

総括報告書

JCOG0505:「IVb 期および再発子宮頸癌に対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験」

2015 年 2 月 6 日

研究事務局: 喜多川 亮 (NTT 東日本関東病院 産婦人科)

研究代表者: 嘉村敏治 (久留米大学医学部 産婦人科学講座)

グループ代表者: 八重樫伸生 (東北大学医学部 産科学婦人科学講座)

0. 試験概要

- 試験の目的: 初発子宮頸癌 IVb 期もしくは再発子宮頸癌のうち、手術や放射線治療での根治が期待できない患者を対象に、Paclitaxel (パクリタキセル) / Carboplatin (カルボプラチン) 併用療法 (TC 療法) の臨床的有用性を欧米における標準治療である Paclitaxel (パクリタキセル) / Cisplatin (シスプラチン) 併用療法 (TP 療法) とのランダム化比較にて評価する。
- 対象: 局所治療が適応にならない初発 IVb 期 (緩和的放射線治療や緩和的手術以外に子宮頸癌に対する治療歴がない)、もしくは残存・再発子宮頸癌 (初回治療後の再発、および再々発まで) で組織型は扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、腺癌のいずれか。再発例および再々発例の化学療法の投与歴として、プラチナ製剤は同時化学放射線療法を含め、初発時もしくは再発時のいずれかでの 1 剤までを許容し、タキサン製剤は許容しない。年齢 20 歳以上、75 歳以下。PS 0-2。
- 治療の概要: 登録から 7 日以内に A 群は TP 療法 (パクリタキセル 135 mg/m²、24 時間持続点滴静注、day 1 + シスプラチン 50 mg/m²、2 時間で点滴静注、day 2) を、B 群は TC 療法 (パクリタキセル 175 mg/m²、3 時間で点滴静注、day 1 + カルボプラチン AUC 5、1 時間で点滴静注、day 1) を開始する。両群とも増悪を含む中止規準に該当しない限り 3 週 1 コースで 6 コース施行する。中止・終了後に増悪した後の後治療は規定しない。
- primary endpoint: 全生存期間
- secondary endpoints: 無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、予定治療期間中の非入院日数の割合
- 予定登録数: 250 人、登録期間: 3.5 年間、追跡期間: 登録終了より 2 年

1. 背景

初発子宮頸癌 IVb 期、もしくは再発子宮頸癌の治療においては、手術による根治切除、もしくは照射既往のない病巣への根治的照射による全病巣の完全制御ができない限り治癒は望めない。しかし、日常診療では根治的治療の対象となる例は少なく、化学療法による症状緩和、さらには延命・QoL 向上を目指す (palliative chemotherapy) 場合が多い。よって、これらは子宮頸癌に対する化学療法の臨床試験の対象とされてきた。

米国 GOG (Gynecologic Oncology Group) が中心となり、1985 年より数々のランダム化比較試験が行われてきたがシスプラチン単剤療法を上回る治療法は長く見いだされず、2004 年に報告された GOG169 試験 (シスプラチン単剤 vs. TP 療法) によりはじめて TP 療法が奏効割合 36%、無増悪生存期間 (PFS) の中央値 4.8 か月、全生存期間 (OS) の中央値 9.7 か月とシスプラチン単剤を上回り有害事象も許容内である治療法として標準治療に位置づけられることとなった。しかし、シスプラチンは消化器毒性および腎毒性が比較的強いうえに、パクリタキセルとシスプラチン両薬剤が末梢神経障害をきたすため、TP 療法ではパクリタキセルを 24 時間持続投与にするという工夫が必要であり、患者および医療者ともに負担がかかる治療法であった。

一方、シスプラチンの誘導体であるカルボプラチンは 1990 年代の臨床試験において単剤では奏効割合が 15% 程度と低く、シスプラチンとランダム化比較されることもなく着目されなくなった。しかし、これらの試

験での投与量は 300-400 mg/m² であり、腎機能に応じて投与量を決定できるカルバートの式が定着する前であったため、過少投与による治療効果不足、もしくは過量投与による予想以上の有害事象発現による治療中止などばらつきが見られ、プラチナ製剤を効率的かつ安定して投与できていたとは思われない。さらに、カルボプラチンは、シスプラチンに比して血液毒性が強い一方で、消化器毒性や腎毒性が有意に軽く、末梢神経障害も少ないと考えられる。そのため TC 療法においては血液毒性が少なくなるようパクリタキセル 175 mg/m² を 3 時間で投与することで、外来通院治療も可能となる。よって我々は JCOG 婦人科腫瘍グループ内の 6 施設において同一対象における TC 療法の第 II 相試験を行い、全奏効割合 59% (95% CI, 40.7%-74.5%)、PFS の中央値 4.9 か月、OS の中央値 9.4 か月と十分有望な効果とともに外来通院治療としての実施可能性と安全性を示した。

そこで我々は世界で初めて、子宮頸癌において carboplatin-based-regimen である TC 療法を cisplatin-based-regimen である TP 療法とランダム化比較し、全生存期間における非劣性を示すことで carboplatin-based-regimen の臨床的有用性を検証することとした。

2. 試験経過

2006 年 2 月 21 日より登録を開始し、2009 年 11 月 20 日までに 253 人の患者が登録された。OS の発生イベントが予想より少なく、当初の追跡期間 1 年では検出力が足りないと思われたためグループ内で検討した結果、追跡期間をさらに 1 年延長し、2011 年 11 月 21 日をもって追跡終了となった。

プロトコル改訂は計 4 回行われ、その内容は以下のとおりである。

第 1 回 (2007 年 6 月 26 日承認)

- ① JASTRO の用語集に準拠し、「姑息的放射線治療」を「緩和的放射線治療」に変更した。
- ② 適格規準の文章の一部の表現が曖昧であり、不適格例の登録につながる恐れがあったため修正した。
- ③ 6.1.プロトコル治療の TP 投与方法:登録開始 1 年後のモニタリングで TP 療法の計 3 人にパクリタキセルの点滴ルート内の結晶析出が発生し原因を精査した。結果、溶解後の時間が長いことが原因と考えられたため、24 時間持続点滴投与するパクリタキセルを 2 つの点滴バッグに分けて投与することとし、それぞれ可能な限り投与直前に溶解する、といった具体的投与方法を規定・実践したところ、以後、結晶析出の報告はなくなった。
- ④ 登録前検査に関する変更:登録前の CT や MRI が 2 週以内では実施困難、というグループ内の意見により、日常診療での実施可能性も鑑み 4 週以内に変更した。
- ⑤ ポリシーや組織などの更新:上記改訂に伴い最新版に更新した。

