

切除不能な進行あるいは再発低異型度子宮内膜間質肉腫に対する

ホルモン療法の有効性に関する後方視的調査研究

実施計画書

KCOG-G2201s

2022年9月12日 研究計画書 Ver.1.0

2023年2月10日 研究計画書 Ver.1.1

2023年5月10日 研究計画書 Ver.2.0

0. 概要

0.1. 目的

本研究の目的は、切除不能な進行あるいは再発低異型度子宮内膜間質肉腫(LGESS)に対するホルモン療法について後方視的に調査を行い、治療方法およびその効果、安全性について検討することである。

0.2. 試験デザインと評価項目

試験デザイン

- ・ヒストリカルコホート研究

主要評価項目

- ・無増悪生存期間(PFS)

副次評価項目

- ・全生存期間 (OS)
- ・ホルモン療法の方法と奏効率 (ORR)
- ・ホルモン療法の治療継続期間
- ・ホルモン療法の安全性

0.3. 対象

2011年1月から2021年12月の間に、進行・再発LGESSに対してホルモン療法(medroxyprogesterone acetate: MPA、アロマターゼ阻害薬、Gonadotropin releasing hormone: GnRH agonist)を開始した症例

(適格基準)

本研究への登録は以下の全ての項目を満たす必要がある

- 1) 組織学的にLGESSと診断されている。
- 2) 中央病理判定のためにHE染色プレパラートを提出可能である。
- 3) 進行・再発LGESSに対してホルモン療法(MPA、アロマターゼ阻害薬、GnRH agonist)を開始した症例。前治療として化学療法歴の有無は問わない。

(除外基準)

以下の除外基準に合致する症例は不適格とする

- ・活動性の重複癌を有する症例(ただし、LGESSに対するホルモン療法の上記主要評価項目、副次評価項目に影響を与える可能性がある重複癌に限る。)

0.4. 治療

本研究は非介入試験であり、治療方法に関する規定は定めない。

0.5. 予定症例数と研究期間

予定症例数：40例

登録期間：倫理審査委員会実施許可日から2024年6月30日まで

研究期間：倫理審査委員会実施許可日から2028年6月30日まで

0.6. 参加施設

関西臨床腫瘍研究会: Kansai Clinical Oncology Group(KCOG)参加施設、及び研究参加希望のある KCOG 以外の施設で KCOG に施設認定され、倫理委員会に本研究が承認された施設

0.7. 問い合わせ先

静岡県立静岡がんセンター 婦人科 川村温子

〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007

TEL: 055-989-5222 FAX: 055-989-5551 E-MAIL: a.kawamura@scchr.jp

目次

0. 概要.....	2
0.1. 目的.....	2
0.2. 試験デザインと評価項目.....	2
0.3. 対象.....	2
0.4. 治療.....	2
0.5. 予定症例数と研究期間.....	2
0.6. 参加施設.....	3
0.7. 問い合わせ先.....	3
1. 目的.....	6
1.1. 主要評価項目.....	6
1.2. 副次評価項目.....	6
2. 背景.....	6
2.1. 背景と根拠.....	6
2.2. 試験デザイン.....	6
2.3. 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	6
3. 調査対象者.....	7
4. 研究方法.....	7
5. 調査項目.....	7
6. 効果判定の定義.....	8
7. 症例数と研究機関.....	8
8. データ収集・管理方法.....	9
8.1. データ収集.....	9
8.2. 管理方法.....	9
9. 中央病理判定.....	9
10. 倫理事項.....	10
10.1. 対象者の保護.....	10
10.2. 倫理審査委員会(IRB)の承認.....	10
10.3. インフォームド・コンセント.....	10
10.4. プライバシーの保護と患者識別.....	11
10.5. 健康被害に関する補償.....	11
10.6. 研究資金源および利益相反.....	11
10.7. 研究終了後の資料の保存、利用、廃棄方法.....	11
11. 研究組織.....	11
11.1. 研究施設・研究責任者.....	11
11.2. 研究代表者・研究事務局.....	12
11.3. 中央病理判定委員.....	12

12. 研究結果の公表.....	12
13. 研究機関の長への報告内容及び方法.....	12
14. 研究対象者等及びその関係者が研究に係る相談を行うことができる体制及び相談窓口.....	13
15. 参考文献.....	13

