

## Materials and methods

### Blood sample

We conducted genotype analysis of Fas gene promoter -670 using blood samples from 95 normal healthy women and 83 cervical, 108 endometrial, and 68 ovarian cancer patients with invasive diseases. Table 1 shows the clinical characteristics of cancer patients. All subjects were Japanese women. No statistically significant differences were found between control subjects and cancer patients in each group in terms of age distribution, smoking, and menstrual status. This study was approved by our institutional review board, and all samples were obtained with consent.

### DNA preparation

Peripheral blood lymphocytes were disrupted with lysis buffer (20 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl [pH 8.0], 10 mM ethylenediaminetetraacetic acid [pH 8.0], 0.5% sodium dodecyl sulfate, 50 µg/mL proteinase K), and genomic DNA was extracted with phenol-chloroform and precipitated with ethanol using standard techniques. Purified DNA samples from the cells were stored at -20°C until use.

### Genotyping of Fas gene promoter -670

Polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism analysis of the Fas gene promoter -670, modified from a technique described by Lee *et al.*<sup>(11)</sup>, was conducted with the primers 5'-CTACCTAAGAGCTATCTACCGTTC-3' and 5'-GGCTGTCCATGTTGTGGCTGC-3'. Hundred nanograms

of the DNA template from each sample was amplified by PCR in a final volume of the 50-µL reaction containing 10 mM Tris-HCl (pH 8.3), 50 mM KCl, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.01% (wt/vol) gelatin, 200 µM deoxynucleoside triphosphate, 0.5 µM each primer, and 1.25 U *Taq* polymerase (Applied Biosystems, Branchburg, NJ) as previously described<sup>(12)</sup>. After an initial denaturation at 96°C for 3 min, 40 cycles of denaturation (94°C for 1 min), annealing (58°C for 1 min), and extension (72°C for 2 min) were carried out on a Perkin-Elmer GeneAmp PCR System 9700. The final extension was performed at 72°C for 10 min. After digestion of PCR products with restriction enzyme *Mva*I (Roche Applied Science, Penzberg, Germany) under recommended conditions, DNA fragments were visualized on a 3.0% agarose gel electrophoresis with ethidium bromide staining, and gel images were obtained using the ATTO densitograph UV-image analyzer (ATTO Corp, Tokyo, Japan).

### Statistical analysis

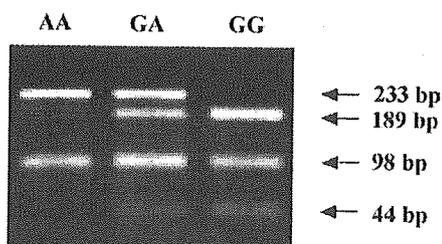
To compare the polymorphic features of Fas gene promoter -670 between control subjects and cancer patients, Pearson's Chi-square test was used. A level of  $P < 0.05$  was accepted as statistically significant.

## Results

The *Mva*I site at -670 position is polymorphic, whereas the *Mva*I site at -858 position is a constant restriction site. After digestion with *Mva*I enzyme, two fragments, 233 and 98 bp, were produced if A nucleotide was present at -670 position. In the presence of G

**Table 1.** Clinical characteristics of gynecological cancer patients

Variable	Cervical cancer (n = 83)	Endometrial cancer (n = 108)	Ovarian cancer (n = 68)
Age distribution (years)			
≤30	4 (4.8%)	3 (2.8%)	3 (4.4%)
31-50	39 (47.0%)	26 (24.1%)	20 (29.4%)
51-70	35 (42.2%)	68 (62.9%)	41 (60.3%)
>70	5 (6.0%)	11 (10.2%)	4 (5.9%)
Menstrual status			
Premenopause	45 (54.2%)	34 (31.5%)	25 (36.8%)
Postmenopause	38 (45.8%)	74 (68.5%)	43 (63.2%)
FIGO stage			
I	37 (44.6%)	84 (77.8%)	26 (38.2%)
II	31 (37.3%)	4 (3.7%)	7 (10.3%)
III	15 (18.1%)	19 (17.6%)	32 (47.1%)
IV	0 (0%)	1 (0.9%)	3 (4.4%)
Histologic type			
Squamous		Endometrioid	Serous
59 (71.1%)		97 (89.8%)	34 (50.0%)
Nonsquamous		Nonendometrioid	Nonserous
24 (28.9%)		11 (10.2%)	34 (50.0%)



**Figure 1.** Genotyping of Fas gene promoter  $-670$  in DNA samples from peripheral blood lymphocytes by PCR-restriction fragment length polymorphism. The genotypes AA (232 bp), GA (188, 233 bp), and GG (189 bp) are shown.

substitution at this position, the resultant 233-bp fragment was further cleaved into two fragments, 189 and 44 bp, because of the new *Mva*I restriction site. Figure 1 shows an example for genotyping of Fas gene promoter  $-670$  in DNA samples purified from peripheral blood lymphocytes. The fragments of 233 and 189 bp indicated the AA and GG genotypes, respectively. The GA genotype contained these two bands.

Table 2 shows the genotype and allele frequencies of Fas promoter  $-670$  in the 354 samples examined. Hardy-Weinberg equilibrium of the A/G allele was maintained in our population. Eighty-three patients with cervical cancer had a statistically higher frequency of GG genotype and G allele than 95 controls ( $P = 0.0353$  and  $0.0278$ , respectively). There was no significant difference in the genotype or allele prevalence between control subjects and endometrial or ovarian cancer patients. As shown in Table 3, the Fas  $-670$  GG genotype was associated with an increased risk for the development of cervical cancer (OR = 2.56, 95% CI = 1.08–6.10) compared with the AA genotype. There also appeared to be a trend toward increased frequency from AA to GG genotype in cancer patients ( $P$  test for trend  $<0.05$ ). The G allele also increased the risk of cervical cancer (OR = 1.60, 95% CI = 1.05–2.43) compared with the A allele.

## Discussion

There is an expanding body of literature suggesting that host factors, including genetic polymorphisms, may explain some of the individual differences in cancer occurrence. A large number of previous studies have been conducted on the correlation between germ-line polymorphisms of cancer susceptibility genes and the higher risk of human malignant tumors. Polymorphisms in the promoter region or 5'-flanking region of genes can lead to different levels of gene expression and have been implicated in a number of diseases. The *Mva*I polymorphism at  $-670$  position of the Fas gene within the enhancer region occurs at the consensus sequence of nuclear transcription element gamma interferon activation signal (GAS) binding site and could conceivably influence the expression of Fas gene<sup>(7,8)</sup>. Homozygosity for G allele could result in a complete deletion of the binding sequence of transcription element GAS, which is responsible for the signal emanated through STAT1, and in a significant alteration in the gene expression.

Several previous studies addressed the association of this SNP with autoimmune diseases<sup>(5,7,8,11)</sup>. Lai *et al.*<sup>(9)</sup> conducted Fas promoter  $-670$  polymorphism analysis using surgical and biopsy tissue specimens of cervical neoplasm and reported that the frequency of AA genotype and A allele increased in accordance with the multistep carcinogenesis from cervical intraepithelial lesion to invasive squamous cell cancer. They stated that AA genotype, conferring more efficient Fas expression, could be one of the mechanisms that cells use to avoid carcinogenesis. In contrast, our present results on germ-line polymorphism of Fas promoter  $-670$  demonstrated that the frequency of GG genotype or G allele increased the risk of cervical cancer. Very recently, Engelmark *et al.*<sup>(10)</sup> and Dybikowska *et al.*<sup>(13)</sup> have demonstrated that AA genotype in Fas gene promoter at  $-670$  position may not be engaged in the development of cervical neoplasia in a Swedish and a Polish population, respectively. Allelic differences of Fas promoter  $-670$  polymorphisms were

**Table 2.** Genotypic and allelic frequencies of Fas promoter  $-670$  in control subjects and cancer patients

Samples	Genotype frequency			Allele frequency	
	AA	GA	GG	A	G
Normal ( $n = 95$ )	23 (24.2%)	54 (56.8%)	18 (18.9%) <sup>a</sup>	100 (52.6%)	90 (47.4%) <sup>b</sup>
Cervical cancer ( $n = 83$ )	15 (18.1%)	38 (45.8%)	30 (36.1%) <sup>a</sup>	68 (41.0%)	98 (59.0%) <sup>b</sup>
Endometrial cancer ( $n = 108$ )	39 (36.1%)	50 (46.3%)	19 (17.6%)	128 (59.3%)	88 (40.7%)
Ovarian cancer ( $n = 68$ )	18 (26.4%)	37 (54.4%)	13 (19.1%)	73 (53.7%)	63 (46.3%)

<sup>a</sup> $P = 0.0353$   $\chi^2$  vs normal.

