CQ21

IVB期の患者に対して推奨される治療は？

推奨

① 全身状態が良好かつ臓器機能が保たれている場合は，化学療法を提案する。

推奨の強さ　2（↑）　　エビデンスレベルC

② 化学療法を行う場合は，ペムブロリズマブ・ベバシズマブ併用、あるいはペムブロリズマブないしベバシズマブの併用を推奨する。

推奨の強さ　1（↑↑）　エビデンスレベルB

③ 遠隔転移がoligometastasisで照射可能である場合は，原発巣・領域リンパ節の制御に加え，転移巣に対する放射線治療を提案する。

推奨の強さ　2（↑）　　エビデンスレベルC

④ 腫瘍関連合併症に伴う症状が強い場合は，その原因となる病巣に対する緩和的放射線治療を推奨する。

推奨の強さ　1（↑↑）　エビデンスレベルB

目的

IVB 期に対する治療について検討する。

解説

本邦において子宮頸癌IVB期の5年生存率は28.9％と不良である 1）。IVB期は根治が望み難く腫瘍関連合併症の頻度が高い病態であるが，種々の方法で治療した36例のIVB期患者の多変量解析で化学療法が生存期間を延長させる可能性が報告されており，全身状態が良好かつ臓器機能が保たれているIVB期の患者では化学療法を提案する2）。化学療法では，これまでの第III相試験の結果より，パクリタキセル+シスプラチン（TP）併用療法が標準レジメンと考えられる 3,4）。また，Japan Clinical Oncology Group（JCOG）のJCOG0505試験では，初発IVB期もしくは再発子宮頸癌においてTP療法に対するパクリタキセル＋カルボプラチン（TC）療法の非劣性を検証する第III相試験が行われ，TC療法の非劣性が示された5）。以上より，TC療法も選択肢として提案できる。ただし，白金製剤（ほとんどがシスプラチンによるCCRT）投与既往のない患者のサブグループ解析ではTP療法がTC療法に優っていたことから，腎機能良好である初発IVB期ではTP療法が依然として標準レジメンであると考えられる。

2014 年に報告されたIVB期・治療後残存・再発子宮頸癌に対する化学療法+ベバシズマブと化学療法単独を比較する第III相RCT（GOG240試験）では，ベバシズマブ併用群の奏効率が48％で、化学療法単独群の36％と比較して良好であり，ベバシズマブ併用により3.7カ月の全生存期間の延長が認められた6）。2017年の最終報告では，全生存期間の中央値はベバシズマブ併用群で16.8カ月，化学療法単独群で13.3カ月であり，ベバシズマブ併用群での有意な全生存期間の延長が維持されていた7）。有害事象に関しては，ベバシズマブ併用群は化学療法単独群と比較してグレード2以上の高血圧，グレード3以上の血栓症，腸管穿孔が多く認められた。直腸腟瘻等の瘻孔（全グレード）はベバシズマブ併用群の15％に認められ，化学療法単独群の1％と比較し高頻度であった。ただし，これら瘻孔が認められた患者のほとんどは治療後残存・再発子宮頸癌症例で骨盤部への放射線の治療歴を有していた。GOG240試験の付随研究ではベバシズマブ併用はQOLの低下を伴わないことが示された8）。以上よりIVB期の患者に対する全身化学療法ではベバシズマブの併用が推奨される。

また，進行・再発子宮頸癌を対象としたパクリタキセル＋カルボプラチン+ベバシズマブ療法の第II相試験では，奏効率61％，無増悪生存期間 10.9カ月，全生存期間の中央値25.0カ月という結果であった9）。頻度の高いグレード3以上の有害事象は好中球減少，貧血，高血圧で，グレード1以上の穿孔および瘻孔は11％に認められた9）。JCOG0505試験の結果も併せると，全身化学療法のレジメンとして，パクリタキセル＋カルボプラチン+ベバシズマブ療法も提案できる。