1. 目的

切除不能な進行あるいは再発低異型度子宮内膜間質肉腫(LGESS)に対するホルモン療法について後方視的に調査を行い、治療方法およびその効果、安全性について検討する。

1.1. 主要評価項目

- ・各患者単位でのホルモン療法の無増悪生存期間(PFS)

1.2. 副次評価項目

- ・各患者単位でのホルモン療法の全生存期間 (OS)
- ・ホルモン療法の方法と奏効率 (ORR)
- ・ホルモン療法の治療継続期間
- ・ホルモン療法の安全性

2. 背景

2.1. 背景と根拠

低異型度子宮内膜間質肉腫 Low-grade endometrial stromal sarcoma: LGESS は子宮悪性腫瘍の1%未満の稀少がんで、40～50代に好発し、症状は性器出血や腹痛などである。初回標準術式は腹式単純子宮全摘術、両側付属器切除術であり、その他、腹水細胞診、播種病変のサンプリングを行う。切除不能な進行例あるいは再発例に対してはまずホルモン療法が検討される^{1,2)}。進行・再発 LGESS に対するホルモン療法に関して、MPA (medroxyprogesterone acetate) では66.7-80%の奏効が報告されており^{3,4)}、アロマターゼ阻害薬では Pink らが80%の奏効を報告しており⁵⁾、他にも完全奏効例⁶⁾を含む奏功した症例報告がある⁶⁻⁸⁾。化学療法に関するエビデンスは非常に少ない⁹⁾。ただし、稀少がんであることと、MPA・アロマターゼ阻害薬いずれも本邦では LGESS に対して保険適応外であったことから (2021年9月27日、「55年通知」に基づく適応外使用が認められた)、前方視的研究はなく、また少数例の後方視的研究しか存在しない。

そこで今回、多施設で後方視的に症例を集積し、切除不能な進行あるいは再発 LGESS に対するホルモン療法の有効性を検討することを目的として本研究を立案した。

2.2. 試験デザイン

本研究は、進行・再発 LGESS に対するホルモン療法について調査することを目的とした後方視的多施設共同研究である。

2.3. 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.3.1. 予想される利益

本研究は後方視的研究であり、対象者の治療方針には影響を及ぼさない。そのため、研究対象者にとって直接受けることが出来る利益はないが、将来の医学発展に貢献できる可能性がある。

2.3.2. 予想される危険と不利益

本研究は診療録に基づいたデータ収集を行う後方視的研究であり、新たに患者から試料や情報を収集することはないため、対象者への身体的および経済的負担はない。

3. 調査対象者

本研究の対象は、2011年1月から2021年12月の間に、進行・再発LGESSに対してホルモン療法(MPA、アロマターゼ阻害薬、GnRH agonist)を開始した症例である。

(適格基準)

本研究への登録は以下の全ての項目を満たす必要がある

- 1) 組織学的にLGESSと診断されている。
- 2) 中央病理判定のためにHE染色プレパラートを提出可能である。
- 3) 進行・再発LGESSに対してホルモン療法(MPA、アロマターゼ阻害薬、GnRH agonist)を開始した症例。前治療として化学療法歴の有無は問わない。

(除外基準)

以下の除外基準に合致する症例は不適格とする

・活動性の重複癌を有する症例（ただし、LGESSに対するホルモン療法の上記主要評価項目、副次評価項目に影響を与える可能性がある重複癌に限る。）

4. 研究方法

次項「5. 調査項目」で記されている調査項目について、症例報告書(CRF : Case Report Form) (Excel ファイル)に入力を行う。研究事務局よりCRFをいれたCD-ROMを各施設に郵送し、CRFへ入力後、研究事務局へ返信用封筒にて返信する。また、LGESSの診断に関しては手術/生検標本を中央病理判定する。

5. 調査項目

以下、表1に示す。

表1. 本研究での調査項目一覧

評価項目	評価内容
年齢	ホルモン療法開始時の年齢
身長	ホルモン療法開始時直近の身長
体重	ホルモン療法開始時直近の体重
Performance Status	ホルモン療法開始時のPS ECOG PS 0/1/2/3/4/不明
高血圧の既往	なし/あり
血栓症の既往	なし/あり
LGESS 進行期	Stage I A/ I B/ II A/ II B/ III A/ III B/ III C/ IV A/ IV B

