子宮頸癌治療ガイドライン2022年版　**改訂案**

**CQ19**

**局所進行子宮頸癌患者に根治的治療として同時化学放射線療法を行う場合****，推奨される薬剤は？**

**推奨：**

1. **シスプラチン単剤を推奨する。**

**推奨の強さ　１（↑↑）　　エビデンスレベル　A　　合意率**

1. **Ⅲ・ⅣA期の患者に対してはシスプラチンを含む CCRT にペムブロリズマブの併用を提案する。**

**推奨の強さ　2（↑）　　エビデンスレベル　B　　合意率**

**目　的**

根治的治療としての同時化学放射線療法 (CCRT) における適切な化学療法レジメンについて検討する。

**解　説**

局所進行子宮頸癌に関して，従来はⅡB～ⅣA期の患者が局所進行症例として扱われていたが，現在はⅠB3期およびⅡA2期の患者も含めている。複数の RCT1-6）とメタアナリシス7-9）により，この局所進行子宮頸癌に対する CCRT の有効性が示された。しかし，メタアナリシスでも指摘されているように，それぞれの RCT の臨床的あるいは統計学的解析の違いからレジメン間の優劣の比較は困難である。2017年に報告されたメタアナリシスでは，CCRT の有効性は示されたが，シスプラチン単剤，シスプラチンを含む併用化学療法，シスプラチンを含まないレジメンとしてマイトマイシンC単剤または併用療法が使用されている。これらレジメンによる治療効果に有意な差はなく，レジメンの選択には急性毒性の管理に関連する費用対効果を考慮する必要があるとされた10)。したがって，一般的にシスプラチンを使用したレジメンが広く受け入れられている。

シスプラチンを含む代表的なレジメンとしては，シスプラチン単剤，シスプラチン＋フルオロウラシル，シスプラチン＋パクリタキセルが挙げられる。シスプラチン単剤（40 mg/m2/週，6サイクル）を採用した RCT としては，GOG120試験2, 6），GOG123試験4）とカナダ国立がん研究所 (National Cancer Institute of Canada；NCIC) の研究11）のほか，2018年に報告されたインドの研究12）がある。NCIC研究を除きシスプラチンによる生存率の改善効果が認められた。また，GOG120試験とインドの研究では遠隔転移の予防効果が示されたが，GOG123試験では示されていない。次に，シスプラチン＋フルオロウラシルを用いた RCT として Gynecologic Oncology Group による 2件の臨床研究 (GOG120試験，GOG85試験）2-4）と RTOG90-01試験1, 5）があり，3件すべてで生存率改善効果が認められた。さらに，GOG120試験および RTOG90-01試験では遠隔転移も有意に減少した。また，GOG120試験ではシスプラチン単剤とシスプラチン＋フルオロウラシルの比較が行われ，両者で長期予後に差がなく，グレード3，グレード4 の急性有害事象（特に血液毒性）が有意に後者で高頻度であった。2019年に報告されたメタアナリシスでは，白金製剤を含む併用療法がシスプラチン単剤療法より全生存期間と無増悪生存期間で有意に改善を認めたが，有害事象（嘔吐や血小板減少）が有意に高頻度であった13)。このような結果より，米国で現在進行中の臨床試験 (GOG，RTOG) や実地医療では，シスプラチン単剤が標準治療として用いられている。現行の NCCNガイドラインでもシスプラチン単剤を推奨しており14），CCRT を行う場合にはシスプラチン単剤が推奨される。また，ネダプラチンやカルボプラチンの併用療法について，シスプラチンを比較の対象とした RCT は行われていないが，有効性に差がないことを示唆する報告があり，シスプラチンより腎障害を軽減できる可能性があることから，腎機能低下を認める場合はシスプラチンの代替薬剤として考慮される14-17）。

本邦では，JGOG1066試験18, 19）として局所進行子宮頸癌 Ⅲ・ⅣA期（日産婦2011, FIGO 2008）を対象に，日本の標準的な放射線治療スケジュール（骨盤照射＋高線量率腔内照射）にシスプラチン単剤（40 mg/m2/週，5サイクル）を同時併用する多施設共同第Ⅱ相試験が行われた。71例にプロトコール治療がなされ，2年生存率が 90％，2年骨盤内制御率が 73％と良好な成績が報告された。92％で 5サイクルのシスプラチン投与を完遂し，96％で照射プロトコールを完遂したことより，日本人に対しても同レジメンの認容性と有用性が確認され，本邦においてもシスプラチン単剤での CCRT が標準治療と考えられるに至った。

課題として，JGOG1066試験の解析で，腫瘍径が 5 cm をこえる患者では効果が十分とは言えず，放射線治療と同時併用する新たな化学療法レジメンを含めたさらなる治療法の工夫が必要であることが示唆された。JACCRO-GY-01試験20）は，Ⅲ・ⅣA期（日産婦2011, FIGO 2008）を対象にシスプラチン 30 mg/m2 とパクリタキセル 50 mg/m2 を毎週投与する多施設共同第Ⅱ相試験で，68症例にプロトコール治療がなされ，2年生存率が 93％，2年無増悪生存率が 84％，2年骨盤内制御率が 90％と良好な成績が報告された。プロトコール完遂率は 94％であり，比較的良好な認容性が示されている。シスプラチン単剤より有効なレジメンとして，今後の第Ⅲ相試験への展開が期待される。

国際共同無作為化二重盲検第Ⅲ相試験 KEYNOTE-A18 (NCT04221945) では，未治療の局所進行子宮頸癌（FIGO 2014 でⅠB2～ⅡB期のうちリンパ節転移陽性，またはⅢ～ⅣA期）の適格患者 1060名（日本人 90例を含む）を対象に，ペムブロリズマブと CCRT（シスプラチン単剤を併用した外部照射、およびその後の小線源治療）の併用療法/維持療法と，プラセボと CCRT の併用療法/維持療法の有効性及び安全性を比較検討した。ペムブロリズマブ+ CCRT は，プラセボ+ CCRT に比較して主要評価項目である全生存期間 (HR=0.67 [95%CI, 0.50-0.90]; *p*=0.0040) および無増悪生存期間 (HR=0.70 [95%CI, 0.55-0.89]; *p*=0.0020) で有意に改善を認めた21, 22)。2024年11⽉，局所進行子宮頸癌に対する CCRT の併用療法/維持療法としてペムブロリズマブが保険承認された。KEYNOTE-A18 の対象については，現在の進行期分類である FIGO 2018 に読み替えると，ⅠB2～ⅡB期 (FIGO 2014) でリンパ節転移陽性の患者はⅢC期 (FIGO 2018) に該当する。探索的サブグループ解析では，Ⅲ～ⅣA期 (FIGO 2014) の患者 598名を対象とした無増悪生存期間のハザード比が 0.58 [95%CI, 0.42-0.80] であったのに対し，ⅠB2～ⅡB期 (FIGO 2014) でリンパ節転移陽性の患者 462名ではハザード比が 0.91 [95%CI, 0.63-1.31] であった21)。対象を FIGO 2018 に読み替える場合，ⅢC期 (FIGO 2018) にⅠB2～ⅡB期 (FIGO 2014) でリンパ節転移陽性の患者が含まれていることに注意が必要である。NCCNガイドライン2025年版14）で，シスプラチンとペムブロリズマブの併用療法は FIGO 2014 でのⅢ～ⅣA期でカテゴリー 1（エビデンスレベルが高く，85% 以上の支持率），FIGO 2018 でのⅢ～ⅣA期でカテゴリー 2B（支持率 ≥ 50%，< 85%）の推奨となっている。また，免疫チェックポイント阻害剤の併用には課題がある。EMBRACE-I 試験ではシスプラチン単剤併用で十分に有効な対象が示されている23）。無作為化二重盲検第Ⅲ相試験である CALLA 試験では，未治療の局所進行子宮頸癌（FIGO 2009 でⅠB2～ⅡB期のうちリンパ節転移陽性，またはⅢA～ⅣA期）を対象に抗 PD-L1 抗体であるデュルバルマブの上乗せ効果を検証したところ，主要評価項目である無増悪生存期間の延長を認めなかった24）。KEYNOTE-A18 ではリンパ節転移陽性の選択基準（MRIまたはCTで，骨盤リンパ節転移：短径15mm以上が2個以上，傍大動脈リンパ節転移：短径15mm以上が1個以上）が定められていること，長期的な QOLが評価されていないことから，ペムブロリズマブを併用すべき対象については慎重な対応が必要である。なお，ペムブロリズマブ併用群では，プラセボ群に比較して白血球減少症や免疫関連有害事象である甲状腺機能障害を多く認めた22)。

NCCNガイドライン2025年版14）では，根治的放射線治療の適応に関して，腺癌と扁平上皮癌とで治療方針を明確に分けていない。腺癌でも扁平上皮癌の場合と同様に，局所進行例に対しては CCRT の適用が考慮される｡近年，腺癌に対する CCRT の有効性が報告されつつあるが，十分蓄積されたとは言えない25）。32例の ⅡB〜ⅣA期（日産婦2011, FIGO 2008）の腺癌を放射線治療単独，シスプラチンを使用した CCRT，シスプラチンとパクリタキセルを使用した CCRT の 3者を後方視的に比較検討した結果では，シスプラチンとパクリタキセルを使用した CCRT に局所再発を減少させる効果が示された26）。したがって，局所進行子宮頸部腺癌に対して CCRT が考慮されるが，扁平上皮癌に比べ CCRT が腺癌に対してどれほどの効果があるのか，最適薬剤に相違はあるのかなどについては，これらを証明する大規模 RCT がないため明らかではない。

