

200721010B

厚生労働科学研究費補助金  
がん臨床研究事業

子宮体がんに対する標準的化学療法  
の  
確立に関する研究

平成17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 青木 大輔

平成20(2008)年3月

## 目 次

### I. 総合研究報告

子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究……………5

青木大輔

### II. 資料

①JGOG2041 子宮体がん研究解析結果報告書……………25

②JGOG2043 実施計画書……………63

III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………131

IV. 研究成果の刊行物・別刷……………139

# I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
総合研究報告書

子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究

主任研究者 青木 大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科 教授

**研究要旨**

子宮体がん 高再発危険群の予後改善を目指し、標準的化学療法とである Doxorubicin+Cisplatin と Taxane+Platinum 製剤によるランダム化比較臨床第Ⅲ相試験を実施するに先立って、DP 療法 (Docetaxel+Cisplatin), DC 療法 (Docetaxel+Carboplatin), TC 療法 (Paclitaxel+Carboplatin) による第Ⅱ相試験が行われた。その結果、奏効率はそれぞれ 53.6%, 48.3%, 60.0%であった。それぞれの有害事象には大きな差があるとはいいがたく、以上より、第Ⅲ相試験の試験治療として DP 療法, TC 療法を選択し、標準的化学療法とされる AP 療法 (Doxorubicin+Cisplatin) と DP 療法, TC 療法の術後療法としての有効性を比較するランダム化比較臨床第Ⅲ相試験を開始した。対象は子宮体がん 高再発危険群の術後症例。本試験の Primary endpoint は無増悪生存期間、Secondary endpoint は全生存期間、有害事象発生率、投与状況、リンパ節郭清状況とした。

**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

八重樫伸生

東北大学大学院医学系研究科  
婦人科学分野 教授

植田政嗣（平成 17 年度）

大阪医科大学産婦人科 助教授  
深澤一雄（平成 18・19 年度）

獨協医科大学産科婦人科 教授  
木口一成（平成 18・19 年度）

聖マリアンナ医科大学産婦人科

教授

星合 昊

近畿大学医学部産科婦人科 教授

竹内正弘

北里大学薬学部臨床統計部門 教授

寒河江 悟

札幌鉄道病院産婦人科 副院長

勝俣範之

国立がんセンター中央病院  
薬物療法部薬物療法室 医長

進 伸幸（平成 18・19 年度）

慶應義塾大学医学部産婦人科  
講師

## 研究協力者

守内哲也

北海道大学遺伝子病制御研究所  
教授

渡利英道

北海道大学病院婦人科 講師

藤堂孝治

北海道大学病院婦人科 助教

伊藤 潔

東北大学大学院医学系研究科  
婦人科学分野 准教授

寺井義人

大阪医科大学産婦人科 講師

香坂信明

獨協医科大学産婦人科 助教

亀森 哲

獨協医科大学産婦人科 助教

鈴木 直

聖マリアンナ医科大学産婦人科  
講師

渡部 洋

近畿大学医学部産科婦人科 准教授

宇野 一

北里大学薬学部臨床統計部門  
准教授

高橋史朗

北里大学薬学部臨床統計部門 講師

道前洋史

北里大学薬学部臨床統計部門 助教

中條 愛

北里大学大学院薬学研究科  
臨床統計部門

野中美和

北里研究所・臨床薬理研究所  
臨床試験コーディネーティング部門

野村弘行

慶應義塾大学医学部産婦人科 助教

斉藤英子

東京電力病院産婦人科 副科長

鈴木雅美

荻窪病院 産婦人科 医員

小宮山慎一

藤田保健衛生大学医学部産婦人科  
講師

富永英一郎

慶應義塾大学医学部産婦人科 助教

平沢 晃

慶應義塾大学医学部産婦人科 助教

片岡史夫

慶應義塾大学医学部産婦人科 助教

## A. 研究目的

子宮体がん 高再発危険群の予後改善を目指し、Taxane+Platinum 製剤の子宮体がんに対する効果を確認するために臨床第Ⅱ相試験を実施した。その解析結果に基づき、従来から標準的化学療法とされてきた Doxorubicin + Cisplatin と Taxane+Platinum 製剤によるランダム化比較臨床第Ⅲ相試験を立案、実施し、それぞれの治療法の無増悪生存期間などを比較することによって子宮体がん 高再発危険群に対するより有効な新しい標準的化学療法を確立することを目的とした。さらに本試験の実施を通じて、臨床試験の実施体制に係わるインフラストラクチャーの整備を行うとともに、本試験に引き続く将来の臨床試験を考案するために有用な情報を把握することを目的とした。

## B. 研究方法

1) Taxane+Platinum併用療法の第Ⅱ相試験（進行・再発子宮体がんに対する DP (Docetaxel + Cisplatin), DC (Docetaxel + Carboplatin), TC (Paclitaxel + Carboplatin) のランダム化第Ⅱ相試験）を実施した。