進行例/再発例	ホルモン療法の適応 手術不能な進行例/再発例
手術情報	なし/あり ありの場合術式、手術日
化学療法既往	なし/あり ありの場合、術後補助化学療法/再発進行例に対する化学療法レジメン、サイクル数
再発の既往	なし/あり ありの場合、治療内容
再発情報	再発診断日、再発部位 診断方法 (CT/MRI/PET-CT/その他)
再発後手術	なし/あり ありの場合、手術日、術式
ホルモン療法情報	治療開始日、使用薬剤、投与量、投与終了日、投与期間 ※複数のホルモン療法歴のある症例は治療毎の情報
ホルモン療法の最良総合評価	CR/PR/SD/PD
ホルモン療法の有害事象	CTCAE Version5.0 で grade3 以上のみ有害事象 (血液毒性 (ヘモグロビン値、好中球数、血小板数)・非血液毒性 (悪心・嘔吐・食欲不振・倦怠感・腎機能低下・肝酵素異常・脳梗塞・心筋梗塞・肺塞栓・血栓症・心不全・その他) ありの場合 CTCAE グレード、発生日、ホルモン療法との因果関係、ホルモン療法中止の有無、転帰
無増悪情報	ホルモン療法開始後、病状増悪確認日
生存情報	最終生存確認日、または死亡日

6. 効果判定の定義

本研究は後方視的検討であるため、効果判定の時期および方法は規定しない。ただし、腫瘍縮小効果判定は「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST ガイドライン)改訂版 version1.1 (日本語訳 JCOG 版 version 1.0)」に従い実施することが推奨される。なお、第3者による効果判定の再評価は行わない。

7. 症例数と研究期間

登録期間；倫理審査委員会実施許可日から 2024 年 6 月 30 日まで

研究実施期間；倫理審査委員会実施許可日から 2028 年 6 月 30 日まで

目標調査症例数；40 例

目標症例数は、現在の関西臨床腫瘍研究会(KCOG)において登録可能な症例数に基づいており、統計学的な設定はしていない。

8. データ収集・管理方法

8.1. データ収集

本研究の調査はエクセル入力形式で行う。各施設の倫理審査委員会承認後、研究事務局がエクセル入力ファイル（CRF）を入れた CD-ROM を対象施設に郵送し、共同研究施設の担当者が診療録調査を行う。入力ファイルの記入および取り扱いについては、調査対象者を識別番号で区別し、各施設で仮名加工情報化により調査対象の機密保護について配慮する。各共同研究施設は各調査対象者と識別番号同定のための対応表を保管する。診療情報を研究事務局以外の第三者に提供することはない。作成された CRF（仮名加工情報化）は下記研究事務局に返信用封筒にて郵送し、研究事務局において保管する。データは診療情報システム（電子カルテ）、紙カルテ、画像フィルム等からのみ収集され、直接患者本人への調査票、質問票などを用いた新たな調査は行わない。

データ送付先；

〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007 番地
静岡県立静岡がんセンター 婦人科 川村温子

8.2. 管理方法

本研究に関する調査データの電子ファイルの管理は個人情報保護法やガイドラインに基づき実施する。また本研究に関しては、機密保護の観点から識別番号により患者の仮名加工情報化を実施する。また、共同研究施設の担当者が診療情報と切り離した状態で施錠可能な場所に対応表を保管し、データの紛失や流出を防ぐ。研究事務局においては、収集された調査データの電子ファイルを施錠された部屋でインターネット接続のない PC に保管する。また電子ファイルにはパスワードをかけて管理を行なう。

9. 中央病理判定

1) 共同研究施設は代表的な HE 染色プレパラートを 1-2 枚、自施設の病理診断報告書を添付して、研究事務局へ送付する。（着払い：KCOG 研究費で支払う）個人情報保護のため、HE 染色プレパラートは新たな切り出しの切片で、氏名等が特定されないように識別番号のみを記載して作成する。

2) プレパラート・病理診断報告書は仮名加工情報化され、識別番号のみ記載する。

3) 研究事務局で全症例のプレパラートをバーチャルスライドへ変換し、3つのポータブルハードディスクに保存する。

4) 中央病理判定委員 1、2 へポータブルハードディスク、病理診断報告書を送付し、病理診断

を行う。3つめのポータブルハードディスクは研究代表者が保管する。

5) 中央病理判定委員 1、2 による全症例の病理診断終了後、結果を研究事務局へ送付する。

6) 診断不一致症例は、中央病理判定委員 1、2 で協議の上、診断を確定する。診断確定のために必要と判断した場合、各症例の画像データの提出を共同研究施設へ依頼する可能性がある。

