

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

研究代表者：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

(1) JCOG0505「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」

2006年2月に開始し、08年11月24日までに32施設のIRBで承認、計202例が登録され、前年度報告時からは新たに85例が新規登録された。つまり、一月に7~8例の登録であり、ほぼ予定進捗曲線と平行して登録がすすんでいる。本年度も08年1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現況を報告しつつ進捗を促した。07年12月には予定登録数の半数(125例)が登録され、08年3月にプロトコル規定に則って中間解析が行われ、JCOG効果・安全性評議委員会より試験継続が決定された。年2回行っている定期モニタリングの結果として、昨年度の班会議における参加施設の承認を経て08年4月に第二回プロトコル改訂を行い、プロトコル規定はさらに実地臨床に即したものとなり、本試験の一般化可能性を高めることにつながると思われる。また、改訂の承認施設においてはJCOG初のWeb登録が可能となっている。定期モニタリングにおけるCRFレビューから試験治療であるTC療法群に神経障害が比較的多く、有害事象に伴う試験中止もTC療法群に多い傾向にあることがわかり、同じくTC療法群に神経障害に伴う次コース開始の延期や投与量減量といったプロトコル規定が遵守されていない逸脱例を多く認めることもわかった。TC療法は婦人科腫瘍領域において特に卵巣癌の術後治療として標準的に行われるレジメンであり、その実地臨床の感覚のまま本プロトコル治療がなされ、プロトコル規定が見落とされがちになるのだろうと考察し、研究班会議やメーリングリスト上での注意喚起を続けている。

(2) JGOG1066「局所進行子宮頸癌に対するHDR-ICBTを用いたCCRTに関する多施設共同第II相試験」

欧米で既に局所進行子宮頸癌に対する標準治療となっているCCRT(Concurrent Chemoradiotherapy: 同時化学放射線療法)は本邦の実地臨床でも普及してきているが、本邦の高線量率腔内照射(High-dose-rate intracavitary brachytherapy: HDR-ICBT)を用いた放射線治療においても有用性が再現されるかは大きな問題となっている。それを検証すべく、NPO法人JGOG(婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構)のもとで本試験を開始した。本試験は放射線治療の品質管理・品質保証も実施することとなっているため、試験参加施設は子宮頸癌放射線治療に実績のある施設だけに限定している。08年2月にUMINへ臨床試験登録、3月には1例目が登録され極めて順調に進捗し11月25日現在で既に57例が集積し、今年中に予定の70例の集積を終了してしまう可能性もある。11月には定期モニタリングを行い、治療関連死亡は認めないものの治療開始直後の子宮留膿症穿孔による急性腹膜炎という重篤な有害事象が1例報告され、JGOG効果安全性評価委員会へ報告、メーリングリストを介しての参加施設への注意喚起とともに患者選択規準を一部改訂することが決まった。

2. 前年までの研究成果

JCOG0505は平成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相試験結果からIVb期・再発子宮頸癌に対する良好な有効性を確認したTC療法を試験治療として、global standardであるTP療法に対する非劣性を検証するランダム化比較試験である。06年1月にJCOG臨床試験審査委員会で承認され、2月にUMINとNLMへの臨床試験登録も行き試験開始となった。ほぼ順調に進捗しつつ、年2回の定期モニタリングを行いながら07年7月に第一回プロトコ

ル改訂を行った。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、そのほかに重篤な有害事象がないこと、許容できないプロトコール違反がないことを確認している。

日本婦人科腫瘍学会は04年から約3年をかけ子宮頸癌治療ガイドラインを作成し07年11月に発刊した。その中で、数多くのRCTで有用性が確認されているCCRTのエビデンスは本邦の放射線治療スケジュールにおいても外挿できるかどうか不明であり、推奨グレードをBにとどめることとなった。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、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の有効性・安全性を検証するJGOG1066のプロトコールを作成し、JGOG子宮頸癌委員会での協議を進めプロトコールを完成させた。

3 研究成果の意義および今後の発展性

(1) JCOG0505

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集学治療体系のなかで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。本試験は子宮頸癌に対しカルボプラチンを含む治療をランダム化比較で検証する世界初の試験であり、その結果は子宮頸癌に対する最適な化学療法レジメンを提供するエビデンスとなり、CCRTをはじめとする今後の子宮頸がん治療開発において重要なデータとなるはずである。前述のとおり順調に進捗しているものの、試験開始から各施設IRB承認までに要した期間の遅れはとり戻しておらず、予定された登録期間の2.5年を経過した。しかし、現在の進捗ペースを維持すればあと半年で250例の予定登録数に達すると思われ、試験期間延長の改訂を申請して継続することが11月の研究班会議でも決まった。

(2) JGOG1066

本邦で普及しているHDR-ICBTを用いたCCRTの臨床試験は存在せず、本邦におけるCCRTの有効性が明確となるとともに、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質の高いエビデンスを発信することができる。また、次回ガイドライン改訂にも有用なデータになるとともに、本邦におけるCCRTの標準化を行うことができ、CCRTを用いた新たな局所進行子宮頸癌治療開発の基礎ができる。既に、JCOGにおいてTC療法を用いたCCRTの臨床第II相試験を行い、新治療開発を進めていくことが決定している。

