

201020009B

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 20 年度～22 年度 総合研究報告書

研究代表者 青木大輔

平成 23 (2011) 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的确立に関する研究……………	5
青木大輔	
II. 資料	
①JGOG2043 実施計画書……………	31
②モニタリングレポート……………	94
III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	109
IV. 研究成果の刊行物・別刷……………	121

# 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

研究代表者 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 (AP 療法) と Taxane+Platinum 製剤とによるランダム化比較臨床第Ⅲ相試験を計画した。それに先立ち、進行・再発子宮体がんを対象として DP 療法 (docetaxel+cisplatin)、DC 療法 (docetaxel+carboplatin)、TC 療法 (paclitaxel+carboplatin) によるランダム化第Ⅱ相試験を実施し、奏効率、忍容性および有害事象から第Ⅲ相試験の試験治療として DP 療法、TC 療法を選択した。primary endpoint を無増悪生存期間、secondary endpoint を全生存期間、有害事象発生率、投与状況、リンパ節郭清状況とし、子宮体がん 高再発危険群を対象に AP 療法と DP 療法、TC 療法とを比較するランダム化比較臨床第Ⅲ相試験を開始した。現在、目標の症例集積が終了し、最終解析に向けての追跡調査を行っている。

研究分担者

櫻木範明

北海道大学大学院医学研究科  
生殖内分泌・腫瘍学分野 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

深澤一雄

獨協医科大学産婦人科 教授

木口一成

聖マリアンナ医科大学産婦人科  
教授

青木陽一

琉球大学大学院医学研究科 環境長  
寿医科学女性・生殖医学講座 教授

竹内正弘

北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学） 教授

寒河江 悟

JR 札幌病院産婦人科 副院長

渡部 洋

近畿大学医学部産科婦人科学教室  
准教授

中西 透

愛知県がんセンター中央病院  
婦人科 部長

勝俣範之

国立がん研究センター中央病院  
乳腺科・腫瘍内科 医長

進 伸幸 (平成 20 年度)

慶應義塾大学医学部産婦人科  
専任講師

## 研究協力者

金内優典

北海道大学医学研究科総合女性医  
療システム学 准教授

渡利英道

北海道大学病院婦人科 講師

藤堂幸治

北海道がんセンター婦人科 医長

田辺康二郎

東北大学病院婦人科

志賀尚美

東北大学病院婦人科

徳永英樹

東北大学病院婦人科 助教

高橋史朗

北里大学薬学部臨床医学 (臨床統計  
学) 講師

道前洋史

北里大学薬学部臨床医学 (臨床統計  
学) 助教

井上永介

北里大学薬学部臨床医学 (臨床統計  
学) 助教

菊森久仁佳

北里大学大学院薬学部研究科臨床  
医学 (臨床統計学)

野中美和

北里大学臨床薬理研究所臨床試験  
コーディネーティング部門

進 伸幸

慶應義塾大学医学部産婦人科  
専任講師

冨永英一郎

慶應義塾大学医学部産婦人科 助教

野村弘行

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、従来から標準的化学療法とされてきた doxorubicin + cisplatin 併用療法 (AP 療法) と Taxane 製剤 + Platinum 製剤併用療法とによるランダム化比較臨床第Ⅲ相試験を実施し、それぞれの治療法の無増悪生存期間 (PFS) 等を比較することにより、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。

## B. 研究方法

1) 既に実施された Taxane + Platinum 併用療法の第Ⅱ相試験 (進行・再発子宮体癌に対する DP (docetaxel + cisplatin)、DC (docetaxel + carboplatin)、TC (paclitaxel + carboplatin) のランダム化第Ⅱ相試験) の中から 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、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> day 1 q3 weeks) とのランダム化比較第Ⅲ相試験によって比較検証する。目標症例数は 780 例 (各群 260 例) である。本試験の primary endpoint は無増悪生存期間 (progression free survival: PFS)、secondary endpoint は全生存期間 (overall survival: OS)、有害事象発生率、投与状況 (tolerability)、リンパ節郭清状況と定めた。

#### (倫理面への配慮)

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。被験者に対しては文書にて説明し同意を得ることを遵守した。

2) 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役立つ以下の情報収集や付随的研究を実施した。

- ・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。
- ・後腹膜リンパ節郭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 (Ⅳ期) における化学療法を含む集学的治療の考察。
- ・難治症例に対する対応の検討。
- ・子宮体がん治療の個別化やスクリーニングに役立つ新たな指標や biomarker の検討。

- ・新たなホルモン療法の可能性に関する検討。
- ・QOL も加味した統計学的評価方法あるいは生存関数を精密に推定するためのメタアナリシスの方法の検討。

#### C. 研究結果

1) 本第Ⅲ相試験に先立って行われた進行・再発子宮体癌に対する DP (docetaxel + cisplatin)、DC (docetaxel + carboplatin)、TC (paclitaxel + carboplatin) のランダム化第Ⅱ相試験の最終解析結果では、奏効率は DP 療法 51.7% (15/29, 95%CI: 32.5 ~ 70.6%)、DC 療法 48.3% (14/29, 95%CI: 29.4 ~ 67.5%)、TC 療法 60.0% (18/30, 95%CI: 40.6 ~ 77.3%) であった。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標準治療である AP 療法と比較する第Ⅲ相試験のプロトコールを作製することとした。

