

治療内容の変更 (修正) <2コース目以降の投与量の変更 (減量) >

- 3. C剤: PTX + CBOCA
1) PTXの減量規程
< 有症患者 >
・発熱性好中球減少 [好中球数が1,000/μl未満、かつ38.5℃以上の発熱: grade 3]
が認められた場合
・grade 4の好中球減少(好中球数が500/μl未満)が5日以上継続する場合
・grade 3以上の末梢神経障害を認めた場合
・grade 3以上の非血液学的毒性が認められた場合、(悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く)

- 2) CBOCAの減量規程
< 有症患者 >
・grade 3以上の血中尿酸少(血中尿酸が50,000/mg未満)を認めた場合
・grade 3以上の非血液学的毒性が認められた場合、(悪心・嘔吐、食欲不振、疲労を除く)
< 減量する場合の投与量 >

Table with 2 columns: Level, PTX投与量(mg/m2) and CBOCA投与量. Rows include Level 0 (180, AUC 6.0), Level 1 (135, AUC 5.0), Level 2 (110, AUC 4.0), and Level 3 (中止).

試験実施計画書治療の中止規程

- 下記事項が認められた場合は主治医の判断により薬剤の投与を中止し、中止時点で必ず観察、検査、評価を行うとともに、その中止理由および中止時の所見を症例報告書に記載する。
1. 重篤な副作用有症(8.3.1) 急送報告義務のある有症患者が発現した場合
2. 病勢の増進が進行が認められた場合
3. 新たな発症の併発、または合併症により治療の継続が困難と判断される場合
4. 16-12コース目以降の投与量の変更(減量)の規程を超えて投与の継続が必要な場合、または16-22コース目以降の投与量の変更(減量)の規程を超えて投与が必要な場合
・Level 2まで減量したにもかかわらず、減量規程に抵触する副作用有症が発現した場合(Level 3)
・A群(ADM+CDOP併用療法)においては、心臓一般所見の高値を認め、LVEFを低下させた場合、50%を下回る場合
5. 患者が投与を中止を希望した場合
6. 試験実施計画書(プロトコル)違反が判明した場合
7. その他担当医師が投与困難と判断した場合

検査実施項目と実施時期

Table with 2 columns: 項目, 実施時期. Lists various tests like 身長・体重・P-S, 尿検査, 血液生化学検査, etc., and their timing across 1-3 courses.

- 1) 必須項目 ○: 可能な限り実施 (一時的に必要時に省略)
2) 推奨項目 △: 可能な限り実施
3) 検査実施時期は各コースごとの実施日を把握すること。
4) 投与開始5日前(7日前)までに実施すること。但し、コース日は試験機のデータで可とする。
5) 各投与開始コースの開始日に実施すること。 -5-

急送報告義務のある有症患者 (72時間以内) (改訂報告)

- 以下のいずれかの場合に該当する有症患者は急送報告の対象となる。
1. 試験実施計画書治療中もしくは最終試験実施計画書治療日から30日以内のすべての死亡
試験実施計画書治療中との因果関係の有無は問わない。また、試験実施計画書治療中停止の場合、発症後2週間以内で開始された場合、最終試験実施計画書治療日から30日以内で急送報告の対象となる。(30日)とは、最終試験実施計画書治療日から30日以内で急送報告の対象となる(30日)とは、最終試験実施計画書治療日から30日以内で急送報告の対象となる(30日)を指す。
2. 予期されなかったgrade 4の非血液学的毒性(NCH-CTCAE v 3.0)における血液・骨髄区分以外の有症患者(4-2, 薬剤の供給の項に「重大な副作用」として記載されていない有症患者は、急送報告の対象となる。

通常報告義務のある有症患者 (15日以内に報告)

- 以下のいずれかの場合に該当する有症患者は通常報告の対象となる。
1. 最終試験実施計画書治療日から31日以後で最終試験実施計画書治療中との因果関係が否定できない死亡、治療関連死の疑いのある死亡に該当し、明らかに原因が不明な場合
2. 予期されなかったgrade 4の非血液学的毒性(NCH-CTCAE v 3.0)における血液・骨髄区分以外の有症患者のうち、grade 4の非血液学的毒性の重大な副作用として記載されている有症患者のうち、grade 3の有症患者の3割以上を注意すること。予期されている重篤な有症患者は通常報告の対象となることに注意すること。
3. 予期されなかったgrade 2, grade 3の有症患者、4-2, 薬剤の供給、あるいは薬剤添付文書(別添)に記載されていないgrade 2, grade 3の有症患者が該当する。
4. 本試験または関連試験で発生した重篤な副作用、骨髄形成症候群、二次がん等。
5. その他重大な医学的意義、発症報告義務のある有症患者。通常報告義務のある有症患者へのいずれにも該当しないが、研究代表者が、研究グループ内で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。

JGOG登録センター/JGOGデータセンター

社団法人北里研究所 臨床薬理研究所 臨床試験センター、ネーディング部門
〒108-8642 東京都港区白金5-9-1 TEL: 03-5719-6398 FAX: 03-5719-6399
e-mail: jrog_cc@cc.kita-iro.or.jp
研究事務局 (問い合わせ先)
慶応義塾大学医学部 産婦人科 池田 伸幸、野村 弘行
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35
TEL: 03-3353-1211(内線: 63960) FAX: 03-3320-1667
e-mail: jrog2043@igog.or.jp

試験実施計画書作成記録

2006年3月31日 実施計画書 初案 Version 1.0
2006年6月5日 実施計画書 初版作成 Version 1.1
2006年6月31日 JGOC臨床試験委員会承認 承認 Version 2.0
2007年10月1日 JGOC臨床試験委員会承認 承認 Version 2.0

JGOG 2043

子宮体がん再発急性治療群に対する術後化学療法としてのAP(Doxorubicin+ Cisplatin)療法、DPI(Docetaxel+ Cisplatin)療法、TCI(Paclitaxel+ Carboplatin)療法のランダム化並行比較試験

対象

- 手術が施行された子宮体がん再発急性治療群
適格規程
1. 原発巣が子宮体がん(肉腫、がん肉腫を除く)であることが組織学的に確認されている患者
2. 少なくとも子宮全摘出術、両側付属器切除術、骨盤リニウム照射療法が施行され、残存腫瘍の直径が2cm以下である患者
3. 原発巣からの腫瘍組織の病理組織診断によって下記のいずれかの条件を満たす患者
・ 原発巣から手術後1ヶ月以内で、組織学的分化度Grade 2あるいは3*
・ 子宮体がん患者
・ 防癌療法1/2を超える手術後1ヶ月以内で、組織学的分化度Grade 2あるいは3*
* それ以外の組織型(解離性、卵巣未分化)についてはGrade 3として取扱
・ Grade 3を認めた患者
・ 手術後3ヶ月以内で、再発を認めた患者
・ 肉腫、肉腫肉腫を認めない手術後1ヶ月以内で、再発を認めた患者
・ 卵巣腫瘍、肉腫を認めない手術後1ヶ月以内で、再発を認めた患者
4. 子宮体がん再発、化学療法による副作用、再発による前治療が行われていない患者
5. ホルモン療法の併用療法により、発症時点で14日以上経過した患者
6. 一般試験(JGOG Paclitaxel+ Carboplatin Status 9S)の2の患者
7. 手術後1ヶ月以内で投与開始予定の患者
8. 年齢が65歳以上75歳以下の患者(年齢制限)
9. 主要臓器(腎臓、心臓、肝臓)などの機能が保持されている患者
以下の検査値は、試験開始前14日以内

除外規程

- 1. 肉腫成分を含む患者
2. 明らかに感染症を有する患者
3. 真偽不明な心疾患、心不全、冠動脈性疾患、悪性高血圧、出血傾向(術)を有する患者
4. 5年未満の無病生存期間およびCTで両肺野に肺がんを有する患者
5. 胸部単純X線写真およびCTで両肺野に肺がんを有する患者
6. 持続的な排液を必要とする胸水、腹水貯留患者
7. grade 2以上の末梢神経障害(運動性、知覚性)をきたしている患者
8. grade 2以上の浮腫(四肢)のある患者(原発巣による前治療による浮腫は含まない)
9. ドキソルビシン(doxorubicin, ADM)による前治療歴がある患者
10. ポリニールベリン(Polysorb)など、および硬化ヒアルロン酸(注射用ヒアルロン酸)を対し過剰な反応を有する患者
11. その他、施設研究責任医師が不適当と判断した場合

