

## 第5章

## 残存病変・再発癌の治療

## 総説

初回治療後に残存病変を有する子宮頸癌や再発子宮頸癌に対する治療戦略は、病変部位（局所か遠隔か）、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。

初回治療に同時化学放射線療法(concurrent chemoradiotherapy；CCRT)/RTを施行した後に行う子宮全摘出術には、治療強度向上を目的とする adjuvant hysterectomy と残存腫瘍摘除を目的とする salvage hysterectomy がある。いずれも現時点で妥当性を示すエビデンスは十分ではなく、治療による得失を考慮して慎重に施行を検討する必要がある<sup>1-4)</sup>(CQ新3)。

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、傍大動脈リンパ節転移などの孤立性の照射野外の局在性再発では、腫瘍の制御を目的とした救済放射線治療が選択肢となる<sup>5-8)</sup>。近年、様々な放射線治療法が開発され、薬物療法の併用も含めて有効な治療選択肢が提示できるようになった<sup>9,10)</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には、合併症を考慮して適応を慎重に吟味する。不完全手術例で癌の残存が明らかな症例にも、残存再発例と同様に放射線治療を含めて検討する<sup>6,7)</sup>。一方、進行・再発例では症状緩和やQOLの低下を防ぐ目的に行われる緩和的放射線治療が選択肢となる<sup>11,12)</sup>。肺・脳・骨転移などでは、転移部位・個数・患者の全身状態や予後に応じて、照射法も含めて個別に治療を計画する必要がある<sup>13-17)</sup>(CQ26)。

放射線照射歴のある局所再発は、手術や放射線再照射などの局所治療が行われることもあるが、侵襲性の高さに比して病巣の根絶は困難なことが多い<sup>18-20)</sup>。化学療法は奏効率も低く、化学療法を行う主たる目的は、症状緩和とQOLの改善となる。放射線照射後の再発例では得失を総合的に検討し、best supportive care(BSC)も重要な選択肢とした治療提案を行う(CQ27)。一方、既存の化学療法にモノクローナル抗体や低分子薬などの分子標的治療薬を組み合わせる有効性について検証が進められ、化学療法とベバシズマブの併用療法が一つの選択肢となった<sup>21-23)</sup>。さらに近年、再発・進行例に対する免疫チェックポイント阻害薬の有効性が相次いで示されており<sup>24,25)</sup>、本邦でも治療選択肢となることが期待される(CQ29)。また、2019年6月に包括的がんゲノムプロファイリング(comprehensive genome profile；CGP)検査が保険適用となったことにより、遺伝子情報をもとにした個別化治療の実現が可能となった。現時点ではCGP検査後に治療にたどり着く実用性は限定的であるが、CGP検査をコンパニオン診断薬とした標的薬が開発されれば、CGP検査の実用性が増すことが期待される<sup>26,27)</sup>(CQ新7)。

- ▶ 参考文献 ..... 1
- 1) Lu W, Lu C, Yu Z, Gao L. Chemoradiotherapy alone vs. chemoradiotherapy and hysterectomy for locally advanced cervical cancer: A systematic review and updated meta-analysis. *Oncol Lett* 2021; 21: 160 2
  - 2) Takekuma M, Takahashi F, Mabuchi S, Kudaka W, Horie K, Ikeda M, et al. Propensity score-matched analysis of systemic chemotherapy versus salvage hysterectomy for persistent cervical cancer after definitive radiotherapy/concurrent chemoradiotherapy. *BMC Cancer* 2020; 20: 1169 3
  - 3) Pelvin S, Ruma FI, Rahman K, Ferdous J, Ara R, Abu Syed MM, et al. Adjuvant hysterectomy in patients with residual disease after radiation for locally advanced cervical cancer: A prospective longitudinal study. *J Glob Oncol* 2019; 5: 1-7 4
  - 4) Kim JY, Byun SJ, Kim YS, Nam JH. Disease courses in patients with residual tumor following concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2017; 144: 34-9 5
  - 5) Grigsby PW. Radiotherapy for pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical cancer. *Radiat Med* 2005; 23: 327-30 6
  - 6) 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 7
  - 7) 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 8
  - 8) 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 9
  - 9) Yanez L, Ciudad AM, Mehta MP, Marsiglia H. What is the evidence for the clinical value of SBRT in cancer of the cervix? *Rep Pract Oncol Radiother* 2018; 23: 574-9 10
  - 10) Yin YJ, Li HQ, Sheng XG, Du XL, Wang C, Lu CH, et al. The treatment of pelvic locoregional recurrence of cervical cancer after radical surgery with intensity-modulated radiation therapy compared with conventional radiotherapy: A retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 1058-65 11
  - 11) Tsao MN, Xu W, Wong RK, Lloyd N, Laperriere N, Sahgal A, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; (1): CD003869 12
  - 12) Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Practical Radiation Oncology* 2017; 7: 4-12 13
  - 13) Sahgal A, Ruschin M, Ma L, Verbakel W, Larson D, Brown PD. Stereotactic radiosurgery alone for multiple brain metastases? A review of clinical and technical issues. *Neuro Oncol* 2017; 19(suppl\_2): ii2-ii15 14
  - 14) Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): A multicentre, randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1049-60 15
  - 15) Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: Long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2830-8 16
  - 16) Chow R, Hoskin P, Schild SE, Raman S, Im J, Zhang D, et al. Single vs multiple fraction palliative radiation therapy for bone metastases: Cumulative meta-analysis. *Radiother Oncol* 2019; 141: 56-61 17
  - 17) Wallace AS, Fiveash JB, Williams CP, Kvale E, Pisu M, Jackson BE, et al. Choosing wisely at the end of life: Use of shorter courses of palliative radiation therapy for bone metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102: 320-4 18
  - 18) Schneider A, Köhler C, Erdemoglu E. Current developments for pelvic exenteration in gynecologic oncology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21: 4-9 19
  - 19) 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 20
  - 20) Lin AJ, Ma S, Markovina S, Schwarz J, Mutch DG, Powell MA, et al. Clinical outcomes after isolated 21

- 1 pelvic failure in cervical cancer patients treated with definitive radiation. *Gynecol Oncol* 2019; 153: 530-4
- 2 21) Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for ad-
- 3 vanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomized, controlled,
- 4 open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017; 390: 1654-63
- 5 22) Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, Monk BJ, Stockman S, Long 3rd HJ, et al. Patient reported out-
- 6 comes in a practice changing randomized trial of bevacizumab in the treatment of advanced cervical
- 7 cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 301-11
- 8 23) Redondo A, Colombo N, McCormack M, Dreosti L, Nogueira-Rodrigues A, Scambia G, et al. Primary
- 9 results from CECILIA, a global single-arm phase II study evaluating bevacizumab, carboplatin and pa-
- 10 clitaxel for advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2020; 159: 142-9
- 11 24) Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab
- 12 for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1856-67
- 13 25) Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, Melo AC, Kim HS, et al. P4-2021: EMPOWER-Cervical 1/  
14 GOG-3016/ENGOT-cx9: Interim analysis of phase III trial of cemiplimab vs. investigator's choice (IC)
- 15 chemotherapy (chemo) in recurrent/metastatic (R/M) cervical carcinoma. *Ann Oncol* 2021; 32: 940-1
- 16 26) Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the
- 17 use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO
- 18 Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020; 31: 1491-505
- 19 27) Haslem DS, Van Norman SB, Fulde G, Knighton AJ, Belnap T, Butler AM, et al. A retrospective analy-
- 20 sis of precision medicine outcomes in patients with advanced cancer reveals improved progression-free
- 21 survival without increased health care costs. *J Oncol Pract* 2017; 13: e108-e119
- 22
- 23
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36

## CQ 新3

## 初回治療に CCRT/RT を施行した患者に対して、子宮摘出術を追加することは奨められるか？

推奨

CCRT/RT 後に補助療法として子宮摘出術を追加しないことを提案する。

推奨の強さ 2(↓) エビデンスレベル C

## 明日への提言

現時点で CCRT/RT 後に残存腫瘍のない患者に対して、補助療法として子宮摘出術を追加する妥当性は認められない。一方、残存腫瘍を認める患者に対する子宮摘出術の妥当性については、術式および残存腫瘍の評価方法と時期を含め、臨床試験で検証する必要がある。