2) ランダム化比較第Ⅲ相試験としては、上記第Ⅱ相試験の結果から、DP療法 (Docetaxel 70 mg/m<sup>2</sup> + Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> day 1 q3 weeks) とTC療法

(Paclitaxel 180 mg/m<sup>2</sup> + Carboplatin AUC 6 day 1 q3 weeks) を選択した。これらの臨床的有効性を、従来から標準的化学療法とされてきたDoxorubicin + Cisplatin (AP療法 : Doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup> + Cisplatin 50mg/m<sup>2</sup>) とのランダム化比較第Ⅲ相試験によって比較検証する。本試験のPrimary endpointは無増悪生存期間 (PFS)、Secondary endpointは全生存期間 (overall survival)、有害事象発生率、投与状況 (tolerability)、リンパ節郭清状況とした。なお、本試験の遂行に際しては、ヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則を遵守し、実施計画書 (プロトコル)、同意説明文書等はすべての参加施設の倫理委員会または臨床試験審査委員会 (IRB) の承認を得るなど「医薬品の臨床試験の実施の基準」等が尊重された。

3) 本試験に引き続くべき将来の臨床試験を考案するために以下の情報収集や付随的研究を実施する。

- ・海外における子宮体がんを対象とした臨床試験の動向の調査。

- ・わが国における子宮体がん治療の実態調査。
- ・手術療法における後腹膜リンパ節廓清の位置づけとその有用性に関する検討。
- ・初期子宮体がんの妊孕性温存療法の効果と安全性。
- ・進行がんにおける化学療法の feasibility。
- ・子宮体がん治療の個別化に役立つ新たな指標や biomarker の検討。
- ・新たな統計学的評価方法の検討。

## C. 研究結果

1) 進行・再発子宮体がんに対する DP, DC, TC のランダム化第Ⅱ相試験には、各群 30 例が登録され、試験治療が行われた。解析結果 (別添資料を参照) の概略は以下の通り。なお、本第Ⅱ相試験の結果は 2008 年の ASCO で発表予定となっている。

- ・奏効率はそれぞれ 53.6% (15/28, 95%CI: 33.9~72.5%), 48.3% (14/29, 95%CI: 29.4~67.5%), 60.0% (18/30, 95%CI: 40.6~77.3%) であった。
- ・3サイクル以上実施できた完遂率は DP 療法 78.6% (11/28)、DC 療法 69%(20/29)、TC 療法 90%(27/30)であった。

2) 第Ⅲ相試験の計画に際しては、それぞれ併用療法の奏効率の 95%信頼区間の下限がいずれも当初設定した閾値奏効率 25%を超えたことから、優劣はつけがたいものの期待奏効率 50%を超えた上位 2 つの DP 療法と TC 療法を試験治療として第Ⅲ相試験 (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 療法、DP 療法、TC 療法のランダム化 第Ⅲ相試験) のプロトコルを作製することとなった。標準治療である AP 療法については、わが国では平成 17 年に Doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup>+Cisplatin 50mg/m<sup>2</sup> の併用療法として子宮体がんに対して保険適応となり (抗がん剤併用療法に関する検討会)、さらに Doxorubicin の用法容量に定められた投与量よりも多い 60mg/m<sup>2</sup>で行った AP 療法の feasibility study により 6 サイクル程度は安全に実施可能であることも報告され、全国レベルでの多施設共同研究として本治療法を行うことは妥当であると判断された。

対象としては、術後補助化学療法実施のコンセンサスが得られている筋層浸潤 1/2 を超える G2, G3 の I-II 期症例 (high-intermediate risk) または残存腫瘍 2 cm 以下のⅢ-Ⅳ期の症例 (腹腔を超えた部位への遠隔転移を認める症例を除く)、すなわち高再発危険群とし、さらに子宮全摘出術と両側付属器切除術に加えて少なくとも骨盤リンパ節郭清を施行した症例とした。

目標症例数の設定にあたっては、以下の点が考慮された。米国で行われた GOG122 試験ではⅢ-Ⅳ期子宮体がん患者 (残存腫瘍が 2 cm 以下) に対する術後化学療法としての AP 療法の 5 年無増悪生存率は約 42%と報告されている。一方、本邦で実施された JGOG2033 試験では、筋層浸潤 1/2 を超える子宮体がん患者に対する術後化学療法としての CAP 療法

の 5 年無増悪生存率を 82%と報告している。GOG122 試験では、漿液性腺がんが 20%、G3 が 50%含まれており、JGOG2033 試験は使用レジメンが CAP 療法であり、G1 の症例が 55%含まれているため、これらの成績を本試験の目標症例数の設定根拠にそのまま使うことはできない。

