

## 研究の分類・属性

内科系

## 研究の概要

### JCOG リンパ腫グループ：

- 1) びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)に対する rituximab の至適投与法に関する第 II/III 相試験(JCOG0601), 高リスク DLBCL に対する大量化学療法施行前導入化学療法のランダム化第 II 相試験(JCOG0908), マントル細胞リンパ腫(mantle cell lymphoma; MCL)に対する自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の第 II 相試験(JCOG0406), 成人 T 細胞白血病リンパ腫(adult T-cell leukemia-lymphoma; ATL)に対する用量強度増強化学療法に引き続く同種造血幹細胞移植の第 II 相試験 (JCOG0907), 再発・再燃多発性骨髄腫(multiple myeloma; MM)に対する bortezomib と thalidomide のランダム化第 II 相試験(JCOG0904)への患者登録と protocol 改正。
- 2) 未治療限局期鼻咽頭原発 NK/T 細胞リンパ腫に対する第 I/II 相試験(JCOG0211-DI)の長期経過観察結果の学会報告と論文発表、病理学的予後因子に関する附随研究。
- 3) 未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する R-CHOP-21 vs. R- CHOP-14 の第 II/III 相試験 (JCOG0203)の長期経過観察。
- 4) Indolent form ATL に対する interferon + zidovudine 併用 vs. 無治療経過観察の第 III 相試験(JCOG1111)と未治療骨髄腫に対する melphalan + prednisolone + bortezomib 療法のランダム化第 II 相試験(PC1105)の protocol 作成。
- 5) 急性リンパ性白血病・リンパ芽球性リンパ腫に対する併用化学療法と造血幹細胞移植の第 II 相試験(JCOG9402), 低リスク中高悪性度リンパ腫に対する CHOP 療法の第 II 相試験(JCOG9508), 進行期ホジキンリンパ腫に対する ABV 療法と放射線治療の第 II 相試験(JCOG9705)の論文発表。
- 6) 未治療ホジキンリンパ腫(Hodgkin lymphoma; HL)に対する新規 protocol 作成

### JCOG 乳がんグループ：

- 1) IV 期乳がんに対する原発巣切除の意義に関する第 III 相試験(JCOG1017)への患者登録。
- 2) 再発高危険群術後乳がんにおける標準的 follow up と intensive follow up に関する第 III 相試験(PC1204)の protocol 作成。

### JCOG 婦人科腫瘍グループ：

- 1) 進行・再発子宮頸がんに対する paclitaxel + CDDP vs. paclitaxel + CBDCA の第 III 相試験(JCOG0505) の最終解析結果の ASCO-2012 での口演発表と論文作成。
- 2) 初発進行期卵巣がんに対する術後化学療法と術前化学療法の第 III 相試験 (JCOG0602)の患者登録終了後の follow-up.
- 3) 既治療卵巣がんに対する経口 etoposide と irinotecan 併用の第 II 相試験(JCOG0503)への患者登録終了後の follow-up.
- 4) 腫瘍径 2cm 以下の lb1 期子宮頸がんに対する準広汎子宮全摘術の検証的 II 相試験(PC1101)の protocol 作成。

- 5) 上皮性卵巣がんの妊孕性温存治療のための第II相試験(PC1203)の protocol 作成。
- 6) 局所進行子宮頸がんを対象に paclitaxel/carboplatin 療法と放射線療法併用の第II/III相試験の protocol concept 作成。

本研究班は新規臨床試験の研究計画作成、臨床試験進捗管理、追跡、データ解析、学会発表、論文作成など、3つの JCOG グループ研究（リンパ腫、乳がん、婦人科腫瘍）の基本骨格として機能することをめざす。

#### 分子基盤に基づく難治性リンパ系腫瘍の診断及び治療法の開発に関する研究

- 1) B細胞リンパ腫におけるゲノム・エピゲノム異常を検討し、rituximab 反応性との関連を検討。
- 2) 血管内大細胞型 B細胞リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma; IVLBCL)の予後は rituximab 併用化学療法により改善するが、高率の中樞神経再発が明らかになったことを踏まえて、新規治療法臨床試験を開始。
- 3) CD5陽性 DLBCL が特徴的な遺伝子発現プロファイルを示し、rituximab 併用化学療法によっても予後不良で中樞神経系再発が高率であることを解明。
- 4) 血管免疫芽球性 T細胞リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma; AITL)の新たな予後モデルを確立。
- 5) ヒトリンパ腫の NOG マウスを用いた疾患モデルを確立し、モノクローナル抗体薬の in vivo 治療モデルを作製。
- 6) 抗 CCR4 抗体の基礎研究・トランスレーショナルリサーチから臨床開発を進めた。

