

JCOG1412A1

JCOG1412「リンパ節転移リスクを有する子宮体癌に対する傍大動脈リンパ節郭清の治療的意義
に関するランダム化第Ⅲ相試験」の附随研究

リンパ節転移リスクを有する子宮体癌を対象とした遺伝子発現プロファイルと
浸潤様式に関する研究実施計画書 ver. 1.0.0

Study on Gene Expression Profiles and Patterns of Invasion in High-Risk
Endometrial Cancer

グループ代表者 : 佐藤 豊実

筑波大学医学医療系 産科婦人科

研究代表者 : 渡利 英道

北海道大学大学院医学研究科 生殖内分泌・腫瘍学分野

〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目

<ゲノム解析研究>

研究事務局 : 金野 陽輔

北海道大学病院 婦人科

〒060-8648 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

<MELF 研究>

研究事務局 : 加藤 真弓

国立がん研究センター中央病院 婦人腫瘍科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

病理研究事務局 : 畑中 佳奈子

北海道大学病院 先端診断技術開発センター

〒060-8648 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

病理研究事務局 : 吉田 裕

国立がん研究センター中央病院 病理診断科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

病理研究事務局 : 畑中 豊

北海道大学病院 先端診断技術開発センター

〒060-8648 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

2024 年 11 月 12 日

2025 年 2 月 18 日

2025 年 3 月 28 日

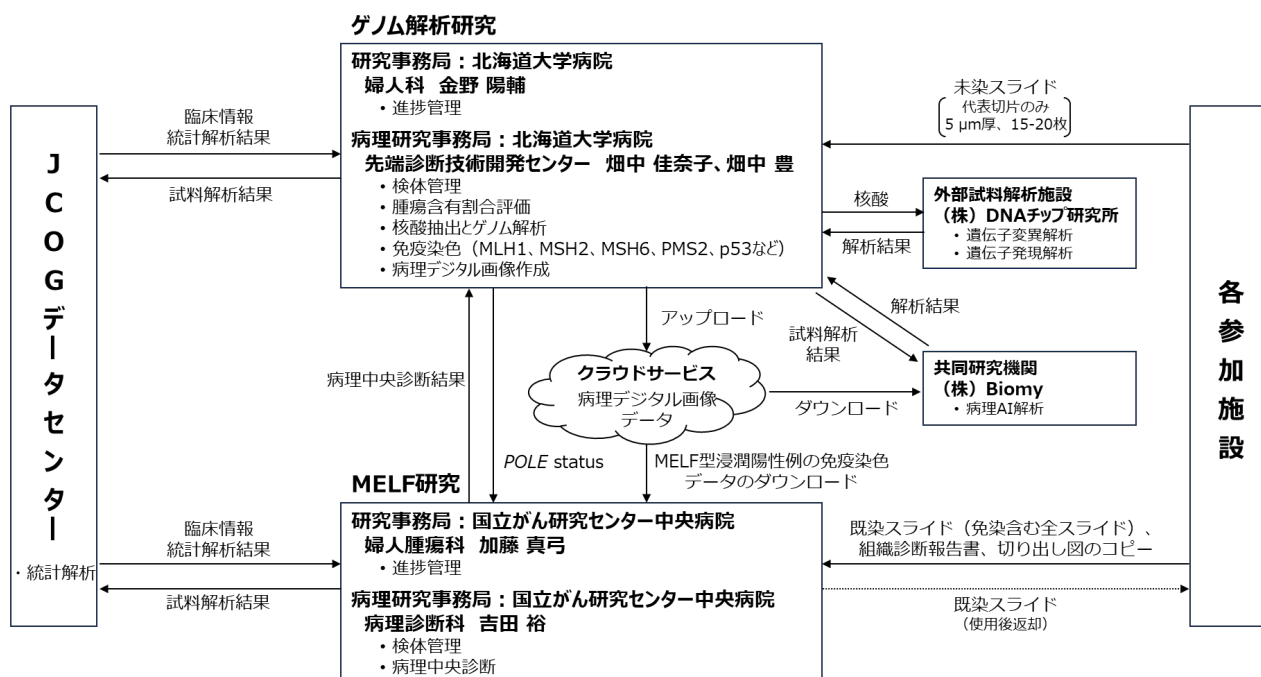
ver. 1.0.0 JCOG プロトコール審査委員会 承認

ver. 1.0.1 修正

国立研究開発法人国立がん研究センター研究倫理審査委員会 承認

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

JCOG1412「リンパ節転移リスクを有する子宮体癌に対する傍大動脈リンパ節郭清の治療的意義に関するランダム化第Ⅲ相試験」の登録患者のうち本附随研究の適格規準をすべて満たした患者において、以下を探索的に検討することで、遺伝子異常および遺伝子発現プロファイルに基づく新たな予後因子や治療標的を発見・同定し、それらと関連する組織微小環境、浸潤様式を探索することを目的とする。