JGOG の参加施設に対する子宮体がん治療実態調査の結果は、本試験対象の再発高危険群に対して積極的な術後化学療法の実施状況を示しており、Ⅲ-Ⅳ期の完全施行例患者 G2-3 の I-II 期 筋層浸潤 1/2 を超える患者から広く登録されることを予測し、本試験における AP 療法の 5 年無増悪生存率は、60%程度と推測した。そして、AP 療法に対する DP 療法もしくは TC 療法のハザード比が 63%であれば、本試験療法は臨床的に意義のある療法と考えることができる。

本試験の登録期間については 3 年間、登録終了後の追跡期間を 5 年間、試験全体としての両側有意水準を 5%と設定した本試験では、検出力をハザードに違いのある対を少なくとも 1 つ検出する確率 (any-pair 検出力) と定義し、これが 80%以上と設定した。無増悪生存期間に対しては指数分布を仮定し、症例数を変更しながら、上記の設定および閉検定手順を用いた際の any-pair 検出力を 1000 回のモンテカルロシミュレーションにより評価した。乱数発生 of シード値を変更しながら同様のモンテカルロシミュレーションを 100 回施行し、any-pair 検出力が安定して 80%を超える 1 群あたりの症例数は 190 例であった。若干の FAS (full

analysis set)除外例を考慮し、1群当たりの症例数を200例と設定した。なお、症例数190例と設定したとき、すべての対の違いを検出する確率(all-pair 検出力)は、安定して70%を超えており、本例数で十分な検出力が保証されているものと考えられた。

primary endpointは無増悪生存期間、secondary endpointsは全生存期間、有害事象発生率、投与状況(tolerability)さらに手術の程度の差の指標としてリンパ節の郭清状況として第Ⅲ相試験のプロトコルを作成した(別添資料を参照)。

プロトコルは、2006年9月に特定非営利活動法人婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(JGOG)の臨床試験審査委員会の承認が得られ、各施設のIRBの承認のもと、同年12月より登録が開始された。2008年3月現在、IRB承認施設101施設、58施設から170例が登録されている。この間、2007年7月に第1回のモニタリングを行い安全性を確認した上で、同年8月にはより登録を容易とするためにプロトコルを改訂した。次いで2008年1月に第2回のモニタリングを実施した。

3) 子宮体がんの治療に関する調査研究の結果、海外における子宮体がん治療では放射線療法と化学療法の優劣が論じられるだけでなく、両者の併用療法の有効性が検討されている。本邦では施設間の術式の差が無視できないこと、系統的骨盤および傍大動脈リンパ節廓清が適確な術後化学療法と組み合わせられることによって予後の

改善が見込まれること、また、初期子宮体がんではホルモン療法にて妊孕性温存が考慮できる可能性があること、一方で、進行がんの治療に際してはperformance status不良が予後因子となること、リンパ節転移の予測にCA125、volume index、分化度/組織型のスコア化が役立つことなどが明らかとなった。さらに治療に役立つ指標としてprogesterone receptor isoformsの発現や抗がん剤感受性試験が検討され、抗がん剤感受性を規定する因子としてhMLH1, metastatin, AXOR12, HIF1-alpha, Aurora-A, CHFRなどの発現があわせて検討された。

#### D. 考察

DP療法、DC療法、TC療法の3つ併用療法の第Ⅱ相試験では、症例の背景因子をそろえるため3群にrandomizationが行われたが、奏効率の統計学的な差を論ずるためには非現実的な多数の症例が必要であり、引き続き計画される第Ⅲ相試験の根拠となるデータのみを得る目的で各群30例の登録がなされた。その結果、得られた奏効率はTC療法が最良でありDP療法がこれに次いだ。有害事象は大きな差があるとは言い難く、完遂率もTC療法が最良でありDP療法がこれに次ぐ結果であった。

これらの第Ⅱ相試験の結果に基づき、ランダム化比較第Ⅲ相試験が開始された。実際の運用にあたっては、データセンターおよび試験事務局を中心とした組織が順調に機能している



ことが必須である。2008年3月の時点で58施設から症例登録がなされ、多数の施設が参加する本試験の運営にあたっては今後もデータマネージメント機能を強化し試験の質を維持することが重要である。

一方、将来の子宮体がんに関する臨床試験の内外の動向や、試験の立案に役立つ情報や新たな知見を現時点から得ておくことは重要である。今後は新規薬剤の効果の検証はもちろんのこと、放射線療法を組み込んだ治療、再発体がんに対する有効なセカンドライン化学療法の探索、各種 biomarker を加味しての治療の個別化といった事項について検討することが重要であり、これらの知見は、治療の個別化を指向した今後の臨床試験を考案する際に役立つものと考えられた。