250

FAXによる中央登録方式

【JCOG登録センター】
 社団法人癌研総合臨床研究所 腫瘍試験センター・ネイティブセンター
 〒108-8642 東京都港区白金5-9-1 TEL:03-5791-6400/FAX:0120-579-183(フリーダイヤル)
 受付時間：月曜日～金曜日 9:00～17:00(ただし土曜日・日曜日・祝日・1/5・1/6・2/28～3/3は除く)
 (これらの休曜日にJCOG登録センターは登録は受取れない) 登録は受取れない

施設当番登録あるいは施設分担当はJCOG登録センターから「登録結果通知書」を受け取った7日以内、可及的速やかに治療を開始する。

治療スケジュール

登録後、7日以内、可及的速やかに下記の化学療法を開始すること。

A群： AP療法： doxorubicin 50 mg/m ² /day 1 cisplatin 60 mg/m ² /day 1 Capecitabine 3回ごとに6コース	B群： DP療法： docetaxel + cisplatin Docetaxel 0 mg/m ² /day 1 cisplatin 60 mg/m ² /day 1 Capecitabine 3回ごとに6コース	C群： TP療法： paclitaxel + carboplatin paclitaxel 100 mg/m ² /day 1 Carboplatin AUC 6/m ² /day 1 Capecitabine 3回ごとに6コース
---	---	---

投与量の算出方法

投与量の算出に用いる体表面積は Du Boisの計算式より求める。
 ただし、薬剤投与量を計算する際の体表面積は20m²以上と上限として用いる。

1. ADM, CDDP, PTKおよびDOCCの投与量
 体表面積あたりで算出された投与量を小数点以下を切り捨てて決定する。
2. G-CSFの投与量
 G-CSFの計算式を用いて算出し、この投与量から、小数点以下を切り捨てて決定する。また、算出されたG-CSF投与量は1000mg/bodyを上限とし、それ以上の投与量が算出された場合はすべて1000mg/bodyとする。
 $G-CSF投与量(mg/body) = 体表面積 \times 6 \times (GFR + 25)$
 GFRに関しては、Jefriteの計算式を用いた値を代入することとする。

$$GFR = \frac{98 - 0.8 \times (\text{年齢} - 20)}{1.73} \times \text{体表面積}(\text{m}^2) \times 0.9$$

体表面積(m²) = $1.73 \times \sqrt{\frac{BW}{72.7}} \times \sqrt{\frac{HT}{175}} \times 10^{-4}$ [W=体重(kg), H=身長(cm)]
 Du Bois Arch Intern Med 17: 863, 1916 (体表面積算定法を参照ください)
 なお、血清クレアチニン^{*}は補正値を用いることが望ましい。
 原則として医師実施計画書治療開始時は、血清クレアチニン値が1.5mg/dLを超えてくる患者は投与量を認めない限り中止は行わない。

3. 体重変動による投与量補正
 治療開始時の体重変動については、登録時の体重に比して、±5%以内の場合は投与量の補正は行わないが、±5%を超えれば、体重変動が認められた場合は、重症度判定およびGFRを計算し、投与量を決定する。

治療期間中の併用療法

1. 許容されない併用療法
 2. 抗腫瘍効果を期待した治療
 本試験の評価に影響を及ぼすと考えられる治療(他の抗腫瘍薬併用、ホルモン療法、BRN、および放射線療法)や治療の併用は行わない。
3. 許容される併用療法
 出現する有害反応、有害事象の治療は、治療上併用がやむを得ない場合や判断された場合は速やかに行う。また、副作用が認められた場合は、重症度判定およびGFRを計算し、投与量を決定する。

治療期間中の併用療法

1. 制吐剤
 悪心・嘔吐の発症を目的とした5-HT₃受容体拮抗薬(オナンダントロン、グラニセコン、エモセン)が認められた場合は、オナンダントロン、グラニセコン、エモセンのいずれか1剤の併用は可能とし、積極的に推奨する。
 さらに、好ましくない有害事象の併用療法は、積極的に推奨する。
2. CYP2C8阻害剤の併用療法
 CYP2C8阻害剤の併用療法は、登録時に併用が可能な場合がある。初回の併用療法は、登録時の併用療法を参照することとする。(参考: G-CSF併用に関するASCOの発表を参照)
3. 腎臓病の併用療法
 腎臓病の併用療法は、登録時に併用が可能な場合がある。併用療法は、登録時の併用療法を参照することとする。(参考: G-CSF併用に関するASCOの発表を参照)

4. 感染予防薬の併用療法
 感染予防薬の併用療法は、登録時に併用が可能な場合がある。併用療法は、登録時の併用療法を参照することとする。(参考: G-CSF併用に関するASCOの発表を参照)
5. ステロイドの併用療法
 ステロイドの併用療法は、登録時に併用が可能な場合がある。併用療法は、登録時の併用療法を参照することとする。(参考: G-CSF併用に関するASCOの発表を参照)
6. その他の併用療法
 その他の併用療法は、登録時に併用が可能な場合がある。併用療法は、登録時の併用療法を参照することとする。(参考: G-CSF併用に関するASCOの発表を参照)
7. 上記以外で有害有害反応(発熱、悪心、嘔吐、高血圧等)を認めた場合は、上記以外の併用療法を実施し、併用療法は、登録時に併用が可能な場合がある。併用療法は、登録時の併用療法を参照することとする。(参考: G-CSF併用に関するASCOの発表を参照)

治療内容の変更・修正 <2コース目以降の投与量の変更>

2コース目以降の投与の時は、登録時決定期に以下の標準を満たしていることを確認する。以下の標準を満たさない場合は、2コース目の投与を延期することとする。ただし、2コース目以降において前コース投与開始から最大6週間経過した時点で、下記の標準を満たさない場合は、本試験による薬剤投与を中止する

1. 血液検査
 好中球数 1,500/μL以上
 血小板数 75,000/μL以上
 血清クレアチニン値 1.500 mg/dL未満あるいは血小板数 75,000/μL未満の場合にはすべての標準の投与を延期することとする。延期した場合は、好中球数 1,500/μL以上、血小板数 75,000/μL以上に回復するまで待つ投与を開始する。
 なお、G-CSF製剤の投与を行った場合は投与終了後3日間以上観察し、好中球数 1,500/μL以上であることを確認する。
2. 神経障害、腎障害
 AST(GOT) 100U/L以下
 ALT(GPT) 100U/L以下
 (但し、AST, ALTともに前らかな神経障害による肝機能異常の場合は、150U/Lまでは可とする。)
 総ビリルビン 1.5mg/dL以下
 血清クレアチニン値 1.5mg/dL以下
 A群(ADM+CDDP併用療法)、B群(DOC+CDDP併用療法)においては、血清クレアチニン値が1.2mg/dLを超える場合、クレアチニン・クリアランス値を測定する。その際のクレアチニン・クリアランス値が50mL/min以上。
 発熱 一般状態(P.S.)
 発熱 38°C(腋窩温)未満
 P.S.: 2以下
3. 神経障害
 神経障害は、登録時に併用が可能な場合がある。併用療法は、登録時の併用療法を参照することとする。
4. 重症度判定
 重症度は、登録時に併用が可能な場合がある。併用療法は、登録時の併用療法を参照することとする。
5. 浮腫
 grade 1以下: 浮腫がない。または症状が軽く治療を要さない。
 grade 2以下: 浮腫がない。または4回以上の排泄回数増加がない。
 grade 3以上: 浮腫があり、または4回以上の排泄回数増加がない。
 主治医の判断により投与の延期が必要と判断された場合、その他の非血液学的grade 2以下

治療内容の変更・修正 <2コース目以降の投与量の変更(減量)>

前コース投与時に下記に示される有害事象が認められた場合は、原則減量による果敢度の評価に引き続き、前コース投与量を減量して再投与することとする。ただし、本試験で減量した有害事象は、登録時に併用が可能な場合がある。併用療法は、登録時の併用療法を参照することとする。また、副作用が認められた場合は、重症度判定およびGFRを計算し、投与量を決定する。

1. A群: ADM+CDDP
 1) ADMの減量標準
 <有害事象>
 ・発熱 38.5°C以上の発熱: grade 3
 ・悪心・嘔吐 5回以上/24時間: grade 4以上
 ・高血圧 収縮期血圧が160 mmHg以上
 ・その他 生命維持に必要と認められた場合は、減量してよい。ただし、その後の治療内容の変更は、登録時の併用療法を参照することとする。(参考: G-CSF併用に関するASCOの発表を参照)
- 2) CDDPの減量標準
 <有害事象>
 ・悪心・嘔吐 5回以上/24時間: grade 4以上
 ・高血圧 収縮期血圧が160 mmHg以上
 ・その他 生命維持に必要と認められた場合は、減量してよい。ただし、その後の治療内容の変更は、登録時の併用療法を参照することとする。(参考: G-CSF併用に関するASCOの発表を参照)