## ▶▶ 目的

根治的 CCRT/RT を施行後に、①補助療法として子宮摘出術を行うこと (adjuvant hysterectomy)、②原発巣が残存している患者に対し救済療法として子宮摘出術を行うこと (salvage hysterectomy) の意義および予後の改善が期待できるかについて検討する。

## ▶▶ 解説

局所進行子宮頸癌に対して、初回治療として根治的 RT または CCRT を行った後に引き続いて、一連の治療(補助療法)として子宮摘出術を行うことについては、古くは 1987 年に、I B 期と II A 期を対象に、放射線治療単独群と放射線治療後に広汎子宮全摘出術を行う群の RCT が報告された<sup>1)</sup>。無病生存期間は 2 群間で差がなかった。重症合併症の頻度に有意差はなかった。

2003 年に Gynecologic Oncology Group (GOG) study として腫瘍径 4 cm 以上の I B 期に対して、放射線治療単独(外照射と腔内照射)群と放射線治療後の筋膜外子宮摘出術を行う群の RCT が報告された<sup>2)</sup>。2 群間で OS、PFS に差がなかった。重症有害事象 (serious adverse event ; SAE) の頻度にも差がなかった。

2012 年に、I B2 期と II 期に対し、CCRT 後に CR (complete response) が得られた症例を対象として、子宮摘出術を行う群と行わない群に割り付ける RCT が報告されたが、この試験は残念ながら症例集積が進まないため途中で中止されている<sup>3)</sup>。中止までに登録された 61 例を 2 群に割り付けた解析では、OS に差がなかった。

2013 年に報告された RCT は、CCRT (外照射のみ)後に小線源治療を受ける群と広汎子宮全摘出術を受ける群を比較した<sup>4)</sup>。PFS、OS とともに差がなかった。

2021 年発表の RCT のメタアナリシスによると、CCRT 後の子宮摘出術は、OS、PFS を

1 改善させない<sup>5)</sup>。

2 以上より、腫瘍の残存がない症例に対して、または残存の有無を問わずに一律に根治性を  
3 高める目的で放射線治療後に子宮を摘出する、いわゆる adjuvant hysterectomy は生存率を  
4 改善しない。

5 一方、放射線治療後に腫瘍が残存している場合に救済療法として子宮を摘出する、いわゆる  
6 salvage hysterectomy については、RCT がなく、一部の観察研究で全生存率を延長し再  
7 発リスクを下げる可能性が報告されている。

8 Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の多施設共同研究で、RT/CCRT 治療後腫瘍残存  
9 がある症例について、propensity score-matching の手法で抽出された、子宮摘出術施行例  
10 と化学療法施行例 71 例ずつが比較された<sup>6)</sup>。OS は中央値 3.8 年 vs. 1.5 年と延長され、PFS  
11 も延長、再発リスクの HR は 0.45 であった。SAE は子宮摘出術群で晩期 9.9%、早期 4.2%  
12 で出現し、治療関連死はなかった。その他 4 つの後方視的検討でも、salvage hysterectomy  
13 後の再発と SAE の頻度が報告されている。

14 29 例の RT 後の子宮摘出術を行った報告では、3 例の再発と、グレード 3a 以上の合併症  
15 が 24% に生じたとされた<sup>7)</sup>。

16 40 例の RT 後に生検で病理学的に確認された腫瘍残存例に対して子宮摘出術を行った経  
17 過を検討した報告では、10% に再発があり<sup>8)</sup>、特に筋膜外子宮全摘出術を行った症例の 13%  
18 に再発を認めた。広汎子宮全摘出術を行った患者には再発がなかったが、広汎子宮全摘出術  
19 では術中合併症 27.3%、晩期合併症 54.5% と合併症率が高かった。

20 15 例の CCRT 後に子宮摘出術を受けた患者を後方視的に検討した報告では、3 例が遠隔  
21 再発し、腸管障害や尿路障害が多く報告された。広汎子宮全摘出術は術後合併症率が特に多  
22 いので避けた方がよいとしている<sup>9)</sup>。

23 RT 後の子宮摘出術のうち、58 例の 1 cm 以上の残存があった患者について検討した報告  
24 では、グレード 3~4 の腸管障害が 10.4%、グレード 3~4 の尿路障害が 8.6% にみられた<sup>10)</sup>。

25 放射線治療後に残存腫瘍の有無を判定する方法についても問題になる。前述の報告<sup>9)</sup>では、  
26 CCRT 後に 10 例で MR 画像上腫瘍の残存があったが、術後病理で癌が証明されたのはその  
27 うち 3 例に過ぎず、画像検査での残存腫瘍の判定には限界がある<sup>9)</sup>。

28 逆に、CCRT 後の残存腫瘍が無治療でどうなるかを検討した報告では、MRI で残存腫瘍  
29 を認めた 53 例のうち、30 例は追加治療を行わずとも後に腫瘍が消失しており、腫瘍消失す  
30 るのは残存腫瘍径が 2 cm 以下のものがほとんどであった<sup>11)</sup>。CCRT 終了後に 2 cm 以下の  
31 残存腫瘍を MRI で認めても、直ちに salvage hysterectomy を行わず、慎重に経過を見ても  
32 よいかもしいない。

33 以上より、CCRT/RT を施行後に原発巣が残存している患者に救済療法として子宮摘出術  
34 (salvage hysterectomy) を行うと OS を延長し再発リスクが下がる可能性があるものの、安  
35 全な子宮摘出法や残存腫瘍の評価法に疑問を残している。救済的子宮摘出術については、治  
36 療による得失を考慮した今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

▶ 参考文献	1
1) Perez CA, Camel HM, Kao MS, Hederman MA. Randomized study of preoperative radiation and surgery or irradiation alone in the treatment of stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix: final report. <i>Gynecol Oncol</i> 1987; 27: 129-40(ランダム) 【委】	2 3
2) Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. <i>Gynecol Oncol</i> 2003; 89: 343-53(ランダム) 【委】	4 5
3) Morice P, Rouanet P, Rey A, Romestaing P, Houvenaeghel G, Boulanger JC, et al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. <i>The Oncologist</i> 2012; 17: 64-71(ランダム) 【委】	6 7 8
4) Cetina L, González-Enciso A, Cantú D, Coronel J, Pérez-Montiel D, Hinojosa J, et al. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation with gemcitabine plus cisplatin: a randomized, phase III study in IB2-IIB cervical cancer patients. <i>Ann Oncol</i> 2013; 24: 2043-47(ランダム) 【委】	9 10 11
5) Lu W, Lu C, Yu Z, Gao L. Chemoradiotherapy alone vs. chemoradiotherapy and hysterectomy for locally advanced cervical cancer: A systematic review and updated meta-analysis. <i>Oncol Lett</i> 2021; 21: 160(メタ) 【検】	12 13
6) Takekuma M, Takahashi F, Mabuchi S, Kudaka W, Horie K, Ikeda M, et al. Propensity score-matched analysis of systemic chemotherapy versus salvage hysterectomy for persistent cervical cancer after definitive radiotherapy/concurrent chemoradiotherapy. <i>BMC Cancer</i> 2020; 20: 1169(ケースコントロール) 【検】	14 15 16
7) Gosset M, Chargari C, Bentivegna E, Leary A, Genestie C, Maulard A, et al. Should we cease to perform salvage hysterectomy after chemoradiation and brachytherapy in locally advanced cervical cancer? <i>Anticancer Res</i> 2019; 39: 2919-26(ケースシリーズ) 【検】	17 18
8) Pelvin S, Ruma FI, Rahman K, Ferdous J, Ara R, Abu Syed MM, et al. Adjuvant hysterectomy in patients with residual disease after radiation for locally advanced cervical cancer: A prospective longitudinal study. <i>J Glob Oncol</i> 2019; 5: 1-7(ケースシリーズ) 【検】	19 20
9) Platt SL, Patel A, Humphrey PJ, Al-Booz H, Bailey J. Completion surgery after chemoradiotherapy for cervical cancer—is there a role? UK Cancer Centre experience of hysterectomy post chemo-radiotherapy treatment for cervical cancer. <i>J Obstet Gynaecol</i> 2019; 39: 68-73(ケースシリーズ) 【検】	21 22
10) Castelnau-Marchand P, Chargari C, Bouaita R, Dumas I, Farha G, Kamsu-Kom L, et al. What to expect from immediate salvage hysterectomy following concomitant chemoradiation and image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer. <i>Cancer Radiother</i> 2015; 19: 710-7(ケースシリーズ) 【検】	23 24 25
11) Kim JY, Byun SJ, Kim YS, Nam JH. Disease courses in patients with residual tumor following concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. <i>Gynecol Oncol</i> 2017; 144: 34-9(ケースシリーズ) 【検】	26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36

