

23-A-17 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

飛内賢正
独立行政法人国立がん研究センター
中央病院 血液腫瘍科長

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(DLBCL)に対する rituximab (R)の至適投与方法に関する第 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(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(ATL)に対する用量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(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 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
- 5) 未治療 MM に対する melphalan + prednisolone + bortezomib (MPB)療法の至適投与方法確立を目的としたランダム化第 II 相試験(PC1105)の protocol 作成
- 6) 進行期ホジキンリンパ腫(HL)における中間 PET による治療変更の妥当性に関する第 II 相試験の protocol 作成
- 7) 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 HL に対する ABV 療法と放射線治療の第 II 相試験(JCOG9705)の論文公表。

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) 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)への患者登録後の follow-up.
- 4) 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検証的相試験(JCOG1101)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。

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遺伝子異常を検討し、**rituximab (R)**への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 (IVLBCL)の予後は R 併用化学療法により改善するが高率に中枢神経系に再発することを解明し、新規治療法の第 II 相試験を開始。
- 3) CD5 陽性 DLBCL が特徴的な遺伝子発現プロファイルを示し、R 併用化学療法によっても予後不良で中枢神経系再発が高率であることを解明し、新たな第 II 相試験を開始。
- 4) 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (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、抗体薬の *in vivo* 治療モデルを作製。

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

未治療 MM に対するランダム化第 II 相試験(PC1105)において、患者末梢血単核球由来 DNA と血漿を保存し、治療効果と末梢神経障害、間質性肺疾患の発症を予測するゲノムバイオマーカーを探索するための共同研究計画書作成を開始した。難治性 MM の臨床病態に関する疫学について研究計画書作成を開始。

乳がんのバイオマーカー探索

- 1) Stage IV 乳がんに対する第 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患者群を予測可能なバイオマーカーを探索。
- 2) 腫瘍径 2 cm 以上の I-III 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に関する研究を行い、予後と対比する。
- 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。

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、多施設共同大規模調査研究を行い、その取り扱い指針を確立する。対象疾患を 1) 子宮頸部神経内分泌腫瘍、2) 妊孕性温存を必要とする若年卵巣卵黄嚢腫瘍、3) 卵巣漿液性境界悪性腫瘍、4) 予後不良の稀少な組織型体がんとする。

平成 24 年度研究経費

57,383 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 血液腫瘍科 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 |
| 塚崎邦弘 | 国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科 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 |
| 安藤 潔 | 東海大学医学部内科学系・血液・腫瘍内科学 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 |
| 伊藤國明 | 国立がん研究センター東病院・乳腺腫瘍内科 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 |

| | | |
|-------|---------------------------------------|--|
| 永井宏和 | 国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター 血液 腫瘍研究部長 | 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 |
| 小椋美知則 | 名古屋第二赤十字病院 血液・腫瘍内科・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 |
| 石澤賢一 | 東北大学病院臨床試験推進センター・特任教授 | 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 |
| 塚本憲史 | 群馬大学医学部附属病院 腫瘍センター・腫瘍センター長 | 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 |
| 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 |
| 木下朝博 | 愛知県がんセンター中央病院・血液・細胞療法部長 | 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と標準的治療法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 | 分子基盤に基づく難治性リンパ系腫瘍の病態解明及び治療法の開発と標準的治療法確立のための多施設共同研究 |
| 石田高司 | 公立大学法人名古屋市立大学・講師 | 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 |
| 富田章裕 | 名古屋大学医学部付属病院 | 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と標準的治療法確立のための多施設共同研究 |
| 大島孝一 | 留米大学医学部教授 | 分子基盤に基づく難治性リンパ系腫瘍の診断法の開発 |
| 飯田真介 | 公立大学法人名古屋市立大学・准教授 | 多発性骨髄腫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 |
| 木崎昌弘 | 埼玉医科大学総合医療センター教授 | 多発性骨髄腫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 |
| 丸山大 | 国立がん研究センター中央病院・血液腫瘍科・医員 | 多発性骨髄腫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 |
| 高松 泰 | 福岡大学医学部・腫瘍・血液・感染症内科准教授 | 多発性骨髄腫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 |
| 黒田純也 | 京都府立医科大学・講師 | 多発性骨髄腫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 |
| 澤木正孝 | 愛知県がんセンター中央病院・乳腺診療科医長 | 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 |
| 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 | 乳がんに対する標準的治療法確立のための多施設共同研究とバイオマーカーの探索 |
| 田村研治 | 国立がん研究センター中央病院・ 乳腺科・腫瘍科・ 科長 | 乳がんに対する標準的治療法確立のための多施設共同研究とバイオマーカーの探索 |
| 近藤直人 | 知県がんセンター中央病院・乳腺診療科医長 | 乳がんに対する標準的治療法確立のための多施設共同研究とバイオマーカーの探索 |
| 枝園忠彦 | 岡山大学病院・ 助教（病棟医長） | 乳がんに対する標準的治療法確立のための多施設共同研究とバイオマーカーの探索 |
| 原 文堅 | 四国がんセンター乳腺科化学療法科 医師 | 乳がんに対する標準的治療法確立のための多施設共同研究とバイオマーカーの探索 |
| 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方法に関する研究 |
| 吉川裕之 | 筑波大学医学医療系 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 |
| 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 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 | 日本医科大学医学部・ 臨床教授 | 婦人科悪性腫瘍に対する標準的治療法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・ 婦人腫瘍科科長 | 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 |
| 恩田貴志 | 北里大学医学部・産婦人科・ 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 |

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

化学療法、抗体薬、分子標的薬、放射線治療、造血幹細胞移植などで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 (RCT) により優れた標準治療を確立することを研究目的とする。JCOGリンパ腫グループ47施設の共同研究として臨床試験を実施し、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、下記の患者登録中または追跡中の1)から5)までの5試験の遂行、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、研究成果の論文化、有意義な臨床試験protocol立案である。

