

10)その他 : 無、有 (具体的にご記入下さい。また、分類が分からないこともここに書いてください)

ご協力を有り難うございました。

資料4 子宮頸癌化学放射線療法の有用性に関する論文

CDDP同時併用化学放射線療法の概要

治験名	適応	治療法	患者数	3年生存率	文献
GOG85	IIB-IVA; PAN(-)	RT+HU(1)	191	57	Whitney CW
		RT+5FU+CDDP(1)	177	68	
GOG120	IIB-IVA; PAN(-)	RT+HU(2)	177	47	Rose PG
		RT+CDDP(2)	176	65	
		RT+CDDP+5FU+HU(2)	173	65	
GOG123	IB>4cm, node(-)	RT→EF hyst.*	183	74	Keys HM
		RT+CDDP→EF hyst.(3)	186	83	
RTOG90-01	IB1(n+) or IB2(>5)-IVA PAN(-)	RT (pelvic+PA)	193	63	Morris M
		RT+CDDP+5FU(4)	193	75	
SWOG87-97	IB-IIA, S/P RH-Pel N1 Margin or para (+)	RT	116	77	Peters III WA
		RT+CDDP+5FU(5)	127	87	
NCI Canada	IB/IIA/IB(>5cm),III,IV or pelvic N+ any size	RT	127	66	Pearcey R
		RT+CDDP(6)	126	69	

EF hyst* : extrafascial hysterectomy

- (1) CDDP 50mg/m², day1,29 ; 5-FU 4000mg/m²/96hr, day2-5, 30-33 ; HU 80mg/kg 2X/w, 6w
 (2) CDDP 40mg/m², 1X/w, 6w or CDDP 50mg/m², day 1,22 ; 5-FU 4000mg/m²/96hr, day1-4, 22-25
 (3) CDDP 40mg/m², 1X/w, 4-6w ; 5-FU 4000mg/m²/96hr, day 1-4,22-25 ;HU : 2-3mg/m² 6W
 (4) CDDP 70mg/m², day 1,22,43,64 ; 5-FU 4000mg/m²/96hr, day 1-4, 22-25, 43-46, 64-67**
 **: 2 cycles were given during RT and two after
 (5) CDDP 40mg/m², 1x/w, 6w
 (6) CDDP 40mg/m², 1x/w, 6w

NCI の治療指針で採用されている CDDP 化学療法に関する論文

1. Phase II randomized trial of cisplatin chemotherapy regimens in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the cervix: a Southwest Oncology Group Study
Alberts DS, Kronmal R, Bakker LH, et al J Clin Oncol 1987 5(11):1791-5.

転移や再発子宮頸がんには、シスプラチンが単一では最も強力な薬剤である。CDDP に MMC、vincristine、bleomycin(MVB)を加えた多剤併用療法で、割合 CR 率が高くなった。SWOG では CDDP、MMC+CCDDP、MVB+CDDP の 3 種による II 相試験を行い、119 例の未治療進行子宮頸癌に適用した。患者の登録があまり進まず、CDDP 単独は中止した。それぞれの群の反応率は、CDDP33%、MC25%、MVBC22%であった。持続期間の中央値は 6 カ月で、各群の生存中央値は、CDDP17.0、MC7.0、MVBC6.9 カ月であった。3-4 度の白血球減少、血小板減少は MC18%、MVBC24%であったが、CDDP にはなかった。この結果、CDDP 単独に比べて、多剤にする意義は認めなかった。

	反応率	生存中央値	G3-4 血液毒性
CDDP	33%	17.0	0%
MC	25%	7.0	18%
MVBC	22%	6.9	24%

2. A randomized comparison of a rapid versus prolonged (24 hr) infusion of cisplatin in therapy of Squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study.
Thigpen JT, Blessing JA, Disaia PJ, et al. Gynecol Oncol 1989 32(2):198-202.

31 例の進行あるいは再発子宮頸部扁平上皮がんで、手術や放射線で治療不能例を対象に、CDDP を 50mg/m² 投与した。その投与法に、24 時間持続静注と 1 mg/min の急速静注で、効果が異なるか否かを検討した。全体の客観的腫瘍縮小率は 18%であり、両群で縮小効果に差はなかった。持続静注群では悪心と嘔吐の発生が著しく少なかった (34%と 18%)。腎毒性、神経毒性、骨髄毒性、等の他の副作用は違いがなかった。

3. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. (第 II 相試験)
Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, et al. J Clin Oncol 1999 17(9):2676-2680

以前の GOG の検討で、初めての化療として paclitaxel は単剤で有効なことが示された。今回は税所の化療として、paclitaxel と CDDP の併用について第 2 相試験を行った。

対象は手術又は放射線治療で根治が望めない頸部扁平上皮癌患者。paclitaxel135mg/m² を 24 時間持続静注後、CDDP75mg/m² を投与し、21 日毎に繰り返した。毒性により paclitaxel は 170mg/m² まで増量した。47 例が登録され、44 例で毒性の解析、41 例は効果判定が行えた。40 例(91%)は以前に放射線治療が行われていた。白血球減少 3 度(16%)と 4 度(61%)が最も頻度が多く、重症の副作用であった。13 例(28%)に発熱がおり、2 例は血液毒性の副作用で死亡した。4 度の血小板減少症は 6.8%であった。

CR は 12/41(12%)、PR が 46%であった。無進行中央値は 5.4 カ月。生存中央値 10 カ月(0.9-22.2 カ月)となった。この化療は進行再発子宮頸がんに関与して有用。今後は第 III 相試験として、CDDP 単剤との比較を行う。

4. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, persistent, or recurrent Squamous cell carcinoma of the cervix. (第II相試験)

Burnett AF, Roman LD, Garcia AA, et al. Gynecol Oncol 2000 76(1):63-66

進行あるいは再発頸癌患者に対して、CDDP と gemcitabine の毒性を検討した。gemcitabine 1250mg/m² を day1, 8+CDDP 50mg/m² を day1 に投与。21日毎に繰り返す。19例にこの治療を行ったが、2例は薬剤量が不足で評価できなかった。そのため、17例で解析した。薬剤の投与は平均5 cycle(2-8)であった。4度の白血球減少と貧血はそれぞれ2.4%および1.2%であった。全体の反応率は41%(7/17)。1例にCRがみられ、持続期間は14カ月であった。未照射群では反応率が57%(4/7)、照射群は30%(3/10)であった。この多剤化学療法は反応率が高く、副作用も耐容出来る範囲内であった。

