

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的确立に関する研究

分担研究者 佐治 文隆 国立病院機構呉医療センター 院長

研究要旨

一般に子宮頸癌 **Bulky I/II 期**はその他の I/II 期に比べ予後が不良であり、現行の局所治療+ α の治療強度を高める必要があると考えられている。今回子宮頸部扁平上皮癌 **Bulky I/II 期**症例に対し、neoadjuvant chemotherapy として **PIP (Carboplatin, Ifosfamide, Peplomycin)** 療法、**BOMP (Bleomycin, Vincristine, Mitomycin, Cisplatin)** 療法、**CPT-11(Irinotecan hydrochloride)+MMC(Mitomycin)**療法を用いた症例について、その予後因子を検討した。結果、原発巣に対する化学療法の奏効度は予後と関連なく、術後のリンパ節転移のみが独立する予後不良因子であり、特に転移を3個以上認める症例は有意に予後不良であった。

A. 研究目的

子宮頸癌 I/II 期で原発巣が 4cm をこえる症例 (**Bulky tumor**) は I/II 期全体の約 20%を占め、その 5 年生存率はその他の I/II 期に比べ低いことが知られている。従来局所治療で治癒が期待できる病期にもかかわらず、現行の局所治療のみでは不十分である可能性が示唆され、より治療強度を高める必要があると考えられているが、いずれの治療が有効であるのか客観的な結論は未だ得られていない。そのような状況の中で、子宮頸部扁平上皮癌は他の組織型（腺癌、腺扁平上皮癌）に比べ化学療法の感受性が高いため、術前の補助化学療法 **neoadjuvant chemotherapy** に期待が寄せられている。すなわち、術前化療により **down staging** をはかり手術侵襲を抑え、さらに早期に **micrometastasis** を抑制することにより予後改善が期待できるのではないかと考えられ、各施設で試験的に行われている。しかし、実際は **NAC** を施行した症例においても再発は経験され、治療法の選択に苦慮しているのが現状である。

今回子宮頸癌 **Bulky I/II 期**に対する初回療法として **neoadjuvant chemotherapy** を行い手術により原発巣を摘出しえた症例について、予後因子を中心に検討した。

B. 研究方法

1993 年から 2004 年までに当院で **neoadjuvant chemotherapy** 後手術を施行し原発巣を摘出しえた子宮頸部扁平上皮癌 **Bulky I/II 期** 22 例 (Ib2 期 3 例, II b 期 19 例) を対象とした。NAC として **PIP (Carboplatin, Ifosfamide, Peplomycin)** 療法を 6 例, **BOMP (Bleomycin, Vincristine, Mitomycin, Cisplatin)** 療法を 5 例, **CPT-11(Irinotecan hydrochloride)+MMC(Mitomycin)**療法を 11 例に行った。年齢, 組織型, 進行期, 縮小率, 治療前および術前 **SCC** 値, 骨盤リンパ節転移の有無について検討した。治療効果は新 WHO 効果判定基準 (**RECIST**) に従い, 有意差検定は **Logrank test**, 多変量解析は **Cox 比例ハザードモデル**を用いた。(倫理面への配慮)

全ての症例に対して文書によるインフ

オームドコンセントを得て治療を実行した。

C. 研究結果

治療前の腫瘍径は平均 49.1mm (40-68mm), NAC による腫瘍縮小率は平均 51.0% (8.3-100%) で治療効果は CR1 例, PR16 例, SD5 例であった。SCC 値は NAC 後 20 例で低下し、16 例で基準値以下となった。術後病理組織検査にて 7 例に骨盤リンパ節転移を認め、術後放射線療法は 10 例に施行された。治療後経過観察中 6 例が再発し、5 年生存率は 68.0% であった。多変量解析では術後のリンパ節転移のみが独立する予後不良因子であった。さらに転移リンパ節の個数による検討では、リンパ節転移なし、リンパ節転移 2 個以下の群と比較してリンパ節転移 3 個以上の症例で有意に予後不良であった。

D. 考察

子宮頸部扁平上皮癌 Bulky I/II 期に対して neoadjuvant chemotherapy を行い、予後を検討したが、化療の効果による予後の違いは今回の検討からは見出せなかった。NAC 後手術を完遂しえた症例の予後因子として年齢、SCC 値の変動等にも関連は無く、手術時の骨盤リンパ節転移が予後因子として重要であり、特に転移を 3 個以上認める症例は有意に予後不良である。

E. 結論

今回の検討をふまえて、子宮頸部扁平上皮癌 Bulky I/II 期のリンパ節陽性例は neoadjuvant chemotherapy を行っても予後は不良であり、今後これら症例に対し標準的治療の確立が企図されるべきである。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 竹原和宏, 藤井恒夫, 佐治文隆, 重政和志, 永井宣隆, 沢崎 隆, 木岡寛雅, 有広光司, 大濱紘三. 子宮内膜症に合併する卵巣明細胞腺癌の検討. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 23 巻 No.1, p51-56, 2005

2. 学会発表

1. 竹原和宏, 占部 智, 山本弥寿子, 向井啓司, 熊谷正俊, 新甲さなえ, 藤井恒夫, 佐治文隆. Neoadjuvant chemotherapy を行った子宮頸癌 Bulky 症例の予後因子の検討. 第 57 回日本産科婦人科学会 (京都 2005.4.2~5)

2. 山本弥寿子, 竹原和宏, 占部 智, 向井啓司, 熊谷正俊, 新甲さなえ, 藤井恒夫, 佐治文隆. 進行卵巣癌で初回根治手術の有無により予後の違いはあるか. 第 57 回日本産科婦人科学会 (京都 2005.4.2~5)