#### 多発性骨髄腫(MM)に対する至適分子標的療法の確立とバイオマーカーの探索研究

プロテアソーム阻害剤や免疫調節薬などの新規薬剤の登場により MM 患者の予後は改善した。しかし、治療効果や毒性を予測するバイオマーカーは十分に解明されておらず、患者の生活の質(quality of life; QOL)を改善するためにも新規薬剤の投与方法や治療薬選択順序の至適化は重要である。本研究では、未治療の移植非適応症候性 MM 患者に対する melphalan + prednisolone + bortezomib (MPB)療法レジメンの用法・用量を至適化し(JCOG-PC1105)、我が国における標準投与方法を確立する。併せて MPB 療法施行時の治療効果や、末梢神経障害や間質性肺炎などの重篤な有害事象の発生を予測するバイオマーカーを探索する。また再発・再燃・治療抵抗性 MM 患者に対する新規薬剤療法の至適投与順序を検討するために、bortezomib + dexamethasone (BD)療法と thalidomide + dexamethasone (TD)療法のランダム化第II相試験(JCOG0904)への患者登録を継続し、1年無増悪生存期間においてより優れた治療アームを選択すること、加えて染色体転座病型が各群における治療予測因子となるか否かについての探索的検討も行う。また、特に生物学的な予後不良病型（難治例）に対して、多施設での後方視的解析による診断や治療上の問題点の抽出、そして基礎的研究も実施し、新規治療法や有効な治療レジメンの開発に繋げる。

#### 乳がんに対するバイオマーカーの探索

乳がんに対する JCOG 前向き臨床試験の付随研究および、今後新たな臨床試験を計画するための調査研究を行う。

- 1) Stage IV 乳がんに対する原発巣切除の有効性に関する第III相試験(JCOG1017)の付随研究として、原発巣切除のメリットがある Stage IV 乳がんの患者を予測するバイオマーカーを見出す研究を行う。
- 2) 腫瘍径 2cm 以上の I-III A 期原発乳がんに対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験 (JCOG0306)の付随研究として病理学的効果判定のための最適な病理標本切り出し法の研究を行い、患者予後の調査と対比する。
- 3) ホルモン受容体陽性・リンパ節転移陰性・浸潤性乳がんのサブタイプ分類の意義を検討する。

#### 婦人科領域の稀ながん・病態に関する研究

標準的治療が定まっていない疾患の取り扱い指針確立をめざして、a) 子宮頸部神経内分泌腫瘍、b) 妊孕性温存を必要とする若年卵巣卵黄嚢腫瘍、c) 卵巣漿液性境界悪性腫瘍、d) 予後不良の稀少な組織型子宮体がんに関して症例を収集し、中央病理診断のための病理標本を集積。

#### 研究経費

45,000 千円

## 研究班の組織

飛内賢正	国立がん研究センター中央病院 副院長、血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 科長	高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための 多施設共同研究
堀田知光	国立病院機構 名古屋医療センター 院長	リンパ系腫瘍に対する標準的治療確立のための多 施設共同研究
伊藤国明	国立がん研究センター東病院 乳腺科・血液化学療法科長	リンパ系腫瘍に対する標準的治療確立のための多 施設共同研究
木下朝博	愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部 部長	リンパ系腫瘍に対する標準的治療確立のための多 施設共同研究
山口素子	三重大学医学部附属病院 血液内科 講師	リンパ系腫瘍に対する標準的治療確立のための多 施設共同研究
塚崎邦弘	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科、 准教授	リンパ系腫瘍に対する標準的治療確立のための多 施設共同研究
安藤 潔	東海大学医学部 教授	リンパ系腫瘍に対する標準的治療確立のための多 施設共同研究
飯田真介	公立大学法人名古屋市立大学(大学院 医学研究科・生体総合医療学講座 腫 瘍・免疫内科学分野)准教授	リンパ系腫瘍に対する標準的治療確立のための多 施設共同研究
富田章裕	名古屋大学医学部附属病院血液内科・ 講師	リンパ系腫瘍に対する標準的治療確立のための多 施設共同研究