<sup>b</sup> $P = 0.0278$   $\chi^2$  vs normal.

**Table 3.** Risk of cervical cancer associated with Fas promoter -670 genotypes and alleles

Fas promoter -670 polymorphism	Control subjects	Cancer patients	OR (95% CI)
<b>Genotype</b>			
AA	23 (24.2%)	15 (18.1%)	1.00 (referent)
GA	54 (56.8%)	38 (45.8%)	1.08 (0.49-2.37)
GG	18 (18.9%)	30 (36.1%)	2.56 (1.08-6.10)
<b>Allele</b>			
A	100 (52.6%)	68 (41.0%)	1.00 (referent)
G	90 (47.4%)	98 (59.0%)	1.60 (1.05-2.43)

observed in various ethnic groups<sup>(13)</sup>. The frequency of -670 A/G alleles in healthy individuals differed among American, Korean, and Japanese populations. The genotype distribution in normal controls of the Japanese population obtained in our study was consistent with previous reports<sup>(13,14)</sup>. The differences of materials analyzed and the ethnic variation of genotype frequency of Fas gene promoter in different geographical regions may affect the discrepancy in the results between our present study and other reports.

In cervical cancer tissues and cell lines, significant decrease in the expression levels of Fas has been reported<sup>(15,16)</sup>. The higher frequency of GG genotype or G allele in our series may result in a significant decrease in Fas gene expression and subsequent escape from apoptosis of the cells in cervical carcinogenesis. Sun *et al.*<sup>(17)</sup> also observed an increased risk of esophageal squamous cell carcinoma associated with Fas -670 GG genotype. Moreover, our recent study<sup>(18)</sup> using 279 cervical smear samples has demonstrated that the frequency of G allele increased from low-grade squamous intraepithelial lesion to high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and that there was an increased odds ratio for G allele in HSIL cases compared to controls among the patients with high-risk human papilloma virus. Here we demonstrated that the germ-line polymorphism of Fas gene promoter -670 is closely associated with the risk of cervical cancer in a Japanese population. It might be of interest to evaluate further whether this SNP could be used as a disease marker for the natural history of cervical neoplasias in a setting of a longitudinal cohort study.

### Acknowledgments

We are grateful to Dr Ken Ueki and Dr Daisuke Akise, Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka

Medical College, for collecting clinical materials. We also thank Kumiko Sato for her technical assistance. This work was supported in part by High-Tech Research Program of Osaka Medical College.

### References

- 1 Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 2001;411:342-8.
- 2 Lowe SW, Lin AW. Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis* 2000;21:485-95.
- 3 Nagata S, Golstein P. The Fas death factor. *Science* 1995;267:1449-56.
- 4 Suda T, Takahashi T, Golstein P, Nagata S. Molecular cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell* 1993;75:1169-78.
- 5 Huang QR, Morris D, Manolios N. Identification and characterization of polymorphisms in the promoter region of the human Apo-1/Fas (CD95) gene. *Mol Immunol* 1997;34:577-82.
- 6 Sibley K, Rollinson S, Allan JM *et al.* Functional FAS promoter polymorphisms are associated with increased risk of acute myeloid leukemia. *Cancer Res* 2003;63:4327-30.
- 7 Kanemitsu S, Ihara K, Saifuddin A *et al.* A functional polymorphism in fas (CD95/APO-1) gene promoter associated with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:1183-8.
- 8 Huang QR, Danis V, Lassere M, Edmonds J, Manolios N. Evaluation of a new Apo-1/Fas promoter polymorphism in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:645-51.
- 9 Lai HC, Sytwu HK, Sun CA *et al.* Single nucleotide polymorphism at Fas promoter is associated with cervical carcinogenesis. *Int J Cancer* 2003;103:221-5.
- 10 Engelmark MT, Renkema KY, Gyllensten UB. No evidence of the involvement of the Fas -670 promoter polymorphism in cervical cancer in situ. *Int J Cancer* 2004;112:1084-5.
- 11 Lee YH, Kim YR, Ji JD, Sohn J, Song GG. Fas promoter -670 polymorphism is associated with development of anti-RNP antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:2008-11.
- 12 Ueda M, Gemmill RM, West J *et al.* Mutations of the  $\beta$ - and  $\gamma$ -catenin genes are uncommon in human lung, breast, kidney, cervical and ovarian carcinomas. *Br J Cancer* 2001;85:64-8.
- 13 Dybikowska A, Sliwinski W, Emerich J, Podhajaska AJ. Evaluation of Fas gene promoter polymorphism in cervical cancer patients. *Int J Mol Med* 2004;14:475-8.
- 14 Niino M, Kikuchi S, Fukazawa T, Miyagishi R, Yabe I, Tashiro K. An examination of the Apo-1/Fas promoter Mva I polymorphism in Japanese patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2002;2:8-12.
- 15 Contreras DN, Krammer PH, Potkul RK *et al.* Cervical cancer cells induce apoptosis of cytotoxic T lymphocytes. *J Immunother* 2000;23:67-74.
- 16 Das H, Koizumi T, Sugimoto T *et al.* Quantitation of Fas and Fas ligand gene expression in human ovarian, cervical and endometrial carcinomas using real-time quantitative RT-PCR. *Br J Cancer* 2000;82:1682-8.
- 17 Sun T, Miao X, Zhang X, Tan W, Xiong P, Lin D. Polymorphisms of death pathway genes FAS and FASL in esophageal squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1030-6.
- 18 Ueda M, Hung YC, Terai Y *et al.* Fas gene promoter -670 polymorphism (A/G) is associated with cervical carcinogenesis. *Gynecol Oncol* 2005;98:129-33.

Accepted for publication August 1, 2005

# ハイリスク症例に対する後療法には adjuvant radiotherapy か adjuvant chemotherapy か —adjuvant radiotherapy の立場から

寒河江 悟\*      杉村 政樹\*      江坂 嘉昭\*

## 要 旨

子宮体癌の術後療法として子宮に病巣が局限している進行期 I/II 期の場合、放射線療法が標準治療として汎用され有効である。しかし、近年その治療効果は骨盤内再発予防としての局所制御には有効であるが、長期的な予後に関しては生存率が向上するというエビデンスに乏しいとも言われる。最近の本邦の無作為化比較試験 JGOG 2033 では IC 期、II 期の早期癌では放射線療法と化学療法がともに有効であることが示唆された。今後、放射線療法と並んで化学療法の有用性が注目される可能性がある。

## はじめに

子宮体癌は早期症例が多くを占め、手術療法で完全摘出可能であれば比較的予後良好な疾患である。しかし、手術療法で完全に腫瘍が摘出できなかった場合や摘出物の病理所見で種々の再発危険因子を認めた場合、術後の追加療法の選択には苦慮することが多い。そこで術後の追加治療である放射線療法を中心に述べ、特に最近報告された化学療法との無作為化比較試験の成績と今後の展開を考察してみた。

## 1. 子宮体癌治療成績と治療法の現状

欧米を中心とした FIGO annual report vol. 25 の報告<sup>1)</sup>では、進行期 Ic (n=1,219), IIa (n=364), IIb (n=426), IIIa (n=484), IIIb (n=73), IIIc (n=293) 症例、約 2,900 例の 5 年生

Sagae Satoru

\* 札幌医科大学産婦人科 助教授

(〒060-0061 北海道札幌市中央区南 1 条西 16 丁目)

表1 術後療法を行う場合の判断基準になる予後因子

子宮因子
● >1/2 の筋層浸潤
● 組織分化度 G3
● 脈管侵襲例
● 頸部間質浸潤例
● 明細胞腺癌や漿液性腺癌などの特殊な組織型
子宮外因子
● 付属器転移
● 腹膜播種, 腹腔細胞診陽性
● 大網転移
● 骨盤リンパ節転移, 傍大動脈リンパ節転移
● 腔あるいは傍結合織浸潤