## CQ 26

## 放射線未照射部位に再発病変を有する患者に対して、放射線治療は奨められるか？

## 推奨

①限局性または単発～少数個の再発病変の場合、腫瘍の制御を目的とした放射線治療単独あるいは同時化学放射線療法 (CCRT) が提案される。

推奨の強さ 2(↑) エビデンスレベル C

②全身性または多発性の再発病変の場合、症状緩和や QOL の低下を防ぐことを目的に行われる緩和的放射線治療が推奨される。

推奨の強さ 1(↑↑) エビデンスレベル B

## ▶▶ 目的

放射線未照射部位に再発を有する患者に対する放射線治療の意義について検討する。

## ▶▶ 解説

放射線未照射部位の再発病変に対する放射線治療の意義は、病変が限局性または単発～少数個であるか、全身性または多発性であるかによって異なる。限局性または単発～少数個の再発病変で、正常組織への線量を低く抑えつつ腫瘍に対して高線量を照射することが可能な場合には、腫瘍の制御を目的とした救済放射線治療の適応となる(36頁～参照)。このような再発の代表的なものとして、①術後の骨盤内再発、②傍大動脈ないし鎖骨上窩リンパ節転移、③ Oligometastasis [少数個(5個以下とする場合が多い)の遠隔転移] の場合が挙げられる。

術後の骨盤内再発で放射線治療が未施行の場合には、根治的な治療の適応となる可能性があり、治療の選択肢としては、①放射線治療単独あるいはシスプラチンを含むレジメンでの CCRT、②手術などがある。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、中心部再発患者、特に腔粘膜に限局した患者、腔傍(結合)組織に浸潤はあるが骨盤壁に達していない患者、腫瘍径が比較的小さな患者などでは、外部照射(+小線源治療)によって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>。腫瘍が大きく進展範囲が広い場合には、小線源治療は組織内照射が適応となり、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>4-6)</sup>。小線源治療の際には3次元画像誘導小線源治療(3 dimensional image-guided brachytherapy; 3D-IGBT)を行うことが望ましい。また近年では、体幹部定位放射線治療(stereotactic body radiation therapy; SBRT)の有効性を示唆する報告もあり、今後の発展が期待される<sup>7,8)</sup>。

骨盤内再発症例に対する CCRT は第Ⅱ相試験にとどまるものの、放射線治療単独の成績

と比較して、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<sup>9-12)</sup>。CCRTの優位性を証明するRCTはないが、放射線治療未施行の骨盤内再発に対して、CCRTは治療の選択肢の一つとなり得る。また近年では、広汎子宮全摘出術後の術後放射線治療の際に強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy ; IMRT)が提案されるようになってくるが(CQ16参照)、術後再発患者に対する全骨盤照射時もIMRTの有用性が報告されており<sup>13)</sup>、シスプラチンを含む化学療法を併用するIMRTは有力な選択肢となり得る。

腔断端の中央再発例で、膀胱腔瘻や直腸腔瘻を形成している患者などに対しては、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で制御困難な照射野内再発例に対するものであり、術後合併症(感染、吻合部縫合不全・狭窄、腸閉塞など)の頻度も高く、適応は慎重に検討されるべきである<sup>14)</sup>。

傍大動脈リンパ節や鎖骨上窩リンパ節に限局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が、以前より放射線治療単独ないしCCRTが行われ、長期生存する患者がいることが報告されている。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、放射線治療単独ないしCCRTを行った結果、5年生存率が31%であった<sup>15)</sup>。傍大動脈リンパ節再発に対するCCRTについては、少数例の後方視的検討ながら、比較的良好な中長期成績がいくつか報告されている<sup>16,17)</sup>。また、初回治療時に傍大動脈および鎖骨上窩リンパ節転移のあるIVB期の患者において、骨盤内病変とともに傍大動脈および鎖骨上窩リンパ節へもCCRTを行った後方視的研究でも比較的良好な治療成績が報告されていることから<sup>18)</sup>、傍大動脈リンパ節や鎖骨上窩リンパ節に限局した再発であれば、放射線治療単独ないしCCRTを考慮する価値がある。ただし、放射線治療単独とCCRTを比較したRCTはない。また、リンパ節再発に対する化学療法単独治療を支持する明らかなエビデンスはない。

SBRTとは、多方向から精密に病巣に高線量を集中し、病巣周囲の正常組織の線量を可及的に低く抑える放射線治療法であり、重篤な有害事象を起こすことなく、良好な局所制御効果が期待できる。近年では肺や骨などの体幹部のoligometastasisに対してSBRTを行うことで、腫瘍の局所制御が得られ、骨転移の除痛等の症状緩和効果が向上するだけでなく、予後が改善される可能性が示唆されている<sup>19-24)</sup>。原発巣が制御され1~5個の体幹部oligometastasisを有する患者に対する、標準的な緩和的放射線治療とSBRTとのランダム化第II相試験の結果、SBRTは局所制御率の向上のみならず長期予後の改善にも寄与することが示された<sup>25,26)</sup>。現在、様々な癌腫からのoligometastasisを対象にSBRTの予後改善効果に関する大規模な臨床試験が進行中である(NCT03862911, NCT03721431, NCT02759783, NCT03137771, NCT02364557)。今後、子宮頸癌からのoligometastasisに対する治療としても期待がもたれる<sup>27)</sup>。

全身性・多発性の再発病変の場合、症状緩和やQOLの低下を防ぐことを目的に緩和的放射線治療が行われる。緩和的放射線治療の適応としては様々な病態が挙げられるが、代表的なものとして、脳転移と骨転移の放射線治療について述べる。

1 脳転移に対する放射線治療は従来、全脳照射(whole brain radiation therapy : WBRT)が  
 2 行われてきたが、線量集中性に優れ照射期間の短い定位放射線照射(stereotactic irradiation : STI)  
 3 を試験治療に組み入れた臨床試験が行われてきた。単発性ないし少数個(2~4個)  
 4 の脳転移に対する STI と WBRT を組み合わせた RCT の結果によれば、WBRT の併用は頭  
 5 蓋内病変の制御を向上させるが全生存率に寄与せず<sup>28)</sup>、WBRT の追加による神経認知機能  
 6 や QOL 低下が示されている<sup>29,30)</sup>。一方で、STI 後は後発脳転移に留意する必要があるため、  
 7 本邦の実地医療では STI 単独治療後に MRI 検査で定期的な経過観察が行われることが多い  
 8 (STI については、39 頁の付記 1 を参照のこと)。

9 単発性あるいは少数の脳転移で、全身状態が良好で頭蓋外病変が制御されており、切除可  
 10 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  
 11 ため、適応には制限がある。5 個以上の多発性脳転移症例には、これまで WBRT が行われ  
 12 てきたが、ガンマナイフの STI 前方視的観察研究では、転移数が 2~4 個と 5~10 個の 2 群  
 13 間で全生存率に差がなかった<sup>31)</sup>。予後不良例や全身状態不良例では、全脳照射あるいは best  
 14 supportive care (BSC) を考慮する。脳転移に対し、放射線治療と薬物療法の併用を明確に支  
 15 持する根拠は乏しい。