澤木正孝	愛知県がんセンター中央病院 乳腺科医長	乳がんに対する標準的治療確立のための多施設共同研究
井上賢一	埼玉県立がんセンター 科長兼部長	乳癌の集学的治療
木下貴之	国立がん研究センター中央病院 乳腺科・腫瘍内科 副科長	術前化学療法後 乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の確立
増田慎三	国立病院機構 大阪医療センター 外科・乳腺外科医師 同：臨床研究部 がん治療研究開発室・室員	乳癌に対する標準治療確立のための多施設共同研究
嘉村敏治	久留米大学・医学部産婦人科学講座・ 教授	子宮頸癌に対する同時化学放射線療法における抗がん剤の至適投与法に関する研究
吉川裕之	筑波大学・大学院 人間総合科学 研究科・産婦人科教授	婦人科腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究
笠松高弘	国立がん研究センター中央病院 婦人科科長	婦人科悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究
小西郁生	京都大学大学院医学研究科 器官外科学講座 婦人科学産科学分野 教授	卵巣癌に対する新たな標準的治療法の確立を目指した研究
八重樫伸生	東北大学 教授	子宮体部悪性腫瘍に対する新たな標準的治療法の確立を目指した研究
勝俣範之	日本医科大学武蔵小杉病院 臨床教授	婦人科悪性腫瘍に対する標準的治療法の確立のための多施設共同研究

恩田貴志	北里大学医学部 婦人科学教授	婦人科悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための 多施設共同研究
石川光也	国立がん研究センター中央病院 婦人腫瘍科 医員	婦人科悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための 多施設共同研究
津田 均	国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科 科長	臨床病理学的解析と中央病理診断
松野吉宏	北海道大学病院 病理部 教授	多施設共同臨床試験における悪性腫瘍の診断精度 向上に関する研究

## 研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標) :

### JCOGリンパ腫グループ

本研究の目的は、抗体医薬、分子標的治療薬などの新規抗腫瘍剤や放射線治療、造血幹細胞移植などから構成される集学的治療の有用性に関して、生存割合、無増悪生存割合などを評価項目として、ランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) により優れた標準治療を確立することにある。本研究における臨床試験は、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) リンパ腫グループに参加する47施設の共同研究として実施し、JCOGデータセンターの協力の下に分析と評価を行う。

到達目標は、下記の現在登録中の1)から5)までの5試験を遂行すること、protocol conceptが承認されている2試験のfull protocolを完成して患者登録を開始すること、既に終了した臨床試験のfollow up研究を遂行すること、研究成果を論文化すること、リンパ系腫瘍に対する有意義な臨床試験protocolを立案することである。

- 1) 進行期DLBCLに対するR-CHOP療法におけるrituximabの至適投与法検討を目的とする第II/III相試験 (JCOG0601) の患者登録完遂とデータ解析。
- 2) マントル細胞リンパ腫(mantle cell lymphoma; MCL)に対するrituximabを導入した自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の第II相試験 (JCOG0406) への患者登録完遂とデータ解析。
- 3) 高リスクDLBCLに対する大量化学療法施行前導入化学療法のランダム化第II相試験 (JCOG0908) の患者登録とデータ解析。
- 4) Aggressive ATLに対するmLSG15療法に引き続く同種造血幹細胞移植の第II相試験 (JCOG0907) への患者登録、データ解析とプロトコル改正。
- 5) 再発・難治性・治療抵抗性MMに対するbortezomib + dexamethasone vs. thalidomide + dexamethasoneのランダム化第II相試験(JCOG0904) の患者登録と最終解析。
- 6) Indolent form ATLに対するinterferon + zidovudine併用 vs. 無治療経過観察の第III相試験(JCOG1111)のprotocol完成と高度医療評価制度との連動。それに引き続くJCOG1111の患者登録とデータ解析。

- 7) 未治療症候性MMに対するmelphalan + prednisolone + bortezomib (MPB)療法のランダム化第II相試験(PC1105)のprotocol完成、患者登録とデータ解析。
- 8) Hodgkin lymphoma (HL)に対する次期JCOG試験のprotocol作成、患者登録とデータ解析。