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 コース程度

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、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で、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。

目標症例数は、過去の試験結果より本試験における AP 療法の 5 年無増悪生存率を 60% 程度と推測し、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ものとした。試験全体としての両側有意水準を 5% と設定し、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。以上より、目標症例数は、各群 200 例、計 600 例とした。本試験の登録期間については、参加施設への子宮体がん治療実態調査の結果をふまえ 3 年間、登録終了後の追跡期間を 5 年間とした。primary endpoint は PFS、secondary endpoint は全生存期間、有害事象発生率、投与状況（tolerability）、リンパ節郭清状

況とした。

本第 III 相試験のプロトコールは、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。現在までに計 8 回のモニタリングを実施し、安全性の確認をした。第 5 回定期モニタリング時点までの登録症例において、割付群を明らかにせず全例での患者背景を検討したところ、術後再発に関する high risk 群に比べ予後が良好であることが近年報告されている腹腔細胞診陽性所見のみで III 期に該当した症例が登録症例の比較的多くの割合を占めている可能性が指摘された。このような場合には、現状の目標症例数では各群の統計学的な差を検出するだけのイベントが発生しない可能性がある。NSGO EC-9501/EORTC-55991 試験では I 期、II 期、IIIa 期（腹腔細胞診陽性のみ）、IIIc 期（骨盤リンパ節転移陽性のみ）の子宮体がん術後患者の 5 年無増悪生存率を、術後放射線治療群で 72%、術後放射線治療／化学療法（AP 療法を含む）併用群で 79% と報告している。これを踏まえ本試験の AP 療法の 5 年無増悪生存率を 75% 程度と設定し、同様の統計学的考察に基づき、1 群当たりの症例数を 260 例、合計 780 例と再設定し、本試験の登録期間を 4 年間に延長し、試験の継続を行うこととした。2011 年 1 月の時点で 147 施設より 788 症例の登録がなされ、目標の症例集積

が完了した。

第8回モニタリング(2011年1月)を行った時点での登録症例の治療前背景因子は以下の通りである。年齢中央値はAP群57.0(22-74)歳、DP群58.0(29-74)歳、TC群59.0(31-74)歳であった。進行期I-II期はAP群80例、DP群81例、TC群82例、進行期III-IV期はAP群183例、DP群182例、TC群180例であった。組織学的分化度G1/G2はAP群164、DP群163例、TC群163例、組織学的分化度G3/予後不良型はAP群99例、DP群100例、TC群99例であった。初回手術として骨盤リンパ節郭清に加え、傍大動脈リンパ節郭清を施行された症例は58%(701例中407例)であった。Grade3(CTCAE ver.3)以上の有害事象発生状況(神経毒性についてはGrade2以上)のうち10%を超える頻度のものは、AP群でHb低下31.7%、白血球減少81.7%、好中球減少96.1%、血小板減少11.3%、発熱性好中球減少13.9%、DP群でHb低下14.7%、白血球減少73.2%、好中球減少87.1%、TC群でHb低下25.1%、白血球減少61.7%、好中球減少88.1%、血小板減少18.1%、神経障害・知覚性30.0%であった。

本第Ⅲ相試験において、2010年2月に急送報告を要する重篤な有害事象が報告された。AP療法3サイクル目施行後に死亡が確認された症例であり、死因は剖検は行われていないものの臨床的に心筋梗塞による可能性が高いと判断されている。本症例の適

格性には問題なく、また既存の有害事象であることから、doxorubicin、cisplatinとの因果関係は否定できないが、効果安全性評価委員会では試験の続行が承認され実施計画書、説明同意文書の改訂は不要と判断された。

2) 子宮体がんの治療に関する調査研究の結果、海外においては、放射線療法が依然として標準であるものの、最近では、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、併用療法の有効性が検討されていることを把握できた。現在、世界の流れとしては、依然として放射線療法を主体と考え、単独からCCRT、さらに化学療法の追加などを考慮しているものと、まずは化学療法での有用性を検証しようとする考えの両方が存在する。本研究は、後者の化学療法の有効性に関するevidenceの構築を目指すもので、その成果が期待される。

子宮体がんの治療としては、多くの場合、第一には手術療法が選択される。その際に行われる傍大動脈リンパ節郭清については一定の見解が得られているとは言い難い。そこで骨盤リンパ節のみ行われた症例群と骨盤・傍大動脈リンパ節郭清が行われた症例群の両コホートを比較検討した結果、中・高リスク症例では傍大動脈リンパ節郭清を追加することによって予後が改善することが明らかにされた。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が、一方で、進行がんの治療に際しては、増悪



