

平成 29 年 6 月 29 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462598

研究課題名(和文) 子宮頸部腺癌III・IVA期に対する同時化学放射線療法の多施設前向き臨床試験

研究課題名(英文) Multicenter randomized Phase III Trial of concurrent chemoradiotherapy(CCRT) with Cisplatin versus CCRT with Cisplatin and Paclitaxel for locally uterine cervix adenocarcinoma

研究代表者

長井 裕 (Nagai, Yutaka)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70305209

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：子宮頸がんの約1/4を占める子宮頸部腺がんでは、手術が出来ないほど進行した患者さんでは、抗がん剤(プラチナ製剤)投与と放射線治療を同時に行う同時化学放射線療法(CCRT)が標準治療と考えられている。しかし、治療効果は扁平上皮がんと比べ不良と考えられ、新たな治療の確立が望まれている。プラチナ製剤とパクリタキセルによるCCRTとプラチナ製剤のみのCCRTの比較試験を開始したが、症例集積が不調であったため、子宮頸部腺がんCCRTが行われた患者さんの全国調査を引き続き行った。結果、プラチナ製剤とパクリタキセルの2剤の抗がん剤を用いたCCRTが行われた患者さんの予後が良好な傾向にあることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) using cisplatin is gold-standard treatment for advanced carcinoma of the uterine cervix. Although it is unclear whether cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy has the same effect on adenocarcinoma as on squamous cell carcinoma. To evaluate safety and efficacy of CCRT with cisplatin (CCRT-P) vs CCRT with cisplatin and paclitaxel (CCRT-TP) for locally uterine cervix adenocarcinoma, we conducted a phase III study for CCRT-P vs CCRT-TP. Because of poor enrollment for this study, we had to decide early termination of this trial. Immediately after this, we planned a national survey by patient who received CCRT for locally uterine cervix adenocarcinoma at this time. The alternative study showed that CCRT-TP achieved much better overall survival for adenocarcinoma of the uterine cervix.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：子宮頸部腺癌 同時化学放射線療法 多施設共同研究 第 相試験 シスプラチン パクリタキセル 観察研究

1. 研究開始当初の背景

子宮頸癌は我が国において1980年頃から減少傾向が続いていたが、1990年代後半から再び増加しており、生涯罹患リスクは、90人に1人と報告されている。また、好発年齢は30-60歳とされ、40歳代に発生のピークがあるが、近年、20歳代から40歳代までの罹患率が著しく増加しておりヒトパピロマウイルス (HPV) の感染が発癌に関与しているといわれる。子宮頸癌の大部分を占める組織型は扁平上皮癌であるが、近年、子宮頸部腺癌が増加傾向にある。日本産科婦人科学会腫瘍委員会の集計 (2012年度患者年報) では、組織型は扁平上皮癌74%、腺癌19%、腺扁平上皮癌4%、その他3%と報告されている。子宮頸部腺癌の臨床進行期 (FIGO) 、期の症例においては、手術症例で子宮頸部以外に病変を認める場合、扁平上皮癌と比較してその予後は不良と報告されている。また、III、IVA期の症例においても扁平上皮癌と比較して予後が不良との報告がある。Niibeらは、本邦19施設から放射線治療 (RT) を行った子宮頸部腺癌III B期61例に後方視的解析を行なった結果、5年全生存割合20.2%、5年無増悪割合13.4%と予後不良であり、また、CCRT群についても、RT群と比較し、その予後改善は認められなかったと報告している。さらに、Huangらは94例の局所進行子宮頸部腺癌に対し、RT (n=45)、CCRT (n=49) を行った被験者の後方視的治療成績を検討した。その結果、局所進行子宮頸部腺癌症例の予後は、扁平上皮癌症例と比較して不良であり、シスプラチン (CDDP) を用いたCCRT (P-CCRT) で治療成績の改善効果を認めなかったと報告した。同様にNagaiらは、局所進行子宮頸部腺癌に対してP-CCRTとRTの後方視的比較を行い、完全奏効率 (CR以上)、局所再発率、5年生存率いずれもP-CCRTによる治療成績の改善は得られなかったと報告した。以上のように、局所進行子宮頸部腺癌は扁平上皮癌と比べRTの治療成績は不良であり、P-CCRTによっても予後改善は難しい特徴があると考えられる。

局所進行子宮頸癌に対するCCRTの有用性は、IB2~IVA期を対象とした複数のランダム化比較試験 (RCT) により示され、現在欧米ではCCRTが標準治療と考えられている。本邦においても、JGOG1066試験の結果からIII、IVA期子宮頸癌に対してCDDP 40mg/m²、毎週投与を用いたCCRTの安全性、認容性と有用性が確認され、この結果から本邦においても、CCRTは標準治療と考えられる。しかし、RCTでは扁平上皮癌が対象の主体であり、局所進行子宮頸部腺癌はごく一部しか含まれていない。また、前述したように腺癌に対してはCDDPを用いたCCRT (P-CCRT) の効果が不十分であることが示唆される。

