

## 第6章 ■ 再発癌の主治療

### 総説

再発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>。特に、傍大動脈リンパ節転移に対しては一定の救済治療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>。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>。

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・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、緩和医療を考慮する場合もある。骨転移の緩和医療には、鎮痛薬の使用、放射線治療が推奨されるが<sup>10)</sup>、最近ではビスフォスフォ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>。

#### 【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, 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)
  - 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)

## 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推奨される治療は？

### 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)。

#### 【背景・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治療法の選択と予後について検討した。

#### 【解説】

##### 1) 放射線治療

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) により 33 ~ 74% の 5 年生存率が得られる<sup>1~4)</sup>。なかでも腔壁限局例、腔断端の中央再発例や腫瘍サイズの比較的小さな再発 (3cm 以下) では良好な局所制御率と無病生存率が得られている<sup>1~3)</sup>。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>5,6)</sup>。合併症が多いとも報告されているため<sup>6)</sup>、治療法の選択肢の一つとする場合、経験豊富な施設での実施が望ましい。

##### 2) 同時化学放射線療法 (CCRT)

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>7~10)</sup>、CCRT の優位性を証明するランダム化比較試験はない。しかし、I B2 ~ IV A 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 を比較したランダム化比較試験の成績から、CCRT の優位性 (110 頁, CQ20 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 も選択肢の一つと考えられる。癌細胞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とそれに伴う感染などの合併症に注意を要する<sup>10)</sup>。

### 3) その他

腔断端の中央再発例で膀胱腔瘻や直腸腔瘻などの瘻孔を形成している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>11)</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)
- 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)
- 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)
- 4) Grigsby PW. Radiotherapy for pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical cancer. *Radiat Med* 2005 ; 23 : 327-30 (レベルⅢ)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)

## CQ 27

### 照射野内再発に対して推奨される治療は？

#### 推奨

- ① 緩和医療を原則とする（グレードC1）。
- ② 照射野内再発では奏効率が低いことを念頭においたうえで、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、術前評価を十分に行ったうえでの骨盤除臓術や子宮全摘出術も考慮される（グレードC1）。
- ④ 再照射は第一選択とはならない（グレードC2）。

#### 【背景・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した。

#### 【解説】

##### 1) 症状緩和を目的とした化学療法，緩和医療

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がある。しかし、病巣の根絶は困難なことも多く、手術侵襲および合併症と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(145頁，CQ29参照)。

手術療法と放射線再照射について以下に詳述する。

##### 2) 手術療法および放射線治療

###### ① 手術療法

###### (1) 骨盤除臓術 (pelvic exenteration)

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>4-7)</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(3cm以下)、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>4~7)</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。また、vesicovaginal spaceやrectovaginal spaceに局限した再発巣に対しては、それぞれ前方骨盤除臓術(anterior pelvic exenteration)あるいは後方骨盤除臓術(posterior pelvic exenteration)を適応してもよい。

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>4~9)</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>10)</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、その適応に関しては各施設で十分に検討する必要がある。各科との連携、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。

## (2) (広汎)子宮全摘出術

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>11,12)</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>13)</sup>。

## (3) laterally extended endopelvic resection (LEER)

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laterally extended endopelvic resection (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>14,15)</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いない。

## ②再度の放射線治療

照射野内再発に対する治療法として、放射線再照射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>16,17)</sup>と4～40%の5年生存率が報告<sup>17~20)</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>16,18,20)</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>18~21)</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、緩和医療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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) Höckel M, Sclenger K, Hamm H, Knapstein PG, Hohenfellner R, Rösler HP. Five-year ex-

- perience with combined operative and radiotherapeutic treatment of recurrent gynecologic tumors infiltrating the pelvic wall. *Cancer* 1996 ; 77 : 1918-33 (レベルⅣ)
- 16) 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)
  - 17) 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)
  - 18) 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)
  - 19) 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)
  - 20) 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)
  - 21) 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. *Am J Clin Oncol* 2009 ; 32 : 417-22 (レベルⅢ)