## E. 結論

DP療法、DC療法、TC療法の3つの併用療法とも第Ⅲ相試験を行う上で奏効率、安全性ともに十分と判断されたが、奏効率、完遂率、第Ⅲ相試験の必要症例数の検討から試験治療としてDP療法、TC療法が選択され、標準治療と考えられているAP療法とのランダム化比較第Ⅲ相試験を開始した。データセンターを通じて試験の質を維持することに傾注しつつ、現在、順調に症例が集積されている。

## F. 健康危険情報

第Ⅱ相試験では、重篤な有害事象がDP群の大腸炎と発熱性好中球減少、

DC群の肺血栓塞栓症と水腎症、TC群の低カリウム血症とアレルギー反応／過敏症の計4例で発現したが、すべて既知の有害事象であった。

また、進行中の第Ⅲ相試験では平成20年3月現在、急送報告を要する重篤な有害事象は報告されていない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

平成17年度

- 1) Yamagami W, Susumu N, Banno K, Hirao T, Kataoka F, Hirasawa A, Suzuki N, Aoki D, Nozawa S: Clinicopathologic manifestations of early-onset endometrial cancer in Japanese women with a familial predisposition to cancer. *J. Obstet. Gynaecol Res*, 31: 444-451, 2005
- 2) Katsumata N, Noda K, Nozawa S, Kitagawa R, Nishimura R, Yamaguchi S, Aoki D, Susumu N, Kuramoto H, Jobo T, Ueki K, Ueki M, Kohno I, Fujiwara K, Sohda Y, Eguchi F: Phase II trial of docetaxel in advanced or metastatic endometrial cancer: a Japanese Cooperative Study. *Br J Cancer*, 93: 999-1004, 2005
- 3) Kanasugi M, Aoki D, Suzuki N, Susumu N, Nakata S, Horiuchi M, Udagawa Y, Nozawa S: Sensitivity to cisplatin determined by the histoculture drug response assay and

- clinical response of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 16: 409-415, 2006
- 4) Okamura C, Tsubono Y, Ito K, Niikura H, Takano T, Nagase S, Yoshinaga K, Terada Y, Murakami T, Sato S, Aoki D, Jobo T, Okamura K, Yaegashi N: Lactation and Risk of Endometrial Cancer in Japan: A Case-Control Study. *Tohoku J Exp Med*, 208: 109-115, 2006
  - 5) Watari H, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Yamamoto R, Sakuragi N: Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 96: 651-657, 2005
  - 6) Sakuragi N, Watari H, Ebina Y, Yamamoto R, Steiner E, Koelbl H, Yano M, Tada M, Moriuchi T: Functional analysis of p53 gene and the prognostic impact of dominant-negative p53 mutation in endometrial cancer. *Int J Cancer*, 116: 514-519, 2005
  - 7) Ueda M, Hung Y C, Terai Y, Saito J, Nunobiki O, Noda S, Ueki M: HER-2 codon 655 polymorphism in cervical carcinogenesis. *Int J Gynecol Cancer*, 16: 325-328, 2006
  - 8) Ueda M, Terai Y, Kanda K, Kanemura M, Takehara M, Yamaguchi H, Nishiyama K, Yasuda M, Ueki M: Fas gene promoter -670 polymorphism in gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 16: 179-182, 2006
  - 9) 寒河江 悟, 杉村政樹, 江坂嘉昭: 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. *産婦人科の世界*, 57: 459-467, 2005
  - 10) 寒河江 悟: 婦人科がん多施設共同研究の現状と将来像 European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *産科と婦人科*, 72: 1112-1119, 2005
  - 11) 寒河江 悟: 各委員会報告事項 子宮体がん委員会. 第3回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構総会記録集: 57-58, 2005
  - 12) 寒河江 悟: 子宮がん治療の進歩と展望. *北海道産婦人科医会会報*: 115, 2005
  - 13) 勝俣範之, 杉山 徹: 抗がん剤併用療法に関する検討会 第3回子宮体がん. *がん分子標的治療*, 3:

82-84, 2005

- 14) 橋本浩伸, 勝俣範之: がん薬物療法におけるがん専門薬剤師と腫瘍内科医の連携について. EBM ジャーナル, 7: 266-270, 2005
- 15) Akizuki S, Katsumata N, Yamanaka Y, Andoh M, Fujiwara Y, Watanabe T: Weekly paclitaxel in patients with CAP-resistant advanced or recurrent endometrial carcinoma: a series of four patients. *Int J Clin Oncol*, 10: 272-275, 2005
- 16) Yonemori K, Katsumata N, Yamamoto N, Kasamatsu T, Yamada T, Tsunematsu R, Fujiwara Y: A phase I study and pharmacologic evaluation of irinotecan and carboplatin for patients with advanced ovarian carcinoma who previously received platinum-containing chemotherapy. *Cancer*, 104: 1204-1212, 2005
- 平成 18 年度
- 17) Banno K, Yanokura M, Susumu N, Kawaguchi M, Hirao N, Hirasawa A, Tsukazaki K, Aoki D: Relationship of the aberrant DNA hypermethylation of cancer-related genes with carcinogenesis of endometrial cancer. *Oncol Rep* 16: 1189-1196, 2006
- 18) Yanokura M, Banno K, Kawaguchi M, Hirao N, Hirasawa A, Susumu N, Tsukazaki K, Aoki D: Relationship of aberrant DNA hypermethylation of CHFR with sensitivity to taxanes in endometrial cancer. *Oncol Rep*, 17: 41-48, 2007
- 19) 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
- 20) Saito S, Ito K, Nagase S, Suzuki T, Akahira J, Okamura K, Yaegashi N, Sasano H: Progesterone receptor isoforms as a prognostic marker in human endometrial carcinoma. *Cancer Sci*, 97: 1308-1314, 2006
- 21) Ota K, Ito K, Suzuki T, Saito S, Tamura M, Hayashi S, Okamura K, Sasano H, Yaegashi N: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and growth inhibition by its ligands in uterine endometrial carcinoma –a possible link between obesity and endometrial malignancy-. *Clin Cancer Res*, 15: 4200-4208, 2006
- 22) 大原 樹, 木口一成, 和田康菜, 鈴

- 木直, 小林陽一, 月川賢, 石塚文平: 熱可逆性ハイドロゲル (Thermoreversible gelation polymer; TGP)を培養基材に用いた婦人科癌に対する抗癌剤感受性試験. 聖マリアンナ医科大学雑誌, 34: 73-85, 2006
- 23) 木口一成, 小野晃子, 星川咲子: 子宮体癌の細胞診・組織診. 臨床婦人科産科, 61: 120-125, 2007
- 24) 紀川純三, 寒河江 悟: GCIG 委員会. 第4回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構総会記録集: 50-52, 2006
- 25) GCIG だより 第2号 2006年総集号 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 GCIG 委員会編集 2006
- 26) 土井美帆子, 勝俣範之: 領域悪性腫瘍治療に関連する合併症に際して 化学療法. 産科と婦人科 (産婦人科救急対応マニュアル, 73: 11: 1627-1632, 2006
- 27) 西尾 真, 勝俣範之, 田部 宏, 松本光史, 米盛 勸, 河野 勤, 清水千佳子, 安藤正志, 藤原康弘: 進行子宮体癌に対する術後 Doxorubicin/Cisplatin (AP)併用化学療法の認容性の検討. 癌と化学療法, 33: 1589-1593, 2006
- 28) 朝倉義崇, 勝俣範之: がん化学療法-婦人科腫瘍領域における分子標的治療法. 産婦人科の世界, 58: 1073-1081, 2006
- 29) 片山博文, 勝俣範之: がん緩和療法 化学療法. 日本臨床, 65: 98-102, 2007
- 平成19年度
- 30) 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
- 31) 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 *CHFR* gene in cervical cancer contributes to sensitivity to taxanes. Int J Oncol, 31: 713-720, 2007
- 32) 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
- 33) 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
- 34) 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
- 35) Watanabe Y, Ueda H, Etoh T, Koike E, Fujinami N, Mitsuhashi A, Hoshiai H: A change in promoter methylation of hMLH1 is a cause of acquired resistance to platinum-based chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res*, 27: 1449-1452, 2007
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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を試み. *北産婦医会報*, 119 : 42-44, 2007
- 40) 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
- 41) 山本春風, 勝俣範之: 外来化学療法の実際. *産科と婦人科* 74 : 1464-1469, 2007
- 42) 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
- 43) 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

- 44) 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

## 2. 学会発表 平成 17 年度

- 1) 山上 亘, 鈴木 淳, 玉田 裕, 野村 弘行, 鈴木 直, 進 伸幸, 青木大輔, 野澤志朗: 子宮体癌細胞を用いたリンパ節転移モデル作製の試み. 第 46 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会) (福岡) 2005, 5 月
- 2) 平尾 健, 進 伸幸, 野村弘行, 江澤佐知子, 玉田 裕, 阪埜浩司, 鈴木 淳, 鈴木 直, 青木大輔, 野澤志朗: 子宮内膜漿液性腺癌と類内膜腺癌 G3 における c-erbB2 発現の検討. 第 38 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (和歌山), 2005, 7 月
- 3) 矢野倉 恵, 阪埜浩司, 進 伸幸, 平尾薫丸, 桑原佳子, 塚崎克己, 青木大輔: 子宮内膜癌における Aurora-A, B の発現とパクリタキ

