

# 総括報告書

## JCOG0102:「Bulky I/II 期の子宮頸がんに対する neoadjuvant chemotherapy (NAC)+ surgery vs. surgery」

[ 2014 年 6 月 26 日 ]

研究事務局: 勝俣 範之 (日本医科大学武蔵小杉病院)

研究代表者: 嘉村 敏治 (久留米大学医学部)

婦人科腫瘍グループ代表者: 八重樫 伸生 (東北大学医学部)

### 0. 試験概要

- ・ 試験の目的: 広汎子宮全摘出術が可能な bulky tumor を有する子宮頸がん I/II 期患者に対して、標準治療である広汎子宮全摘出術+術後放射線照射と術前化学療法+広汎子宮全摘出術+術後放射線照射とを比較し、術前化学療法の有用性を評価する。
- ・ 対象: 登録前 MRI で 2 cm 以上の子宮頸がん。生検で、扁平上皮癌。臨床進行期分類 Ib2~IIb。年齢 20 歳以上 70 歳以下。PS0-1。
- ・ 治療の概要: 標準治療群: 広汎子宮全摘出術+術後放射線照射 (照射規準を満たす場合)。術前化学療法 (NAC) 群: 術前化学療法 (BOMP 療法) 2-4 コース+広汎子宮全摘出術+術後放射線照射 (照射規準を満たす場合)。術後照射基準: リンパ節転移、傍組織浸潤、子宮頸部間質浸潤 2/3 以上のうち一つでも陽性の場合術後 6 週間以内に放射線照射開始
- ・ primary endpoint: 全生存期間
- ・ secondary endpoints: 無増悪生存期間、手術合併症割合、広汎子宮全摘出術完遂割合 (完全切除割合)、術後照射不要割合、術後照射完遂割合、術後照射早期合併症割合/晩期合併症割合、術前化学療法の奏効割合と化学療法による有害事象
- ・ 予定登録数: 200 人、登録期間: 5.5 年間、追跡期間: 登録終了より 3.5 年

### 1. 背景

子宮頸がんの標準治療は、外科的手術や放射線照射という局所治療が中心である。手術、または放射線治療で治癒可能とされる I~II 期でも、5 年生存割合は、I 期で 80% 前後、II 期で 60~70% であり、十分とは言えない。さらに、病巣が 4 cm を超えるものは、「bulky tumor」と呼ばれ、5 年生存割合が約 50~65% と予後不良である。Bulky tumor を有する I~II 期の子宮頸がんは、現在の局所治療のみでは不十分である可能性があり、より治療強度を高める必要がある。

子宮頸がん I~II 期に対する初回治療の標準治療は、日本では手術 (広汎子宮全摘出術) が中心として行われてきた。海外では、化学放射線療法が行われることが多いが、手術も標準治療として位置づけられている。手術後再発のハイリスク因子を有する場合には、術後放射線治療が行われる。

Bulky I/II 期子宮頸がんでは、予後改善を期待して治療強度を高める治療法として、化学療法を組み合わせた集学的治療が開発されてきた。術後補助化学療法では標準治療としてのエビデンスは確立しておらず、日本で行われたランダム化比較試験で術後補助化学療法の有用性は示されなかった。

一方、術前化学療法では、第 II 相試験で 54~91% と高い奏効割合が報告されている。しかし、これまで、術前化学療法+手術と手術単独のランダム化比較試験は、一つしか行われておらず、術前化学療法の有用性は確立されたとは言えない状況であった。

そこで、JCOG 婦人科腫瘍グループとして、術前化学療法の有用性を検証するため、標準治療である広汎子宮全摘出術+術後放射線照射と術前化学療法+広汎子宮全摘出術+術後放射線照射とを比較することとした。術前化学療法としては、多剤併用療法の中で高い奏効割合を示した BOMP (BLM/VCR/MMC/CDDP) を採用した。

## 2. 試験経過

2001年12月1日より登録を開始し、2004年11月までに登録された108人を対象に、2005年5月に第1回中間解析が行われた。中間解析結果で、術前化学療法群が標準治療群より劣っていたため、効果・安全性評価委員会は早期中止を勧告し、JCOG 婦人科腫瘍グループが勧告を受け入れ、2005年8月1日に登録中止、試験終了となった。試験終了までに134人の患者が登録された。