16 限局した有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>32)</sup>。除痛目  
 17 的の放射線治療法として代表的なものに、8 Gy/1 回、20 Gy/5 回、24 Gy/6 回、30 Gy/10 回  
 18 がある。従来は 5~10 回の分割照射が用いられていたが、複数の RCT とメタアナリシスの  
 19 結果、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ず、いずれの方法でも除  
 20 痛効果発現率は 60% 程度、完全除痛率は 25% 程度、除痛効果持続期間は約 4 カ月と報告さ  
 21 れている。また照射後、腫瘍による病的骨折や脊髄圧迫症状の発生リスクも両者の間に有意  
 22 差は認められていない<sup>33-35)</sup>。ただし疼痛の再燃による再照射率は、分割照射に比して単回照  
 23 射で有意に高い<sup>33-35)</sup>。したがって、全身状態や予後を勘案して適切な照射法を選択すること  
 24 が奨められる<sup>36)</sup>。照射後の疼痛再燃に対しては、再照射により初回治療時とほぼ同等の除痛  
 25 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>37)</sup>。

#### ▶ 参考文献 .....

- 1) 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 (ケースコントロール) 【旧】
- 2) 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 (ケースコントロール) 【旧】
- 3) Grigsby PW. Radiotherapy for pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical cancer. *Radiat Med* 2005; 23: 327-30 (ケースコントロール) 【旧】
- 4) 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 (ケースコントロール) 【旧】
- 5) Yoshida K, Yamazaki H, Kotsuma T, Takenaka T, Masui K, Yoshioka Y, et al. Treatment results of image-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy for pelvic recurrence of uterine cancer.

- Brachytherapy 2015; 14: 440-8(ケースコントロール) 【委】 1
- 6) De Ieso PB, Mullassery V, Shrimali R, Lowe G, Bryant L, Hoskin PJ. Image-guided vulvovaginal interstitial brachytherapy in the treatment of primary and recurrent gynecological malignancies. Brachytherapy 2012; 11: 306-10(ケースコントロール) 【旧】 2 3
- 7) Seo Y, Kim MS, Yoo HJ, Jang WI, Rhu SY, Choi SC, et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for locally recurrent uterine cervix cancer at the pelvic sidewall: Feasibility and complication. Asia Pac J Clin Oncol 2016; 12: e280-e288(ケースコントロール) 【検】 4 5
- 8) Yanez L, Ciudad AM, Mehta MP, Marsiglia H. What is the evidence for the clinical value of SBRT in cancer of the cervix? Rep Pract Oncol Radiother 2018; 23: 574-9(メタ) 【委】 6 7
- 9) 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(ケースコントロール) 【旧】 8
- 10) 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(ケースコントロール) 【旧】 9 10
- 11) 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(コホート) 【旧】 11 12
- 12) Lee YS, Kim YS, Kim JH, Ahn SD, Lee SW, Shin SS, et al. Feasibility and outcome of concurrent chemoradiotherapy for recurrent cervical carcinoma after initial surgery. Tumori 2010; 96: 553-9(ケースコントロール) 【委】 13 14
- 13) Yin YJ, Li HQ, Sheng XG, Du XL, Wang C, Lu CH, et al. The treatment of pelvic locoregional recurrence of cervical cancer after radical surgery with intensity-modulated radiation therapy compared with conventional radiotherapy: A retrospective study. Int J Gynecol Cancer 2015; 25: 1058-65(ケースコントロール) 【検】 15 16
- 14) 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(ケースコントロール) 【旧】 17 18
- 15) 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(ケースコントロール) 【旧】 19 20
- 16) 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(ケースコントロール) 【旧】 21 22
- 17) 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(ケースコントロール) 【旧】 23 24
- 18) Kim JY, Kim JY, Kim JH, Yoon MS, Kim J, Kim YS. Curative chemoradiotherapy in patients with stage IVB cervical cancer presenting with paraaortic and left supraclavicular lymph node metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 84: 741-7(ケースコントロール) 【委】 25 26
- 19) Husain ZA, Sahgal A, De Salles A, Funaro M, Glover J, Hayashi M, et al. Stereotactic body radiotherapy for de novo spinal metastases: systematic review. J Neurosurg Spine 2017; 27: 295-302(メタ) 【検】 27 28
- 20) Spencer KL, van der Velden JM, Wong E, Seravalli E, Sahgal A, Chow E, et al. Systematic review of the role of stereotactic radiotherapy for bone metastases. J Natl Cancer Inst 2019; 111: 1023-32(メタ) 【検】 29 30 31
- 21) Niibe Y, Yamashita H, Sekiguchi K, Takahashi W, Shiraishi K, Okuma K, et al. Stereotactic body radiotherapy results for pulmonary oligometastases: A two-institution collaborative investigation. Anticancer Res 2015; 35: 4903-8(ケースコントロール) 【検】 32 33
- 22) Scorsetti M, Clerici E, Navarria P, D'Agostino G, Piergallini L, De Rose F, et al. The role of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of oligometastatic disease in the elderly. Br J Radiol 2015; 88: 2015-21(ケースコントロール) 【検】 34 35 36

- 1 23) Nuyttens JJ, van der Voort van Zyp NC, Verhoef C, Maat A, van Klaveren RJ, van der Holt B, et al.  
2 Stereotactic body radiation therapy for oligometastases to the lung: a phase 2 study. *Int J Radiat Oncol*  
3 *Biol Phys* 2015; 91: 337-43(コホート) 【検】
- 4 24) Aoki M, Hatayama Y, Kawaguchi H, Hirose K, Sato M, Akimoto H, et al. Stereotactic body radiotherapy  
5 for lung metastases as oligo-recurrence: a single institutional study. *J Radiat Res* 2016; 57: 55-61(ケース  
6 コントロール) 【検】
- 7 25) Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiothera-  
8 py versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers(SABR-COM-  
9 ET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019; 393: 2051-8(ランダム) 【委】
- 10 26) Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiothera-  
11 py for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: Long-term results of the SABR-COMET  
12 phase II randomized trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2830-8(ランダム) 【委】
- 13 27) Ning MS, Ahobila V, Jhingran A, Stecklein SR, Frumovitz M, Schmeler KM, et al. Outcomes and pat-  
14 terns of relapse after definitive radiation therapy for oligometastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol*  
15 2018; 148: 132-8(ケースシリーズ) 【委】
- 16 28) Tsao MN, Xu W, Wong RK, Lloyd N, Laperriere N, Sahgal A, et al. Whole brain radiotherapy for the  
17 treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; (1):  
18 CD003869(メタ) 【検】
- 19 29) Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of radiosurgery  
20 alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3  
21 brain metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 401-9(ランダム) 【検】
- 22 30) Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with  
23 brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: A random-  
24 ized controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1037-44(ランダム) 【旧】
- 25 31) Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosur-  
26 gery for patients with multiple brain metastases(JLKG0901): a multi-institutional prospective observa-  
27 tional study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 387-95(コホート) 【委】
- 28 32) Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases:  
29 Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Practical Radiation Oncology* 2017; 7: 4-12(ガイドラ  
30 イン) 【委】
- 31 33) Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative ra-  
32 diotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol* 2012; 24: 112-24(メタ) 【検】
- 33 34) Rich SE, Chow R, Raman S, Liang Zeng K, Lutz S, Lam H, et al. Update of the systematic review of  
34 palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol* 2018; 126: 547-57(メタ)  
35 【検】
- 36 35) Chow R, Hoskin P, Schild SE, Raman S, Im J, Zhang D, et al. Single vs multiple fraction palliative radia-  
tion therapy for bone metastases: Cumulative meta-analysis. *Radiother Oncol* 2019; 141: 56-61(メタ)  
【検】
- 36 36) Wallace AS, Fiveash JB, Williams CP, Kvale E, Pisu M, Jackson BE, et al. Choosing wisely at the end of  
life: Use of shorter courses of palliative radiation therapy for bone metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol*  
Phys 2018; 102: 320-4(コホート) 【検】
- 37) 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(メタ) 【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) だけ行うことを提案する。