セル感受性との関連. 第 64 回日本癌学会学術総会 (札幌), 2005, 9 月

- 4) Banno K, Yanokura M, Kawaguchi M, Kuwabara Y, Susumu N, Tsukazaki K, Aoki D: Aberrant DNA methylation of CHFR gene as a marker for sensitivity of endometrial cancer to taxane. The XIXth Asia Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology (AOCOG), October 2005, Seoul, Korea
- 5) Kawaguchi M, Banno K, Yanokura M, Kuwabara Y, Susumu N, Tsukazaki K, Aoki D: Aberrant DNA methylation of tumor-associated genes in multistep carcinogenesis in the endometrium. The XIXth Asia Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology (AOCOG), October 2005, Seoul, Korea
- 6) 青木大輔: 教育講演: 子宮内膜がんの診断と治療 State-of-the-Arts. 第 43 回日本癌治療学会総会 (名古屋), 2005, 10 月
- 7) 進 伸幸, 平尾 健, 野田朋美, 山上 亘, 川口牧子, 野村弘行, 玉田 裕, 阪埜浩司, 鈴木 淳, 鈴木 直, 塚崎克己, 青木大輔: 子宮体癌黄体ホルモン療法における内膜細胞診への 2 色 FISH 法の有用性. 第 43 回日本癌治療学会総会 (名古屋),

2005, 10月

- 8) 太田恭子 他：ワークショップ：子宮内膜癌．子宮内膜癌における Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\gamma$  についての検討．第6回ホルモンと癌研究会（名古屋），2005，7月
- 9) Ota K, Ito K, Saito S, Suzuki T, Hayashi S, Sasano H, Yaegashi N: Expression of peroxisome proliferator-activated receptor and growth inhibition by its ligand in uterine endometrial carcinoma. 14th International Meeting of the European Society of Gynecological Oncology (ESGO), September 2005, Istanbul, Turkey
- 10) 植田政嗣，寺井義人，植木 實：ワークショップ：卵巣癌における血管新生因子の遺伝子発現と浸潤動態．第64回日本癌学会（札幌），2005，9月
- 11) 寺井義人，植田政嗣，植木 實：ワークショップ：卵巣癌に対する Docetaxel + CBDCA (DJ) 療法と weekly Paclitaxel + CBDCA 療法の Randomized Phase II study. 第43回日本癌治療学会（名古屋），2005，10月
- 12) 布引 治，栗栖義賢，辻 求，熊谷 広治，野田 定，植木 健，寺井義人，植田政嗣，植木 實：ワークショップ：子宮鏡所見を重視した子宮内膜細胞診疑陽性所見の検討．第44回日本臨床細胞学会（奈良），2005，11月
- 13) 中條 愛，竹内正弘：「第II相試験と第III相試験を結合した試験座員の提案～エンドポイントが二項分布に従う場合への拡張～」．Statistical Inference of Records and Related Statistics（京都大学数理解析研究所），2006，3月
- 14) Sagae S, Udagawa Y, Susumu N, Niwa K, Kudo R, Nozawa S, Japan Gynecologic Oncology Group: Randomized phase III trial of whole pelvic radiotherapy vs cisplatin-based chemotherapy in patients with intermediate risk endometrial carcinoma. 41st Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology (ASCO), May 2005, Florida, USA
- 15) Sagae S, Udagawa Y, Susumu N, Niwa K, Kudo R, Nozawa S: A randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate risk endometrial carcinoma: a JGOG study. ECCO 13-the European Cancer Conference, October-November, 2005, Paris, France

- 16) 勝俣範之：シンポジウム：再発卵巣がんの化学療法. 日本産科婦人科学会関東連合地方部会（松本），2005，10月
- 平成18年度
- 17) 青木大輔：生涯研修プログラム クリニカルカンファランス 子宮体部漿液性腺癌、明細胞腺癌. 第58回日本産科婦人科学会総会・学術講演会（横浜），2006，4月
- 18) 阪埜浩司，矢野倉 恵，進 伸幸，川口牧子，桑原佳子，平尾薫丸，塚崎克己，三木義男，青木大輔，吉村泰典：家系内癌集積性を有する子宮体癌症例を対象としたDNA ミスマッチ修復（MMR）遺伝子の生殖細胞変異解析. 第58回日本産科婦人科学会総会・学術講演会（横浜），2006，4月
- 19) 進 伸幸，平尾 健，川口牧子，東口敦司，片岡史夫，平沢 晃，玉田裕，阪埜浩司，鈴木 淳，塚崎克己，青木大輔，吉村泰典：進行子宮体癌における新たな予後因子—CD8陽性 cytotoxic lymphocyte とマイクロサテライト不安定性（MSI）—. 第58回日本産科婦人科学会総会・学術講演会（横浜，）2006，4月
- 20) 進 伸幸，市川義一，末盛友浩，富田明代，平沢 晃，玉 裕，阪埜浩司，鈴木 淳，塚崎克己，青木大輔：シンポジウム：子宮体癌における妊孕性温存高用量MPA（酢酸メドロキシプロゲステロン）療法の適応と安全性. 第40回日本婦人科腫瘍学会学術集会（岐阜），2006，7月
- 21) 末盛友浩，進 伸幸，野田朋美，矢野倉 恵，市川義一，平沢 晃，玉田 裕，阪埜浩司，鈴木 淳，青木大輔：シンポジウム：子宮体癌の予後因子としてのCOX-2発現および腫瘍内CD8陽性リンパ球数の意義. 第40回日本婦人科腫瘍学会学術集会（岐阜），2006，7月
- 22) 市川義一，進 伸幸，末盛友浩，川口牧子，富田明代，平沢 晃，玉田裕，阪埜浩司，鈴木 淳，向井萬起男，青木大輔：子宮体癌の大網転移に影響する臨床病理学的因子の検討. 第44回日本癌治療学会総会（東京），2006，10月
- 23) Kitagawa R, Yaegashi N, Aoki D, Sagae S, Sakuragi N, Takeuchi S, Watanabe Y, Ochiai K, Sugimori H, Noda K: Practice patterns for the postoperative management of endometrial cancer: A survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG). The 11th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society, October 2006, Santa Monica, USA.