- 1) 進行期DLBCLに対するR-CHOP療法におけるrituximab (R)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。
- 2) マントル細胞リンパ腫(MCL)に対するRを導入した自家造血幹細胞移植併用大量化学療法第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) への患者登録。
- 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) への患者登録とプロトコール改正。
- 5) 再発・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) への患者登録。
- 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)の先進医療B評価制度による臨床試験の開始。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) 進行期ホジキンリンパ腫(HL)における中間PETによる治療変更の妥当性に関する第II相試験のprotocol作成
- 9) 最終解析結果が出た試験の研究成果の論文化。

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)がJCOGプロトコール審査委員会により承認され、患者登録開始。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)の作成。標準的follow upは、術後1年毎のmammography (MMG)と問診・視触診であり、CT、骨シンチ、PET、腫瘍マーカーなどはガイドラインでは推奨されていない。しかし、この根拠とされる臨床試験は約20年前の結果であり、薬物療法と画像検査が進歩した乳がん診療の現状において、intensive follow upにより早期再発発見の意義を検証することは、術後乳がん患者の診療体系を変革する可能性がある。
- 3) 乳がんグループの共同研究体制活性化の努力を継続。患者登録中のJCOG1017への登録推進による参加施設数増加などにより更なる活性化を計る。

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。

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が十分に確立されていないため、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、血液内科医、病理医、分子生物学者、放射線診断・治療医などによる協力体制を構築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重要な機能的なものである。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、新たな診断法と疾患特異的治療を確立して治療成績向上を目指す。

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) 移植非適応未治療MM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(PC1105)、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、治療前の末梢血単核球と血清を保存し、**SNP**解析や血清中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主要評価項目とするBD療法とTD療法のランダム化第II相試験(JCOG0904)において染色体転座病型が各レジメン施行時の治療効果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)に関して、多施設共同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、基礎研究も実施して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探索

- 1) 原発巣を離れた癌細胞に対する原発巣の関与を分子レベルで明らかにし、**Stage IV** 乳がん患者の中で原発巣切除により利益が期待できる群を選別可能なバイオマーカーを探索する。
- 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を検討する。
- 3) 後方視的探索研究として、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について検討する。

婦人科領域の稀ながん・病態に関する研究

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、臨床経過を解析し、中央病理診断を実施する。

第2年次～第3年次

(到達目標)

JCOG 3 グループ (リンパ腫、乳がん、婦人科腫瘍) の臨床試験については、試験ごとに患者登録期間、予後追跡期間、解析などが計画されており、各研究計画に従って臨床試験研究を進め、研究成果を公表する。第3年次 (平成25年度) 終了時点でめざす研究成果を以下に記載する。

JCOG リンパ腫グループ

- 1) 患者登録終了が見込まれる、MCL に対する自家造血幹細胞移植併用大量化学療法第II相試験(JCOG0406)については、病理中央診断、data management 作業を進める。
- 2) 登録中の JCOG0601, 0904, 0908 については、有害事象、CRF のモニタリングなどにより、被験者の安全性を確保しつつ患者登録を推進する。患者登録不良な aggressive ATL に対する JCOG0907 についてはプロトコル改正を行うべく JCOG データセンター、参加施設との協議を進める。
- 3) 未治療 DLBCL に対する第II/III相試験である JCOG0601 の第II相部分の primary endpoint は、B群 (weekly rituximab + CHOP) 完全奏効割合 (complete remission rate; %CR) である。第II相から第III相移行の妥当性に関する中間解析を検討する。
- 4) Indolent ATL に対する interferon + zidovudine vs. 無治療経過観察の第III相試験(JCOG1111)は full protocol が JCOG プロトコル審査委員会で承認された。参加施設 IRB、高度医療評価制度の審査・承認を経て患者登録を開始する。
- 5) 未治療 MM に対する melphalan + prednisolone + bortezomib 療法のランダム化第II相試験(PC1105)の full protocol を完成し患者登録開始をめざす。
- 6) HL に対する次期試験の protocol concept 作成をめざす。

JCOG乳がんグループ+乳がんに対するバイオマーカーの探索

- 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)への患者登録推進
- 2) 再発ハイリスク乳がん術後の標準的 follow up と intensive follow up の第III相試験(PC1204)の protocol 完成と患者登録開始
- 3) 乳がんグループの共同研究体制の活性化
- 4) JCOG1017 付随研究に登録された患者 (原発巣切除群と非切除群) を対象に、血中 CTC 測定、血中と原発巣でのバイオマーカー探索を行い、転移巣増大や患者経過との関連を検討する。
- 5) 臨床データやスライド(HE染色、未染標本)を集積し、バイオマーカー検討 (免疫染色、FISH など) を進める。

JCOG 婦人科腫瘍グループ+婦人科領域の稀ながん・病態に関する研究

- 1) JCOG0505 (第III相) の学会並びに論文発表: 登録を終了した IVb 期および再発子宮頸がんに対する paclitaxel + cisplatin vs. paclitaxel + carboplatin の第III相試験結果を 2012 年 ASCO で口演発表し、論文化を行う。
- 2) JCOG0602 (第III相): III/IV 期卵巣がん、卵管がん、腹膜がんに対する手術先行 vs. 化学療法先行の第III相試験の患者登録終了後の経過観察を行い、最終解析を行う。
- 3) JCOG0503 (第II相): プラチナ耐性タキサン既治療卵巣がんに対する経口エトポシドとイリノテカン併用化学療法に関する第II相試験の患者登録終了後の経過観察を行い、最終解析を行う。
- 4) 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 完成。
- 5) 腫瘍径 2 cm 以下の子宮頸がん Ib1 期に対する準広汎子宮全摘術の検証的II相試験(JCOG1101)の protocol 完成と患者登録開始。
- 6) 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)のプロトコル作成。
- 7) 稀少婦人科腫瘍の後方視的調査研究に基づく診療ガイドライン作成と標準治療確立。