2021年，化学療法未治療（CCRTでの化学療法は除く）の子宮頸癌患者に対するプラチナを含む化学療法（TP（＋ベバシズマブ）またはTC（＋ベバシズマブ））への抗anti–programmed death 1（PD-1）抗体ペムブロリズマブの上乗せ効果を検証した第III相RCT（KEYNOTE-826試験）の結果が発表され、プラセボ群と比較して，ペムブロリズマブ併用群での全生存期間と無増悪生存期間の有意な延長が示された（intention-to-treat集団では33%の全死亡リスク減少 [95％信頼区間0.54-0.84、p<0.001]，無増悪生存期間の中央値8.2か月 vs. 10.4か月[ハザード比0.65、95％信頼区間0.53-0.79、p<0.001]）10)。なお、ペムブロリズマブ併用群では間質性肺疾患1％、腸炎・重度の下痢7.5％、重度の皮膚障害0.3％、神経障害22％、肝機能障害18％、甲状腺機能障害23％、下垂体機能障害0.3％、副腎機能障害1.3％などの有害事象が報告されている。ペムブロリズマブ使用にあたっては免疫関連有害事象の早期発見と管理が重要である。また、この試験では、腫瘍組織PD-L1発現を評価するCombined Positive Score（CPS）別にサブグループ解析が行われ、1≦CPS<10およびCPS≧10の患者ではペムブロリズマブの上乗せ効果が認められたがCPS＜1の患者では認められなかった。しかしながら、 KEYNOTE-826試験のデザイン、さらにCPS＜1の患者が全体の11％と小規模集団であることを考慮すると、これらの患者における有効性評価は困難である。2022年9月，ペムブロリズマブはCPSの多寡にかかわらず進行・再発子宮頸癌に対し保険承認された。コンプリメンタリー診断薬としてCPSは判定可能であり、現時点では、CPS別の有効性について十分に理解した上でペムブロリズマブ併用療法の適応を考えることが望ましい。

遠隔転移がoligometastasisで照射可能な症例では，原発巣・領域リンパ節の制御に加え，転移巣への照射を行うことで長期生存が得られたという報告がある11-13)。Oligometastasisとは，遠隔転移はあるがそれが少数（５個程度以下とする場合が多い）である状態を指す（CQ27参照）。2012年の報告では，骨盤内・傍大動脈リンパ節転移に加えて左鎖骨上窩リンパ節転移がある患者25例に対して全骨盤+傍大動脈リンパ節領域+左鎖骨上窩リンパ節領域への照射と白金製剤を含む化学療法のCCRTを行い，52%（13/25例）で完全奏効が得られ，全生存期間の中央値は32カ月，3年全生存率は49%であった11)。2016年，2018年には，oligometastasisを有する初発あるいは再発子宮頸癌患者で，転移部位に対して放射線治療が行われた症例での良好な成績が報告された（全生存期間の中央値32.7カ月，2年全生存率 57.5%12）；全生存期間の中央値50.7カ月，2年全生存率 74%13)）。いずれも少数例の後方視的検討であるが，これらの報告は，IVB期の中に，原発巣・領域リンパ節の制御に加え，遠隔転移に対する放射線治療を行うことで長期生存が望める症例群が一定数存在することを示唆している。慎重な患者選択が必要であるが，遠隔転移がoligometastasisで照射可能である患者では，原発巣・領域リンパ節の制御に加え，転移巣への放射線治療も提案できる。

IVB期では治療早期から症状緩和を積極的に行うことも推奨される。IVB期44例の多変量解析ではPSは独立した予後因子であり2），991例の進行・再発子宮頸癌の報告では，治療開始前の身体的状態は生存改善と関連していた14)。また，脳転移や骨転移に対しては，幅広い癌腫で緩和的放射線治療の有用性が報告されている15,16）（CQ27 参照）。以上より，腫瘍関連合併症に伴う症状が強い患者に対しては，その原因となる病巣に対する緩和的放射線治療が推奨される。