- 24) 寒河江 悟:子宮体癌治療における最近の動き. 長野県婦人科癌治療セミナー (松本), 2006, 6月
- 25) Sagae S: Role of chemotherapy in CA endometrium. Interactive session: endometrial cancer. The 11th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society, October 2006, Santa Monica, USA.
- 26) Sagae S: Endometrial cancer working group. Gynecologic Cancer Intergroup annual meeting, October 2006, Santa Monica, USA.
- 27) 寒河江 悟:子宮体癌治療の標準化を目指して 子宮体癌治療ガイドラインを中心に. 第112回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 (横浜), 2006, 10月
- 28) Sagae S, Udagawa N, Susumu N, et al.: JGOG2033: Randomized phase III trial of whole pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate risk endometrial carcinoma. The 5th Korea-Japan Gynecologic Cancer Joint Meeting, November 2006, Seoul, Korea
- 29) Sagae S, Sakuragi N, Konishi I: ENDOMETRIAL CANCER STATE OF THE SCIENCE MEETING. National Cancer Research Institute (NCRI), UK National Cancer Institute (NCI), UK Gynecological Cancer Inter Group November 28<sup>th</sup> & 29<sup>th</sup> 2006 Chancellors, University of Manchester, UK
- 30) Katsumata N, Yoshikawa H, Hirakawa T, Saito T, K Kuzuya, Fujii T, Hiura M, Tsunematsu R, Fukuda H, Kamura T: Phase III randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by radical hysterectomy (RH) versus RH for bulky stage I/II cervical cancer (JCOG 0102). 42nd Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology (ASCO), July 2006, Atlanta, USA
- 31) Tanabe H, Katsumata N, Matsumoto K, Nishio S, Kato Y, Yonemori K, Kouno T, Shimizu C, Ando M, Fujiwara F: CA125 nadir as a prognostic factor in advanced ovarian carcinoma: A retrospective study of 84 patients achieving clinical CR. 42nd Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology (ASCO), July 2006, Atlanta, USA
- 32) Susumu N, Noda T, Ichikawa Y, Suemori T, Tomita A, Hirao T, Hirasawa A, Tamada Y, Banno K, Suzuki A, Tsukazaki K, Aoki D: Fertility-preserving repeated high-dose medroxyprogesterone acetate

