)の保険適用が認められ、薬剤選択の幅が広がった。またベバシズマブなど分子標的治療薬の導入により、より効果的で毒性の少ない治療の開発が進められている。

単剤療法としては、シスプラチンが 20~30%の奏効率<sup>1)</sup>を示すことから 20 年以上にわたりキードラッグとして用いられている。Gynecologic Oncology Group (GOG) はシスプラチンの単剤投与における投与量と投与スケジュールを検討した RCT の結果より、50 mg/m<sup>2</sup>の 3 週毎、1 回投与を標準とした<sup>2)</sup>。しかし、シスプラチン単剤での OS の中央値が約 7 カ月と短いため、多剤併用療法に毒性の増強を上回る予後改善効果が期待された。多くの第 II 相試験にて、フルオロウラシル、ブレオマイシン、イホスファミド、ゲムシタビン、ビノレルビン、パクリタキセル、トポテカン(ノギテカン)などの薬剤がシスプラチンとの併用にて、シスプラチン単剤より奏効率で優ることが報告されたが、生存期間の延長を認めるものは限られている。

シスプラチンに次いで奏効率の高いイホスファミドの追加効果を検討した RCT の結果では、イホスファミド併用群 (IP 療法) において奏効率と PFS の有意な改善を認めた。しかし、OS に有意差は認められず、白血球減少などの毒性も有意に増強した<sup>3)</sup>。

パクリタキセル単剤の奏効率は 17% である<sup>4)</sup>が、シスプラチンとの併用療法 (TP 療法) における第 II 相試験において、対象の 91% が放射線治療の既往を有しながら 46% と高い奏効率を示し有望視された<sup>5)</sup>。シスプラチン単剤との RCT では、OS では有意差はないものの



奏効率の上昇とPFSの有意な延長がみられた。さらに治療関連死に結び付くような毒性の増強がほとんどみられず、多剤併用によるQOL低下は避けられた<sup>6)</sup>。この結果より、TP療法が再発・転移例に対する化学療法として推奨されるレジメンとされてきた。

さらに、トポテカン(ノギテカン)とシスプラチンとの併用療法とシスプラチン単剤とのRCTでは、奏効率、PFS、OSのすべてにおいて併用群が優っているという結果が報告された<sup>7)</sup>。この結果より、トポテカン(ノギテカン)+シスプラチン療法は進行・再発子宮頸癌の第一選択薬として2006年にFood and Drug Administration(FDA)から認可された。しかし、この検討ではシスプラチン治療既往の有無でOS中央値が8カ月と15カ月の大きな差があるため、既往治療によるシスプラチン耐性を反映しているのではとの疑問が挙げられた。そこでGOGはIVB期・再発癌に対し、TP療法を標準治療として、ビノレルビン+シスプラチン、ゲムシタピン+シスプラチン、トポテカン(ノギテカン)+シスプラチンを比較したRCTを行ったが、奏効率、PFS、OSともTP療法に優るものではなく、TP療法を標準治療とする考えを裏付ける結果となった<sup>8)</sup>。

トポテカン(ノギテカン)と同じトポイソメラーゼI阻害薬であるイリノテカン(イリノテカン)は本邦で開発された薬剤であり、シスプラチンとの2剤併用療法では59%という良好な奏効率が示され、毒性も管理可能なものであった<sup>9)</sup>。この報告における放射線治療の既往症例は21%と少ないために、奏効率が高くなり有害事象の発現頻度も低くなった可能性はあるが、本邦で投与できる有効な治療法の一つと考えられる。

進行・再発癌症例では水腎症や水尿管症を伴うことが多く、そのような症例ではシスプラチン投与が難しい。カルボプラチンはシスプラチンと同じプラチナ製剤であるが、腎毒性が低く腎機能に応じて投与量を決定できるため使いやすい。IVB期・再発癌に対する単剤での奏効率は15%と決して良好とは言えない<sup>10,11)</sup>が、パクリタキセルとの併用療法による後方視的検討では60~68%という良好な奏効率が報告された<sup>12,13)</sup>。さらに、第II相試験では奏効率が59%、PFSの中央値が5カ月、OSの中央値が10カ月であり、骨髄抑制以外では重篤な有害事象も認められなかったという良好な成績であった<sup>14)</sup>。これらの結果を受け、Japan Clinical Oncology Group(JCOG)でTC療法とTP療法のRCTが実施された(JCOG0505試験:NCT00295789)。この試験ではTC療法のTP療法に対する非劣性が検証され、TC療法のTP療法に対する非劣性が有意に示された。またサブグループ解析ではあるが、プラチナ投与既往のない対象ではTP療法が、プラチナ投与既往(ほとんどがシスプラチン)のある対象ではTC療法が良好な予後を示していた<sup>15)</sup>。再発を来す多くの子宮頸癌には、初回治療でCCRTや術後補助療法としてシスプラチンが使用されていることを考えると、TC療法は考慮すべきレジメンの一つと考えられる。

本邦で開発されたネダプラチンもプラチナ製剤の一つであるが、子宮頸癌に対する単剤での奏効率が34~41%と高い<sup>16,17)</sup>。海外での評価が不十分ではあるが、本邦からはイリノテカンやパクリタキセルなどとの併用療法による臨床試験成績も報告されており、腎機能障害を有する症例に対しては有用な薬剤と考えられる<sup>18,19)</sup>。



プラチナ製剤を用いない治療としては、イリノテカンとマイトマイシンCの併用が国内で検討され、51%という良好な奏効率が報告されている<sup>20)</sup>が、RCTの成績がないため有用性は十分に確かめられていない。