が認められてもさらに約1年の生存が期待できることからホルモン療法も視野に入れた集学的治療も有用であることが判明している。予後不良の組織型あるいは難治症例の取扱いの現状を見てみると、漿液性腺癌、明細胞腺癌や内膜間質肉腫などに対しては早急に治療法を確立する必要があること、また進行がんに対しては同時化学放射線療法も治療選択肢のひとつとして有用であることが示された。さらに、新規ホルモン剤としてのメラトニンの可能性や抗がん剤感受性を規定する因子として hMLH1, metastatin, AXOR12, HIF1-alpha の発現があわせて検討された。これらの知見は、今後の治療の個別化を包含した臨床試験を考案する際に役立つものと考えられた。そのほか、子宮体がんの2次予防を念頭にスクリーニングに役立つ biomarker の検討では、血清中のアポリポプロテイン A1 とアポリポプロテイン C1 が得られ、両者を組み合わせると感度が 82%、特異度が 86%であることが示された。

生物統計学的検討としては、QOL の評価をも組み込んだ統計解析手法も将来的には有用と考えられ、臨床試験の解析に Quality-adjusted Time Without Symptoms and Toxicity (Q-TWiST) 解析を取り入れることを試みた。また、生存曲線を精密に推定するメタアナリシスの方法を提案し、その性能を既存の方法と比較したところ、より柔軟なメタアナリシスが実施可能であることが期待された。

## D. 考察

Taxane+Platinum 製剤である 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 療法を選択し、国際的に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相試験のプロトコルを作製した。臨床第Ⅲ相試験である本試験を開始すると同時に、データセンターおよび試験事務局を中心とした研究支援組織を構築し、それらを機能させることで実際の研究の遂行がなされている。目標の症例集積が終了し、今後は新たな化学療法の確立にむけデータ解析が行われるが、試験の質を維持していくためには引き続きデータマネージメント機能の強化や適正なモニタリングの実施が必要である。

## E. 結論

子宮体がん 高再発危険群の術後化学療法として国際的に標準治療と考えられている AP 療法と、試験治療として Taxane 製剤+Platinum 製剤併用療法のうち DP 療法および TC 療法を選択し、これらを比較するランダム化比較第Ⅲ相試験を実施した。おおむね予定の症例集積期間で目標の症例集積が終了し、現在追跡調査を行っている。今後、5年間の追跡調査の後に各エンドポイントの最終解析が行わ

れる見込みである。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

【平成 20 年度】

- 1) Ezawa S, Suzuki N, Ohie S, Higashiguchi A, Hosoi F, Kitazato K, Susumu N, Aoki D: A synthetic retinoid, TAC-101 (4-[3,5-bis(trimethylsilyl) benzamido] benzoic acid), plus cisplatin: potential new therapy for ovarian clear cell adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*, 108: 627-631, 2008
- 2) Kuwabara Y, Yamada T, Yamazaki K, Du WL, Banno K, Aoki D, Sakamoto M: Establishment of an ovarian metastasis model and possible involvement of E-cadherin down-regulation in the metastasis. *Cancer Sci*, 99: 1933-1939, 2008
- 3) 小林佑介, 阪埜浩司, 青木大輔: 再発に対するレジメンとその有効性. *臨床婦人科産科*, 62: 706-711, 2008
- 4) 平沢 晃, 牧田和也, 堀場裕子, 弟子丸亮太, 柳本茂久, 野村弘行, 片岡史夫, 岩田 卓, 富永英一郎, 阪埜浩司, 進 伸幸, 堀口 文, 青木大輔: 子宮体がん術後患者における骨密度の特徴に関する検討. *Osteoporosis Japan*, 16: 57-59, 2008
- 5) 進 伸幸, 平沢 晃, 阪埜浩司, 藤井多久磨, 青木大輔: 子宮がん患者へのインフォームドコンセント (IC). *臨床腫瘍プラクティス*, 4: 313-319, 2008
- 6) Hosaka M, Watari H, Takeda M, Moriwaki M, Hara Y, Todo Y, Ebina Y, Sakuragi N: Treatment of cervical cancer with adjuvant chemotherapy versus adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *J Obstet Gynecol Res*, 34: 552-556, 2008
- 7) Tanabe K, Matsumoto M, Ikematsu S, Nagase S, Hatakeyama A, Takano T, Niikura H, Ito K, Kadomatsu K, Hayashi S, Yaegashi N: Midkine and its clinical significance in endometrial carcinoma. *Cancer Sci*, 99: 1125-1130, 2008
- 8) Watanabe M, Kobayashi Y, Takahashi N, Kiguchi K, Ishizuka B: Expression of melatonin receptor (MT1) and Interaction between Melatonin and Estrogen in Endometrial Cancer Cell Line. *J Obstet Gynaecol Res*. 34: 567-573, 2008
- 9) Sunagawa N, Inamine M, Norioka T, Chiba I, Morita N, Aoki Y, Suzui M, Yoshimi N. Inhibitory effect of rice bran-derived crude glycosphingolipid on colon preneoplastic biomarker lesions induced by azoxymethane in male F344 rats. *Mol Med Rep*, 2: 45-49, 2009
- 10) Inamine M, Nagai Y, Hirakawa M,

