

研究課題 進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究
課題番号 H19-がん臨床-一般-028
研究代表者 筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授 吉川 裕之

1. 本年度の研究成果

進行卵巣がんにおいて化学療法先行治療を確立するために、全国の卵巣がん治療の基幹施設 34 施設で、第 III 相試験 (JCOG 0602) が進行中である。III、IV 期の卵巣がん、卵管がん、腹膜がんに対して、「化学療法先行治療」(B 群) が、現在の標準治療である「手術先行治療」(A 群) よりも有用かどうかをランダム化比較試験 (非劣性試験) にて検証する。試験治療である B 群は手術の前後に 4 コースずつ計 8 コースの化学療法を行う。標準治療である A 群は手術後に計 8 コースの化学療法を行う。Primary endpoint: 全生存期間。Secondary endpoints: 無増悪生存期間、有害事象、手術侵襲指標 (開腹手術回数、総開腹手術時間、出血量、総輸血量、総血漿製剤使用量) など。対象は、開腹以外の手段で組織学的または細胞学的に診断され、CT/MRI で進行期分類された上皮性卵巣がん、卵管がん・腹膜がん III/IV 期の初回治療例で、20-75 才、CA125>200 IU/ml、CEA<20 ng/ml、ECOG PS 0-3、適当な骨髄・肝・腎機能が保持され、初回腫瘍縮小手術の対象となりうる症例とする。症例登録とランダム割付は、データセンターでの中央登録方式をとる。電話または FAX にて症例登録を行い、適格性の確認後、治療群の割付を受ける。ランダム化割付には、調整因子として施設、PS、臨床進行期、年齢を用いる。

A) 第 II 相試験の論文発表 (論文 2 および 4)

昨年度の報告後に Gynecologic Oncology に最終結果が報告された。化学療法終了後の完全腫瘍消失率が 42%であったこと、診断的開腹または腹腔鏡が省略できること、3 年生存率が 60.1%、3 年無増悪生存率が 18.9%であったこと、手術 (IDS) で完全摘出が 59%に達成できたことなどが報告された。

B) 症例登録状況・進行状況

予定登録数 300 名、登録期間 3 年であるが、平成 18 年 11 月 17 日に登録を開始し、昨年度末で 165 名、平成 21 年 10 月 30 日現在 210 名の登録となっている。本園度は月 7.8 名の登録ではほぼ順調な登録ができていたが、登録期間を 1-1.5 年延長する予定である。

C) モニタリングレポート

最新のモニタリングレポートは平成 21 年 8 月 12 日に提出された。モニタリングにおいて早期に診断が判明する化学療法先行治療では、I/II 期例や他臓器原発がんが多く含まれることが危惧されるが、手術先行治療群において第 II 相試験で示した高い正診率を上回っていることが確認されている。また、プロトコル改訂を要するような有害事象も出ていない。登録時の画像による進行期は A 群 ; III 期 65 名、IV 期 28 名、B 群 ; III 期 64 名、IV 期 32 名であった。

D) 中間解析

登録数が半数にあたる 150 例に達したところで、実施計画書に従い中間解析を、平成 21 年 9 月に中間解析を行い、継続が決定された。

2. 前年までの研究成果

平成18年11月17日にJCOG 0602として登録を開始し、平成20年度末で登録は165名に達した。150名を超えたことで平成21年度に中間解析を行うことが決定された。登録開始後半年は、IRB承認の遅れもあり、8名のみの登録であった。その後は見込みの約80%以上の登録があった。第II相試験の最終解析が行われた

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

卵巣がんIII/IV期に対する治療成績は3年生存率25%、5年生存率20%であり、現在の標準治療は、診断優先で治療の負担も大きく、技術的にも難しい治療体系のため均てん化が遅れている。治療成績の向上、治療の低侵襲化、均てん化には新たな治療体系の確立が必要であり、化学療法先行治療(NAC)の標準化を目指す本試験の実施が必要である。本研究では非劣性試験を行うが、これを立証するには3年生存率を5%以上向上させる必要がある。本年度に論文発表された第II相試験(JCOG 0206)の結果では、3年生存率は60.1%で予測を大きく上回った。3年無増悪生存率は18.9%であるが、化学療法先行治療が現在の標準治療である手術先行治療を上回ることが期待できる結果と考える。

本試験はやや登録が遅れてはいるが、概ね順調に進行している。第II相試験の成果により、化学療法先行治療の特性を最大限に生かし、現在登録を終了したEORTC試験の欠点を克服した厳密な臨床試験となっている。第II相試験で予想以上の高い生存率が確認され、また、第III相試験の登録も順調になってきたので、大きな成果が期待できる。