### JCOG乳がんグループ

- 1) Stage IV乳がんに対する原発巣切除の意義に関するランダム化比較試験 (JCOG1017) protocolがJCOGプロトコール審査委員会により承認され、患者登録が開始された。本試験によりstage IV乳がんにおける原発巣切除の意義が明確になれば、進行期乳がんの治療体系を変革する可能性がある。3年間で500例の登録を目指す。
- 2) 再発高リスク乳がん術後患者の標準的follow upとintensive follow-upの第III相試験のprotocol concept (PC1204)を作成し、JCOGプロトコール審査委員会で審査中である。現時点での標準follow upは、術後1年毎のmammography (MMG)と問診・視触診であり、定期的なCT、骨シンチ、positron emission tomography (PET)、腫瘍マーカーの測定などは、日本の乳がん診療ガイドラインおよびNCCNガイドラインでも推奨されていない。しかし、このガイドラインのベースになっている臨床試験は約20年前の結果であり、薬物療法の進歩と画像検査の精度が向上した現在の乳がん診療の状況において、intensive follow-upによって早期に再発を発見することの意義を検証することは、結果がpositiveあるいはnegativeのいずれになっても、今後の標準的な術後乳がん患者のfollow upに関して、医療経済的な側面も含めて診療体系を変革する可能性がある。プロトコールの完成、審査・承認、患者登録開始をめざす。
- 3) 平成23年度、研究組織改変と研究体制再検討などを行い乳がんグループの共同研究体制の活性化を図った。今後は患者登録を開始した臨床試験(JCOG1017)への登録を推進し、参加施設数の増加と登録が進まない施設の入れ替え等で、さらなる活性化をめざす。3年間で乳がんグループの参加施設の増加をめざす。

### JCOG婦人科腫瘍グループ

難治性婦人科悪性腫瘍に対する新たな標準的治療の確立を目的として、多施設共同研究を行う。患者登録を終了した子宮頸がんに関する第III相試験(JCOG0505)結果の最終解析結果の2012年ASCOでの口演発表と論文作成。患者登録を終了した卵巣がんに関する第III相試験(JCOG0602)の経過観察を予定しているが、第3年次までに新たな第III相試験を開始すべく検討中。

### 分子基盤に基づく難治性リンパ系腫瘍の診断及び治療法の開発に関する研究

リンパ系腫瘍では薬物療法の進歩によって治療成績が向上したが、いまだ数多くの難治群が存在する。リンパ系腫瘍は多くの疾患単位で構成される不均質な疾患群で、バイオマーカーや疾患亜型は未確立なものが多く、疾患・病態に適した治療法の開発が進んでいないため、病態解明を進めて、より有効な治療法を確立する必要がある。このためには学際的アプローチが重要で、これまで我々は血液内科医、病理医、分子生物学者、放射線診断・治療医などによる研究体制を確立して共同研究を推進し、多くの重要な研究成果を得てきた。この研究体制は病態研究や治療開発上極めて重要かつ機能的で独創的なものである。本研究では分子生物学的手法や臨床病理学的手法によって、難治性リンパ系腫瘍の研究、診断、治療に資する分子基盤や病態の解明を進め、分子基盤に基づく新たな診断法と疾患特異的な治療を確立して治療成績を向上することを目指す。

### 多発性骨髄腫(MM)に対する至適分子標的療法の確立とバイオマーカーの探索研究

- 1) 移植非適応の未治療MM患者に対して、MP療法と併用するbortezomibの投与スケジュールに関するランダム化第II相試験を実施し(JCOG-PC1105試験)、我が国における至適MPB療法を確立する。本試験登録患者については、可能

な限りJCOGバイオバンクにて治療前の末梢血単核球と血清の保存を実施し、SNP解析や血清中のバイオマーカーの探索を行う。

- 2) 再発・難治性MM患者を対象に1年無増悪生存割合をプライマリーエンドポイントとしたBD療法とTD療法のランダム化第II相試験(JCOG0904)を継続し、より有効性の高い治療法を選択する。本試験において染色体転座病型が各新規薬剤使用レジメン施行時の治療予測因子となるかどうかを検討し、将来の層別化治療の可能性を探索する。
- 3) 生物学的な予後不良病型(難治性MM)に対しては、多施設共同での後方視的臨床研究を実施して診断や治療上の問題点の抽出を行うとともに、併行して基礎的研究も実施し新規治療法や有効な治療レジメンの開発を行う。

#### 乳がんに対するバイオマーカーの探索

- 1) 原発巣を離れた癌細胞に対して、原発巣がどの程度関与しているのかを分子レベルの検討から明らかにし、Stage IV乳がんの患者の中で原発巣を切除するメリットがある群を選別できるバイオマーカーを見出す。
- 2) JCOG0306の附随研究として病理学的効果判定のための最適な病理標本切り出し法の研究を行う。
- 3) レトロスペクティブな探索研究として、ホルモン受容体陽性リンパ節転移陰性浸潤性乳がんサブタイプ分類と患者予後の関連の検討などを多施設で行う。

#### 婦人科領域の稀ながん・病態に関する研究

婦人科領域のがんのうち、罹患率が低いのが故に知見が乏しく病理学的診断基準や標準的治療法が定まっていない疾患・病態を対象として調査観察研究を行い、取り扱い指針を確立する。対象疾患を a) 子宮頸部神経内分泌腫瘍、b) 妊孕性温存を必要とする若年卵巣卵黄嚢腫瘍、c) 卵巣漿液性境界悪性腫瘍、d) 予後不良の稀少な組織型子宮体がんとし、研究計画に従って収集症例の臨床経過を解析し、中央病理診断を実施する。

(年次評価時点の実績要点)

第1年次評価時点の実績は研究成果と考察に記載した。

### 研究成果と考察

第1年次評価時点

#### JCOGリンパ腫グループ

- 1) 進行期DLBCLに対するR-CHOP療法におけるrituximabの至適投与法検討を目的とした第III相試験(JCOG0601)のプロトコール改正と患者登録：目標360例に対して237例(66%)を登録(2012年5月13日時点)。プロトコール改正後、患者登録ペースは計画時のペースに改善した。
- 2) MCLに対する抗CD20抗体(rituximab)併用寛解導入療法(R-high-CHOP/CHASER)と自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法(LEED療法)の第II相試験(JCOG0406)への患者登録：目標45例に対して43例(96%)を登録(2012年5月13日時点)。ほぼ計画通りの登録ペース。
- 3) 高リスクDLBCLに対する大量化学療法施行前導入化学療法のランダム化第II相試験(JCOG0908)のprotocol改正と患者登録：目標70例に対して29例(41%)を登録(2012年5月13日時点)。登録ペースが目標を下回っていることもあり、登録ペース改善を目的の一つとしてprotocol改正を行った。これまで特記すべき有害事象は報告されていない。
- 4) Aggressive form ATLに対するmLSG15療法に引き続き同種造血幹細胞移植の第II相試験(JCOG0907)への患者登録：目標130例に対して9例(7%)を登録(2012年5月13日時点)。これまで特記すべき有害事象は報告されていない。
- 5) 再発・難治性・治療抵抗性骨髄腫に対するbortezomib + dexamethasone vs. thalidomide + dexamethasoneのランダム化第II相試験(JCOG0904)のprotocol改正と患者登録：目標80例に対して25例(31%)を登録(2012年5月13日)

現在)。登録ペース改善を目的の一つとしてプロトコル改正を行った。これまで特記すべき有害事象は報告されていない。

- 6) Indolent form ATLに対するinterferon + zidovudine併用 vs. 無治療経過観察の第III相試験(JCOG1111)のprotocol作成と高度医療評価制度との連動：JCOGプロトコル審査委員会・JCOG運営委員会により本試験のfull protocol作成が決定され、JCOG Data Center担当者と協力してfull protocolを作成し、JCOGプロトコル審査委員会により承認された。高度医療評価制度との連動に関しては、厚生労働省の担当者、製薬企業の担当者、参加施設の研究担当者と調整を進めている。
- 7) 高齢者または移植非適応若年者の未治療症候性多発性骨髄腫に対するmelphalan + prednisolone + bortezomib (MPB)療法のランダム化第II相試験(PC1105)のprotocol作成：JCOGプロトコル審査委員会・JCOG運営委員会により本試験のfull protocol作成が決定され、JCOG Data Center担当者と協力してfull protocol作成中。
- 8) ホジキンリンパ腫に対する次期JCOG試験の検討を目的として、血液内科医、病理医、放射線診断医、放射線治療医の参加によるworkshopを2011年11月26日に開催した。本workshopでの議論を踏まえて、次期JCOG試験のprotocol conceptを作成すべく小委員会を開催して本格的な検討を開始した。試験対象を決定する目的で参加施設の診療状況に関するアンケート調査を実施中。
- 9) ATLに対する3つのJCOG試験のフォローアップによる長期予後解析と予後因子解析によるリスクグループ作成を目的とした研究 (JCOG0902A)：すでに終了したaggressive ATLに対するJCOG臨床試験 (9109、9303、9801試験)の併合解析による予後因子抽出とそれに基づくリスクグループ作成を行い、解析結果を2011年12月の米国血液学会総会で口演発表し、論文作成中。
- 10) 未治療限局期鼻NK/Tリンパ腫に対する放射線治療とDeVIC療法の同時併用の第II相試験 (JCOG0211-DI)の登録患者をフォローアップし、病理標本を用いた附随研究 (JCOG0211-DI-A)を行うべく病理標本の収集を行っている。
- 11) 未治療多発性骨髄腫に対する寛解導入療法奏効患者を対象としたinterferon, prednisolone による維持療法の第III相比較試験(JCOG0112)：患者登録ペースが遅かったため34例が登録された2005年11月の時点で患者登録終了となった。その最終解析結果では、症例数が少なく結論づけることはできないが、寛解導入療法 (VAD療法、MP療法)の奏効割合は海外からの報告とほぼ同様であった(Jpn J Clin Oncol 2011;41:586-9)。
- 12) 未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対するR-CHOP-21 vs. R-CHOP-14の第III相試験 (JCOG0203)の最終解析結果の論文掲載：2007年1月までに目標の300例を登録。2010年7月に最終解析レポートを作成し、2010年12月の米国血液学会で口演発表し、2011年10月にJournal of Clinical Oncology (JCO)に掲載された(J Clin Oncol 2011;29:3990-8)。本試験では未治療進行期低悪性度B細胞リンパに対する3週に1回のCHOP療法と2週に1回のCHOPを比較したが、無増悪生存割合に差はなく、低悪性度B細胞リンパ腫治療においてrituximab併用化学療法の治療強度を上げることの有用性は示されなかった。一方、3週間隔、2週間隔のいずれの投与スケジュールであっても、奏効割合(97%)、完全奏効割合(97%)、生存割合 (6年生存割合88%) とR-CHOP療法の高い有効性が確認された。JCOG0203はnegative resultsに終わった第III相試験であるが、JCOのeditorialで取り上げられるなど、国際的にも一定のインパクトを与えた臨床試験と言える。