7) LGESS ではないと診断された症例はホルモン療法の効果解析には用いない。

8) 中央病理判定終了後、中央病理判定委員 1、2 はバーチャルスライドが保存されたポータブルハードディスク、病理診断報告書を研究事務局へ送付する。(着払い:KCOG 研究費で支払う)

9) 提出されたプレパラート、病理診断報告書は研究事務局の施設できる保管庫で管理し、中央病理判定終了後に参加施設へ返送する。

10) 中央病理判定の結果は各施設へは知らされない。

10. 倫理事項

10.1. 対象者の保護

本研究に関係するすべての研究者は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(Appendix1)に従って実施する。

10.2. 倫理審査委員会(IRB)の承認

本研究の実施にあたっては、各施設の倫理審査委員会審査承認された後、各研究機関の長の承認を得て実施する。承認が得られた場合、各施設の責任(分担)医師あるいは施設コーディネーターは各施設の承認文書のコピーを研究事務局へ FAX 送付する。承認文書原本は各施設が保管し、コピーは研究事務局が保管する。承認文書の送付がない施設からの研究参加はできない。

10.3. インフォームド・コンセント

本研究では、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」([title \(mhlw.go.jp\)](http://title.mhlw.go.jp))の第4章、第8、1-(3)、ア-(ウ)「インフォームド・コンセントを受ける手続き」に該当する。すなわち、当該既存試料・情報は仮名加工情報化され、学術研究用として供するものであり、研究対象者から文書による同意は得ない。当該既存試料・情報に関する「利用目的及び利用方法」、「利用・提供する項目」、「利用する者の範囲」、「管理責任者の氏名(あるいは名称)」について、関西臨床腫瘍研究会(KCOG)および、静岡県立静岡がんセンターホームページ上および院内掲示、国立大学付属病院長会議(UMIN CTR)、各共同研究施設内で通知、情報公開し、研究対象者が希望すれば試料・情報の提供を拒否できるようにする。また、拒否された場合でも研究対象者に不利益を被る事はない。共同研究施設での情報公開の実施、手段は、各施設倫理審査委員会の判断に委ねる。

オプトアウト文書掲載URL:

・ KCOG

[進行中の研究 - kcog ページ!](#)

・静岡県立静岡がんセンター

[倫理審査委員会で実施情報の公開が必要とされた研究の情報 | 静岡がんセンター \(scchr.jp\)](#)

10.4. プライバシーの保護と患者識別

対象者氏名等の個人に結びつく情報は研究代表者および研究事務局に知らされない。対象者の同定や照会は、施設名・症例登録番号（識別番号）を用いて行われ、第三者が当該施設のデータベースの不正アクセスを介せずに直接患者を識別できる情報がデータベースに登録されることはない。学会または論文での発表は、全症例をまとめた形での発表となり個人情報が必要になることはない、ただし、患者からの問い合わせは各施設での対応とする。

10.5. 健康被害に関する補償

本研究は診療録から収集したデータを使用するため、研究対象者に対する侵襲性を伴う行為は行わない。そのため、本研究に起因する健康被害は発生しない。

10.6. 研究資金源および利益相反

本研究の資金源は特定非営利活動法人 関西臨床腫瘍研究会(KCOG)(ホームページ：<https://www.kcog.net/>)からの研究費で行われる。KCOGは、その会員および活動に賛同した企業からの支援で運営が行われている。本研究に関与するホルモン製剤の製薬会社とKCOGは利益相反の状態にはない。また、共同研究施設の研究者の利益相反に関しては各施設の利益相反審査委員会、倫理審査委員会等の判断を委ねる。

10.7. 研究終了後の資料の保存、利用、廃棄方法

本研究で得られたデータは、研究事務局のセキュリティ管理された電子媒体で保管され、保管期間は研究終了後から5年または研究結果の最終公表日から3年のいずれか遅い日まででデータ削除という形で破棄する。共同研究期間は自機関の規定に従い、少なくとも情報提供後3年間は保管する。

本研究終了後、研究によって得られた情報に基づいて二次的な研究が行われる可能性があるが、後続する臨床試験が施行される際には改めて倫理審査委員会で承認を得た後に、研究事務局にて保管されている既存のデータを使用することとする。