<減量する場合の投与量>

Level	ADM投与量(mg/m ²)	CDDP投与量(mg/m ²)
Level 0	60	50
Level 1	50	40
Level 2	40	30
Level 3	中止	中止

2. B群: DOC+CDDP

- 1) DOCの減量標準
 <有害事象>
 ・発熱 38.5°C以上の発熱: grade 3
 ・悪心・嘔吐 5回以上/24時間: grade 4以上
 ・高血圧 収縮期血圧が160 mmHg以上
 ・その他 生命維持に必要と認められた場合は、減量してよい。ただし、その後の治療内容の変更は、登録時の併用療法を参照することとする。(参考: G-CSF併用に関するASCOの発表を参照)
- 2) CDDPの減量標準
 <有害事象>
 ・悪心・嘔吐 5回以上/24時間: grade 4以上
 ・高血圧 収縮期血圧が160 mmHg以上
 ・その他 生命維持に必要と認められた場合は、減量してよい。ただし、その後の治療内容の変更は、登録時の併用療法を参照することとする。(参考: G-CSF併用に関するASCOの発表を参照)

<減量する場合の投与量>

Level	DOC投与量(mg/m ²)	CDDP投与量(mg/m ²)
Level 0	70	60
Level 1	60	50
Level 2	50	40
Level 3	中止	中止

第2回定期モニタリングレポート(2008年1月)

JGOG2043 子宮体がん研究

子宮体がん再発高危険群に対する術後化学療法としての
AP(Doxorubicin+ Cisplatin), DP(Docetaxel+Cisplatin),
TC(Paclitaxel+ Carboplatin)のランダム化第Ⅱ相試験

作成: JGOG データセンター

モニタリング委員会への提出日: 2008年1月11日

研究代表者: 青木 大輔 (慶應義塾大学医学部)

研究事務局: 進 伸幸, 野村 弘行 (慶應義塾大学医学部)

試験進捗: 登録中

予定症例数: 3群 計600例

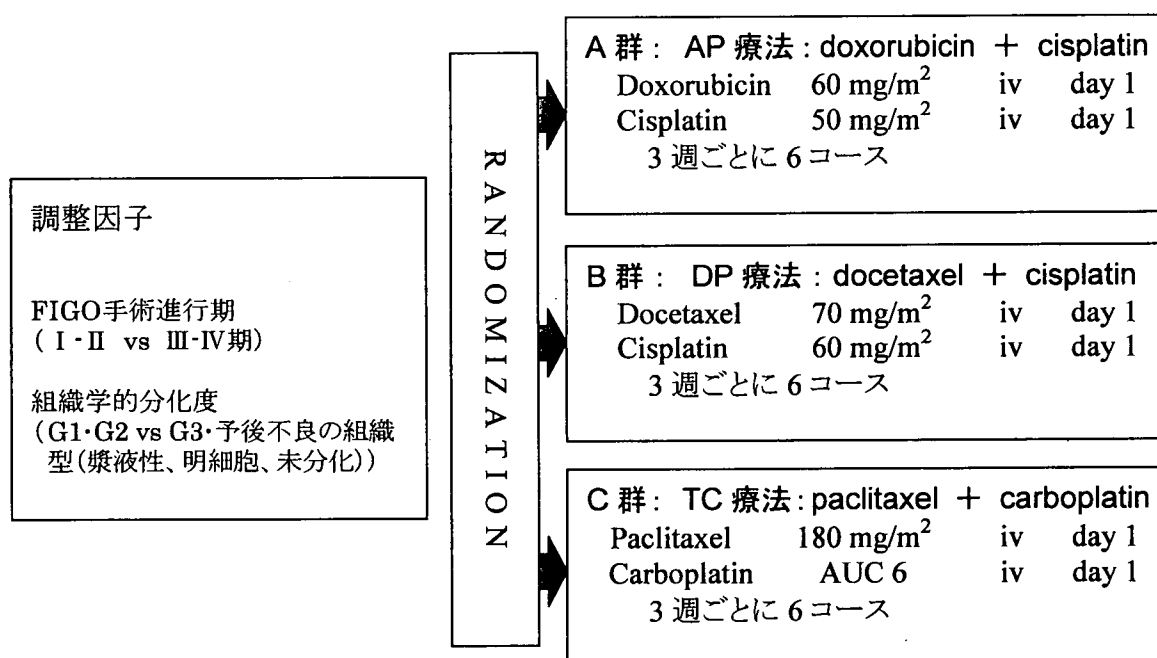
登録開始日: 2006年11月24日

登録終了予定: 2009年9月末

追跡終了予定: 登録終了後5年間

試験概要

1) 治療デザイン



2) 目的

本試験の主要な目的は、子宮体がん再発高危険群を対象とし、術後化学療法としてのAP療法(ドキシソルビシン(doxorubicin, ADM)+シスプラチン(cisplatin, CDDP)併用療法)、DP療法(ドセタキセル(docetaxel, DOC)+CDDP併用療法)、TC療法(パクリタキセル(paclitaxel, PTX)+カルボプラチン(carboplatin, CBDCA)併用療法)の無増悪生存期間(Progression-free survival, PFS)を比較することである。

A 群：AP 療法	ADM	60mg/m ²	+CDDP	50mg/m ²	day 1	q 3weeks	6 コース
B 群：DP 療法	DOC	70mg/m ²	+CDDP	60mg/m ²	day 1	q 3weeks	6 コース
C 群：TC 療法	PTX	180mg/m ²	+CBDCA	AUC 6	day 1	q 3weeks	6 コース

3) エンドポイント

Primary endpoint : 無増悪生存期間 (PFS)
 Secondary endpoints : 全生存期間 (overall survival)
 有害事象発生率
 投与状況 (tolerability)
 リンパ節郭清状況

4) 適格規準

- 1) 原発巣が子宮体がん(肉腫、がん肉腫を除く)であることが組織学的に確認されている患者
- 2) 少なくとも子宮全摘出術、両側付属器切除術と骨盤リンパ節郭清が施行され、残存腫瘍の長径が 2cm 以下 である患者
- 3) 原発巣からの摘出標本の病理組織診断によって下記のいずれかの条件を満たす子宮体がん患者
 - ・ 筋層浸潤 1/2 を超える手術進行期 I - II 期で、組織学的分化度 Grade 2 あるいは 3*
 *予後不良の組織型(漿液性、明細胞、未分化)については Grade 3 として取扱う。
 それ以外の組織型については、腺癌成分の形態または細胞異型により Grade を判定すること。
 - ・ 手術進行期 III 期
 - ・ 腹腔を超えた部位への遠隔転移*を認めない手術進行期 IV 期
 *例)胸腔、縦隔あるいは頸部リンパ節等への転移
- 4) 子宮体がんに対し、化学療法および放射線療法による前治療が行われていない患者
- 5) ホルモン療法の最終治療日より、登録時点で 14 日以上経過した患者
- 6) 一般状態 (ECOG Performance Status, P.S.) が 0-2 の患者
- 7) 手術施行から 8 週以内に投与開始予定の患者
- 8) 年齢 20 歳以上 75 歳未満の患者(登録時)
- 9) 主要臓器(骨髄、心、肝、腎など)の機能が保持されている患者
 以下の検査は、臨床検査値は登録日前 14 日以内

好中球数	2,000/mm ³ 以上
血小板数	10 万/mm ³ 以上
ヘモグロビン	9.0g/dL 以上
AST(GOT)、ALT(GPT)ともに	100U/L 以下
総ビリルビン	1.5mg/dL 以下
血清クレアチニン	1.2mg/dL 以下

 (2 回以上の測定で確認することが望ましい)
 以下の検査は、登録日前 21 日以内または投与開始予定日 28 日以内

クレアチニン・クリアランス	60mL/min 以上
心電図	正常または無症状かつ治療を要しない程度
LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction)	50% 以上
- 10) 本試験の参加について文書による同意が本人より得られている患者