第 2 回 (2008 年 4 月 28 日承認)

- ① 適格規準における既往放射線治療の線量上限を 50Gy→51Gy へ:初回治療時の骨盤外照射を 1.8Gy X 28 回で施行している施設も多く逸脱が見られていたため。
- ② Web 登録システムに関する記載追加:JCOG 試験において初めて Web 登録システムを導入した。
- ③ 「神経障害:感覚性」に関するプロトコル治療変更規準の追記:本有害事象に関する CTCAE v.3 の記載は抽象的な部分もあり判定に迷うという意見もあったため、同じ婦人科腫瘍グループで始まった JCOG0602 試験の神経障害の grading の補足説明と記載を統一した。
- ④ 6.3.4.の減量規定のうち、「Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染」を「Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染 Grade 3」と明確化。感染を生じた時期の好中球数は Grade 4 だが感染自体の重症度は Grade 3 という意味だが誤解を招きやすく、感染自体が Grade 4 となった場合に治療を中止されないことを危惧したため。また、「高ビリルビン血症 Grade 2 で-1 レベルへ減量」としていたが、Grade 1 へ回復していれば同投与量で行っても問題ないことが科学的に判明し削除した。
- ⑤ 後治療の記載を明確化:プロトコル治療中止後に後治療は規定しない、とありながら「同じ治療レジメン」を行うことは許容されない、という記載もあり矛盾を指摘され、規定しないことに統一した。
- ⑥ 効果判定に関する記載の明確化:本試験の効果判定で用いた RECIST v1.0 では長径和が 20%増大

すればPDとなるが、10 mmまで縮小したものが12 mmにまで増大しても測定誤差と思われる。そのため定義を変更し、長径和が評価の前後でともに20 mm以下であれば、長径和が20%以上増大した場合もPDとしないこととした。

- ⑦ 参加施設一覧の更新、ならびに研究事務局の異動(久留米大学→NTT 東日本関東病院)を反映した。

第3回(2009年2月23日承認)

- ① 登録期間延長:登録の進捗が不良であり2.5年を3.5年に1年延長した。
- ② 後治療に関する記載の再追記:クロスオーバーに関して詳細を記載した。
- ③ 投与量の計算方法の明確化:本試験の対象が予後不良な患者であることから、治療中の消耗もしくは全身状態改善により容易に体重や血清クレアチンが変わりうると想定され、班会議で再周知を図った後に「毎回コース施行前に投与量を再計算する」ことを明記した。
- ④ TC群のコース開始規準の明確化:両群ともに共通項目として「sCre \leq 1.5 mg/dl」と規定していたが、カルボプラチン投与はsCre高値でも支障はないと判断され、TC群では削除した。
- ⑤ 誤記訂正や最新版JCOGプロトコルマニュアルを反映させた。

第4回(2010年5月20日承認)

- ① 追跡期間延長:2009年度前期モニタリングでの両群をプールしたOSの中央値は1.63年であり、予定していた1年の追跡ではイベント数が足りず検出力不足になる可能性があったため追跡期間を2年に延長し、総研究期間5.5年とした。
- ② 適格規準の修正:拡大子宮全摘術の治療歴は緩和的手術と見なし、適格例に組み込むことを明記した。
- ③ 予想される有害事象の追記:2009年9月のCRF reviewにおいて、TP群に膀胱腫瘍が1人確認された。これは、化学療法レジメンを問わず想定される有害事象であり、同じく直腸腫瘍とともに予想される有害事象として明記した。

3. 登録状況

本試験対象に対する治療は、本試験の開始当初から本邦では、先行第II相試験、およびそれを裏付ける後方視的検討結果をもとにTC療法がcommunity standardとなっており、TP療法は卵巣癌においても使用されることが少なくなっていたため、当初の登録ペースは予測よりも遅かった。しかし登録開始後1年経過してからは、予想以上にTP療法が投与しやすいとする参加施設の意見、より日常診療に即したプロトコル改訂の効果も相まって登録ペースが速まり、予定より1年登録期間を延長せざるを得なかったが無事に予定登録数を集積できた。施設毎の患者登録数は、国立がん研究センター中央病院32人、愛知県がんセンター中央病院23人、大阪市立総合医療センター21人、久留米大学病院20人、と約1/3強を占め、それ以外ではほぼ各施設の進行子宮頸癌治療数の約半数の登録数がみられたようである。一方、患者登録がなかった施設のなかで長岡赤十字病院と群馬県立がんセンターは試験中にinactiveとなり、残りの患者登録のない施設は登録終了頃の新規参加施設ばかりであった。

重複登録はなかった。プラチナ製剤2剤以上の既往を有する不適格が3人と、同一のプラチナ製剤1剤を初発時と再発時の両方に使用した不適格が1人にみられ、適格規準の周知不足によると思われる。その他、既往放射線治療線量や照射からの期間の不遵守による不適格が4人にみられたが、どれも緩和照射やリンパ節照射といった安全性への影響が少ないと考えられる要因ばかりであり、適格規準の規定が日常診療での意思決定規準を反映していないことが反省された。また、除外規準であるステロイド剤の継続的な全身投与を受けていることが登録後に判明した不適格例が1人にみられた。

4. 背景因子

両群ともに年齢の中央値は53歳であり、若年女性に多い子宮頸癌の特徴を反映していた。予後因子であるPSはGOGの試験に比べ良好な割合が高く、本邦において初回治療後フォロー間隔が密であることが再発の早期発見、更にはOSの延長にもつながったと予測され、同一対象における今後のJCOG試験