- Mekaru K, Yagi C, Masamoto H, Aoki Y. Heparanase expression in endometrial cancer: Analysis of immunohistochemistry. *J Obstet Gynaecol*, 28: 634-637, 2008
- 11) 平川 誠, 長井 裕, 久高 亘, 稲嶺 盛彦, 青木陽一: 婦人科がん診療のリスクマネージメント 術中および術後合併症 感染症. *産婦実際*, 57 : 1805-1812, 2008
- 12) Ogawa K, Yoshii Y, Aoki Y, Nagai Y, Tsuchida Y, Toita T, Kakinohana Y, Tamaki W, Iraha S, Adachi G, Hirakawa M, Kamiyama K, Inamine M, Hyodo A, Murayama S: Treatment and prognosis of brain metastases from gynecological cancers. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 48: 57-63, 2008
- 13) 寒河江 悟, 杉村政樹: 3. 子宮体癌 子宮体癌に有効な薬剤 婦人科がん標準化学療法の実際 (宇田川康博, 八重樫伸生/編): 54-60, 金原出版, 東京, 2008
- 14) 寒河江 悟: GCIG 委員会. 第 6 回 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 総会記録集: 29-30, 2008
- 15) 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
- 16) Watanabe Y, Nakai H, Etoh T, Kanemura K, Tsuji I, Ishizu A, Hoshiai H: Feasibility study of docetaxel and nedaplatin for recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Anticancer Res* 28: 2385-2388, 2008
- 17) Hosono S, Hosono S, Matsuo K, Kajiyama H, Hirose K, Suzuki T, Hiraki A, Kawase T, Kidokoro K, Nakanishi T, Hamajima N, Kikkawa F, Tajima K, Tanaka H: Reduced risk of endometrial cancer from alcohol drinking in Japanese. *Cancer Sci*, 99: 1195-1201, 2008
- 18) 中西 透, 他: 子宮体癌治療後の経過観察に関する考察. *東海産科婦人科学会雑誌*, 44 : 79-83, 2008
- 19) Katsumata N, Fujiwara Y, Kamura T, Nakanishi T, Hatae M, Aoki D, Tanaka K, Tsuda H, Kamiura S, Takehara K, Sugiyama T, Kigawa J, Fujiwara K, Ochiai K, Ishida R, Inagaki M, Noda K: Phase II Clinical Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin (JNS002) in Japanese Patients with Müllerian Carcinoma(Epithelial Ovarian Carcinoma, Primary Carcinoma of Fallopian Tube, Peritoneal Carcinoma) Having a Therapeutic History of Platinum-based Chemotherapy: A Phase II Study of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Jpn J Clin Oncol*, 38: 777-785, 2008
- 20) 関 好孝, 温泉川真由, 勝俣範之: 婦人科がんと化学療法. ステップ

- アップがん化学療法看護 (監修 小澤桂子, 足利幸乃) : 65-78, 学研, 東京, 2008
- 21) 勝俣範之 : 分子標的関連. 日産婦誌, 60 : 191-198, 2008
- 22) 勝俣範之 : 米国多施設共同研究グループへの参加 医師の立場から. 腫瘍内科, 2 : 220-225, 2008
- 23) 植原貴史, 勝俣範之 : 固形がんにおける薬物療法の進歩 婦人科がん. 癌と化学療法, 35 : 1488-1494, 2008
- 24) 田辺裕子, 勝俣範之 : 婦人科がんの化学療法 チームで行うがん化学療法. ナーシングトゥデイ, 臨時増刊号 : 112-116, 2008
- 25) Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, Kudo R; Japanese Gynecologic Oncology Group: Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate and high risk endometrial carcinoma: A Japan Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol, 108: 226-233, 2008
- 【平成 21 年度】
- 26) 野村弘行, 青木大輔: 子宮体癌 術後補助化学療法. 婦人科癌化学療法ポケットマニュアル (監修 野田起一郎) : 34-44, メディカルレビュー社, 東京, 2009
- 27) 青木大輔 : 各種のがん 子宮体がん (子宮内膜がん). 日本医師会雑誌 がん診療 update 生涯教育シリーズ 76 (監修 跡見 裕 編集 島田安博, 杉原健一, 谷本光音, 吉村泰典) : S258-S261, 日本医師会, 東京, 2009
- 28) Kawaguchi M, Yanokura M, Banno K, Kobayashi Y, Kuwabara Y, Kobayashi M, Nomura H, Hirasawa A, Susumu N, Aoki D: Analysis of a correlation between the BRAF V600E mutation and abnormal DNA mismatch repair in patients with sporadic endometrial cancer. Int J Oncol, 34:1541-1547, 2009
- 29) Kawaguchi M, Banno K, Yanokura M, Kobayashi Y, Kishimi A, Ogawa S, Kisu I, Nomura H, Hirasawa A, Susumu N, Aoki D: Analysis of candidate target genes for mononucleotide repeat mutation in microsatellite instability-high (MSI-H) endometrial cancer. Int J Oncol, 35:977-982, 2009
- 30) Watari H, Xiong Y, Hassan MK, Sakuragi N: Cyr61, a member of ccn (connective tissue growth factor/cysteine-rich 61/nephroblastoma overexpressed) family, predicts survival of patients with endometrial cancer of endometrioid subtype. Gynecol Oncol, 112: 229-234, 2009