3. 竹原和宏, 藤井恒夫, 永田由美子, 山本弥寿子, 向井啓司, 熊谷正俊, 新甲さなえ, 佐治文隆. 長期生存をしている腫瘍発悪性黒色腫の 1 例. 第 37 回日本婦人科腫瘍学会 (和歌山 2004.7.21~23)

4. 熊谷正俊, 藤井恒夫, 永田由美子, 山本弥寿子, 向井啓司, 竹原和宏, 新甲さなえ, 佐治文隆, 谷山清己, 有広光司. 子宮内膜と直腸腔中隔子宮内膜症の 2 ヶ所から発生したと考えられる類内膜腺癌の 1 例. 第 37 回日本婦人科腫瘍学会 (和歌山 2004.7.21~23)

5. 永田由美子, 向井啓司, 山本弥寿子, 熊谷正俊, 竹原和宏, 新甲さなえ, 水之江知哉, 佐治文隆, 藤井恒夫. 子宮頸部腫瘍に対する妊孕性温存手術の有用性. 第 56 回日本産科婦人科学会広島地方部会 (呉 2005.9.11)

6. 竹原和宏, 永田由美子, 山本弥寿子, 向井啓司, 熊谷正俊, 新甲さなえ, 藤井恒夫, 佐治文隆, Neoadjuvant chemotherapy を行った子宮頸癌 Bulky 症例の予後因子の検討. 第42回癌治療学会総会(名古屋 2005. 11. 25 ~27)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

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

分担研究者 小西郁生 信州大学医学部 産科婦人科学教室 教授

研究要旨

子宮頸癌に対する、cisplatin, adriamycin, mitomycin C, 5-FU (PAM-5)を用いたネオアジュバント化学療法の効果を報告してきた。今回、再発頸癌に対する PAM-5 化学療法の効果と手術療法の意義を検討した。リンパ節転移再発の6例中3例でPAM-5化学療法によりCR/PRが得られ、これに手術療法を加えることで無病生存が得られている。以上より、頸癌再発例に対しても PAM-5 化学療法は有用であり、手術療法も組み合わせることが患者の予後向上が期待できる。

A. 研究目的

子宮頸癌再発例の多くは予後不良であるが、中には集学的治療で延命でき、さらには治癒に至る場合も認められる。そこで、今回、当科で取り扱った頸癌再発例の治療と予後を後方視的に検討し、当科で用いている PAM-5 化学療法の効果および再発病巣に対する手術療法の意義を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1999年～2005年に当科で取り扱った子宮頸癌再発例について、再発部位、初回治療から再発までの期間、診断方法、治療法、その効果、治療後の転帰を検討した。なお、同期間に当科で加療した頸癌初発例は154例であった。

（倫理面への配慮）

全ての患者から十分なインフォームドコンセントが得られており、カルテに記載した上で治療を施行した。

C. 研究結果

再発が認められたのは15例（Ib期8例、

II期5例、III期1例IV期1例；扁平上皮癌8例、腺癌4例、腺扁平上皮癌3例）であった。初回治療から再発までの期間は4～396か月で、10年以内の再発が10例（平均20か月）、10年を超える再発が2例認められた。

再発部位は局所再発が9例（放射線療法後の頸部2例、膣断端2例、パラメトリウム2例、骨盤内リンパ節3例）、遠隔転移6例（傍大動脈または鼠径リンパ節3例、腹膜播種3例）であった。

局所再発の3例に骨盤除臓術が施行され、うち1例は予後不良であったが、1例で長期延命がはかられ、さらに1例で無病生存が得られた。

リンパ節再発のうち、傍大動脈および鼠径リンパ節転移の3例中1例はPAM-5化学療法でCRが得られ生存中であり、他の2例もPAM-5化学療法+手術療法で無病生存となっている。骨盤内リンパ節転移のうち1例は手術不能で放射線療法を行うも予後不良であった。1例は手術を行ったが病巣が内腸骨静脈に浸潤して不完全手術となり、その後腹膜播種をきたし死亡した。残りの1例は手術+化学

療法で無病生存している。

腹膜播種で再発した 3 例は化学療法を行うも無効で予後不良であった。

D. 考察

子宮頸癌再発例に対しても PAM-5 化学療法は有効であり、さらに手術療法を組み合わせることで頸癌再発患者の予後向上に寄与しうるものと考えられる。

またこれまでに本邦の多施設共同研究において、肺転移に対する手術療法の有用性が報告されている。

E. 結論

子宮頸癌再発に対する治療法の一つとして、PAM-5 化学療法は有用である。また、病巣が限局している場合に適切に手術療法を用いることが再発頸癌患者の予後向上に寄与しうる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 塩原茂樹、伊東和子、小西郁生：産婦人科薬物処方の実例 子宮頸癌-腺癌. 産科と婦人科 72 (増刊号):259-262, 2005
- 2) Shiohara S, Shiozawa T, Miyamoto T, Feng YZ, Kashima H, Kurai M, Suzuki A, Konishi I: Expressions of cyclins, p53, and Ki-67 in cervical carcinomas: overexpression of cyclin A is a poor prognostic factor in stage Ib and II disease. Virchows Arch 446: 623-633, 2005
- 3) 塩沢丹里、小西郁生：婦人科腫瘍のインフォームド・コンセント 子宮頸癌手術治療-進行. 産婦人科の実例 54:1897-1904, 2005