- (MPA) therapy for patients with endometrial cancer. 11th biennial meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS). October 2006, Santa Monica, CA, USA.
- 33) 進 伸幸, 市川義一, 末盛友浩, 富田明代, 平沢 晃, 玉 裕, 阪埜浩司, 鈴木 淳, 塚崎克己, 青木大輔: シンポジウム: 子宮体癌における妊孕性温存高用量MPA (酢酸メドロキシプロゲステロン) 療法の適応と安全性. 第40回日本婦人科腫瘍学会 (岐阜), 2006, 7月
- 平成19年度
- 34) 阪埜浩司, 矢野倉 恵, 進 伸幸, 桑原佳子, 平沢 晃, 塚崎克己, 菅野康吉, 青木大輔, 吉村泰典: マイクロサテライト不安定性(MSI)陽性子宮体癌におけるフレームシフト変異標的遺伝子の解析. 第59回日本産科婦人科学会総会・学術講演会 (京都), 2007, 4月
- 35) 野村弘行, 進 伸幸, 鶴田智彦, 末盛友浩, 市川義一, 東口敦司, 平沢 晃, 玉田 裕, 阪埜浩司, 鈴木 淳, 青木大輔, 吉村泰典: 子宮体癌における傍大動脈リンパ節転移に関わる危険因子および術中迅速病理診断の有用性に関する検討第59回日本産科婦人科学会総会・学術講演会 (京都), 2007, 4月
- 36) 末盛友浩, 進 伸幸, 矢野倉 恵, 市川義一, 野村弘行, 平沢 晃, 玉田 裕, 阪埜浩司, 鈴木 淳, 塚崎克己, 青木大輔, 吉村泰典: COX-2発現量およびCD8陽性リンパ球数が進行期子宮体癌の予後に与える影響. 第59回日本産科婦人科学会総会・学術講演会 (京都), 2007, 4月
- 37) 市川義一, 進 伸幸, 鶴田智彦, 末盛友浩, 東口敦司, 野村弘行, 平沢 晃, 玉田 裕, 阪埜浩司, 鈴木 淳, 青木大輔, 吉村泰典: 子宮体癌の大網転移に影響する臨床病理学的因子の検討. 第59回日本産科婦人科学会総会・学術講演会 (京都), 2007, 4月
- 38) 市川義一, 進 伸幸, 末盛友浩, 野村弘行, 平沢 晃, 玉田 裕, 富永英一郎, 阪埜浩司, 鈴木 淳, 青木大輔: 再発子宮体癌に対するDP (docetaxel, cisplatin) 療法の認容性および治療効果に関する検討. 第42回日本婦人科腫瘍学会学術集会 (東京), 2007, 4月
- 39) Yanokura M, Banno K, Susumu N, Kuwabara Y, Hirasawa A, Tsukazaki K, Aoki D: Expression of a mitotic kinase, Aurora-A, affects taxane sensitivity in endometrial cancer. The XXth Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynaecology (AOCOG2007), September 2007,

Tokyo, Japan

- 40) Seo KY, Suzuki A, Nakagawa H., Yamagami W, Nomura H, Suemori T, Susumu N, Y. Yoshimura, D. Aoki: Establishment and characterization of an endometrial cancer lymph node metastasis mouse model. The XXth Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynaecology (AOCOG2007) , September 2007, Tokyo, Japan
- 41) 渡利英道, 森脇征史, 保坂昌芳, 原 洋子, 藤堂幸治, 武田真人, 蝦名康彦, 櫻木範明. 骨盤および傍大動脈リンパ節郭清を含む手術療法と術後化学療法による子宮体癌治療後の再発様式. 第42回日本婦人科腫瘍学会(東京), 2007年, 6月
- 42) Watari H, Xiong Y, Kojima T, Mitamura T, Moriwaki M, Hosaka M, Ohba Y, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Sakuragi N: Cyr61, a member of ccn family, predicts survival of patients with endometrial cancer. XXth Asian Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology, September 2007, Tokyo, Japan
- 43) 田中聡子, 亀森 哲, 山崎龍王, 稲葉不知之, 香坂信明, 林 正路, 坂本尚徳, 大田順子, 深澤一雄, 稲葉憲之: 子宮体癌症例における術前 FDG-PET の有用性の検討. 第42回日本婦人科腫瘍学会(東京), 2007, 6月
- 44) 坂本尚徳, 深澤一雄, 稲葉憲之: 当科の婦人科癌診療における FDG-PET の有用性の検討. 第45回日本癌治療学会(京都), 2007, 10月
- 45) Sagae S, Susumu N: Endometrial cancer working group. Gynecologic Cancer Intergroup annual meeting, June 2007, Chicago, USA.
- 46) Sagae S: Current status and future perspectives in the treatment of endometrial cancer in Japan and the World. Asia-Oceania Obstetrics and Gynecology meeting, September 2007, Yokohama, Japan
- 47) Sagae S, Susumu N: Endometrial cancer working group. Gynecologic Cancer Intergroup annual meeting, October, 2007 Berlin, Germany
- 48) 寒河江 悟: GCIG 委員会報告. 第6回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構総会(東京), 2007, 11月
- 49) 寒河江 悟: FIGO 進行期分類改定の動き. 第43回日本婦人科腫瘍学会(米子), 2007, 11月
- 50) Ichikawa Y, Susumu N, Nomura H,

Aoki D, et al.: Analysis of prognostic risk factors among patients with early endometrial cancer after fertility-preserving high-dose MPA therapy. 15<sup>th</sup> biennial meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), October 2007, Berlin, Germany

51) 進 伸幸, 市川義一, 末盛友浩, 東口敦司, 野村弘行, 平沢 晃, 玉田裕, 阪埜浩司, 鈴木 淳, 塚崎克己, 青木大輔, 吉村泰典: 子宮体癌における妊孕性温存高用量 MPA 療法の予後解析. 第 59 回日本産科婦人科学会 (京都), 2007, 4 月

52) Nomura H, Aoki D, F Takahashi, Katsumata N, Watanabe Y, Konishi I, Jobo T, Hatae M, Hiura M, Yaegashi N: Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: Japanese Gynecologic Oncology Group trial (JGOG2041), 43rd Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology (ASCO), July, 2008 submitted

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし