CQ29

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

1. 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

1. 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

1. 化学療法既往がある患者にはセミプリマブ単剤療法を提案する。

推奨の強さ2　（↑）　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薬や免疫チェックポイント阻害剤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した。

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おり、20〜30%の奏効率を示している1)。Gynecologic Oncology Group（GOG）では、イフォスファミド2)、パクリタキセル3)、トポテカン4)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勝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ランダム化比較試験で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3)。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、ビノレルビン、ゲムシタビンとシスプラチンとの併用療法とTP療法の4群を比較したランダム化比較試験（GOG204試験）が行われた5)が、OS、PFS、奏効率でTP療法に優るものはなく、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。

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6, 7)、パクリタキセルとの併用（TC療法）では60％の奏効率が示されている8, 9)。カルボプラチンはシスプラ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、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。これらをふまえて、Japan Clinical Oncology Group（JCOG）でTC療法のTP療法に対する非劣性を検証するランダム化比較試験（JCOG0505試験）が行われ、OSでTC療法のTP療法に対する非劣性が示された10)。一方、サブグループ解析では、プラチナ製剤投与既往（同時化学放射線療法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。

　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ては、前述のトポテカン、ビノレルビン、ゲムシタビンとシスプラチンの併用療法5)の他にイリノテカンとシスプラチン11)もしくはネダプラチン12)の併用療法が挙げられる。イリノテカンはトポテカンと同じトポイソメラーゼI阻害剤であり、シ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11)、他の試験と比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、本邦で投与できる有効な治療法の一つと考えられる。

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チナ製剤への変更を試みることもあるが13)、プラチナ製剤を含まない併用療法のオプションとしてパクリタキセルとトポテカンの併用療法が挙げられる。後述するベバ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療法もしくはパクリタキセルとトポテカンの併用療法が用いられ、パクリタキセルとトポテカンの併用群は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14)。

　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薬を組み合わせる有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療法とパクリタキセル＋トポテカン併用療法の２種類の化学療法それぞれに抗VEGF抗体のベバシズマブを加えた計４群の治療成績が検証され、2017年に最終報告が発表された14)。化学療法にベバシズマブを加えることによってOSの中央値が16.8ヶ月で3.6ヶ月延長（ハザード比0.77（0.62-0.95））、有意な腫瘍縮小率の向上、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は、化学療法とベバシズマブ併用群で15%に穿孔及び瘻孔が発症していた。QOL（quality of life）に関しては、GOG240試験に参加した患者を対象として、FACT-Cx TOI（Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix Trial Outcome Index）、FACT/GOG-Neurotoxicity subscale、BPI（Brief Pain Inventory）の3つの指標を用いて評価された15)。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single armの第II相試験では、奏効率が61%、OSの中央値が25ヶ月、PFSの中央値が10.9ヶ月と報告された。放射線治療歴を有する患者が71%含まれており、穿孔及び瘻孔の発症頻度は11%であった16)。この試験ではパクリタキセル及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%の患者で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剤であるセディラニブ17)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Programmed death 1（PD-1）抗体であるペムブ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）18）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。化学療法にペムブロリズマブを加えることによってPFSの中央値が10.4ヶ月で2.2ヶ月延長した（ハザード比0.65（0.53-0.79））。少数ながら日本人コホートでもPFS延長効果が報告されている19)。24ヶ月後の生存率は、ペムブロリズマブ群が50.4％、プラセボ群が40.4％だった（ハザード比0.67（0.54-0.84））。Programmed death ligand 1 （PD-L1）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≧10）サブグループでは、化学療法にペムブロリズマブを加えることによってPFSの中央値が10.4ヶ月で2.3ヶ月延長した（ハザード比0.58（0.44-0.77））。また24ヶ月後の生存率は、ペムブロリズマブ群が54.4％、プラセボ群が44.6％だった（ハザード比0.61（0.44-０.84））。一方、CPS＜１の患者では上乗せ効果が認められなかった。しかしながら、CPS＜１の患者は全体の11％と小規模集団であることを考えると、これらの患者の有効性を判断することは現状として困難である。また有害事象に関しては、ペムブロリズマブ群ではペムブロリズマブ関連の有害事象は増加したものの、ペムブロリズマブ併用による化学療法の有害事象の増強及び化学療法によるペムブロリズマブの有害事象の増強はなかった。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。

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20)。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の発現の有無に関わらず)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ランダム化比較試験において、セミプリマブ群のOS中央値は12ヶ月で、単剤化学療法群の8.5ヶ月と比較して有意に長かった（ハザード比0.69（0.56-0.84））。2023年3月、セミプリマブはPD-L1発現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。セミプリマブ使用時のコンプリメンタリー診断薬としてCPSは保険収載されいていない。しかしながら上記試験においてPD-L1低発現群に対する有効性は限定的であったことより、腫瘍生物学/薬理学的な理解を深めた上でセミプリマブ療法の適応を考えることが望ましい。

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21)。

（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療法と前向き比較検証するJCOG1311試験(臨床第II/III相)が実施されたが22)、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。

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BEATcc23)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24)、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】

1. 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】
2. 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】
3. 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】
4. 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】
5. 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】
6. 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】
7. 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 Clini Oncol 2015；33：2129-35 （ランダム）【旧】
8. 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】
9. 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】
10. 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】
11. 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】
12. 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】
13. 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】
14. 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】
15. 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】
16. Nishio S, Yonemori K, Usami T, Minobe S, Yunokawa M, Iwata T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with persistent, recurrent or metastatic cervical cancer: Results from KEYNOTE-826. Cancer Sci. 2022 : 113 : 3877-87. （ランダム）【委】
17. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, Melo AC, Kim HS, et al. P4-2021: Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med 2022 : 386 : 544-55. （ランダム）【委】
18. Seamon LG, Java JJ, Monk BJ, Penson RT, Brown J, Mannel RS et al. Imapact 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】
19. 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】
20. 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】
21. 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】

１次スクリーニング　187本→ 【検】6本　（+【旧】12本+【委】6本）