

14-9 婦人科悪性腫瘍に対する新たな治療法の開発に関する研究

主任研究者 久留米大学医学部 嘉村 敏治

研究成果の要旨

本研究班の目標はこれまでに phase1 に相当するデータが得られている治療法についてその有用性の有無を多施設共同研究により科学的に検証し、その結果を日常がん診療に役立てることにあつた。そこで第2相、第3相試験が主たる研究となったが、その臨床試験を行うにあたって対象症例の設定や、治療法の feasibility を見てみるための予備研究も同時に行った。婦人科で取り扱うがんは子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がんが主たるがんであるのでそれらについて取り組んできた。本研究のこの4年間の成果については以下のごとくである。1) 若年者で妊孕性温存希望の早期子宮体癌に対する高用量プロゲステロン投与によるホルモン療法の第II相試験を行い、中央病理診断による高精度の病理診断によるエビデンスレベルの高い結果が得られた。腫瘍消失率は67%、妊娠率は24%、生児獲得率は14%であった。2) 予後不良な原発巣が大きな子宮頸癌に対するネオアジュバント化学療法(NAC)の予後改善効果の検証を目的とした第3相試験を行った。中間解析によりNACでは予後改善効果が期待できない可能性が高いという結果が得られたため症例登録を中止した。さらに予後追跡により最終結果を評価することになった。3) 難治性卵巣がんに対しては外来治療が可能でQOLを保持した治療法のパイロット研究で良好な成績が得られたので第2相試験へのプロトコルを完成させた。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
嘉村 敏治	久留米大学 教授	若年者における子宮内膜異型増殖症ならびに早期子宮体癌に対する妊孕性温存療法の確立に関する研究 再発卵巣癌における腹水の制御に関する研究
吉川 裕之	筑波大学 教授	再発子宮頸癌に対する集学的治療の確立に関する研究
恒松隆一郎	国立がんセンター中央病院 医長	子宮頸癌に対する術前化学療法の確立に関する研究
清水 敬生	*1癌研究会付属病院 医長	子宮頸癌に対する術前化学療法の確立に関する研究
梅 澤 聡	*2癌研究会付属病院 医員	子宮頸癌に対する術前化学療法の確立に関する研究
藤井 恒夫	*3呉医療センター 部長	子宮頸癌に対する chemoradiation による治療法の確立に関する研究
葛谷 和夫	*4愛知県がんセンター 部長	子宮体癌に対する術後療法の確立に関する研究
八重樫伸生	東北大学 教授	進行・再発卵巣癌/子宮頸癌に対する tumor dormancy
平川 俊夫	九州大学病院 講師	による延命効果を目指したテーラーメイド化学療法の確立に関する研究
日浦 昌道	四国がんセンター 部長	子宮体癌における系統的後腹膜リンパ節郭清後の長期予後に関する研究

斉藤 俊章 九州がんセンター 部長

傍大動脈リンパ節転移を有する難治性子宮癌に対する術中照射 chemoradiation を応用した治療法の開発に関する研究

難治性子宮癌に対する術中照射 chemoradiation を応用した集学的治療の開発に関する研究

進行子宮体癌に対する積極的手術療法と化学療法の確立
進行子宮体癌の治療方法の確立に関する研究

竹 内 聡 *5神戸医療センター 医長

卵巢癌腹腔内転移、傍大動脈リンパ節転移病巣制御の為の Carboplatin 併用腹腔内 Taxol Weekly 投与の第 1 / 2 相試験

卵巢癌肝転移に対する新戦略：腹腔内リザーバーおよび肝選択的動注リザーバーを用いた paclitaxel 腹腔内投与併用動注の phase I/II pilot study

*1: 平成 14 年 4 月 1 日～平成 15 年 11 月 30 日

*2: 平成 15 年 12 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日

*3: 平成 16 年 4 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日

*4: 平成 14 年 4 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日

*5: 平成 14 年 4 月 1 日～平成 15 年 3 月 31 日

平成 16 年 4 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日

総合研究報告

1 研究目的

本研究班では進行癌に対して集学的方法による新たな治療法の確立を目指す一方、初期癌に対しては妊孕性を温存する治療法の確立を目指した。前者については原発巣が大きく従来の広汎子宮全摘出術では予後が不良な子宮頸癌に対し、術前（ネオアジュバント）化学療法を行うことが、予後を向上させるか否かを確かめることを目的として、無作為化比較試験を多施設共同研究としてスタートした。本研究は化学療法のみでの治療法ではなく、高度な手術療法を含むために JCOG により qualify された施設で行った。後者については最近増加が示唆されている子宮体癌のうち 0 期か 1a 期 (G1) の早期癌症例に子宮、卵巢を温存して妊孕性を維持する治療法としてホルモン療法の有効性を前方視的研究により評価し、より正確なエビデンスを臨床の場に提供することを目的とした。予後不良症例が多い卵巢がんについては、頻回の化学療法後の再発例に対し QOL を考慮に入れた治療法の開発を目指した。