プロトコル改訂は計3回行われ、その内容は以下のとおりである。

第1回(2002/6/18承認): 腔断端照射方法の線量・分割方法・完遂の定義を変更した。

第2回(2003/7/2承認): 適格規準で、「臨床進行期分類I/II期かつ原発巣が直接計測またはMRIで4cmを超える」から、「原発巣が内診で4cmを超えるIb2期とIIA期、またはIIb期のいずれかで、測定可能病変を有する」に変更した。

第3回(2005/3/25承認): 研究代表者の変更、登録期間の延長(3→5.5年、追跡期間5→3.5年)、予期される有害事象の項目追加、術後放射線照射開始/再開規準の追加、評価項目・臨床検査・評価スケジュール追記、有害事象報告に関する記載追加、効果判定規準(登録時の長径→治療前)の変更、増悪イベント(手術が完全切除とならなかった場合、術後、画像上または臨床上増悪と判断された日をもってイベントとする)の追加

## 3. 登録状況

登録ペースは、当初予測したペースよりも遅れ登録期間を3年から5.5年に延長した。これは、多くの施設で、インフォームドコンセントがなかなか得られなかったことによると思われる。施設毎の登録数は、途中参加の施設を除いてすべての参加施設(試験途中で登録がなく、inactiveとして入れ替えを行った4施設を除く)から登録された。登録数が2例以下の施設は全体の約半数であった。誤登録や重複登録など、登録上の問題点はなかった。

## 4. 背景因子

PS0が約9割、Ib2期が約4割、IIb期が5割と、当初の予想どおりであった。標準治療群での術後腫瘍径4cmを超える患者(pT1b2)が92%、リンパ節転移を有する患者が44%であり、改訂前の適格規準でMRI径4cmとしていたことから、全体としてやや進行例が多かった印象がある。

## 5. 治療経過

標準治療群で、プロトコルで規定した手術+放射線治療を完了した患者は、67人中59人(88%)であった。2人(3%)で、術後合併症(有害事象)にて既定の放射線治療が行えなかった。6人(9%)はその他の理由で中止となった。原病悪化中止はなかった。術前化学療法群で、プロトコルで規定した治療を完了した患者は、67人中58人(87%)であった。3人(4%)が原病悪化、3人(4%)が有害事象に関連するものであった。広汎子宮全摘出術を行った患者は、標準治療群で67人中62人(93%)であり(5人(7%)が試験開腹のみ)、やや少なかったように思われた。術前化学療法群では、2人(3%)が化学療法の有害事象関連で手術を受けられず、結果的に広汎子宮全摘出術を行えた患者は、67人中62人(93%)であり、標準治療群と同数であった。

術前化学療法は、登録後拒否の1人と1コースで中止となった1人を除いて、65人(97%)に規定の2コースが行われた。本プロトコルでは、規定の2コース終了後にCR、PRの場合に2コース追加することが規定されており、PR以上の効果を認めた47人(70%)が2コース追加の予定であった。しかし、47人中9人(19%)が有害事象関連にて追加2コースを完了できなかったことから、ややコンプライアンスが悪かったと考えられる。

## 6. プロトコル遵守

本試験におけるプロトコル逸脱・違反は次のとおりである。

術前化学療法のコース開始遅延での逸脱が5人7件(うち当初逸脱と判断したが後に許容範囲を定め許容範囲の逸脱と判断した4人4件、臨床的に妥当な逸脱2人2件、逸脱1人1件)、治療開

始前検査での逸脱が2人2件(うち化学療法中に好中球の測定を行なわなかった違反1人1件)、治療変更基準の不遵守が6人6件、コース開始前検査での逸脱が5人5件、誤投与でプロトコル違反とされたものが2人2件であった。手術に関する逸脱は、開始前検査での逸脱を23人23件(うち臨床上許容できる逸脱1人1件、臨床的に妥当な逸脱4人4件、逸脱18人18件)、手術時期の不遵守を2人2件(うち臨床的に妥当な逸脱2人2件)、規定の手術の不遵守を5人5件(うち当初臨床的に妥当な逸脱と判断したが後に許容範囲を定め許容範囲の逸脱と判断した2人2件、リンパ節郭清個数が少ない逸脱3人3件)に認めた。