- 31) Mitamura T, Watari H, Todo Y, Koshida T, Sakuragi N: A 14-year-old female patient with FIGO stage IB endometrial carcinoma: a case report. *Int J Gynecol Cancer*, 19: 896-897, 2009
- 32) Watari H, Mitamura T, Moriwaki M, Hosaka M, Ohba Y, Sudo S, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Sakuragi N: Survival and failure pattern of patients with endometrial cancer after extensive surgery including systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy followed by adjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 19: 1585-1590, 2009
- 33) Takahashi-Shiga N, Utsunomiya H, Miki Y, Nagase S, Kobayashi R, Matsumoto M, Niikura H, Ito K, Yaegashi N: Local Biosynthesis of Estrogen in Human Endometrial Carcinoma through Tumor -Stromal Cell Interactions. *Clinical Cancer Research*, 15: 6028-6034, 2009
- 34) 小林陽一, 大原 樹, 奥田順子, 鈴木直, 木口一成, 石塚文平: TGP (Thermoreversible gelation polymer) を用いた感受性試験に基づく婦人科癌化学療法の個別化の試み *日本婦人科腫瘍学会雑誌*, 27 : 37-41, 2009
- 35) Aoki Y, Inamine M, Hirakawa M, Kudaka W, Nagai Y, Masamoto H, Watanabe M: Heparanase expression and angiogenesis in endometrial cancer: Analyses of RT-PCR and immunohistochemistry. *Current Research in Cancer*: 13-27, 2009
- 36) Kitchener HC, Trimble EL; Endometrial Cancer Working Group of the Gynecologic Cancer Intergroup (Sagae S): Endometrial cancer state of the science meeting. *Int J Gynecol Cancer*, 19: 134-140, 2009
- 37) 寒河江 悟, 杉村政樹, 長多正美: 婦人科がん治療ガイドライン策定の背景と今後の動向 IV 子宮体癌再発の治療. *癌と化学療法*, 36 : 220-223, 2009
- 38) GCIG だより 2009 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 (委員長: 寒河江悟), 第 5 号, 2010 (JGOG web site)
- 39) Watanabe Y, Kitagawa R, Aoki D, Takeuchi S, Sagae S, Sakuragi N, Yaegashi N; Disease Committee of Uterine Endometrial Cancer, Japanese Gynecologic Oncology Group: Practice pattern for postoperative management of endometrial cancer in Japan: a survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*, 115: 456-459, 2009
- 40) Hata K, Watanabe Y, Nakai H, Minami T, Ohsaki H, Hirakawa E, Hoshiai H: Association of metastin/aG-protein-coupled receptor signaling and Down syndrome critical

- region 1 in epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res*, 29: 617-623, 2009
- 41) Watanabe Y, Tsuritani M, Kataoka T, Kanemura K, Shiina M, Ueda H, Hoshiai H: Radical hysterectomy for invasive cancer during pregnancy: a retrospective analysis of a single institution experience. *Eur J Gynaecol Oncol*, 30: 79-81, 2009
- 42) Kodaira T, Fuwa N, Nakanishi T, Tachibana H, Nakamura T, Tomita N, Nakahara R, Inokuchi H. Prospective study of alternating chemoradiotherapy consisting of extended-field dynamic conformational radiotherapy and systemic chemotherapy using 5-FU and nedaplatin for patients in high-risk group with cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73: 251-258, 2009
- 43) 小谷凡子, 勝俣範之: 第三相試験. *日本臨床*, 6: 408-413, 2009
- 44) 原野謙一, 勝俣範之: 婦人科癌化学療法クリニカルパス. 婦人科癌化学療法ポケットマニュアル (野田起一郎 監修): 180-188, メディカルビュー社, 東京, 2009
- 45) Yonemura M, Katsumata N, Hashimoto H, Satake S, Kaneko M, Kobayashi Y, Takashima A, Kato Y, Takeuchi M, Fujiwara Y, Yamamoto H, Hojo T: Randomized Controlled Study Comparing Two Doses of Intravenous Granisetron (1 and 3 mg) for Acute Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Cancer Patients: A Non-inferiority Trial, *Jpn J Clin Oncol*, 39: 443-448, 2009
- 46) Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K, Ohsumi S, Makino H, Mukai H, Katsumata N, Sunada Y, Watanabe T, Hausheer FH: Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. *Support Care Cancer*, 17: 1483-1491, 2009
- 47) Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, Tsuda H, Sugiyama T, Kodama S, Kimura E, Ochiai K, Noda K, for the Japanese Gynecologic Oncology Group: Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 374: 1331-1338, 2009
- 【平成 22 年度】
- 48) Nomura H, Aoki D, Takahashi F, 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: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041). *Ann Oncol*. 22: 636-642, 2011
- 49) Kisu I, Banno K, Kobayashi Y, Ono A, Masuda K, Ueki A, Nomura H, Hirasawa A, Abe T, Kouyama K, Susumu N, Aoki D: Flexible hysteroscopy with narrow band imaging (NBI) for endoscopic diagnosis of malignant endometrial lesions. *Int J Oncol*, 38: 613-618, 2011
- 50) Nagase S, Katabuchi H, Hiura M, Sakuragi N, Aoki Y, Kigawa J, Saito T, Hachisuga T, Ito K, Uno T, Katsumata N, Komiyama S, Susumu N, Emoto M, Kobayashi H, Metoki H, Konishi I, Ochiai K, Mikami M, Sugiyama T, Mukai M, Sagae S, Hoshiai H, Aoki D, Ohmichi M, Yoshikawa H, Iwasaka T, Udagawa Y, Yaegashi N: Evidence-based guidelines for treatment of uterine body neoplasm in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2009 edition. *Int J Clin Oncol*, 26: 531-542, 2010
- 51) Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N: Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*, 375: 1165-1172, 2010
- 52) Konno Y, Todo Y, Minobe S, Kato H, Okamoto K, Sudo S, Takeda M, Watari H, Kaneuchi M, Sakuragi N: A retrospective analysis of postoperative complications with or without para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 21: 385-390, 2011
- 53) Todo Y, Kato H, Minobe S, Okamoto K, Suzuki Y, Sudo S, Takeda M, Watari H, Kaneuchi M, Sakuragi N: Initial failure site according to primary treatment with or without para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2011 [Epub ahead of print]
- 54) Takano M, Kikuchi Y, Asakawa T, Goto T, Kita T, Kudoh K, Kigawa J, Sakuragi N, Sakamoto M, Sugiyama T, Yaegashi N, Tsuda H, Seto H, Shiwa M: Identification of potential serum markers for endometrial cancer using protein expression profiling. *J Cancer Res Clin Oncol*, 136: 475-481, 2010
- 55) 大原 樹, 小林陽一, 鈴木 直, 木口一成, 新井正秀, 角田新平, 上坊敏子, 平澤 猛, 村松俊成, 三上幹男: 子宮内膜間質肉腫 18 例の臨床病理学的検討. *日本婦人科腫瘍学会雑誌*, 28 : 144-149, 2010