放射線とシスプラチンの同時併用法

	適応	化療	化療の回数	投与量の制限			
				5-FU	CDDP	放射線	
Peters (文献 21)	WBC >3,000 Plate >100,000 Normal Cr, Bil	CDDP 70mg/m ² /2h → 5-FU 4,000mg/96h	22, 43, 64 days (4 回)	Stomatitis G3	75%		
				G4	50%		
				WBC <2,000 or Plate <50,000	25%		中 断
				CCR <50ml/min		中 止	
				(>50ml/min に回復すれば、50mg/m ² で再開)			
末梢神経炎 G3-4		中 止					
Diarhea G3-4			中 断				
				(但し、1 週間以上は中断しない)			
Keys (文献 25)		CDDP 40mg/m ² (最大 70mg/m ²)	週1回、6 週間	WBC<3,000 or CCR <50ml/min		中 止	
Morris (文献 22)	RT 開始後 16 時間 以内に化療開始	CDDP 75mg/m ² 4hrs →5-FU 4000mg/96hrs	after 22, 43 days (2 nd , 3 rd)	WBC<1,500 or Plate <100,000		中 止	
Rose (文献 24)		1. CDDP 40mg/m ² 4 hours 2. CDDP 50mg/m ² → 5-FU 4000mg/96 hrs	週 1 回、6 週間 after 29 days (2 nd)	WBC<3,000 or Plate<100,000	中 止		
				WBC<2,500 or Plate<50,000 * 回復後は別表の量で再開		中 止	
Whitney (文献 23)	RT 4 時間前に CDDP を始める	CDDP50mg/m ² (1mg/min) → 5-FU 4000mg/96hrs (最大 6000mg)	after 29 days (2 nd)	WBC >3,000 or Plate >100,000		中 止	
				値以上に回復するまで化療を延期 血液毒性が G3-4			中 断

* 別表

		5-FU
Leukopenia	G3	750mg/m ²
	G4	500
Thrombocytopenia	G3	750
	G4	500
Stomatitis or diarrhea	G3	750
	G4	500

		CDDP
Neurotoxicity	G2	30mg/m ²
	>G3	中 止
Emesis	G4	30
Renal abnormal (Cr >2.0mg/dl)		中 止

資料5 臨床試験実施計画書

子宮頸癌術後リンパ節転移に対する治療法適正化の研究

A prospective open-randomized controlled trial
comparing postoperative chemoradiotherapy versus
chemotherapy for cervical cancer patients with lymph node metastases

試験実施計画書

(Randomized Phase II study)

研究代表者：

伊東久夫
千葉大学大学院医学研究院放射線腫瘍学
〒260□8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1
TEL:043-226-2099
FAX:043-226-2101
e-mail:hisao@faculty.chiba-u.jp

研究事務局：

宇野 隆
千葉大学大学院医学研究院放射線腫瘍学
〒260□8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1
TEL:043-226-2100
FAX:043-226-2101
e-mail:unotakas@faculty.chiba-u.jp

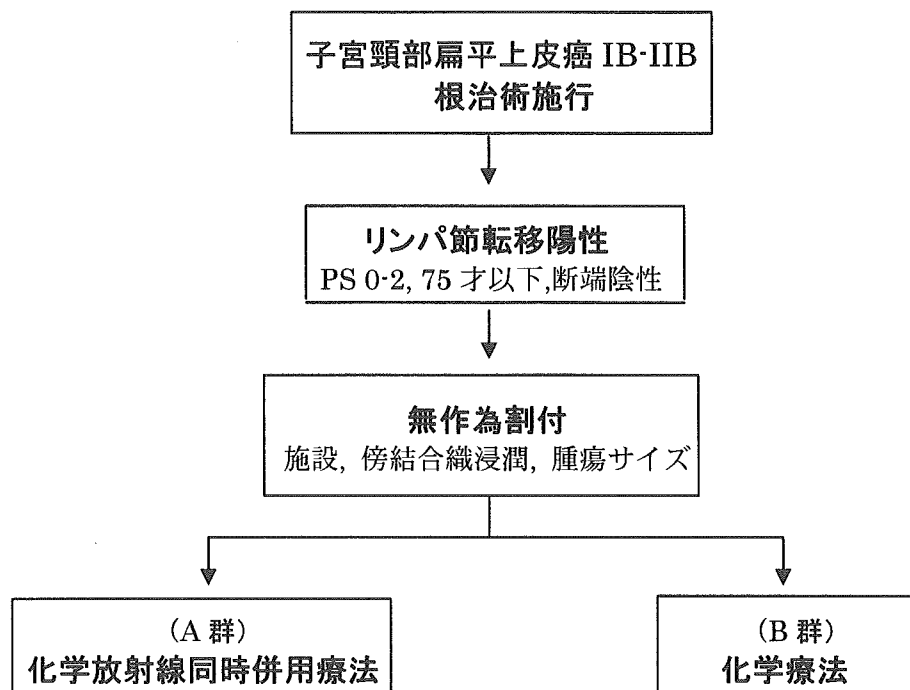
2003年10月1日 試験実施計画書 第1版作成

2004年11月22日 試験実施計画書 第2版作成(V-2)

0. 概要

0.1. 臨床試験課題とシェーマ

子宮頸癌術後リンパ節転移に対する化学放射線同時併用療法と化学療法の有用性に関する臨床第II相無作為割付比較試験。



0.2. 目的

本試験は子宮頸癌根治術後にリンパ節転移が確認された患者を対象とし、化学放射線同時併用療法 (A群) あるいは化学療法 (B群) を行い、無作為化比較試験にて各治療法の有用性を明確にする。

0.3. 評価項目 (エンドポイント)

0-3-1. 主要評価項目 (プライマリーエンドポイント)

再発率:

登録日から起算した再発期間を用いて Kaplan-Meier 法で推定された再発率。ただし、照射野局所の腫瘍の再発・再燃あるいは遠隔転移を認める症例を再発症例とする。

0-3-2. 副次的評価項目 (セカンダリーエンドポイント)

1) 生存率・原疾患生存率:

登録日から起算した全生存期間と原疾患生存期間を用いて Kaplan-Meier 法で推定された全生存率と原疾患生存率。

2) 正常組織の早期有害事象:

術後照射群、非照射対照群の早期有害事象(化学療法開始後 90 日以内)の評価を行う。早期有害事象の評価には、「NCI-CTC (JCOG 日本語訳第 2 版)」を用いることを原則とする (資料 18 参照)。