## 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

#### ① 傍大動脈リンパ節転移

孤発転移に対しては，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）。

#### ② 脳転移

1) 3個以下の転移巣に対しては，定位手術的照射+全脳照射あるいは定位手術的照射が推奨される（グレードB）。

2) 4個以上の転移巣に対しては，全脳照射が推奨される（グレードB）。

#### ③ 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) ビスフォスフォネート製剤の使用は症状緩和に推奨される（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）。

#### ④ 肺転移

限局した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）。

### 【背景・目的】

照射野外あるいは骨盤外再発で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した。

### 【解説】

#### 1) 傍大動脈リンパ節転移

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，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>1)</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散見され比較的良好な中長期成績の報告<sup>2,3)</sup>があるが，化学療法の同時併用療法が放射線治療単独より優れたことを明確に示

したデータは示されていない。傍大動脈リンパ節転移に対しての化学療法単独を支持する明確な根拠はなく、エビデンスレベルは高くないが複数の後方視的報告で放射線治療による長期生存例の報告がある。傍大動脈リンパ節に局限した転移の場合、一部の症例で放射線治療により病変制御が可能で救済治療に成功するケースが含まれていることから、このようなケースにおいては(化学)放射線治療を考慮する価値がある。

## 2) 脳転移

脳転移個数により治療指針が変わるため、放射線治療前に脳造影MRIによる精査が必要である。脳転移1～3個までの転移病巣では定位手術的照射(stereotactic radiosurgery ; SRS)が有効である。また、1～3個までの脳転移に対して全脳照射(whole brain radiation therapy ; WBRT)単独に比しWBRT + SRSが頭蓋内病変をよく制御することがメタアナリシス<sup>4)</sup>およびThe American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)のevidence-based review<sup>5)</sup>で示されている。さらに1つのランダム化比較試験では、単発脳転移に対しSRS併用で生存率改善が示されている<sup>6)</sup>。しかしながら本邦では、両者の併用療法は実地臨床での使用頻度は比較的少ない。1～3個までの脳転移で、全身状態や頭蓋外病変が制御され、脳転移病巣の位置が適切であれば手術を考慮する選択肢があるが、SRSに比較して侵襲が大きいため適応には制限がある。単発脳転移に対するSRSと手術+WBRTの1つのランダム化比較試験の報告では、明らかな治療効果の差はないという結果であった<sup>7)</sup>。ランダム化比較試験<sup>8)</sup>とメタアナリシスの結果から<sup>9)</sup>、脳転移の術後のWBRT併用により頭蓋骨内再発の減少や生存期間延長が証明されている。

多発脳転移症例には対症療法としてWBRTが一般に行われる<sup>6)</sup>。また、4個以上の腫瘍ではWBRTにSRSを併用することの生存に関する利点は示されていない<sup>5)</sup>。WBRTは1つのランダム化比較試験で神経毒性の増強があるという指摘があるが<sup>10)</sup>、他のランダム化比較試験やメタアナリシスの結果では相反する結果の報告がある<sup>11,12)</sup>。

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。

## 3) 骨転移

限局した有痛性の骨転移に対しては放射線治療の除痛効果が期待でき、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>13)</sup>。病的骨折のリスクや再照射率は単発照射で有意に高いため、溶骨性変化を伴い骨折のリスクが高い場合は分割照射が有利である<sup>13)</sup>。ビスフォスフォ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>14,15)</sup>。しかしながら、子宮頸癌に関しての有効性について十分な検証がされている段階ではない。メタアナリシスの結果、塩化ストロンチウム(<sup>89</sup>Sr)による治療は短期的に一定の除痛効果が確認されたが、観察期間が短く症例数も限られており信頼できる結

果まで到達していない<sup>16)</sup>。また、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。