2. 学会発表

- 1) 塩沢丹里、小西郁生：子宮頸癌 IIIb 期の治療方針について-ネオアジュバント化学療法+手術療法をお奨めします. 第 109 回日本産科婦人科学会 関東連合地方部会、平成 17 年 6 月 12 日、於：東京
 - 2) 伊東和子、近藤壮、山崎悠紀、大野珠美、宮本強、加藤清、塩沢丹里、小西郁生：子宮癌再発の診断と治療：臨床家の視点. The 6th Annual Symposium JSAWI、平成 17 年 9 月 17 日、於：淡路島
 - 3) 小西郁生：婦人科がんの早期発見と早期治療-進行癌に対する治療法の進歩も含めて-. 第 110 回日本産科婦人科学会 関東連合地方部会 市民公開講座、平成 17 年 10 月 15 日、於：松本
 - 4) 伊東和子、加藤清、大平哲史、塩沢丹里、小西郁生：子宮頸癌に対する PAM-5 術前動注化学療法(NAC)の有効性の検討. 第 43 回日本癌治療学会、平成 17 年 10 月 25 日、於：名古屋
- #### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)
- なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

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

分担研究者 岩坂 剛 佐賀大学医学部 産科婦人科学教室 教授

研究要旨

進行子宮頸癌および bulky 腫瘍の治療において、化学放射線同時療法が行われるようになったが、これに手術療法を加えることにより、局所再発を減少させる可能性が示された。しかし、化学放射線同時療法そのものにより膀胱・直腸を中心に合併症の発生が増加するのに加え、手術によりこれが増強される可能性があり、可及的縮小手術の適用が必要と思われる。

A. 研究目的

進行子宮頸癌に対する治療法として、従来の放射線療法に代わり、これに化学療法を組み入れた化学放射線同時療法が主流となりつつある。しかしながら、腫瘍の大きな頸癌においては、この方法によっても完全に癌を根絶できないことがある。そこで今回は、パイロット研究として、進行子宮頸癌に化学放射線同時療法（Concurrent Chemoradiation: CCR）を行い、さらに手術可能な状態になったものに手術を行い、主病変ならびにリンパ節を摘出することにより癌の根治をめざすことを目的とした。同時に、摘出標本中の癌組織遺残の有無を検索し、手術操作を追加することの意義について検討することを目的とした。

B. 研究方法

進行子宮頸癌および直径が4 cmを超える bulky な子宮頸癌 36 例（IB2 期 10 例、IIA 期 1 例、IIB 期 14 例、IIIA 期 1 例、IIIB 期 9 例、IVB 期 1 例）に対して、外照射 45-50Gy、腔内照射 30Gy を照射した。この治療期間に、少なくとも2回

の経子宮動脈的化学療法（CDDP 70mg/m² + MMC 10mg/body）を併用した。傍大動脈リンパ節に追加照射を行う場合は、さらに1回経静脈的化学療法（レジメンの内容は同上）を追加した。放射線治療終了1ヶ月後に手術を施行した。術式は、広汎子宮全摘術、骨盤リンパ節郭清、および傍大動脈リンパ節生検を基本術式としたが、主病巣を摘出できる可及的縮小手術を適用することとした。さらに手術を施行した症例の主病巣およびリンパ節における癌組織遺残の有無を検索した。

（倫理面への配慮）

放射線治療後の手術による合併症の可能性について詳しく説明した後、手術施行を希望した患者全ての症例からインフォームドコンセントをとり、カルテに記載した上で治療を実行した。

C. 研究結果

該当症例 36 例の内、手術可能と判断され、しかもインフォームドコンセントがとれた 20 例（IB2 期 9 例、IIB 期 6 例、IIIB 期 5 例）に手術が行われた。術式は、単純子宮全摘術 6 例、準広汎子宮全摘術

11例、広汎子宮全摘術3例であった。CCRによる主病巣における奏効率は100%であったが、摘出標本の主病巣における癌遺残率は10/20(50%)、リンパ節における癌遺残率は4/20(20%)であった(全体での癌遺残率:11/20(55%))。術後合併症として、リンパ液流出遅延および腎盂腎炎を併発したものが1例、放射線膀胱炎および高度の放射線直腸炎を併発後、直腸腔瘻を形成したため、人工肛門をおいた症例が2例、リンパ嚢胞膿瘍破綻により骨盤内膿瘍を形成したものが1例あった。しかし、手術症例において、1-5年の観察期間で1例も再発をみていない。

D. 考察

今回、CCR後手術を行った14症例に対して、CCRのみで治療を終了したとしたら、少なくとも約57%の症例に再発が起こる可能性があった。観察期間が未だ十分ではないので、断言はできないものの、手術を加えることによって、再発を予防できる可能性が示された。ただし、手術の追加によって増幅される可能性がある放射線合併症の発生に注意を払う必要がある。予後改善とQOLの兼ね合いで治療の選択がなされる以上、CCRの晩期合併症および放射線後手術による合併症の解析が急務と思われる。

E. 結論

進行子宮頸癌およびbulky腫瘍の治療において、CCR後、手術を加えることにより、予後の改善が得られる可能性が示された。ただし、膀胱・直腸を中心とした合併症の発生が表裏一体の危険性として存在する。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamada Y, Watanabe H, Miura F, Soejima