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 発現が免疫組織染色(IHC)と flow cytometry (FCM)で乖離する症例の分子機序を解明。
- 2) DLBCL における遺伝子変異解析を行い、臨床的意義を検討。
- 3) CD5 陽性 DLBCL に特化した治療法をデザインし、多施設共同前向き臨床試験を行う。
- 4) IVLBCL に対する多施設共同臨床第 II 相試験を実施。
- 5) リンパ腫マウスモデルを作製し、抗 CCR4 抗体など新規薬物療法の検討を行う。
- 6) ゲノム異常を同定した PRDM1、FOXO3 による NK/T 細胞リンパ腫の発症・進展の分子機構を解明。

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探索

- 1) 移植非適応の未治療症候性骨髄腫患者に対する MPB 療法の至適レジメンを検討するためのランダム化第 II 相試験 (JCOG PC1105) のフルプロトコールを完成し、患者登録を開始する。また末梢血単核球、血漿などのバンキングに関する説明・同意文書に基づいた JCOG バイオバンクでの試料保存を開始する。
- 2) 再発・再燃・治療抵抗性の骨髄腫に対する BD 療法と TD 療法のランダム化第 II 相試験(JCOG0904)の患者登録を推進する。登録状況によっては、適切な改訂を実施する。患者骨髄腫細胞における染色体転座関連遺伝子発現検査も継続する。
- 3) t(14;16)、t(4;14)転座陽性などの予後不良因子を有する骨髄腫患者の後方視的な病態解析を多施設で実施するための研究計画書を作成する。また生物学的予後不良病型を有する骨髄腫細胞株や患者由来形質細胞を用いて新規化合物や新たな併用療法を開発する。

研究成果と考察

第2年次評価時点

JCOG リンパ腫グループ

- 1) MCL に対する 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 例を 2012 年 6 月に登録終了。ほぼ計画通りの登録ペース。
- 2) 進行期 DLBCL に対する R-CHOP 療法における rituximab の至適投与方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 283 例(79%)を登録 (2012 年 12 月 3 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。
- 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：目標 70 例に対して 40 例(57%)を登録 (2012 年 12 月 3 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。
- 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 11 例(8%)を登録 (2012 年 12 月 2 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・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) のプロトコール改正と患者登録：登録ペース改善と試験完遂を目的としてプロトコール改正を 2 回行った。目標 44 例に対して 32 例(73%)を登録 (2012 年 12 月 2 日現在)。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)のプロトコール作成と先進医療 B 評価制度との連動： full protocol は JCOG プロトコール審査委員会により 2012 年 4 月に承

認められた。先進医療 B 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、申請・調整医療機関の担当者で届出準備を進め、参加施設の研究・薬剤部・事務担当者と調整を進め、2012年11月5日に、参加施設の薬剤部門と事務部門の担当者も参加して start-up-meeting を開催した。

- 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)のプロトコール作成：JCOG プロトコール審査委員会・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、本 workshop での議論を踏まえて、次期 JCOG 試験の protocol concept を作成中。初回化学療法 (ABVD 療法) 施行中の中間 PET による奏効評価に基づく治療変更を計画しており、核医学専門医との協力体制を構築すべく、2012 年 12 月 21 日にプロトコール検討委員会を開催して実施上の細部を詰める予定。
- 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 (JCOG9109、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 月の米国血液学会で口演発表し、論文作成中。
- 10) 未治療限局期鼻咽頭原発 NK/T 細胞リンパ腫に対する放射線治療と DeVIC 療法の同時併用の第 I/II 相試験 (JCOG0211-DI)の長期フォローアップ結果を 2012 年 6 月の米国臨床腫瘍学会で示説発表し、2012 年 11 月に Journal of Clinical Oncology (JCO)に掲載された(J Clin Oncol 2012;30:4044-6)。5 年生存割合(OS) 90%、5 年無増悪生存割合(PFS) 68%と historical control の放射線単独療法と比べて高い有効性が確認され、毒性は晩期毒性を含めて許容範囲であった。JCOG0211-DI は、2009 年に JCO に掲載され、その後国内外の診療ガイドラインに標準治療として掲載されるなど、国際的にも高いインパクトを与えた臨床試験であるが、今回の長期観察結果報告は本治療戦略の高い有効性を国際的に発信できた。
- 11) 急性リンパ性白血病・リンパ芽球性リンパ腫 (ALL/LBL) 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) : 115 例が登録され、うち 108 (ALL 96/LBL 12) 例が適格。完全寛解率は 81%であったが、プロトコール治療中に 5%が死亡した。5 年の OS と PFS はそれぞれ 29%と 28%であり、JCOG8702 を上回ったが、JCOG9004 には及ばなかった。同種 (19 例) または自家 (12 例) 造血幹細胞移植を実施した 31 例の 5 年 OS は 51%であった(Jpn J Clin Oncol 2012;42:394-404)。
- 12) 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) : 213 例が登録され、うち 168 例が適格。5 年 OS は 68%。主な毒性は好中球減少 (G4; 64%) であり、安全かつ有効な治療法であることを確認した (Int J Hematol 2012;96:74-83)。
- 13) 進行期ホジキンリンパ腫に対する ABV 療法+放射線治療の第 II 相試験(JCOG9705) : 72 例が登録された時点の中間解析で、PFS が 49%と ABVd 療法による以前の試験(JCOG9305)での 79%を下回ったことより登録中止となった。欧州からの同様の報告と合わせて、ダカルバジン (d) はホジキンリンパ腫の併用療法に不可欠であることが示された(Leuk Lymphoma. 2012 Aug 21. [Epub ahead of print])。

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プロトコール審査委員会により審査・承認され、患者登録中である。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、2012年12月2日現在で78例(16%)を登録した。登録開始後約1年半時点での患者登録ペースは予定の約50%であり、さらなる登録推進が必要である。
- 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)が、2012年6月にJCOGプロトコール審査委員会とJCOG運営委員会で承認され、現在full protocol作成中で

ある。グループ内のコアメンバーで共同してfull protocol作成作業を進めている。

- 3) 平成23年度以降継続して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てきた。具体的にはコア会議の設置、施設入れ替え規準の設定、コアメンバーのSOP記載、今後の新規臨床試験を計画する基盤となるbreast cancer overview map projectの開始などである。
- 4) JCOG1017の未登録施設が残り4施設であり、参加施設の増加を予定している。また2013年5月時点で登録0の施設は新規参加施設との入れ替えの対象とする予定である。