#### 4) 肺転移

少数例の後方視的報告では限局した肺転移で、転移巣3個以下、最大径3cm、扁平上皮癌の場合で手術による比較的良好な結果の報告や<sup>17, 18)</sup>、体幹部定位放射線治療 (stereotactic body radiotherapy ; SBRT) による比較的良好な治療成績の報告がある<sup>19, 20)</sup>。肺転移の個数が少ない場合に一定の予後が期待できるが<sup>21)</sup>、手術やSBRTによる局所療法の明確な指標は現時点では定まっていない。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一般に薬物療法が用いられるが、治療を加えることによる生存期間の延長を明確に示す科学的な根拠は明らかにされていない。

#### 【参考文献】

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) Stafinski T, Jhangri GS, Yan E, Menon D. Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and / or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2006 ; 32 : 203-13 (レベルⅠ)
- 5) Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 63 : 37-46 (レベルⅠ～Ⅲ)
- 6) Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK, Rakovitch E, Chow E, Laperriere N. Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2005 ; 31 : 256-73 (レベルⅠ)
- 7) Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus gamma knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol* 2008 ; 87 : 299-307 (レベルⅡ)
- 8) 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)

- 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) 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)
- 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)
- 12) Tsao MN, Lloyd N, Wong R, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (3) ; CD003869 (レベルⅠ)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) Roqué M, Martinez MJ, Alonso P, Català E, Garcia JL, Ferrandiz M. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (4) ; CD003347 (レベルⅡ)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 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)

## CQ 29

### 再発癌に対して全身化学療法は推奨されるか？

#### 推奨

手術や放射線治療による病巣制御が困難であり、全身状態が良好で臓器機能が保たれている場合には、全身化学療法が推奨される（グレードB）。

#### 【背景・目的】

転移・再発病巣であっても、手術切除もしくは放射線治療により病巣の制御が十分可能であれば、根治や長期生存も得られる可能性があり、それらの局所療法が推奨される。しかし、局所治療にて病巣の完全制御が期待できない多発性あるいは多臓器に遠隔転移巣を有する再発や、放射線治療の既照射範囲内の局所再発例では、病巣を制御しうる治療として全身治療である化学療法があげられる。化学療法も様々な薬剤の開発と補助療法の進歩に伴い適応の可能性が広がってきた。本項では、このような根治的手術や放射線治療が不可能となった再発癌に対する全身化学療法の有用性について考察した。

#### 【解説】

再発例での生存期間の中央値は全体で約1年<sup>1)</sup>、5年生存率は5%以下とされる<sup>2)</sup>。そのなかでも、根治的手術や放射線治療の適応とならない症例は予後不良である。全身化学療法を用いても、多くの固形癌と同様に根治は望めないため、症状緩和とそれによるQOL向上が治療の第一目的となり、そのうえで全生存期間の延長を期待する。

強い毒性を有する化学療法の有用性を証明するためには対症的な緩和医療とのランダム化比較試験が必要となるが、そのような臨床試験は過去には存在せず<sup>3)</sup>、倫理的観点から今後も行われることはないであろう。そのために、手術や放射線治療によって根治する望みがなくなった再発癌に対しては、治療法を決定するのに十分なランダム化比較試験はない<sup>4)</sup>。しかし、シスプラチンをはじめ様々な薬剤の開発と granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) や制吐薬などの支持療法の進歩に伴い、本項で対象となるような症例を臨床試験に積極的に組み入れる形で全身化学療法を行う、という方向性が許容されている。その成績は一定していないが、後方視的検討では、放射線治療の既往がない肺転移などには有意に高い奏効率を示すとする報告もある<sup>5,6)</sup>。

化学療法の有効性を予測する因子としては、年齢<sup>5)</sup>、治療時の performance status (PS) が良好であること、初発から再発までの期間が長いこと<sup>7)</sup>、再発部位が照射野外

であること<sup>8)</sup>などが報告されている。また、シスプラチンを基本とした同時化学放射線療法(CCRT)の治療歴のある再発例では、化学療法を受けていない症例に比較してシスプラチンの奏効率が低いとの報告もある<sup>9)</sup>。