推奨の強さ 2(↑) エビデンスレベル C

② 症状緩和を目的とした化学療法を提案する。

推奨の強さ 2(↑) エビデンスレベル C

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を提案する。

推奨の強さ 2(↑) エビデンスレベル C

## ▶▶ 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 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, BSC のみ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, 子宮全摘出術などがある。

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患者の解析からは, 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) の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 51~65%とされ, 周術期死亡率も 2.2~5.5%と比較的高い<sup>5, 6, 11, 12)</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>13)</sup>，リハビリテーションプログラムの充実化などにより，死亡率は近年低下してきたとは言え，合併症の発生率はなお高い。実施を検討するにあたっては，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を行うことが求められる。

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，広汎子宮全摘出術も行われる<sup>14-16)</sup>。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>14, 15)</sup>，骨盤除臓術と同様，術前の十分なインフォームドコンセントが必要である。

照射野内再発に対する放射線再照射は，照射法の検討などが行われているものの，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>17, 18)</sup>と4～40%の5年生存率が報告<sup>18-21)</sup>されているが，尿路系，消化器系の有害事象の頻度も38～66%と高率<sup>17, 19, 21)</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患者で，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>20-25)</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，治療患者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。

#### 付記 再発子宮頸癌に対する粒子線治療

婦人科領域疾患に対する重粒子線治療・陽子線治療などの粒子線治療は，2021年現在，保険診療としては認可されておらず先進医療として治療されている。高い線量集中性(重粒子線治療・陽子線治療)と高い生物学的効果(重粒子線治療)を持ち，放射線抵抗性腫瘍などに対して有効性が期待されている。放射線治療後の照射野内再発に対して，有害事象の観点から再照射は推奨されていないが，粒子線治療の高い線量集中性を利用することにより，安全に治療することが可能であり，少数例の報告ではあるが良好な成績が報告されている<sup>26)</sup>。まだ確立された治療法ではないが，今後の研究開発が期待される。

#### ▶ 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 (非ランダム) 【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 (非ランダム) 【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(非ランダム) 【旧】 1
- 4) Rutledge FN, Smith JP, Wharton JT, O'Quinn AG. Pelvic exenteration: analysis of 296 patients. Am J Obstet Gynecol 1977; 129: 881-92(ケースシリーズ) 【旧】 2
- 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(ケースシリーズ) 【旧】 3
- 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(ケースシリーズ) 【旧】 4
- 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(ケースシリーズ) 【旧】 5
- 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(ケースシリーズ) 【旧】 6
- 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(メタ) 【旧】 7
- 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(ケースシリーズ) 【旧】 8
- 11) 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(ケースシリーズ) 【委】 9
- 12) Tortorella L, Casarina J, Mara KC, Weaver AL, Multinu F, Glaser GE, et al. Prediction of short-term surgical complications in women undergoing pelvic exenteration for gynecological malignancies. Obstet Gynecol 2019; 152: 151-6(ケースシリーズ) 【委】 10
- 13) Schneider A, Köhler C, Erdemoglu E. Current developments for pelvic exenteration in gynecologic oncology. Curr Opin Obstet Gynecol 2009; 21: 4-9(レビュー) 【旧】 11
- 14) 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(ケースシリーズ) 【旧】 12
- 15) 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(ケースシリーズ) 【旧】 13
- 16) Lin AJ, Ma S, Markovina S, Schwarz J, Mutch DG, Powell MA, et al. Clinical outcomes after isolated pelvic failure in cervical cancer patients treated with definitive radiation. Gynecol Oncol 2019; 153: 530-4(ケースシリーズ) 【検】 14
- 17) Russell 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(ケースシリーズ) 【旧】 15
- 18) 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(ケースシリーズ) 【旧】 16
- 19) Jones TK Jr, Levitt SH, King ER. Retreatment of persistent and recurrent carcinoma of the cervix with irradiation. Radiology 1970; 95: 167-74(ケースシリーズ) 【旧】 17
- 20) 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(ケースシリーズ) 【旧】 18
- 21) 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(ケース 19

シリーズ)【旧】

- 22) Brabham JG, Cardenes HR. Permanent interstitial reirradiation with  $^{198}\text{Au}$  as salvage therapy for low volume recurrent gynecologic malignancies: a single institution experience. *J Clin Oncol* 2009; 32: 417-22(ケースシリーズ)【旧】
- 23) Seo YS, Kim MS, Yoo HJ, Jang EI, Rhu SY, Choi SC, et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for locally recurrent uterine cervix cancer at the pelvic sidewall: Feasibility and complication. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016; 12: e280-e288(ケースシリーズ)【検】
- 24) Qu A, Jiang P, Sun H, Jiang W, Jiang Y, Tian S, et al. Efficacy and dosimetry analysis of image-guided radioactive  $^{125}\text{I}$  seed implantation as salvage treatment for pelvic recurrent cervical cancer after external beam radiotherapy. *J Gynecol Oncol* 2019; 30: e9(ケースシリーズ)【検】
- 25) Han L, Li C, Wang J, He X, Zhang X, Yang J, et al. Iodine-125 radioactive seed tissue implantation as a remedy treatment for recurrent cervical cancer. *J Cancer Res Ther* 2016; 12: C176-180(ケースシリーズ)【検】
- 26) Shiba S, Okonogi N, Kato S, Wakatsuki M, Kobayashi D, Kiyohara H, et al. Clinical impact of re-irradiation with carbon-ion radiotherapy for lymph node recurrence of gynecological cancers. *Anticancer Res* 2017; 37: 5577-83(ケースシリーズ)【委】

## CQ 29

## 再発患者に対して、多剤併用化学療法は奨められるか？

## 推奨

① TP 療法を推奨する。

推奨の強さ 1(↑↑) エビデンスレベル B

② プラチナ製剤の投与歴がある患者や腎機能障害が危惧される患者では TC 療法 (conventional TC 療法) を提案する。

推奨の強さ 2(↑) エビデンスレベル B

③ ベバシズマブの化学療法との併用を推奨する。

推奨の強さ 1(↑↑) エビデンスレベル B

## 明日への提言

再発子宮頸癌に対して化学療法に分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬などを併用する妥当性について種々の臨床試験で検証中であり、卵巣癌同様に今後、治療の個別化が進むことが期待される。

## ▶▶ 目的

再発薬物療法で用いられる化学療法薬剤あるいは分子標的治療薬の併用療法について検討する。

## ▶▶ 解説

再発子宮頸癌において化学療法の適応となる患者は、手術療法や放射線治療などの局所療法の適応とならない複数箇所の再発患者や、照射野内再発で再照射できないような患者である。難治性の病状を示す患者であることが多く、がん薬物療法の目的は症状緩和と QOL の改善となる。現時点での治療選択肢は限られており、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。

子宮頸癌に対する化学療法としては 1970 年代よりシスプラチンが単剤療法として用いられており、20~30%の奏効率を示している<sup>1)</sup>。GOG では、イホスファミド<sup>2)</sup>、パクリタキセル<sup>3)</sup>、トポテカン<sup>4)</sup>(ノギテカン)などの薬剤とシスプラチンの併用により、シスプラチン単剤よりも奏効率で優ることが報告された。特にパクリタキセルとシスプラチンの併用療法 (TP 療法) は、シスプラチン単剤との RCT で OS では有意差はないものの、奏効率の上昇と PFS の延長が見られ、治療関連死を引き起こすような毒性の増強や QOL の低下はなかった<sup>3)</sup>。この試験の結果より、TP 療法が再発患者に対する化学療法として推奨される。その後、トポテカン(ノギテカン)、ピノレルピン、ゲムシタピンとシスプラチンとの併用療法と TP