JCOG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相試験(JCOG0505)は253例の登録をもって終了した。その結果、試験治療群である paclitaxel/carboplatin の非劣性を証明し、2012年のASCOにて口述発表され、現在論文作成中である。現在本試験に関して subgroup 解析を行っており、その内容は2013年開催予定の Society of Gynecologic Oncology (SGO)年次総会の口演発表に採択された。
- 2) III/IV期卵巣がん、卵管がん、腹膜がんに対する手術先行 vs. 化学療法先行の第III相試験 (JCOG0602 試験) は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。現在追跡調査継続中。
- 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。目標60例に対して61例を登録し、経過観察中。プロトコール改訂を行い、デザインペーパーを英文誌に投稿中。
- 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 療法と放射線療法併用の第II/III相試験の protocol concept を検討中。
- 5) 腫瘍径2cm以下の子宮頸がんIb1期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(JCOG1101)のプロトコールが完成し、JCOGプロトコール審査委員会により承認された。参加施設のIRB審査・承認を経て、患者登録開始の予定である。
- 6) 上皮性卵巣がんの妊孕性温存治療のための第II相試験のプロトコールを作成中である。既にJCOGプロトコール審査委員会と運営委員会において protocol concept が承認された。

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

(到達目標)

- 1) CD20発現がIHCとFCMで乖離を示す症例の分子機序を解明。
- 2) DLBCLにおける遺伝子変異解析を行い、臨床的意義について検討。
- 3) CD5陽性DLBCLの新規治療標的に繋がる遺伝子および蛋白を検索。これまでに得た病態に関するデータと併せてCD5陽性DLBCLに特化した治療法をデザインし、多施設共同II相試験を実施。
- 4) IVLBCLに対する多施設共同II相試験を実施。
- 5) NOGマウスを用いてリンパ腫マウスモデルを作製し、これを用いてCCR4抗体を軸とした新規薬物療法などの基礎的検討を行う。
- 6) AITLの組織学的細分類とその臨床病理学的特徴について解明。
- 7) 限局期NK/T細胞リンパ腫を対象としたJCOG0211-DIのプロトコール治療であるRT-2/3DeVIC療法の評価を行い、次

期臨床試験の実施を検討。

- 8) 抗CD20、CD22、CD30、CCR4抗体など新規抗体薬の標的分子について各種リンパ系腫瘍における発現を解析し、これに基づいたリンパ系腫瘍の細分類を確立し、標的分子の発現有無や発現レベルが治療効果に及ぼす影響について解明。
- 9) Methotrexate (MTX)関連リンパ増殖性疾患や移植後リンパ増殖性疾患など免疫不全関連リンパ増殖異常症におけるEBウイルス (EBV)の関与について解析し、病態や治療効果などとの関連を解明。

(年次評価時点の実績要点)

- 1) CD20 IHC+/FCM-を示すDLBCL症例を蓄積し、RIT誘導性細胞傷害活性解析を施行。当該症例におけるRIT感受性は陽性コントロールに比べて有意に低い ($p<0.05$) ことを確認。IHC+/FCM-例の全生存率はIHC+/FCM+例に比べて低い傾向を示した ($p=0.12$)。
- 2) CD5陽性DLBCLは過半数の症例で腫瘍細胞にP糖蛋白陽性を見出した。予備的検討で有望と判断されたDA-EPOCH-R療法と大量MTX療法を組み合わせた治療法が多施設共同第II相試験 (PEARL5試験)を計画し、患者登録を開始。
- 3) IVLBCLに対する多施設共同第II相試験を計画し、2011年6月より症例登録を開始。2012年10月末現在で37施設においてIRBの承認が得られ、合計7例を登録。重篤・未知有害事象は報告されていない。
- 4) 研究者らが開発研究を進めてきたヒト化CCR4抗体(mogamulizumab)が、再発再燃ATLを適応症に、世界に先駆け日本で本年度に承認、発売された。Mogamulizumabは制御性T細胞除去作用を有し、投与後の患者で腫瘍細胞特異的免疫応答の増強を認めた。ATLにおけるがん精巢抗原の発現、及び、がん精巢抗原特異的免疫反応と病態との関連、ATLにおけるHTLV-1 Tax の発現、及び、HTLV-1 Tax 特異的免疫反応と病態との関連を明らかにし得た。
- 6) 慢性関節リウマチ(RA)ではリンパ増殖性疾患(LPD)の合併頻度が高く(非RA患者の約2倍)、RA自体による免疫異常、治療薬剤(特にMTX)による免疫抑制などが原因と考えられる。今回102例のRA-LPDの病理組織像、臨床的特徴について解析し、免疫抑制剤中止の効果、予後を検討したところ、EBV陽性頻度は67%で、免疫抑制剤中止後に半数以上でリンパ腫の退縮を認めた。EBV陽性例では、自然消退率が陰性よりも高く、DLBCLはその他に比較して自然消退率が低かった。

婦人科領域の稀ながん・病態に関する研究

到達目標)

- 1) 研究計画に従って多数の症例を集積し解析する。
- 2) 臨床情報と病理標本の分析を行う。
- 3) 病理パネルによる中央病理診断を予定する。

実績要点)

- 1) 子宮頸部神経内分泌腫瘍 238 例、若年卵巣卵黄嚢腫瘍 256 例を集積。その他も集積中。既知の報告中最大規模のデータベースとなった。平成 24 年度より子宮頸部胃型腺癌を対象疾患に加え集積を開始。
- 2) 子宮頸部神経内分泌腫瘍 133 例の病理パネルによる解析を行った。
- 3) 継続して症例集積をおこなって臨床病理学的所見を解析中である。

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 当該研究費の支援を受けたことに関して謝辞に記載のある論文（下線は主任もしくは分担研究者）