存率はそれぞれ 81.3%, 78.7%, 71.4%, 60.4%, 30.2%, 52.1% であった。また進行期 Ic, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc 症例の治療法は、手術のみの症例がそれぞれ 6.53%, 2.05%, 1.83%, 2.72%, 0.37%, 1.23% で、術後放射線療法はそれぞれ 27.64%, 7.81%, 9.15%, 9.35%, 0.99%, 4.01% で、術後化学療法はそれぞれ 11.46%, 3.61%, 4.46%, 22.08%, 2.55%, 18.68% であった。すなわち、I/II 期症例では圧倒的に放射線療法を追加している。

日本における子宮体癌症例の現状は、日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の最新の患者年報 (2001 年)<sup>2)</sup>によると、0 期 9.6%, I 期 58.5%, II 期 7.0%, 合わせて 75.1% が早期癌であり、III 期・IV 期はそれぞれ 19.8%, 5.0%, 合わせて 24.8% である。また、最新の治療年報<sup>3)</sup>によると、全国 135 機関における 1990 年治療例 1,479 例の進行期別の 5 年生存率は、I 期は 76.9%, II 期 69.7%, III 期 41.8%, IV 期 8.2% であり、治療法の内訳では、手術のみ 45.8%, 手術+放射線 20.4%, 手術+化学療法 28.7% などであり、治療法別の 5 年生存率 (腺癌) は、手術のみは 82.0%, 術後放射線療法を追加した群は 71.1% であり、化学療法主体の追加群は 69.9% である。また術後放射線療法にさらに他の化学療法などを追加した群では 56.8% に低下していた。

術後療法を行う場合の判断基準になる予後因子としては、子宮因子あるいは子宮外因子に分けると以下のごとくなる (表 1)。すなわち、子宮因子としては、1/2 以上の筋層浸潤、組織分化度 G3、脈管侵襲例、頸部間質浸潤例、明細胞腺癌や漿液性腺癌などの特殊な組織型であり、子宮外因子としては、付属器転移、腹膜播種、腹腔細胞診陽性、大網転移、骨盤リンパ節転移、傍大動脈リンパ節転移、腔あるいは傍結合織浸潤などである。これらの因子が陽性的場合には何らかの術後療法の必要性がある<sup>4)</sup>。最近我々は組織分化度に注目し、これまでの G1, G2, G3 という 3 種類から 2 種類の low と high に分ける Kurman らのグループの分類で子宮体癌を検討したところ、早期癌の low 分化度症例には追加治療が必要なく、進行癌でも low 分化度では早期癌に近い治療成績が得られることを報告し、治療法選択の一助になるものと期待している<sup>5)</sup>。

## 2. 術後の放射線治療

術後の放射線治療については、欧米を中心にもっとも標準的に行われている治療法である。米国の NCCN のガイドライン 2004 年版<sup>6)</sup>にもはっきりと明記されている (表 2)。すなわち、進行期 I/II 期では IA 期, IB 期, IC 期, IIA 期, IIB 期に分類し、さらに組織分化度により、観察のみ、腔内腔内照射、さらに骨盤への外照射が術後療法として選択されている。

一般に術後の骨盤への外照射は骨盤内再発を減らすことは事実である。しかし、生存率が向上するというエビデンスはないとも言われる。したがって、年齢、筋層浸潤、腫瘍 grade、リンパ管侵襲、病理組織型などの危険因子、あるいは骨盤リンパ節郭清の有無などを組み合わせて、術後照射の適応症例を正確に選択すべきである。筋層浸潤が 50% 未満 (IA~B) で G1~2 の低リスク腫

表2 米国のNCCNのガイドライン2004年版<sup>9)</sup>に見る早期子宮体癌術後療法の一覧

手術進行期	再発危険因子*	G1	G2	G3	
I期	A	(-)	Ob	Ob	Ob or Br
		(+)	Ob	Ob	Ob or PR±Br
	B	(-)	Ob	Ob or Br	Ob or Br
		(+)	Ob or Br	PR±Br	PR±Br
	C	(-)	Ob or Br	Ob or Br	PR±Br
		(+)	PR±Br	PR±Br	PR±Br
II期	A	<50% MI	Ob or Br	<u>Ob or Br or PR±Br</u>	Br±PR
		>50% MI	Br±PR	Br±PR	PR+Br
	B		PR+Br	PR+Br	PR+Br

Ob : Observe

Br : Vaginal Brachytherapy

PR : Pelvic radiotherapy

Ob or Br or PR±Br : Observe or Vaginal brachytherapy or Pelvic RT±vaginal brachytherapy

\*再発危険因子とは、高齢、脈管侵襲、腫瘍径、筋層浸潤、外側子宮筋層1/3以上の浸潤をいう。

瘍では再発率が低く、術後骨盤照射は必要ない。問題はそれよりリスクの高い中等度リスク症例 (intermediate risk : IR) の扱いである。しかしこれまでの報告<sup>7-9)</sup>でもその定義は一定しておらず、筋層浸潤1/2以上またはG3のI期やII期など正確に比較できない問題もあるが、IIIa期で腹水あるいは洗浄細胞診陽性のみの症例も含めるといふ考えもある。

また再発のリスクがより高い群であるIB~C期も含んだ臨床進行期I期では、骨盤照射によって骨盤内再発率が低下するとして1980年に発表されたランダム化比較試験<sup>7)</sup>では、術後に腔内腔内照射を施行された症例を対象に骨盤照射の有用性が検討され、骨盤照射なし群と照射あり群で再発は前者で7%、後者で2%と有意に骨盤照射で再発が少なかった。さらにIb期では骨盤照射なし群と照射あり群で再発率がそれぞれ4.3%と2.2%であったし、Ic期ではそれぞれ14.7%と6.6%ということで、骨盤内再発を有意に減少させることが示された。しかし両群では5年生存率が89%、91%と有意な差ではなかった。非無作為化試験であったGOG 33<sup>8)</sup>では臨床進行期I/II期症例895例で手術単独と手術+放射線療法を比較すると、再発率は手術単独で30%、手術+放

射線療法で15%と明らかに少なく、全体で17%の再発率であった。

筋層浸潤が50%以上のG1~2腫瘍、あるいは筋層浸潤は50%未満でもG3であるなどの中等度リスク群では、術後の骨盤照射は骨盤内再発を減らし、無病生存率を向上させることがランダム化比較試験で示されている<sup>9)</sup>。すなわちG1で筋層浸潤50%以上、すべてのG2、G3で筋層浸潤50%未満を対象として、手術時リンパ節検索を行わなかったPORTECのランダム化比較試験では、骨盤照射群354例と非照射群360例の比較で5年骨盤内再発率はそれぞれ4%と14%であり、照射群で有意に良好であった。5年生存率は81%と85%とほぼ同等であったが、合併症は25%と6%であり、照射群で頻度が高かった。さらに再発には年齢の因子が重要で、腫瘍死をもたらす因子として年齢と組織分化度が多変量解析で有意に重要であった。さらにPORTEC試験では照射群で合併症で重篤なのが3%、G1の軽度なものは20%以上に出現した。急性期に照射による合併症のあった症例ほど晩期障害も増加した。進行期I期症例には局所再発の減少はあるも予後改善効果はなく、術後に行う場合には症例の厳格な選択が必要であるとしている<sup>10)</sup>。またPORTEC

表3 術後放射線療法 早期癌

Tral	No. patients and eligibility	Surgery	Randomization	Age (mean)	Locoregional recurrence	Survival	Severe complications
Aalders <sup>7)</sup> 1968~1974	540 Stage I	TAH-BSO	Brachytherapy vs. brachy and pelvic RT	60	7% vs. 2% at 5 years $P < 0.01$	89% vs. 91% at 5 years $P = NS$	NA
PORTEC <sup>9)</sup> 1990~1997	714 Ib grade 2~3 Ic grade 1~2	TAH-BSO	NAT vs. pelvic RT	66	14% vs. 4% at 5 years $P < 0.001$	85% vs. 81% at 5 years $P = 0.31$	3% GI at 5 years (actuarial)
GOG 99 <sup>12)</sup> 1987~1995	392 St Ib, Ic St II (occult)	TAH-BSO and lymphadenectomy	NAT vs. pelvic RT	~61	12% vs. 3% at 2 years $P < 0.01$	86% vs. 92% at 4 years $P = 0.56$	8% GI at 2 years (crude)