1 療法の4群を比較したRCT(GOG204試験)が行われた<sup>5)</sup>が、OS、PFS、奏効率でTP療法に  
2 優るものはなく、TP療法が標準治療とする考えを裏付ける結果となっている。

3 カルボプラチン単剤はシスプラチン単剤と比べると奏効率は低いものの<sup>6,7)</sup>、パクリタキ  
4 セルとの併用(TC療法)では60%の奏効率が示されている<sup>8,9)</sup>。カルボプラチンはシスプラ  
5 チンと比べて腎毒性が低い、嘔気・嘔吐が少ない、神経毒性が低い、腎機能に応じて投与量  
6 を調節できるという特徴がある。またTC療法ではパクリタキセルの3時間投与が可能で、  
7 利尿目的の補液を必要としないため、TP療法と比較して利便性が高い。これらを踏まえて、  
8 JCOGでTC療法のTP療法に対する非劣性を検証するRCT(JCOG0505試験)が行われ、  
9 OSでTC療法のTP療法に対する非劣性が示された<sup>10)</sup>。一方、サブグループ解析では、プ  
10 ラチナ製剤投与既往(CCRTにおける増感効果を目的とした投与を含む)のない患者ではTP  
11 療法がTC療法よりも良好な予後を示していた。以上より、特に腎機能障害が危惧される症  
12 例やプラチナ製剤投与既往のある再発患者に対しては、TC療法が選択肢として提案される。

13 アレルギー反応等でタキサン製剤の投与が困難な患者に対する併用療法のオプションとし  
14 ては、前述のトポテカン(ノギテカン)、ビノレルビン、ゲムシタビンとシスプラチンの併用  
15 療法<sup>5)</sup>の他に、イリノテカンとシスプラチン<sup>11)</sup>もしくはネダプラチン<sup>12)</sup>の併用療法が挙げら  
16 れる。イリノテカンはトポテカン(ノギテカン)と同じトポイソメラーゼI阻害薬であり、シ  
17 スプラチンとの併用療法では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  
18 あった。この報告において放射線治療歴のある患者は21%と少ないため<sup>11)</sup>、他の試験と比  
19 較して奏効率が高くなり有害事象の発現頻度が低くなった可能性はあるが、本邦で投与でき  
20 る有効な治療法の一つと考えられる。

21 一方で、プラチナ製剤のアレルギーがある場合、カルボプラチンの脱感作療法や他のプラ  
22 チナ製剤への変更を試みることもあるが<sup>13)</sup>、プラチナ製剤を含まない併用療法のオプション  
23 として、パクリタキセルとトポテカン(ノギテカン)の併用療法が挙げられる。後述するベバ  
24 シズマブの上乗せ効果を検証したRCT(GOG240試験)では、化学療法としてTP療法もし  
25 くはパクリタキセルとトポテカン(ノギテカン)の併用療法が用いられ、パクリタキセルとト  
26 ポテカン(ノギテカン)の併用群はTP療法群と比べて劣っていたものの、ベバシズマブ併用  
27 なしで25%、ベバシズマブ併用ありで49%の奏効率が示された<sup>14)</sup>。

28 既存の化学療法にモノクローナル抗体や低分子薬などの分子標的治療薬を組み合わせる有  
29 効性についても検証が行われている。海外第Ⅲ相臨床試験(GOG240試験)では、TP療法と  
30 パクリタキセル+トポテカン(ノギテカン)併用療法の2種類の化学療法それぞれに抗  
31 VEGF(vascular endothelial growth factor)抗体のベバシズマブを加えた計4群の治療成績  
32 が検証され、2017年に最終報告が発表された<sup>14)</sup>。化学療法にベバシズマブを加えること  
33 によって、OSの中央値が16.8カ月で3.6カ月延長(HR 0.77(0.62-0.95))、有意な腫瘍縮小率の  
34 向上、PFSの延長が示された。放射線治療歴を有する患者が75%含まれたこの臨床試験で  
35 は、化学療法とベバシズマブ併用群で15%に穿孔および瘻孔が発症していた。

36 QOLに関しては、GOG240試験に参加した患者を対象として、①FACT-Cx TOI(Functional

Assessment of Cancer Therapy-Cervix Trial Outcome Index), ② FACT/GOG-Neurotoxicity subscale, ③ BPI(Brief Pain Inventory) の3つの指標を用いて評価された<sup>15)</sup>。化学療法とベバシズマブ併用群, 化学療法単独群の比較で, 各スコアに関して両群で差は認められなかったことが報告された。

TC療法にベバシズマブを加えた単アームの第Ⅱ相試験では, 奏効率が61%, OSの中央値が25カ月, PFSの中央値が10.9カ月と報告された。放射線治療歴を有する患者が71%含まれており, 穿孔および瘻孔の発症頻度は11%であった<sup>16)</sup>。この試験では, パクリタキセルおよびカルボプラチンの有害事象などによる中止後に, ベバシズマブ単剤で投与を継続することを許容しており, 57%の患者にベバシズマブ単剤投与が行われていた。ベバシズマブ単剤での治療継続が良好な成績に寄与した可能性があるが, 現時点で子宮頸癌におけるベバシズマブ単剤による維持療法の有効性は明らかではない。ベバシズマブ以外の血管新生阻害薬であるセディラニブ<sup>17)</sup>の上乗せ効果についても検証されたが, これまでのところ有効性は示されていない。

化学療法に抗PD-1(Programmed death 1)抗体であるペムプロリズマブを併用した効果をプラセボ併用と比較した第Ⅲ相試験(KEYNOTE-826試験)<sup>18)</sup>が行われた。化学療法はTP療法もしくはTC療法で, ベバシズマブの併用も許容された。化学療法にペムプロリズマブを加えることによって, PFSの中央値が10.4カ月で2.2カ月延長した(HR 0.62(0.50-0.77))。24カ月後の生存率は, ペムプロリズマブ群が50.4%, プラセボ群が40.4%だった(HR 0.67(0.54-0.84))。PD-L1(Programmed death ligand 1)の発現をCPS(combined positive score)を用いて分類し, PD-L1が高発現している(CPS $\geq$ 10)サブグループでは, 化学療法にペムプロリズマブを加えることによってPFSの中央値が10.4カ月で2.3カ月延長した(HR 0.58(0.44-0.77))。また24カ月後の生存率は, ペムプロリズマブ群が54.4%, プラセボ群が44.6%だった(HR 0.61(0.44-0.84))。ペムプロリズマブ群ではペムプロリズマブ関連の有害事象は増加したものの, ペムプロリズマブ併用による化学療法の有害事象の増強および化学療法によるペムプロリズマブの有害事象の増強はなかった。

再発子宮頸癌に対する化学療法の有効性を検証した臨床試験の登録症例の大部分は扁平上皮癌の症例で, 腺癌のみを対象とした大規模な臨床試験は行われていない。GOGで行われた3つの臨床試験(GOG179試験, GOG204試験, GOG240試験)に登録された腺癌および腺扁平上皮癌の症例と扁平上皮癌の症例の治療成績(併用療法群のみ)を比較した検討では組織型による有意な差はなく, 再発症例に対する化学療法の治療成績について組織型による差はないと報告されている<sup>19)</sup>。

#### 付記 多剤併用療法の今後の展望

併用治療の礎となる化学療法の治療強度を上げる試みとして, dose-dense TC療法をTC療法と前方視的比較検証するJCOG1311試験(臨床第Ⅱ/Ⅲ相)が実施されたが<sup>20)</sup>, 第Ⅱ相試験にてdose-dense TC療法の優位性が示されず, 第Ⅲ相試験は行われなかった。