2012年

- 1) Azuma T, Tobinai K, Itoh K, 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.
- 2) Tsukasaki K, Tobinai K, et al.: Lymphoma Study Group of JCOG. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:85-95.
- 3) Ogura M, Itoh K, Ishizawa K, Tobinai K, Kinoshita T, et al.: Phase II study of ABV (doxorubicin with increased dose, bleomycin and vinblastine) therapy in newly diagnosed advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9705). *Leuk Lymphoma*. 2012 Jun 20. [Epub ahead of print].
- 4) Yamaguchi M, Tobinai K, Ishizawa K, Itoh K, Kinoshita T, Tsukasaki K, et al.: Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0211. *J Clin Oncol* 2012;30:4044-6.
- 5) Maeshima A-M, Maruyama D, Tobinai K, Tsuda H, et al.: Bcl-2 positivity, Bcl-6 negativity, and high International Prognostic Index are significant poor prognostic parameters in 285 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated by chemotherapy with rituximab. *Cancer Sci* 2012;103:1898-904.
- 6) Nomoto J, Maruyama D, Tobinai K, et al.: Deletion of the TNFAIP3/A20 gene detected by FICTION analysis in classical Hodgkin lymphoma. *BMC Cancer* 2012;12:457 doi:10.1186/1471-2407-12-457.
- 7) Kagami Y, Ogura M, Itoh K, Tobinai K, Kinoshita T, et al.: CHOP therapy in newly diagnosed Japanese patients with lower risk aggressive lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study, JCOG9508. *Int J Hematol* 2012;96:74-83.
- 8) Maeshima AM, Maruyama D, Tobinai K, Tsuda H, et al.: Follow-up data of 10 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma with CD20-negative phenotypic change after rituximab-containing therapy. *Am J Surg Pathol*, in press.
- 9) Koiso H, Tsukamoto N, et al.: Follicular lymphoma presenting with marked splenomegaly: report of three cases. *Acta Haematol* 2012;128:47-52.
- 10) Mitsui T, Tsukamoto N, et al.: Age-related Epstein-Barr virus-positive lymphoproliferative disorders of the orbit and maxillary sinus: a case report. *J Clin Exp Hematopathol*, in press.
- 11) Tokunaga T, Kinoshita T, et al.: Retrospective analysis of prognostic factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a multicenter cooperative study in Japan. *Blood* 2012;119:2837-43.
- 12) Takata K, Kinoshita T, et al.: Duodenal follicular lymphoma lacks AID but expresses BACH2 and has memory B-cell characteristics. *Modern Pathol* 2012. Epub 2012/08/18.
- 13) Yamaguchi M: Current and future management of NK/T-cell lymphoma based on clinical trials. *Int J Hematol* 2012;96:562-71.

- 14) Nishikawa H, Ishida T, et al.: Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2012;119:3097-104.
- 15) Suzuki S, Ishida T, et al.: Tax is a potential molecular target for immunotherapy of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci* 2012;103:1764-73.
- 16) Mori F, Ishida T, Iida S, et al.: Potent antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human lymphoma mouse model. *Blood Cancer J* 2012;2:e67.
- 17) Suzuki S, Iida S, et al.: Tax is a potential molecular target for immunotherapy of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci* 2012;103:1764-73.

② 謝辞に明記はしていないが、本研究に密接に関連している研究成果を報告した論文
2012年

- 1) Tobinai K, et al.: Targeting chemokine receptor CCR4 in adult T-cell leukemia-lymphoma and other T-cell lymphomas. *Curr Hematol Malig Rep* 2012;7:235-40.
- 2) Mitrovic Z, Tobinai K, et al.: The prognostic significance of lymphopenia in peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphomas: a study of 826 cases from the International Peripheral T Cell Lymphoma Project. *Am J Hematol* 2012;87:790-4.
- 3) Tada K, Tobinai K, et al.: Comparison of outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma associated with follicular lymphoma, or de novo diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2012;87:770-5.
- 4) Ishida T, Tsukasaki K, Ogura M, Tobinai K, et al.: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:837-42.
- 5) Wada H, Tobinai K, et al.: Phase I study of oral histone deacetylase (HDAC) inhibitor vorinostat in Japanese patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *J Dermatol* 2012;39:1-6.
- 6) Ogura M, Tsukasaki K, Nagai H, Maruyama D, Tobinai K, et al.: Phase I study of BCX1777 (forodesine), an oral purine nucleoside phosphorylase inhibitor, in patients with relapsed or refractory T/NK-cell malignancies. *Cancer Sci* 2012;103:1290-5.
- 7) Ogura M, Ando K, Tobinai K, et al.: Phase I study of anti-CD22 immunoconjugate inotuzumab ozogamicin (CMC-544) plus rituximab in Japanese patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci* 2012;103:933-8.
- 8) Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I study of obinutuzumab (GA101) in Japanese patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci*. 2012 Oct 9. doi: 10.1111/cas.12040. [Epub ahead of print]
- 9) Matsushita H, Ando K, et al.: Clinical and pathological features of B-cell non-Hodgkin lymphomas lacking surface expression of immunoglobulin light chains. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:1665-70.
- 10) Kawada H, Ando K, et al.: PML affects IL-6 production and resistance to treatment in multiple myeloma. *Acta Haematol*, in press.
- 11) Tsukasaki K: Adult T-cell leukemia-lymphoma. *Hematol* 2012;17 (Suppl 1):S32-5.
- 12) Katsuya H, Tsukasaki K, et al.: Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:1635-40.
- 13) Kamihira S, Tsukasaki K, et al.: Heterogeneity in clonal nature in the smoldering subtype of adult T-cell leukemia: continuity from carrier status to smoldering ATL. *Int J Hematol* 2012;95:399-408.