- H, Uchiyama M, Iwasaka T, Mukai T, Sakaki Y, Ito T. A comparative analysis of allelic methylation status of CpG islands on human chromosome 21q. *Genome Research* 14:247-266, 2004
2. Yokoyama M, Noguchi M, Nakao Y, Pater A, Iwasaka T. The tea polyphenol, (-)-epigallocatechin gallate effects on growth, apoptosis, and telomerase activity in cervical cell lines. *Gynecol Oncol* 92:197-204, 2004
3. Watanabe S, Iwasaka T, Yokoyama M, Uchiyama M, Kaku T, Matsuyama T. Analysis of nuclear chromatin distribution in cervical glandular abnormalities. *Acta Cytol* 48:505-513, 2004
4. Nakao Y, Yokoyama M, Hara K, Yasunaga M, Uchiyama M, Noguchi M, Iwasaka T. Endometrial extension of adenosquamous carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 14:625-627, 2004
5. Hachisuga T, Saito T, Kigawa J, Ohwada M, Yamazawa K, Yasue A, Iwasaka T, Sugiyama T, Kita T, Nagai N. Clinicopathologic study of 56 patients with endometrial cancer during or after adjuvant tamoxifen use for their breast cancers. *Gynecol Oncol* 95:139-144, 2004
6. Nakao Y, Nomiyama M, Kojima K, Matsumoto Y, Yamasaki F, Iwasaka T. Successful pregnancies in 2 infertile patients with endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 58:68-71, 2004
7. Nishimura N, Hachisuga T, Yokoyama M, Iwasaka T, Kawarabayashi T.: Clinicopathologic analysis of the prognostic factors in women with coexistence of endometrioid adenocarcinoma in the endometrium and ovary. *J Obstet Gynecol Res* 31: 120-126, 2005.
8. Zhang Z, Joh K, Yatsuki H, Wang Y, Arai

Y, Soejima H, Higashimoto K, Iwasaka T, Mukai T.: Comparative analyses of genomic imprinting and CpG island-methylation in mouse Murr1 and human MURR1 loci revealed a putative imprinting control region in mice. Gene (in press).

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定
含）
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

子宮頸癌に対する chemo-radiation の効果と副作用に関する研究

分担研究者 波多江正紀 鹿児島市立病院産婦人科 部長

研究要旨

放射線同時併用化学療法(chemo-radiation)の効果、副作用について後方視的に検討した。2000年1月より2004年12月迄に当科で子宮頸癌と診断され初回治療として chemo-radiation を行った74例を対象とした。中間観察期間は24ヶ月であった。5年生存率はI期85.7%、II期88.4%、III期60.0%で、IV期の中間生存期間は2年であった。17人が副作用のため化学療法中止とした。治療の延期、減量が認められた。血液/骨髄、消化管の有害事象を最も多く認めた。晩期放射線副作用や長期予後の評価がさらに必要だが chemo-radiation は有効な治療法であると考えられ

A. 研究目的

当科では進行子宮頸癌に対して放射線同時併用化学療法(chemo-radiation)を施行している。本治療法は進行子宮頸癌に対する標準治療となりつつあるが副作用の増強も危惧されている。そこで chemo-radiation の効果、副作用について後方視的に検討した。

B. 研究方法

2000年1月より2004年12月までに当科にて子宮頸癌と診断され初回治療として chemo-radiation を行った74例を対象とした。

臨床進行期はI期17例、II期32例、III期19例、IV期6例であり扁平上皮癌69例、その他5例であった。化学療法としてはシスプラチン59例、ネダプラチン14例、カルボプラチン1例でありシスプラチンの標準投与量は $40\text{mg}/\text{m}^2$ とした。放射線療法は外照射50.4Gy、内照射20Gyを標準線量とした。各進行期での累積生存率はKaplan-Meier法で算出した。副作用は

CTCAEv3.0に基づいて評価した。

C. 研究結果

中間観察期間は24ヶ月で74例中11例が死亡した。I期の5年生存率は85.7%、II期の5年生存率は88.4%、III期の5年生存率は60.0%、IV期の中間生存期間2年であった。17人が副作用のため化学療法中止となった。治療の延期は化学療法、放射線療法の両者に認められた。副作用のために化学療法の減量も行われた。血液/骨髄、消化管の有害事象が最も多く認められたが重篤なものは認められなかった。

D. 結論

晩期放射線副作用や長期予後に対する評価はさらに必要であるが chemo-radiation は進行子宮頸癌に対して有効な治療法であると考えられる

E. 考察

進行子宮頸癌に対する放射線同時併用化

学療法 (chemo-radiation) は奏効率 94.6%であり、有効な治療法と考えられる。

副作用のための治療の延期は 44.6%と高率に認められた。G-CSF の使用や輸液、治療量の減量等によって改良の余地があるものと考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujiwara K, Hatae M, et al., Phase III double-blind randomized trial of radiation therapy for stage IIIB cervical cancer in combination with low high dose Z-100, immunomodulator widely used in Japan. ASCO Proc. 2004, 5029.

2. 学会発表

1. Fujiwara K, Hatae M, et al., Phase III double-blind randomized trial of radiation therapy for stage IIIB cervical cancer in combination with low high dose Z-100, immunomodulator widely used in Japan. The 40th Annual Meeting (ASCO), New Orleans, USA (2004.6.5~8)

2. 川畑宜代、波多江正紀、他、子宮頸癌に対する chemo-radiation の効果と副作用、第 43 回日本癌治療学会、名古屋 (2005.10)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

なし

Bulky子宮頸部扁平上皮癌の治療戦略についての検討

分担研究者 櫻木範明 北海道大学大学院医学研究科婦人科学分野 教授

武田真人 北海道大学大学院医学研究科婦人科学分野 助手

研究要旨

腫瘍径が 4 cm を超える bulky 子宮頸部扁平上皮癌の治療成績を向上させるためにはどのような予後不良因子が本腫瘍の生存率を低下させているかを把握する必要がある。そこで、後方視的に広汎子宮全摘術施行子宮頸癌症例の治療成績を腫瘍径を含めた病理組織学的予後因子との関連で検討した。bulky 症例は Ib1 期および non-bulky II 期症例に比して、有意に予後不良であり、リンパ節転移も有意に効率であった。また bulky 症例では断端陽性率、尿路損傷率が non-bulky 症例に比して多い傾向にあり、bulky 症例の予後因子は脈管侵襲、深達度、リンパ節転移であった。予後および QOL 改善の観点からの neo-adjuvant chemotherapy の有用性の検討が必要である。