## JCOG乳がんグループ

- 1) Stage IV乳がんに対する原発巣切除の意義に関する第III相試験(JCOG1017)のfull protocolがJCOGプロトコル審査委員会により審査・承認され、患者登録を開始した。本試験によりstage IV乳がんにおける原発巣切除の意義が明確になれば、国内外における進行期乳がんの治療体系を変革する可能性がある。3年間で500例の登録をめざして2011年6月に患者登録を開始し、36例(7%)を登録 (2012年5月13日時点)。
- 2) 再発高危険群術後乳がん患者における標準的follow upとintensive follow upに関する第III相試験のprotocol concept (PC1204)を作成し、JCOGプロトコル審査委員会により審査中。



3) 平成22年度より、研究組織改変と研究体制再検討などを行い乳がんグループの多施設共同研究体制の活性化を図った。

#### 婦人科腫瘍グループ

- 1) IVb期および再発子宮頸がんに対するpaclitaxel + cisplatin vs. paclitaxel + carboplatin の第III相比較試験 (JCOG0505) (第III相) への登録患者の経過観察：2009年11月に、目標とした250例を超える253例を登録して患者登録を終了し、最終解析結果を2012年ASCOで口演発表し、論文作成予定。
- 2) III/IV期卵巣がん、卵管がん、腹膜がんに対する手術先行→術後化学療法 vs. 術前化学療法→手術の第III相試験 (JCOG0602)への患者登録を、2011年10月に、目標とした300例を超える301例を登録して患者登録を終了。経過観察中。
- 3) Platinum耐性taxane既治療卵巣がんに対する経口etoposideとirinotecan併用化学療法の第II相試験(JCOG0503)への患者登録を2012年1月までで終了した。目標60例に対して61例(102%)を登録し、経過観察中。プロトコル改訂を行い、デザインペーパーを欧文誌に投稿した。
- 4) JCOG0505の最終解析結果を踏まえて、局所進行子宮頸がんを対象にpaclitaxel + carboplatinと放射線療法併用の第I/III相試験のprotocol conceptを作成すべく検討中。
- 5) 腫瘍径2 cm以下のIb1期子宮頸がんに対する準広汎子宮全摘術の非ランダム化検証的II相試験(PC1014)のfull protocolを作成中。
- 6) 卵巣がんの妊孕性温存治療の第II相試験のprotocol concept (PC1203)を作成し、現在JCOGプロトコル審査委員会で審査中。