3) 正常組織の遅発性有害事象:

正常組織の遅発性有害事象 (化学療法開始後 91 日後以降) は、医師と患者の両者により評価する。医師による評価は原則として「RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme」を用いる (資料 19 参照)。患者による評価は、遅発性有害事象に対する患者自覚症状の評価は、本試験用のアンケート用紙を用いる (資料 12 参照)。

0.4. 対象

子宮頸癌 Ib-IIB 期のため根治手術が施行され、組織学的にリンパ節転移が確認された患者。

0.5.患者選択基準

0-5-1.適格条件

1. 子宮頸部扁平上皮がん患者で、術前の臨床進行期が IB-IIB 期である。
2. 子宮頸癌根治手術が行われ、根治的に切除された(明らかな残存病巣はない)。
3. 術後摘出標本に組織学的にリンパ節転移が確認された。
4. 登録前 14 日以内の臨床検査値で適切な主要臓器機能を保持している。
 - ・血清クレアチニン値： ≤ 1.0 mg/dl
 - ・クレアチニン・クリアランス(Ccr)(計算値)： ≥ 60 ml/min
Ccr は Cockcroft-Gault の式による計算値を用いて、実測値は使用しない。
 $Ccr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dl)}\}$
 - ・白血球数： $\geq 3,000/\text{mm}^3$, Hb： $\geq 10.0\text{g/dl}$, 血小板： $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - ・GOT, GPT： $\leq 100\text{IU/L}$
5. PS は 0~2 である。
6. 年齢は 20 歳以上 75 歳以下である。
7. 子宮頸癌以外の悪性腫瘍に対して、最近 3 ヶ月間に化学療法を受けていない (子宮頸癌に対する化学療法の既往は問わない。子宮頸癌に対する術前化学療法についても許容する)。
8. 文書による同意が得られている。

0-5-2.除外基準

1. 骨盤部の手術の既往がある(虫垂炎を除く)。
2. 骨盤部位への放射線療法の既往がある。
3. 摘出標本の病理学的検査で切除断端が陽性、あるいは傍大動脈リンパ節の転移が陽性である。
4. 予後が 6 か月に満たないと推定される。
5. 腎機能障害がある。
6. 照射部位に活動性の結核、真菌症などの難治性感染症がある。
7. 活動性の重複癌がある。
8. 医学的、心理学的または他の要因により不適当と考えられる。

0.6. 治療

登録被験者は化学放射線同時併用療法群と化学療法群とに、中央割り付け方式により無作為に割り付ける。

施設、傍結合織浸潤、腫瘍サイズを割付因子とした動的層化割り付けを行う。

プロトコル治療 (術後の補助療法) はインフォームド・コンセントを得て、手術後 2-5 週以内に開始する。

照射は骨盤部に限局して 50 Gy (2 Gy/day, 5x/week, 25 回) 照射する。

化学療法は CDDP(シスプラチン)を使用する。

	放射線療法	化学療法 (CDDP)	投与方法 投与量
A群： 化学放射線同時 併用療法群	1日1回2Gy 週5日、計25回 総線量50Gy	放射線治療開始日をday 1として day 1, 29, 57の3回	Div 70 mg/m ²
B群： 化学療法単独群		化学療法開始日をday1 として、 day1, 29, 57の3回投与	Div 70 mg/m ²

0.7. 目標症例数と研究期間

170 例 (1 群 85 例)

登録期間：2005 年 1 月より 3 年間。 追跡期間：最終症例登録終了後より 5 年間。

0.8. 問い合わせ先

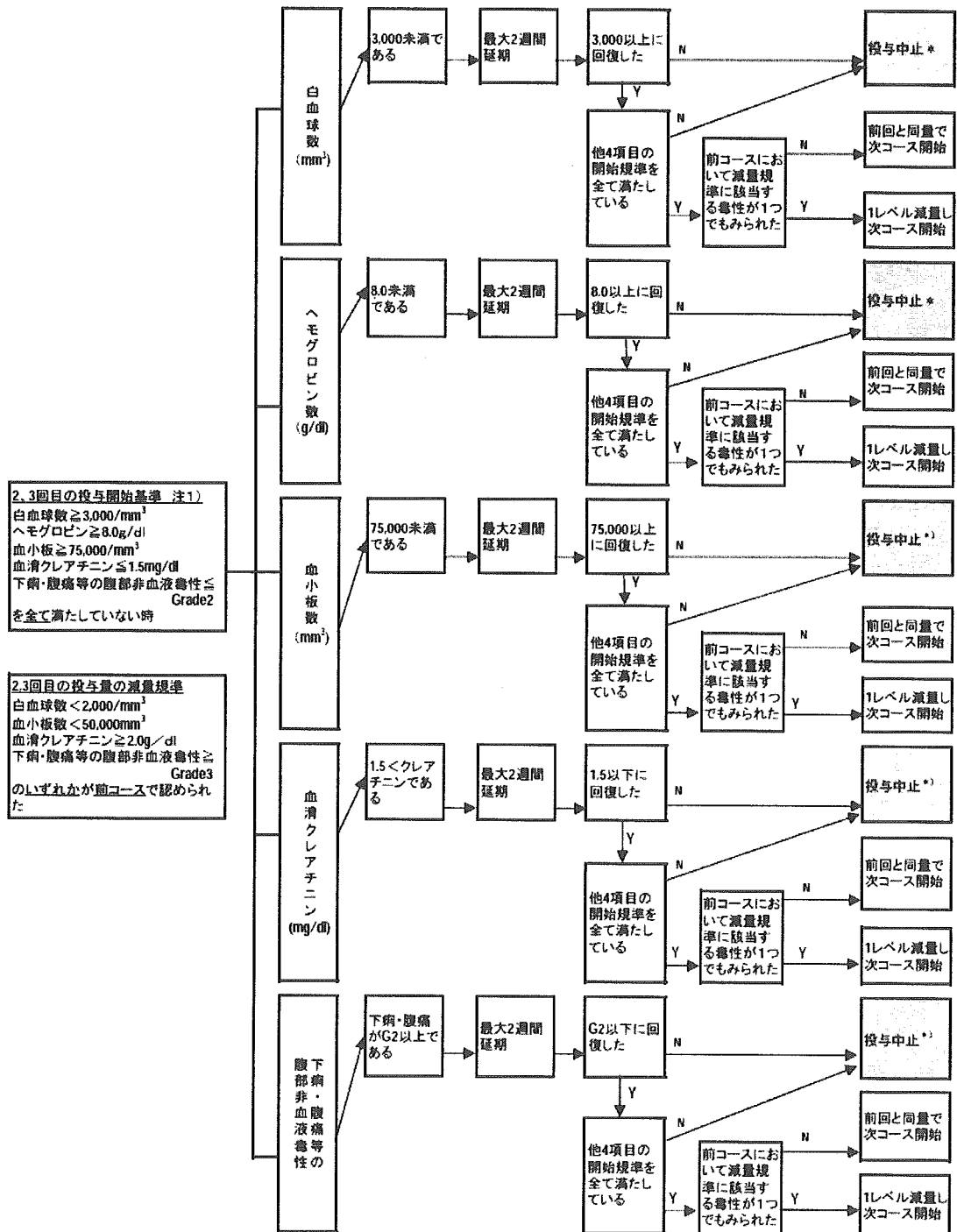
適格基準、治療変更基準等、医学的判断を要するもの： 研究事務局

研究事務局：宇野 隆
千葉大学大学院医学研究院放射線腫瘍学
〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1
TEL：043-226-2100
FAX：043-226-2101
e-mail：unotakas@faculty.chiba-u.jp

その他の項目（登録手順、CRF 記入、有害事象報告等に関する問い合わせ）：北里データセンター

社団法人北里研究所 臨床薬理研究所
臨床試験コーディネーティング部門
〒108-8642 東京都港区白金5丁目9番1号
TEL：03-5791-6400
FAX：03-5791-6407
代表（所長）：竹内 正弘

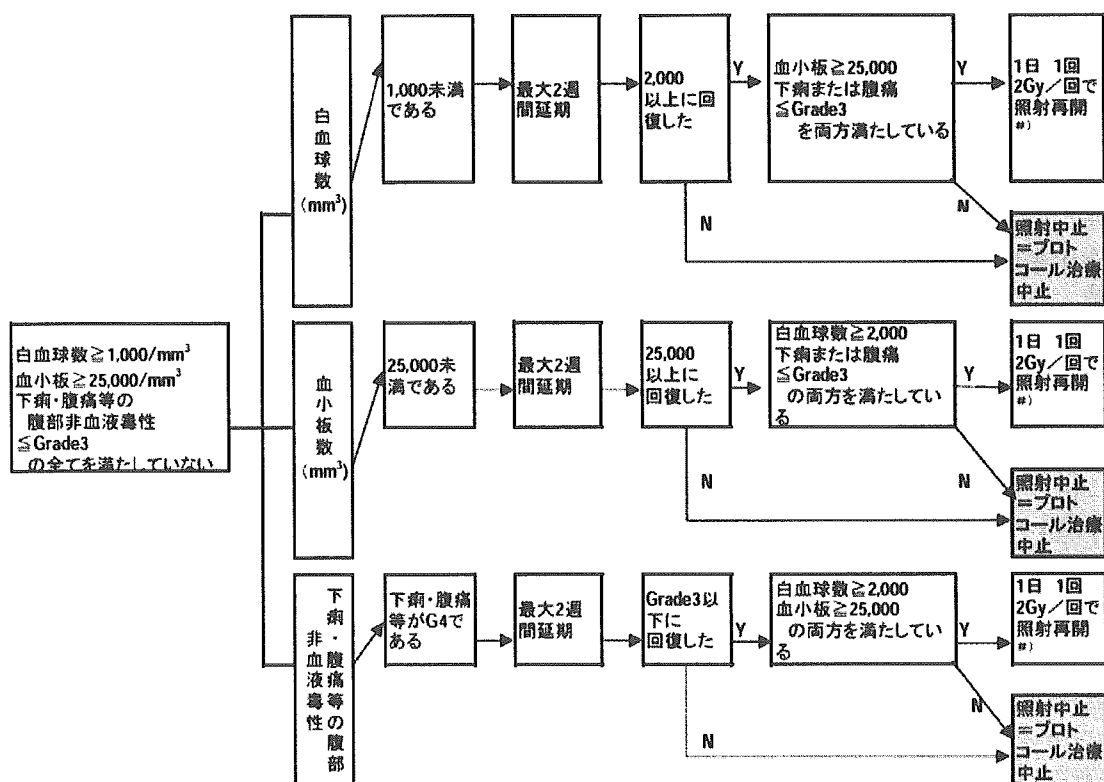
化学療法2, 3コース目治療変更基準 Y=Yes, N=No



注1) 化学療法2,3回目コース開始に必要な検査は、投与5日前から投与当日(ただし投与前)までに実施すること。

*) 投与中止時
 放射線を併用している場合は放射線治療のみ継続。化学療法単独の場合はプロトコル治療を中止とし中止時の検査を行う。

放射線療法変更基準 Y=Yes, N=No



#)放射線治療の許容総治療期間は50日間であり、それ以降は照射を中止とする。
 注)化学放射線併用群において化学療法を中止した場合であっても放射線療法は可能な限り継続する。

目 次

0. 概 要	i
0.1. 臨床試験課題とシェーマ	i
0.2. 目 的	i
0.3. 評価項目（エンドポイント）	i
0.4. 対 象	i
0.5. 患者選択基準	ii
0.6. 治 療	ii
0.7. 目標症例数	ii
0.8. 問い合わせ先	iii
1. 目的と評価項目（エンドポイント）	1
1.1. 目 的	1
1.2. 評価項目	1
2. 背景と試験計画の根拠	1
2.1. 対 象	1
2.2. 対象に対する標準治療	2
2.3. 治療計画設定の根拠	3
2.4. 試験デザイン	4
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険の要約	5
2.6. 本試験の意義	5
3. 薬剤情報	5
3.1. シスプラチン（CDDP）	5
4. 本試験で用いる規程・定義	6
4.1. 病期分類規準	6
4.2. リンパ節分類	6
5. 患者選択基準	6
5.1. 適格条件	7
5.2. 除外条件	7
6. 登録・割付	7
6.1. 登録の手順	7
6.2. 無作為割付と割付調整因子	8
7. 治療計画と治療変更基準	8
7.1. プロトコール治療	10
7.2. プロトコール治療中止・完了基準	10
7.3. 治療変更基準	11
7.4. 併用療法・支持療法	13
7.5. 後治療	13
8. 予期される有害事象	13
8.1. 有害事象/有害事象の評価	13
8.2. 予期される有害事象	14