近年，IVB期初回治療において全骨盤照射を追加することの生存延長への効果について後方視的な検討が報告されている17,18）。3,169例 （全身化学療法に全骨盤照射追加：2,361例 ，全身化学療法単独：808例）の検討では，全骨盤照射追加群で有意な全生存期間の延長が認められた（15.6カ月 vs. 10.1カ月，p<0.001）17）。これはpropensity scoreでマッチさせた後も同様の結果であった17）。また，126例の検討では，全骨盤照射追加群の全生存期間が41.6カ月で、全身化学療法単独群の17.6カ月と比較して24か月の延長（p=0.006）を認めた18）。これらの報告では，IVB期であっても，骨盤内病変の制御が，骨盤内病変と関連した病状増悪の減少と生存延長につながる可能性があると述べられている。現在，IVB期初回治療への全骨盤照射追加についての報告は後方視的研究にとどまっているが，今後エビデンスの構築が期待される。

【参考文献】

1）八重樫伸生．日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告．第61回治療年報．日産婦誌 2020；72：721-99（横断）【委】

2）Nishio S, Katsumata N, Matsumoto K, Tanabe H, Yonemori K, Kohno T, et al. Analysis of the clinicopathological prognosis of stage Ⅳb cervical carcinoma. Oncol Rep 2008；19：497-503（ケースシリーズ）【旧】

3）Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella T, 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（ランダム）【委】

4）Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. PhaseⅢ 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（ランダム）【旧】

5）Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer：The open-label randomized phaseⅢ trial JCOG0505. J Clin Oncol 2015；33：2129-35（ランダム）【旧】

6）Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med 2014；370：734-43（ランダム）【旧】

7）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 randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet 2017; 390: 1654-63（ランダム）【検】

8）Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, Monk BJ, Stockman S, Long HJ 3rd, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer：patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial（NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240）. Lancet Oncol 2015；16：301-11（ランダム）【旧】

9）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】

10）Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira Frommer R, Tewari KS, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med 2021;385 :1856-67. （ランダム）【委】

11）Kim JY, Kim JY, Kim JH, Yoon MS, Kim J, Kim YS. Curative Chemoradiotherapy in Patients With Stage IVB Cervical Cancer Presenting With Paraortic and Left Supraclavicular Lymph Node Metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 84: 741-7（ケースシリーズ）【委】

12）Park HJ, Chang AR, Seo Y, Cho CK, Jang WI, Kim MS, et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent or oligometastatic uterine cervix cancer: A cooperative study of the Korean Radiation Oncology Group (KROG 14-11). Anticancer Res 2015; 35: 5103-10（ケースシリーズ）【検】

13）Ning MS, Ahobila V, Jhingran A, Stecklein SR, Frumovitz M, Schmeler KM, et al. Outcomes and patterns of relapse after definitive radiation therapy for oligometastatic cervical cancer. Gynecol Oncol 2018; 148: 132-8（ケースシリーズ）【検】

14）Chase DM, Huang HQ, Wenzel L, Cella D, McQuellon R, Long HJ, et al. Quality of life and survival in advanced cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2012; 125: 315-9（ケースシリーズ）【委】

15）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（ガイドライン）【委】

16）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（メタ）【検】

17）Wang Y, Farmer M, Izaguirre EW, Schwartz DL, Somer B, Tillmanns T, et al. Association of definitive pelvic radiation therapy with survival among patients with newly diagnosed metastatic cervical cancer. JAMA Oncology 2018; 4: 1288-90（コホート）【検】

18）Perkins V, Moore K, Vesely S, Matsuo K, Mostofizadeh S, Sims TT, et al. Incorporation of whole pelvic radiation into treatment of stage IVB cervical cancer: A novel treatment strategy. Gynecol Oncol 2020; 156: 100-6（コホート）【検】