5) 除外規準

- 1) 肉腫成分を含む患者
- 2) 明らかな感染症を有する患者

- 3) 重篤な合併症(心疾患、control 不能な糖尿病、悪性高血圧、出血傾向等)を有する患者
- 4) 5年未満の無病期間の重複がん既往あるいは、活動性の重複がんを有する患者
- 5) 胸部単純 X 線写真および CT で間質性肺炎または肺線維症が疑われる患者
- 6) 持続的な排液を必要とする胸水、腹水貯留患者
- 7) grade 2 以上の末梢神経障害(運動性・知覚性)をきたしている患者
- 8) grade 2 以上の浮腫(四肢)のある患者(原疾患によって発生する障害は含まない)
- 9) ドキソルビシン(doxorubicin, ADM)による前治療歴がある患者
- 10) ポリソルベート 80 含有製剤、ポリオキシエチレンヒマシ油(クレモホル EL[®])含有製剤(シクロスポリンなど)および硬化ヒマシ油含有製剤(注射用ビタミン剤など)に対し過敏症の既往歴を有する患者
- 11) その他、施設研究責任医師が不相当と判断した場合

【今回のモニタリング報告内容】

(2007年12月25日作成)

1. 症例集積達成状況：登録症例数施設別一覧、症例集積グラフ
2. 適格性：不適格例/不適格の可能性のある症例
3. プロトコール治療中/治療終了の別、中止理由
4. 治療前背景因子
5. 重篤な有害事象
6. 有害反応/有害事象
7. プロトコール逸脱/逸脱の可能性のある症例一覧
8. 外科的切除術の内容
9. 生存期間
10. その他

1. 症例集積達成状況 (2007/12/25 現在)

登録総数 131 症例

IRB 承認施設数 98 施設

1) 施設別登録数

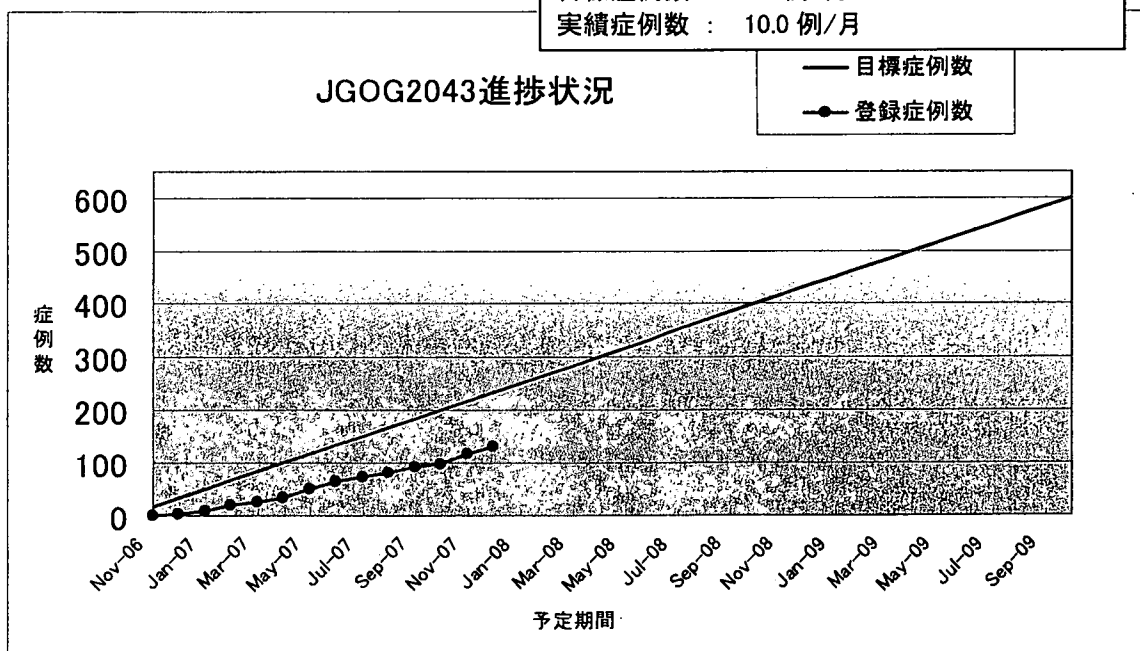
施設名	登録症例数
慶應義塾大学病院	12
新潟県立がんセンター新潟病院	10
近畿大学医学部附属病院、東京慈恵医科大学附属病院	8
大阪市立総合医療センター、愛知県がんセンター中央病院	5
獨協医科大学病院、聖マリアンナ医科大学病院、長崎大学医学部・歯学部附属病院	4
三井記念病院、札幌鉄道病院、北海道がんセンター、琉球大学医学部附属病院、埼玉社会保険病院、広島大学病院、北海道大学病院、岩手医科大学附属病院	3
新潟大学医歯学総合病院、慈山会坪井病院、東北大学医学部附属病院、山口大学医学部附属病院、久留米大学病、岐阜大学医学部附属病院、市立小樽病院、昭和大学横浜市北部病院、大阪府立成人病センター、防衛医科大学、呉医療センター・中国がんセンター、立正佼成会附属佼成病院、	2
東京慈恵医科大学附属青戸病院、県西部浜松医療センター、関西労災病院、長崎市民病院、弘前大学医学部附属病院、大阪府済生会吹田病院、九州がんセンター、岡崎市民病院、市立秋田総合病院、福山医療センター、東京歯科大学市川総合病院、横浜市立大学附属病院、東邦大学医療センター大橋病院、四国がんセンター、神戸医療センター、藤田保健衛生大学、埼玉医科大学国際医療センター、奈良県立医科大学附属病院、高知医療センター、鳥取大学医学部附属病院、静岡県立静岡がんセンター、鳥取県立中央病院、大分大学医学部附属病院	1

2) 症例集積グラフ

症例集積状況 : 131 症例 (2007/12/25 現在)

目標症例数 : 16.7 例/月

実績症例数 : 10.0 例/月



2. 適格性

1) 登録後の不適格/不適格の可能性のある症例

- 前回までのレポートにて報告済み
【058】TC 群 遠隔転移(肺転移)がある事が発覚した(登録後、投与開始前)
- 今回報告
【012】DP 群 無病期間が5年未満の肺がん患者であることが発覚した(プロトコル治療終了後)
<本試験に登録の約1年前に右上葉部分切除術施行、1.6cmの腺癌が摘出され stage I a 治癒が見込まれるため後治療はなし>

3. プロトコル治療中/治療終了の別、中止理由

(対象症例:2007/12/12までに FormC が回収されている42例)

	AP 群 (n=14)	DP 群 (n=12)	TC 群 (n=16)
6コース終了	9	11	12
中止症例	5	1	4

中止症例の中止理由

	AP 群 (n=5)	DP 群 (n=1)	TC 群 (n=4)
原病の悪化	0	1	0
有害事象	2	0	0
有害事象による患者希望	2	0	1
有害事象以外での患者希望	1	0	2
その他	0	0	1*1

*1 登録後に不適格症例であることが判明した為(肺転移)

4. 治療前背景因子

1) 患者背景(対象症例:2007/12/12までに症例登録された121例)

		AP 群	DP 群	TC 群
年齢	中央値 (Range)	57.0 (30-74)	58.0 (39-73)	59.0 (31-74)

(対象症例:2007/12/12までに1コースの FormD が回収されている47例)

		AP 群 (n=16)	DP 群 (n=15)	TC 群 (n=16)
P.S.	0	16	14	11
	1	0	1	5
	2	0	0	0

2) 割付時の調整因子(対象症例:2007/12/12までに症例登録された121例)

		AP 群 (n=40)	DP 群 (n=40)	TC 群 (n=41)	合計
FIGO 手術進行期	I-II 期	13	13	13	39
	III-IV 期	27	27	28	82
組織学的分化度	G1・G2	28	28	28	84
	G3・予後不良	12	12	13	37

3) FIGO 手術進行期 (対象症例:2007/12/12までにFormSが回収された60例)

	AP 群 (n=20)	DP 群 (n=18)	TC 群 (n=22)	合計
I C 期	5	3	6	14
II A 期	0	1	1	2
II B 期	2	2	1	5
III A 期	9	6	5	20
III B 期	0	0	0	0
III C 期	4	5	6	15
IV A 期	0	0	0	0
IV B 期	0	1	3	4

4) 術式など (対象症例:2007/12/12までにFormSが回収された60例)

	AP 群 (n=20)	DP 群 (n=18)	TC 群 (n=22)
Radical hysterectomy	1	1	5
Semiradical hysterectomy	13	7	12
Total hysterectomy	6	10	5
Para-aortic node sampling/dissection	12	8	14

(対象症例:2007/12/12までにFormSが回収された60例)

	AP 群 (n=20)	DP 群 (n=18)	TC 群 (n=22)
残存腫瘍あり	1	0	2
なし	19	18	20

5) 組織型 (対象症例:2007/12/12までにFormSが回収された60例)