- 14) Norimura D, Tsukasaki K, et al.: Gastric involvement by mantle cell lymphoma observed by magnified endoscopy with narrow-band imaging. *Gastrointest Endoscop* 2012;75:421-2.
- 15) Kameoka Y, Ishizawa K, et al.: Safety and feasibility of high-dose ranimustine (MCNU), carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide (MVCV) therapy followed by autologous stem cell transplantation for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 2012;96:624-30.
- 16) Tagami K, Ishizawa K, et al.: Detection of asymptomatic cardiac metastasis and successful salvage chemotherapy comprising a prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide regimen in an elderly Japanese patient suffering from a delayed recurrence of diffuse large B-cell lymphoma. *Case Rep Oncol* 2012;5:62-8.
- 17) Yokohama A, Tsukamoto N, et al.: TCL1A gene involvement in T-cell prolymphocytic leukemia in Japanese patients. *Int J Hematol* 2012;95:77-85.
- 18) Yokohama A, Tsukamoto N, et al.: Mature natural killer cell lymphoma with an unusual immunophenotype: CD16-, CD56-, and CD57 negative. *Eur J Haematol* 2012;88:181-2.
- 19) Hagiwara S, Nagai H, et al, et al.: Non-AIDS-defining hematological malignancies in HIV-infected patients: an epidemiological study in Japan. *AIDS* 2012 [Epub ahead of print]
- 20) Hagiwara K, Nagai H, et al.: PROX1 overexpression inhibits protein kinase C beta II transcription through promoter DNA methylation. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51:1024-36.
- 21) Yotsumoto M, Nagai H, et al.: Clinical characteristics of human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma patients in Japan. *Int J Hematol* 2012;96:247-53.
- 22) Saito M, Matsuno Y, et al.: Epstein-Barr virus-positive ileal extraosseous plasmacytoma containing plasmablastic lymphoma components with CD20-positive lymph node involvement. *Int J Gen Med* 2012;5:715-8.
- 23) Tomita N, Kinoshita T, et al.: Central nervous system event in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci* 2012;103:245-51.
- 24) Tanaka T, Kinoshita T, et al.: Retrospective analysis of primary gastric diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: a multicenter study of 95 patients in Japan. *Ann Hematol* 2012;91:383-90.
- 25) Kawabe S, Kinoshita T, et al.: Application of flow cytometric in situ hybridization assay to Epstein-Barr virus-associated T/natural killer cell lymphoproliferative diseases. *Cancer Sci* 2012;103:1481-8.
- 26) Kato S, Kinoshita T, et al.: Nodal cytotoxic molecule (CM)-positive Epstein-Barr virus (EBV)-associated peripheral T cell lymphoma (PTCL): a clinicopathological study of 26 cases. *Histopathol* 2012;61:186-99.
- 27) Muta T, Ohshima K, et al.: Diffuse large B-cell lymphoma arising primarily at the stoma after bladder reconstruction using ileal conduit. *Intern Med* 2012;51:643-6.
- 28) Sugita Y, Ohshima K, et al.: Epstein-Barr virus-positive lymphoproliferative disorder associated with old organized chronic subdural hematoma. *Pathol Int* 2012;62:412-7.
- 29) Tsuji T, Ohshima K, et al.: Epstein-Barr virus-negative classical Hodgkin's lymphoma in a patient with T-cell prolymphocytic leukemia treated with fludarabine. *J Clin Exp Hematopathol* 2012;52:71-5.
- 30) Kiyasu J, Ohshima K, et al.: FOXP3(+) regulatory and TIA-1(+) cytotoxic T lymphocytes in HIV-associated Hodgkin lymphoma. *Pathol Int* 2012;62:77-83.
- 31) Sugata K, Ohshima K, et al.: HTLV-1 bZIP factor impairs cell-mediated immunity by suppressing production of Th1 cytokines. *Blood* 2012;119:434-44.
- 32) Hirose Y, Ohshima K, et al.: Comparison between endoscopic macroscopic classification and F-18 FDG PET findings in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma patients. *Clin Nucl Med* 2012;37:152-7.

- 33) Kimura H, Ohshima K, et al.: EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood* 2012;119:673-86.
- 34) Shimizu-Kohno K, Ohshima K, et al.: Malignant lymphoma of the spleen in Japan: a clinicopathological analysis of 115 cases. *Pathol Int* 2012;62:577-82.
- 35) Ito Y, Yamaguchi M, et al.: Pretreatment EBV-DNA copy number is predictive of response and toxicities to SMILE chemotherapy for extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Clin Cancer Res* 2012;18:4183-90.
- 36) Yasuda T, Tomita A, et al.: B cell receptor-ERK1/2 signal cancels PAX5-dependent repression of BLIMP1 through PAX5 phosphorylation: a mechanism of antigen-triggering plasma cell differentiation. *J Immunol* 2012;6127-34.
- 37) Hagiwara M, Tomita A, et al.: Primary cutaneous CD30 positive T-cell lymphoproliferative disorders with aberrant expression of PAX5: report of three cases. *Pathol Int* 2012;62:264-70.
- 38) Yamada S, Ishida T, et al.: Forkhead box P1 overexpression and its clinicopathologic significance in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Hum Pathol* 2012;43:1322-7.
- 39) Ishida T, et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood* 2012;120:1734-41.
- 40) Ri M, Ishida T, Iida S, et al.: Identification of Toyocamycin, an agent cytotoxic for multiple myeloma cells, as a potent inhibitor of ER stress-induced XBP1 mRNA splicing. *Blood Cancer J* 2012; 2:e79.
- 41) Hosen N, Iida S, et al.: CD48 as a novel molecular target for antibody therapy in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2012;156: 213-24.
- 42) Sato F, Iida S, et al.: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma mice model. *Leuk Res* 2012; Sep 28 Epub ahead of print.
- 43) Shimura Y, Kuroda J, Iida S, et al.: RSK2^{Ser227} at N-terminal kinase domain is a potential therapeutic target for multiple myeloma. *Mol Cancer Ther* 2012; Sep 25 Epub ahead of print.
- 44) Kiyota M, Kuroda J, et al.: Monosomy 13 in metaphase spreads is a predictor of poor long-term outcome after bortezomib plus dexamethasone treatment for relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* 2012;95:516-26.