昨今モノクローナル抗体や低分子薬などの分子標的治療薬と既存薬剤を組み合わせた臨床試験が行われている。ベバシズマブは、海外第Ⅲ相臨床試験(GOG240 試験：NCT00803062)にてTP療法、トポテカン(ノギテカン)+パクリタキセル療法などの標準療法にベバシズマブを加えることによって、OSの中央値が3.7カ月延長し、死亡リスクも29%軽減し、有意な腫瘍縮小率の改善、PFSの延長も認められた。国内でも第Ⅱ相臨床試験(JO29569 試験)が実施され、その結果をもって2016年5月に「進行・再発の子宮頸癌」に対する効能・効果が追加となった。しかしながら、GOG240 試験では放射線治療歴を有する症例が75%含まれ、8%に腸管腔瘻が発生している<sup>21)</sup>ので、注意を要する。

再発子宮頸癌に対するRCTのほとんどが扁平上皮癌を対象としたものであり、再発腺癌に対する標準化学療法は確立されていない。その中で、非扁平上皮癌に対するパクリタキセルの単剤奏効率は31%と報告され<sup>22)</sup>、ⅣB期・再発癌435例(腺癌52例、腺扁平上皮癌36例を含む)を対象としたGOG204 試験の結果でも、標準治療としてのパクリタキセル+シスプラチンを上回る治療法は示されなかった<sup>8)</sup>。PhaseⅡレベルでは、再発・転移腺癌に対するパクリタキセル+カルボプラチン併用療法<sup>13,14)</sup>やS-1+オキサリプラチン併用療法<sup>23)</sup>、再発・進行腺癌、腺扁平上皮癌に対するドセタキセル+カルボプラチン併用療法<sup>24)</sup>などの成績が報告されている。

### 【参考文献】

- 1) Thigpen T. The role of chemotherapy in the management of carcinoma of the cervix. *Cancer J* 2003 ; 9 : 425-32(レベルⅡ) 【旧】
- 2) Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, DiSaia PJ, Walton L, Major FJ. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985 ; 3 : 1079-85(レベルⅡ) 【旧】
- 3) Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, Berman ML, Clarke-Pearson DL, Mutch DG, et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 165-71(レベルⅡ) 【旧】
- 4) McGuire WP, Blessing JA, Moore D, Lentz SS, Photopulos G. Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 792-5(レベルⅢ) 【旧】
- 5) Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, McGehee R. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix : a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2676-80(レベルⅢ) 【旧】
- 6) Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. PhaseⅢ study of cisplatin with or without paclitaxel in stage ⅣB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix : a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3113-9(レベルⅡ) 【旧】
- 7) Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, et al. Randomized phase Ⅲ trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix : a Gynecologic

- Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 4626-33 (レベルⅡ) 【旧】
- 8) 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】
  - 9) Sugiyama T, Yakushiji M, Noda K, Ikeda M, Kudoh R, Yajima A, et al. Phase II study of irinotecan and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced or recurrent cervical cancer. *Oncology* 2000 ; 58 : 31-7 (レベルⅢ) 【旧】
  - 10) Weiss GR, Green S, Hannigan EV, Boutselis JG, Surwit EA, Wallace DL, et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix : a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990 ; 39 : 332-6 (レベルⅢ) 【旧】
  - 11) McGuire WP 3 rd, Arseneau J, Blessing JA, DiSaia PJ, Hatch KD, Given FT Jr, et al. A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced squamous carcinoma of the uterine cervix : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 1462-8 (レベルⅡ) 【旧】
  - 12) Sit AS, Kelley JL, Gallion HH, Kunschner AJ, Edwards RP. Paclitaxel and carboplatin for recurrent or persistent cancer of the cervix. *Cancer Invest* 2004 ; 22 : 368-73 (レベルⅢ) 【旧】
  - 13) 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】
  - 14) Pectasides D, Fountzilias G, Papaxoinis G, Pectasides E, Xiros N, Sykiotis C, et al. Carboplatin and paclitaxel in metastatic or recurrent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 777-81 (レベルⅢ) 【旧】
  - 15) Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi 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) 【検】
  - 16) Noda K, Ikeda M, Yakushiji M, Nishimura H, Terashima Y, Sasaki H, et al. A phase II clinical study of cis-diammine glycolato platinum, 254-S, for cervical cancer of the uterus. *Gan To Kagaku Ryoho* 1992 ; 19 : 885-92 (レベルⅢ) 【旧】
  - 17) Kato T, Nishimura H, Yakushiji M, Noda K, Terashima Y, Takeuchi S, et al. Phase II study of 254-S (cis-diammine glycolato platinum) for gynecological cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1992 ; 19 : 695-701 (レベルⅢ) 【旧】
  - 18) 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】
  - 19) Takekuma M, Hirashima Y, Ito K, Tsubamoto H, Tabata T, Arakawa A, et al. Phase II trial of paclitaxel and nedaplatin in patients with advanced/recurrent uterine cervical cancer : a Kansai Clinical Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012 ; 126 : 341-5 (レベルⅢ) 【検】
  - 20) Umesaki N, Fujii T, Nishimura R, Tanaka T, Nishida M, Fushiki H, et al. Phase II study of irinotecan combined with mitomycin-C for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix : the JGOG study. *Gynecol Oncol* 2004 ; 95 : 127-32 (レベルⅢ) 【旧】
  - 21) 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】
  - 22) 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】
  - 23) Takatori E, Shoji T, Suga Y, Niinuma H, Miura Y, Kaido Y, et al. A pilot study of oxaliplatin with oral S-1 as second-line chemotherapy for patients with recurrent adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Clin Oncol* 2014 ; 19 : 336-40 (レベルⅢ) 【委】
  - 24) 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】