	AP 群 (n=20)	DP 群 (n=18)	TC 群 (n=22)
Endometrioid adenocarcinoma	12	11	17
Adenocarcinoma, unspecified	1	2	0
Adenocarcinoma with squamous differentiation	3	1	2
Adenosquamous carcinoma	1	0	1
Clear cell carcinoma	1	2	0
Mixed epithelial carcinoma	1	0	0
Mucinous adenocarcinoma	0	0	1
Serous adenocarcinoma	1	2	1

5. 重篤な有害事象

1) 急送報告が提出された症例

なし

2) 通常報告が提出された症例

- 前回までのレポートにて報告済み
【023】: <AP群> 好中球数が不明な感染症 grade4
- 今回報告(別紙ラインリスト参照)
【077】: <AP群> 骨折 grade2

6. 有害反応/有害事象

1) 群別の有害事象(最悪 Grade)発生状況

(対象症例: Form Dが少なくとも1回入分回収されている47症例)

有害事象名	Grade3,4		
	AP群 n=16 (%)	DP群 n=15 (%)	TC群 n=16 (%)
Hb低下	7 (43.8%)	3 (20%)	9 (56.3%)
白血球減少	12 (75%)	9 (60%)	15 (93.8%)
好中球減少	15 (93.8%)	12 (80%)	16 (100%)
血小板減少	1 (6.3%)	0	2 (12.5%)
アレルギー	0	0	1 (8.3%)
便秘	1 (6.3%)	0	0
悪心	1 (6.3%)	0	0
口内炎/咽頭炎	0	0	1 (6.3%)
嘔吐	0	0	1 (6.3%)
発熱性好中球減少	2 (12.5%)	0	0
好中球減少 grade3-4を伴う感染	3 (18.8%)	0	2 (12.5%)
好中球減少 grade1-2を伴う感染	0	0	2 (12.5%)
好中球数が不明な感染	1 (6.3%)	0	0
疲労	2 (12.5%)	0	2 (12.5%)
食欲不振	1 (6.3%)	0	0
気分変動-不安	0	0	1 (6.3%)
聴力	1 (6.3%)	0	0
有害事象名	Grade2以上		
	AP群 n=16 (%)	DP群 n=15 (%)	TC群 n=16 (%)
神経障害・知覚性	0	4 (26.7%)	3 (18.8%)
神経障害・運動性	1 (6.3%)	2 (13.3%)	3 (18.8%)

2) 薬剤の投与量を変更した症例 集計表

(対象症例: Form Dが少なくとも2回入分回収されている45症例)

(1症例に対し変更理由および変更回数複数あり)

【AP群】 n=16例

ADM 投与量減量理由

変更理由	
発熱性好中球減少	2
G4好中球減少5日間	1

CDDP 投与量減量:なし

【DP群】 n=13例

DOC 投与量減量理由

変更理由	
G4好中球減少5日間	1

CDDP 投与量減量:なし

【TC 群】 n=16 例

PTX 投与量減量理由

変更理由	
G2 以上の末梢神経障害	1
G3 以上の非血液学的毒性	2

CBDCA 投与量減量理由

変更理由	
G3 以上の血小板減少	2
G3 以上の非血液学的毒性	2

3) 投与を延期した症例集計表(投与延期とは、+3 日を超えて延期されているもの)

(対象症例 Form D が少なくとも 2 コース分回収されている 45 症例)

1 症例に対し延期回数 複数あり

コース	血液毒性			肝・腎障害			神経障害			その他の有害事象			有害事象以外			対象症例		
	AP	DP	TC	AP	DP	TC	AP	DP	TC	AP	DP	TC	AP	DP	TC	AP	DP	TC
1-2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	2	6	3	6
2-3	5	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5	4	5
3-4	5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	4	4	5
4-5	6	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	2	4	5
5-6	3	0	4	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	5	3	4

7. プロトコル逸脱/逸脱の可能性のある症例一覧

(対象症例 CRF が少なくとも 1 コース分回収されている 47 症例)

今回報告分

症例番号	内容	備考	モニタリング委員会判断
i) 減量規準・延期規準などが守られていない症例			
040	Neuropathy/Motor の G2 が 3.4 コースで発現しているが、次コースの PTX が減量されていない	TC 群	逸脱(解析対象)
076	Neuropathy/Sensory の G2 が 1 コースで発現しているが、次コースの PTX が減量されていない	TC 群	逸脱(解析対象)
048	Infection with normal ANC or grade 1 or 2 neutropenia G3 が 4 コースで発現しているが、次コースの TC とともに減量されていない	TC 群	逸脱(解析対象)
069	Neuropathy/Sensory の G2 が 1.2.3.4.5 コースで発現しているが、次コースの PTX が減量されていない	TC 群	逸脱(解析対象)
079	Neuropathy/Sensory の G2 が 1.2.3 コースで発現しているが、次コースの PTX が減量されていない	TC 群	逸脱(解析対象)

症例番号	内容	備考	モニタリング委員会判断
ii)登録後に割付け調整因子に関する報告間違いが判明した症例			
054	Grade1.2で登録したが、Grade3であった	TC群	
症例番号	内容	備考	モニタリング委員会判断
iii)検査値等の欠測症例			
016	1コース目のT.Bil、Cr、2コース目のT.Bil、4コース目のT.Bilにつき未実施	DP群	逸脱(解析対象)
038	1コース目のANC、T.Bil、2コース目のT.Bil、3コース目のANC、T.Bil、4コース目のT.Bil、5コース目のANC、T.Bil、6コース目のANC、T.Bil、AST、ALT、Crにつき未実施	AP群	逸脱(解析対象)
症例番号	内容	備考	モニタリング委員会判断
iv)体重補正の未実施			
027	3.4.5.6コースにおいて、体重が-5kgを超えて減少していたが、投与量の補正がされていない	TC群	逸脱(解析対象)
049	2.3.4.5.6コースにおいて、体重が-5kgを超えて減少していたが、投与量の補正がされていない	DP群	逸脱(解析対象)
014	6コースにおいて、体重が+5kgを超えて増加していたが、投与量の補正がされていない	DP群	逸脱(解析対象)
症例番号	内容	備考	モニタリング委員会判断
v)その他			
042	登録時の心電図検査が「登録前7日または投与開始前14日以内」から外れていたことが監査により判明	AP群	逸脱(解析対象)

前回までの逸脱も合わせた集計

	AP群	DP群	TC群
減量規準の不遵守			
1)発熱性好中球減少が発現するも減量せず	1	0	0
2)grade4好中球↓5日以上持続するも減量せず	0	0	0
3)grade3以上の非血液毒性発現するも減量せず	1	0	1
4)CRTN>1.2でCCr<50発現するも減量せず	0	0	-
5)grade2以上の末梢神経障害発現するも減量せず	-	-	5
6)grade3以上の血小板減少発現するも減量せず	-	-	0
体重補正忘れ	0	2	1
検査値等の欠測	1	1	0
登録後に割付け調整因子の誤りが発覚	0	1	1
その他	1*	0	0

*1：登録時の心電図検査が「登録前7日または投与開始前14日以内」から外れていたことが監査により判明

8. 外科的切除術の内容

4. 治療前背景因子で報告済み

9. 生存期間

試験実施中のため、公開情報はなし

10. その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

なし

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
Watanabe Y, Aoki D, Kitagawa R, Takeuchi S, Sagae S, Sakuragi N, Yaegashi N, Disease Committee of Uterine Endometrial Cancer, Japanese Gynecologic Oncology Group	Status of surgical treatment procedures for endometrial cancer in Japan: Results of a Japanese Gynecologic Oncology Group Survey	Gynecol Oncol	105	325-328	2007
Banno K, Yanokura M, Kawaguchi M, Kuwabara Y, Akiyoshi J, Kobayashi Y, Iwata T, Hirasawa A, Fujii T, Susumu N, Tsukazaki K, Aoki D	Epigenetic inactivation of the <i>CHFR</i> gene in cervical cancer contributes to sensitivity to taxanes	Int J Oncol	31	713-720	2007
Todo Y, Okamoto K, Hayashi M, Minobe S, Nomura E, Keira M, Hareyama H, Ebina Y, Watari H, Sakuragi N	A validation study of a scoring system to estimate the risk of lymph node metastasis for patients with endometrial cancer for tailoring the indication of lymphadenectomy	Gynecol Oncol	104	623-628	2007
Steiner E, Plata K, Interthal C, Schmidt M, Faldum A, Hengstler JG, Sakuragi N, Watari H, Yamamoto R, Kolbl H	Diabetes mellitus is a multivariate independent prognostic factor in endometrial carcinoma. A clinicopathologic study on 313 patients	Eur J Gynaecol Oncol	28	95-97	2007
Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A, Yokoyama Y, Takano T, Shoji T, Nakahara K, Yamada H, Mizunuma H, Yaegashi N, Sugiyama T, Kurachi H, Sato A, Tanaka T	Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multi positive pelvic lymph node stage IIIc endometrial cancer	Gynecol Oncol	107	253-259	2007
Watanabe Y, Ueda H,	A change in promoter	Anticancer Res	27	1449-1452	2007