放射線治療に関する逸脱は、休止規準に関する逸脱を10人10件(うち臨床的に妥当な逸脱5人5件)、開始規準に関する逸脱を9人9件(うち臨床的に妥当な逸脱1人1件)、投与線量に関する逸脱を4人4件(うち臨床的に妥当な逸脱は2人2件)、照射方法に関する逸脱を4人4件(うち違反1人1件)に認めた。さらに、術後Grade 4の尿管閉塞が確認されたが、治療継続して放射線照射を行った違反が2人2件であった。

化学療法の誤投与の違反が2人あり、5日間投与のところを少なく投与されていた。これらは、奏効割合、安全性に影響を及ぼすことになると思われる。また、放射線治療のプロトコル違反は3人で、1人が標準治療群、2人が術前化学療法群であった。いずれも過剰な放射線治療が行われたことによる違反であり、やや術前化学療法群の毒性が強くなる方向への影響を及ぼした可能性があると思われた。

## 7. 安全性

TRDは1人(2%)に認めた。術前化学療法群で、放射線治療終了後215日目にGrade 4のイレウス、壊死性腸炎となり死亡した。重篤な有害事象としては、Grade 4の非血液毒性として、尿管閉塞を5人、膀胱腫瘍を1人、小腸/大腸を2人に認めた。これらの有害事象は、術後合併症として起こりうる有害事象であるが、手術に伴う臓器損傷Grade 4と判断され効果・安全性評価委員会への報告がなされた。そのため、第3回プロトコル改訂により、手術計画に臓器損傷を予測した修復・再建が含まれる場合は、Grade 4の有害事象であっても効果・安全性評価委員会への報告は不要とした。

化学療法に伴うGrade 4の有害事象は、白血球、好中球、ヘモグロビンであり、それぞれの頻度は、4.5%、23.4%、7.6%で忍容可能と思われた。また、Grade 3のアルカローシスと高血圧1人、血栓症1人、心房細動1人、皮膚潰瘍1人を認めたが、いずれも速やかに回復した。

手術に伴う重篤な有害事象は、Grade 3の非血液毒性として、創傷感染を、術前化学療法で2人、標準治療群に2人に認めた。また、Grade 3のDICを術前化学療法群に1人認めた。その他の術後合併症として、皮膚縫合不全を7人、肺炎を1人、腸閉塞を5人、術後出血を1人、リンパ嚢胞を29人に認めた。これらの有害事象は、おおよそ想定されるものであり、群間差もなかった。

放射線治療に伴う早期合併症(術後)として、Grade 3-4の血液毒性(白血球、ヘモグロビン、血小板)を術前化学療法群では、それぞれ、2.6%、7.7%、2.6%に認め、標準治療群では0%であった。Grade 3-4の非血液毒性は、両群で悪心・嘔吐(2人)、リンパ管(1人)、排尿痛(1人)、尿閉(14人)などが生じ、悪心・嘔吐以外は標準治療群にやや多かった。晚期合併症として、Grade 3-4の非血液毒性は、リンパ管(7人)、尿閉(11人)、膀胱腫瘍(3人)、腸閉塞(9人)を認め、リンパ管は、術前化学療法群にやや多い傾向にあったが、それ以外の合併症は標準治療群に多かった。標準治療群に放射線合併症が多かった理由としては、標準治療群に放射線照射例が多かった(79%対58%)ためと思われる。

手術合併症割合は、術前化学療法群38.7%、標準治療群41.9%で、術前化学療法群でやや少なかった。術後照射完遂割合は、術前化学療法群88.4%、標準治療群94.6%で、術前化学療法群でやや低かった。放射線療法早期合併症割合は、術前化学療法群55.2%、標準治療群69.7%で、術前化学療法群でやや低かった。放射線療法晚期合併症割合は、術前化学療法群41.8%、標準治療群65.2%と術前化学療法群で低かった。