にとって貴重な情報となった。組織型は非扁平上皮癌が 16.6%を占め、世界的な趨勢を反映していた。病巣の存在部位、照射既往歴、病期などもほぼ予想通りであった。ただし、同時化学放射線療法 (CCRT) によるプラチナ製剤投与歴、さらにはプラチナ無投与期間が予後因子となりうるとの報告が本試験開始時期から増え始めたものの、プラチナ製剤無投与期間 (Platinum-free interval) は割付調整因子としなかったため、多少の群間差が生じた。TP 療法群に有利となるプラチナ製剤投与の既往なしは TP 療法群 66 人に対し TC 療法群 54 人と若干 TP 療法群に多く、TP 療法群に不利となる platinum-free interval 6 か月未満は TP 療法群 20 人に対し TC 療法群 13 人、と TP 療法群に多かったが、両者を併せて考えるとこれらの偏りは TP 療法群に有利な偏りであったと思われる。また、1999 年に子宮頸癌に対する標準治療の一つと位置づけられ欧米で急速に普及した CCRT だが、本邦では安全性の懸念から普及が遅れ、本試験と同時期に行われた GOG の RCT (GOG204: TP に対し 3 つの cisplatin-based-doublet を比較する 4 群の試験) が 70% 近い既往を有するのに対し、本試験では CCRT の有無を直接調査したわけではないものの、CCRT を行ったと推測される CDDP 投与歴を有する患者が 50%弱と、GOG の試験よりも若干少なめであった。また、欠損データはほとんどないため結果への影響も無視でき、治療前の合併症や初発時・再発時の既往治療内容なども問題となるものはなかった。

5. 治療経過

プロトコルで規定した化学療法を完了した患者は TP 群 127 人中 90 人 (70.9%)、TC 群 126 人中 91 人 (72.2%) であった。両群ともに中止理由の大半は原病の悪化 (TP 群 19 人:15.0%、TC 群 21 人:16.7%) と患者拒否を含む有害事象 (TP 群 15 人:11.8%、TC 群 12 人:9.5%) であった。また、プロトコル治療後に間質性肺炎による治療関連死が TC 群で 1 人にみられた。

投与量減量は TP 群 37 人 (29.1%)、TC 群 31 人 (24.6%) に要したが、relative dose intensity の中央値は TP 群でパクリタキセル 97.8%、シスプラチン 98.4%、TC 群でパクリタキセル 99.8%、カルボプラチン 99.9% とプロトコル治療のコンプライアンスは両群ともに非常に良好であった。コンプライアンスや治療完遂割合は、TC 群では予想通り良好だったが、TP 群でも予想以上に良好で TC 群に匹敵していた。これは、JCOG 婦人科腫瘍グループにおける化学療法がプロトコルの規定に従って確実に実施可能であることを示したとともに、本試験が GOG 試験などコンプライアンスが良好に保たれている国外の主要な試験との比較可能性に優れることも示したと言える。

6. プロトコル遵守

本試験におけるプロトコル逸脱とそれぞれの考察は次のとおりである。コース開始規準不遵守は TP 群で 9 人 12 件、TC 群で 15 人 23 件であった。原因のほとんどは好中球数 $<1,500\text{mm}^3$ (延べ数で TP 群 6 人 8 件、TC 群 5 人 5 件)、神経障害 \geq Grade 2 (延べ数で TP 群 2 人 3 件、TC 群 8 人 14 件) で、ともに目立った施設間差はなかった。好中球数に関しては日常診療では $\geq 1,250\text{mm}^3$ で行っている施設も多いが、本試験は palliative chemotherapy の試験であるため安全性の担保の方が重要で、グループ班会議などでの更なる注意喚起が必要と思われる。また神経障害での逸脱は TC 群に明らかに多く、顕著な施設間差はないものの同一例で繰り返されている傾向があった。この要因として卵巣がんなどで使い慣れている TC 療法を特定の担当医がプロトコルを十分に読まずに実施していたことが推測され、グループ班会議で注意喚起を繰り返した結果、逸脱は試験後半から減少し、プロトコルで有害事象の許容範囲を規定していた Grade 3 の神経障害は本報告書「7.安全性」で述べるように許容範囲の 5%未満を満たし、安全性を確保することはできたと考えられる。

投与時期の不遵守として投与予定日より 3 日以上経過した逸脱が延べ数で TP 群 46 人 77 件 (うち臨床的に妥当なもの 5 人 8 件)、TC 群 34 人 59 件 (うち臨床的に妥当なもの 5 人 6 件) であり、逸脱理由として、TP 群で入院ベッドの都合が見つからないことが明らかに多く、治療患者数が多いと思われる登録患者数が多い施設に目立ち、入院治療が必須となる TP 療法では致し方ないものと思われる。

登録および治療開始前の検査規定不遵守延べ数は TP 群で 24 人 29 件、TC 群で 22 人 22 件と群間差や施設間差はなく、特に SCC または CEA といった腫瘍マーカーの不遵守が TP 群で 15 人 17 件、TC 群で

14 人 14 件と半数以上を占めた。腫瘍マーカーの測定内容は施設・組織型によってバラツキが大きいうえに、子宮頸癌治療においては画像や臨床所見以上に重視されるものでもないため規定から削除すべきであったと思われる。

その他、プロトコル治療中の検査規定不遵守において明かな群間差や施設間差はなかったが、両群ともに一度も血清 Ca 値を測定していない逸脱が目立った。子宮頸癌の転移形式として骨転移は少なくなく、進行・再発悪性腫瘍では増悪とともに血清 Ca が上昇し全身状態に影響を及ぼすことも多いため、安全性を確保するための教育的観点からこの必要性に関し今後の婦人科腫瘍グループ試験実施において十分な周知を図るべきと思われた。

投与量変更の不遵守延べ数は TP 群で 16 人 19 件にすぎなかったが TC 群で 53 人 128 件(うち、やむを得ない逸脱は 1 人 1 件)にのぼった。この要因として、神経障害 \geq Grade 2 によるパクリタキセル-1 レベル減量の不遵守が TP 群で 9 人 9 件に対し TC 群で 19 人 39 件と多く、コース開始規準不遵守と同様に TC 療法を特定の担当医がプロトコルを十分に読まずに実施していたことが推測された。特に登録開始当初に続発し、TC 群で神経障害が Grade 3 以上に至る患者数が予想を上回る原因となったため、グループ班会議で十分な注意喚起を行い、それ以降は減少した。また、進行・再発子宮頸癌患者においては腎後性腎不全を併発していることが多く、治療効果によって sCr の変動が予想されたため各コース前の sCr 値からカルボプラチン投与量を毎コース再計算することを規定したが、その不遵守が TC 群で 42 人 86 件にのぼった。特に特定の施設で多い傾向もなく、TC 療法が外来治療実施可能である有用性から、治療予定日当日に sCr 確認とともにカルボプラチン投与量を修正することは現実的ではないと反省され、今後の同一対象への JCOG 試験ではこの規定を削除し、予定投与量から 10%以上の差があれば投与量を修正する、といった実施可能性のより高い規定に変更すべきことを検討する必要があると思われた。