試験で再発した症例のその後の予後を検討したところ、前治療に放射線療法を受けなくて再発した症例は予後良好であった。膣再発の症例がその後の放射線療法などにより89%、CRで5年生存率は65%であったが、骨盤や遠隔再発の症例では前治療の有無に関係なく、ともに予後不良であった<sup>11)</sup>。

術後進行期Ib~c, IIa~b期を対象に手術時骨盤および傍大動脈リンパ節サンプリングを施行したGOGのランダム化比較試験GOG 99<sup>12)</sup>では、骨盤照射群と非照射群とで2年再発率が3%と12%であった。特にintermediate risk (IR)群をlow (LIR)とhigh (HIR)に定義して分けると、high IR症例が2年での再発率は6%と26%となり、明らかに差が出た。ここでのhigh IR症例は、分化度G2~3、脈管侵襲、外側1/3以上の筋層浸潤の危険因子のうち、上記3つのうち年齢を問わず3つ、50歳以上で2つ、さらに70歳以上で1つを認める症例と定義した。また2年骨盤内単独再発は照射群190例中で3例のみ、非照射群202例中では18例で違いを示した。さらに無病生存率は93.2%と84.7%であり、照射群で有意ではないが良好な傾向であった。low IRとhigh IRの比較では、4年での比較で再発は照射なしと照射ありでは27%と13%であり、癌死では17%と10%と照射ありでの有効性を示した。結論として、術後の放射線療法は早期IR症例に対して再発の危険性を低下させうるが、なかでもhigh IR症例に限定するべきであると結んでいる。以上のごとく、いずれの早期子宮体癌症例を対象とした放射線療法の有無で予後を比較した臨床試験でも、未照射例の膣再発は放射線治療を主体とした局所治療による救済率が高いため、術後骨盤照射による生存率の有意な向上は認められなかった。

Ic期でG3症例などのハイリスク例では、手術時に骨盤リンパ節郭清をするかどうかで、骨盤照射の適応が変わるとされる。ハイリスク症例では骨盤リンパ節転移陽性率が高くなり、Ib期G3あ

るいはIc期で25%程度とされる<sup>8,12,13</sup>。手術時骨盤リンパ節郭清が行われない場合は、骨盤リンパ節再発がある程度予想されるため、術後の骨盤照射が推奨されている。しかし、ハイリスク症例では、骨盤照射を施行しても、骨盤内再発率が他のI期症例よりも高く、遠隔転移の発症率も高いため、補助療法は骨盤照射のみでは不十分と考えられている<sup>14</sup>。一方、骨盤リンパ節郭清が行われた場合には、転移の有無でその後の再発様式に違いがある。病理組織学的にリンパ節転移がないことが確認されている症例の主な再発部位は腔であるが、骨盤照射で良好な局所制御が得られるものの生存率向上への寄与は不明である。またリンパ節郭清後の骨盤照射例では、消化管などの晩期有害事象発症率が高くなる。骨盤リンパ節転移が陽性の場合には再発が骨盤外である場合が多く、補助療法は全身療法が主体となる。術後骨盤照射を行った場合の骨盤内制御率は十分良好で、さらに腔断端腔内照射を追加しても骨盤内制御率は上がらず、むしろ晩期有害事象発症率が高くなるとされている。したがって、骨盤外照射を施行した場合には断端照射を追加する適応はない<sup>15-17</sup>。

術後の腔断端腔内照射についての現在の評価は、術後の腔断端腔内照射により生存率が向上するという証拠はない。しかし腔再発率を下げる目的で行う意義はあるとされている。手術単独例における腔単独再発は、低リスク群(G1~2で筋層浸潤1/2未満あるいはG3で粘膜面に限局)報告では少なくとも3%<sup>18</sup>、高リスク群での報告で最大15%とされる<sup>19</sup>。腔断端腔内照射の適応となる症例は、手術単独では一定の再発率があり、かつ再発が腔に限局する可能性の高い症例である。一般に、筋層浸潤が50%未満(Ia~b)でG1~2の低リスク腫瘍では再発率が低く、補助療法は必要ない。術後の再発危険因子の検討により、筋層浸潤1/2以上あるいはG3の腫瘍ではリンパ節転移の可能性が高くなる<sup>8,20</sup>。そのため、リンパ節郭清が行われていない場合には骨盤照射が施行される場合が多い。一方、主に中等度リスク

群(G1で筋層浸潤1/2以上、G2かつ筋層浸潤を問わず、G3で筋層浸潤1/2未満)を対象としたPORTECのランダム化比較試験では、再発例の73%が腔に限局した再発であった<sup>9</sup>。リンパ節など他の骨盤内再発や遠隔転移のリスクの少ない症例では、術後に腔断端腔内照射を施行することによって骨盤内制御率が上昇することが期待される。中等度リスク群では、術後の腔内腔内照射により、骨盤照射を施行した場合と同等の骨盤内制御率が得られる<sup>21,22</sup>。ただし、この両者を比較したランダム化試験はない。手術時にリンパ節郭清あるいは生検を行っている症例では、術後に骨盤照射を行うと小腸などの有害事象発症率が上昇(GOG 99, PORTECでそれぞれ8%, 2%)する。したがって、術後照射を行うとすれば腔断端腔内照射単独が望ましいとされる<sup>22,23</sup>。Ic期のようなハイリスク群でも、手術によってpN0が確認されていれば、補助療法としては腔内照射単独で十分という意見が多い<sup>22,23</sup>。

一方、腔単独の再発であれば再発後の治癒率が高いため、術後腔断端腔内照射が生存に寄与するかどうか不明である。PORTECのランダム化比較試験では腔再発の79%が、Ackermanらの報告<sup>24</sup>では腔再発の2/3が制御可能であった。ただし、再発後の治癒率はもっと低く、腔再発も最終的に致死性であるとする報告もある<sup>17</sup>。現在臨床進行期I期でTAH/BSOのみの手術後Ib期G2~3、Ic期G1~2が判明した症例を、術後の腔断端腔内照射群と全骨盤照射46Gyの無作為化比較試験が2003年より進行中であり、今後が注目される。さらにPORTECで登録された症例714例中、再発のリスクが高いとされる進行期IcでG3症例104例の解析<sup>14</sup>では早期に遠隔転移ならびに疾患死を来す危険性が高いことが判明し、新たな術後療法が望まれている。現在GOGでも、術後進行期IcでG3、さらにIIa、IIb期症例を対象に、Paclitaxel/CBDCA療法と全骨盤照射を無作為化し、さらに腔断端腔内照射の有無を考慮した臨床試験を考案中である。

子宮体がん第4次研究  
補助化学療法群・治療法  
補助化学療法群 A (筋層浸潤 1/2 以上)  
(RCT: JGOG 2033)