2.3 研究方法, 研究成果

1) 早期子宮体癌に対するホルモン療法の効果：早期子宮体癌に対する高用量 MPA 投与による妊孕性温存療法の Phase II trial

子宮体癌の標準的治療法としては子宮摘出と両側付属器摘出からなる手術療法である。しかしながら本腫瘍は不妊を訴える若年者にも好発する腫瘍であり、それらの患者では妊孕性を維持した治療を希望することが多い。そのために診療現場では子宮の筋層浸潤が画像診断で認められない症例に対して高用量ゲスターゲン剤による子宮温存療法が行われているが、組織診断の精度や症例数からみてもエビデンスの高い報告がなかった。そこで高いエビデンスレベルの結果が得られるように、多施設で中央病理診断を行う臨床研究としてデザインした。対象症例としては妊孕性の維持を希望する 0 期または 1a 期の症例とし、高用量のゲスターゲンの腫瘍消失効果とその後の妊娠率をエンドポイントとして臨床第 II 相試験を行った。症例登録は平成 15 年 3 月に終了し、平成 18 年 3 月 31 日で 3 年間の追跡期間が修了した。目標とした 40 例を越える 45 例の登録があったが 6 ヶ月の治療を完遂し一次効果を評価し得たものは 39 例であった。中央病理診断による腫瘍消失率は 0 期（異型内膜増殖症）の症例で 82%、1a 期症例で 55%、両者を合わせて 67% であった。有害事象は体重増加など軽度であり、血栓症などの重篤なものは認めなかった。試験終了までに病変が

再発あるいは本人の希望により手術に至った症例は 19 例であるが子宮外に癌が広がっていた症例はない。また子宮摘出症例に再発例は認められていない。観察期間終了時点で 11 例 (24%) が妊娠し、そのうち 7 例 (14%) は正期産で生児を得た。本治療法は副作用が少なく、また効果が認められなかった症例でも明らかに癌が進行した症例はなく、臨床において安全に使用可能な治療法であることが確認された。本研究は妊孕性温存を目指した体癌のホルモン療法においては世界で唯一の高いエビデンスレベルを有しており、本ホルモン療法は早期体癌治療のオプションの一つとなり得ることが示された。この結果は今後本治療を臨床の場で行う場合、インフォームドコンセントをとるために必ず提示して行くべき情報である。

2) 局所進行子宮頸がんに対するネオアジュバント化学療法(NAC)の効果

Bulky I/II 期の子宮頸がんに対する NAC+手術 vs 手術のランダム化比較試験

子宮頸がんでは原発巣の腫瘍径が 4cm を越える臨床進行期 Ib2 期以上の症例の予後は不良である。これらの症例には本邦では初回治療として広汎子宮全摘術が行われている。そこで NAC がこの手術の根治性を高めるか否かをランダム化比較試験で検証することにした。試験は NAC 群がコントロール群よりも 5 年生存率が 15% 高いと言う仮説を検証するという優位性試験とした。参加施設は JCOG 婦人科腫瘍グループの 30 施設で行った。対象症例は臨床進行期 Ib2 から IIb 期までの症例とした。コントロール群には初回治療として広汎子宮全摘術を行い、試験群には初回治療として化学療法 (BOMP 療法: bleomycin, vincristine, mitomycin C, cisplatin) 後に広汎子宮全摘術を行った。手術後にリンパ節転移が認められたならば全骨盤外部照射を追加する。目標症例は 200 例とし、primary endpoint は全生存期間、secondary endpoint としては無病期間、副作用、手術完遂率、手術関連合併症割合、術後放射線治療割合、化学療法に対する一次効果である。平成 17 年 7 月に JCOG 効果安全委員会にて 108 例の症例登録があった時点で中間解析が行われた。その結果によると現在までのところ両群の生存曲線、無病期間に差が見られていない。手術完遂率にも差がなく、術後放射線割合は NAC 群が低い有意差が認められなかった。この結果はこのまま目標症例の 200 例まで症例を集積しても NAC 群の優位性を検出できる可能性が統計学的に 6.36% とかなり低いことを示唆した。そこで本試験の症例登録を中止し、今後の追跡により最終結果を求める

こととした。このように NAC は bulky 子宮頸がんに対して予後を改善するという結果は得られなかった。実際にはいくつかの施設で NAC は行われているが、現時点ではその予後向上効果には疑問がある。ただし将来 BOMP の効果を上回ると考えられる化学療法のレジメンが現れた場合は、その化学療法を NAC として再び第 3 相試験を行うことがあるかもしれない。