効果判定不遵守延べ数は TP 群で 46 人 58 件(うち許容範囲 14 人 14 件)、TC 群で 44 人 72 件(うち許容範囲 18 人 18 件、臨床的に妥当が 1 人 1 件)と群間差は大きくなかった。そのほとんどが画像評価の若干の遅れや腫瘍マーカー未測定によるものであり、施設間差は目立たず、エンドポイントに影響を及ぼす重大な違反に該当するものはなかった。

治療中止規定不遵守は TP 群で 2 人 2 件、TC 群で 1 人 1 件にとどまり、後治療規定不遵守は TP 群で 8 人 8 件、TC 群で 1 人 1 件(うち臨床的妥当 1 人)、TP 群でのほとんどはプロトコル治療の 1-2 コース程度の継続希望によるものであり、安全性や有効性に直接影響すると考えられるものはなかった。

7. 安全性

プロトコル治療による TRD は TC 群に間質性肺炎で 1 人発生したのみだった。肺線維症の既往などについてグループ班会議にて注意を促し、それ以降、間質性肺炎を含め TRD は生じていない。また、その他の TRD 疑いは TP 群で 0 人に、TC 群で 5 人に発生したが、1 人は治療との因果関係が unlikely な Grade 3 の精神病とそれによる Grade 5 の突然死と判定され、ほかの 4 人は原病死と判定された。

その他、効果・安全性評価委員会へ急送報告もしくは通常報告を行いプロトコル治療との因果関係ありと判定された Grade 4 の非血液毒性は、TP 群で低ナトリウム血症 2 人、腸管穿孔-結腸 1 人、TC 群で 0 人だった。

また、第 2 項「試験経過」にも記載したとおり登録開始 1 年後のモニタリングで TP 群の計 3 人にパクリタキセルの点滴ルート内結晶析出が発生したが、パクリタキセル投与法に関するプロトコル改訂を行ったことで結晶析出の報告はなくなった。

血液毒性に関して下表に示したとおり、Grade 4 の好中球減少は TP 群で 124 人中 93 人(75.0%)、TC 群で 126 人中 57 人(45.2%)、Grade 3 の発熱性好中球減少は TP 群で 125 人中 20 人(16.0%)、TC 群で 126 人中 9 人(7.1%) (両群ともに Grade 4 は 0 人)と、それぞれ Fisher's exact test により $P < 0.0001$ 、 $P = 0.031$ と有意に TP 群が多く、Grade 4 のヘモグロビン減少は TP 群で 13 人(10.4%)、TC 群で 18 人(14.3%)であり、Grade 4 の血小板減少は TP 群で 4 人(3.2%)、TC 群で 13 人(10.3%)と有意に TC 群に多くみられたが血小板輸血により続発する重篤な有害事象は生じなかった。これらに対する放射線治療既往の有無は影響を認めず、従来の試験で指摘されてきた骨盤への照射既往による骨髄予備能の低下は本試験では影響を

与えなかったことが示唆された。

一方、非血液毒性(最悪値)のうち注視すべき Grade 2 以上の有害事象のまとめは下表に示した。特に、入院治療での輸液負荷を行っても重篤な Grade 3 以上のクレアチニン上昇や消化器毒性はそれぞれ Fisher's exact test により P=0.122、P=0.254 と有意差はみられなかったものの TP 群に多い傾向は予想通りで、後者に関しては試験当時使用できなかったアプレピタントなどの支持療法により改善できる可能性がある。筋肉痛・関節痛や神経障害は TC 群に多く、前者は治療後 1 週間程度の鎮痛剤予防投与を推奨することで改善できる可能性があり、後者の神経障害は、感覚性と運動性のいずれも、治療期間中およびプロトコル最終治療日より 31 日以降に Grade 4 はみられなかった。一方で、感覚性 Grade 3 以上は P=0.029 と有意に TC 群に多く、5%近くに達したことは前項記載通り Grade 2 神経障害発生後の次コース開始規準や減量規準不遵守の影響が強いと思われ、今後の試験でも周知徹底することが重要と思われた。逆に、パクリタキセルの 24 時間持続投与を行った結果、TP 療法における神経毒性を減らすことはできたが発熱性好中球減少は有意に多くなり、治療中の患者負担につながったといえる。

総括として、本プロトコル治療の安全性は臨床的に許容範囲であり、十分に管理可能と思われた。TC 群に多かった神経毒性に関しても次ページの表に示したとおり、TC 療法群の運動性神経障害を除き、その後のフォローアップで Grade 1 以下に軽快している患者はむしろ TC 療法群に多いことがわかり、TC 療法における開始規準・減量規準遵守が神経毒性発現を低減させる裏付けになったとともに、不可逆性の Grade 4 はなく治療後長期の QoL 低下にも結びつかなかったと確認された。

血液毒性	TP (n=125)		TC (n=126)	
	Grade 3-4	Grade 4	Grade 3-4	Grade 4
好中球減少	85.5%*	75.0%*	76.2%	45.2%
発熱性好中球減少	16.0%	0%	7.1%	0%
貧血	31.2%	10.4%	44.4%	14.3%
血小板減少	3.2%	3.2%	24.6%	10.3%
非血液毒性	TP (n=125)		TC (n=126)	
	Grade 2	Grade 3-4	Grade 2	Grade 3-4
クレアチニン	7.2%	2.4%	4.8%	0%
アレルギー反応	0.8%	0.8%	3.2%	0%
疲労	17.6%	4.0%	15.9%	7.9%
脱毛	64.8%	-	69.0%	-
悪心/嘔吐	29.6%	6.4%	19.8%	3.2%
下痢	8.0%	1.6%	4.0%	1.6%
疼痛-関節	10.4%	0.8%	20.6%	1.6%
疼痛-筋肉	6.4%	0.8%	14.3%	2.4%
神経障害:運動性	3.2%	0.8%	5.6%	2.4%
神経障害:感覚性	14.4%	0%	22.2%	4.8%