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. Ota S, Kamura T et al. Polypoid endocervical adenomyoma of the uterus : A case report with MR imaging pathological analyses. *Radiography* 14:162 - 165, 2008
2. Nishio S, Kasamatsu T, Kamura T et al. Cap43/NDRG1/Drg-1 is a molecular target for angiogenesis and a prognostic indicator in cervical adenocarcinoma. *Cancer letters* 264:36 - 43, 2008
3. Onda T, Konishi I, Kamura T, Yoshikawa H et al. Phase II trial upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group study JCOG 0602. *Jpn J Clin Oncol* 38:74 - 77, 2008
4. Katsumata N, Kamura T, Sugiyama T et al. Phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin (JNS002) in Japanese patients with mullerian carcinoma (epithelial ovarian carcinoma, primary carcinoma of fallopian tube, peritoneal carcinoma) having a therapeutic history of platinum-based chemotherapy : a phase II study of the Japanese gynecologic oncology group. *Jpn J Clin Oncol* ,2008 (in press)
5. Sasajima Y, Kasamatsu T et al. Gross features of lobular endocervical glandular hyperplasia in comparison with minimal-deviation adenocarcinoma and stage Ib endocervical-type mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *Histopathology* 2008(in press)
6. Satoh T, Yoshikawa H et al. Silent venous thromboembolism before treatment in endometrial cancer and the risk factors. *Br J Cancer* 99(7):1034-1039, 2008.
7. Suehiro Y, Saito T et al. Aneuploidy predicts outcome in patients with endometrial carcinoma and is related to lack of CDH13 hypermethylation. *Clin Cancer Res* 14: 3354-3361, 2008.
8. Horiuchi A, Konishi I et al. Overexpression of RhoA enhances peritoneal dissemination of ovarian carcinoma cells: RhoA suppression with Lovastatin may be useful for the treatment for disseminated metastases. *Cancer Sci* 2008(in press)
9. Hayashi T, Konishi I et al. Molecular mechanisms of uterine leiomyosarcomas : Involvement of defect in MLP2 expression. *Gene Regulation and Systems Biology* 2:1-9, 2008.
10. Yokoyama M, Iwasaka T et al. Antiproliferative effects of the major tea polyphenol, (-)-epigallocatechin gallate and retinoic acid in cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 108:326-331, 2008.
11. Watari H, Sakuragi N et al. Clusterin expression predicts survival of invasive cervical cancer patients treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 108(3):527-32, 2008.
12. Kim SJ, Sakuragi N et al. Mup-1 and inup-2 overexpression in endometrial carcinoma in Korean and Japanese populations. *Anticancer Res* 28(2A):865-71. 2008.
13. Ota T, Takizawa K et al. Adjuvant hysterectomy for treatment of residual disease in patients with cervical cancer treated with radiation therapy. *Brit J Cancer* 99 : 1216 - 1220, 2008.
14. Toita T et al. Patterns of radiotherapy practice for patients with cervical cancer (1999-2001): patterns of care study in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:788-94, 2008.

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、プロトコール作成事務局	九州大学医学部、昭和49年卒、九州大学大学院、昭和55年修了、医学博士、婦人科腫瘍学	久留米大学医学部・産婦人科	教授
笠松 高弘	症例登録、治療、追跡、プロトコール作成事務局補佐	筑波大学医学専門群、昭和57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	医長
吉川 裕之	症例登録、治療、追跡	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研究科・産婦人科	教授
斎藤 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	独立行政法人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	大阪大学医学部、昭和43年卒、医学博士、婦人科腫瘍学	独立行政法人国立病院機構呉医療センター・婦人科	院長
小西 郁生	症例登録、治療、追跡	京都大学医学部、昭和51年卒、京都大学大学院、昭和60年修了、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
岩坂 剛	症例登録、治療、追跡	九州大学医学部、昭和49年卒、医学博士、婦人科腫瘍学・腫瘍ウイルス学	佐賀大学医学部・産婦人科	教授
櫻木 範明	症例登録、治療、追跡	北海道大学医学部、昭和51年卒、北海道大学大学院、昭和57年修了、医学博士、婦人科腫瘍学	北海道大学大学院医学研究科・産婦人科	教授
山本 嘉一郎	症例登録、治療、追跡	東北大学医学部、昭和55年卒、医学博士、婦人科腫瘍学	近畿大学医学部堺病院・産婦人科	教授
杉山 徹	症例登録、治療、追跡	久留米大学医学部、昭和53年卒、久留米大学大学院、昭和57年修了、医学博士、婦人科腫瘍学	岩手医科大学・産婦人科	教授
滝沢 憲	症例登録、治療、追跡	東京大学医学部、昭和48年卒、医学博士、婦人科腫瘍学	財団法人癌研究会明病院レディースセンター・婦人科	レディースセンター長・部長
戸板 孝文	症例登録、治療、追跡	千葉大学医学部、昭和63年卒、医学博士、放射線腫瘍学	琉球大学医学部・放射線科	准教授