(学会発表・リンパ腫グループ)

2012年

- 1) Tobinai K: Treatment strategies for ATL. T-Cell Lymphoma Forum, Oral Presentation, San Francisco, 2012.
- 2) Fukushima 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. Poster Presentation, T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2012.
- 3) Tobinai K: Clinical trials for malignant lymphoma in Japan. 2012 Annual Meeting of Taiwan Society of Blood and Marrow Transplantation, Invited Lecture, Taipei, 2012.
- 4) Ogura M, Ando K, Tobinai K, et al.: Phase II study of bendamustine and rituximab in relapsed or refractory aggressive B-NHL. Poster Discussion Session, Am Soc Clin Oncol, Chicago, 2012.
- 5) Ando K, Ogura M, Ishizawa K, Tobinai K, et al.: Asian phase II study of vorinostat for relapsed or refractory follicular lymphoma. Poster Discussion Session, Am Soc Clin Oncol, Chicago, 2012.
- 6) Yamaguchi M, Tobinai K, Ishizawa K, Itoh K, Kinoshita T, Tsukasaki K, et al.: Long-term follow-up results of a phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0211. General Poster Session, Am Soc Clin Oncol, Chicago, 2012.

- 7) Goy A, Ando K, Tobinai K, Ogura M, et al.: Inotuzumab ozogamicin in patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma relapsed/refractory to rituximab and chemotherapy or radioimmunotherapy. Poster Presentation, Eur Hematol Assoc, Amsterdam, 2012.
- 8) Tobinai K: Update on treatment of ATL and NK/T-cell lymphomas. Pan Pacific Lymphoma Conference, Oral Presentation, Maui, 2012.
- 9) Ishida T, Ogura M, Ando K, Tobinai K, Tsukasaki K, Ishizawa K, et al.: Phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with peripheral and cutaneous T-cell lymphomas. Oral Presentation, Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
- 10) Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase 1 study of R-CVP in combination with inotuzumab ozogamicin in patients with CD22-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: preliminary safety and efficacy data. Poster Presentation, Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
- 11) Fukuhara S, Maruyama D, Tobinai K, et al.: Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma (FL) with coexisting diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) undergoing rituximab-containing regimen. Poster Presentation, Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
- 12) Uike N, Ogura M, Tsukasaki K, Maruyama D, Tobinai K, et al.: Phase I dose-escalation study of lenalidomide (CC-5013) in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) or peripheral T-cell lymphoma (PTCL). Poster Presentation, Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
- 13) Ambinder RF, Tobinai K: Virally driven lymphomas. Education Spotlight Session, Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
- 14) Tsukasaki K, et al. JCOG studies for ATL. Oral Presentation, T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2012.
- 15) Tsukasaki K: Adult T-cell leukemia-lymphoma; ATL. Symposium: Geographic Hematology XXXIV World Congress of the International Society of Hematology, 2012.
- 16) Yamaguchi M, Tobinai K, Ishizawa K, et al.: Long-term follow-up results of a phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma (NKTCL): JCOG0211. ASCO Meeting, Chicago, 2012;30:8050.
- 17) Osaki Y, Tsukamoto N, et al.: Biological features and plasticity of CD56 positive dendritic like cells: relationship to blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
- 18) Ushie S, Tsukamoto N, et al.: The polymorphisms of base excision repair genes influence the prognosis of multiple myeloma. Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
- 19) Kusumoto S, Itoh K, Tomita A, Maruyama D, Kinoshita T, Ogura M, et al.: Prospective nationwide observational study of hepatitis B virus (HBV) DNA monitoring and preemptive antiviral therapy for HBV reactivation in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma following rituximab containing chemotherapy. Poster Presentation, Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
- 20) Kato H, Kinoshita T, et al.: Durable local disease control and survival in patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma receiving involved-node radiation therapy plus short-course R-CHOP or CHOP chemotherapy: involved-node versus involved-field radiation therapy. Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.

- 21) Tomita A, Kinoshita T, et al.: Rituximab sensitivity to de novo DLBCL cells showing the specific phenotype of CD20 protein immunohistochemistry-positive/flow cytometry-negative: analyses of its clinical significances and the molecular mechanisms. Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
- 22) Mizuno H, Tomita A, et al.: Mast cells as a therapeutic target for Hodgkin lymphoma: bortezomib inhibits mast cell-induced modification of the tumor microenvironment. Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
- 23) Watanabe T, Iida S, Kizaki M, et al.: A biomarker obtained from whole peripheral blood predicts response to bortezomib: results of a multicenter prospective clinical study of multiple myeloma in Japan. Poster Presentation, Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
- 24) Watanabe T, Iida S, Kizaki M, et al.: Discovery of unique biomarkers that predict bortezomib-induced peripheral neuropathy: the results of a multicenter prospective clinical study of multiple myeloma in Japan. Poster Presentation, Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
- 25) Ding J, Iida S, et al.: Reduced expression of HDAC3 contributes to the resistance against HDAC inhibitor, vorinostat (SAHA) in mature lymphoid malignancies. Poster Presentation, Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
- 26) Sagawa M, Kizaki M, et al.: TM-233, a novel analog of 1'-acetoxychavicol acetate (ACA), induces cell death in human myeloma cells by inhibiting both JAK/STAT and NF- κ B pathways: a possible new agent for overcoming bortezomib-resistance. Poster Presentation, Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.

乳がんグループ

① 当該研究費の支援を受けたことに関して謝辞に記載のある論文

1) Shien T, Kinoshita T, Masuda N, Inoue K, Iwata H, et al.: A randomized controlled trial comparing primary tumor resection plus systemic therapy with systemic therapy alone in metastatic breast cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1017. Jpn J Clin Oncol 2012;42:970-3.

2) Iwata H: The transition of breast cancer treatment and japan clinical oncology group research over two decades. Jpn J Clin Oncol 2012;42:14-20.

② 謝辞に明記はしていないが、本研究に密接に関連している研究成果を報告した論文

1) Yoshida M, Tsuda H, et al.: Loss of heterozygosity on chromosome 16q suggests malignancy in core needle biopsy specimens of intraductal papillary breast lesions. Virchows Arch 2012; 460:497-504.

学会発表

1) Tsuda H, et al.: Mucinous carcinoma of the breast associated with lobular neoplasia: a potentially unique subgroup with abnormality of cell adhesion, cell polarity, and lack in neuroendocrine differentiation. 102nd Annual Meeting of United States & Canadian Academy of Pathology, March 2-8, 2013, Baltimore, MD, USA.