A. 研究目的

広汎性子宮全摘術はわが国において Ib 期-IIb 期頸癌の標準治療として用いられている。Ib 期のなかでも腫瘍径が大きく bulky な場合は再発率が高く、腫瘍径が 4 cm をこえるものを Ib2 期として取り扱っている。この Ib2 期および腫瘍径が 4 cm をこえる II 期頸癌に対する手術療法の治療成績を検討することを目的とした。

B. 研究方法

1988 年～2003 年に初回治療として広汎性子宮全摘術を行った頸部扁平上皮癌 188 例 (Ib1 期 71 例、Ib2 期 19 例、IIa 期 7 例、IIb 期 91 例) を対象とした。リンパ節転移、腔断端、傍結合織浸潤などが陽性の 46 例に放射線療法を、脈管侵襲中等度以上の 47 症例に cisplatin を含む化学療法を術後施行した。腫瘍長軸径 4 cm 以上の 75 例 (Ib2 期 19 例、IIa

期 5 例、IIb 期 51 例) を bulky 症例とし、non-bulky 症例と手術治療成績について比較した。さらに bulky 症例について各病理組織学的因子と予後との関連を検討した。統計学的解析には Kaplan-Meier 法と log-rank 検定、 X^2 検定を用いた。

C. 研究結果

bulky 症例は Ib1 期ならびに non-bulky 症例に比して、有意に予後不良であり ($p < 0.005$)、リンパ節転移も有意に効率であった ($p < 0.005$)。また bulky 症例では断端陽性が 3 例、尿路損傷が 4 例と、non-bulky 症例 (2 例、1 例) に比して多い傾向にあった。bulky 症例では脈管侵襲 ($p < 0.005$)、深達度 ($p < 0.005$)、リンパ節転移 ($p < 0.005$) のみが予後に有意に関連し、体部・傍結合織・腔壁浸潤は予後と関連しなかった。リンパ節転移は

bulky 症例の 27 例に認められ、PAN 転移 6 例および骨盤リンパ節転移 3 部位以上の 4 症例全てが術後 3 年以内に死亡した。

D. 考察

bulky 症例では脈管侵襲、深達度、リンパ節転移が予後規定因子であり、これらの制御が予後改善に重要であると考えられる。

E. 結論

予後および QOL の改善の観点から neo-adjuvant chemotherapy の有用性の検討が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 武田真人、小田泰也、保坂昌芳、小林範子、藤堂幸治、蝦名康彦、渡利英道、工藤正尊、山本 律、水上尚典、櫻木範明。当科における bulky 子宮頸部扁平上皮癌に対する広汎子宮全摘手術療法の治療成績。第 57 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会、2005 年 4 月
- 2) 櫻木範明：広汎性子宮全摘術と機能温存。第 57 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会、京都、2005 年 4 月

2. 論文発表

- 1) Sakuragi N, Todo Y, Kudo M, Yamamoto R, Sato T. A systematic nerve-sparing radical hysterectomy technique in invasive cervical cancer for preserving postsurgical bladder function. Int J Gynecol Cancer. 2005 Mar-Apr;15(2):389-97.
- 2) Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, Oikawa M, Yamamoto R, Yamada H, Fujimoto S.

Multivariate analysis of histopathological prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. Acta Obstet Gynecol Scand 81:1144-51, 2002

- 3) Takeda M, Sakuragi N, Okamoto K, Todo Y, Minobe S, Nomura E, Negishi H, Oikawa M, Yamamoto R, Fujimoto S: Preoperative serum SCC, CA125, and CA19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of uterine cervix. Acta Obstet Gynecol Scand 81:451-7, 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

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

分担研究者 山本嘉一郎 近畿大学医学部 堺病院産婦人科教授

研究要旨

子宮頸部腺癌は同一臨床進行期の扁平上皮癌に比較して予後が不良であり、発見数も増加している。臨床進行期、pTNM 分類、組織型、年齢を因子とした多変量解析では、臨床進行期、pT、pN が独立した予後因子であることが判明した。子宮頸部腺癌、特に進行症例に対する治療戦略の検討が必要である。

A. 研究目的

子宮頸部腺癌は増加傾向にあり、子宮頸癌の治療成績向上のためにも腺癌に対する検討が必要である。臨床病理学的因子と予後を *retrospective* に検討した。

B. 研究方法

1975 年の開院から 1996 年 7 月までに近畿大学医学部で治療を開始した子宮頸部腺癌 99 例を対象に *retrospective* にその臨床病理学的因子と予後を解析した。生存者の追跡期間の中央値は 99 月 (8.2 年) [5.1 月~215 月 (17.7 年)] であった。生存曲線は Kaplan-Meier 法によって計算し、Logrank-test(以下 L-R)、Generalized Wilcoxon-test(以下 G-W)によって比較した。Cox の比例ハザードモデルにより多変量解析を施行した。P 値は 0.05 以下を有意とした。

C. 研究結果

1. 症例数の推移

年度別の症例数は、'75~'79:13、'80~'84:22、'85~'89:28、'90~'94:26、'95~'96.7:10 となっており、'75~'84 と '85~'94 を比