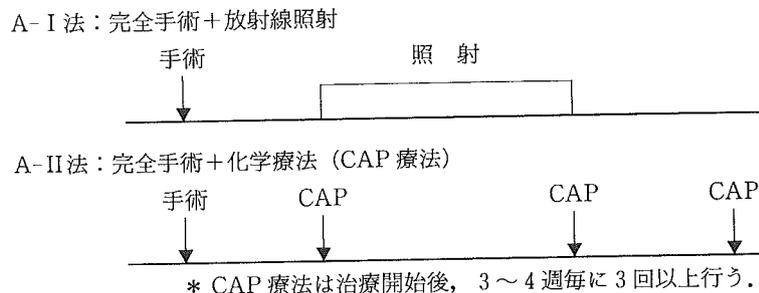


図1 無作為化比較試験 JGOG 2033

術後照射による合併症の種類と発生率は、術後照射によって消化管障害、尿路障害などの合併症の発症率が増加する。特に、骨盤リンパ節郭清後の骨盤照射では合併症の発症率が高くなる。術後照射による主な合併症には、小腸閉塞、慢性下痢、直腸炎、瘻孔形成、腔狭窄、不全骨折などが挙げられる。外部照射では消化管障害と尿路障害がほとんどであるが、腔断端腔内照射施行例では直腸潰瘍、直腸腔瘻、腔狭窄、線維化などが増加する<sup>10,15,16</sup>。PORTEC のランダム化比較試験<sup>9</sup>)では、Grade 1~4 まですべて含めた晩期有害事象は、5 年経過の時点で、骨盤照射群の 26% に対して非照射群では 4% であった ( $p < 0.0001$ )。大部分は Grade 1 で、骨盤照射群で 17%、非照射群で 4% であった。Grade 3~4 の晩期有害事象は骨盤照射群のみに認められ、5 年経過で 3% であり、大部分は消化管障害であった。リンパ節郭清を含めた手術病期決定後の骨盤照射について検討した GOG のランダム化比較試験 (GOG 99)<sup>12</sup>)でも、照射群で消化管毒性、血液毒性、尿路障害が有意に増加した。また、骨盤照射群 190 例中、G3~4 の小腸閉塞が 6 例に認められた。先行する手術にリンパ節転移の有無の検索が含まれると、術後照射後の有害事象発症率が高くなるとされる<sup>15</sup>。術後照射による重症の晩期有害事象発症率は、子宮全摘術 + 両側付属器切除後の骨盤照射で

2~6%、さらに腔断端腔内照射を加えると 4~13%、子宮全摘術 + 両側付属器切除後の腔断端腔内照射単独で 0~7%、骨盤リンパ節郭清後の骨盤照射で 7~18% 程度とされる<sup>10,15,16</sup>。なお、急性の有害事象発症症例では晩期有害事象の発症を伴うことが多い<sup>10</sup>。

### 3. 術後療法の放射線療法と化学療法の無作為化試験である本邦での子宮体癌の臨床試験 JGOG 2033

これまでの本邦での NPO-JGOG 子宮体がん委員会で行われてきた臨床試験の歴史をおさらいすると、第 1 次研究では 5-Fu の併用の有無<sup>25</sup>、第 2 次研究では 5-Fu と MPA の比較<sup>26</sup>、第 3 次研究<sup>27</sup>)では 5-Fu と CAP の比較をそれぞれ行ったが、結果はいずれも有意な差は出なかった。そこで、子宮体がん委員会第 4 次研究<sup>28</sup>)が 1994 年に開始され、2000 年 12 月に 450 例ほどの症例集積が終了した子宮体がん第 4 次研究・補助療法の研究では、筋層浸潤 1/2 以上の完全手術症例を対象とした術後放射線療法と術後化学療法 (CPM + ADM + CDDP: CAP) の無作為化比較試験 (JGOG 2033) を実施した。現在症例の集積を終了し、さらに予後調査を行っているが、2004 年

末での両群の治療成績の解析が終了し、2005年のASCOに演題を提出したところ口演演題に採用されている<sup>29)</sup>。

そのJGOG 2033における症例と方法は、適格症例としては、完全手術がなされ、筋層浸潤1/2以上の症例すべてを登録するもので、術後進行期、組織型は問わず、年齢が75歳未満で適切な血液所見、腎機能、肝機能を示し、PSが0～3の症例である。治療効果の評価は、生存期間、無再発期間、治療法による副作用の比較により行った。1994～2000年までの7年間にわたって登録がなされ、経過観察期間は放射線療法で平均1,465.5日、化学療法で1,546.3日であり、中央値はそれぞれ1,785日、1,825日と5年間は観察している。両群の患者背景では、年齢、閉経、合併症、手術術式、組織型、分化度、リンパ節転移、進行期などに有意な差は認めなかった。治療は放射線療法群で94.3%完遂され、CAP療法群では94.8%が完遂され、治療期間は5.1週と11.4週と、当然化学療法の方が長いが両群とも治療に伴う死亡などはなかった。副作用は化学療法群でG3以上のものが4.7%とやや多かったが有意な差ではなかった。

両群の治療成績の比較では、無病生存率、生存期間ともに差はまったく認められなかった。特に進行期Ic期の229例では無病生存率は放射線療法群、CAP療法群でそれぞれ89.6%と87.2%であり、全生存率でも88.9%と88.9%で、まったく同率であった。また再発部位の解析でも症例数の問題があるのか、両治療群での再発部位には差は認めなかった。したがってCAP療法は放射線療法と同様な治療効果を示し、G3以上の副作用も有意な差ではなかった。また多変量解析でも再発には年齢、分化度、頸管浸潤、腹水細胞診が、生存には合併症、分化度、リンパ節転移がそれぞれ予後に影響する因子であり、全体としての再発率は20%程度であり、進行期Icでは11.5%、II～III期症例では25.6%と、両群通じて比較的前後良好であった。

## ま と め

今後の子宮体癌における臨床研究の流れを推察すると、進行癌での無作為化比較試験GOG 122<sup>30)</sup>で化学療法が放射線療法より有用性が高い可能性が示され、放射線療法自体には照射法の工夫や化学療法との併用という方向で今後ますます進歩するであろう。一方、比較的早期な中等度リスク症例を対象としては、本邦のJGOG 2033の成績<sup>29)</sup>から、どちらの治療法が有用なのかの解析が進むと考えられるが、その前にPORTECやGOG 99と同様に、術後に治療なし群と化学療法群での比較試験がなされなければならない。そうすることで、現状では放射線療法は局所再発を抑制はするが、長期生存を向上させるエビデンスは今のところないことと比較して、術後化学療法における局所再発や遠隔転移での成績や長期生存率などで放射線療法と明らかな差が認められるのかどうかについて、今後の世界的規模での無作為化比較試験が楽しみである。

## ■ 文 献

- 1) Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al: Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet* 83 (Suppl 1): 79-118, 2003.
- 2) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会: 2001年度子宮体癌患者年報. *日産婦誌* 56: 75-90, 2004.
- 3) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会: 第38回治療年報. *日産婦誌* 56: 750-777, 2004.
- 4) Barakat RR, Grigsby PW, Sabbatini P, et al: Corpus: Epithelial tumors. Chapter 32 Hoskins WJ, ed *Principles and practice of Gynecologic Oncology* third ed. Lippincott Williams & Williams Philadelphia, pp 919-960, 2000.
- 5) Sagae S, Saito T, Satoh M, et al: The reproducibility of a binary tumor grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma, compared with FIGO system and nuclear grading. *Oncology* 67: 344-350,

- 2004.
- 6) NCCN national comprehensive cancer network Clinical practice guidelines in oncology —v.1.2004 uterine cancers version 1.2004.
  - 7) Aalders J, Abeler V, Kolstad P, et al : Post-operative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma : clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 56 : 419-427, 1980.
  - 8) Morrow CP, Bundy BN, Kurman R, et al : Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium : a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 40 : 55-65, 1991.
  - 9) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al : Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma : multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 355 : 1404-1411, 2000.
  - 10) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al : The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer : results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 : 1246-1255, 2001.
  - 11) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al : Survival after relapse in patients with endometrial cancer : results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 89 : 201-209, 2003.
  - 12) Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al : A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92 : 744-751, 2004.
  - 13) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al : Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 60 : 2035-41, 1987.
  - 14) Creutzberg CL, Van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, et al : Outcome of High-Risk Stage IC, Grade 3, Compared With Stage I Endometrial Carcinoma Patients : The Post-operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 22 : 1234-1241, 2004.
  - 15) Greven KM, Lanciano RM, Herbert SH, et al : Analysis of complications in patients with endometrial carcinoma receiving adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 : 919-923, 1991.
  - 16) Irwin C, Levin W, Fyles A, et al : The role of adjuvant radiotherapy in carcinoma of the endometrium—results in 550 patients with pathologic stage I disease. *Gynecol Oncol* 70 : 247-254, 1998.
  - 17) Greven KM, D'Agostino RB Jr, Lanciano RM, et al : Is there a role for a brachytherapy vaginal cuff boost in the adjuvant management of patients with uterine-confined endometrial cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42 : 101-104, 1998.
  - 18) Carey MS, O'Connell GJ, Johanson CR, et al : Good outcome associated with a standardized treatment protocol using selective postoperative radiation in patients with clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 57 : 138-144, 1995.
  - 19) Elliott P, Green D, Coates A, et al : The efficacy of postoperative vaginal irradiation in preventing vaginal recurrence in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 4 : 84-93, 1994.
  - 20) Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, et al : Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma. The importance of the distinction between surgical stage and clinical stage—a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 77 : 1115-1121, 1996.
  - 21) Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, et al : Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling : report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38 : 373-380, 1997.
  - 22) Ng TY, Perrin LC, Nicklin JL, et al : Local recurrence in high-risk node-negative stage I endometrial carcinoma treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. *Gynecol Oncol* 79 : 490-494, 2000.
  - 23) Anderson JM, Stea B, Hallum AV, et al : High-dose-rate postoperative vaginal cuff irradiation alone for stage IB and IC endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46 : 417-425, 2000.
  - 24) Ackerman I, Malone S, Thomas G, et al : Endometrial carcinoma—relative effectiveness of adjuvant irradiation vs therapy reserved for relapse. *Gynecol Oncol* 60 : 177-83, 1996.
  - 25) 佐藤信二, 矢嶋 聡, 野澤志朗, 他 : 子宮体癌に対する補助化学療法および寛解導入療法—子宮体がん第1次研究—. *Oncol & Chemo* 11 : 188-197, 1995.