- 56) Ferdousi J, Nagai Y, Asato T, Hirakawa M, Inamine M, Kudaka W, Kariya K, Aoki Y: Impact of human papillomavirus genotype on response to treatment and survival in patients receiving radiotherapy for squamous cell carcinoma of the cervix. *Exp Ther Med*, 1: 525-530, 2010
- 57) Nakayama K, Ishikawa M, Nagai Y, Yaegashi N, Aoki Y, Miyazaki K: Prolonged long-term survival of low grade endometrial stromal sarcoma (LGESS) patients with lung metastasis following treatment with medroxyprogesterone acetate (MPA). *Int J Clin Oncol*, 15: 179-183, 2010
- 58) Nakayama K, Nagai Y, Ishikawa M, Aoki Y, Miyazaki K: Concomitant postoperative radiation and chemotherapy following surgery was associated with improved overall survival in patients with FIGO stage III and IV endometrial cancer. *Int J Clin Oncol*, 15: 440-446, 2010
- 59) 平川 誠, 久高 亘, 稲嶺盛彦, 長井 裕, 青木陽一: 子宮体癌治療の厳しさ 子宮体部類内膜腺癌 G3、漿液性腺癌、明細胞腺癌の臨床背景と治療予後. *日本婦人科腫瘍学会誌*. 28 : 138-143, 2010
- 60) 平川 誠, 長井 裕, 青木陽一: 子宮体癌の特殊な組織型への対応 明細胞癌, 漿液性癌, 癌肉腫. *臨床婦人科産科*, 64 : 1656-1661, 2010
- 61) 寒河江 悟: クリニカルカンファレンス ; 婦人科癌進行期分類の問題点. *日産婦誌*, 62 : N-211-N-216, 2010
- 62) 寒河江 悟: FIGO 進行期分類改訂の経緯 *Current Organ Topics: Gynecologic Cancer 婦人科がん 婦人科がんの新しいステージング. 癌と化学療法* 38 : 203-206, 2011
- 63) GCIG だより 2010 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 (委員長: 寒河江 悟), 第6号, 2011 (JGOG web site)
- 64) Watanabe Y, Satou T, Nakai H, Etoh T, Dote K, Fujinami N, Hoshiai H: Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*, 116; 1027-1034, 2010.
- 65) Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, Yamaguchi S, Ochiai K, Takano M, Yokota H, Kawakami Y, Nishimura S, Ogishima D, Nakagawa S, Kobayashi H, Shiozawa T, Nakanishi T, Kamura T, Konishi I, Yoshikawa H: Outcomes of fertility-sparing surgery for stage 1 epithelial ovarian cancer: a proposal for patients selection. *J Clin Oncol*, 28; 1727-1732, 2010
- 66) Saito I, Kitagawa R, Fukuda H, Shibata T, Katsumata N, Konishi I, Yoshikawa H, Kamura T: A Phase III Trial of Paclitaxel plus Carboplatin Versus Paclitaxel plus Cisplatin in