以上より、再発癌症例に全身化学療法を適応する場合には、手術療法と放射線治療による病巣制御の可能性を除外するとともに、患者の年齢、全身状態、臓器機能、病巣への放射線治療の既往、無病期間、再発転移部位とその拡がり、既往の治療内容<sup>4)</sup>なども十分に把握し、総合的に判断する必要がある。さらに、全身化学療法の適応に際しては、緩和医療と比較して生存期間の延長への寄与について不明であることを十分に説明し、緩和医療という治療の選択肢も提示したうえで、化学療法を希望した症例に行うことが望ましい。

なお、本CQが対象とするような症例に対する第Ⅲ相試験のなかには、全生存期間の中央値が9カ月にも及ぶものもある。しかし臨床試験に組み込まれる症例自体、全身状態や臓器機能がある程度良好であることが保証されているため、既知の予後と単純に比較することはできないので、説明時などに注意が必要である。

#### 【参考文献】

- 1) van Nagell JR 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) Friedlander M, Grogan M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 2002 ; 7 : 342-7 (レベルⅢ)
- 5) Brader KR, Morris M, Levenback C, Levy L, Lucas KR, Gershenson DM. Chemotherapy for cervical carcinoma: factors determining response and implications for clinical trial design. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1879-84 (レベルⅢ)
- 6) Potter ME, Hatch KD, Potter MY, Shingleton HM, Baker VV. Factors affecting the response of recurrent squamous cell carcinoma of the cervix to cisplatin. *Cancer* 1989 ; 63 : 1283-6 (レベルⅢ)
- 7) Zanetta G, Torri W, Bocciolone L, Lucchini V, Mangioni C. Factors predicting response to chemotherapy and survival in patients with metastatic or recurrent squamous cell cervical carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 1995 ; 58 : 58-63 (レベルⅢ)
- 8) 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)
- 9) Long HJ 3rd. Management of metastatic cervical cancer: Review of the literature. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2966-74 (レベルⅢ)

## CQ 30

### 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 シスプラチンを中心とした単剤もしくは2剤併用療法が推奨される (グレードB)。
- ② その他のプラチナ製剤を中心とした単剤もしくは2剤併用療法も推奨される (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望ましい (グレードC1)。

#### 【背景・目的】

手術や放射線治療により根治が望めない再発癌に対し、症状緩和と延命を図る手段として全身化学療法の有用性が期待される。そこで、様々な薬剤の有効性と安全性が検討され、有効なものは第Ⅲ相試験により生命予後に関する有用性が検討されてきた。本項では、それらの試験成績をもとに、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考察した。

#### 【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。生存期間延長も期待したいが、現在まで、有意な延長を認めた報告は少数である。よって、化学療法として奏効率が高いことは望ましいが、毒性によるQOL低下には注意すべきであり、その点も考慮した薬剤の選択が必要となる。そこで、毒性の少ない単剤療法も重要視されてきた。

#### 1) シスプラチンを中心としたレジメン

抗がん剤単剤の奏効率は表6-1のとおりである。シスプラチンに関する報告は最も多く20～30%の奏効率<sup>1)</sup>を示すことから20年以上にわたりkey-drugとして用いられている。米国GOG (Gynecologic Oncology Group) 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ランダム化比較試験(RCT)の結果(表6-2)より、50mg/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全生存期

表6-1 子宮頸癌に対する単剤の奏効率(%)

薬剤名	奏効率(%)	薬剤名	奏効率(%)
シスプラチン <sup>1)</sup>	20～30	フルオロウラシル <sup>29, 30)</sup>	4～9
カルボプラチン <sup>10)</sup>	15	ブレオマイシン <sup>31)</sup>	10
ネダプラチン <sup>16, 17)</sup>	34～41	ゲムシタビン <sup>32)</sup>	8
イホスファミド <sup>1)</sup>	14～40	ビノレルビン <sup>33)</sup>	17
パクリタキセル <sup>4)</sup>	17	ドセタキセル <sup>34)</sup>	9
イリノテカン <sup>27)</sup>	24	リポソーム化ドキシソルピシン <sup>35)</sup>	11
トポテカン <sup>28)</sup>	19		