- 26) 佐藤信二, 矢嶋 聰, 野澤志朗, 他: 子宮体癌に対する補助化学療法としての MPA の有効性に関する研究—子宮体がん第 2 次研究—. *Oncol & Chemo* 12: 172-111, 1996.
- 27) 佐藤信二, 野澤志朗, 宇田川康博, 他: 子宮体癌化学療法第 3 次研究の最終解析成績. 第 17 回婦人科がん化学療法共同研究会記録集, 22-27, 2000.
- 28) 矢嶋 聰, 野澤志朗: 子宮体がん委員会—第 4 次研究—. 婦人科がん化学療法共同研究会化療ニュース 3: 8-9, 1995.
- 29) Sagae S, Udagawa Y, Susumu N, et al: JGOG 2033: Randomized phase III trial of Whole pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate risk endometrial carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 accepted.
- 30) Randall ME, Brunetto G, Muss H, et al: Whole abdominal radiotherapy versus combination chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in advanced endometrial carcinoma (phase III): Gynecologic Oncology Group study No. 122. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 2, 2003.



## 婦人科がん多施設共同研究の現状と将来像

### I. 欧米の臨床研究グループに学ぶ

# 3. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG)

寒河江 悟\*

札幌医科大学産婦人科

Key Words/EORTC, GCIG, JGOG

## 要旨

欧米の臨床研究グループの中に European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) に代表される欧州のグループとさらに北米での Gynecologic Oncology Group (GOG) や日本の Japan Gynecologic Oncology Group (JGOG) を含めた国際臨床研究グループ Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) がある。それらの概略を述べるとともに、今後の日米欧の臨床研究の展開を考察する。

## はじめに

EORTC はベルギーのブリュッセルに本部を置き、1962年に組織化され、1968年に正式に発足している癌に特化した研究と治療を行う機関である。多くの臓器別研究グループを有し、そのなかに婦人科がんを扱うグループが EORTC Gynecologic Cancer Cooperative Group (GCG) である。現在の代表は英国グラスゴウの Nicholas Reed 氏であり、総務がスペイン、マドリードの Antonio Casado Herraiz 氏である。

また、GCIG はカナダ・トロントに事務局をおき、世界の 13 の婦人科がん臨床試験グループ

を統括している。代表はドイツ AGO の Jacobus Phisterer 氏であり、事務局には Monica Bacon 女史が連日のようにメールの交換を行いつつ活動を行っている。JGOG は 2002 年より正会員となり、2004 年より JGOG 内に海外との連携をはかる部門のひとつとして GCIG 委員会も設立され活動中である。

## EORTC GCG

(<http://groups.eortc.be/gcg>)

EORTC の Gynecological Cancer Cooperative Group では Statutes (定款) が定められており、全 7 条からなる定款には会員制、グループの構

成や規約、選挙権、会合、会合の要旨、会計、出版の規約が規定されている。各委員会の構成は、理事会(9名の理事)、プロトコル委員会(委員長以下15名の委員)、卵巣腫瘍委員会(委員長他6名の委員)、子宮頸部ならびに外陰腫瘍委員会(委員長他6名の委員)、子宮体部ならびに肉腫委員会(委員長他6名の委員)のほかに、化学療法、手術、放射線療法、先天性腫瘍、精度管理、QOL、Translational researchの各部会が存在する。

新規に参加を希望する施設基準が設けられ、質問項目として、1)各施設の一般情報として、どのような母体からなる病院か、現在医師は何人か、ベッド数、年間に婦人科癌症例の新規は何人か、それぞれの癌腫の年間症例数など、2)データ管理は専門部署があるかあれば担当は何人いるか、3)薬剤管理については誰が行うか、通常の薬剤管理、実験的薬剤管理、薬剤の使用状況、副作用の記録などが質問されている。さらに、4)手術には何人の医師が参加するか、病理医はEORTCの病理審査に協力的か、5)

放射線療法はどんな機種がどの程度作動しているか、EORTCの放射線グループの会員はいるか、6)プロトコル承認(IRB)に関してはIRBはあるか、倫理委員会はあるか、その構成員は誰か責任者は誰か、などの質問が投げかけられ、総合的に審議されたのちに新規施設としての参加が認められる。

簡単に現在進行中のプロトコルを紹介したい(表1)。EORTCのホームページには、卵巣癌の臨床試験として、Trial 55955「再発卵巣癌症例に対するCA125のみで早期に治療を開始する群とこれまでどおり臨床診断による遅れた治療を行う群とを無作為化した試験」、Trial 55971「ⅢcまたはⅣ期卵巣癌症例に対するまず最初に腫瘍減量手術を行う群と術前化学療法を行う群の無作為化第Ⅲ相試験」、Trial 55012「新たに診断された進行卵巣癌症例への初回化学療法として、cisplatin/topotecan併用療法ののちにpaclitaxel/carboplatin併用療法を行う群とcisplatin/topotecan併用療法のみで治療する群の無作為化第Ⅲ相試験」が掲載されており、とく

表1 EORTC 現在進行中の protocol

●卵巣癌

- Trial 55955 再発卵巣癌症例に対するCA125のみで早期治療とこれまでの臨床診断での遅れた治療を無作為化した試験(MRC OV05との共同研究)
- Trial 55971 ⅢcまたはⅣ期卵巣癌症例に対するまず最初に腫瘍減量手術を行う群と術前化学療法を行う群の無作為化第Ⅲ相試験
- Trial 55012 新たに診断された進行卵巣癌症例への初回化学療法として、cisplatin/topotecan併用療法ののちにpaclitaxel/carboplatin併用療法を行う群とcisplatin/topotecan併用療法のみで治療する群の無作為化第Ⅲ相試験(NCIC CTG OV. 16, GEICO 0101との共同研究)

●子宮頸癌

- Trial 55994 FIGO 進行期 I b2, II a 4 cm 以上または II b 期子宮頸癌症例に対する術前化学療法後に手術を行う群と化学療法併用放射線療法の群の無作為化第Ⅲ相試験

●子宮体癌

- Trial 55991 ハイリスク子宮体癌に対する術後療法として放射線療法と化学療法の併用か放射線療法のみを無作為化試験
- Trial 55984 再発あるいは局所進行癌で手術不能な子宮体癌症例に対する AP 療法か TAP 療法の無作為化試験

に注目されるのが 55955 と 55971 である。というのも、CA125 の上昇にて再発と診断し、すぐさま治療を開始することが予後改善につながるのか否か、また、卵巣癌における術前化学療法の有用性を直接検討する無作為化比較試験 (RCT) はこれまでに存在せず両臨床試験ともきわめて重要と考えられる。

