

研究課題:進行・再発子宮頸がんに対する標準的治療体系の確立に関する研究

課題番号:H-18-がん臨床一般-011

主任研究者:久留米大学医学部産婦人科 教授

嘉村 敏治

1. 本年度の研究成果

試験開始2年目となった「IVb期及び再発子宮頸癌に対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法(TP療法) vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法(TC療法)のランダム化比較試験」(JCOG 0505)の現況を07年2月・7月・11月に行ったJCOG婦人科腫瘍グループの研究班会議に於いて報告しつつ進捗を促した。07年10月末日までに29施設のIRBで承認、計117例が登録され、前年度報告時の41例に比較して極めて順調な進捗を経ており、中間解析(125例登録後)まであと一步に迫っている。研究事務局に寄せられた計4例のパクリタキセル24時間投与時における点滴ルート内結晶析出は、原因究明に努め文献的考察も加えてJCOG効果・安全性評議委員会へ報告し、パクリタキセルの投与方法にいくつかの注意を促すとともに、JCOG全体で情報を共有するに至った。それ以後、結晶析出の報告はみられていない。そのほか、07年3月に行った第2回安全性モニタリングの結果から、いくつかの改訂すべき点が明らかとなり、参加施設の承認を経て、07年7月に第一回プロトコル改訂を行った。07年9月に行った第3回安全性モニタリングの結果からも、治療関連死亡はパクリタキセルによると思われる間質性肺炎を来した1例のみで、そのほかにも重篤な有害事象がないこと、許容できないプロトコル違反がないことを確認している。

一方、国外で質の高い多くのエビデンスが示された浸潤子宮頸がんに対するCCRTは、国内での治療スケジュールが標準化していない上に、有用性が検証されておらず安全性や放射線治療の品質管理・品質保証も不十分であることが懸案となっている。そこで、放射線治療医の研究班である厚生労働省がん研究助成金「放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究」班と本研究班の合同でCCRTの臨床試験を行う計画を立て、主に婦人科腫瘍医からなる当研究班では研究基盤と化学療法の支援を行うこととした。Global standardであるシスプラチン40mg/m²の週1回投与を同時併用するCCRTのプロトコル治療のもと、primary endpointで2年無再発生存割合、secondary endpointで早期・晩期毒性、治療完遂割合などを検証する多施設臨床第II相試験を作成、フルプロトコルも既に完成し、NPO法人JGOGの臨床試験審査委員会の承認を待って、08年2月より全国約30の主要な婦人科癌診療施設において開始される予定となっている。登録目標数は70例を予定している。

2. 前年までの研究成果

平成17年度までの厚生労働科学研究費補助金「子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療における標準的化学療法の確立に関する研究」班において施行した臨床第II相試験結果より、IVb期・再発子宮頸癌に対する良好な有効性(奏効率59.0%、無増悪生存期間の中央値は4.9ヶ月、全生存期間の中央値は9.4ヶ月)を確認したTC療法を試験治療とし、global standardであるTP療法とのランダム化比較試験のフルプロトコルを作成、

05年6月からJCOG臨床試験審査委員会の審査を受け06年1月に承認された。2月に大阪市立総合医療センターの施設IRBにおいて承認され、その承認情報をもってUMINとNLMへの臨床試験登録も行い試験開始となった。昨年度の報告時には41例だった登録数も、この1年でほぼすべての施設IRBで承認されるとともに進捗のペースは確実に上がってきている。

3. 研究成果の意義および今後の発展性

子宮頸がん検診の普及により子宮頸癌の罹患数は減少していたが、その傾向は横這いとなり、若年化が進んでいる。しかし、浸潤子宮頸がんの治療成績自体は過去25年間で改善しておらず、手術と放射線治療といった局所治療からなる子宮頸がん治療の限界を示している。そこで、今後はCCRTや術前・術後化学療法など、全身治療である化学療法を組み込んだ標準的な集学治療体系を確立し、積極的な治療開発と治療成績の向上を目指すことが急務とされ、若年女性の予後改善は、社会経済や次世代の健全な発育に対してもよい影響をもたらすはずである。

「IVb期及び再発子宮頸癌に対するTP療法 vs. TC療法のランダム化比較試験」(JCOG 0505)は子宮頸癌に対する化学療法単独の臨床試験として、本邦初のランダム化比較試験である。しかも、子宮頸癌に対しカルボプラチンを含む治療の比較試験は欧米でも行われていない点で独創性が高く、腎障害などの毒性が全般に軽いカルボプラチン併用療法の有用性は子宮頸癌に対する安全かつ有用な新たな標準的化学療法となりうる。また、対象には増加傾向にある非扁平上皮癌も含むため、より重要な情報が得られる可能性がある。