#### 分子基盤に基づく難治性リンパ系腫瘍の診断及び治療法の開発に関する研究

- 1) CD20発現がIHCとFCMで乖離を示す症例を同定し、IHC(+)/FCM(-)症例におけるCD20遺伝子発現は陽性コントロールに比べて約10倍程度低く、rituximab感受性が低い可能性を明らかにした。また、DLBCLにおける遺伝子変異を検討し、日本人患者においても既報と同様の変異が存在することを確認した。
- 2) CD5陽性DLBCLはrituximab併用治療の導入後も依然として予後不良であることを明らかにした。遺伝子発現プロファイルのgene ontology解析によって神経成分あるいは神経機能関連遺伝子発現が有意に多く含まれることを明らかにした。
- 3) IVLBCLに対する多施設共同II相試験protocolを作成し患者登録を開始した。
- 4) 抗CCR4抗体治療薬の臨床応用を進めるためのreverse translational researchを実施するための基盤的データとインフラ構築を進めた。
- 5) 血管免疫芽球形T細胞リンパ腫(AITL)における予後因子を同定し、新たな予後予測モデル (AITL prognostic index; ATPI)を作成し、論文報告した。

#### 婦人科領域の稀ながん・病態に関する研究

対象疾患を a) 子宮頸部神経内分泌腫瘍、b) 妊孕性温存を必要とする若年卵巣卵黄嚢腫瘍、c) 卵巣漿液性境界悪性腫瘍、d) 予後不良の稀少な組織型子宮体がんとし、平成23年度は作成した研究計画に従って収集症例の臨床経過および中央病理診断のための病理標本を集積した。

## 倫理面への配慮

本研究における倫理面への配慮については、JCOG ガイドラインに準拠して臨床試験計画（プロトコール）を作成し、インフォームドコンセント、被験者の安全性確保などを実行している。プロトコールは JCOG プロトコール審査委員会による審査・承認を必要とし、かつ多施設共同研究の実施にあたっては参加施設の倫理審査委員会の承認後に研究を開始している。プロトコールには適格規準、減量規定、中止規準を明確に記載し、有害事象発生を未然に防ぐとともに、有害事象が生じた場合の適切な対処方法を明記し、対象患者に対して開示文書をもって十分な説明を行った上で文書による同意を取得後にプロトコール治療を開始する。本臨床試験研究に参加する研究者は、被験者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。また被験者のプライバシーに関する配慮として成績の評価や発表にあたって個人を特定できる一切のデータを公表しない。

## 本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文・リンパ腫グループ)

- 1) Kagami Y, Ogura M, Itoh K, Tobinai K, Kinoshita T, Hotta T, et al.: CHOP therapy in newly diagnosed Japanese patients with lower risk aggressive lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study, JCOG9508. Int J Hematol, in press.
- 2) Tsukasaki K, Tobinai K, Hotta T, et al.: Lymphoma Study Group of JCOG. Jpn J Clin Oncol 2012;42:85-95.
- 3) Azuma T, Tobinai K, Itoh K, Hotta T, Tsukasaki K, et al.: Phase II study of intensive post-remission chemotherapy and stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study 9402. Jpn J Clin Oncol 2012;42:394-404.
- 4) Watanabe T, Tobinai K, Tsukasaki K, Kinoshita T, Yamaguchi M, Ando K, Hotta T, et al.: Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 trial. J Clin Oncol 2011;29:3990-8.
- 5) Chou T, Tobinai K, Iida S, Tsukasaki K, Hotta T, et al.: Melphalan-prednisolone and vincristine-doxorubicin-dexamethasone chemotherapy followed by prednisolone/interferon maintenance therapy for multiple myeloma: Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0112. Jpn J Clin Oncol 2011;41:586-9.
- 6) Ohmachi K, Tobinai K, Itoh K, Hotta T, et al.: Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. Ann Oncol 2011;22:1382-91.
- 7) Ishitsuka K, Tsukasaki K, et al.: Interferon alfa and antiretroviral agents: a treatment option for adult T-cell leukemia/lymphoma. Drugs Today (Barc) 2011;47:615-23.