また、子宮頸癌の臨床試験は、Trial 55994 「FIGO 進行期 I b2, II a 4 cm 以上または II b 期子宮頸癌症例に対する術前化学療法後に手術を行う群と化学療法併用放射線療法の群の無作為化第 III 相試験」であり、これもきわめて臨床的には重要な試験である。現在、日本では Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 婦人科癌グループで術前化学療法後の手術と手術単独の RCT が展開されているが、両者の研究成績の発表がきわめて注目される。子宮体癌では Trial 55991 「ハイリスク子宮体癌に対する術後療法として放射線療法と化学療法の併用か放射線療法のみが無作為化試験」と Trial 55984 「再発あるいは局所進行癌で手術不能な子宮体癌症例に対する AP 療法か TAP 療法の無作為化試験」が行われている。

最近の EORTC の業績は文献<sup>1)-7)</sup> に示したように、早期卵巣癌での化学療法の時期を研究した ACTION trial<sup>1)2)</sup> や interval debulking の有用性を検討した 「Neoadjuvant chemotherapy + interval debulking surgery or primary debulking + adjuvant chemotherapy」<sup>3)</sup> が有名である。最近では EORTC 55981 で Taxol, CBDCA に次ぐ第 3 の薬剤として Epirubicin の併用が有効か否かの TEC vs TC の比較試験<sup>4)</sup> がある。また、CA 125 を用いた診断基準の策定 「new guideline for response evaluation including CA125 serum level」<sup>5)6)</sup> もきわめて重要である。さらに症例の quality control を婦人科癌で初めて論じた論文<sup>7)</sup> も発表している。とにかく EORTC 単独というよりは、英、仏、伊、スペイン、北欧

諸国のグループとの共同研究に力を注いでいる。わが国からの症例登録も JGOG を通じて期待されている。

## Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG)

(<http://ctep.cancer.gov/resources/gcig/index.html>)

設立の経緯は欧州とカナダのグループが 2 つの Paclitaxel の研究 (OV9 と EORTC-55931) で共同研究に成功し、さらに、世界的規模の臨床研究を推進するために欧米の臨床試験グループとくに EORTC (欧州), NCIC-CTG (カナダ), NSGO (スカンジナビア), SGCSG (スコットランド) などが中心に GCIG は設立された。発足の会議は ASCO 1995, 1996 に始まり、1997 年デンマークで開催された EORTC - GCCG の学会中に十分な審議がなされた。そして、これらの討議に基づいて GCIG が誕生し、どの臨床試験グループが参加するかのガイドラインなども討議された。以来、数々の会議を経て GCIG の目標、構成、活動方針が示され、共同研究の同意がなされた。現在は春と秋の年 2 回会議を開催し、グループ間の交流が盛んに行われ、国際臨床試験の推進役を担っている。

設立の目的としては、以下の 5 つを掲げており、1) 国際的な連携の増強を図る、2) 臨床研究を推進する、3) まれな腫瘍の研究を行う、4) EBM を発展させる、5) 教育的活動を支援する、である。これらの目標を掲げ、現在 13 の共同研究グループ、すなわち、AGO-OVAR (ドイツ), ANZGOG (オセアニア), EORTC (欧州), GEICO (フランス), GINECO (スペイン), GOG (アメリカ), JGOG (日本), MRC/NCRI (英国), NCIC CTG (カナダ), NSGO (スカンジナビア), RTOG (放射線腫瘍), SGCTG (スコットランド) が加盟し、さ

らに、米国の National Cancer Institute (NCI) からの援助も受けている。

定款には、「GCIG とは」として婦人科がんの臨床試験を行う国際的、国内的研究グループの代表により運営される組織である。その目標は前述のとおりであり、会員資格はどんな臨床試験グループでも参加可能であり、6人の代表を参加させることになっている。3人の主任構成員、統計担当者、データマネージャー、さらに、translational research 担当委員である。年会費を加盟グループは払い、金額は理事会で決定する。理事会は総会を開催することになっており、各グループ1名の理事を参加させ、2/3以上の同意の下に定款の改定が可能である。また、GCIGを代表する chairperson (理事長) と秘書をおき、選挙により決定し、役割は総会、理事会、スポークスマンであり、秘書は会合を企画し、インターネットの website を維持し、臨床試験のデータ管理を行い、総務としての仕事を担う。総会は年2回開催し、理事会がいつでも開催を決定できる。GCIGの臨床試験と活動はホームページに詳細が掲載されているので省略する。

現在進行中の protocol は表2に示すが、GCIGとしては、各臨床試験グループが独自に評価し、組織ごとに参加する臨床試験を決定し、

共同研究を展開中である。以下が各臨床試験グループが参加している臨床試験の数であり、GOGの臨床試験、EORTC、NCIC CTGなどが登録中である。数え切れない臨床試験があるが、AGO 3種類、EORTC 7種類、GOG 27種類、MRC/NCRI 3種類、NCIC CTG 7種類、SGCTG 3種類などであり、さらに、わがJGOGとしても、active memberとしての役割を担うべく、今後、明細胞腺癌に対する臨床試験「JGOG 3014」を世界的に欧州、北米、アジアの3極で展開を予定している。

最近の業績はのちの文献欄<sup>8)~20)</sup>を参照していただきたい。

なかでも再発時に行う治療のCA125による効果判定の診断基準<sup>18)</sup>については、以下のとおりJNCI 2004に発表された。

「CA 125による有効基準は治療前値と比較し、CA 125は少なくとも50%低下した場合とする。その効果が28日間は持続することとする。ただし、治療を開始する2週間以内の時期でCA125の治療前値が少なくとも正常値の上限の2倍に上昇している場合のみ、CA 125による評価が可能とする」

これまでのRECISTによる効果判定に加えて、2000年のものよりさらにCA125による効果判定の単純化がなされた。

表2 GCIG 現在進行中の protocol

AGO	AGO-OVAR-2.5 AGO-OVAR-2.2 AGO-OVAR-2.7
EORTC	55955 55963 55012 55994 55991 55984 55985
GOG	150 161 174 175 182 184 191 192 195 198 201 LAP2 87K 126M 127R 127S 128G 131G 146M 170D 176 186D 187 227C 227D 229C 230B
MRC/NCRI	ICON5/GOG182 OV05/EORTC 55955 ISRCTN 16571884
NCIC CTG	NCIC CTG OV. 13 NCIC CTG OV. 16 NCIC CTG IND. 149 NCIC CTG CX 4 NCIC CTG EN. 5 NCIC CTG IND. 148 NCIC CTG GT. 1, GOG174
SGCTG	G77 G84 G75
JGOG	JGOG 3014 2005年中に提案し、登録開始へ

表3 GCIG 主催による卵巣癌のコンセンサスカンファレンス (2004年9月ドイツにて)

1. 初回治療の試験で手術内容を厳密に規定すべきか?
2. 初回治療のエンドポイントに再発後治療の impact はあるか? 標準化は可能か, どのように?
3. 初回治療試験で“GCIG 推薦”の標準治療アームが必要か?
4. では, どの治療法が将来の初回治療試験での比較に標準と考えられるか?
5. 症例の選択基準や層別化の因子は何か?
6. 将来の早く, 安く, 信頼度の高い試験を行ううえでの PIII RCT のデザインはあるのか?
7. 将来の卵巣癌の PII や PIII 試験での推奨されるエンドポイントは?
8. 維持あるいは地固め療法は将来標準アームとして推奨されるか?
9. 大量療法や腹腔内治療は初回治療で標準治療アームになりうるか?
10. 特別な治療手段が必要な, いかなる腫瘍生物学で定義された亜群が存在するか?
11. 新治療手段を研究にいかに取り入れていくか?
12. 卵巣癌の臨床試験においていかに translational research を統合するか?