較すると症例数はそれぞれ 35、54 であり増加傾向がみられた。

2. 臨床進行期別症例数

臨床進行期別症例数はそれぞれ 0 期:3、I a 期:5、I b 期:61、II b 期:17、III a 期:1、III b 期:2、IV a 期:8、IV b 期:2 であった。I b、II b 期は計 78 例で約 80% を占め、IV a 期は 8 例 (8%) であった。

3. 組織分類別症例数

組織分類別症例数は上皮内腺癌:3、微小浸潤腺癌:5、粘液性腺癌:72、類内膜腺癌:15 明細胞腺癌:2、漿液性腺癌:2 であった。粘液性腺癌が最も多く (約 73%) adenoma malignum は 1 例であった。

4. 臨床進行期別治療

1) 0、I a 期症例

8 例とも手術 (円錐切除術、単純・準広汎子宮全摘術) を施行しているが、全例無再発生存している。

2) I b、II b、III、IV 期症例

I b 期 61 例の治療は、54 例に広汎子宮

全摘術が施行され、そのうち 41 例が術後放射線治療あるいは化学療法を受けている。II b 期 17 例の治療は、15 例に広汎子宮全摘術および術後放射線治療あるいは化学療法が施行されている。III、IV 期 13 例の治療は、10 例に放射線治療、3 例に化学療法が施行されている。

5. 臨床進行期別生存曲線

5 年生存率は、I 期：80%、II 期：47%、III 期：0%、IV 期：20%であった。

6. 臨床病理学的因子と予後

1) 単変量解析

臨床進行期、pTNM 分類、組織型と生存期間との相関について解析した。臨床進行期 [P=0.000(L-R),0.000(G-W)],pT[P=0.000(L-R),0.000(G-W)],pN[P=0.000(L-R),0.000(G-W)]では有意な相関を認めた。臨床進行期では、I b 期 vs II b 期 [P=0.007(L-R),0.003(G-W)]、II b 期 vs III 期 [P=0.000(L-R),0.000(G-W)]では生存期間に有意な相関を認めたが、III 期 vs IV 期 [P=0.459(L-R),0.602(G-W)]では認めなかった。組織型では有意な相関を認めなかった [P=0.319(L-R),0.324(G-W)]。

2) 多変量解析

①pT、pN、年齢、組織型を因子として多変量解析したところ、pT1b 症例は pT2b 症例より (P=0.039)、pN0 症例は pN1 症例より (P=0.030) 生存期間は有意に長く、独立因子であることが判明した。年齢、組織型は有意な因子ではなかった。

②臨床進行期、組織型、年齢を因子とした多変量解析では、I b 期症例は II b 期症例より (P=0.012)、I b 期症例は III 期+IV 期症例より (P=0.000) 生存期間は有意に長く、独立因子であることが判明した。類

内膜腺癌 vs 粘液性腺癌 (P=0.229)、年齢 (P=0.515) は有意な因子ではなかった。

D. 考察

本研究でも認められたように子宮頸部腺癌は増加傾向にあり、子宮頸癌の治療成績向上のためにも腺癌に対する検討が必要である。0、I a 期の予後は非常に良好であるため、特に I b 期以上の症例に対する治療戦略の検討が重要である。今回、臨床進行期、pTNM 分類、組織型、年齢を因子とした多変量解析では、臨床進行期、pT、pN が独立した予後因子であることが判明した。今回の検討では、化学療法および放射線療法施行症例の予後がより不良であった。これは治療法選択に際してバイアスがかかっているためと推測され、治療法に関する検討は施行しなかった。子宮頸部腺癌に対する化学療法として婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構では、CPT-11、5-FU、MMC、3 剤併用療法の study を施行中である。

E. 結論

臨床進行期、pT、pN が独立した予後因子であることが判明した。さらに腫瘍径等が重要な予後因子であると報告されている。よってこのような症例に対する有効な治療法の開発が望まれる。新しい治療戦略として platinum-based chemo-radiation が期待されるが、いずれにしても prospective, multicenter trial が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto K, Yoshikawa H, Shiromizu K, Saito T, Kuzuya K, Tsunematsu R,

Kamura T. Pulmonary Metastasectomy for Uterine Cervical Cancer: A Multivariate Analysis. Ann Thorac Surg 77:1179-1182, 2004.

2. Yamamoto K, Izumi R, Hasegawa K, Nakajima H, Ohashi K, Kudo R, Okuda H, Takahashi T, Origasa H, Sugimori H. Adjuvant Oral 5-Fluorouracil for Cervical Cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group Report. Int J Oncol 24:1175-1179, 2004.

2. 学会発表

1. Yamamoto K, et al. Adjuvant Oral 5-Fluorouracil for Cervical Cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group Report. The 10th World Congress on Advances in Oncology, and 8th International Symposium on Molecular Medicine, Greece. (2005. 10. 13-10. 15)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

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

分担研究者 杉山 徹 岩手医科大学医学部 産科婦人科学教室 教授

研究要旨

局所進行子宮頸癌に対する短期間の術前化学療法の有用性を検証するための研究において、cisplatin/irinotecan 併用療法（3週ごと）での phase II study (feasibility study)、さらに、cisplatin を用いた放射線化学療法のパイロット研究を検討した。術前化学療法は、Ib2～II 期での奏効率は 78% で、down-staging 効果を有することが示された。III 期ではその限界も示唆された。放射線化学療法も短期間の観察であるが安全に行えることが示唆されたが、晩期毒性を観察中である。