Etoh T, Koike E, Fujinami N, Mitsuhashi A, Hoshiai H	methylation of hMLH1 is a cause of acquired resistance to platinum-based chemotherapy in epithelial ovarian cancer				
Hata K, Dhar DK, Watanabe Y, Nakai H, Hoshiai H	Expression of metastatin and a G-protein-coupled receptor (AXOR 12) in epithelial ovarian cancer	Eur J Cancer	43	1452-1459	2007
Nakai H, Watanabe Y, Ueda H, Hoshiai H	Hypoxia inducible factor 1-alpha expression as a factor predictive of efficacy of taxane/platinum chemotherapy in advanced primary epithelial ovarian cancer	Cancer Lett	251	164-167	2007
寒河江 悟, 杉村政樹	子宮体癌における化学療法	癌と化学療法	35	218-223	2008
寒河江 悟, 長多正美, 杉村政樹	進行子宮体癌における術前化学療法の試み	北産婦医会報	119	42-44	2007
片山博文, 勝俣範之	がん緩和医療 化学療法	日本臨床	65	98-102	2007
山本春風, 勝俣範之	外来化学療法の実際	産科と婦人科	74	1470-1474	2007
堀田洋介, 勝俣範之	子宮体がんに対する化学療法	産婦人科の世界	59	1003-1010	2007
Mizuno T, Katsumata N, Mukai H, Shimizu C, Ando M, Watanabe T	The outpatient management of low-risk febrile patients with neutropenia: risk assessment over the telephone	Support Care Cancer	15	287-291	2007
Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, Kudo R	Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate and high risk endometrial cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group Study	Gynecol Oncol	108	226-233	2008

Status of surgical treatment procedures for endometrial cancer in Japan: Results of a Japanese Gynecologic Oncology Group Survey

Yoh Watanabe ^{a,*}, Daisuke Aoki ^b, Ryo Kitagawa ^c, Satoshi Takeuchi ^d, Satoru Sagae ^e,
Noriaki Sakuragi ^f, Nobuo Yaegashi ^g

Disease Committee of Uterine Endometrial Cancer, Japanese Gynecologic Oncology Group

^a Department of Obstetrics and Gynecology, Kinki University School of Medicine, 377-2 Ohno-Higashi, Osakasayama, Osaka 589-8511, Japan

^b Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University, Japan

^c Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine, Japan

^d Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Kobe Medical Center, Japan

^e Department of Obstetrics and Gynecology, Sapporo Railway Hospital, Japan

^f Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Japan

^g Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan

Received 4 October 2006

Available online 30 January 2007

Abstract

Objective. We investigated the current status of surgical procedures for endometrial carcinoma in Japan by surveying members of the Japan Gynecologic Oncology Group (JGOG).

Methods. A mail survey focusing on hysterectomy procedures, indications for radical hysterectomy, methods for detecting pelvic (PEN) and para-aortic lymph node (PAN) status, and indications for PAN dissection/biopsy, was sent to all 215 authorized JGOG member institutions.

Results. A total of 139 (57.2%) members responded to the survey. Abdominal total hysterectomy (TAH) was utilized by 35.3% of institutions and Piver class II extended hysterectomy by 30.2%. In 35.5% of institutions, hysterectomy procedures were selectively employed based on tumor-related factors. Radical hysterectomy (RH) was utilized by 29.5% of institutions; TAH was used significantly more frequently by specialist hospitals while RH was significantly less commonly utilized by specialist hospitals compared with university hospitals and general hospitals. PEN dissection was routinely utilized by 97.8% of institutions. In 93.5% of institutions, PAN dissection/biopsy was used either routinely (12.2%) or selectively based on tumor-related factors (81.2%). In 6.5% of institutions, PAN dissection/biopsy has never been employed.

Conclusion. The status of surgical procedures for the treatment of endometrial cancer is still not standardized. However, TAH, bilateral salpingo-oophorectomy, PEN dissection, and PAN dissection/biopsy in selected cases are recent surgical procedures used for the treatment of endometrial cancer in Japan. Clinical trials to determine the survival benefit of the different surgical procedures should be developed to determine the standard surgical procedures to be used for the treatment of endometrial cancer.

© 2006 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Endometrial cancer; Surgical procedure; JGOG; Survey

Introduction

Surgical treatment of endometrial cancer has been employed for two major purposes: removal of the tumor burden as far as is

possible and obtaining pathological information to determine International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO) surgical stage. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology [1] have recommended the following surgical treatment procedures for endometrial cancer: when disease is limited to the uterus, abdominal total hysterectomy (TAH), bilateral salpingo-

* Corresponding author. Fax: +81 72368 3745.

E-mail address: watanabe@med.kindai.ac.jp (Y. Watanabe).

oophorectomy (BSO), and pelvic/para-aortic lymph node dissection; TAH, BSO, pelvic/para-aortic lymph node dissection and omentectomy are recommended for patients with suspected extra-uterine disease. Furthermore, radical hysterectomy (RH), BSO, and pelvic/para-aortic lymph node dissection are recommended for patients with cervical stromal involvement. However, there is a significant variety in the actual surgical procedures employed in the treatment of patients with endometrial cancer in Japan because although extensive surgical staging is recommended by some investigators, there is some concern regarding possible post-operative morbidity. Furthermore, differences in surgical treatment may influence the results of clinical trials of adjuvant therapy for endometrial cancer. Therefore, to determine the actual status of surgical treatment for endometrial cancer in Japan, we surveyed members of the Japan Gynecologic Oncology Group (JGOG) by mail.

Materials and methods

A mail survey regarding surgical procedures for endometrial cancer was sent to 243 JGOG authorized institutions. It included questions on standard hysterectomy procedures, performance of pelvic lymph node (PEN) dissection, performance of para-aortic lymph node (PAN) dissection or biopsy, and criteria for PAN dissection or biopsy procedures performed between December 2004 and February 2005. The nomenclature of the retroperitoneal lymph nodes was determined according to the General Rules for Clinical and Pathological Management of Uterine Corpus Cancer edited by the Japan Society of Obstetrics and Gynecology (1996). PEN dissection was defined as removal of the common iliac, external iliac, internal iliac, obturator, suprainguinal, and the sacral lymph node while PAN was defined as the region inferior to the inferior mesenteric artery and/or up to the renal artery. Although it is not a standard definition, PAN dissection was tentatively defined as the removal of 4 or more nodes, while PAN biopsy was defined as the removal of 3 or fewer nodes (the minimum value of the range of numbers of resected PANs in domestic reports was 2 [2,3]). Member institutions were temporarily classified into the following types in order to determine if there were any differences between them: university hospital, specialist hospital (such as a cancer center or a medical center that only treats gynecologic diseases), and general hospital (such as a public or private hospital that treats both gynecologic and obstetric diseases). All hospitals were JGOG membership committee-authorized as institutions active in the treatment of gynecologic cancer. All replies were returned by FAX. We used the Chi-square Test and a *p*-value of less than 0.05 was considered to be significant.

Results

A total of 139 institutions (57.2%) responded to the survey; respondents answered all of the questions. Table 1 shows routinely indicated hysterectomy procedures, indications for RH, and treatments for PEN and PAN endometrial cancer in JGOG member institutions.