表6-2 IVB期・再発癌を対象とした化学療法のランダム化比較試験

報告者	化学療法レジメン	奏効率 (%)	無増悪生存 期間(月)	全生存 期間(月)
Bonomi P, et al <sup>2)</sup>	シスプラチン 50mg/m <sup>2</sup>	21	3.7～4.6	6.1～7.1
	100mg/m <sup>2</sup>	31	N. S.	N. S.
	20mg/m <sup>2</sup> ×5日	25		
		)P<0.05 )N. S.		
Omura GA, et al <sup>3)</sup>	シスプラチン50mg/m <sup>2</sup> vs. シスプラチン50mg/m <sup>2</sup> +イホスファミド5g/m <sup>2</sup> (24h)(IP)	18 vs. 31 P<0.01	3.2 vs. 4.6 P<0.01	8.0 vs. 8.3 N. S.
Bloss JD, et al <sup>20)</sup>	イホスファミド5g/m <sup>2</sup> (24h) +シスプラチン50mg/m <sup>2</sup> (IP) vs. ブレオマイシン30U +イホスファミド5g/m <sup>2</sup> (24h) +シスプラチン50mg/m <sup>2</sup> (BIP)	32 vs. 31 N. S.	4.6 vs. 5.1 N. S.	8.5 vs. 8.4 N. S.
Moore DH, et al <sup>6)</sup>	シスプラチン50mg/m <sup>2</sup> vs. パクリタキセル135mg/m <sup>2</sup> (24h) +シスプラチン50mg/m <sup>2</sup> (TP)	19 vs. 36 P<0.01	2.8 vs. 4.8 P<0.01	8.8 vs. 9.7 N. S.
Long HG, 3rd, et al <sup>7)</sup>	シスプラチン50mg/m <sup>2</sup> vs. シスプラチン50mg/m <sup>2</sup> +トポテカン0.75mg/m <sup>2</sup> /day(day1-3)	13 vs. 26 P<0.01	2.9 vs. 4.6 p<0.01	7.0 vs. 9.2 P<0.05
Monk BJ, et al <sup>8)</sup>	シスプラチン50mg/m <sup>2</sup> (day2) +パクリタキセル135mg/m <sup>2</sup> (24h)(day1)(TP) vs.	29 vs.	hazard ratio to TP	hazard ratio to TP
	シスプラチン50mg/m <sup>2</sup> (day1) +ビノレルビン30mg/m <sup>2</sup> (day1, 8)	26 N. S.	1.36 N. S.	1.15 N. S.
	シスプラチン50mg/m <sup>2</sup> (day1) +ゲムシタビン1,000mg/m <sup>2</sup> (day1, 8)	22 N. S.	1.39 N. S.	1.32 N. S.
	シスプラチン50mg/m <sup>2</sup> (day1) +トポテカン0.75mg/m <sup>2</sup> (day1-8)	23 N. S.	1.27 N. S.	1.26 N. S.

N. S. : not significant



間の中央値が約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、プレオマイシン、イホスファミド、ゲムシタピン、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勝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。そのなかで米国GOGが中心となり、ⅣB期・再発癌を対象としたRCTが行われており、その内容と成績を表6-2に示した。

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)において奏効率と無増悪生存期間の有意な改善を認めた。しかし、全生存期間に有意差は認めず、かつIP療法群に白血球減少や腎毒性、上部消化管症状、中枢・末梢神経障害といった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、IP療法と同様に、奏効率の上昇と無増悪生存期間の有意な延長がみられ、全生存期間の比較では有意差はないもののTP療法で全生存期間が良好な傾向がみられた。しかも、IP療法と異なり治療関連死に結びつ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>。この結果より現在、GOGはⅣB期・再発癌に対しTP療法を標準治療群とした臨床試験を行っている。このように再発癌に対するエビデンスのほとんどがGOGに拠ってきたことから、GOGが標準治療とするTP療法が再発・転移例に対する化学療法として最も推奨されるレジメンと考えてよい。ただし、本邦ではパクリタキセルは保険適用となっていない(2011年10月現在、公知申請中)。