婦人科腫瘍グループ

① 当該研究費の支援を受けたことに関して謝辞に記載のある論文

2012年

1) Eto T, Kasamatsu T, Yoshikawa H, Kamura T, Konishi I, et al.: Clinicopathological prognostic factors and the role of cytoreduction in surgical stage IVb endometrial cancer: a retrospective multi-institutional analysis of 248 patients in Japan. Gynecol Oncol 2012;127:338-44.

2) Matsumoto K, Katsumata N, Konishi I, Kamura T, et al.: Phase II study of oral etoposide and intravenous irinotecan for

patients with platinum-resistant and taxane-pretreated ovarian cancer: Japan Clinical Oncology Group Study 0503. Jpn J Clin Oncol 2012;42:222-5.

② 謝辞に明記はしていないが、本研究に密接に関連している研究成果を報告した論文

2012年

- 1) Kitagawa R, Katsumata N, Yoshikawa H, Kamura T, et al.: A multi-institutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer. Gynecol Oncol 2012; 125:307-11.
- 2) Togami S, Onda T, Kasamatsu T, et al.: Clinicopathological and prognostic impact of human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) and hormone receptor expression in uterine papillary serous carcinoma. Cancer Sci 2012;103:926-32.
- 3) 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 2012;73:26-31.
- 4) Kuroda Y, Katsumata N, Kasamatsu T, et al.: Impact of concurrent chemotherapy on definitive radiotherapy for women with FIGO IIIb cervical cancer. J Radiat Res 2012;53:588-93.
- 5) Ikeda S, Onda T, Kasamatsu T, Ishikawa M, et al.: Combination of squamous cell carcinoma-antigen, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9 predicts positive pelvic lymph nodes and parametrial involvement in early stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix. J Obstet Gynaecol Res 2012;38:1260-5.
- 6) Kojima Y, Katsumata N, et al.: Clinical outcomes of adult and childhood rhabdomyosarcoma treated with vincristine, d-actinomycin, and cyclophosphamide chemotherapy. J Cancer Res Clin Oncol 2012;138:1249-57.
- 7) Ando M, Katsumata N, et al.: Phase I and pharmacokinetic study of nab-paclitaxel, nanoparticle albumin-bound paclitaxel, administered weekly to Japanese patients with solid tumors and metastatic breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2012 ;69:457-65.
- 8) Shimozuma K, Katsumata N, et al.: Taxane-induced peripheral neuropathy and health-related quality of life in postoperative breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: N-SAS BC 02, a randomized clinical trial. Support Care Cancer 2012 May 15. [Epub ahead of print]
- 9) Horiuchi A, Konishi I, et al.: Hypoxia upregulates ovarian cancer invasiveness via the binding of HIF-1 alpha to a hypoxia-induced, methylation-free hypoxia response element of S100A4 gene. Int J Cancer 2012;131:1755-67.
- 10) Hayashi T, Yaegashi N, Konishi I, et al.: Potential role of LMP2 as an anti-oncogene factor in human uterine leiomyosarcoma: morphological significance of calponin h1. FEBS Lett 2012;586:1824-31.
- 11) Michikami H, Yoshikawa H, et al.: Safety and efficacy of substituting nedaplatin after carboplatin hypersensitivity reactions in gynecologic malignancies. J Obstet Gynecol Res 2012, in press.
- 12) Kondo A, Yaegashi N, et al.: Epigallocatechin-3-gallate potentiates curcumin's ability to suppress uterine leiomyosarcoma cell growth and induce apoptosis. Int J Clin Oncol 2012, in press.

(学会発表：婦人科腫瘍グループ)

2012年

- 1) Togami S, Ishikawa M, Onda T, Kasamatsu T, et al.: Clinicopathological and prognostic impact of HER2 and hormone receptor expressions in uterine papillary serous carcinoma (UPSC).14th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS) Oral Presentation (abstr 367), Vancouver, Canada, October, 2012.

- 2) Kasamatsu T, Onda T, Ishikawa M, et al.: Prognostic significance of positive cytology in adenocarcinoma of the uterine cervix. 14th. Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS) Poster presentation, Vancouver, Canada, October, 2012.
- 3) Tanabe H, Yoshikawa H, Kamura T, and et al.: Does paclitaxel plus carboplatin (TC) substitute for paclitaxel plus cisplatin (TP) in cervical cancer without prior platinum treatment? (Subset analysis of Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0505). ESMO, Poster Presentation, Vienna, Austria, 2012.
- 4) Katsumata N and Japanese Gynecologic Oncology Group: Long-term follow-up of a randomized trial comparing conventional paclitaxel and carboplatin with dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: JGOG 3016 trial. (Abstr 5003), ASCO Annual Meeting, Chicago, 2012.
- 5) Kitagawa R, Katsumata N, Yoshikawa H, Kamura T, and Japan Clinical Oncology Group: A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0505). (Abstr 5006), Oral Presentation, ASCO Annual Meeting, Chicago, 2012.
- 6) Sasaki Y, Katsumata N, et al.: Phase I and pharmacokinetic study of farletuzumab in solid tumors. (abstr 3084), ASCO Annual Meeting, Chicago, 2012.
- 7) Taniyama T, Katsumata N, et al.: The estimation of life-time for the patients who acquired resistance to standard chemotherapies. (abstr 19535), ASCO Annual Meeting, Chicago, 2012.
- 8) Miki I, Katsumata N, et al.: Attitudes regarding informing clinical study result to participants in Japan. (abstr 19557), ASCO Annual Meeting, 2012.

(知的財産権)

該当事項なし。

(政策提言 (寄与した指針等))

飛内賢正、木下朝博、山口素子、塚崎邦弘、永井宏和、小椋美知則、石澤賢一：日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドライン作成に寄与

嘉村敏治：日本産科婦人科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本放射線腫瘍学会、子宮体癌取扱い規約、子宮頸癌取扱い規約改訂第3版に委員長として寄与。

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 2011年版に委員として寄与。