(雑誌論文・婦人科グループ)

- 1) Kawano K, Kamura T, et al.: A case of minimal uterine serous carcinoma with distant lymph node metastasis without peritoneal dissemination. J Gynecol Oncol 2011; 22:53-6.
- 2) Onda T, Konishi I, Yoshikawa H, Kamura T: The history of the Gynecologic Cancer Study Group (GCSG) of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Jpn J Clin Oncol 2011;41:1156-61.
- 3) Togami S, Kasamatsu T, et al.: A rare case of recurrent ovarian cancer presenting as a round ligament metastasis. World J Surg Oncol 2011;9:144.
- 4) Togami S, Kasamatsu T, Onda T, Ishikawa M, et al.: Serous adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of 12 cases and a review of the literature. Gynecol Obstet Invest, in press.
- 5) Sawada M, Kasamatsu T, et al.: Primary extraskeletal myxoid chondrosarcoma of the vulva. J Obstet Gynaecol Res 2011;37:1706-10.
- 6) Takahashi Y, Konishi I, et al.: Alpha-fetoprotein producing ovarian clear cell carcinoma with a neometaplasia to hepatoid carcinoma arising from endometriosis: a case report. J Obstet Gynaecol Res, in press.

- 7) Baba T, Konishi I, et al.: Endometrial cancer implanted within a Cesarean section scar. J Obstet Gynaecol Res 2011;37:245-9.
- 8) Satoh H, Konishi I, et al.: Primary squamous cell carcinoma of fallopian tube accompanied by gastric metaplasia of female genital tract: case report and review. J Obstet Gynaecol Res 2011;37:1106-11.
- 9) Okamoto T, Konishi I, et al.: Distinguishing primary from secondary mucinous ovarian tumors: an algorithm using the novel marker DPEP1. Mod Pathol 2011;4:267-76.
- 10) Shoji T, Yaegashi N, et al.: Phase II clinical study of the combination chemotherapy regimen of irinotecan plus oral etoposide for the treatment of recurrent ovarian cancer (Tohoku Gynecologic Cancer Unit 101 Group Study). Int J Gynecol Cancer 2011;21:44-50.
- 11) Nomura H, Katsumata N, Konishi I, Yaegashi N, et al.: 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 2011;22:636-42.
- 12) Yamamoto S, Tsuda H, et al.: Clear cell adenocarcinoma with a component of poorly differentiated histology: a poor prognostic subgroup of ovarian clear cell adenocarcinoma. Int J Gynecol Pathol 2011;30:431-41.
- 13) Takatsu A, Tsuda H, et al.: Preoperative differential diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma (MDA) and lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH) of the uterine cervix: a multicenter study of clinicopathology and magnetic resonance imaging (MRI) findings. Int J Gynecol Cancer 2011;21:1287-96.
- 14) Yamamoto S, Tsuda H, et al.: *ACTN4* gene amplification and actinin-4 protein overexpression drive tumor development and histological progression in a high-grade subset of ovarian clear cell adenocarcinoma Histopathology, in press.

(学会発表・リンパ腫グループ)

- 1) Tobinai K: Treatment strategies for adult T-cell leukemia-lymphoma. T-Cell Lymphoma Forum, oral presentation, San Francisco, 2011.
- 2) Fukushima T, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K, et al.: Characterization of long-term survivors and a predictive model for aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): an ancillary study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. Oral presentation in Am Soc Hematol, San Diego, USA, 2011.
- 3) Watanabe T, Tobinai K: Phase II/III study of R-CHOP-21 vs. R-CHOP-14 in untreated indolent B-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0203 trial. International Session 5. Hematological Malignancies. The 9th Annual Meeting of the Jpn Soc Med Oncol, Yokohama, 2011.
- 4) Yamamoto K, Kinoshita T, Yamaguchi M, Ando K, Tsukasaki K, Hotta T, Tobinai K, et al.: Phase II/III trial of R-CHOP-21 vs. R-CHOP-14 in untreated advanced indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL): JCOG0203. Plenary session, Jpn Soc Hematol, Nagoya, 2011.
- 5) Tobinai K: How to improve the efficacy of R-CHOP for indolent B-cell lymphoma? Symposium: New Trends in Diagnosis and Treatment of B-Cell Lymphoid Malignancies. Jpn Soc Hematol, Nagoya, 2011.
- 6) Tsukasaki K: International consensus on the management of ATL. XI Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil. 17-19 April 2011, Olinda, Brasil.
- 7) Tsukasaki K: Clinical trials for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). XI Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil. 17-19 April 2011, Olinda, Brasil.

(政策提言 (寄与した指針等))

塚崎邦弘

平成 23 年度官邸 HTLV-1 特命チームによる HTLV-1 総合対策

HTLV-1 特命チームによる政策会議にオブザーバー参加し、上記の対策の取りまとめに寄与した。

飛内賢正、木下朝博、塚崎邦弘、山口素子、飯田真介  
日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン作成に寄与した。

笠松高弘  
日本婦人科腫瘍学会 子宮頸癌治療ガイドライン作成に寄与した。