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	15
9.1. 登録前評価項目	15
9.2. 治療期間中の検査と評価	15
9.3. 治療終了／中止後の検査と評価項目	16
9.4. スタディカレンダー	18
10. データ収集	19
10.1. 記録用紙の種類と提出期限	19
10.2. 記録用紙の送付方法	19
11. 有害事象の報告	19
11.1. 報告義務のある有害事象	19
11.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順	20
11.3. 研究代表者/研究事務局の責務	20
11.4. 効果・安全性評価委員会での検討	21
12. 解析対象集団と評価項目の定義	21
12.1. 解析対象集団の定義	21
12.2. 評価項目の定義	21
13. 統計的事項	22
13.1. 主たる解析と判断基準	22
13.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間	23
13.3. 中間解析と試験の早期中止	23
13.4. 副次的評価項目の解析	24
13.5. 最終解析	24
14. 倫理的事項	24
14.1. 患者の保護	24
14.2. インフォームドコンセント	25
14.3. プライバシーの保護と患者識別	25
14.4. プロトコールの遵守	25
14.5. 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認	25
14.6. プロトコールの内容変更について	26
14.7. 健康被害補償	26
15. モニタリングと監査	26
15.1. 定期モニタリング	26
15.2. 施設訪問監査	27
16. 特記事項	27
16.1. 病理診断の中央判定（病理中央診断）	27
17. 研究組織	27
17.1. 研究グループと研究代表者	27
17.2. 研究事務局	28
17.3. モニタリング委員会	28
17.4. 監査委員会	28
17.5. 臨床試験審査委員会	28
17.6. 効果・安全性評価委員会	28
17.7. プロトコール作成	28
17.8. 参加施設	29
17.9. 症例登録センター	29

17.10. 北里データセンター	29
18. 研究結果の発表	29
19. 参考文献	30
20. 付表APPENDIX	31
資料1. 説明説明文書・同意書	
資料2. 登録適格性確認票	
資料3. 登録結果のお知らせ	
資料4. 治療前記録用紙（青）	
資料5. 治療経過記録用紙（化学療法）（黄）	
資料6. 治療経過記録用紙（急性毒性）（黄）	
資料7. 治療経過記録用紙（放射線療法）（黄）	
資料8. 治療経過記録用紙（中止・終了報告）	
資料9. 追跡調査用紙（赤）	
資料10. 有害事象 急送一次報告書	
資料11. 有害事象 報告書（二次、三次、通常、追加）	
資料12. 婦人科腫瘍術後の副作用に関するアンケート調査	
資料13. 体表面積表	
資料14. 日本産科婦人科学会臨床進行期分類（1997）	
資料15. 骨盤部リンパ節の名称	
資料16. 放射線とシスプラチンの同時併用法－減量基準－	
資料17. 機能状態尺度/スコア（Performance status scale（ECOG））	
資料18. NCI-CTC 日本語訳JCOG 版改訂第2 版の抜粋	
資料19. RTOG/EORTC 遅発性放射線反応評価基準	
資料20. ヘルシンキ宣言	

1. 目的と評価項目（エンドポイント）

1.1. 目的

本試験は子宮頸癌根治術後にリンパ節転移が確認された患者を対象とし、化学放射線同時併用療法（A群）あるいは化学療法（B群）を行い、無作為化比較試験にて各治療法の有用性を明確にする。

1.2. 評価項目（エンドポイント）

1-2-1. 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

再発率：

登録日から起算した再発期間を用いて Kaplan-Meier 法で推定された再発率。ただし、照射野局所の腫瘍の再発・再燃あるいは遠隔転移を認める症例を再発症例とする。

1-2-2. 副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）

1) 生存率・原疾患生存率：

登録日から起算した全生存期間と原疾患生存期間を用いて Kaplan-Meier 法で推定された全生存率と原疾患生存率。

2) 正常組織の早期有害事象：

術後照射群、非照射対照群の早期有害事象(化学療法開始後 90 日以内)の評価を行う。早期有害事象の評価には、「NCI-CTC (JCOG 日本語訳第 2 版)」を用いることを原則とする（資料 18 参照）。

3) 正常組織の遅発性有害事象：

正常組織の遅発性有害事象（化学療法開始後 91 日以降）は、医師と患者の両者により評価する。医師による評価は原則として「RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme」を用いる（資料 19 参照）。患者による評価は、遅発性有害事象に対する患者自覚症状の評価は、本試験用のアンケート用紙を用いる（資料 12 参照）。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

子宮頸癌は女性では胃癌、乳癌について発生が多く、婦人科腫瘍の中では最も頻度が高く約 50%をしめる[1]。組織型では扁平上皮癌が全体の約 80%で、子宮頸部扁平上皮癌の治療法には、主に手術療法と放射線療法が用いられる。いずれの治療法も単独で根治が可能である[2]。子宮頸癌の臨床進行期は 0-IV 期に分類され、通常、進行期分類 IA-IIB 期の患者には、手術療法が適用される。近年、集団検診普及に伴い、初期癌の占める割合が増加し、手術の対象となる患者数が増加している[3]。

子宮頸癌術後の摘出標本にリンパ節転移等が検出されると、予後が不良となるため、補助療法が行われる。補助療法には放射線療法と化学療法があるが、従来から放射線療法が広く行われてきた[4-5]。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

術後の組織学的検査において、リンパ節転移は I 期の患者で約 10%、II 期では約 20-30%に検出される[6-7]。リンパ節転移は各種予後因子中、予後が最も不良となる因子である[8-11]。II 期の患者で 5 年生存率を比較すると、リンパ節転移が無い患者は 85-90%であるが、リンパ節転移が検出された患者は、術後放射線療法を行っても 50-60%程度となる。本病態に対する骨盤部術後照射は、従来から標準的治療とされてきた。しかし、術後照射の意義を検討した臨床試験はほとんどなく、リンパ節転移に対する術後放射線療法が、予後を改善しているのか否か不明である。また、最近では骨盤部術後照射以外の治療法も積極的に取り入れられている。

2.1.3. 再発／増悪形式

子宮頸癌術後の再発には局所再発と遠隔転移がある。局所再発は腔断端部位あるいはその近傍に再発

する中心部再発(central recurrence)と、骨盤壁近傍の辺縁部再発(peripheral recurrence)に分類される。いずれの再発も術後 3 年以内に約 70-80%が発生する[12]。遠隔転移は傍大動脈リンパ節より頭側のリンパ節に発生することが多いが、その他、肺や肝臓にも発生する。