- Stage IVB, Persistent or Recurrent Cervical Cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). *Jpn J Clin Oncol*, 40: 90-93, 2010
- 67) Tamura K, Shimizu C, Hojo T, Akashi-Tanaka S, Kinoshita T, Yonemori K, Kouno T, Katsumata N, Ando M, Aogi K, Koizumi F, Nishio K, Fujiwara Y: Fc $\gamma$ R2A and 3A polymorphisms predict clinical outcome of trastuzumab in both neoadjuvant and metastatic settings in patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol*, 2010 [Epub ahead of print]
- 68) Fujiwara K, Aotani E, Hamano T, Nagao S, Yoshikawa H, Sugiyama T, Kigawa J, Aoki D, Katsumata N, Takeuchi M, Suzuki M: A Randomized Phase II/III Trial of 3 Weekly Intraperitoneal versus Intravenous Carboplatin in Combination with Intravenous Weekly Dose-Dense Paclitaxel for Newly Diagnosed Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 41: 278-282, 2011
- 69) Takahashi T, Hoshi E, Takagi M, Katsumata N, Kawahara M, Eguchi K: Multicenter, phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized study of aprepitant in Japanese patients receiving high-dose cisplatin. *Cancer Sci*, 101: 2455-2461, 2010
- 70) Hashimoto K, Yonemori K, Shimizu C, Hirakawa A, Yamamoto H, Ono M, Hirata T, Kouno T, Tamura K, Katsumata N, Ando M, Fujiwara Y: A retrospective study of the impact of age on patterns of care for elderly patients with metastatic breast cancer. *Med Oncol*. 2010 [Epub ahead of print]
- 71) Tanioka M, Katsumata N, Sasajima Y, Ikeda S, Kato T, Onda T, Kasamatsu T, Fujiwara Y: Clinical characteristics and outcomes of women with stage IV endometrial cancer. *Med Oncol*, 27: 1371-1377, 2010
2. 学会発表  
【平成 20 年度】
- 1) Nomura H, Aoki D, Takahashi F, Katsumata N, Watanabe Y, Konishi I, Jobo T, Hatae M, Hiura M, Yaegashi N: Japanese Gynecologic Oncology Group: 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). American Society of Clinical Oncology 44th Annual Meeting(ASCO), Chicago U.S.A, May 30-June 3, 2008

- 2) Aoki D: Interactive Session: Tumor Board: Endometrial I (Uterine-Confined). 12th Biennial Meeting International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2008), Bangkok Thailand, Oct 25-28, 2008
- 3) 市川義一, 進 伸幸, 末盛友浩, 野村弘行, 片岡史夫, 平沢 晃, 富永英一郎, 津田浩史, 阪埜浩司, 青木大輔: 再発子宮体癌治療における白金製剤反復投与の意義と platinum free interval に関する検討. 第46回日本癌治療学会総会 (名古屋), 2008年10月
- 4) Aoki D: Workshop JGOG2043: A randomized phase III trial of AP(Doxorubicin plus Cisplatin) versus DP(Docetaxel plus Cisplatin) or TC(Paclitaxel plus Carboplatin) as post operative chemotherapy in patients with high and high intermediate risk group of endometrial carcinoma. 7th Korea-Japan Gynecologic Cancer Joint Meeting. Seoul Korea, Nov 27, 2008
- 5) 田辺康次郎, 松本光代, 池松真也, 永瀬 智, 高野忠夫, 新倉 仁, 伊藤 潔, 林 慎一, 八重樫伸生: 子宮体癌におけるミッドカインの発現と臨床的意義. 第60回日本産科婦人科学会総会 (横浜), 2008年4月
- 6) 渡部真梨, 小林陽一, 高橋則行, 大原 樹, 鈴木 直, 木口一成, 石塚文平: 子宮体癌細胞における MT1 受容体発現とメラトニン作用に対するエストロゲンの影響. 第60回日本産科婦人科学会学術講演会 (横浜), 2008年4月
- 7) 小林陽一, 大原 樹, 鈴木 直, 木口一成, 石塚文平: TGP (Thermoreversible Gelation Polymer) を用いた感受性試験に基づく婦人科癌化学療法個別化の試み (ワークショップ). 第44回日本婦人科腫瘍学会 (名古屋), 2008年7月
- 8) 平川 誠, 稲嶺盛彦, 久高 亘, 長井 裕, 青木陽一: 子宮体部類内膜型腺癌 G3、漿液性腺癌、明細胞腺癌の臨床的背景と治療予後. 第46回日本癌治療学会 (名古屋), 2008年10月
- 9) Nagai Y, Wakayama A, Inamine M, Hirakawa M, Tamaki W, Ogawa K, Toita T, Murayama S, Aoki Y: Two cases of high risk gestational trophoblastic neoplasia with brain metastases successfully treated with whole brain irradiation and high-dose MTX EMA/CO. 12<sup>th</sup> Biennial meeting International Gynecologic Cancer Society Bangkok, Thailand October 25-28, 2008
- 10) Inamine M, Nagai Y, Hirakawa M, Kudaka W, Aoki Y. A preliminary study of concurrent radiotherapy

