

図1 Organizational Structure of GOG

相当する委員会である。Membership committee では、施設の認定を行う委員会である。参加メンバー施設はfull memberとprovisional memberと分けられるが、full memberとは正規の認定された施設であり、provisional memberとは見習い段階の施設、言うなれば二群施設というわけである。現在のGOGメンバー施設(full member)は65施設、メンバー施設に付随した関連施設(affiliate institute)は184施設であり、計249施設が参加している。Full membershipを維持するためには、①最低登録症例数の確保(関連施設を合わせた合計の年間150ポイントが必要、1症例登録ごとにポイントが加算される。Phase II studyで3ポイント、phase III studyで6ポイントであり、150ポイント維持には、phase III studyで25症例の登録が年間必要。メンバー施設、関連施設ともに年間3例以上の登録が必須)、②施設データのqualityとして、登録症例の90%以上が適格例であること、case report form (CRF)の85%以上が遅滞なく提出されていること、CRFの90%以上が常に完全に記載されていること、施設訪問監査を3年に1度受けなければならないこと、その際に85%以上の正確性が確保されていること、

③年2回のbusiness meetingに参加すること、が義務づけられており、full membershipを維持するためにはかなり厳しい基準となっている。それゆえ、GOGのfull membershipを獲得することは、施設のqualityの高いことが保証されることにもなる。GOGは2001年より、国際共同プロジェクトを開始し、2001年には英国、豪州・ニュージーランドが参加、2002年に日本が、2003年に北欧グループが、2005年に参加、provisional memberとなっている。GOGが行った国際共同試験としては、進行卵巣がんに対する初回化学療法のランダム化比較試験(GOG182)があり¹⁾、この試験は4,312名の患者が、わずか3年間という速さで登録されており、英国、豪州・ニュージーランドが参加している。

米国GOGへの参加

わが国でもJGOGやJapan Clinical Oncology Group (JCOG)が婦人科がんの臨床試験を行ってきたが、国際共同試験を行おうという機運がしだいに高まり、2001年、米国GOGより国際メンバーとして参加の打診を受け、当時川崎医大(埼玉医科大学国際医療センター)婦人科の藤原恵一

表1 GOG-Japan登録状況

Phase	Diagnostic	III	III	III	II	II	I	Total
GOG Study ID	171	174	175	209	187	232B	9917	
2003年	29	1	—	—	0	—	—	30
2004年	35	1	0	—	2	—	1	39
2005年	28	1	15	0	0	—	1	45
2006年		3	14	5	0	0	0	22
2007年				24	0	2	3	29+
								165+

参加施設：鹿児島市立病院，国立がんセンター，北海道大学，慶應義塾大学，九州がんセンター，呉医療センター，慈恵会医科大学，四国がんセンター，岩手医科大学，近畿大学，東北大学，埼玉医科大学，鳥取大学，神戸医療センター，広島大学

先生を中心にして米国への申請手続きの準備を開始した。参加各施設は、10施設を選定し、GOG Japanとして組織した。GOG JapanはJGOGの付属委員会として組織された。米国の臨床試験に参加するためには、米高規制当局への諸手続きをまずは行わなければならなかった。すなわち、各参加施設の倫理審査委員会(IRB)を米国規制当局(Office for Human Research Protections: OHRP)へ登録、Federalwide Assurance(FWA)取得(施設登録)、各参加施設医師NCI investigator numberの取得、investigatorの被験者保護に関する教育記録の提出[米国NIHが規定する一定の倫理教育プログラムを受講・承認されなければならない。OHRPホームページから受講可能である(<http://ohrp-ed.od.nih.gov/CBTs/Assurance/login.asp>)]・conflict of interest宣誓書の提出を行った。また、米国GOGへ、がん診療専門医の配置確認証明書、施設長および各科長の承諾書、年間症例数およびがん患者登録に関する調査書などの提出を行い、米国2002年1月にprovisional memberとして承認された。また、GOGの臨床試験へ登録するに際し、プロトコルの日本語版作成、同意説明文書の日本語訳作成を行い、施設IRBに提出、2003年3月より症例登録を開始した。2004年8月米国GOGより監査(監査員2名)を受け入れ、日本の代表2施設(鹿児島市立病院、川崎医科大学)がGOG臨床試験の実施状況を監査され、IRB(年1回のプロトコルの更新)、informed consentのレビュー、薬剤の管理状況、治療状況の詳細、評価判定の確認、毒性の判定、などが、米国NCIが規定する監査事項に従って行

われたが、acceptableと判定され、米国NCIにも報告された。2003年には25症例、2004年には36例、2005年には54例を登録し、full memberに必要となる年間150ポイントを獲得し、2005年にfull memberに昇格。2007年12月現在、日本からは15施設(国立がんセンター中央病院、九州がんセンター、四国がんセンター、東北大学、神戸医療センター、鹿児島市立病院、慶応大学、慈恵医科大学、近畿大学、鳥取大学、北海道大学、呉医療センター、岩手医科大学、埼玉医科大学、広島大学)が参加し、2007年12月現在まで日本から、165例を登録している(表1)。

米国GOG参加の問題点と課題

現在、日本から米国へ登録している臨床試験は、表2に示す4つのみである。Full membershipを維持していくためにも、多くの臨床試験に参加することが必要であるが、GOGで行われている臨床試験の多くは、日本での未承認薬、または適応外薬剤が使用されている。国際共同試験を円滑に効率に進めていくためにも、未承認/適応外薬剤の問題は一刻も早く解決することが必要である。未承認薬剤に関しては、後述する医師主導治験を推進させることが望ましい。適応外薬剤の問題に関しては、こうした国際共同試験のようなレベルの高い臨床試験を行う場合には、保険適応を認めるなどの仕組みを作っていくことも必要となろう。また、今後も国際共同試験を行っていくに際して、海外の研究者たちと対等にdiscussionできる若手研究者の育成も大切である。JGOGでは、若手研究者育成のため

表 2

- ・ GOG9917 : A dose-escalating phase I study with an expanded cohort to assess the feasibility of intraperitoneal carboplatin and intravenous paclitaxel in patients with previously untreated epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube carcinoma
- ・ GOG232B : A phase II evaluation of paclitaxel (taxol NSC #673089) and carboplatin (paraplatin NSC #241240) in the treatment of advanced, persistent or recurrent uterine carcinosarcoma
- ・ GOG187 : Phase II study of paclitaxel for ovarian stromal tumors as first-line or second-line therapy
- ・ GOG209 : Randomized Phase III trial of doxorubicin/cisplatin /paclitaxel and G-CSF versus carboplatin/paclitaxel in patients with stage III & IV or recurrent endometrial cancer

に、臨床試験の立案・作成のための教育セミナーなどを2007年から開始している。また、臨床試験のインフラストラクチャーであるデータマネージメント、データ解析を行っていくためのデータセンターの設立、セントラルデータマネージャーの人員育成と確保も言うまでもなく重要課題である。

国際共同医師主導治験の開始

進行卵巣がんの治療成績は依然として不良であり、さらなる治療成績向上が望まれている。現在開発中の新しい薬剤の中で、血管新生阻害剤であるBevacizumabは卵巣がんにもっとも期待がされている。Bevacizumabは、大腸がん、非小細胞性肺癌については米国など、世界各国で承認されているが、卵巣がんについては患者数が少なく経営的な判断から企業主導の臨床試験は世界いずれにおいても実施されておらず、承認のある国はない現状である。しかし、既治療の治療抵抗性卵巣がんに対してBevacizumab単剤投与でも高い奏効率が得られていることから、その臨床導入は世界中から求められている。これまで再発・難治性卵巣がんに対して行われたBevacizumab単剤投与の第II相試験は米国から2つ報告²⁾³⁾があり、奏効率18%(11/62名)、16%(7/44名)と、Bevacizumab単剤による奏効率は固形がんの中でもっとも高かった。卵巣がんに対するBevacizumab投与のランダム化第III相比較試験として、2005年9月26日より米国GOGにより患者登録が開始されている(図2)。しかし、予定症例集積期間3年である目標症例数2,000例にもかかわらず、2006年12月の時点で221例の登録し

か進んでおらず、試験参加がNCIより求められた。日本からも、企業治験で行うことを当初企業に打診したが、企業としては日本でBevacizumabの卵巣がんに対する治験を行う予定がまったくないということであった。今後、GOG218またヨーロッパでも計画されている卵巣がんに対するBevacizumabのランダム化比較試験によって、Bevacizumabの有用性が証明された場合、試験が終了してから改めて企業治験を開始した場合、他の薬剤と同様5~10年の日本での承認の遅れが予想されるため、医師主導治験として手続きを行い、GOG218へ参加することとした。

2007年から準備を開始、NCI-CTEPとの治験薬輸入に関する協議、厚生労働省担当部署と治験薬搬送手続きについての協議、米国GOGミーティングに参加し、米国の研究者と国際共同臨床試験をどうやって進めていくかについて協議を行った。また、医師主導治験開始に際して、治験審査委員会に提出する書類作成として、GOG218プロトコル(英文)の和訳、説明同意文書(対訳版、意訳版)、標準業務手順書(医師主導治験取り扱い規定、治験審査委員会、自ら治験を実施する者、モニタリング、監査、被験者補償、治験薬取扱い、安全性情報取扱い、治験調整医師、効果・安全性評価委員会、治験薬概要書の作成、治験実施計画書の作成、説明同意文書)の作成を行った。その後、企業からの治験薬概要書の提供、企業への監査業務の委託契約、効果安全性評価委員会の設置・依頼、各施設での米国臨床試験に参加するための要件取得・書類提出(治験責任医師、治験分担医師のNCI investigator numberの取得、施設倫理審査委員長・倫理担当官・

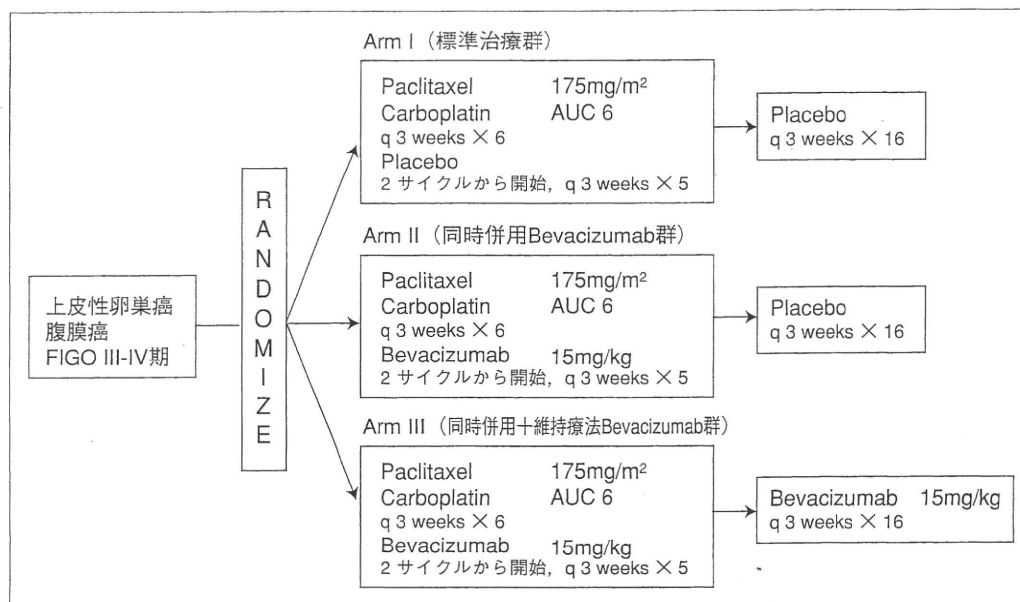


図2 GOG218試験デザイン
AUC : area under the curve

表3 医師主導治験—米国との比較

	米国	日本
治験届け	NCI	自ら治験を実施する者(医師)
治験薬搬送業務, SOP作成	NCI	外部委託(北里研究所)
有害事象報告業務, SOP作成	NCI-FDA-GOG	自ら治験を実施する者(医師) 外部委託(北里研究所)
プロトコール作成	NCI-FDA-GOG	自ら治験を実施する者(医師)
監査業務	NCI-GOG	企業に委託
モニタリング	GOGデータセンター	外部委託(北里研究所)
データマネージメント	GOGデータセンター	外部委託(北里研究所)
統計解析	GOGデータセンター	外部委託(北里研究所)
患者登録, 治験実施	GOG参加施設	自ら治験を実施する者(医師)
臨床試験数	55 (GOG)	4 (JGOG+本研究)
医師主導治験数	14 (GOG)	1 (婦人科がん)
	140 (NCI全体)	5 (日本全体)

SOP : Standard Operating Procedures, 標準業務手順書

患者相談担当窓口・CRC・安全性業務担当者の倫理セミナーの受講), 効果安全性評価委員会の業務委託契約, などの作業を9月までに終了, 9~10月の期間で, 各施設にて, プロトコールの治験審査委員会への提出・承認を得た. 2007年11月6日, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ治験届提出. 現在, 参加施設システム監査および各施設Kick-off meetingを開始している. 今後は, 2007年度12月初旬までに, NCIからの治

験薬の搬送テストを実施し, 安全に搬送可能であることを確認, 各施設のシステム監査・Kick-off meeting終了, 2008年3月31日現在までに4例の登録が進んでいる.

国際共同医師主導治験の問題点と課題

GOG218試験は進行性卵巣癌の初回化学療法におけるBevacizumabの併用療法および維持療法としての有用性を評価するランダム化比較試験と

して計画したものであり、良い結果が得られれば、日米での公的臨床試験に基づく卵巣がん効能に対する同時期の承認申請・取得が得られることになる。その結果、卵巣がんに対する治療成績向上への国際貢献に結びつくことになり、また海外とのdrug-lag解消の糸口となる可能性があり、今後、国際共同臨床試験(治験)を推進させるための基盤整備の充実にも貢献できることとなるが、現段階での問題点と今後の課題は多くある。

わが国では2003年の薬事法改正により医師主導治験が可能となったが、煩雑な事務手続き、巨額な費用がかかることが問題となっている。米国の医師主導治験はInvestigational New Drug (IND)と呼ばれる新薬の承認を得るための臨床試験を、Cooperative Groupの場合はNCIが行っている(表3)。今回のGOG218試験に関しても、NCIが企業(Genentech社)から薬剤の提供を受け、治験届け、治験薬の管理、標準業務手順書(SOP)作成などの事務作業はすべてNCIが行っている。プロトコール作成もNCI-FDAが関与しており、研究者のみで立案されているわけではなく、peer reviewがかかるシステムになっている。また、有害事象報告はすべてweb上で行われるようになっており、重篤有害事象(SAE)報告に際しては、施設からのSAE報告は、同時にGOG, NCI, FDAに報告されるシステムになっており、タイムラグが生じないようにしている。データマネージメントは、NCIが認定したデータセンターにて管理される。GOGのactive trial数が55あり、そのうち、医師主導治験は14あり、医師主導治験の割合が大きいことがわかる。一方、日本の医師

主導治験は、自ら治験を実施する者が、治験届け、プロトコール作成、有害事象報告など、すべて医師自ら行わなければならない、医師個人にかかる負担が大きい。治験届けは、多施設共同試験を行う場合、施設代表者連名で届けるため、すべての施設のIRB承認を待ってから、治験届けを出さなければいけなくなるため、治験の開始が遅れてしまう。データマネージメントやモニタリング、監査などは、外部委託に頼ることが多くなるので、コスト高となる。わが国でも国際共同医師主導治験をより活性化させるためには、米国Cooperative Groupの良いシステムを積極的に取り入れることによって、こうした問題点を早急に解決することが望まれる。

文 献

- 1) Bookman MG, including GOG, MRC, SWOG, ANZGOG, M Negri, and NCI-CTSU. Phase III Randomized Trial of Paclitaxel and Carboplatin vs Combinations with Gemcitabine, PEG-Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Patients with Advanced-Stage Epithelial Ovarian or Primary Peritoneal Carcinoma. Proc ASCO 2006. Abstract #5002.
- 2) Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer : a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 5165-71.
- 3) Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 5180-6.

* * *

婦人科がん

植原 貴史*¹ 勝俣 範之*²[*Jpn J Cancer Chemother* 35(9):1488-1494, September, 2008]Gynecologic Cancer: Takashi Uehara*¹ and Noriyuki Katsumata*² (*¹Gynecologic Division, *²Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital)

Summary

Surgery and radiation therapy have been the main types of treatment for gynecologic cancer. However, chemotherapy in gynecologic oncology has recently made dramatic progress and presently is becoming the most widespread treatment. After the discovery of cisplatin in the field of chemotherapy for epithelial ovarian cancer, it has now become the leading treatment modality. According to the result of several important phase III randomized control trials (RCTs), the platinum-taxane combined therapy has now become the standard treatment regimen. Regarding endometrial cancer, Cisplatin-Adriamycin-Cyclophosphamide (CAP) therapy has been used as an effective adjuvant chemotherapy in Japan. The adjuvant chemotherapy (Adriamycin-Cisplatin therapy) for the endometrial cancer has now been recognized worldwide as the standard therapy based on the findings of a phase III RCT. Concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer has also been recommended as the standard therapy in Japan since 1999 based on the successful results of numerous RCTs which proved its efficacy.

The chemotherapy for gynecologic cancers has been investigated and standardized based on the results of numerous clinical trials. These trials have been conducted by many clinical trial groups, such as the Gynecologic Oncology Group (GOG), Southwest Oncology Group (SWOG), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) throughout the world, in addition to the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) and the Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) in Japan. The valuable contributions of these clinical trials are helping in the development of new drug therapies, thus leading to such treatment regimens playing increasingly important and wider roles in the field of gynecologic oncology treatment in the future. **Key words:** Ovarian cancer, Corpus cancer, Cervical cancer, **Corresponding author:** Takashi Uehara, Gynecologic Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

要旨 婦人科がん治療の主幹をなすのは手術療法と放射線治療であったが、近年薬物療法は進歩し婦人科がん治療に占める範囲は徐々に広がってきている。上皮性卵巣がんに対する化学療法は cisplatin の導入以降頻繁に行われてきたが、現在ではプラチナ製剤とタキサン製剤の併用療法が標準治療として定着している。子宮体がんでは、以前より CAP 療法が術後補助化学療法として日本で施行されていた。現在では世界中で化学療法 (AP 療法) が標準治療として行われようとしている。子宮頸がん治療において初回治療時放射線療法と cisplatin が同時に併用される治療法は、1999 年以降日本でも標準治療として推奨されている。このように、婦人科がん治療における薬物治療は、世界では GOG や SWOG, EORTC など、そして日本でも JCOG や JGOG などの様々な臨床試験グループによる臨床試験の結果を受け目覚ましい進歩をみせて発展し、その守備範囲を広げている。今後もこの傾向は続いていくものと考えられる。

*¹ 国立がんセンター中央病院・婦人科*² 同 腫瘍内科

はじめに

婦人科がんにおける最近のエビデンスの多くは, Gynecologic Oncology Group (GOG) や Southwest Oncology Group (SWOG), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) などの臨床試験グループが行ってきた臨床試験によるところが大きい。日本でも日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) の婦人科グループや婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (Japanese Gynecologic Oncology Group: JGOG), また各大学や各地域拠点病院を中心とした臨床試験グループ (KCOG, SGSG, TCGU など) による臨床試験も活発化し, 研究成果が発表されてきている。これらの新しい知見を取り入れ, 日本婦人科腫瘍学会が各がん腫に対しガイドラインを策定出版し, 改定も行われている¹⁻³⁾。婦人科がんで薬物療法が使用されるがん腫のうち, 薬物療法は奏効するが疾患頻度の低い絨毛性疾患を除いた, 卵巣がん, 子宮体がん, 子宮頸がんについて以下に述べる。これらのがん腫において, 治療に占める薬物治療は多様になってきている。

I. 卵巣がん

1. 上皮性卵巣がん (epithelial ovarian cancer) に対する薬物療法

1) 術後補助化学療法 (adjuvant chemotherapy)

cisplatin の発見・臨床応用以降, 卵巣がん治療成績は向上し, 1980年代以降卵巣がん補助化学療法といえは, 日本やヨーロッパでは CAP (cisplatin+adriamycin+cyclophosphamide) 療法が, または米国では CP (cisplatin+cyclophosphamide) 療法が標準治療であった。paclitaxel が卵巣がん治療に導入されたことにより薬物療法はさらに卵巣がん予後改善に寄与した。TP (paclitaxel+cisplatin) 療法と CP 療法による第Ⅲ相比較試験が行われ, TP 療法が奏効率や生存期間などすべてにおいて CP 療法に優り標準治療とされた (GOG111, OV10)^{4,5)}。その後 carboplatin の導入により, TC (paclitaxel+carboplatin) 療法と TP 療法の第Ⅲ相比較試験が施行され, 治療成績に差は認めないものの, 神経毒性などの副作用が抑えられることより TC 療法が TP 療法の代用となり得るとされ, その臨床応用の容易さから TC 療法が標準治療として選ばれるようになった (GOG158)⁶⁾。以上より, 卵巣がんに対する標準治療はプラチナ製剤とタキサン系製剤の併用療法と考えられる。一般的には進行卵巣がんに対する標準治療は TC 療法 6 コースと考えられるが, 早期卵巣がんに対しては TC 療法 3 コースが reasonable であるとされた (GOG157)⁷⁾。

paclitaxel と同様にタキサン系製剤として知られる docetaxel については, DC (docetaxel+carboplatin) 療法と TC 療法の比較試験が行われ, 両者において奏効率に差がないことが報告されており, DC 療法も用いられている。ただ, DC 療法では TC 療法で比較的多くみられる神経毒性が少ない反面, 血液毒性が強いことが知られている (SCOTROC1)⁸⁾。

卵巣がん薬物療法は進歩してきているが, 進行卵巣がんの予後はまだまだ厳しいものがあり, 現在も新しい補助化学療法を求めて臨床試験が行われている。TC 療法よりも奏効するレジメンを追究し, 再発卵巣がんで有効性を認めた薬剤を用いた 5 arm の第Ⅲ相比較試験が行われた。標準治療である TC 療法と, gemcitabine, liposomal doxorubicin, topotecan のそれぞれと TC 療法とを組み合わせた併用療法の 5 arm で, TC 療法を超える成績は認めなかった (GOG182-ICON5)⁹⁾。標準治療である TC 療法と bevacizumab を組み合わせた 3 arm の第Ⅲ相試験が, われわれの施設を含め日本の数施設が加わって GOG とともに現在進行中である (GOG218)。各組織型のうち明細胞腺癌は他の漿液性腺癌などに比べ, TC 療法などの奏効率が低いことが日本での研究により知られており, 卵巣がんの標準的治療である TC 療法と CPT-P (irinotecan+cisplatin) 療法の第Ⅲ相比較試験が世界とともに行われている (JGOG3017/GCIG)¹⁰⁾。

2) 術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy: NAC)

現在の進行卵巣がん標準治療は初回手術で, 進行期の確定 (surgical staging) と可能な限りの腫瘍切除 (maximum debulking surgery) を行い, 必要があれば補助化学療法を行うことである。しかし, 症例によっては腸管合併切除などの拡大手術を行わなければならないことがあり, 患者への侵襲が大きくなって補助療法が遅れる場合もあり得る。現在のところ NAC の有用性については確立されておらず, 卵巣癌治療ガイドラインでは「無増悪生存期間の延長および QOL は改善するが, 長期生存率の改善については意見が分かれている」と推奨レベルは低く抑えられている¹⁾。現在, EORTC55971 や JCOG0602 などで NAC の第Ⅲ相比較試験が進行中である^{11,12)}。

3) 腹腔内化学療法 (intraperitoneal chemotherapy: IP chemotherapy)

卵巣がんは主に腹腔内進展するため, 抗がん剤を直接腫瘍に作用させるべく, 抗がん剤, 特に cisplatin の腹腔内投与が 1980 年代から行われてきた。1996 年以降, cisplatin または paclitaxel を腹腔内投与する三つの大きな第Ⅲ相比較試験の結果が報告され, 経静脈投与よりも有意に生存期間の延長を認め (SWOG8501-GOG104,

GOG114, GOG172)¹³⁻¹⁵⁾, NCIが2006年に緊急の clinical announcement を発表するに至った。しかし、腹腔内投与群と比較された群は、標準治療である paclitaxel と carboplatin 併用療法でないことが問題としてあげられている。また、毒性が強いことや、ポートによるトラブル、腸管穿孔の危険性などがあり、ポートを留置する手間などから敬遠される傾向がある。

卵巣癌治療ガイドラインでは、「optimal に減量手術できた進行卵巣癌症例（Ⅲ期）に対しては、腹腔内化学療法の選択肢を示すことを推奨する」としているが、様々な問題が解決されていないことを理由に、推奨基準までは示していない¹⁾。

現在、cisplatin に代わり carboplatin を用いた腹腔内化学療法の臨床試験が行われている。日本では以前より藤原らによって carboplatin の腹腔内投与の第Ⅰ相・第Ⅱ相試験が行われており¹⁶⁾、GOG も毒性の減少をめざして carboplatin を投与すべく第Ⅰ相試験が行われている (GOG9916, GOG9917)。

4) 維持化学療法 (maintenance chemotherapy/consolidation chemotherapy)

手術・補助化学療法後、寛解に至った症例に対する paclitaxel とプラチナ製剤併用の維持療法については、Ⅲ/Ⅳ期症例では長期に施行するほうが有効という第Ⅲ相比較試験の報告もある (SWOG9701-GOG178)¹⁷⁾。しかし、それ以外の報告のなかには有効性を示さないものもあり、結果は一定しておらず、現在のところ確立した治療法とはいえない。GOG157 の結果を受け、早期卵巣がんに対して TC 療法 3 コース後に paclitaxel の少量持続療法群と経過観察群の第Ⅲ相比較試験が施行され、その結果を待っているところである (GOG175)。現在、paclitaxel または paclitaxel poliglumex 群と経過観察群の第Ⅲ相比較試験が行われている (GOG212)。

5) 再発腫瘍 (recurrent tumor) に対する化学療法 (second-line chemotherapy)

再発がんの場合、手術・補助化学療法（プラチナ製剤＋タキサン系製剤）後から再発までの期間の長さによって、再発治療時の薬剤が変わってくる。再発までの期間が6か月以上ならプラチナ製剤感受性であり、再発治療時に再度プラチナ製剤とタキサン系製剤または gemcitabine の併用療法を用いる (ICON4, AGO-OVAR)^{18,19)}。再発までの期間が6か月未満ならプラチナ製剤抵抗性と判断し、再発治療時にはプラチナ製剤は用いない。多剤併用療法が必ずしも単剤療法より優れているとはいえない状況であり、現段階では liposomal doxorubicin 単剤または topotecan 単剤が標準治療と考えられる²⁰⁾。種々の抗がん剤を用いた単剤療法が試みられているが、現在わ

れわれの施設では irinotecan を用いた再発治療を行っている。

2. 悪性胚細胞腫瘍 (malignant germ cell tumor) に対する薬物療法

卵巣悪性腫瘍のうち約5%を占めるにすぎないが、若年発生が多いことと抗がん剤治療が非常に有効であることが重要である。精巣胚細胞腫瘍での比較試験の結果が卵巣悪性胚細胞腫瘍治療に導入された。bleomycin, etoposide, cisplatin を用いた BEP 療法が標準治療として確立されており、無病生存率は96%を認める (GOG78)²¹⁾。

II. 子宮体がん

1. 子宮内膜がん (endometrial cancer) に対する薬物療法

1) 術後補助化学療法 (adjuvant chemotherapy) および進行・再発がん (advanced/recurrent tumor) に対する化学療法

子宮体がん治療の第一選択は手術療法である。術後再発リスク因子により低・中・高のリスク分類がなされ、一般的に高リスク群に対して術後補助化学療法が施行されている。進行または再発子宮体がんに対する key drug として doxorubicin が1970年代より用いられていた (GOG30)²²⁾。cisplatin との併用で奏効率の上昇を認め、AP (adriamycin+cisplatin) 療法が施行されてきた²³⁾。

欧米では術後補助療法としては一般的に放射線治療が行われてきており、術後補助療法として化学療法と放射線治療の比較を行うための第Ⅲ相比較試験が計画された (GOG122)。Ⅲ・Ⅳ期で術後残存腫瘍径が2 cm を超えない症例に対し、全腹部照射と AP 療法の第Ⅲ相比較試験を行い、無増悪生存期間および全生存期間が AP 療法で全腹部照射より優り、子宮体がん術後補助療法において化学療法の有用性が示された²⁴⁾。

日本では以前より子宮体がん術後補助化学療法として CAP 療法が行われていたこともあり、JGOG では子宮体がん術後補助療法について、CAP 療法と全骨盤照射の第Ⅲ相比較試験を行った (JGOG2033)。両者で無増悪生存期間および全生存期間に差を認めなかったが、subgroup analysis では中高リスク群の CAP 療法で無増悪生存期間と全生存期間が有意に延長していた²⁵⁾。

paclitaxel が卵巣がん奏効するのを受け、子宮体がんに対しても進行がんや再発がんに対して用いられ良好な効果が確認された (GOG860)²⁶⁾。paclitaxel が子宮体がんに対しても有効であることより、進行・再発がんに対して AP 療法と paclitaxel を加えた TAP 療法との比

比較試験が行われた。TAP療法は、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間ともにAP療法より優っていたが、副作用もAP療法より強く(GOG177)²⁷⁾、一般臨床ではあまり行われていない。Ⅲ期症例で術後放射線治療施行後に、術後補助化学療法としてのAP療法、TAP療法の比較試験が行われた(GOG184)。2008年のSociety of Gynecologic Oncologists (SGO)のannual meetingで、paclitaxelを加えても無増悪生存期間に有意な改善はみられず、morbidityが増加したとの結果が報告された²⁸⁾。術後補助化学療法としてはAP療法が、進行・再発がんに対してはTAP療法が有効であると考えられるが、毒性などから一般臨床ではTC療法が行われている現状がある。しかしながら、TC療法が一般臨床で勧められるほどのエビデンスは確立されていないため、GOGでは進行・再発がんに対してTC療法、TAP療法の比較試験が行われており(GOG209)、JGOGではAP療法、DP(docetaxel+cisplatin)療法、TC療法の比較試験を現在行っている(JGOG2043)²⁹⁾。

2) ホルモン療法 (hormonal therapy)

子宮体がんは発がん機序によりタイプ1とタイプ2に分類され、エストロゲン依存性発がんとされるタイプ1子宮体がん(類内膜腺癌G1, G2)についてはホルモン療法が施行される。しかし、術後補助療法としての有効性は示されておらず、術後ホルモン療法は推奨されていない。進行・再発がんに対してはプロゲステロン(黄体ホルモン)製剤であるmedroxyprogesterone acetate (MPA)(GOG081)やmegestrol acetate (GOG121)が用いられ、これらは高用量でも低用量でも効果が変わらないとされている^{30,31)}。乳がん治療で用いられるtamoxifen (TAM)も抗エストロゲン作用を期待して臨床試験が行われたが、奏効率は10%程度と単剤では有効ではなかった(GOG81F)³²⁾。しかし、注射MPA製剤とTAMの併用(GOG119)およびmegestrolとTAMの併用(GOG153)では奏効率がそれぞれ33%と27%と効果がみられた^{33,34)}。

現在、注射MPA製剤により組織学的な反応を示すかどうかの抗腫瘍効果を確認する臨床試験が進行しており(GOG211)、またエストロゲン antagonist の fulvestrant の臨床試験が行われている(GOG188)。

2. 子宮肉腫 (uterine sarcoma) に対する薬物療法

子宮肉腫は頻度が低く、手術以外に確立された治療法はない。抗がん剤で効果があると考えられるのは cisplatin, ifosfamide および paclitaxel である。ifosfamide と cisplatin の併用では ifosfamide 単剤に対し無増悪生存期間が少し伸びただけであった(GOG108)³⁵⁾。進行・再発子宮肉腫に対し ifosfamide と paclitaxel 併用と ifosfa-

mid 単剤の比較試験が行われ、ifosfamide と paclitaxel 併用で全生存期間の改善がみられたがまだ低く、臨床応用するほどではないと報告された(GOG161)³⁶⁾。補助化学療法の有効性を調べるために行われた doxorubicin 単剤と無治療経過観察との比較試験では再発率に差がみられなかったが、option で放射線治療を受けた群では骨盤内再発は減少した(GOG20)³⁷⁾。CIM (cisplatin+ifosfamide+mesna) 療法の術後補助療法としての第Ⅱ相試験が行われて feasibility が確認された(GOG117)³⁸⁾。その結果を受け CIM 療法と全腹部照射の第Ⅲ相比較試験が行われ、CIM 療法群で若干の優位性を認めたが、高い再発率と低い全生存率から、長期間の使用または paclitaxel の使用なども考慮が必要と結んでいる(GOG150)³⁹⁾。

現在、癌肉腫に対して thalidomide 単剤(GOG230B)、imatinib 単剤(GOG230C)やTC療法(GOG232B)の第Ⅱ相試験が進行しており、横紋筋肉腫に対しては docetaxel と gemcitabine と GCSF 併用療法(再発・進行症例:GOG87 L, 再発・存続症例:GOG131 G)や sunitinib 単剤(GOG231C)などが第Ⅱ相試験として進行している。横紋筋肉腫に対する thalidomide 単剤の第Ⅱ相試験では有効性を認めなかった(GOG231B)⁴⁰⁾。JGOGでは平滑筋肉腫に対する irinotecan の第Ⅱ相試験が行われている(JGOG2042)⁴¹⁾。

Ⅲ. 子宮頸がん

1. 放射線同時併用化学療法 (concurrent chemoradiotherapy: CCRT)

CCRT が局所進行子宮頸がんに対して有用であるとされる比較試験の結果とメタアナリシスが相次いで報告された⁴²⁻⁴⁸⁾。I b2 期、腫瘍径 4 cm 以上のⅡa 期およびⅡb 期からⅣa 期までの進行子宮頸がん CCRT を行うことが強く推奨されている。子宮頸がんの key drug は cisplatin と考えられており、CCRT でも cisplatin を含むレジメンが推奨されており、投与量は weekly 6 コースで使用する場合は、40 mg/m²が、triweekly で 5-FU と併用して 2 コース行う場合は 75 mg/m²を用いるのが標準的投与量と考えられる。CCRT については、日本と米国での放射線治療方法の違いについても考慮する必要がある。日本で用いられる高線量率腔内照射での CCRT についての第Ⅱ相試験が JGOG で現在行われている(JGOG1066)⁴⁹⁾。

2. 術前化学療法 (NAC)

JCOG により試験的治療である BOMP 療法 4 コースによる NAC+手術療法(+放射線治療)と、標準治療である手術療法(+放射線治療)との比較試験が計画実施された。中間解析により BOMP 療法 4 コースによる

NAC療法は、標準治療を上回る治療成績を上げる可能性が低いことが示され、試験期間途中で中止が勧告され試験中止となった(JCOG0102)⁵⁰⁾。現段階では、プラチナ製剤を用いたNAC+手術療法の治療成績が手術療法単独またはCCRTより優れているというエビデンスはまだなく、NACの有効性については定まっていない。以上から、NACは臨床試験の下で行われるべき試験的治療であると考えられる。

3. IVb期・再発腫瘍(stage IVb/recurrent tumor) に対する化学療法

IVb期には根治をめざす治療は困難であり、症状緩和を主体とした治療となる。出血や疼痛などの局所コントロールのために、治療効果が高い放射線治療がまず骨盤に対して施行され、その後遠隔転移に対しての治療が考慮される場合が多いと考えられる。再発がんに関しては、前治療で放射線治療が施行されているかどうかや再発部位などにより選択される治療法が異なる。前治療での照射野内再発や多発性・多臓器再発では局所治療は困難であり、特殊な場合を除き化学療法・緩和療法が選択される。cisplatinとpaclitaxelとの併用で第II相試験が行われ46%と高い奏効率を認めた(GOG76X)⁵¹⁾。cisplatin単剤とTP療法の比較試験が行われ、TP療法群で奏効率と無増悪生存期間が有意に改善した。しかし、全生存期間は改善していないため、まだ標準治療とはいえない(GOG169)⁵²⁾。これに引き続きGOGではcisplatinをベースにpaclitaxel, vinorelbine, gemcitabine, topotecanの4種類を併用した4armの臨床試験を行っていたが、中間解析でTP療法を上回る成績を示すレジメンがないことがわかり、中止された(GOG204)。以上よりIVb期および再発がんに対する標準的化学療法はまだ確立されているとはいえず、今後さらなる臨床試験の積み重ねが要求されることである。

現在JCOG0505では、TP療法に対し、進行子宮頸がんが多い腎機能低下症例でも施行しやすいTC療法の有効性を比べる臨床試験が行われている⁵³⁾。

まとめ

以上述べてきたように、婦人科がん治療でも薬物療法がカバーする範囲は拡大してきている。これまでは婦人科で抗がん剤治療といえば卵巣がん補助化学療法が主体であったが、現在では子宮体がん補助化学療法でも頻繁に行われ、子宮頸がんでの放射線同時併用化学療法なども広く施行されるようになってきている。新たな治療法を模索する各臨床試験の結果を受け、婦人科がん治療における薬物療法が進歩し、今後ますます一般臨床の場において広く用いられていくことと思われる。

文 献

- 1) 日本婦人科腫瘍学会・編:卵巣がん治療ガイドライン 2007年版. 金原出版, 東京, 2007.
- 2) 日本婦人科腫瘍学会・編:子宮頸がん治療ガイドライン 2007年版. 金原出版, 東京, 2007.
- 3) 日本婦人科腫瘍学会・編, 子宮体がん治療ガイドライン 2006年版. 金原出版, 東京, 2006.
- 4) McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 334: 1-6, 1996.
- 5) Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al: Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three year results. *J Natl Cancer Inst* 92: 699-708, 2000.
- 6) Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 21: 3194-3200, 2003.
- 7) Bell J, Brady M, Young R, et al: Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 102: 432-439, 2006.
- 8) Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al: Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 96: 1682-1691, 2004.
- 9) Bookman MA: GOG182-ICON5: 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel (P) and carboplatin (C) vs combination with gemcitabine (G), PEG-liposomal doxorubicin (D), or topotecan (T) in patients (pts) with advanced-stage epithelial ovarian (EOC) or primary peritoneal (PPC) carcinoma. *Proc ASCO* 24: 18S (5002), 2006.
- 10) http://www.jgog.gr.jp/clinical_testing/pdf/JGOG_3017.pdf
- 11) 恩田貴志: 卵巣癌. 癌と化学療法 34(11):1735-1739, 2007.
- 12) Onda T, Matsumoto K, Shibata T, et al: Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group study JCOG0602. *Jpn J Clin Oncol* 38: 74-77, 2008.
- 13) Alberts D, Liu PY, Hannigan EV, et al: Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage I/II ovarian cancer. *N Engl J Med* 335: 1950-1955, 1996.
- 14) Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al: Phase III trial of standard dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small volume stage III ovarian carcinoma: An intergroup study of the GOG, SWOG, and ECOG. *J Clin Oncol* 19: 1001-1007, 2001.
- 15) Armstrong DK, Bundy BN, Wenzel L, et al: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 354: 34-43, 2006.
- 16) Fujiwara K, Nagao S, Kigawa J, et al: Comparative phase II study of intraperitoneal (IP) versus intravenous (IV) carboplatin administration with IV paclitaxel in patients with bulky residual disease after primary debulking surgery for epithelial ovarian or primary peritoneal cancer: A Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study. *Proc ASCO* 25: 18S (5584), 2007.

- 17) Markman M, Liu PY, Wilczynski S, *et al*: Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel based chemotherapy: A Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 21: 2460-2465, 2003.
- 18) Parmar MK, Ledermann J, Colombo N, *et al*: Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON 4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 361: 2099-2106, 2003.
- 19) Pfisterer J, Plante M, Vergote I, *et al*: Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 24: 4699-4707, 2006.
- 20) Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, *et al*: Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 19: 3312-3322, 2001.
- 21) William SD, Blessing JA, Liao SY, *et al*: Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 12: 701-706, 1994.
- 22) Thigpen JT, Torres J and Buchsbaum H: Phase II trial of adriamycin in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer Treat Rep* 63: 21-27, 1979.
- 23) Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, *et al*: Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 22: 3902-3908, 2004.
- 24) Randall ME, Filiaci VL, Muss H, *et al*: Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 24: 36-44, 2006.
- 25) Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, *et al*: Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 108: 226-233, 2008.
- 26) Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, *et al*: A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 62: 278-281, 1996.
- 27) Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, *et al*: Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 22: 2159-2166, 2004.
- 28) Homesley H, Filiaci V, Gibbons SK, *et al*: Randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 108: S2, 2008.
- 29) http://www.jgog.gr.jp/clinical_testing/pdf/JGOG_2043_ver2.0.pdf
- 30) Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, *et al*: Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 17: 1736-1744, 1999.
- 31) Lenz SS, Brady MF, Major FJ, *et al*: High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 14: 357-361, 1996.
- 32) Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, *et al*: Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 19: 364-367, 2001.
- 33) Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, *et al*: Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92: 4-9, 2004.
- 34) Florica JV, Brunetto VL, Hanjani P, *et al*: Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92: 10-14, 2004.
- 35) Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, *et al*: A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 79: 147-153, 2000.
- 36) Homesley HD, Filiaci VL, Markman M, *et al*: Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 25: 526-531, 2007.
- 37) Hornback NB, Omura GA and Major FJ: Observations on the use of adjuvant radiation therapy in the treatment of stage I and II uterine sarcoma by the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 2127-2130, 1986.
- 38) Sutton GP, Kauderer JT, Carson LF, *et al*: Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcoma (mixed mesodermal tumors) of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 96: 630-634, 2005.
- 39) Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, *et al*: A Gynecologic oncology group phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesma (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecol Oncol* 107: 177-185, 2007.
- 40) McMeekin DS, Sill MW, Darcy KM, *et al*: A phase II trial of thalidomide in patients with refractory leiomyosarcoma of the uterus and correlation with biomarkers of angiogenesis: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 106: 596-603, 2007.
- 41) http://www.jgog.gr.jp/clinical_testing/pdf/JGOG_2042.pdf
- 42) Whitney CW, Sause W, Bundy BN, *et al*: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage I B-IV A carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17: 1339-1348, 1999.
- 43) Morris M, Eifel PJ, Lu J, *et al*: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340: 1137-1143, 1999.
- 44) Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, *et al*: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340: 1144-1153, 1999.
- 45) Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, *et al*: Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage I B cervical carcinoma. *N Engl J Med* 340: 1154-1161, 1999.
- 46) Eifel PJ, Winter K, Morris M, *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* 22: 872-880, 2004.
- 47) Lukka H, Hirte H, Fyles A, *et al*: Concurrent cisplatin-

- based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer—a meta-analysis. *Clin Oncol* 14: 203-212, 2002.
- 48) Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, *et al*: Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 358: 781-786, 2001.
- 49) http://www.jgog.gr.jp/clinical_testing/pdf/JGOG_1066.pdf
- 50) Katsumata N, Yoshikawa H, Hirakawa T, *et al*: Phase III randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by radical hysterectomy (RH) versus RH for bulky stage I/II cervical cancer (JCOG0102). *J Clin Oncol* 24: 18S (5013), 2006.
- 51) Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, *et al*: Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17: 2676-2680, 1999.
- 52) Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, *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* 22: 3113-3119, 2004.
- 53) http://www.jcog.jp/study/10_gcsg/0505.htm
-

5. 婦人科がんの化学療法

国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科

田辺 裕子 たなべ・ゆうこ

国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科医長

勝俣 範之 かつまた・のりゆき

子宮頸がんの化学療法

子宮頸がんの主治療は手術療法と放射線療法です。化学療法が行われるのは、①早期子宮頸がんⅠ期・Ⅱ期の再発高危険群に対する術後同時化学放射線療法、②局所進行がんⅢ期・Ⅳa期に対する同時化学放射線療法、③転移性子宮頸がん(Ⅳb期)、再発子宮頸がんに対する全身化学療法、があります。ここでは、全身化学療法についてお示しします。

1. 化学療法適用の条件

転移性子宮頸がん(Ⅳb期)は、全身状態が良好で臓器機能が保たれている場合には、症状緩和、QOLの向上、また生存期間延長を期待し、化学療法が行われます。ですが、全身状態が不良で抗がん剤治療による効果が期待できないばかりか、有害事象により状態の悪化が予想される場合には、症状緩和療法(Best supportive care: 以下、BSC)が推奨されます。

2. 現在の標準治療

レジメンについては現在までさまざまな第Ⅲ相試験による検討が行われておりますが、未だ標準治療は確立していません。シスプラチンを中心とした単剤、もしくは、

2剤併用療法が推奨されています。シスプラチンの奏効率は20～30%¹⁾を示し、20年以上にわたりkey-drugとして用いられています。

多剤化学療法ではシスプラチンを用いた臨床試験が行われています。その中でもシスプラチン+パクリタキセル併用療法²⁾は、シスプラチン単剤に比べて、より高い奏効率(36% vs 19%)を示し、無増悪生存期間を延長(4.8月 vs 2.8月)させましたが、生存期間の延長を得ませんでした。有害事象の点から見ると、単剤と同等に許容可能な範囲でした。

一方で、シスプラチン+トポテカン併用療法³⁾はシスプラチン単剤に比べ奏効率が高く(27% vs 13%)、無増悪生存期間(4.6月 vs 2.9月)や生存期間(9.4月 vs 6.5月)を延長させましたが、血液毒性、消化管障害などの強い有害事象が多かったため、標準治療とするまでのコンセンサスには至らず、治療オプションの一つと考えられています。

これらの経緯より、現在、子宮頸がんの標準治療としてシスプラチン単剤もしくはシスプラチン+パクリタキセル併用療法が行われていますが、日本ではパクリタキセルは保険適応外であり、日本婦人科腫瘍学会は適応拡大申請を行っているところです。

3. 今後期待される療法

また、標準治療より効果、副作用の面から優れた治療

を開発するため、現在もいくつかの第Ⅲ相試験が国内外で行われています。その中の一つに日本臨床腫瘍研究グループによるシスプラチン+パクリタキセル併用療法とカルボプラチン+パクリタキセル併用療法との比較試験があります。カルボプラチンはプラチナ製剤の一つですが、腎毒性が低く、腎機能に応じて投与量を決定するため使用しやすいという利点があります。単剤では奏効率は15%と決して良好とは言えませんが^{4,5)}、パクリタキセルとの併用療法による後方視的検討では奏効率60%という良好な報告がなされており、結果が期待されます。

子宮体がんと化学療法

子宮体がんの主治療は手術療法です。まず、手術により進行期、組織型の確認が行われます。その後、再発の低・中等度・高危険群に分け、それぞれに対して術後補助療法の適応を決定します。

低危険群に関しては、術後補助療法なしの経過観察が勧められています。中等度危険群に関しては意見の分かれるところですが、化学療法は放射線療法に対し同等、もしくはそれ以上の効果がある可能性が示唆されています。高危険群に対しては、術後補助療法として化学療法を行うことが推奨されています。

1. 術後補助化学療法

子宮体がんに対する術後補助治療は確立されていませんでしたが、アメリカのGynecologic Oncology Group (以下、GOG) が子宮体がんⅢ期・Ⅳ期で術後残存腫瘍径2cm以下の症例を対象に行った第Ⅲ相試験で、アドリアマイシン+シスプラチンの併用療法 (AP療法、表1) が、

●表1 子宮体がんの術後全身療法

AP療法 (JCO2006 ; 24:36)	
CDDP (シスプラチン)	: 50mg/m ² 静注 day1 21日ごと
ADM (アドリアマイシン)	: 60mg/m ² 静注 day1 21日ごと 6~8サイクル

全腹部放射線治療に無増悪生存期間・全生存期間ともに優るという報告がされました⁶⁾。以後、Ⅲ期・Ⅳ期の患者に対する術後全身療法としての意義が確立しました。

2. 再発子宮体がんに対する治療

この場合の化学療法の目的は、症状緩和・延命になります。標準治療は確立していませんが、アドリアマイシンは子宮体がんに対するkey-drugであり、単剤での効果は約20%前後の報告があります。

また、シスプラチン単剤で25%、カルボプラチン単剤で28%の奏効率があります⁷⁾。GOGの行った第Ⅲ相試験 (GOG107) では、アドリアマイシン単剤に対してアドリアマイシン+シスプラチン併用療法が、奏効率・無増悪期間ともに有意に良好でした⁸⁾。生存期間では差がでませんでした。副作用も許容範囲内であり、以後はアドリアマイシン+シスプラチン併用療法が標準治療となりました。その後、GOG177ではアドリアマイシン+シスプラチンにパクリタキセルを加えた試験が行われ、奏効率・無増悪生存期間・生存期間も有意に良好でした⁹⁾。しかし、骨髄抑制などの有害事象が強く、標準治療とはなり得ませんでした。

日本では、パクリタキセル+カルボプラチン併用療法 (TC療法) が多くの施設で行われていますが、これは卵巣がんの補助化学療法に準じたもので、子宮体がんにおける第Ⅲ相試験での有用性は証明されておらず、標準治療とは言えません。これは、TC療法の認容性と有効性を婦人科医が広く経験していることに基づいているとこ

●表2 卵巣がんの初回化学療法

<p>TC療法 (JNCI2003 ; 95:1320)</p> <p>パクリタキセル : 175~180mg/m² day1 3時間 静注 3週ごと</p> <p>カルボプラチン : AUC5-7.5 day1 1時間 静注 3週ごと</p> <p>*stage I期・II期に対しては3~6サイクル、stage III期・IV期に対しては6~8サイクル</p>
<p>DC療法 (JNCI2004 ; 96:1682)</p> <p>ドセタキセル : 75mg/m² 1時間 静注 3週ごと</p> <p>カルボプラチン : AUC5 1時間 静注 3週ごと</p> <p>*6~8サイクル</p>
<p>Weekly TC療法 その他のオプションとして¹⁰⁻¹²⁾</p> <p>パクリタキセル : 80mg/m² day1, 8, 15</p> <p>カルボプラチン : AUC6, day1, 3週間ごと¹³⁾、またはAUC2, day1, 8, 15 3週間間隔で投与</p>

るが大きいようです。

現在、GOGではアドリアマイシン+シスプラチン+パクリタキセルとTC療法の比較試験を行っており、その結果からエビデンスを基に治療を行っていく必要があります。

卵巣がんと化学療法

卵巣がんの主治療は手術療法です。初回手術で可能な限り腫瘍を減量することが、予後をよくする因子であるとされています。また、卵巣がんは総じて抗がん剤感受性がよく、早期のがんから術後補助療法として化学療法が行われます(表2)¹⁰⁻¹³⁾。標準的初回化学療法は、タキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法で、現在はTC療法が標準治療として行われています。

その他のレジメンとしては、ドセタキセル+カルボ

プラチンの併用療法(DC療法)があります。ヨーロッパのグループが行った第Ⅲ相試験では、TC療法に対するDC療法の優越性は示されませんでした¹⁴⁾、初回治療のオプションとして挙げられており、アルコールアレルギーがある場合、神経毒性を回避する目的で施行されることもあります。

1. 早期卵巣がんに対する化学療法

卵巣がんはいろいろな組織型に分かれており、主に漿液性腺がん、類内膜腺がん、明細胞腺がん、粘液性腺がんがあります。その中でも明細胞腺がんや組織の分化度が悪い場合(Grade 3)では、IA期から、その他の組織型ではIC期から、術後の補助化学療法を行います。通常はTC療法を6回施行します。

2. 進行卵巣がんに対する化学療法

1990年代後半以降、進行卵巣がんに対してはTC療法が標準治療となり、以後、本療法を対照群として国内外でさまざまな臨床試験が行われてきましたが、未だ凌駕する治療法は出てきていません。

例えば、地固め療法、大量化学療法、腹腔内投与化学療法があります。地固め療法では、手術後、TC療法を6回施行後にトポテカン^{15,16)}(GOG182)やパクリタキセル¹⁷⁾(GOG175, 178)などを追加して行う治療ですが、ほとんどの試験で優越性は証明されず、標準治療とはなり得ていません。大量化学療法も同様に、優越性は示されていません。

一方で腹腔内投与に関しては、3つの大きな第Ⅲ相試験¹⁸⁻²⁰⁾で無病生存期間・生存期間ともに有意に良好な成績が出ましたが、それら試験のコントロールアームがTC療法でなかったこと、レジメンの統一がされていなかったこと、また、腹腔内投与による合併症が多いこと

や、ポートの管理が困難であることが挙げられ、標準治療とはなり得ていません。

最近では卵巣がんに対するベバシズマブ(アバスタ[®])の有効性が報告され²¹⁾、GOG218によるベバシズマブを使用した第Ⅲ相試験が行われています。日本でも10施設が参加しており、結果が待たれます。

また、化学療法を行う時期に関しては、術前に行う方法も検討されています。現在のところ、全身状態が悪く、病状の進行により手術不可能な進行がんに対するオプションとして行われています。現在、進行卵巣がんに対する術前化学療法の有効性を検討する臨床試験を行っているところです。

3. 再発卵巣がんに対する化学療法

最近では初回治療において、プラチナ製剤＋タキサン系薬剤の化学療法が施行された症例が対象になります。

現在、日本で使用可能な再発卵巣がんに対する化学療法は、パクリタキセル単剤、ドセタキセル単剤、イリノテカン単剤になります。

初回化学療法終了後から再発までの期間 (treatment free interval : 以下、TFI) と再発がんに対する化学療法の奏効率は相関することが知られています。一般的に、TFIが6カ月以上の再発ではプラチナ製剤感受性、6カ月未満の再発および初回化学療法中に増悪した症例ではプラチナ製剤抵抗性と判断されます。いずれにしても、再発症例の完治は困難であり、症状緩和や延命が治療の目的になります。