1) 目的 1: 子宮体癌患者の遺伝子異常および遺伝子発現プロファイルのベースラインデータ記述、組織微小環境の特徴、WHO 分子サブタイプ分類によるプロファイルの検討

- ① 子宮体癌の遺伝子異常のベースラインデータの記述
- ② 子宮体癌の遺伝子発現プロファイルのベースラインデータの記述
- ③ 子宮体癌の免疫組織化学染色による組織微小環境の特徴の検討
- ④ 子宮体癌における遺伝子異常および遺伝子発現プロファイルのベースラインデータ、組織微小環境の特徴、臨床病理学的因子を、DNA シークエンス法を用いた WHO 分子サブタイプ分類に基づいて評価した場合のプロファイルの検討

2) 目的 2: 子宮体癌患者の遺伝子異常および遺伝子発現プロファイル、組織微小環境と臨床病理学的因子の関連の検討

- ① 子宮体癌の遺伝子異常と臨床病理学的因子との関連の検討
- ② 子宮体癌の遺伝子発現プロファイルと臨床病理学的因子の関連の検討
- ③ 子宮体癌の組織微小環境と臨床病理学的因子の関連の検討

3) 目的 3: 子宮体癌患者の遺伝子異常および遺伝子発現プロファイル、組織微小環境、FIGO2023 手術進期分類と全生存期間、無再発生存期間との関連の検討

- ① 子宮体癌の遺伝子異常と全生存期間、無再発生存期間の関連の検討
- ② 子宮体癌の遺伝子発現プロファイルと全生存期間、無再発生存期間の関連の検討
- ③ 子宮体癌の組織微小環境と全生存期間、無再発生存期間の関連の検討

4) 目的 4: 子宮体癌患者の MELF 型浸潤様式関連の検討

- ① 子宮体癌の MELF (microcystic, elongated, fragmented) 型浸潤様式と臨床病理学的因子、免疫組織化学染色を用いた WHO 分子サブタイプ分類との関連の検討
- ② 子宮体癌のリンパ節転移リスク因子の検討
- ③ 子宮体癌の MELF 型浸潤様式と全生存期間、無再発生存期間との関連の検討

0.3. 対象

JCOG1412「リンパ節転移リスクを有する子宮体癌に対する傍大動脈リンパ節郭清の治療的意義に関するランダム化第Ⅲ相試験」に登録された患者のうち、試料の外部提供に関する倫理審査委員会承認に基づく研究機関の長の研究実施許可が得られ、以下の適格規準を満たす患者を対象とする。

対象患者の適格規準

以下のすべてを満たす患者を本附随研究の登録適格例とする。

- 1) JCOG1412 に二次登録されている。
- 2) 原発巣切除組織のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 薄切標本、リンパ節切除組織を含めた全既染標本の提出が可能である。
- 3) 以下のいずれかを満たす。
 - ① 「JCOG-バイオバンク・ジャパン連携バイオバンク」で保存病理組織の将来の研究利用に関する同意が得られている。
 - ② 本附随研究への参加について患者本人から文書で同意が得られている。
ただし、以下に該当する場合は、倫理審査委員会の承認を得て、研究を行う機関の長の許可を受けたときに限り、既存試料を利用することができる。
 - i) 既に他界されている、あるいは、追跡不能となって説明ができないなど、同意を得ることができない。
 - ii) 本附随研究参加時に、参加施設が導入している、将来的に他のヒトゲノム・遺伝子解析研究に利用される可能性についての包括的同意が得られている。

0.4. 方法

1) 医療機関の承認

本体研究 JCOG1412 参加施設において、本附随研究計画書の倫理審査委員会の承認に基づいて医療機関の長の研究許可を得る。

2) 同意取得

本附随研究についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究参加について同意するか否かを確認する。患者本人が研究参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本附随研究の同意書を用い、患者本人による署名を得る。

一方、既に死亡、あるいは追跡不能となって説明ができないなど、同意を得ることができない場合、どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう管理した上で、研究の実施について研究対象者に通知または公開し、インフォームド・コンセントを受けずに既存試料・情報を利用する。