A. 研究目的

局所進行子宮頸癌の臨床進行期別の予後の改善はみられていない。手術法の取り組みが欧米と日本では異なることより、その研究方法の困難性がある。JCOG での BOMP 療法を用いた neoadjuvant chemotherapy(NAC) の phase III study は中間解析で NAC 群での予後が改善されなかったことより中止されたが、NAC そのものが否定されたわけではない。日本婦人科悪性腫瘍研究機構（JGOG）では、有効性が期待できるレジメン CPT-11/Nedaplatin を用いての Phase II study を開始する予定である。このように手術可能な Ib2～IIb 期では NAC での検討が本邦では広く受け入れられている。また、III 期でも卵巣機能を温存できる可能性があり、我々は若年婦人を検討対象としている。一方、欧米では Ib2 以上では chemoradiation が推奨されている。毒性で未知な部分が多く、我々は、高齢者、合併症を有する患者や手術を希望しない患者に対しては cisplatin を用いた放射線化学療法のパイロット研究を行い、その安全性についても同時に検討している。

B. 研究方法

1.NAC: Ib2～IIb 期と III 期に区分して症例を登録している。2002 年より Ib2～bulky IIb 期と卵巣機能温存が必要な 40 歳以下の III 期を対象として cisplatin70mg/m²(day 1) +irinotecan 70mg/m²(day 1,8) 静注、2 コースでの phase II study(feasibility study) を開始した。

2.Chemoradiation: Ib2～IVa 期の患者を対象として、cisplatin 30mg/m² 毎週併用で行っている。

C. 研究結果

1)NAC:13 例(Ib2～IIb 期:9 例、IIIb 期:4 例)での奏効率は 60%であるが、Ib2～IIb 期では 7 例の奏効(奏効率 78%)が確認され、8 例で広汎性子宮全摘術が確実に施行できた。Grade3 以上の有害事象は好中球減少が 8 例(66.7%)、貧血 3 例(25.9%)にみられたが、G-CSF 投与等により速やかに回復した。Grade3 以上の下痢や grade 2 以上の血小板減少は認めなかった。

2)Chemoradiation: 放射線化学療法は 10 例に行われ(IIb 期 2 例、IIIb 期 6 例、IVa 期 2 例)、grade 3 の好中球減少を 2

例に認めましたが、放射線療法は予定どおり完遂された。

D. 考察

試験中であるが、3週ごとの cisplatin/irinotecan 併用療法は、安全に行え、術前化学療法として短期間での治療であり、cisplatin dose intensity (DI) も 30mg/week で、その有効性が示唆される。さらに試験を継続して、この結果を確認する必要があると思われる。また、術後、病理学的な検討を加えねばならない。放射線化学療法も短期間の観察であるが安全に行えることが示唆されたが、長期に渡り晩期毒性を監視していく必要がある。

E. 結論

3週ごとの cisplatin/irinotecan 併用療法は、安全かつプラチナ DI も 30 以上あり、術前化学療法の有用性が示唆された。また、cisplatin 30mg/m² 毎週併用での放射線化学療法も安全に行えることが示唆される。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

I. 論文発表

1. 杉山徹、喜多川亮、嘉村敏治. 新薬展望 2005 子宮悪性腫瘍治療薬. 医薬ジャーナル(増刊号)41(S-1):181-188, 2005
2. 竹内聡、杉山徹: 子宮頸癌・体癌における腫瘍マーカーとその利用の仕方. 成人病と生活習慣病 35(6):663-667, 2005
3. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, Suzuki M, Kita T, Sugiyama T, Hiura M, Kaku T, Tsuda H, Terakawa M. Clinical characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. J Clin Oncol 23: 469s (#5061), 2005
4. Sugiyama T, Omi H, Kigawa J, Hatae M, Suzuki M, Tsuda H. Phase I study of paclitaxel (TXL), doxorubicin (ADM) and carboplatin (CBDCA) combination therapy (TAC) in patients with high-risk and recurrent endometrial cancer. J Clin Oncol 23:475s (#5084), 2005
5. Takeuchi S, Terai Y, Yamaguchi H, Yamabe S, Ueda M, Ueki M, Maruo T, Sugiyama T. A phase I/II study of weekly intraperitoneal (IP) paclitaxel (PAC) with monthly intravenous (IV) carboplatin (CBDCA) for optimal debulked epithelial ovarian cancer (EOC) with peritoneal disease (PED). J Clin Oncol 23:484s (#5120), 2005
6. Takano M, Kita T, Kikuchi Y, Yaegashi N, Kuzuya K, Tsuda H, Suzuki M, Kigawa J, Takeuchi S, Sugiyama T. Clinical characteristics of clear cell adenocarcinoma of the ovary-Japan Clear Cell Carcinoma Study Group-. J Clin Oncol 23: 484s (#5123), 2005
7. Nishio S, Sugiyama T, Shoji T, Kitagawa R, Ushijima K, Kamura T. Phase II study of irinotecan plus oral etoposide in patients with platinum and taxane-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 23: 479s (#5099), 2005

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hara M, <u>Kamura T</u> , et al.,	Identification of human papillomavirus 16-E6 protein-derived peptides with the potential to generate cytotoxic T - lymphocytes toward human leukocyte antigen - A24+ cervical cancer.	Int J Oncol	27	1371-1379	2005
Usijima K, <u>Kamura T</u> , et al.,	Fertility - sparing treatment by high dose oral medroxyprogesterone acetate for endometrial cancer and atypical hyperplasia in young women : A multicentric phase II study.	Proc. ASCO		5022	2005
<u>Kasamatsu T</u> , et al.,	Clinical aspects and prognosis of pelvic recurrence of cervical carcinoma.	Int J Gynecol Obstet	89	39-44	2005
Suprasert P, <u>Kasamatsu T</u> , et al.,	Radical hysterectomy for stage IIB cervical cancer : a review.	Int J Gynecol Cancer	15	995-1001	2005