*1 例欠損のため n=124

● 追跡調査による神経毒性 (プロトコル最終治療日より 31 日以降の最悪値)

	TP (n=124)		TC (n=122)	
	Grade 2	Grade 3-4	Grade 2	Grade 3-4
神経障害:運動性	2.4%	0%	0%	2.5%
神経障害:感覚性	5.6%	0%	0.8%*	1.7%*

*1 例欠損のため n=121

8. 有効性

本試験では primary endpoint を OS と設定した。本試験は非扁平上皮癌も対象としているため、TP 群の生存期間中央値 (MST) は、扁平上皮癌のみを対象とした GOG169 (シスプラチン単剤 vs. TP 療法) 試験の MST9.7 か月¹⁾よりも若干劣ると想定し 9 か月と設定した。また、TC 群の MST は先行した第 II 相試験結果から 9.5-10 か月²⁾を期待し、下回ってはならない許容下限をシスプラチン単剤での報告から 7 か月と設定した。そして、ハザード比の 90%信頼区間の上限が帰無仮説にあたる許容ハザード比 1.29 を超えないかどうかを検証した。有効性の解析を行えたのは不適格 9 人を除いた TP 群 123 人、TC 群 121 人だった。Primary endpoint である OS は、中央値が TP 群で 18.3 か月、TC 群で 17.5 か月と予想を遙かに上回り、予定の追跡期間ではイベント数が足りず 1 年延長する改訂を要した。OS のハザード比は 0.994 (90%CI: 0.789-1.253)、非劣性仮説 (ハザード比<1.29) に関する片側 P 値 0.032 であり、TC 療法の TP 療法に対する非劣性が統計学的に有意に示された。

さまざまなサブグループ解析を行い OS を比較したが、プラチナ (ほとんどがシスプラチン) 投与既往のない対象 117 人では TP 群の OS の中央値は 23.2 か月、TC 群は 13.0 か月、ハザード比は 1.57 (95%CI: 1.06-2.32) と 95%信頼区間の下限が 1 を上回り、TP 療法が良好であることを示していた。プラチナ投与既往を有する対象 127 人では TP 群の OS の中央値は 16.3 か月、TC 群は 19.0 か月、ハザード比は 0.69 (95%CI: 0.47-1.02) と逆転していた。これは腎機能良好である初発 IVB 期などシスプラチン未投与例にはやはりシスプラチンは有用で、CCRT など投与既往を有すればシスプラチンへの耐性を獲得し、カルボプラチンはシスプラチンの誘導體とはいえ非交差耐性を有するためにプラチナ投与既往があっても奏効する、という生物学的に解釈可能な結果といえる。

TP 療法と TC 療法をパクリタキセル+プラチナ製剤療法としてひとくりにし、その OS に関する有意な予後不良因子を多変量解析で抽出した結果、「PS 1-2 (vs 0)」、「プラチナ無投与期間 6 か月未満 (vs プラチナ投与無し)」、「プラチナ無投与期間 6 か月以上 12 か月未満 (vs プラチナ投与無し)」、「治療前 Hb 中央値未満 (中央値以上)」が選択され、既知の報告で予後因子とされ本試験でも割付調整因子としていた「組織型」や「放射線照射既往病巣の有無」^{3),4)}の影響は小さかった。プラチナ無投与期間 6 か月未満が予後不良因子であることは CCRT が普及している最近の臨床試験や後方視的検討の報告と一致した知見であり、組織型や放射線照射既往病巣が予後因子とならなかったのは非扁平上皮癌にも奏効率の高いパクリタキセルとプラチナ製剤併用療法による治療強度増強が影響していると思われ、今後の JCOG および全世界の臨床試験に影響を及ぼす解析結果であると思われた。

また、secondary endpoints として PFS、奏効割合、予定治療期間中の非入院日数の割合を設定していた。PFS の中央値は TP 群 6.9 か月、TC 群 6.2 か月、ハザード比は 1.04 (95%CI: 0.80-1.35) であり非劣性仮説 (ハザード比<1.29) に関する片側 P 値は 0.053 であった。RECIST v1.0 に準拠した評価可能病変を有した患者は TP 群 102 人、TC 群 99 人であり、最良総合効果としてそれぞれ CR は 4 人 (3.9%) と 7 人 (7.1%)、PR は 56 人 (54.9%) と 55 人 (55.6%)、SD は 23 人 (22.5%) と 19 人 (19.2%)、PD は 7 人 (6.9%) と 9 人 (9.1%)、奏効割合は TP 群 58.8%、TC 群 62.6% であり Fisher's exact test での P 値は 0.665 であった。予定治療期間中の非入院日数割合は予後不良の本試験対象患者にとって、palliative chemotherapy を受けつつも自宅で過ごすことのできる時間として QoL を代替しうる重要な指標として設定し、各患者の 6 コース施行中の非入院日数を予定治療日数 (21 x 6 日) で割った値として算出した。その結果、TP 群での中央値は 46.4%、TC 群での中央値は 61.9% と Wilcoxon rank sum test で P 値<0.0001 と TC 群で予定治療期間中の非入院日数割合が優れていることを示した。

総括として、前項の如く本プロトコル治療の安全性は両群ともに臨床的に許容範囲であり十分に管理可能であったうえに、予定治療期間中の非入院日数割合は予想通り TC 療法が高かった。TP 療法の輸液負荷、パクリタキセルの 24 時間持続投与は、腎機能障害の減少には結びつかず、神経毒性を減らすことはできたが発熱性好中球減少は有意に多くなり、治療中の患者負担につながった。しかし、各有害事象の頻度の比較や患者報告形式の QoL 調査を行ったとしても、治療に対する満足度や忍容性を完全に評価できるものではない。本試験対象であった生存期間中央値 1 年弱 (試験結果としては 1.5 年) の患者にとって、

TC 療法が外来で少ない負荷のもとに行えて非入院日数割合が有意に高かった、ということは費用対効果が高いことはもちろん病院外で残された時間を家族など身近な人々と有意義に過ごすことができるという点で、明らかに QoL 向上に直結し患者負担も少ない治療であることを明確に示した。その上で、primary endpoint である OS に関し TC 療法の TP 療法に対する非劣性が有意に示され、PFS や奏効割合といった他の有効性指標でも明らかに劣らないことが見受けられた。よって、本対象における TC 療法の臨床的有用性は TP 療法よりも高いといえる。

9. 考察

<有効性>

我々の知る限り、JCOG0505 は子宮頸癌に対する carboplatin-based chemotherapy の臨床的有用性を検証し得た初のランダム化比較第 III 相試験であり、2012 年の ASCO 年次総会口演発表時には”evidence-based clinical practice changing”と評された。JCOG0505 の患者選択規準には近年増加している非扁平上皮癌および CCRT を想定し platinum-based chemotherapy の既往を 1 レジメンまで許容しており、現在においても一般化可能性の高い知見を報告できたと思われる。

Primary endpoint である OS の主たる解析において TC 療法の TP 療法に対する非劣性は検証されたが、プラチナ(ほとんどがシスプラチンによる CCRT)投与既往のない患者のサブグループ解析では TP 療法が TC 療法に優っていた。同様の報告として、GOG169 試験(シスプラチン単剤 vs. TP 療法)、および JCOG0505 開始直前に公表された GOG179 試験(シスプラチン単剤 vs. トポテカン/シスプラチン)において CCRT 投与既往が、それまでの標準治療として設定されていたシスプラチン単剤療法の有効性を明らかに減弱させることが示されていた^{1),5)}。さらに、JCOG0505 にて初めて carboplatin-based chemotherapy の臨床的有用性を検証し、シスプラチン既投与例への有用性が明確となったことから、プラチナ製剤の未投与例にはやはりシスプラチンは有用であるものの、CCRT などで投与既往を有すればシスプラチンへの耐性が獲得され得る、という生物学的にもっともらしい解釈の可能性がさらに支持された^{6),7)}。そのため、上記のサブグループ解析結果は無視できず、腎機能良好である初発 IVb 期などシスプラチン投与既往のない患者に対しては TP 療法が依然として標準レジメンであると思われた。また、「4.背景因子」で記載したとおり、プラチナ製剤投与既往のない患者は TP 療法群に若干多く、全対象の OS 解析においても若干 TP 療法群に有利に働いた可能性がある。それにも拘わらず、主たる解析で非劣性を証明できた。

一方で、最近報告された GOG240 試験(TP 療法もしくはトポテカン/シスプラチンに対し非プラチナ療法のパクリタキセル/トポテカン、ベバシズマブの追加効果、を検証する two-by-two factorial design)の結果、プラチナ製剤を含まない併用療法はプラチナ製剤を含む治療に匹敵する有効性がないことも示された⁸⁾。ゆえに、再発子宮頸癌の化学療法としてシスプラチンと非交差耐性を有する他のプラチナ製剤が必要であり、カルボプラチンはその一つかもしれないことが JCOG0505 から明確となり、カルボプラチンを用いる併用レジメンの更なる開発の重要性を世界的に提起できと思われた。

IVb 期・再発子宮頸癌に対するカルボプラチン単剤は奏効率 15~28.2%、奏効期間 2.0~6.75 か月とシスプラチンよりも低い有効性の報告ばかりであり⁹⁾⁻¹¹⁾、カルボプラチンとシスプラチンが第 III 相試験で比較されることはなかった。一方、カルボプラチンはパクリタキセルと併用すれば有効性の高いレジメンとなることが後方視的検討^{12),13)}や我々の先行第 II 相試験²⁾でも示された。以前、有効性が低いとされた試験のカルボプラチンは 340~400 mg/m²を 4 週毎に投与されていたのに対し、近年の試験では薬理学的研究結果¹⁴⁾に基づき実投与量を腎機能に応じて増減し、AUC 5 の 3 週毎投与が行われているため必要十分なプラチナ投与ができていないのかもしれない。

パクリタキセルに関しては、TC 療法に用いる 175 mg/m²の 3 時間投与は、TP 療法に用いる 135 mg/m²の 24 時間持続投与に比して有効性は変わらず、前者は神経障害が強く好中球減少が少ない、後者はその逆である、という毒性のプロファイルの違いのみであることは以前のランダム化比較試験から既知とされている¹⁵⁾。以上より、JCOG0505 で TC 療法の TP 療法に対する非劣性を有意に検証できた背景には腎機能に基づいたカルボプラチン投与量の適正化が強く影響しており、IVb 期・再発子宮頸癌に対するシスプラチンとカルボプラチンの効果は同等と考えられる。さらには、カルボプラチンは水腎症などを来し腎後性

腎不全を併発していることも多い初発進行子宮頸癌患者へも投与可能という利点も有することからも、TC療法はIVb期・再発子宮頸癌に対する第1選択として有用な治療レジメンといえる。

ただし、JCOG0505でのTP療法のOS中央値は18.3か月と先行するGOGの第III相試験で報告された同一レジメンの9.7~14.3か月を明らかに上回った^{1),8),16)}ものの、PFSの中央値はJCOG0505で6.9か月、前出の試験で4.8~5.9か月と大差なかったため、本邦での保険診療の許容範囲の広さから生まれる後治療の使用頻度の高さがOSを延長させたと思われる、優れたOSが一次治療であるTP療法とTC療法によってもたらされたとみなすことはできない。

<安全性>

JCOG0505における両治療群の有害事象は過去のいくつかの試験から想定された範囲内であった^{1),2),15),17)}。さらに、TRDおよび重篤な有害事象発生割合も両群ともにわずかであり、すべての有害事象において試験治療が標準治療を明らかに上回ることもなかった。予後不良な本試験対象のQoLを著しく低下させるGrade 2-3の神経障害はTC療法群に多くみられたものの不可逆性のものはなかった。最終的に、両群ともに約70%の患者がプロトコル治療を完遂し、投与量も許容範囲内で良好なコンプライアンスが得られたと言える。

一方、患者が報告するQoL評価は重要であるとの意見がある一方で、客観性に欠けるという意見もあり、JCOG婦人科腫瘍グループでは、JCOG0505での両治療群間の有害事象が前述の如く異なることは予想されており、患者の満足度評価に患者自己申告式のQoL指標を用いることは適切ではないと考えた。TC療法は消化器毒性などの自覚症状のある毒性が軽いという側面はもちろん、輸液負荷やパクリタキセルの24時間持続投与を要さないために患者負担が少なく、外来通院治療も可能である。そのため、予後が限られた本試験の対象で病院外での生活時間を確保できることはベネフィットとなると考え、「予定治療期間中の非入院日数割合」は客観的なQoL指標になり得て、さらには、入院日数の違いが費用に影響するため治療に関する費用対効果にも直結すると思われるsecondary endpointsの1つとして設定した。予定治療期間中の非入院日数割合の中央値は試験治療群(TC療法)が $P < 0.0001$ と有意に優り、外来通院治療が可能である試験治療の患者負担軽減、さらにはQoLの優越性が示唆された。本邦の保険事情の寛容さからTC療法を一泊もしくは二泊の入院治療で行っている施設もあり61.9%にとどまったが、欧米であればTP療法と更に差が広がることは明らかと思われた。

10. 結論と今後の方針

初発子宮頸癌IVb期もしくは再発・再々発子宮頸癌のうち、手術や放射線治療での根治が期待できない患者に対しpalliative chemotherapyとして行うパクリタキセル+カルボプラチン併用療法(TC療法)の、欧米における標準治療であったパクリタキセル+シスプラチン併用療法(TP療法)に対する、OSにおける非劣性が検証された。有害事象も許容範囲であるとともにQoLを代替しうる治療期間中の非入院日数割合はTC療法が有意に優り、TC療法の臨床的有用性が高いことが検証され、TC療法は新たな殺細胞性併用化学療法の標準レジメンとして推奨できることを示した。また、子宮頸癌へのcarboplatin-based chemotherapyがcisplatin-based chemotherapyに対し、OSに関して非劣性であることを有意に示した初めてのランダム化比較試験としても意義深い。JCOG0505一つのRCTの結果だけからは、腎機能良好である初発IVB期などプラチナ投与既往のない患者にはTP療法が変わらず有用であると思われ、それを投稿論文にも反映しているが、JCOG婦人科腫瘍グループ内でのアンケート調査からは、予後不良な本対象に対して患者負担の少ないTC療法が有用であり、標準治療とみなすべきである、という総意を得ている。また、今後も増加するであろうシスプラチンを用いたCCRT後の再発例にはTC療法を第1選択とできるエビデンスを示したことは世界的にも大きな貢献ができたと考えられる。

この結果をもとに、ほぼ同一の対象に対して、卵巣癌で有用性が示されたdose-dense TC療法のTC療法に対する優越性を検証するJCOG1311第II/III試験のコンセプトが2014年3月のJCOG運営委員会にて承認され、現在フルプロトコルが作成されている。

さらに、本試験と同様の患者集団を対象とする最も新しいランダム化試験であるGOG240試験で明らか

となった、TP 療法にベバシズマブを併用することで得られる OS 改善効果と同様に、TC 療法にベバシズマブを併用する有用性も今後期待される⁸⁾。これについても PRC にて議論されたが、本邦において当該企業が子宮頸癌に適応拡大を図る動きは今のところみられず、保険診療としてベバシズマブを使用することは当面できない。そのため、JCOG1311 では将来的にベバシズマブと併用される best cytotoxic combination regimen となり得る dose-dense TC 療法の有用性を検証することとした。ただし、試験途中でベバシズマブの適応拡大が薬事承認されれば、その時点でプロトコル改訂を行う可能性も視野に入れて試験を開始することとした。

JCOG0505 は 2013 年 12 月に N Eng J Med へ投稿し 3 日で reject の通知を受け、1 週間後には Lancet Oncology へ投稿したが reviewer とやりとりすることなく 1 か月後に reject の通知を受けた。その内容は、非劣性の検証としてサンプルサイズが小さすぎる事、既に後方視的な報告も多く目新しいものではないこと、非劣性を示しただけで優越性を示したわけではないこと、非入院日数割合は QoL 指標として受け入れられない、など厳しい意見も多かったが、プラチナ投与未既往対象に対する TP 療法の高い有効性に関する考察が不足していること、2013 年の ASCO 年次総会で報告された GOG240 試験の結果をふまえた考察をしていないこと、など参考となる意見もあった。それらをふまえ、全文を見直し 2014 年 7 月 30 日に J Clin Oncol に投稿した。8 月末に review 結果を受け取り、修正を加えた改訂版の投稿、2015 年 1 月 23 日に accept の decision letter をいただいた。

11. その他の考察

1) 本試験の対象とはならない遠隔転移のない初発子宮頸がんの治療開発

本試験の対象とはならない、遠隔転移のない初発子宮頸癌に対しては、手術および放射線療法が根治治療の中心であり、化学療法は 1999 年以降にシスプラチンの週 1 回投与を併用した同時化学放射線療法 (CCRT) としてようやく標準治療に組み込まれるようになった。術前化学療法の優越性を検証しようとした JCOG0102 は化学療法レジメンも古く中間解析で無効中止となったが、奏効例には術後補助療法 (放射線) を省略できる可能性が示された。そして、最近では JCOG0505 のようにパクリタキセル+プラチナ製剤併用療法の有効性は世界的に認知され、術前化学療法に用いる臨床試験も国内外で行われるなど、新たに初発例の集学的治療における有用性検証を行う気運が高まっている。特に、若年者に対する子宮頸癌に術後放射線療法を用いることは排尿障害・リンパ浮腫などの増悪、イレウスや膀胱・直腸炎といった晩期合併症など長期の QoL に対して疑問視されてきた。これに対し、パクリタキセル+プラチナ製剤併用療法による術後補助療法の有用性をランダム化比較にて検証しようとする試験コンセプトが本邦で提案されている。一方、III-IVa 期子宮頸癌に手術適応はなく CCRT が標準治療だが、Ib-II 期に比べると放射線療法単独より同時併用による予後改善効果は少なく、CCRT 後に consolidation chemotherapy を行うことで予後改善に結びつく可能性が示唆されており、JCOG では consolidation chemotherapy に weekly TC 療法を用いて CCRT 単独とランダム化比較し、有効性を検証する Phase II/III 試験を計画中である。以上のように、JCOG0505 の結果から TC 療法が高いレベルの科学的根拠を持って、本試験の対象以外の初発子宮頸癌治療に展開されつつある。