2. 研究の目的

1) 遠隔転移のない、切除不能と判断される局所進行 (III、IVA期) 子宮頸部腺癌に対して、シスプラチンを用いた我が国の標準的放射線治療スケジュールによるCCRT (P-CCRT) とシスプラチンとパクリタキセルを用いたCCRT (TP-CCRT) の有効性と安全性を比較検討すること。シスプラチンとパクリタキセルを用いたCCRTによって進行子宮頸部腺癌の予後改善について明らかにすること。

2) 2014年に子宮頸部腺癌に対する標準治療P-CCRTと試験治療TP-CCRTを比較する臨床第3相試験 (RCT) (JGOG1074) を開始したが、症例集積が不調で中止となった。集積不良の理由 (原因) を明らかにするため、JGOG全参加施設に対してアンケート調査を2度行った。その結果、試験の放射線治療内容が適用できる施設が少なかったこと、III、IVA期腺癌の症例数が予測よりかなり少ないことが原因として浮かび上がってきた。

そこで、今後の前向き臨床試験としてTP-CCRT単群の検証的試験、必要症例数を低めに設定した第2.5相試験、TP-CCRTの探索的試験 (第2相試験) 等を検討する。しかし、試験をデザインするにあたり、腺癌に限定した標準治療 (P-CCRT) の信頼性のある既存データが乏しいため生存割合に関する閾値設定も困難である。そこでJGOG施設を対象としてCCRTによる子宮頸部腺癌の治療方法、治療成績と有害事象等に関するヒストリカルデータを集積し、今後の子宮頸部腺癌に対するCCRTによる臨床試験デザインに必要なデータを得ることを目的に観察研究を行うこととした。

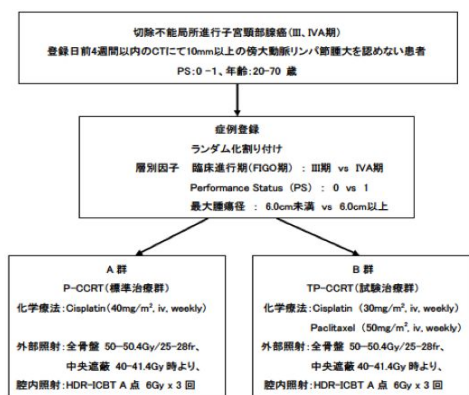
また、TP-CCRTのデータも不十分なため同時に収集し生存割合に関する期待値設定の参考とすることとした。

3. 研究の方法

1) 本研究課題「子宮頸部腺癌・A期に対する同時化学放射線療法が多施設前向き臨床試験」は、特定非営利活動法人婦人科悪性腫瘍研究機構 (JGOG) の臨床試験として承認され「局所進行子宮頸部腺癌に対するシスプラチンを用いた同時化学放射線療法

(Concurrent chemoradiotherapy: CCRT) とシスプラチンとパクリタキセルを用いたCCRTに関する多施設共同ランダム化第相比較試験」 (JGOG1074) として平成26年9月から登録開始となった。

主要評価項目は全生存期間、副次評価項目は無増悪生存期間、有害事象発現割合として、遠隔転移のない、切除不能と判断される局所進行 (III、IVA期) 子宮頸部腺癌患者を対象として、以下のようにA群、B群の2群に無作為割付を行った。



【化学療法】

A群: P-CCRT (標準治療群)

シスプラチン(CDDP: 40mg/m², 点滴静脈注射、毎週投与)を化学療法としたCCRTである。CDDP 40mg/m² (最大量70mg/body)を週1回、同一曜日に静脈内投与をし、1回投与を1サイクルとする。投与回数は5回以上、最高7回まで可とする。

B群: TP-CCRT (試験治療群)

シスプラチン(CDDP: 30mg/m², iv, 点滴静脈注射、毎週投与) + パクリタキセル (PTX: 50mg/m², 点滴静脈注射、毎週投与)を化学療法としたCCRTである。CDDP 30mg/m² (最大量52.5mg/body)とPTX 50mg/m² (最大量87.5mg/body)を週1回、同一曜日に静脈内投与をし、1回投与を1サイクルとする。投与回数は5回以上、最高7回まで可とする。