3) 再発卵巣癌における腹水の制御に関する研究

進行卵巣癌治療においては、標準治療は手術先行治療で、初回手術で腫瘍減量手術を行った後に、術後化学療法を 6-8 コース行うことである。標準治療での手術のゴールは optimal surgery とされる残存腫瘍径 1-2 cm 未満である。一方、現在、その標準治療に対して、術前化学療法 (NAC) をまず 3-4 コース行った後に腫瘍減量手術 (interval debulking surgery, IDS) を行い、その後に術後化学療法を 3-4 コース行う化学療法先行治療が試験治療としてランダム化比較試験が行われつつある。しかしながら、NAC 後の減量手術のゴールが不明確である。そのことを明らかにすることが、今回の目的である。IDS 終了時点で肉眼的残存腫瘍なしが 35 名 (うち開始時点でなしが 21 名)、残存腫瘍ありが 16 名であった。生存期間は中央値と 5 年生存率では、残存腫瘍なし群が 41 ヶ月と 36%、残存腫瘍あり群が 23 ヶ月と 0% であった (p=0.026)。残存腫瘍あり群のうち、残存腫瘍径が 2 cm 未満が 14 名、2 cm 以上が 2 名であった。

NAC 後の IDS においては、残存腫瘍なしの完全摘出を、手術のゴールとすべきである。

4) 再発子宮頸癌に対する集学的治療に関する研究

再発後も長期生存を期待するなら初発治療時術後照射を行わない方がよいといえが、術後照射による予後改善の機会を失ってはならない。そこで、初回手術時骨盤リンパ節転移陽性例について術後照射を受けられなかった症例の予後を調べた。その結果、放射線の急性あるいは晩期障害を考慮に入れると、初回手術時子宮外転移のない症例はもちろんであるが、リンパ節転移例でも転移リンパ節数 3 個以下で、かつ傍組織浸潤のない症例に対する術後無治療経過観察は今後検討されるべき治療のオプションであると思われる。

5) 子宮体癌に対する術後療法の確立に関する研究

予後不良な子宮体がんに対する術後化学療法の確立が婦人科領域で急務となっている。これまで予後不良因子と

しては組織学的な因子、すなわち高度筋層浸潤、リンパ節転移などがあった。それに加えて分子マーカーが予後因子となりうるか否かを評価し、術後の化学療法の対象選択に有用であるかどうかを検証した。p53により直接制御される14-3-3 σ 蛋白発現と臨床病理学的因子、予後との関連を検討した。

今回の子宮内膜癌の研究では、14-3-3 σ の発現で進行期や分化度による有意差を認めなかったが、卵巣癌と同様予後との相関を認め、14-3-3 σ の発現低下が腫瘍もつ性格の一つとして予後や再発に関連する可能性があることが示唆された。

6) 進行・再発卵巣癌／子宮頸癌に対する tumor dormancy による延命効果を目指したテーラード化学療法の確立に関する研究

個別化最大継続可能量(iMRD: individualized maximum repeatable dose)で薬剤を投与するテーラード化学療法の有効性を難治性婦人科癌である1)進行・再発した卵巣、卵管、腹膜癌に対して Tailored Biweekly Docetaxel/Irinotecan 併用化学療法(個別化隔週投与ドセタキセル／イリノテカン併用化学療法)を、2)進行・再発子宮頸癌に対して Tailored Irinotecan/UFT 併用化学療法(個別化投与イリノテカン／ユーエフティー併用化学療法)を試み、副作用の少ない長期の継続治療が可能かどうか、およびその結果として延命効果が得られるかについて検討した。施設内倫理委員会で承認を得た臨床計画案に基づく十分なインフォームドコンセントのもと、現在までに2例の再発子宮頸癌症例と、10例の再発卵巣癌症例にそれぞれのテーラード化学療法が行なわれた。前者に関しては症例数が少ないため未解析であるが、後者に関しては予後の厳しい対象症例群にしては比較的良好なTTP(time to progression)の延長、すなわち prolonged NC が得られた。治療期間中のQOL評価としてEORTCのQOL質問表を応用したが、同一患者が以前に受けた最大耐用量に基づく高用量化学療法に比し、今回の個別化最大継続可能量に基づくテーラード化学療法施行中の患者QOLは良好に保たれていた。

7) 子宮体癌における系統的後腹膜リンパ節郭清後の長期予後に関する研究

子宮体癌における手術に関しては、単純子宮全摘術、両側付属器摘出術が基本術式であり、正確な進行期決定のためには骨盤(PLN)・傍大動脈リンパ節(PAN)郭清を含めた拡大手術がなされるべきであるが、診断的意義はある

ものの、治療的意義は確立されていない。系統的RPL郭清は進行期の決定や病巣の切除を含め、術後追加治療の決定に必須であり、今回、RPL郭清後の子宮体癌患者における補助化学療法後の長期予後を検索するとともに、RPL転移頻度、予後因子について多変量解析を行った。その結果、系統的RPL廓清によってリンパ節転移病変を切除して術後化学療法を施行することはPAN転移症例患者の長期予後の改善に大いに寄与することが推察された。

4 倫理面への配慮

倫理面への配慮については以下の如く行った。すなわち参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更基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ようにしている。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している。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)全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、患者氏名など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、研究実施中の第三者的監視を行った。