さらに, Ovarian Cancer Consensus Conference (OCCC) が 2004 年 9 月に行われた。これまで過去に 3 度ほど開催されており, 今回の卵巣癌のコンセンサスカンファレンスでは, 事前に 1 から 12 までの質問に対する解答を, 世界の 40 人の研究者が集まり 3 つのグループに分かれて審議し, それぞれの質問に対する答えを作成して 2005 年に *Annal Oncol*<sup>20)</sup> に投稿する予定になっている。具体的には, 初回治療の手術内容を厳密に規定したほうがいいのか, 初回治療の臨床試験では GCIG 推薦の標準治療アームがあるのか, 維持化学療法, 地固め療法は将来の標準アームとして推奨されるのかなどの質問の答えがとりあえず現時点ではどうかというコンセンサスが発表される予定である (表 3)。この内容は International Gynecologic Cancer Society (IGCS) 2004 (エジンバラ, 英国) において GCIG の秋季会議が行われた際にも報告された。

GCIG の秋季会議では, 「JGOG 3014 明細胞腺癌に対する臨床試験」を GCIG の場で世界のグループとの共同研究を JGOG がリーダーシップのもとに行うことが決定され, 今後, 卵巣がん委員会と協議をして, 次回の GCIG 会議 (ASCO2005) にて新しいプロトコルを提案することになった。また, グループとしての

GCIG 参加資格も討議され, 各参加グループはグループそのものがどのような組織であるのか, これまでの業績はどうかなどの活動内容を GCIG の Homepage に提示しつつ, 確固たる組織力を誇示する世界的なグループにしようという提案がなされた。

現在進行中の卵巣癌における無作為化された Intergroup 研究は表 4 にあるように, ASCO での発表も GCIG や EORTC の臨床研究が多く採用され, 活発に討論されている。日本の JGOG からも ASCO 2005 において JGOG 2033 子宮体癌の臨床研究が口演演題に採用され発表予定である。

以上をまとめると, EORTC は GOG より遅れること 10 年程度で欧州における臨床試験グループのリーダー的存在である。多くの重要なエビデンスを発表してきており, ヨーロッパやカナダとの連携も強い。GOG に対抗して優れた臨床試験のシステム構築がいち早くなされた原動力といえる。この組織の発展的に結成された国際的組織が GCIG といえる。現在, 米国には学会組織の Society of Gynecologic Oncology (SGO) と臨床試験を担う GOG があり, 国際的な学会組織としては IGCS とヨーロッパ主体の European Society of Gynecologic Oncology (ESGO) があるが, その中心的存在が EORTC

表4 無作為化された Intergroup 研究

Intergroups	Design	No. of Pts	Period	Ref
1st Line advanced				
AGO/GINECO	TC vs TC + epirubicin	1,282	1997 ~ 1999	Abstr. ASCO 2004
NSGO/NCI-C/ EORTC/GEICO	TC vs TC + epirubicin	887	1999 ~ 2001	Abstr. ASCO 2004 IJGC 2003;13 (S2)
AGO/GINECO	TC vs TC topotecan	1,308	1999 ~ 2002	Abstr. ASCO 2004
AGO/NSGO/GINECO	TC vs TCG	1,742	2002 ~ 2004	
GOG/MRC/ ANZGOG	TC vs 2 triplets and 2 sequential doublets	~ 4,000	2001 ~ 2004	
NCI-C/ERRTC/ GEICO	TC vs 1 sequential doublet	800	2001 ~	
EORTC/NCIC	upfront chemotherapy vs upfront surgery	704	1998 ~	
2nd Line treatment				
AGO/NCI-C/EORTC	Carbo vs gemcitabine + carboplatin	356	2000 ~ 2002	Abstr. ASCO 2004

であり、比較的最近結成された GCIG でもある。今後、それぞれの臨床試験グループから発表される RCT にはきわめて注目される価値がある。というのも、かれらの行っているものは臨床試験としての質と量が十分に反映されており、今後の臨床試験の方向性を占ううえで大いに参考になる。これらを参考にしながら日本の臨床試験を国内外に展開できれば日本の Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) や JGOG の存在感も当然のように増大するであろう。

## おわりに

婦人科癌の臨床研究グループとしては、なんといっても世界最大の米国の GOG があるが、最近ではヨーロッパ・カナダの研究グループとして今回取り上げた EORTC や GCIG の活躍が目

覚しい。それぞれに日本の JGOG も共同研究の足がかりを築きつつあるが、お互いにさらなる飛躍が望まれる。JGOG に関しては、独自の研究の斬新さもさることながら、GOG, EORTC や GCIG との共同研究を通じて、日本の研究グループの存在感を種々の国際学会や論文発表にてアピールする必要がある。その意味でも今回 EORTC や GCIG について多少なりともまとめたことが、欧米の臨床試験グループの組織力を十分に理解し、これからどのように発展させていくべきなのかを考える機会になれば幸いである。

### ・ EORTC 最近の業績

- 1) Trimbos JB, et al.: ACTION trial Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-

stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 95:113-125, 2003.

- 2) Trimbos JB, et al.: International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 95:105-112, 2003.
- 3) van der Burg ME, et al.: The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 332:629-634, 1995.
- 4) Kristensen GB, et al.: First line treatment of ovarian/tubal/peritoneal cancer FIGO stage II b-IV with paclitaxel/carboplatin with or without epirubicin (TEC vs TC). A Gynecologic Cancer Intergroup study of the NSGO, EORTC GCG, and NCIC CTG. Results on progression free survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:448, 2004.
- 5) Vergote I, et al.: Re: new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). *J Natl Cancer Inst* 92:1534-1535, 2000.
- 6) Rustin GJS, et al.: Re: New guideline to evaluate the response to treatment in solid tumors (Ovarian Cancer). *J Natl Cancer Inst* 96:487-488, 2004.
- 7) Greimel E, et al.: EORTC Quality of Life Group and the Quality of Life Unit. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-OV28) in assessing the quality of life of patients with ovarian cancer. *Eur J Cancer* 39:1402-1408, 2003.
- GCIIG 最近の業績
- 8) Piccart M, et al.: Intergroup collaboration in ovarian cancer: A giant step forward. *Ann Oncol* 10 (Suppl 1) : 83-86, 1999.
- 9) Piccart M, et al.: Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: Three-year results. *J Natl Cancer Inst* 92:699-708, 2000.
- 10) Vergote I, et al.: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). *J Natl Cancer Inst* 92:1534, 2000.
- 11) Hoskins P, et al.: Phase II feasibility study of sequential couplets of cisplatin/topotecan followed by paclitaxel/cisplatin as primary treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 18:4038-4044, 2000.
- 12) Vermorken J: Intergroup collaboration in ovarian cancer: The Gynecologic Cancer Intergroup (GCIIG). *Int J Gynecol Cancer* 11 (Suppl 1) : 73-76, 2001.
- 13) Rothenberg M, et al.: Combined intraperitoneal and intravenous chemotherapy for women with optimally debulked ovarian cancer: results from an intergroup phase II trial. *J Clin Oncol* 21:1313-1319, 2003.
- 14) Paul A, et al.: On behalf of the Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Phase III Randomized Trial of Docetaxel-Carboplatin Versus Paclitaxel-Carboplatin as First-line Chemotherapy for Ovarian Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 96:1682-1691, 2004.
- 15) Butler L, et al.: Determining the relationship between toxicity and quality of life in an ovarian cancer chemotherapy clinical trial. *J Clin Oncol* 22:2461-2468, 2004.
- 16) Thigpen JT, et al.: Phase III Trial of Doxorubicin With or Without Cisplatin in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 22:3902-3908, 2004.
- 17) Bezjak A, et al.: Quality of Life in Ovarian Cancer Patients: Comparison of Paclitaxel Plus Cisplatin, With Cyclophosphamide Plus Cisplatin in a Randomized Study. *J Clin Oncol* 22:1-9, 2004.
- 18) Rustin GJS, et al.: Re: New guideline to evaluate the response to treatment in solid tumors (Ovarian Cancer). *J Natl Cancer Inst* 96:487-488, 2004. (文献6と同じ)

- 19) Graham G, et al.: Randomized trial of two intravenous schedules of the topoisomerase I inhibitor liposomal lurtotecan in women with relapsed epithelial ovarian cancer: A trial of the national cancer institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 23:1859-1866, 2005.
- 20) The Gynecologic cancer Intergroup (GCIG) and its member organizations: EORTC (Europe), MRC/NCRI (UK), GOG (USA), NCIC-CTG (Canada), NSGO (Scandinavia), AGO-OVAR (Germany), JGOG (Japan). The third Ovarian

Cancer Consensus Conference, organized by the GCIG and held in Baden-Baden, Germany, September 3-5, 2004. Ann Oncol (Suppl) in press 2005.

---

著者連絡先

(〒060-0033)  
札幌市中央区北3条東1丁目  
札幌鉄道病院産婦人科  
寒河江 悟

---