また、生体試料の収集に関して包括同意を取得している施設においては、事前に自施設で収集した組織が使用可能な場合には、本附随研究の検体として使用可能とする。

3) 患者登録

参加施設の担当医は、本附随研究の登録票を研究事務局に提出する。

4) 病理組織標本の作製、送付

① 未染スライド: DNA/RNA 抽出用、腫瘍含有割合評価用、免疫組織化学染色用

各参加施設は手術時の腫瘍組織の代表切片の FFPE ブロックから、5 μm 厚で 20 枚 (20 枚作製が困難な場合は 15 枚以上) の未染スライドを新たに作製し、下記のゲノム解析研究 研究事務局に送付する。患者識別には JCOG1412 登録番号を用いる。

送付先: 金野 陽輔 北海道大学病院 婦人科

〒060-8648 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

② 既染スライド:病理中央診断用

各参加施設にて日常診療で使用した HE 染色スライドを含むすべての既染標本(脈管侵襲判定のための EvG(Elastica van Gieson)染色や組織型判定のための免疫染色など実施していればすべて)を、病理組織診断報告、切り出し図のコピーと共に下記の MELF 研究 研究事務局に送付する。患者識別には JCOG1412 登録番号を用いる。

送付先:加藤 真弓 国立がん研究センター中央病院 婦人腫瘍科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

5) 試料解析、データ解析、病理中央診断**(1) 腫瘍組織における遺伝子変異解析**

DNA シークエンス解析は株式会社 DNA チップ研究所で実施される。北海道大学病院 C-DAD では、DNA シークエンス解析で得られた情報から遺伝子変異を抽出する。抽出した遺伝子の、患者ごとのステータスを 2 値データ(変異有無)の形式にしたデータセットを作成する。また、*POLE* 変異および *TP53* 変異、マイクロサテライト不安定性の有無から、WHO 分子サブタイプ分類に基づき、*POLE* 型(*POLE* 変異陽性)、dMMR 型(*POLE* 変異陰性かつ MSI)、p53-mutant 型(*POLE* 変異陰性かつ MSS かつ *TP53* 変異陽性)、NSMP 型(*POLE* 変異陰性かつ MSS かつ *TP53* 変異陰性)に分類する。

(2) 腫瘍組織における遺伝子発現解析

RNA シークエンス解析は株式会社 DNA チップ研究所で実施される。北海道大学病院 C-DAD では、計測された遺伝子発現データについて、変異や変異に伴うタンパク質への影響に関する情報などを加味した上で、臨床的に意味のある RNA の発現を抽出する。抽出した RNA の発現に関して、患者ごとのステータスを 2 値データ(変異有無)の形式にしたデータセットを作成する。

(3) 免疫組織化学染色(タンパクレベル)による解析

北海道大学病院 C-DAD において、WHO 分子サブタイプ分類の診断マーカーである、p53、および MMR 関連タンパクのうち MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 の 5 分子に加え、L1CAM の発現の有無を免疫組織化学染色により評価する。また、PhotoCycler™-fusion System を用いた多重蛍光免疫染色も実施する。染色結果は QuPath を用いて可視化するとともに cell classification を行い、CytoMap を用いた Spatial 解析を行う。

DNA シークエンスまたは RNA シークエンスで、予後因子として有望な遺伝子の変異や発現が見つかった場合、北海道大学病院 C-DAD にて DAB 染色、または PhotoCycler™-fusion System を用いた多重蛍光免疫染色も実施する。

(4) 病理中央診断

国立がん研究センター中央病院にて、各施設より送付された全既染スライドを用いて、病理中央診断を行う。病理中央診断は、子宮体癌取扱い規約 病理編 第 5 版等に則り、組織型、組織学的異型度、脈管侵襲などの組織学的予後因子とともに、MELF 型浸潤の有無を評価する。

(5) MELF 型浸潤を有する患者の WHO 分子サブタイプ分類

病理中央診断にて MELF 型浸潤陽性と判定された患者について、WHO 分子サブタイプ分類に基づき、*POLE* 型、dMMR 型、p53-mutant 型、NSMP 型に分類する。

6) 統計解析

統計解析責任者(JCOG データセンター)は、研究事務局から受領した試料解析結果と、JCOG データセンターのデータマネジメント部門から受領した臨床データを統合する。この統合したデータセットを用いて、子宮体癌における予後因子や、遺伝子異常または遺伝子発現プロファイル、組織微小環境と臨床病理学的因子との関連、MELF 型浸潤様式と臨床病理学的因子との関連等を探索するための統計解析を行う。

0.5. 予定研究期間

研究期間は研究許可日~JCOG1412 の最終解析から 3 年後の 2030 年 11 月までとする。

0.6. 問い合わせ先**ゲノム解析研究**

研究事務局:金野 陽輔

北海道大学病院 婦人科

〒060-8648 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

MELF 研究

研究事務局:加藤 真弓

国立がん研究センター中央病院 婦人腫瘍科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1