近年、子宮頸癌に対する免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor: ICI)の有効性に注目が集まっている(CQ 新7参照)。本邦では抗PD-1抗体薬であるペムプロリズマブが高頻度マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability-high; MSI-High)癌に対して癌種横断的に保険適用となっており、MSI-Highの子宮頸癌にはペムプロリズマブの投与が考慮される。KEYNOTE-158試験により、一定数の子宮頸癌患者が腫瘍遺伝子変異量高スコア(tumor mutation burden-high; TMB-High)となり、ペムプロリズマブが奏効することが期待されている<sup>21)</sup>。また、別の抗PD-1抗体薬であるセミプリマブの有効性も示されている<sup>22)</sup>。プラチナベースの化学療法後に増悪した子宮頸癌患者(腫瘍内のPD-L1の発現の有無にかかわらず)を対象として行われたセミプリマブと単剤化学療法とのRCTにおいて、セミプリマブ群のOSは12カ月で、単剤化学療法群の8.5カ月と比較して有意に長かった(HR 0.69(0.56-0.84))。前述のKEYNOTE-826試験の他に、化学療法にICI(アテゾリズマブ)および/ないしベバシズマブを併用するBEATcc<sup>23)</sup>が行われている。ICI以外の併用有望薬として、抗組織因子抗体の薬物複合体であるチソツマブ ベドチンがある。102例の再発子宮頸癌に対して単剤でORR 24%(95%CI 16-33)を示しており<sup>24)</sup>、既存薬との併用療法の開発に期待がかかる。

#### ▶ 参考文献

- 1) Thigpen T. The role of chemotherapy in management of carcinoma of the cervix. *Cancer J* 2003; 9: 452-32(レビュー) 【旧】
- 2) 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(ランダム) 【旧】
- 3) 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 carcinoma of cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3113-9(ランダム) 【旧】
- 4) 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(ランダム) 【旧】
- 5) Monk BJ, Sill MW, McMeekin Ds, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of cisplatin-containing doublet combination in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4649-55(ランダム) 【旧】
- 6) Weiss GR, Green S, Hannigan EV, Boutselis JG, Survit 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(非ランダム) 【旧】
- 7) 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(ランダム) 【旧】
- 8) Sit AS, Kelly JL, Gallion HH, Kunschner AJ, Edwards RP. Paclitaxel and carboplatin for recurrent or persistent cancer of the cervix. *Cancer Invest* 2004; 22: 368-73(コホート) 【旧】
- 9) 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(ケースコントロール) 【旧】
- 10) Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus carboplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2129-35(ランダム) 【旧】
- 11) 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(非ランダム) 【旧】

- 12) Tsuda H, Hashiguchi Y, Nishimura S, Miyama M, Nakata S, Kawamura N, et al. Phase I--II 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 (非ランダム) 【旧】
- 13) Altwerger G, Gressel GM, English DP, Nelson WK, Carussillo N, Silas DA, et al. Platinum desensitization in patients with carboplatin hypersensitivity: A single-institution retrospective study. *Gynecol Oncol* 2017; 144: 77-82 (ケースシリーズ) 【委】
- 14) Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017; 390: 1654-63 (ランダム) 【検】
- 15) Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, Monk BJ, Stockman S, Long 3rd HJ, et al. Patient reported outcomes in a practice changing randomized trial of bevacizumab in the treatment of advanced cervical cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 301-11 (ランダム) 【検】
- 16) Redondo A, Colombo N, McCormack M, Dreosti L, Nogueira-Rodrigues A, Scambia G, et al. Primary results from CECILIA, a global single-arm phase II study evaluating bevacizumab, carboplatin and paclitaxel for advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2020; 159: 142-9 (非ランダム) 【検】
- 17) Symonds RP, Gourley C, Davidson S, Caty K, McCartney E, Rai D, et al. Cediranib combined with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic or recurrent cervical cancer (CIRCCa): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1515-24 (ランダム) 【検】
- 18) Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1856-67 (ランダム) 【委】
- 19) Seamon LG, Java JJ, Monk BJ, Penson RT, Brown J, Mannel RS, et al. Impact of tumor histology on survival in advanced cervical carcinoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Br J Cancer* 2018; 118: 162-70 (メタ) 【検】
- 20) Ishikawa M, Shibata T, Iwata T, Nishio S, Takada T, Suzuki S, et al. A randomized phase II/III trial of conventional paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab versus dose-dense paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab, in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma (JCOG1311): Primary analysis. *Gynecol Oncol* 2021; 162: 292-8 (ランダム) 【委】
- 21) Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: Result from the Phase II KEY-NOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1470-8 (非ランダム) 【検】
- 22) Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, Melo AC, Kim HS, et al. P4-2021: EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9: Interim analysis of phase III trial of cemiplimab vs. investigator's choice (IC) chemotherapy (chemo) in recurrent/metastatic (R/M) cervical carcinoma. *Ann Oncol* 2021; 32: 940-1 (ランダム) 【委】
- 23) Grau LF, Farinas-Madrid L, Oaknin A. A randomized phase III trial of platinum chemotherapy plus paclitaxel with bevacizumab and atezolizumab versus platinum chemotherapy plus paclitaxel and bevacizumab in metastatic (stage IVB), persistent, recurrent carcinoma of the cervix: the BEATcc study (ENGOT-Cx10/GEICO68-C/JGOG1084/GOG-3030) *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 139-43 (ランダム) 【検】
- 24) Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, González-Martín A, Randall L, Cibula D, et al. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 609-19 (非ランダム) 【委】

## CQ 新 7

再発癌や標準治療終了見込みの癌患者に対して、次世代シーケンサー等を用いたがんゲノムプロファイリング検査に基づいた治療は奨められるか？

推奨

治療経過の適切なタイミングを選択してがんゲノムプロファイリング検査を実施し、ゲノム異常に基づいた治療を提案する。

推奨の強さ 2(↑) エビデンスレベル C

## ▶▶ 目的

次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査の有効性、検査のタイミング、施設要件、患者選択、検査後に予測される利益、不利益、医療経済的効果について検討する。

## ▶▶ 解説

遺伝子パネル検査は、次世代シーケンサー(next generation sequencing ; NGS)等を用いて解析することで、対象とする遺伝子の変異などを一括検出することができる<sup>1)</sup>。遺伝子パネル検査の有効性については、肺癌患者に対するエビデンス<sup>2)</sup>が蓄積され、他癌種においても複数の臨床試験において遺伝子パネル検査でドライバー遺伝子を検出することで生存率が高まるとされている。2020年8月には、European Society for Medical Oncology (ESMO)より、進行非扁平上皮・非小細胞肺癌、前立腺癌、卵巣癌、胆管癌などの転移がん患者には、NGSによる検査を日常的に使用するべきであると推奨する報告がなされている<sup>3)</sup>。本邦におけるトランスレーショナルリサーチの結果が待たれる。

遺伝子パネル検査は、特定の遺伝子変異の hot spot をスクリーニングできるアンプリコン法と、塩基置換・挿入/欠失変異やコピー数変化、融合遺伝子を包括的に解析できるハイブリッドキャプチャー法に大別される。ハイブリッドキャプチャー法を用いた遺伝子パネル検査は、包括的がんゲノムプロファイリング検査(CGP 検査)として、2018年12月に薬事承認された。その後、標準治療がない固形がん患者、または局所進行もしくは転移を有し標準治療が終了した固形がん患者(終了が見込まれる者を含む)に対し、OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム(NCC オンコパネル)と FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル(F1CDx)の2つのCGP検査が2019年6月から、また新しく固形がん患者の全血から分離した血漿から抽出した遊離DNA(cfDNA)の遺伝子変異情報を解析する FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル(F1Liquid CDx)が2021年8月から保険収載された。いずれのCGP検査も、がんゲノム医療を行うがんゲノム医療中核拠点病院、拠点病院、連携病院において保険適用となり、遺伝子情報をもとにした個別化された治療方針を選択する