Status of hysterectomy procedures

Forty-nine (35.3%) institutions used only TAH, 42 (30.2%) employed only Piver class II [4] extended hysterectomy (Class II), and the remaining 48 (34.5%) selected TAH, Class II, or RH based on tumor-related factors. RH was performed in 41 (29.5%) institutions (one institution routinely used RH and another 40 institutions performed RH based on tumor-related factors). Criteria for indication of RH were cervical involve-

Table 1
Surgical procedures for endometrial cancer

Total number of responder	139
Hysterectomy procedure	
TAH only (%)	49 (35.3)
Class II only (%)	42 (30.2)
Alternates based on clinicopathologic conditions (%)	48 (34.5)
Radical hysterectomy	
Routinely performed (%)	1 (0.7)
Performed based on clinicopathologic conditions (%)	40 (28.8)
Never performed (%)	98 (70.5)
Pelvic lymph node dissection	
Routinely performed (%)	136 (97.8)
Performed based on clinicopathologic conditions (%)	1 (0.7)
Never performed (%)	2 (1.5)
Para-aortic lymph node treatment	
Routinely performed dissection (%)	12 (8.6)
Routinely performed biopsy (%)	5 (3.6)
Performed dissection based on clinicopathologic conditions (%)	90 (64.7)
Performed biopsy based on clinicopathologic conditions (%)	23 (16.5)
Never performed (%)	9 (6.6)

TAH: abdominal simple total hysterectomy, Class II: extended hysterectomy (Piver), para-aortic lymph node biopsy: removal of 3 or fewer lymph nodes, para-aortic lymph node dissection: removal of 4 or more lymph nodes.

ment, non-endometrioid histologic subtypes, or >1/2 myometrial invasion. Regarding the depth of myometrial invasion, this was comprehensively determined by all members based on preoperative findings from magnetic resonance imaging and macroscopic findings from the resected uterus.

Status of surgical treatment of the pelvic lymph node

Almost all institutions (136; 97.8%) used PEN dissection for all patients. One institute used PEN dissection based on tumor-related factors (histologic grade 3 or >1/2 myometrial invasion), and two institutions never used PEN dissection. No institution used selective lymph node biopsy as part of the PEN surgical procedure.

Status of surgical treatment of para-aortic lymph node

Regarding the surgical treatment of PAN, a total of 130 (93.5%) institutions used PAN dissection or biopsy, including 12 (8.6%) institutions that routinely utilized PAN dissection, 5 (3.6%) that routinely utilized PAN biopsy, 90 (64.7%) that utilized PAN dissection based on tumor-related factors, 23 (16.5%) that utilized PAN biopsy based on tumor-related factors, and 9 (6.5%) that never performed any type of surgical procedures to determine PAN status. Moreover, >1/2 myometrial invasion (23.3%), PAN enlargement (22.0%) either by preoperative computer tomography, magnetic resonance imaging, or intraoperative direct palpitation, and histological grade 3 tumor (21.6%) were frequently identified as indication criteria for PAN treatment (Table 2). Furthermore, 62 (47.7%) institutions determined the necessity of PAN treatment by direct palpitation of lymph nodes.

Table 2
Clinicopathologic conditions to perform para-aortic lymph node treatment

Total number of respondents	130
Total number of valid answers ^a	236
Clinicopathologic condition to perform para-aortic lymph node treatment (%)	
Evidence of para-aortic lymph node(s) swelling	52 (22.0)
Evidence of pelvic lymph node(s) swelling	21 (8.9)
Non-endometrioid histologic subtypes	25 (10.6)
Cervical involvement	7 (3.0)
Myometrial invasion	
Any depth	24 (10.2)
> 1/3	2 (0.8)
> 1/2	55 (23.3)
Histologic grade	
≥ Grade 2	16 (6.8)
Grade 3 only	51 (21.6)

^a Multiple answers were permitted to the question concerning para-aortic lymph node disposition.

Differences in surgical treatment procedures by hospital type

Table 3 shows differences in selected surgical treatment procedures by hospital type. TAH was more frequently used in specialist hospitals than in university hospitals and general hospitals ($p < 0.05$) while RH was selected significantly less often in specialist hospitals than in university hospitals ($p < 0.01$). However, there were no significant differences between the types of hospitals and the selection of surgical treatment procedures for PEN and PAN.

Discussion

The most recent annual report of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSGO) indicated that approximately 4046 cases of endometrial cancer (including 324 cases of stage 0 endometrial cancer) were treated between 1 January 2003 and 31 December 2003 in Japan. Surgery is the treatment of choice for endometrial cancer in Japan as 3575 (96.1%) of 3722 patients with stage I–IV disease underwent surgical treatment in this country [5]. However, although the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) adopted surgical staging in 1988, and NCCN also recommended standard surgical procedures based on clinical stage, the actual status of surgical treatment procedures for patients with endometrial cancer is still not standardized in Japan. Moreover, standard surgical procedures for endometrial cancer also vary in other countries. Crawford et al. [6] retrospectively studied the staging quality of 703 cases of endometrial cancer in Scotland during 1996 and 1997 and reported that FIGO stage was defined in the case record by the surgeon and/or pathologist in only 36.4% of cases, the extent of invasion and tumor grade was noted in 88.6% of cases, and peritoneal cytology was examined only in 46.6% of cases. They concluded that documentation of FIGO stage by proper surgery was one of the independent prognostic factors in endometrial cancer. Maggino et al. [7] also analyzed the management of endometrial cancer by 48 respondents in North America and found that pelvic lymphadenectomy was routinely utilized by 54.2% centers; 43.5% of

the centers utilized the procedure based on the selective clinical–pathological condition of the patient, whereas only one center never performed pelvic lymphadenectomy. Furthermore, according to their study, the standard hysterectomy procedure in North America can be considered to be TAH as they reported that Class II or III extended hysterectomy was routinely utilized by only one center and 29.2% of centers never performed Class II or III extended hysterectomy for the treatment of endometrial cancer. On the other hand, Amadori et al. [8] studied the status of lymphadenectomy for patients with endometrial cancer in Northern Italy and reported that no case of para-aortic lymphadenectomy was observed while pelvic lymphadenectomy was performed in 86 (31.0%) of 276 eligible cases. Compared with these surveys, the present JGOG survey suggests that although TAH has similarly been indicated as a common hysterectomy procedure, PEN or PAN are more aggressively examined and treated in patients with endometrial cancer in Japan. Furthermore, the present survey has also revealed that the type of hysterectomy procedure selected for the treatment of endometrial cancer differs depending on the type of hospital in which the procedure is performed. RH was utilized in 25 (38.4%) university hospitals and 15 (26.8%) general hospitals while only 1 (5.6%) specialist hospital indicated RH for the treatment of endometrial cancer. The utilization rate of RH was significantly higher in the university hospitals and tended to occur more often in the general hospitals

Table 3
Differences of selected surgical procedures between hospital types

	University hospital	Specialist hospital	General hospital
Total number (%)	65 (46.8)	18 (12.9)	56 (40.3)
Hysterectomy procedures			
TAH only (%)	21 (32.3)	11 (61.1)*	17 (30.4)
Class II only (%)	19 (29.2)	3 (16.7)	19 (33.9)
Alternates based on clinicopathologic conditions (%)	24 (36.9)	4 (22.2)	20 (35.7)
Radical hysterectomy			
Routinely performed (%)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Performed based on clinicopathologic conditions (%)	24 (36.9)**	1 (5.6)	15 (26.8)
Never performed (%)	40 (61.6)	17 (94.4)**	41 (73.2)
Pelvic lymph node dissection			
Routinely performed (%)	65 (100)	17 (94.4)	54 (96.2)
Performed based on clinicopathologic conditions (%)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
Never performed (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
Para-aortic lymph node			
Routinely performed dissection (%)	8 (12.3)	1 (5.6)	3 (5.4)
Routinely performed biopsy (%)	3 (4.6)	1 (5.6)	1 (1.8)
Dissection based on clinicopathologic conditions (%)	43 (66.2)	15 (83.2)	33 (58.9)
Biopsy based on clinicopathologic conditions (%)	8 (12.3)	1 (5.6)	13 (23.2)
Never performed (%)	3 (4.6)	0 (0.0)	6 (10.7)

TAH: abdominal simple total hysterectomy, Class II: extended hysterectomy (Piver), para-aortic lymph node biopsy: removal of 3 or fewer lymph nodes, para-aortic lymph node dissection: removal of 4 or more lymph nodes.

* $p < 0.05$.