4. 倫理面への配慮

参加患者の安全性確保については、正確な診断、有用性の高い治療等に配慮がなされており、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言等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(プロトコール)のIRB承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。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。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. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, Yamaguchi S, Ochiai K, Takano M, Yokota H, Kawakami Y, Nishimura S, Ogishima D, Nakagawa S, Kobayashi H, Shiozawa T, Nakanishi T, Kamura T, Konishi I, and Yoshikawa H. Outcomes of Fertility-Sparing Surgery for Stage I Epithelial Ovarian Cancer: A Proposal for Patient Selection. JCO, in press
2. Onda T, Yoshikawa H. A phase III randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy and upfront debulking surgery is indispensable as a basis for

changing the standard treatment of advanced Müllerian cancer. Gynecol Oncol. in press

3. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Matsumoto K and Taketani Y. The Optimal Debulking After Neoadjuvant Chemotherapy in Ovarian Cancer; Proposal Based on Interval Look During Upfront Surgery Setting Treatment. Jpn J Clin Oncol. in press
4. Saito I, Kitagawa R, Fukuda H, Shibata T, Katsumata N, Konishi I, Yoshikawa H, Kamura T. A Phase III Trial of Paclitaxel plus Carboplatin Versus Paclitaxel plus Cisplatin in Stage IVB, Persistent or Recurrent Cervical Cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). Jpn J Clin Oncol. in press
5. Onda T, Kobayashi H, Nakanishi T, Hatae M, Iwasaka T, Konishi I, Shibata T, Fukuda H, Kamura T, Yoshikawa H: Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206, Gynecol. Oncol. 113(1): 57-62, 2009.
6. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, Tsuda H, Sugiyama T, Kodama S, Kimura E, Ochiai K, Noda K; Japanese Gynecologic Oncology Group. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 374(9698): 1303-1305. 2009.
7. Takano M, Kato M, Yoshikawa T, Sasaki N, Hirata J, Furuya K, Takahashi M, Yokota H, Kino N, Horie K, Goto T, Fujiwara K, Ishii K, Kikuchi Y, Kita T. Clinical significance of UDP-glucuronosyltransferase 1A1*6 upon toxicities of combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin in gynecologic cancers: a prospective multi-institutional study. Oncology 76 (5): 315-321. 2009.
8. Li K, Mandai M, Hamanishi J, Matsumura N, Suzuki A, Yagi H, Yamaguchi K, Baba T, Fujii S, Konishi I. Clinical significance of the NKG2D ligands, MICA/B and ULBP2 in ovarian cancer: high expression of ULBP2 is an indicator of poor prognosis. Cancer Immunol Immunother 58(5):641-652, 2009.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
吉川 裕之	研究計画全般、症例登録、治療、追跡(総括)	東京大学医学部 昭和 53 年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	筑波大学・大学院 人間総合科学研究科 産婦人科	教授
勝俣 範之	プロトコール作成(化学療法担当) 事務局補佐	富山医科薬科大学 昭和 63 年卒 医学博士 乳腺・婦人科腫瘍学	国立がんセンター 中央病院 内科	医長
恩田 貴志	プロトコール作成(手術担当)、 事務局、症例登録、 治療、追跡	東京大学医学部 昭和 61 年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	国立がんセンター 中央病院 婦人科	医員
嘉村 敏治	症例登録、治療、 追跡	九州大学医学部 大学院博士課程 昭和 55 年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	久留米大学医学部 産婦人科	教授

八重樫伸生	症例登録、治療、追跡	東北大学医学部 昭和 59 年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	東北大学医学部 産婦人科	教授
高野 政志	症例登録、治療、追跡	新潟大学医学部 平成 4 年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	防衛医科大学校 産婦人科	講師
中西 透	症例登録、治療、追跡	名古屋大学医学部 大学院博士課程 平成 8 年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	愛知県がんセンター 中央病院 婦人科	部長
小西 郁生	症例登録、治療、追跡	京都大学医学部 昭和 51 年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	京都大学大学院 医学研究科 産婦人科	教授
中川 俊介	症例登録、治療、追跡	東京大学医学部 平成元年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	東京大学医学部附 属病院 女性外科	助教
星合 昊	症例登録、治療、追跡	東北大学医学部 昭和 46 年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	近畿大学医学部 産婦人科	教授
齋藤 俊章	症例登録、治療、追跡	九州大学医学部 昭和 53 年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	国立病院機構 九州がんセンター 婦人科	部長
落合 和徳	症例登録、治療、追跡	東京慈恵会医科大学 昭和 49 年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	東京慈恵会医科大学 産婦人科	教授
小林 裕明	症例登録、治療、追跡	九州大学医学部 平成 3 年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	九州大学医学部 産婦人科	講師
横田 治重	症例登録、治療、追跡	東京大学医学部 昭和 57 年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	埼玉県立がんセンター 婦人科	部長
日浦 昌道	症例登録、治療、追跡	広島大学医学部 昭和 47 年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	国立病院機構 四国がんセンター 婦人科	部長
竹島 信宏	症例登録、治療、追跡	山口大学医学部 昭和 58 年卒 医学博士 婦人科腫瘍学	癌研有明病院 婦人科	副部長