2) 本試験のデータを利用した副次的解析

一方、JCOG0505 の副次的解析として、プラチナ投与既往無しの場合も TC 療法は標準治療とみなしうるか、を慈恵医科大学の田部 宏先生が 2012 年の ESMO でポスター発表、予後因子解析結果を喜多川が 2012 年第 50 回日本癌治療学会学術集会で発表、さらに登録時のヘモグロビン値も予後因子となり得る報告を JCOG0505-S1 として久留米大学の西尾真先生が 2013 年 3 月の米国婦人科腫瘍学会で口演発表されたとともに 2014 年 10 月 11 日に Ann Oncol へ論文投稿された。加えて、再発子宮頸癌におけるプラチナ無投与期間の意義、骨盤照射既往の有無と化学療法コンプライアンスの相関、子宮頸部腺癌に限定したパクリタキセル+プラチナ製剤併用療法の有用性検討、などのテーマに関し解析を進め報告したいという意見が出ており、登録数の多かった施設の研究者を優先的に担当者として指名し準備を進めて頂くコンセンサスを婦人科腫瘍グループ内でまとめている。

3) 定期モニタリングの成果

本来は JCOG0505 の結果から子宮頸癌に対するパクリタキセルの適応拡大を公知申請する予定であった。しかし、試験作成の契機となった GOG169 に引き続き、2009 年には GOG204 試験が無効中止となり TP 療法が有用であると報告された。さらに、2012 年 11 月に JCOG0505 のモニタリングレポートから本邦患者における安全性が担保され、TP 療法群でのパクリタキセル 24 時間持続投与が適応拡大されるに至った。これは、JCOG データセンターにおけるデータマネジメントの品質管理、品質保証の高さによるものであり、加えてパクリタキセルの点滴ルート内結晶析出(2 ページ参照)に対する精査と効果・安全性評価委員会報告・審査および適切なプロトコール改訂を評価頂けた重要な成果といえる。

同じく、定期モニタリングの成果として「2.試験経過」の第 2 回プロトコール改訂で記載した「効果判定に関する記載の明確化」が挙げられる。定期モニタリングによってプロトコールの元の規定では適切ではないことが見いだされたため、RECIST v1.0 では対応不能だった評価に修飾を加えた。これによって、現在の RECIST v1.1 では対応可能となっているが、いち早く試験を適正化することができた。

4) Community standard の有用性を検証する意義

JCOG0505 は community standard であった TC 療法に高いエビデンスレベルを付与し世界に訴える、というコンセプトであったが、試験開始当初の JCOG 婦人科腫瘍グループでは不評であり、それは進捗の悪さに反映された。しかし、試験開始 1 年後の 2007 年に子宮頸癌治療ガイドラインの初版が発刊され、エビデンスの重要性を国内に強く訴えるきっかけともなり、進捗スピードは増加し同グループにおいて初の positive RCT となり得た。手前味噌ながら、community standard にエビデンスを付与する経験は本邦婦人科腫瘍医のみならず JCOG 全体への良い刺激にもなったと自負できるものである。

5) 後継試験への影響

JCOG0505 の後継となる JCOG1311 試験では、JCOG0505 で多く見られたプロトコール不遵守要因(神経障害 Grade によるプロトコール治療変更、腫瘍マーカー・血清 Ca 測定逸脱、毎コースの sCr 変動に基づく投与量補正、中止規定を遵守せず投与延長)から特に投与量補正の規定改善など実施可能性を高める努力と、両群ともに各施設の経験豊富な指導医が注視することを訴え続けるなど対策を講じており、試験の精度をかなり高められるはずである。こういったグループ内での流れも良い循環を生みグループの活性化に役立つと期待している。

以上

<参考文献>

1. 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
2. Kitagawa R, Katsumata N, Ando M, et al: A multi-institutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer. Gynecol Oncol 125:307-311, 2012
3. Brader KR, Morris M, Levenback C, et al: Chemotherapy for cervical carcinoma: factors determining response and implications for clinical trial design. J Clin Oncol 16:1879-1884, 1998
4. Potter ME, Hatch KD, Potter MY, et al: Factors affecting the response of recurrent squamous cell carcinoma of the cervix to cisplatin. Cancer 63:1283-1286, 1989
5. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al: Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 23:4626-4633, 2005
6. Kuo DY, Blank SV, Christos PJ, et al: Paclitaxel plus oxaliplatin for recurrent or metastatic cervical cancer: a New

York Cancer Consortium Study. *Gynecol Oncol* 116:442–446, 2010

7. Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat Rev* 33:9–23, 2007
8. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al: Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 370:734–743, 2014
9. Arseneau J, Blessing JA, Stehman FB, et al: A phase II study of carboplatin in advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Invest New Drugs* 4:187–191, 1986
10. Weiss GR, Green S, Hannigan EV, et al: A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 39:332–336, 1990
11. McGuire WP 3rd, Arseneau J, Blessing JA, et al: A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 7:1462–1468, 1989
12. Tinker AV, Bhagat K, Swenerton KD, et al: Carboplatin and paclitaxel for advanced and recurrent cervical carcinoma: the British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecol Oncol* 98:54–58, 2005
13. Pectasides D, Fountzilas G, Papaxoinis G, et al: Carboplatin and paclitaxel in metastatic or recurrent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 19:777–781, 2009
14. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al: Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 7:1748–1756, 1989
15. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, et al: European–Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high–dose versus low–dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 12:2654–2666, 1994
16. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al: Phase III trial of four cisplatin–containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 27:4649–4655, 2009
17. Calvert AH, Harland SJ, Newell DR, et al: Early clinical studies with cis–diammine–1, 1–cyclobutane dicarboxylate platinum II. *Cancer Chemother Pharmacol* 9:140–147, 1982