局所再発の中でも中心部再発は、術後の検診で比較的容易に診断でき、小さなサイズで腫瘍を検出できる可能性が高い。これらは腔内照射を主体とした放射線療法で根治が可能である[12]。一方、辺縁部再発は診断が難しいため、腫瘍サイズが大きくなって検出されることが多く、外照射や化学療法を行っても根治は困難である[13]。遠隔転移に対しても、現在のところ有効な治療法はない。

2.1.4. 予後因子

子宮頸部扁平上皮癌患者の予後は、(1)腫瘍のサイズ、(2)傍結合織浸潤、(3)子宮頸部浸潤の深さ、(4)脈管浸潤、(5)リンパ節転移等により影響される[8-11]。これらは予後因子と呼ばれ、手術後の摘出標本にこれらの因子が存在すると、予後が不良となるため補助療法が行われる。補助療法には放射線療法と化学療法があり、従来、放射線療法が国内外を含めて広く行われてきた。しかし、術後照射の有用性は、これらの予後因子で前層別された臨床試験から確認されたものではない[14-16]。“骨盤部術後照射により骨盤内再発は減少するが、生存への寄与は不明”、というのが一般的な見解である[4]。

近年、これらの予後因子を組み合わせて、(1)根治手術後に放射線療法を必要としない患者、(2)術後照射により骨盤内制御率が上昇し、その結果予後が改善する可能性のある患者、および、(3)術後照射と全身化学療法を併用すべき患者、に分類する努力がなされている。Gynecologic Oncology Group (GOG)の基準によれば、骨盤内リンパ節転移陰性の患者のうち、(1)リンパ管侵襲があるものでは、間質浸潤が外側 1/3 におよぶ、中 1/3 で腫瘍径が 2 cm 以上、内側 1/3 までだが腫瘍径が 5 cm 以上、のいずれの場合、あるいは、(2)リンパ管侵襲がないものでは、腫瘍径が 4 cm 以上かつ間質浸潤 1/3 以上の場合は、手術のみでは骨盤内制御率が不十分とされている[17]。したがって、これらの中等度予後不良群を対象に、骨盤内制御率の改善と生存率の向上を検討する臨床試験が行われ、術後照射により予後が改善したと報告されている[18]。しかし、リンパ節転移がある患者は成果を期待しにくいと、検討対象から除外されている。リンパ節転移のある患者には、有効な術後治療法が示されていない。

2.2. 対象に対する標準治療

上述の如く、リンパ節転移以外の予後不良因子には、骨盤部術後照射の有用性が示唆されている。リンパ節転移が検出された患者も、従来から骨盤部術後照射が行われてきた[4,5]。その根拠は、“子宮頸癌は手術と放射線療法のいずれも、単独で根治が可能である。したがって、両者を併用すればより高い治癒率が期待できる”、と推測されるためであろう。しかし、本併用療法の効果を確認する臨床試験は、ほとんど行われなかった。その最大の理由は、“従来から行われてきた骨盤部術後照射を中止し、生存率が低下した場合は倫理的に問題がある”と考えられるためである。この足かせにより、“臨床医は骨盤部術後照射を行わない臨床試験への参加に消極的で、臨床試験を計画しても対象患者の登録が困難”とされていた。したがって、リンパ節転移のある患者に骨盤部術後照射を行う根拠はないが、現在も広く行われている。

Kinney らは 185 例の根治術後リンパ節転移患者を対象に、術後照射の有用性を後向きの研究で解析した。その結果、5 年生存率は無治療群 72%、術後照射群 64%となった。それぞれの群の患者 60 名では、術後照射群の再発は 22 名、無治療群 21 名であった。術後照射群の初発再発は、局所 6 名、遠隔転移 13 名であったが、無治療群は局所 14 名、遠隔転移 6 名となった。術後照射群は局所再発が減少したが、遠隔転移が多く、生存率の改善を認めなかった[19]。単一施設からは同様な報告が幾つかある。

Lahousen M らは手術でリンパ節転移陽性あるいは脈管浸潤を認めた 76 例に、術後補助療法を行った。術後補助療法は化学療法群(カプ プラチン 400mg/m²+ブレオマイシン 30mg)、骨盤部照射群、無治療群の 3 群とした。観察中央値 4.1 カ年で、無病生存率は 3 群とも同一になった。補助療法の効果は認められず、患者にとって最も重要なことは、リンパ節郭清と根治術を行うことであった[20]。

最近、リンパ節転移陽性、子宮傍組織浸潤陽性、切除断端陽性の予後不良因子がある患者を対象に、大規模な無作為比較試験が行われた。CDDP と 5-FU による全身化学療法と放射線療法の同時併用群と、術後照射単独群を比較した。4 年生存率は同時併用群 81%に対して、放射線単独群は 71%となり、前者が有意に良好となった[21]。同時併用による遅発性反応の発症については、今後も経過観察が必要とされる。この臨床試験はリンパ節転移患者のみを対象としたものではなく、また、全例に放射線療法が行われているため、リンパ節転移陽性例に放射線療法が有用であるか否かは不明のままである。

1999年-2000年にかけて、子宮頸癌を対象として5つの大きな臨床試験の結果が報告された[21-25]。各種の病態に対する全ての臨床試験で、放射線治療にシスプラチンを併用すると、生存率が改善することが確認された。そのため、米国癌研究所による治療指針では、子宮頸癌の放射線治療は術後照射も含めて、標準治療法としてシスプラチンの同時併用を強く推奨している[5]。

本邦でも従来からリンパ節転移患者に対して、骨盤部術後照射が行われてきた。しかし、最近では諸外国からの報告をもとに、術後放射線療法、化学療法、化学放射線併用療法の3つの治療法が並列に行われ、標準的治療法が存在しない状態となっている(JGOG アンケート結果：梅咲直彦私信)。これらの中で、過去の治療成績から最も高い効果が期待されているのは、シスプラチンを用いた化学放射線併用療法である[21]。本邦の婦人科腫瘍医にも、化学放射線併用療法を標準治療法と考える傾向がみられている。したがって、本試験ではこれを選択肢の1つとする。