- using paclitaxel and CDDP for locally advanced adenocarcinoma of the uterine cervix. 12<sup>th</sup> Biennial meeting International Gynecologic Cancer Society Bangkok, Thailand October 25-28, 2008
- 11) 青木陽一：卵巣癌の化学療法 治療ガイドラインとエビデンス. 日本臨床細胞学会 ランチョンセミナー (東京), 2008年6月
  - 12) 長井 裕, 青木陽一：当科で実施中の臨床試験 美ら島腫瘍懇話会 (那覇), 2008年8月
  - 13) 長井 裕, 青木陽一：婦人科のがん治療あれこれ. 市民公開講座 (那覇) 2008年8月
  - 14) 平川 誠, 屋宜千晶, 久高 亘、稲嶺盛彦, 長井 裕, 青木陽一：婦人科腫瘍診断におけるPETの有用性. JSAWI 第9回シンポジウム (淡路市), 2008年9月
  - 15) Sagae S, Susumu N: Endometrial cancer working group. Gynecologic Cancer Intergroup annual meeting, Chicago, USA May 29-30, 2008
  - 16) Sagae S: Value of international collaboration in Gynecologic Oncology the 13<sup>th</sup> Seoul International Symposium. Korea, Spet. 25, 2008
  - 17) 寒河江 悟：婦人科がん最新知見 ASCO2008 の報告から. さいたま婦人科がん治療セミナー, 2008年10月
  - 18) Sagae S: Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer. Meet-the-expert. 10<sup>th</sup> biennial meeting of International Gynecologic Cancer Society, Bangkok, Thailand, Oct 24-28, 2008
  - 19) Sagae S, Susumu N: Endometrial cancer working group. Gynecologic Cancer Intergroup annual meeting, Liverpool, UK, Nov 14-15, 2008
  - 20) Sagae S: Discussant of KGOG2008 Uterine Cancer. 7th Korea-Japan Gynecologic Cancer Joint Meeting, Nov 27, 2008
  - 21) 寒河江 悟：GCIG 委員会報告. 第7回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構総会 (東京), 2008年12月6日
  - 22) 細野覚代, 中西 透, 他：日本人女性におけるアルコール摂取と子宮内膜癌のリスクについての検討. 日本産科婦人科学会学術講演会 (横浜), 2008年4月
  - 23) 中西 透：子宮頸部腺系病変の診断と治療 子宮頸部腺癌に対する当院での治療経験と成績. 日本婦人科腫瘍学会学術集会 (名古屋), 2008年7月
  - 24) 伊藤則雄, 中西 透, 他：当院におけるクリニカルパスの現状と今後の課題について. 第123回東海産科婦人科学会 (名古屋), 2008年9月
  - 25) 水野美香, 中西 透, 他：I、II期子

- 宮頸部腺癌の治療成績. 第 46 回日本癌学会総会学術集会 (名古屋), 2008 年 10 月
- 26) 細野覚代, 中西 透, 他: 日本人における Human-Leukocyte-Antigen-A アレルと子宮頸癌リスクとの関連 (Association between Human-Leukocyte-Antigen-A alleles and risk of cervical cancer in Japanese women). 第 46 回日本癌学会総会学術集会 (名古屋), 2008 年 10 月
- 27) 富永英一郎, 進 伸幸, 長島義男, 照井仁美, 平沢 晃, 阪埜浩司, 青木大輔: 子宮体癌における腹腔細胞診の意義. 第 49 回日本臨床細胞学会総会 (東京), 2008 年 6 月
- 【平成 21 年度】
- 28) 進 伸幸, 平沢 晃, 鶴田智彦, 市川義一, 末盛友浩, 山上 亘, 片岡史夫, 鈴木 淳, 阪埜浩司, 津田浩史, 青木大輔, 吉村泰典: 若年体癌症例に対する子宮温存目的酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)療法 の pitfall - 子宮摘出に至った 21 症例における子宮外病変の検討より -. 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会 (京都), 2009 年 4 月
- 29) 富永英一郎, 進 伸幸, 平沢 晃, 赤羽智子, 長島義男, 照井仁美, 青木大輔: シンポジウム 子宮体癌腹腔細胞診の臨床的意義. 第 50 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会) (東京), 2009 年 6 月
- 30) 小林佑介, 阪埜浩司, 野村弘行, 堀場裕子, 平沢 晃, 進 伸幸, 塚崎克己, 青木大輔: 子宮体癌治療後腔再発症例の解析による腔壁部分切除の意義についての検討. 第 46 回日本婦人科腫瘍学会学術集会 (新潟), 2009 年 7 月
- 31) 富永英一郎, 進 伸幸, 赤羽智子, 山上 亘, 東口敦司, 平沢 晃, 青木大輔: 子宮体癌における腹腔細胞診の臨床的意義と新規診断マーカーの検索. 第 50 回日本組織細胞化学会総会・学術集会 (大津), 2009 年 9 月
- 32) Susumu N, Hirasawa A, Kobayashi Y, Tsuruta T, Ichikawa Y, Yamagami W, Nomura H, Kataokia F, Suzuki A, Banno K, Tsuda H, Aoki D: Pitfalls in fertility-preserving high-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy for young patients with endometrial cancer. The 16th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), Belgrade Serbia, Oct 11-14, 2009
- 33) 岸見有紗, 阪埜浩司, 小林佑介, 小川誠司, 木須伊織, 野村弘行, 照井仁美, 進 伸幸, 塚崎克己, 青木大輔: 子宮癌肉腫症例における術前内膜細胞診の有用性について - 子宮肉腫との対比 -. 第 48 回日本臨床細胞学会秋期大会 (博多),