4. プラチナ製剤感受性再発卵巣がんに対する化学療法

初回治療から6カ月以上での再発卵巣がんはプラチナ製剤に感受性があることが報告されており、再度、プラ

チナ製剤を含むレジメンが使用されます。例えば、TC療法、DC療法なども選択肢の一つとなります。

5. プラチナ製剤抵抗性卵巣がんに対する化学療法

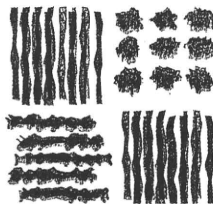
初回治療から6カ月以内の再発、治療中に増悪した卵巣がんはプラチナ製剤抵抗性と考え、その他の抗がん剤を選択します。ですが、一般的に抗がん剤自体に抵抗性であることが多く、予後不良の症例が多くなります。また、病状の悪化や度重なる治療で全身状態が不良な症例も多いため、BSCが重要になります。

全身状態のよい症例に対しては抗がん剤治療を行います。多剤併用療法が単剤より勝るという報告はなく、単剤による治療が基本となります。単剤によるいくつかの第Ⅲ相試験が実施されており²²⁾、アメリカを中心にドキシルが使用されることが多いのですが、現在、日本では認可が下りておらず、保険診療での使用はできません。また、ベバシズマブの有効性も報告され²³⁾、現在は分子標的薬についての検討も多く行われています。

参考文献

- 1) Tigpen JT : The role of chemotherapy in the management of carcinoma of the cervix, *Cancer J*, 9, p.425-432, 2003.
- 2) Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, 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 : *JCO*, 22, p.3113-3119, 2004.
- 3) Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys Jr EC, et al : Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix : a Gynecologic Oncology Group study : *JCO*, 23, p.4626-4633, 2005.
- 4) Weiss GR, Green S, Hannigan EV, Boutselis JG, Surwit EA, Wallace DL, Alberts DS : A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix : a Southwest Oncology Group Study, *Gynecol Oncol*, 39, p.332-336, 1990.
- 5) Mc Guire WP 3rd, Arseneau J, Blessing JA, DiSaia PJ, Hatch KD, Given FT Jr, Teng NN, Creasman WT : A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced squamous carcinoma of the uterine cervix : a Gynecologic Oncology Group study, *J Clin Oncol*, 7, p.1462-1468, 1989.
- 6) Randall ME, et al : Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group Study, *J Clin Oncol*, 24, p.36-44, 2006.
- 7) Hoskins WJ, Perez CA, Young RC : Principles and practice of Gynecologic Oncology, Third ed, Lippincott Williams & Wilkins, p.9471, 2000.
- 8) Thigpen JT, et al : Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in

- advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study, J Clin Oncol, 22 (19), p.3902-3908, 2004.
- 9) Fleming GF, et al : Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group Study, J Clin Oncol, 22, p.2159-2166, 2004.
 - 10) Harvilesky LJ : Weekly low-dose carboplatin and paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian and peritoneal cancer, Gynecol Oncol, 88, p.51-57, 2003.
 - 11) Watanabe Y : Evaluation of weekly low-dose paclitaxel and carboplatin treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer, Gynecol Oncol, 96, p.323-329, 2005.
 - 12) Kikuchi A : Weekly carboplatin and paclitaxel is safe, active, and well tolerated in recurrent ovarian cancer of Japanese women previously treated with cisplatin-containing multidrug chemotherapy, Int J Gynecol Cancer, 15, p.34-39, 2005.
 - 13) 前掲書2)
 - 14) Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al : Phase III randomised trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma, J Natl Cancer Inst, 96, p.1682-1691, 2004.
 - 15) De Placido, S et al : Topotecan compared With No Therapy After and Carboplatin/Paclitaxel in Patients With Ovarian Cancer Italian Trial in Ovarian Cancer (MITO-1) Randomized Study, J Clin Oncol, 222, p.2635, 2004.
 - 16) Pfisterer J, et al : Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer ; a gynecologic cancer inter group trial of the AGO-OVAR and GINECO, J Natl Cancer Inst, 98, p.1036, 2006.
 - 17) Markman M, et al : Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy : a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial, J Clin Oncol, 21, p.2460, 2003.
 - 18) Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al : Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer, N Engl J Med, 335, p.1950-1955, 1996.
 - 19) Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al : Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma : an Eastern Cooperative Oncology Group, J Clin Oncol, 19, p.1001-1007, 2001.
 - 20) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA : Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer, N Engl J Med, 354, p.34-43, 2006.
 - 21) Robert A Burger, Michael W Sill, Bradley J Monk, Benjamin E Greer, Joel I Sorosky : Phase II Trial of Bevacizumab in Persistent or Recurrent Epithelial Ovarian Cancer or Primary Peritoneal Cancer : A Gynecologic Oncology Group Study J Clin Oncol, 20, p.5165-5171, 2007.
 - 22) Gabriella Ferrandina, Manuela Ludovisi, Domenica Lorusso, Sandro Pignata, Enrico Breda, Antonella Savarese, Pietro Del Medico, Laura Scaltriti, Dionyssios Katsaros, Domenico Priolo, Giovanni Scambia : Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Progressive or Recurrent Ovarian Cancer, JCO Feb 20, p.890-896, 2008.
 - 23) Robert A Burger, Michael W Sill, Bradley J Monk, Benjamin E Greer, Joel I Sorosky : Phase II Trial of Bevacizumab in Persistent or Recurrent Epithelial Ovarian Cancer or Primary Peritoneal Cancer : A Gynecologic Oncology Group Study, JCO Nov 20, p.5165-5171, 2007.



Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group study[☆]

Nobuyuki Susumu^a, Satoru Sagae^{b,*}, Yasuhiro Udagawa^c, Kenji Niwa^d,
Hiroyuki Kuramoto^e, Shinji Satoh^f, Ryuichi Kudo^g

^a School of Medicine, Keio University, Shinjyuku-ku, Tokyo

^b Sapporo Railway Hospital, Sapporo, Hokkaido, Tokyo, Japan

^c Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi, Japan

^d Gifu University School of Medicine, Gifu, Gifu, Japan

^e School of Medicine, Kitasato University, Sagami-hara, Kanagawa, Japan

^f Tohoku University, School of Medicine, Sendai, Miyagi, Japan

^g Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Hokkaido, Japan

Received 20 April 2007

Available online 26 November 2007

Abstract

Objective. To establish an optimal adjuvant therapy for intermediate- and high-risk endometrial cancer patients, we conducted a multi-center randomized phase III trial of adjuvant pelvic radiation therapy (PRT) versus cyclophosphamide–doxorubicin–cisplatin (CAP) chemotherapy in women with endometrioid adenocarcinoma with deeper than 50% myometrial invasion.

Methods. Among 385 evaluated patients, 193 patients received PRT and 192 received CAP. The PRT group received at least 40 Gy. The CAP group received cyclophosphamide (333 mg/m²), doxorubicin (40 mg/m²) and cisplatin (50 mg/m²) every 4 weeks for 3 or more courses.

Results. No statistically significant differences in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were observed. The 5-year PFS rates in the PRT and CAP groups were 83.5% and 81.8% respectively, while the 5-year OS rates were 85.3% and 86.7% respectively. These rates were also not significantly different in a low- to intermediate-risk group defined as stage IC patients under 70 years old with G1/2 endometrioid adenocarcinoma. However, among 120 patients in a high- to intermediate-risk group defined as (1) stage IC in patients over 70 years old or with G3 endometrioid adenocarcinoma or (2) stage II or IIIA (positive cytology), the CAP group had a significantly higher PFS rate (83.8% vs. 66.2%, log-rank test $P=0.024$, hazard ratio 0.44) and higher OS rate (89.7% vs. 73.6%, log-rank test $P=0.006$, hazard ratio 0.24). Adverse effects were not significantly increased in the CAP group versus the PRT group.

Conclusion. Adjuvant chemotherapy may be a useful alternative to radiotherapy for intermediate-risk endometrial cancer.

© 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Endometrial cancer; Intermediate risk; Adjuvant radiotherapy; Adjuvant chemotherapy; Cisplatin-based chemotherapy

Introduction

The number of patients with endometrial cancer is increasing in Japan as well as in the United States and other countries [1].

[☆] The participating institutions for all studies described in this report are listed in the Appendix.

* Corresponding author. Fax: +81 11 222 9260.

E-mail address: s-sagae@jrhokkaido.co.jp (S. Sagae).

The number of patients with recurrent endometrial cancer is also increasing. Approximately, 10% to 15% of patients with early-stage endometrial cancer will experience recurrences [2,3]. To reduce the recurrence rate, adjuvant chemotherapy or radiotherapy has been applied, but a definite standard therapy has not yet been established.

For stage III–IV endometrial cancer, Randall et al. [4] reported the results of a Gynecologic Oncology Group (GOG) randomized Phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI)

and platinum–doxorubicin (AP) chemotherapy. This study had a large impact on treatment since adjuvant therapy for advanced endometrial cancer had been limited mainly to radiotherapy, such as whole abdominal irradiation, pelvic irradiation, and vaginal brachytherapy.

Adjuvant therapy for early-stage endometrial cancer has also been limited mainly to radiation therapy. In the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines for 2006, Version 2 [5], adjuvant therapy was selected based on a combination of characteristics such as surgical staging, grade and risk factors (advanced age, lymphovascular space invasion, tumor size, depth of invasion, etc.). Radiation therapy was recommended for all patients except those with IA/G1 or G2 lesions and those with IB/G1 lesions without risk factors. Chemotherapy was also not included as an adjuvant therapy for stage I/II endometrial cancers. In the FIGO annual report [1], adjuvant radiotherapy was selected roughly twice as often as adjuvant chemotherapy for patients with stage IC, IIA, or IIB endometrial carcinoma.