放射線治療による有害事象には、早期反応と遅発性反応がある。遅発性有害事象は照射後91日以上経過して出現する放射線に特有の有害事象で、一度出現すると症状の改善が難しい。そのため放射線治療による有害事象では、一般的に遅発性有害事象を意味することが多い。術後照射の場合、外部照射単独であれば直腸障害が出現する可能性は低い。しかし、照射野内に入り込む小腸の容積が増えることや、腸管の運動が低下していることなどにより、癒着、血行障害などの小腸障害の発症には注意が必要である。その他、膀胱障害、下肢の浮腫出現などがある。特に下肢の浮腫は術後照射を行うと60%以上に出現し、患者のQOLを著しく低下させる[26]。術後照射におけるその他の遅発性有害事象発生率は、障害の分類法と発症率の算出法によって異なるが、5-20%とされる[4]。これらの発症率は、手術あるいは根治的放射線治療単独に比べて高頻度になる。[24]。

従来から術後照射は広く行われてきたが、照射による利益は未だに明確になっていない。一方、遅発性有害事象は術後照射により確実に発症する。したがって、患者に対する利益が明確でないと、患者は治療を受けることにより障害のみを被る可能性がある。これらの事実から、リンパ節転移のある患者に術後放射線療法を行う場合、早急に根拠を明確にする必要がある。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 放射線療法

リンパ節転移を含めて、子宮頸癌術後予後不良因子がある患者には、術後照射が行われてきた。術後照射は国内・海外のいずれでも、腫瘍床と所属リンパ節を含めた全骨盤照射が施行された。照射線量は国内では多くの報告が50 Gy(2 Gy/day, 5x/week, 25回)とし、海外でも45-50 Gy(1.7-1.8Gy/day, 5x/week, 25-29回)が照射されている。

前述の如く、子宮頸癌術後のシスプラチンと5-FUを併用した化学放射線同時併用療法は、大規模な無作為比較試験が行われた。照射線量は49.3 Gyであったが、現在までのところ、遅発性反応の明らかな増加は報告されていない[21]。

2.3.2. 薬剤

転移あるいは再発子宮頸部扁平上皮癌に、単独で有効性が証明されている薬剤は少ない。国際的に最も広く使用され、有用性が示されているのはシスプラチン(CDDP)である。3週毎に50-100mg/m²を投与した場合、response rateは18-50%と報告されている[27-28]。最近では、paclitaxelやgemcitabineなどの薬剤も有用性が報告されている[29-30]。

放射線治療と同時併用した場合、安全性と有用性が最も研究されている薬剤はシスプラチンである。シスプラチン特有の副作用として、腎毒性と聴神経障害が報告されている。放射線と同時併用した場合、これらの毒性の増強、あるいは放射線障害の増加は報告されていない[21]。

2.3.3. 本試験のレジメン

子宮頸癌 Ib-IIa 期に根治手術とリンパ節郭清を行い、リンパ節転移(放射線単独群 84%、化学放射線併用療法群 87%)、断端、傍結合織微小浸潤を認めた患者を対象に、大規模な無作為比較試験が行われた。患者は無作為に放射線療法(RT)群と化学放射線同時併用療法(CT+RT)群とに割り付けられた。照射線量は49.3Gy(29分割)、化学療法はCDDP 70 mg/m²と5-FU 1000mg/m²/dayの96時間持続点滴を行った。化学療法は放射線療法の第1日目に行い、3週毎に繰り返した。268例が登録され、243例が解析対象となった(127例のCT+RT群、116例のRT群)。無病生存率と全生存率はCT+RT群が有意に良好で、hazard ratioは各々2.01、1.96となった。4年無病生存率はそれぞれ63%と80%、全生存

率は71%と81%であった。Grade 3,4の毒性はRT群ではほとんど認めなかったが、CT+RT群では下痢G3:12例、顆粒球減少G3-4:35例、白血球減少G3,4:43例、嘔気G3:17例、嘔吐G3,4:15例などがあった。局所再発はRT群20例、CT+RT群7例、遠隔転移はRT群13例、CT+RT群9例、局所+遠隔はRT群5例、CT+RT群4例であった[21]。同時併用による遅発性反応の発症については、今後も経過観察が必要とされる。この試験ではCDDPと5-FUが併用されているが、5-FUの有用性は不明である。また、リンパ節転移患者のみを対象としたものではなく、全例に放射線療法が行われているため、放射線療法の有用性は不明である。

Kinneyらは185例の根治術後リンパ節転移患者を対象に、術後照射の有用性を後ろ向きの研究で解析した。その結果、5年生存率は無治療群72%、術後照射群64%となった。それぞれの群の患者60名では、術後照射群の再発は22名、無治療群21名であった。術後照射群の初発再発は、局所6名、遠隔転移13名であったが、無治療群は局所14名、遠隔転移6名となった。術後照射群は局所再発を減少したが、遠隔転移が多く発生し、生存率の改善に寄与せず、有用性は無いとしている[19]。Lahousenらは放射線治療と化学療法の両者共に有用性を疑問視する報告を行った[20]。

上記のように各種の報告があるが、最も信頼性の高いのは、化学放射線併用療法と放射線療法とを比較した報告で[21]、前者の有用性が報告されている。しかし、この試験では放射線療法の有効性が判明していない。そのため、本試験では最も信頼できる放射線とCDDPを同時併用する化学放射線同時併用療法と、CDDPのみを行う化学療法とを比較し、放射線療法の有用性を検討する。CDDPは腎毒性のため、前日から点滴によるハイドレーションを行う必要があり、入院治療を行う。ただし、化学療法終了後は患者の状態により、外来通院治療も可能である。

2.3.4. 後治療

再発・転移が確定するまでは他の治療は行わない。ただし、治療に伴う有害事象に対する治療は制限しない。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. 主要評価項目の設定根拠

本試験は主要評価項目を再発率とした。その後、追跡調査を行い生存率を検討する。癌の治療法の効果判定に再発率や生存率を用いるのは、一般的判定基準である。

2.4.2. 患者集積見込み

本試験は1群あたり76例、計152例により治療の有用性を判定する。脱落症例、解析不能例を10%程度と考慮すると、1群あたり85例、計170例の登録を必要とする。

子宮頸癌I-II期の新規患者は、全国で約3000例/年である。リンパ節転移はこれらの患者の10-25%にみられるため、対象患者は年間450-750例となる。研究に参加する施設を12施設とすると、年間約60例の登録を行うため、1施設当たり年間約5-6例程度の登録を目指す。

2.4.3. 臨床的仮説と症例数設定根拠

過去の単一施設からの報告では、子宮頸癌根治術後リンパ節転移患者に骨盤部術後照射を行った場合、生存率の改善は認められなかった。再発や転移患者にシスプラチン単剤の治療を行った場合、抗腫瘍効果は有効率が20%前後で著効は期待しにくい。一方、予後不良因子のある患者を対象に、放射線療法単独と化学放射線併用療法を比較すると、後者が有意に優っていた。本試験ではリンパ節転移のある患者のみを対象に、化学放射線併用療法と化学療法単独を比較する。過去の各種報告から、化学放射線併用療法群と化学療法群との再発率をそれぞれ10%、25%と仮定した。両群の再発率の差を15%として登録患者数を算出すると、有意差を検出できる患者数は152例となる。