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、無増悪生存期間、全生存期間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FDAから認可された。しかし、この検討では約60%にシスプラチンを用いたCCRTの既往があり、シスプラチン治療既往の有無で全生存期間中央値が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あがった。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。奏効率はそれぞれ、29%、25%、22%、23%で奏効率、無増悪生存期間、全生存期間ともTP療法に勝るものではなく、TP療法を標準治療とする考えを裏づける結果となった<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阻害剤であるイリノテカンとは本邦で開発された薬剤であり、本邦でも多くの臨床試験により評価され、子宮頸癌に対し

保険収載されている数少ない抗がん剤の一つでもある。さらに、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、本邦での保険事情下でも投与できる有効な治療法の一つと考えられる。

## 2) その他のプラチナ製剤を中心としたレジメン

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、腎後性腎不全を併発する場合もあり、そのような症例では腎毒性予防のため投与前後の利尿を必要とする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%と決して良好とはいえない<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53%、無増悪生存期間の中央値が6カ月、全生存期間の中央値が13カ月であり、骨髄抑制以外では重篤な有害事象も認めなかったという良好な成績であった<sup>14)</sup>。後方視的なTC療法(パクリタキセル+カルボプラチン)とTP療法の比較検討では奏効率は53%と29%でTC療法が勝っており、全生存期間は11カ月と14カ月だった<sup>15)</sup>。本邦でも、現在TC療法とTP療法のRCTが日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)で進行中である。

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など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)</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>19)</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。

奏効率や生存期間を高めるため、有望な2剤併用療法にさらに薬剤を追加する検討も行われている。かつてGOGはIP療法にプレオマイシンを追加することで全生存期間の延長を期待したが、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間のいずれにおいても有意差はなく、毒性の増強のみを認めたため、プレオマイシンの追加効果は否定された<sup>20)</sup>。本邦でもBOMP療法(プレオマイシン+ビンクリスチン+マイトマイシンC+シスプラチン)やBIP療法(プレオマイシン+イホスファミド+シスプラチン)など、プレオマイシンを加えたレジメンが広く用いられてきたが、それを否定するエビデンスとなった。TIP療法(パクリタキセル+イホスファミド+シスプラチン)はIP療法との第Ⅱ相比較試験で、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間で有意に優れていたとの報告がある<sup>21)</sup>。パクリタキセル+カルボプラチン+フルオロウラシル持続投与の検討では、8例と症例

数は少ないが、75%の奏効率が報告されている<sup>22)</sup>。4剤併用療法としては前述のBOMP療法のほかに、MVAC療法(メトトレキサート+ビンブラスチン+ドキシソルビシン+シスプラチン)(奏効率52~66%)<sup>23, 24)</sup>などがある。MVAC療法はシスプラチン+トポテカンの第Ⅲ相試験で同時に比較検討されたが、4例の治療関連死亡のため早期打ち切りとなった<sup>7)</sup>。現在のところ、シスプラチン単剤、もしくはシスプラチンを含む2剤に対する優越性が、第Ⅲ相試験において証明された多剤併用療法はない。

### 3) 再発腺癌に対する化学療法

再発腺癌に対する化学療法は、RCTのほとんどが扁平上皮癌を対象としたものであり、標準化学療法は確立されていない。しかし、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>25)</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>。症例数は非常に少ないが、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、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>26)</sup>の優れた成績も報告されている。

### 4) 今後の動向

昨今、モノクローナル抗体や低分子薬などの分子標的薬単剤や、既存薬剤と組み合わせた第Ⅱ相試験が行われている。また、多くの再発・再燃症例ではCCRTとしてシスプラチンの使用既往があり、シスプラチン耐性クローン樹立の問題が危惧されている。GOGでは従来のTP療法に加えて、シスプラチンを用いないレジメンとしてパクリタキセル+トポテカン(ノギテカン)療法を採用し、これと分子標的薬であるベバシズマブ併用の有無の組み合わせによるRCTを計画しており、今後の新たな展開が期待される。

#### 【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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 6) Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III 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)
  - 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)
  - 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)
  - 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)
  - 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)
  - 11) McGuire WP 3rd, 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)
  - 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)
  - 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)
  - 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)
  - 15) Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, Giuntoli RL, Armstrong DK, Rocconi RP, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IV b, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 299-303 (レベルⅢ)
  - 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)
  - 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)
  - 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)
  - 19) 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)
  - 20) Bloss JD, Blessing JA, Behrens BC, Mannel RS, Rader JS, Sood AK, et al. Randomized trial of cisplatin and ifosfamide with or without bleomycin in squamous carcinoma of the

- cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1832-7 (レベルⅡ)
- 21) Mountzios G, Dimopoulos MA, Bamias A, Vourli G, Kalofonos H, Aravantinos G, et al. Randomized multicenter phase II trial of cisplatin and ifosfamide with or without paclitaxel in recurrent or metastatic carcinoma of the uterine cervix: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Ann Oncol* 2009 ; 20 : 1362-8 (レベルⅢ)
  - 22) Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Meluch AA, Baker MN, Morrissey LH, Greco FA. Paclitaxel, carboplatin, and long-term continuous infusion of 5-fluorouracil in the treatment of advanced squamous and other selected carcinomas: results of a phase II trial. *Cancer* 2001 ; 92 : 642-9 (レベルⅢ)
  - 23) Long HJ 3rd, Cross WG, Wieand HS, Webb MJ, Mailliard JA, Kugler JW, et al. Phase II trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced/recurrent carcinoma of the uterine cervix and vagina. *Gynecol Oncol* 1995 ; 57 : 235-9 (レベルⅢ)
  - 24) Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Giannakoulis N, Sarris K, Vassilakopoulos G, Akrivos T, et al. A phase II trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of metastatic carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1997 ; 79 : 2391-5 (レベルⅢ)
  - 25) 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)
  - 26) 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)
  - 27) Takeuchi S, Dobashi K, Fujimoto S, Tanaka K, Suzuki M, Terashima Y, et al. A late phase II study of CPT-11 on uterine cervical cancer and ovarian cancer. Research Groups of CPT-11 in Gynecologic Cancers. *Gan To Kagaku Ryoho* 1991 ; 18 : 1681-9 (レベルⅢ)
  - 28) Muderspach LI, Blessing JA, Levenback C, Moore JL Jr. A Phase II study of topotecan in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2001 ; 81 : 213-5 (レベルⅢ)
  - 29) Look KY, Blessing JA, Muss HB, Partridge EE, Malfetano JH. 5-fluorouracil and low-dose leucovorin in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. A phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1992 ; 15 : 497-9 (レベルⅢ)
  - 30) Look KY, Blessing JA, Gallup DG, Lentz SS. A phase II trial of 5-fluorouracil and high-dose leucovorin in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 1996 ; 19 : 439-41 (レベルⅢ)
  - 31) Wasserman TH, Carter SK. The integration of chemotherapy into combined modality treatment of solid tumors: VIII. Cervical cancer. *Cancer Treat Rev* 1977 ; 4 : 25-46 (レベルⅢ)
  - 32) Schilder RJ, Blessing JA, Morgan M, Mangan CE, Rader JA. Evaluation of gemcitabine in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2000 ; 76 : 204-7 (レベルⅢ)
  - 33) Lhomme C, Vermorken JB, Mickiewicz E, Chevalier B, Alvarez A, Mendiola C, et al. Phase II trial of vinorelbine in patients with advanced and/or recurrent cervical carcinoma: an EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group study. *Eur J Cancer* 2000 ; 36 : 194-9 (レベルⅢ)
  - 34) Garcia AA, Blessing JA, Vaccarello L, Roman LD. Phase II clinical trial of docetaxel in refractory squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 2007 ; 30 : 428-31 (レベルⅢ)
  - 35) Rose PG, Blessing JA, Lele S, Abulafia O. Evaluation of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) as second-line chemotherapy of squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 210-3 (レベルⅢ)