Recently, some large series of randomized studies regarding adjuvant radiotherapy for early-stage endometrial cancers were performed by Aalders et al. (NRH study) [6], Creutzberg et al. (PORTEC study) [2,7] and Keys et al. (GOG 99 study) [8]. In these three series, the loco-regional recurrence rate was significantly lower in the pelvic irradiation group versus the no adjuvant therapy or brachytherapy groups. However, none of the studies recognized a significant survival benefit. Moreover, the rate of adverse gastrointestinal effects was higher in the pelvic irradiation group after pelvic lymphadenectomy or lymph node sampling in both the PORTEC study [7] and the GOG study [8].

In view of this background, physicians have been concerned as to whether adjuvant therapy is effective for improving the progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients with early-stage endometrial cancer. The GOG began a randomized study (GOG 156 study, data not published) consisting of pelvic radiation and chemotherapy (doxorubicin plus cisplatin) treatment groups for patients with stage IB, IC, IIA, and IIB endometrial cancer. However, this trial was closed due to low accrual rates. The Japanese Gynecologic Oncology Group

(JGOG) began a randomized study comparing pelvic radiotherapy to platinum-based combined chemotherapy to clarify which modality was more effective for improving the PFS and OS of endometrial cancer patients with deeper than 50% myometrial invasion, including FIGO stage IC to IIIC. Most of the enrolled patients had IC, IIA, IIB, or IIIA intermediate-risk endometrial cancer.

Methods

Patient selection and eligibility criteria

Patient accrual for this study occurred from 1994 to 2000 at 103 member institutions of the JGOG. The eligibility criteria for this study were International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage IC–IIIC endometrial carcinoma with deeper than 50% myometrial invasion and absence of any prior chemotherapy, irradiation, or surgery for the treatment of any other cancer. Patients with stage II or III without deeper than 50% myometrial invasion were ineligible for this study. Patients were required to be under 75 years old, to have a WHO performance status of 0 to 3, and to have undergone an initial surgery, including total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, with no residual tumor. Patients with other active cancers or without adequate liver, renal, or bone marrow functions were excluded. All patients agreed to the randomized study design and provided informed consent. Surgical staging consisted ideally of pelvic and/or paraaortic lymphadenectomy. A central pathology review was not performed. Treatment was initiated within 4 weeks of surgery.

Pelvic irradiation was given in an open field using the antero-posterior parallel opposing technique. The scheduled dose of irradiation was 45 to 50 Gy within 4 to 6 weeks, with 9 to 10 Gy of irradiation administered per week (5 working days per week). Subsequently, additional irradiations were performed in 11 cases (5.7%) with paraaortic lesions and in 6 patients (3.1%) who received brachytherapy.

The chemotherapy group received cyclophosphamide (333 mg/m²), doxorubicin (40 mg/m²), and cisplatin (50 mg/m²) (CAP chemotherapy) every 4 weeks for 3 or more courses. Dose modifications of doxorubicin and cisplatin were as follows: a 25% reduction of both drugs was allowed for body weight less than 40 kg or age greater than 70 years old, and a 50% reduction was allowed in patients with G3 or G4 myelosuppression.

Study design and randomization

This trial utilized a straightforward randomization among two groups: pelvic radiation and chemotherapy. An allocation table was prespecified based on a

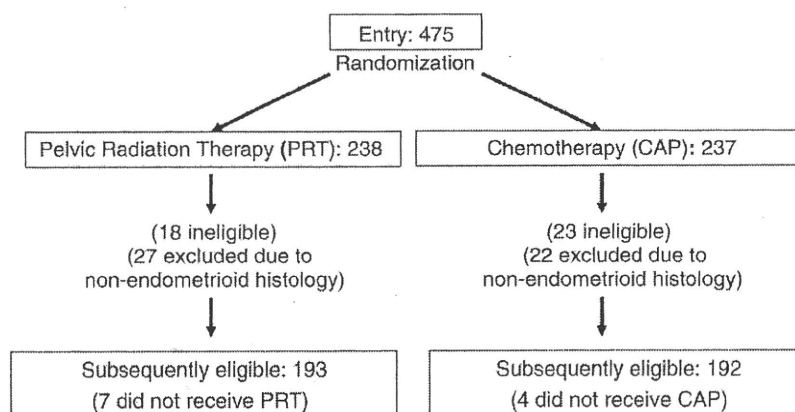


Fig. 1. Flow chart of patients in JGOG study 2033. The initial enrollment was 475 patients, 41 of whom were ineligible due to myometrial invasion of less than 50%, histological diagnosis of sarcoma, or rapid progression of disease after enrollment. An additional 49 patients with non-endometrioid histology were excluded.

Table 1
Patient characteristics

	<i>n</i>	Pelvic radiation therapy (PRT) (%)		Chemotherapy (CAP) (%)		Total	Univariate <i>P</i> (%)
		193		192		385	
Age	Average	58.7		59.3		59.0	<i>P</i> =0.431
	SD	7.5		8.6		8.1	
Menopause	Premenopause	35	18.1	35	18.2	70	<i>P</i> =0.981
	Postmenopause	158	81.9	157	81.8	315	
Co-morbidity	None	123	63.7	127	66.1	250	<i>P</i> =0.619
	Any	70	36.3	65	33.9	135	
Performance status	0	169	87.6	165	85.9	334	<i>P</i> =0.562
	1	22	11.4	19	9.9	41	
	2	2	1.0	6	3.1	8	
	3	0	0.0	2	1.0	2	
Hysterectomy	Simple	55	28.5	40	20.8	95	<i>P</i> =0.298
	Extended	94	48.7	108	56.3	202	
	Radical	43	22.3	42	21.9	85	
	Other	1	0.5	2	1.0	3	
Postoperative stage	IC	123	63.7	112	58.3	235	<i>P</i> =0.387
	IIA	10	5.2	8	4.2	18	
	IIB	10	5.2	25	13.0	35	
	IIIA	28	14.5	22	11.5	50	
	IIIB	0	0.0	1	0.5	1	
	IIIC	22	11.4	24	12.5	46	
Tumor grade	G1	107	55.4	106	55.2	213	<i>P</i> =0.542
	G2	53	27.5	64	33.3	117	
	G3	33	17.1	20	10.4	53	
	Unknown	0	0.0	2	1.0	2	
Myometrial invasion	>1/2, <2/3	113	58.5	104	54.2	217	<i>P</i> =0.317
	>2/3, <serosa	72	37.3	76	39.6	148	
	Serosa	7	3.6	7	3.6	14	
	Beyond serosa	1	0.5	5	2.6	6	
Lymphovascular space invasion	Negative	100	51.8	103	53.6	203	<i>P</i> =0.892
	Positive	72	37.3	72	37.5	144	
	Unknown	21	10.9	17	8.8	38	
Cervical involvement	Negative	156	80.8	142	74.0	298	<i>P</i> =0.128
	Positive	37	19.2	49	25.5	86	
Parametrial invasion	Negative	176	91.2	172	89.6	348	<i>P</i> =0.334
	Positive	7	3.6	11	5.7	18	
	Unknown	10	5.2	9	4.7	19	
Peritoneal cytology	Negative	169	87.6	171	89.1	340	<i>P</i> =0.749
	Positive	23	11.9	21	10.9	44	
	Unknown	1	0.5	0	0.0	1	
Adnexal metastasis	Negative	181	93.8	178	92.7	359	<i>P</i> =0.675
	Positive	12	6.2	14	7.3	26	
Pelvic LN metastasis	Negative	163	84.4	164	85.4	327	<i>P</i> =0.901
	Positive	21	10.9	22	11.5	43	
	n.d.	9	4.7	6	3.1	15	
Paraortic LN metastasis	Negative	51	26.4	55	28.6	106	<i>P</i> =0.363
	Positive	1	0.5	3	14.9	4	
	n.d.	141	73.1	134	7.8	275	

CAP: cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin.

n.d.: not done.

simple randomization. Each participant was assigned by central telephone system. The primary endpoint was OS and secondary endpoints were PFS and the incidence of toxicity.

The required sample size was estimated as 173 for each group, with a significance level of 5% and a power level of 80% using Schoenfeld's sample size formula [9] for the log-rank test and assuming a 13% difference in the OS rate at 5 years (5-year OS rates of 80% for the CAP group and 67% for the PRT group). These figures for the 5-year OS rate were calculated based on data from the FIGO annual report [10], assuming an eligible case distribution of 60% stage I patients, 20% stage II patients, and 20% stage III patients.

Statistical methods

Statistical analyses were performed for all eligible patients on an intent-to-treat principle. All statistical analyses were performed using SAS Release 8.02 (Statistical Analysis Software, Cary, NC, USA). Prognostic factors were analyzed by chi-square test, and survival curves were calculated by the Kaplan–Meier method [11]. A log-rank test [12] was used to test for survival differences. A multivariate analysis using the Cox proportion hazards model [13] was performed to assess the hazard ratio of the prognostic factors for PFS and OS. All reported *P*-values are based on two-sided tests with *P*<0.05 taken as significant.