さらにCCRT推奨の根拠となった試験はすべて北米で行われたものであり、本邦に外挿可能かどうか検証する必要がある。特に、本邦で広く用いられている高線量率腔内照射(HDR-ICBT)を用いた治療成績は存在せず、医療者被曝が少ないHDR-ICBTが普及しつつある欧米に向けて、本邦から質の高いエビデンスを発信することが求められている。そこでJGOGで計画している「局所進行子宮頸癌に対するCCRTの多施設共同臨床第II相試験」からは、CCRTを本邦に導入すべく有効性を検証するとともに治療法の標準化に結びつくことが期待される。

4. 倫理面への配慮

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。1) 研究実施計画書のIRB承認が得られた施設のみから患者登録を行う。2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報(プライバシー)保護を厳守する。4) 研究の第三者的監視: 本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

5. 発表論文

1. Nishio S, Sugiyama T, Kitagawa R, Kamura T, et al., Pilot study evaluating the efficacy and toxicity of irinotecan plus oral etoposide for platinum-and taxane-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 106:342-347, 2007
2. Kawano K, Kamura T, et al., Peptide YY producing strumal carcinoid of the ovary as the cause of severe constipation with contralateral epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 33:392-396, 2007
3. Kasamatsu T, et al. Surgical treatment for neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Obstet* 99:225-228, 2007
4. Uno K, Yoshikawa H, et al., Aonuma K. Tissue factor expression as a possible determinant of thromboembolism in ovarian cancer. *Brit J Cancer*. 96(2):290-295, 2007
5. Saito T, et al., Management of lymph nodes in the treatment of vulvar cancer. *Int J Clin Oncol* 12:187-191, 2007
6. 佐治文隆、他、子宮頸部腫瘍に対する妊孕性温存手術、産婦人科治療 94(3) : 261 - 266, 2007
7. Feng YZ, Konishi I, et al., Overexpression of hedgehog signaling molecules and its involvement in the proliferation of endometrial carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 13: 1389 -1398, 2007
8. Zhongming Zhang, Iwasaka T, et al., Retinoic acid receptor $\beta 2$ is epigenetically silenced either by DNA methylation or repressive histone modifications at the promoter in cervical cancer cells. *Cancer Lett* 247 : 318-327, 2007
9. Todo Y, Sakuragi N, et al., A validation study of a scoring system to estimate the risk of lymph node metastasis for patients with endometrial cancer for tailoring the indication of lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 104(3):623-628, 2007
10. 山本嘉一郎、子宮頸部腺癌、日本産科婦人科学会雑誌 58(9) :249-252, 2006
11. Takano M, Sugiyama T, et al., Progression-free survival and overall survival of patients with clear cell carcinoma of the ovary treated with paclitaxel -carboplatin or irinotecan - cisplatin : retrospective analysis. *Int J Clin Oncol* 12: 256-260, 2007
12. Ota T, Takizawa K, et al., Treatment of squamous cell carcinoma of the uterine cervix with radiation therapy alone: long-term survival, late complications, and incidence of second cancers. *Brit J Cancer* 97:1058-1062, 2007
13. Gaffney DK, Toita T, et al., Practice patterns of radiotherapy in cervical cancer among member groups of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:485-490, 2007

6. 研究組織

①研究者名	②分担する 研究項目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属施設及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属施設における 職名
嘉村 敏治	総括、研究計画全般、症例登録、治療、追跡	九州大学・ 昭和55年卒、医博	久留米大学 産婦人科	教授

笠松 高弘	プロトコール作成（手術担当）事務局補佐、症例登録、治療、追跡	筑波大学・ 昭和57年卒、医博	国立がんセンター 中央病院 婦人科	医長
喜多川 亮	プロトコール作成（化学療法担当）事務局補佐、症例登録、治療、追跡	九州大学・ 平成7年卒	久留米大学 産婦人科（～9/30）	助教
吉川 裕之	症例登録、治療、追跡	東京大学・ 昭和53年卒、医博	筑波大学 産婦人科	教授
斎藤 俊章	症例登録、治療、追跡	九州大学・ 昭和53年、医博	国立病院機構九州がんセンター 婦人科	部長
佐治 文隆	症例登録、治療、追跡	大阪大学・ 昭和43年、医博	国立病院機構呉医療センター 婦人科	病院長
小西 郁生	症例登録、治療、追跡	京都大学・ 昭和60年、医博	信州大学産婦人科（～9/30） 京都大学産婦人科（10/1～）	教授 教授
岩坂 剛	症例登録、治療、追跡	九州大学・ 昭和49年、医博	佐賀大学産婦人科	
櫻木 範明	症例登録、治療、追跡	北海道大学・ 昭和57年、医博	北海道大学 産婦人科	教授
山本 嘉一郎	症例登録、治療、追跡	東北大学・ 昭和55年、医博	近畿大学堺病院 産婦人科	教授
杉山 徹	症例登録、治療、追跡	久留米大学・ 昭和55年、医博	岩手医科大学 産婦人科	教授
滝沢 憲	症例登録、治療、追跡	東京大学・ 昭和48年、医博	財団法人癌研究会有明病院 婦人科	部長
戸板 孝文	症例登録、治療、追跡	千葉大学・ 昭和63年、医博	琉球大学 放射線科	准教授