**参考文献**

1. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 1999; 340: 1137-43（ランダム）【旧】
2. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 1999; 340: 1144-53（ランダム）【旧】
3. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1999; 17: 1339-48（ランダム）【旧】
4. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med 1999; 340: 1154-61（ランダム）【旧】
5. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. J Clin Oncol 2004; 22: 872-80（ランダム）【旧】
6. Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, Clarke-Pearson DL, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a gynecologic Oncology group study. J Clin Oncol 2007; 25: 2804-10（ランダム）【旧】
7. Green JA, Kirwan JJ, Tierney J, Vale CL, Symonds PR, Fresco LL, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3): CD002225（メタ）【旧】
8. Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer: a meta-analysis. Clin Oncol 2002; 14: 203-12（メタ）【旧】
9. Vale C, Tierney JF, Stewart LA, Brady M, Dinshaw K, Jakobsen A, et al. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. J Clin Oncol 2008; 26: 5802-12（メタ）【旧】
10. Datta NR, Stutz E, Liu M, Rogers S, Klingbiel D, Siebenhüner A, Singh S, Bodis S. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol 2017; 145: 374-85（メタ）【検】
11. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. J Clin Oncol 2002; 20: 966-72（ランダム）【旧】
12. Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R, Chopra S, Hawaldar R, Hande V, Kerkar RA, Maheshwari A, Shylasree TS, Ghosh J, Bajpai J, Gurram L, Gulia S, Gupta S. Cisplatin chemoradiotherapy vs radiotherapy in FIGO stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2018; 4: 506-13（ランダム）【検】
13. Ma S, Wang J, Han Y, Guo F, Chen C, Chen X, Zou. Platinum single-agent vs. platinum-based doublet agent concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Gynecol Oncol 2019; 154: 246-52（メタ）【検】
14. Cervical Cancer, NCCN Guidelines Version 1. 2025.

https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/cervical.pdf（ガイドライン）【委】

1. Fujioka T, Yasuoka T, Koizumi M, Tanaka H, Hashimoto H, Nabeta M, et al. Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin in patients with stage IIA to IVA cervical carcinoma. Mol Clin Oncol 2013; 1(1): 165-70（ケースコントロール）【委】
2. Kagabu M, Shoji T, Murakami K, Omi H, Honda T, Miura F, et al. Clinical efficacy of nedaplatin-based concurrent chemoradiotherapy for uterine cervical cancer: a Tohoku Gynecologic Cancer Unit Study. Int J Clin Oncol 2016; 21(4): 735-40（ケースコントロール）【委】
3. Tharavichitkul E, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, Sukthomya V, Chakrabandhu S, Klunklin P, et al. Combined chemoradiation of cisplatin versus carboplatin in cervical carcinoma: a single institution experience from Thailand. BMC Cancer 2016; 16: 501（非ランダム）【委】
4. Toita T, Kitagawa R, Hamano T, Umayahara K, Hirashima Y, Aoki Y, et al. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with locally advanced uterine cervical cancer: efficacy and toxicity of a low cumulative radiation dose schedule. Gynecol Oncol 2012; 126: 211-6（非ランダム）【旧】
5. Toita T, Kitagawa R, Hamano T, Umayahara K, Hirashima Y, Aoki Y, et al. Feasibility and acute toxicity of concurrent chemoradiotherapy (CCRT) with high-dose rate intracavitary brachytherapy (HDR-ICBT) and 40 mg/m2 weekly cisplatin for Japanese patients with cervical cancer: results of a multi-institutional phase 2 study (JGOG1066). Int J Gynecol Cancer 2012; 22: 1420-6（非ランダム）【旧】
6. Umayahara K, Takekuma M, Hirashima Y, Noda SE, Ohno T, Miyagi E, et al. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with weekly cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced uterine cervical cancer: The JACCRO GY-01 trial. Gynecol Oncol 2016; 140: 253-8（非ランダム）【委】
7. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet 2024; 403(10434): 1341-50.
8. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2024; 404(10460): 1321-32.
9. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, Fokdal LU, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. Lancet Oncol 2021; 22(4): 538-47.
10. Monk BJ, Toita T, Wu X, Vázquez Limón JC, Tarnawski R, Mandai M, et al. Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2023; 24(12): 1334-48.
11. Rose PG, Java JJ, Whitney CW, Stehman FB, Lanciano R, Thomas GM. Locally advanced adenocarcinoma and adenosquamous carcinomas of the cervix compared to squamous cell carcinomas of the cervix in gynecologic oncology group trials of cisplatin-based chemoradiation. Gynecol Oncol 2014; 135: 208-12（ランダム）【旧】
12. Nagai Y, Toita T, Wakayama A, Nakamoto T, Ooyama T, Tokura A, et al. Concurrent chemoradiotherapy with paclitaxel and cisplatin for adenocarcinoma of the cervix. Anticancer Res 2012; 32: 1475-9（コホート）【旧】