** $p < 0.01$.

than in the specialist hospitals. The General Rules for Clinical and Pathological Management of Uterine Corpus Cancer by JSGO (1995) [9] originally adopted parametrial spread as a factor for determination of surgical stage IIIc. However, the present survey shows that recent Japanese gynecologic oncologists, especially members belonging to the specialist hospitals (including cancer and specialist medical centers) think that TAH is a more suitable hysterectomy procedure for endometrial cancer. Regarding the survival benefit of RH, Sartoli et al. [10] studied the treatment outcome of 203 stage II endometrial cancers and reported that the survival of patients treated with RH was significantly higher than that of patients treated with TAH. However, Ayhan et al. [11] studied 48 patients with stage II endometrial cancer and reported that the initial surgical staging procedure consisting of RH achieved excellent survival, although there was no significant difference in survival between patients treated with RH only and those treated with TAH plus adjuvant radiation therapy. Therefore, it is still not known whether RH can improve the survival of patients with endometrial cancer. Moreover, 30.2% of institutions performed Class II hysterectomies despite there being no reliable clinical evidence as to whether Class II hysterectomy is suitable for endometrial cancer. Furthermore, the present survey revealed that even though no comparative study has been performed to determine whether systematic PAN dissection can improve survival of patients with endometrial cancer, 47.7% of institutions determined the need for PAN dissection/biopsy by intraoperative palpation. However, Eltabbakh [12] studied 178 consecutive women undergoing a lymphadenectomy and concluded that although systemic intraoperative clinical evaluation of lymph nodes by a trained surgeon has a high overall accuracy and correlates well with the final histopathologic diagnosis, it also has a high false-negative rate and cannot be considered a substitute for histopathologic examination. Therefore, the outcome of a discussion of not only whether PAN dissection or biopsy is required but also whether determination of a PAN is warranted should be decided based on a detailed analysis of the individual clinical condition of patients with endometrial cancer. Although the results of the present survey were limited in order to clarify how treatment procedures were dependent on the individual clinical condition of patients with endometrial cancer, they still suggest that surgical treatment procedures vary in each Japanese institution. Furthermore, the results of the present survey also suggest that although it may be difficult to conduct a comparative phase III clinical trial to determine the survival effects of the different surgical procedures, an accurate meta-analysis based on international

reports of survival benefit by surgical procedure is needed to establish standard surgical treatment procedures and to conduct accurate clinical trials (such as a comparison of survival in patients who have undergone a Class II hysterectomy versus RH or a PAN biopsy versus systematic PAN dissection) to improve the survival of patients with endometrial cancer. Moreover, a standard surgical manual for endometrial cancer is needed to improve the precision of clinical trials and to educate JGOG members as to the most suitable treatment procedures for endometrial cancer.

References

- [1] National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. <http://www.nccn.org/>.
- [2] Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999;85(7):1547–54.
- [3] Otsuka I, Kubota T, Aso T. Lymphadenectomy and adjuvant therapy in endometrial carcinoma: role of adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2002;87:377–80.
- [4] Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44(2):265–72.
- [5] Annual Report of Oncology Committee of Japan Society of Obstetrics and Gynecology. <http://www.jsog.or.jp/report/syuyou/>.
- [6] Crawford SC, Caestecker LD, Gillis CR, Hole D, Davis JA, Penney G, et al. Staging quality is related to the survival of women with endometrial cancer: a Scottish population based study. Deficient surgical staging and omission of adjuvant radiotherapy is associated with poorer survival of women diagnosed with endometrial cancer in Scotland during 1996 and 1997. *Br J Cancer* 2002;86:1837–42.
- [7] Maggino T, Romagnolo C, Landoni F, Sartori E, Zola P, Gadducci A. An analysis of approach to the management of endometrial cancer in North America: A CTF Study. *Gynecol Oncol* 1998;68:274–9.
- [8] Amadoni A, Bucchi L, Gori G, Falcini F, Saragoni L, Amadoni D. Frequency and determinants of lymphadenectomy in endometrial carcinoma: a population-based study from Northern Italy. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9):723–8.
- [9] Japan Society of Gynecology and Obstetrics, Japan Society of Pathology, Japan Radiological Society. The General Rules for Clinical and Pathological Management of Uterine Corpus Cancer. Kanehara Syuppan 1996.
- [10] Sartoli E, Gadducci A, Landoni F, et al. Clinical behavior of 203 stage II endometrial cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11(6):430–7.
- [11] Ayhan A, Taskiran C, Celic C, Yuce K. The long-term survival of women with surgical stage II endometrioid type endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93(1):9–13.
- [12] Eltabbakh GH. Intraoperative clinical evaluation of lymph nodes in women with gynecologic cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(6):1177–81.

Epigenetic inactivation of the *CHFR* gene in cervical cancer contributes to sensitivity to taxanes

KOUJI BANNO*, MEGUMI YANOKURA*, MAKIKO KAWAGUCHI, YOSHIKO KUWABARA, JYUNKO AKIYOSHI, YUSUKE KOBAYASHI, TAKASHI IWATA, AKIRA HIRASAWA, TAKUMA FUJII, NOBUYUKI SUSUMU, KASTUMI TSUKAZAKI and DAISUKE AOKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine, Tokyo 160-8582, Japan

Received May 24, 2007; Accepted July 13, 2007

Abstract. A relationship between inactivation of mitotic checkpoint genes and sensitivity of cancer cells to anticancer agents has been reported. We investigated the effect of epigenetic inactivation by aberrant hypermethylation of the mitotic checkpoint gene *CHFR* (*checkpoint with forkhead and ring finger*) on the sensitivity of cervical cancer cells to taxanes. Methylation-specific PCR (MSP) of cervical smears showed aberrant methylation of *CHFR* in 12.3% (2/14) of adenocarcinoma specimens. In contrast, aberrant DNA methylation was not detected in normal cervical cells or squamous cell carcinoma cells. Aberrant methylation of *CHFR* was also analyzed in 6 human cervical carcinoma-derived cell lines and was observed in SKG-IIIb and HeLa cells. These cell lines showed high sensitivity to taxanes, but became taxane-resistant upon treatment with 5-azacytidine. Furthermore, suppression of *CHFR* expression in siRNA-transfected SKG-IIIa cells caused increased sensitivity to taxanes. In conclusion, aberrant methylation of the *CHFR* gene may be useful as a molecular marker for selection of therapy for patients with cervical adenocarcinoma with a poor prognosis, and may also suggest a new therapeutic strategy of targeting *CHFR* in cervical cancer. To our knowledge, this study is the first to examine epigenetic inactivation by aberrant hypermethylation of *CHFR* in cervical cancer.

Introduction

Cervical cancer is the second most common cause of cancer-related mortality in women worldwide: nearly 500,000

women are diagnosed with cervical cancer each year and many die of the disease. In the United States, there were approximately 14,500 new cervical cancer cases and 4,800 cervical cancer deaths in 1997 (1,2). Cervical cancer differs from most other common malignancies in that it is strongly associated with an infection agent, human papillomavirus (HPV). Most studies have focused on the E6 and E7 transforming proteins of oncogenic HPV types, since E6 and E7 interfere with the function of the tumor-suppressor proteins p53 and Rb via protein-protein interactions. By interfering with cell cycle control and DNA repair mechanisms, oncogenic HPVs appear to contribute indirectly to cervical tumorigenesis by promoting genetic instability and the accumulation of mutations in HPV-infected cells (3,4).

In addition to p53 and Rb, p16INK4a and RASSF1A (RAS association domain family protein 1) are candidate tumor suppressor genes in cervical cancer. Inactivation of these genes may be due to aberrant DNA hypermethylation of CpG islands in the promoter region, and a relationship between development of cervical cancer and such epigenetic changes has been proposed (5-7). Inactivation of cell-cycle checkpoint genes in tumor cells by aberrant DNA hypermethylation also has a major effect on sensitivity to specific antitumor agents (8,9). Mitotic checkpoint gene *CHFR* (*checkpoint with forkhead and ring finger*) is located in chromosome 12q24.33 and has the function of delaying chromatin aggregation, leading to delayed progression to mitosis (10). The *CHFR* gene has a forkhead-associated domain in the N-terminal region and a ring finger domain in the center region. Both domains function as a mitotic checkpoint by detecting mitotic stress, and under such conditions *CHFR* induces cell cycle arrest in G2 phase (G2 arrest) to allow repair of damaged DNA.

Taxane is a microtubule depolymerization inhibitor in mitotic cells. Cells with normal *CHFR* expression are arrested in G2 phase to repair damaged DNA and consequently are resistant to taxane. However, cells with a *CHFR* gene inactivated by aberrant hypermethylation cannot detect DNA damage and proceed to mitosis, with subsequent cell death due to mitotic catastrophe; i.e., such cells show high sensitivity to taxane. Therefore, aberrant hypermethylation of the *CHFR* gene is a potential molecular marker for taxane sensitivity. A relationship between aberrant hypermethylation of *CHFR* and sensitivity to taxanes has been reported in

Correspondence to: Dr Kouji Banno, Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine, Shinanomachi 35, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan
E-mail: kbanno@sc.itc.keio.ac.jp

*Contributed equally

Key words: *CHFR*, cervical cancer, DNA hypermethylation, taxane, chemosensitivity