Ohara K, <u>Yoshikawa H</u> , et al.,	Preliminary estimation of treatment effect on uterine cervical squamous cell carcinoma in terms of tumor regression rate : comparison between chemoradiotherapy and radiotherapy alone.	Radiat Med	23	25-29	2005
Ohara K, <u>Yoshikawa H</u> , et al.,	Early determination of uterine cervical squamous cell carcinoma radioresponse identifies high- and low-response tumors.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	64	1179-1182	2006
Shiohara S, <u>Konishi I</u> , et al.,	Expression of cyclins, p53, and Ki-67 in cervical squamous cell carcinomas : overexpression of cyclin A is a poor prognostic factor in stage Ib and II disease.	Virchows Arch	446	626-633	2005
<u>Sakuragi N</u> , et al.,	A systematic nerve-sparing radical hysterectomy technique in invasive cervical cancer for preserving post surgical bladder function.	Int J Gynecol Cancer	15	389-397	2005
<u>Yamamoto K</u> , et al.,	Adjuvant oral 5-fluorouracil for cervical cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group report.	Int J Oncol	24	1175-1179	2004

Identification of human papillomavirus 16-E6 protein-derived peptides with the potential to generate cytotoxic T-lymphocytes toward human leukocyte antigen-A24⁺ cervical cancer

MIHO HARA¹, SATOKO MATSUEDA¹, MAYUMI TAMURA¹, HIROKO TAKEDATSU¹,
MASAHIRO TANAKA¹, KOUICHIRO KAWANO², KAZUO MOCHIZUKI²,
TOSHIHARU KAMURA², KYOGO ITOH^{1,3} and MAMORU HARADA¹

Departments of ¹Immunology, and ²Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine, Kurume, Fukuoka 830-0011; ³Center of the 21st Century COE Program for Medical Science, Kurume University, Japan

Received May 31, 2005; Accepted July 4, 2005

Abstract. Human papillomavirus 16 (HPV16)-E6 and -E7 proteins are considered to be appropriate targets in specific immunotherapy for cervical cancer. In this study, we attempted to identify epitope peptides from the HPV16-E6 protein that have the potential to generate cytotoxic T-lymphocytes (CTLs) toward human leukocyte antigen (HLA)-A24⁺ cervical cancer. Two HPV16-E6 peptides at positions 75-83 and 91-100 effectively induced peptide-specific CTLs from peripheral blood mononuclear cells of HLA-A24⁺ cervical cancer patients. These HPV16-E6 peptide-induced CTLs showed cytotoxicity against HLA-A24⁺ and HPV16-E6 protein-expressing cervical cancer cells. Experiments with blocking antibodies and cold inhibition targets revealed that the cytotoxicity was mainly dependent on peptide-specific and CD8⁺ T cells. In addition, based on our observation that induction of immunoglobulin G (IgG) reactive to administered CTL-directed peptides is correlated with clinical responses, we attempted to detect IgG reactive to HPV16-E6 peptides in the plasma of cancer patients. As a result, IgGs reactive to the HPV16-E6₉₁₋₁₀₀ peptide were detected in 4 of 12 cervical cancer patients. These results indicate that these HPV16-E6-derived peptides are good candidates in peptide-based immunotherapy for HLA-A24⁺ cervical cancer patients.

Introduction

The vast majority of cervical carcinomas are associated with infection by malignant human papillomavirus (HPV) serotypes,

particularly HPV16 and HPV18 (1,2). Because the HPV *E6* and *E7* genes are selectively retained and expressed in cervical carcinomas (3-5), they are attractive targets for specific immunotherapy. Indeed, HPV16-specific cytotoxic T-lymphocytes (CTLs) have been detected in both peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and tumor-infiltrating lymphocytes after antigen-specific *in vitro* restimulation (6,7). In addition, several HPV16-E7-derived epitope peptides with the potential to generate cervical cancer-reactive CTLs in human leukocyte antigen (HLA)-A2⁺ patients have been identified (8-10) and applied in specific immunotherapy to cervical cancer patients (11-14). However, there is no information regarding HPV16-E6- or -E7-derived peptides applicable for HLA-A24⁺ cervical cancer patients.

We identified a panel of antigenic peptides having the potential to induce peptide-specific and tumor-reactive CTLs in patients (15). We utilized some of them as peptide vaccinations for human leukocyte antigen (HLA)-A24⁺ or HLA-A2⁺ cervical cancer patients and found that the clinical response was unsatisfactory, although a major tumor regression was observed in several cases (16). In this study, to develop a clinically effective peptide vaccination for cervical cancer patients, we have attempted to identify HPV16-E6-derived peptides that have the potential to generate cervical cancer-reactive CTLs in HLA-A24⁺ cervical cancer patients. As a consequence, we identified two new CTL-directed HPV16-E6-derived peptides that are applicable to specific immunotherapy for HLA-A24⁺ cervical cancer patients.

Materials and methods

Patients. Informed consent was obtained from all of the HLA-A24⁺ cervical cancer patients and healthy volunteers who were enrolled in this study. None of the participants was infected with HIV. Twenty milliliters of peripheral blood was obtained and the peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were prepared by Ficoll-Conray density gradient centrifugation. The expression of HLA-A24 molecules on the PBMCs of the cancer patients and healthy donors was determined by flow cytometry.

Correspondence to: Dr Mamoru Harada, Department of Immunology, Kurume University School of Medicine, 67 Asahi-machi, Kurume, Fukuoka 830-0011, Japan
E-mail: haramamo@med.kurume-u.ac.jp

Key words: cervical cancer, HPV16, cytotoxic T-lymphocytes, peptide, HLA-A24