## 8. 有効性

本試験では、有効性の primary endpoint を全生存期間とし、標準治療群の 5 年生存割合 60%を、術前化学療法群が 15%上回る(5 年生存割合 75%)かどうかを検証した。108 人が登録された時点(2004 年 11 月)での 1 回目の中間解析で、術前化学療法群の標準治療群に対する層別 Cox 回帰によるハザード比は 2.11(95%CI, 0.34-13.2、層別 log-rank 検定による片側  $p=0.86$ )であり、術前化学療法群が劣っており、また、最終解析時に術前化学療法群が標準治療群に対して統計学的に有意に優る予測確率が 6.36%と十分低いと判断されたことも加味して、効果・安全性評価委員会が早期中止を勧告し、試験終了となった。その後、2008 年 5 月、生存例を対象としたフォローアップ期間中央値 49 か月の時点で、全登録例 134 人での追加解析が行われたが、5 年生存割合は、標準治療群、術前化学療法群でそれぞれ 74.4%、70.0%と両群の差は中間解析時より小さくなり、術前化学療法群がわずかに下回る程度になった(層別 Cox 回帰によるハザード比 1.07、95%CI, 0.54-2.12、層別 logrank 検定による両側  $p=0.85$ )。5 年無増悪生存割合は、それぞれ 62.7%、59.9%で、術前化学療法群がわずかに下回った(ハザード比 1.06、95%CI, 0.60-1.88、両側  $p=0.85$ )。

有効性の secondary endpoint は、化学療法の奏効割合、広汎子宮全摘出術完遂割合、術後照射不要割合であった。化学療法の施設判定による奏効割合は 70.2%であり、中央判定による奏効割合は 66%であった。広汎子宮全摘出術完遂割合は、標準治療群 92.4%、術前化学療法群 82.1%と術前化学療法群が低かった。広汎子宮全摘出術完遂の規準の一つとして、プロトコール上、「摘出標本(固定前)で、傍腔結合織・腔の切断が 2 cm 以上」を規定し、病理所見の CRF でホルマリン固定前の状況を客観的に判断することを計画していた。これは、ホルマリン固定時間が施設によって異なり、固定時間が長くなると組織収縮が起きやすくなるため、固定後の計測では比較可能性が損なわれると考えたためである。しかし、試験終了後、CRF の病理所見にホルマリン固定後と思われる値を記載した施設が相当数あり、固定前所見を記載することが徹底されていなかったことが判明した。その結果、「傍腔結合織・腔切除 2 cm 以上」の規準を含めて広汎子宮全摘出術完遂割合を評価すると、完遂割合を過小評価する可能性があるかと判断したため、論文には「傍腔結合織・腔切除 2 cm 以上」の規準を除外してカウントした集計結果を記載し、標準治療群 93%、術前化学療法群 93%とした。術後照射不要割合は、標準治療群 10.6%、術前化学療法群 28.4%で、術前化学療法群が高かった。

## 9. 考察

### <有効性>

本試験の仮説は、「試験治療における全生存期間が、標準治療である広汎子宮全摘出術+術後放射線照射を上回る」であり、この仮説が検証された場合、試験治療である術前化学療法+広汎子宮全摘出術+術後放射線照射が新たな標準治療となることと規定していたが、中間解析で、試験治療群が標準治療群より劣っており、試験が中止となった。また、フォローアップ期間を延長した追加解析でも、試験治療群の生存期間が上回ることはなかった。この結果より、bulky tumor を有する子宮頸がん I/II 期に BOMP 療法を用いた術前化学療法を実施することは推奨できない、と結論づけられる。

術前化学療法+広汎子宮全摘出術と、広汎子宮全摘出術とを比較した 6 つのランダム化比較試験(本試験を含む)を統合した 1036 例のメタアナリシスが報告された(Cochrane Database Syst Rev (1): CD007406, 2010)。その結果、無増悪生存期間のハザード比は 0.76(95%CI:0.67-0.92)と、術前化学療法群が良好であったものの、全生存期間には差を認めなかった(ハザード比 0.85、95%CI: 0.67-1.07)。この結果は、本試験の結論を支持するものであると思われる。

術前化学療法の効果として、手術施行例での病理学的診断が pT0-Ib1 期であったのが、標準治療群 8%、術前化学療法群 40%であり、骨盤リンパ節転移割合は、標準治療群 44%、術前化学療法群 27%とダウンスレージングされたと判断される。しかし、この結果が primary endpoint である OS の延長にはつながらなかったことより、術前化学療法の効果は不十分であったと考えられる。本試験の BOMP 療法の奏効割合は 67%であったが、最近のパクリタキセルとシスプラチンを含んだレジメンは、80%以上の奏効割合を示しており(J Clin Oncol 23: 4137-4145, 2005)、BOMP 療法の治療強度が十分でな