11. 研究組織

11.1. 研究施設・研究責任者

関西臨床腫瘍研究会(KCOG)参加施設

関西ろうさい病院 産婦人科・副部長 吉岡恵美
東京女子医科大学 産婦人科・主任教授 田畑務
静岡県立静岡がんセンター 婦人科・医長 川村温子
大阪医科薬科大学 産婦人科学教室・教授 大道正英

久留米大学 婦人科・主任教授 津田尚武

近畿大学 産科婦人科学教室・主任教授 松村謙臣

三重大学 産科婦人科・准教授 近藤英司

兵庫医科大学 産科婦人科・教授 鏑本浩志

岐阜大学 産科婦人科・教授 古井辰郎

名古屋市立大学医学部附属西部医療センター 産婦人科・教授(診療担当) 荒川敦志

大分大学 産科婦人科学講座・助教 甲斐健太郎

大阪市立総合医療センター 婦人科・担当部長 徳山治

東京女子医科大学附属足立医療センター 産婦人科・准教授 長野浩明

兵庫県立尼崎総合医療センター 産婦人科・産婦人科医長 佐藤浩

及び研究参加希望のある KCOG 以外の施設で KCOG に施設認定され、倫理委員会に本研究が承認された施設

浜松医科大学 産科婦人科・診療助教 成味恵

11.2. 研究代表者・研究事務局

研究代表者： 静岡県立静岡がんセンター 婦人科 川村温子

研究事務局： 静岡県立静岡がんセンター 婦人科 武隈宗孝

11.3. 中央病理判定委員

静岡県立静岡がんセンター 病理診断科 河田卓也

財団新和会八千代病院 病理診断科 大谷知之

12. 研究結果の公表

1) 本研究で得られたデータは学会発表、論文公表の形で一般に公開されるが、公開される情報には個人情報は一切含まれない。

2) 試験・研究発案者(=研究代表者)が、初回の論文の 1st. author になる。

3) 2nd. author 以降は、最も症例登録数の多かった施設から順に、試験に直接関わった者を指名してもらい共著者とする。共著者は、投稿前に内容を確認する。

4) 学会発表は、最も症例登録数の多かった施設から順にその機会を与える。

5) 論文のタイトルは、KCOG study とわかるようにする(どうしても難しい場合は、本文中に記載する)。

6) すべては、試験・研究発案者(=研究代表者)と協力施設との協議の上で決定する。

13. 研究機関の長への報告内容及び方法

1) 研究の実施の適正性や研究結果の信頼を損なう事実や情報、または損なう恐れのある情報を得た場合

- 2) 研究を終了もしくは中止する場合
- 3) 研究計画書の変更を行う場合
- 4) 研究計画書からの逸脱があった場合
- 5) 1年に1回の進捗報告

上記項目に関し、研究責任医師は速やかに研究機関の長に報告する。

14. 研究対象者等及びその関係者が研究に係る相談を行うことができる

体制及び相談窓口

研究に関する相談などの対応は、静岡県立静岡がんセンター 婦人科 川村温子が行う。

〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007 番地

静岡県立静岡がんセンター 婦人科 川村温子

Tel: 055-989-5222

Fax: 055-989-5783

Mail: a.kawamura@scchr.jp

15. 参考文献

- 1) 子宮体がん 治療ガイドライン 2018年版
- 2) Uterine Neoplasms (Version 1, 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
- 3) Pink D et al. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: Single center experience with 10 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2006 ; 101 : 464-469
- 4) Nakayama K et al. Prolonged long-term survival of low-grade endometrial stromal sarcoma patients with lung metastasis following treatment with medroxyprogesterone acetate. *Int J Clin Oncol* 2010 ; 15 : 179-183
- 5) Spano JP et al. Long-term survival of patients given hormonal therapy for metastatic endometrial stromal sarcoma. *Med Oncol* 2003 ; 20 : 87-93
- 6) Maluf FC et al. Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozole. *Gynecol Oncol* 2001 ; 82 : 384-388
- 7) Leunen M et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma treated with the aromatase inhibitor letrozole. *Gynecol Oncol* 2004 ; 95 : 769-771
- 8) Krauss K et al. Management of Late Recurrence of a Low-grade Endometrial Stromal Sarcoma (LGESS): Treatment with Letrozole. *Anticancer Res* 2007 ; 27 : 3477-3480
- 9) Sutton G et al. Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy: a study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1996 ; 87 : 747-50