2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

手術患者における重要な予後因子は、骨盤内リンパ節転移以外に腫瘍サイズ、リンパ管侵襲の有無、間質浸潤の程度、子宮傍組織浸潤の有無、切除断端の状態、が挙げられている。無作為化試験ではこれらの因子に対して動的割付を行うのが望ましいが、登録症例数に比べて因子が多すぎる。したがって、予後との関連が最も強く示唆されている子宮傍結合組織浸潤の有無と腫瘍サイズにより動的割付を行う。また、手術は施設により異なる可能性があるため、施設を割付調整因子に含める。術前化学療法の有無

も因子として加えるべきであるが、施設毎の有無となる可能性が高いため、施設を割付因子に含むことにより代用する。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険の要約

2.5.1. 予想される利益

現在までのところ、骨盤部術後照射を行うことの有用性は分かっていない。一方、放射線治療により骨盤部位の消化管、膀胱・尿管、リンパ管および骨盤骨が照射される。手術により損傷を受けた各臓器・組織に、さらに放射線による損傷が加味される。したがって、各臓器・組織の遅発性反応が、増幅されて出現する可能性がある。最も明瞭に出現する遅発性有害事象は、下肢や外陰部の浮腫である。手術単独でもある程度の浮腫が出現するが、術後照射を行うと高頻度に高度の浮腫が出現し、患者のQOLを著しく低下させる[26]。照射を行わない第一の利益は、これらの晩発性反応を防止できることである。

術後照射は明らかな病巣部位が無く、予防的に行うため、広範囲な部位に治療を行う。放射線治療を一度行った部位は、再発しても再度放射線治療を行うことは困難である。一方、術後照射を行わずに万一再発した場合、腫瘍の存在している部位に局限した患者毎の個別化治療が可能である。これが第二の利益となる。

本試験で用いる薬剤は保険適応承認が得られているものであり、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費は、すべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

前述の如く、骨盤部術後照射により生存率が改善するか否かは不明である。放射線治療が生存率の改善に役立っている場合は、化学療法単独群では従来の成績より生存率が低下する可能性がある。一方、化学放射線同時併用治療群は上述の放射線治療による遅発性反応が出現する可能性があり、治療による利益は明確ではないが、有害事象が一定の頻度で確実に発生する不利益がある。

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化とするために、「5.患者選択基準」、「7.3.治療変更基準」等をグループ内で慎重に検討した。また本臨床試験では試験開始後は、年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと、効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象、予想以上の再発が生じた場合には、慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

2.6. 本試験の意義

本試験は術後補助療法の効果を検討することが目的である。化学放射線同時併用療法群に比べて、化学療法単独群の再発率・生存率が向上するか否かは不明である。先行研究によると、化学療法単独群は化学放射線同時併用群より局所再発が多少増加する可能性も否定できない。しかし、救済療法により局所制御が再度得られ、長期の腫瘍制御率と生存率は、両群で同様になることが推測される。一方、化学放射線同時併用療法群は、遅発性有害事象が高頻度に発現し、一度出現するとその症状の改善が難しいという不利益を被る。

したがって、「①化学療法単独群の（局所）再発率が臨床的に許容される増加であること」および「②術後放射線療法による遅発性有害事象の発現率が著しく増加すること」を検証することにより、患者のQOLを著しく低下をさせる可能性のある術後放射線療法を今後も標準療法として実施していくべきか否かを明らかにするため、本臨床試験は意義のあるものと考えられる。

3. 薬剤情報

3.1. Cisplatin (CDDP) : シスプラチン

商品名：シスプラチン、プラトシン、プリプラチン、ランダ

特徴・作用機序

ガン細胞の DNA と結合し、DNA 合成及びそれに引き続くガン細胞の分裂を阻害するものと考えられている。

適 応

睪丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、肺細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

主な薬物動態

T1/2：約 100 時間(β相)、 排泄：尿中、 投与後 24 時間 17-21%(単回投与)、約 28%(5 日間連続投与)

主な薬物有害反応

消化器：悪心・嘔吐、下痢、口内炎、イレウス、腹痛、便秘、等

精神神経系：末梢神経炎(しびれ、麻痺、等)、言語障害、頭痛、味覚障害、意識障害、等

その他の有害反応：過敏症、循環器症状、脱毛、全身倦怠、発熱、等

重篤な薬物有害反応（重大な有害事象）

* 耳鳴－(1.7%)

* 聴力低下・難聴－ (1.4%)

* 急性腎不全、汎血球減少症、ショック・アナフィラキシー様症状、鬱血乳頭・球後視神経炎、皮質盲、脳梗塞、心筋梗塞・狭心症・鬱血性心不全・不整脈、溶血性尿毒症症候群、溶血性貧血、間質性肺炎、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、劇症肝炎、黄疸、消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔、急性膵炎、高血糖、糖尿病の悪化、横紋筋融解症－ (0.1%未満)

* 肝機能障害－ (頻度不明)

禁 忌

1)重篤な腎障害のある患者、2)本剤又は他の白金を含む薬剤に過敏症の既往歴、3)妊婦又は妊娠の可能性

慎重投与

1)腎障害、2)肝障害、3)骨髄機能抑制(増悪)、4)聴器障害、5)感染症を合併、6)水痘(致命的全身症状)、7)高齢者、8)小児、9)長期間使用している患者(腎障害、骨髄機能抑制が強く現れ遷延性に推移)

主な相互作用

併用禁忌：なし

併用注意：抗悪性腫瘍剤、放射線照射

パクリタキセル、

アミグリコシド系抗生物質、塩酸パノマイシン、アムピリシリン B、70セミト[®]、ピレタクト[®]

フェイトイン(抗てんかん剤)

4. 本試験で用いる規程・定義

4.1. 病期分類規準

病期分類(staging)には「子宮頸癌取扱い規約(第 2 版)」を用いる(添付資料 14 参照)。

4.2. リンパ節の名称

リンパ節の名称は Classification of regional lymph nodes in Japan (Int J Clin Oncol 2003, 8:248-275)を用いる (添付資料 15 参照)。

5. 患者選択基準