ことが可能となっている。NCC オンコパネルでは、固形がんを対象とし、遺伝子の塩基置換・挿入/欠失変異、遺伝子増幅、遺伝子融合に加えて、腫瘍変異負荷(tumor mutation burden；TMB)の同時検査を行う。腫瘍組織と非腫瘍組織(末梢血)のペア検査によって生殖細胞系列変異か体細胞変異かの判断が可能であるが、コンパニオン診断薬として認められていない(2021年6月現在)。一方、FICDxは、塩基置換・挿入/欠失変異と遺伝子増幅、遺伝子融合、マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability；MSI)、TMBの同時検査を行う。TMBはアレル頻度が5%以上の同義変異および非同義変異の総数を検出することで、mut/Mbの単位でのTMBスコアが報告される。コンパニオン診断薬として、卵巣癌、前立腺癌に対して*BRCA1/2* 遺伝子変異、非小細胞肺癌に対して活性型*EGFR* 遺伝子変異、*EGFR* エクソン20 T790M変異、*ALK* 融合遺伝子、*ROSI* 融合遺伝子、*MET* 遺伝子エクソン14スキッピング変異、固形がんに対して*NTRK1/2/3* 融合遺伝子および高頻度MSI、乳癌に対して*ERBB2* コピー数異常、直腸結腸癌に対して*KRAS/NRAS* 野生型および高頻度MSI、悪性黒色種に対して*BRAF* V600EおよびV600K変異、胆道癌に対して*FGFR2* 融合遺伝子の検出が認められている(2021年8月現在)。F1Liquid CDxは血液検体を用いるCGP検査であり、侵襲性が低く、検体が採取できない症例でも、がんゲノム情報の不均一性を捉えることができるといった長所を持つ。なお、F1Liquid CDxは、医学的な理由で腫瘍組織を検体としたCGP検査が実施困難な場合や、腫瘍組織を用いたCGP検査で結果を得られなかった場合に限り、理由を診療録および診療報酬明細書の摘要欄に記載することで、実施することができる(2021年12月現在)。現時点では、患者1人につき1回しか算定できず、F1Liquid CDxを実施した患者はFICDxを算定できないことに留意する。

がんゲノム情報のCGP検査は、品質保証においてISO15189等の第三者認証を受けている検査機関またはがんゲノム医療中核拠点病院で検査実施可能である。治療方針の決定にあたっては専門的知識に基づく解釈が必要となることから、がんゲノム医療中核病院、連携拠点病院、連携病院間で担当する医師が集まり、解析結果に基づく治療方針の策定のためのエキスパートパネルを定期的に行うことが義務付けられている<sup>1)</sup>。CGP検査は現在、関連学会の化学療法に関するガイドライン等に基づき、全身状態および臓器機能等から、本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した者に対して実施する場合に限り算定できる。ただし、各CGP検査は結果返却までに通常3週間以上を要することから、治療上の有益性を担保するためには、検査を説明し実施するタイミングを見逃さないようにする必要がある。

子宮頸癌のドライバー遺伝子は、The Cancer Genome Atlas(TCGA)で解析された結果をもとに候補が挙げられている<sup>4)</sup>が、コンパニオン診断薬として使用できるものは確定していない。代表的なドライバー遺伝子に対するバスケット試験<sup>5)</sup>の結果が示され、子宮頸癌患者に対しても今後応用できる可能性がある。

近年、再発ないし切除不能な子宮頸癌に対して免疫チェックポイント阻害薬の有用性が期待されるようになったが、これまで本邦でペムプロリズマブを使用する場合には、MSI検

1 査で MSI-High を判定する必要があった。ただ他癌腫では、MSI-High の他に PD-1/PD-L1  
2 タンパク質発現、TMB-High が抗 PD-1 抗体薬（ペムプロリズマブ、ニボルマブ）、抗  
3 PD-L1 抗体薬（アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ）のバイオマーカーとなり得  
4 る<sup>6,7)</sup>ことが示されている。実際、FICDx を用いた 10 万サンプルの TMB 解析において、20  
5 変異/Mb 以上の TMB-High（腫瘍変異負荷が高レベル）を示す子宮頸癌（扁平上皮癌）は  
6 6.7%（4.3-10.2）と多い<sup>8)</sup>。そこで本邦においても、子宮頸癌患者を含む切除不能な局所進行  
7 または転移性固形がん患者を対象とするペムプロリズマブ単剤療法の有効性・安全性を検証  
8 した KEYNOTE-158 試験<sup>9)</sup>（子宮頸癌は切除不能な局所進行コホートに 98 名、MSI-H/  
9 dMMR 固形癌コホートに 6 名が参加）における TMB-High 患者の奏効率に基づき、TMB-  
10 High（10 変異/Mb 以上）を示す「標準治療後の」進行・再発子宮頸癌に対し、ペムプロリズ  
11 マブ単剤療法の適応拡大がなされることになった（2022 年 2 月 25 日国内追加承認）。TMB-  
12 High と判定するためには、FICDx で算出された TMB スコアが 10 変異/Mb 以上であるこ  
13 とを確認する必要があることに留意する。

14 さらに、PD-L1 検査陽性の治療抵抗性・再発・転移性子宮頸癌に対する化学療法±ペム  
15 プロリズマブ併用療法の有効性が示された KEYNOTE-826 試験<sup>10)</sup>の結果が公開されてお  
16 り、治療効果予測のバイオマーカーとして、TMB-High に加えて腫瘍細胞における PD-L1  
17 発現率を合わせて評価する有用性も示唆されている。これらの結果を合わせると、今後、複  
18 合的なコンパニオン診断薬の検討が進められる可能性がある<sup>9-11)</sup>。

19 前述のように、ESMO では転移がん患者に対する CGP 検査が推奨され<sup>3)</sup>、子宮頸癌治療  
20 においても検査後の予後改善が期待される。ただ一方で、費用対効果に関する検討が十分で  
21 なく<sup>12)</sup>、CGP 検査の不適切な実施例が続くと、高薬価である分子標的治療薬による医療費  
22 への圧迫が懸念されている。一般診療において、子宮頸癌患者が CGP 検査後に治療にたどり  
23 着く可能性は決して高くないことから<sup>13)</sup>、検査の有効性に留意して導入を進める必要がある。

#### 24 ▶ 参考文献

- 25 1) 日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会 編。次世代シーケンサー等を用いた 遺伝子パネル検  
26 査に基づくがん診療ガイドライン改定第 2.0 版  
27 <https://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2020/200310.html>（ガイドライン）【検】
- 28 2) Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed as-  
29 says of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. JAMA 2014; 311: 1998-2006（ケース  
30 コントロール）【委】
- 31 3) Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the  
32 use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO  
33 Precision Medicine Working Group. Ann Oncol 2020; 31: 1491-505（ガイドライン）【検】
- 34 4) Ojesina AI, Lichtenstein L, Freeman SS, Pedamallu CS, Imaz-Rosshandler I, Pugh TJ, et al. Landscape  
35 of genomic alterations in cervical carcinomas. Nature 2014; 506: 371-5（ケースコントロール）【検】
- 36 5) Jhaveri K, Chang MT, Juric D, Saura C, Gambardella V, Melnyk A, et al. Phase I basket study of  
taselisib, an isoform-selective PI3K inhibitor, in patients with PIK3CA-mutant cancers. Clin Cancer  
Res 2021; 27: 447-59（コホート）【検】
- 6) Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, Gatalica Z, Marshall J. Microsatellite instability status determined

- by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med* 2018; 7: 746-56(ケースコントロール) 【検】 1
- 7) 日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会 編. 成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン. 第2版. 金原出版, 東京, 2019(ガイドライン) 【検】 2
- 8) Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, Gay L, Ali SM, Ennis R, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017; 9: 34(ケースコントロール) 【検】 3
- 9) Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1353-65(コホート) 【検】 4
- 10) Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. KEYNOTE-826 Investigators. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1856-67(コホート) 【検】 5
- 11) Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019; 30: 1232-43(ガイドライン) 【検】 6
- 12) Haslem DS, Van Norman SB, Fulde G, Knighton AJ, Belnap T, Butler AM, et al. A retrospective analysis of precision medicine outcomes in patients with advanced cancer reveals improved progression-free survival without increased health care costs. *J Oncol Pract* 2017; 13: e108-e119(ケースコントロール) 【検】 7
- 13) Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, Kato M, Fujiwara Y, Shimomura A, et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci* 2019; 110: 1480-90(ケースコントロール) 【検】 8
- 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36