かったと考えられる。今後、術前化学療法の臨床試験を行う際には、十分に治療強度の高いレジメンを選択する必要があると思われる。

有効性の secondary endpoint である広汎子宮全摘出術完遂割合は両群に差がなかったが、両群とも93%と高かった。これまでに海外で行われた術前化学療法+広汎子宮全摘出術 vs. 広汎子宮全摘出術の5つのランダム化比較試験では、2つの試験で術前化学療法群の完遂割合が高く、3つの試験では完遂割合は変わらなかった(Cochrane Database Syst Rev (1): CD007406, 2010)。結果がばらついているのは、各国の手術技術に差があるためと思われる。本試験の広汎子宮全摘出術群(Ib2期)の5年生存割合は82.9%であり、同ステージを対象とした海外では5年生存割合が約60-70%であり、日本の手術技術が高いものと推測される。

術後照射不要割合は、標準治療群10.6%、術前化学療法群28.4%で、術前化学療法群が高かった。また、実際に照射された割合は、標準治療群80%、術前化学療法群58%であり、術前化学療法群が低かった。このことから、術前化学療法を行うことで、術後の放射線照射を回避できるメリットは得られると思われた。

術後放射線療法に関しては、術後に化学放射線併用療法を施行することが、放射線単独よりも、生存期間を向上させたことが報告されている(J Clin Oncol 18(8): 1606-1613, 2000)。このため、今後、広汎子宮全摘出術の臨床試験を計画する場合、術後再発ハイリスクの患者では術後の化学放射線併用療法が考慮されるべきである。

#### <安全性>

本試験では、1件のTRDが発生した。放射線治療後215日目にGrade4のイレウス、壊死性腸炎となり死亡した。本試験ではbulky tumorを有する患者を対象としたため、術後・放射線照射後の合併症は避けがたいものと予想されるが、これらの合併症の発症には十分に注意して対応すべきであると考えられる。抗がん剤の誤投与によるプロトコール違反が2人あり、BOMP療法のやや複雑な投与方法によるものと考えられた。また、放射線治療のプロトコール違反が3人あった。これらの違反は重篤な有害事象には直接関連しなかったが、化学療法・放射線治療のプロトコール遵守に関する配慮は今後も重要と考えられる。

### 10. 結論と今後の方針

Bulky tumorを有する子宮頸がんI/II期患者に対し、術前化学療法としてBOMP療法施行後に広汎子宮全摘出術+術後放射線照射を行う本試験治療の有効性は証明されなかった。しかし、術後放射線照射を受ける患者を減らすことができた。現在のところ、JCOG婦人科腫瘍グループではこの対象に関して臨床試験は計画していない。海外では、術前化学療法+広汎子宮全摘出術 vs. 化学放射線療法の比較試験が進行中である(EORTC55994)。EORTC55994の結果次第では、術前化学療法が再び注目されることとなる可能性はある。本試験の主論文は、British Journal of Cancer(2013) 108, 1957-1963に掲載された。

### 11. その他の考察

2005年6月25日に第1回中間解析が行われた際、追跡調査未回収施設が7施設あったため、未回収分の追跡調査の回収を待つて再度中間解析が行われた。また、追跡調査に関しても、督促後も未回収調査票がある施設が数施設あった。CRF提出の遅れは、試験の質にも影響することとなるため、婦人科腫瘍グループとして今後の課題として取り組んでいきたい。登録数が2例以下の施設が全体の半数でありかなり多く見られた。途中inactive施設との入れ替えなどを行い、登録の活性化を図ったが、登録数の増加は今後の課題としてさらなる工夫が必要と思われた。

追加解析終了(2010年6月)後、論文投稿(2012年12月)、論文掲載(2013年5月)がされ、総括報告書作成までかなり時間がかかってしまった。研究事務局としての不手際であり、論文作成と同時に総括報告書の作成をしていくべきであったと思われる。

以上