【放射線治療】

A群、B群とも、以下の方法にて行う。

外部照射と高線量率腔内照射

(High-dose-rate intracavitary brachytherapy: HDR-ICBT)の併用で実施する。中央遮蔽挿入前の外部照射線量と、HDR-ICBT線量の合算(A点)はBiologically effective dose (BED)で76.8Gy₁₀または77.7Gy₁₀。外部照射: 全骨盤照射50Gy/25回または50.4Gy/28回(中央遮蔽40または41.4Gyより) HDR-ICBT: A点線量1回6Gy、計3回

本試験の目標登録症例数を240例、登録期間: 6.5年(2014年7月~2021年1月まで)追跡期間: 登録終了後1.5年、総研究期間: 8年とした。

2) 子宮頸部腺癌に対する同時化学放射線療法に関する新規治療確立は急務であり新規前

向き試験の基盤となる調査研究の準備を進めた。子宮頸部腺癌に対するCCRTに関する調査を行い、本邦における治療方法、治療成績と有害事象を評価し、今後の子宮頸部腺癌に対するCCRTによる臨床試験デザインに必要なデータを収集することを目指した試験である。

調査項目・解析項目は、年齢、進行期(日産婦 2011、FIGO 2008)、組織型、最大腫瘍径、リンパ節腫大の有無、腫大リンパ節部位、治療開始日、治療終了日、化学療法のレジメン(抗癌剤名、投与量、サイクル数)、放射線療法の方法(外照射の照射野、腔内照射の施行の有無・方法、線量、治療計画方法、内照射の有無・回数)、晩期有害事象、治療成績・予後(遺残・再発の有無、初再発部位、初再発確認日、初再発部、生存の有無・状態、最終生存確認日)、生存割合の解析(全生存割合、無再発生存割合、照射野内無再発生存割合、照射野外無再発生存割合)

対象は、2000年1月から2014年6月に子宮頸部腺癌の診断でCCRTが初回治療として開始された症例で、組織型が腺癌、腺扁平上皮癌(子宮頸癌取扱い規約 第3版)のいずれかである。

予定登録数と研究期間は予定登録数(登録見込み): 200例程度とし、調査期間: 2016年11月から2017年3月31日であった。

この試験はJGOG試験として、平成28年4月にプロトコルコンセプトが、8月に実施計画書が承認され、平成29年3月31日までJGOG1080S試験として調査研究が行われた。

4. 研究成果

1) JGOG1074: 症例集積が予想を大きく下まわる状況であり、平成27年10月までにJGOG参加施設に登録促進依頼及び症例集積が不調である原因究明/改善のためアンケート調査を2回施行した。その結果、JGOG1074の完遂にはプロトコル改訂/改正で解決できない問題点が明らかになり、平成27年12月JGOG承認のもとJGOG1074試験を発展的に中止とした。

2) JGOG1080S: 本研究の目的は初回治療でCCRTが行われた子宮頸部腺癌200例を集積目標とし、全生存率、無病生存率、再発様式、レジメン別生存率を明らかにし前向き試験の基盤とすることである。予定の2倍を超える439例が集積することができた。子宮頸部腺癌にCCRTを施行した症例の集積としては世界有数のものである。その解析により、シスプラチン+パクリタキセルを用いたCCRTでは、シスプラチンを用いたCCRTより良好な予後の傾向にあることが明らかとなり、新規臨床試験の立ち上げの重要な基盤データがえられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

臨床研究 3. 症例集積終了、経過観察中の
臨床研究 子宮頸がん JGOG1074

http://www.jgog.gr.jp/kaiin/kaiin2/enforcement_outline/enforcement_outline.html

臨床研究 3. 症例集積終了、経過観察中の
臨床研究 子宮頸癌 JGOG1074 試中止のお知らせ

http://www.jgog.gr.jp/kaiin/kaiin2/enforcement_outline/jgog1074/jgog1074.html

現在実施中の調査研究 JGOG1080S について
http://www.jgog.gr.jp/clinical_testing/clinical_testing.html

臨床研究 1. 症例集積中の臨床研究 子宮頸
がん JGOG1080S

http://www.jgog.gr.jp/kaiin/kaiin2/enforcement_outline/enforcement_outline.html

臨床研究 JGOG 1080S

http://www.jgog.gr.jp/kaiin/kaiin2/enforcement_outline/jgog1080s/jgog1080s.html

上記5つの内容は、特定非営利活動法人婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)のホームページに掲載されている。

ただし、「現在実施中の調査研究 JGOG1080S について」以外は JGOG 会員が閲覧可能(パスワードあり)。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長井 裕 (NAGAI, Yutaka)
琉球大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：70305209

(2) 研究分担者

戸板 孝文 (TOITA, Takafumi)
琉球大学・大学院医学研究科・客員教授
研究者番号：30237036

久高 亘 (KUDAKA, Wataru)
琉球大学医学部附属病院・講師
研究者番号：50529336

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()