

上皮性卵巣癌の予後改善に関する研究

分担研究者 安田 允 東京慈恵会医科大学附属柏病院 産婦人科教授

研究要旨

上皮性卵巣癌の予後改善のためには標準的化学療法の確立および、抗癌剤感受性の確立が重要である。

そこで我々は、標準的化学療法の確立において、Paclitaxel と Carboplatin との併用化学療法の pilot-phase I study を行い、Paclitaxel(TXL)180mg/m²、Carboplatin(CBDCA)AUC=6 が至適投与量と判断した。又、多目的酸素電極を用いた新しい感受性試験は、基礎的検討において抗癌剤の選択に有効であることが示唆された。

A. 研究目的

上皮性卵巣癌は近年増加傾向にあり、早期診断の困難さから進行癌症例が多く、その予後は不良である。我々は本腫瘍の予後改善のためには何が重要かを retrospective に検討する。CDDP の腹腔内投与方法による CAP 併用療法は上皮性卵巣癌の進行癌症例にも有効であり、III 期卵巣癌の 5 年生存率は 52% と良好であった。一方、近年開発された Paclitaxel と Carboplatin との併用療法の pilot-phase I study では、Paclitaxel は 150-180mg/m²、CBDCA を AUC=4-7 まで dose escalation を行った。非血液毒性の発現は大部分 grade I であった。一方血液毒性は grade 3 以上で白血球減少 15 症例中 5 例、好中球減少 5 例、血小板減少は 0 例であった。以上の成績より本邦における TJ 療法の推奨用量は TXL180mg/m²、CBDCA AUC=6 と判断した。

一方、上皮性卵巣癌の予後改善のためには、second reduction surgery を中心に積極的な管理方法が重要であることが示唆された。また、酸素電極を用いた新しい抗

癌剤感受性試験は今後追試により研究成果が期待できる

B. 研究方法

東京慈恵医大柏病院産婦人科にて各種抗癌剤治療を行った上皮性卵巣癌の予後を後方視的に検討した。また、摘出材料の一部を多目的酸素電極装置を用い、新しい感受性試験を開発し、上皮性卵巣癌の感受性試験と一次奏功率を検討した。なお、摘出材料の感受性試験は患者の同意のもと実験に供された。

C. 研究結果

CDDP の腹腔内投与方法による CAP 併用療法は上皮性卵巣癌の進行癌症例にも有効であり、III 期卵巣癌の 5 年生存率は 52% と良好であった。一方、近年開発された Paclitaxel と Carboplatin との併用療法の pilot-phase I study では、Paclitaxel は 150-180mg/m²、CBDCA を AUC=4-7 まで dose escalation を行った。非血液毒性の発現は大部分 grade I であった。一方血液

毒性は grade 3 以上で白血球減少 15 症例中 5 例、好中球減少 5 例、血小板減少は 0 例であった。以上の成績より本邦における TJ 療法の推奨用量は TXL180mg/m²、CBDCA AUC=6 と判断した。

一方、上皮性卵巣癌の予後改善のためには、second reduction surgery を中心に積極的な管理方法が重要であることが示唆された。また、酸素電極を用いた新しい抗癌剤感受性試験は今後追試により研究成果が期待できる。

D. 考察

1980 年代に Paclitaxel の卵巣癌に対する phase I study が実施され、その結果 30% の奏効率が観察された。そのうち、白金製剤に抵抗性を示す患者に対しても 24% の奏効が認められた。その後、1992 年、Gynecologic Oncology Group(GOG)は、それまで上皮性卵巣癌の標準的治療であった CAP 療法(Cyclophosphamide, Cisplatin, Adriamycin)と Paclitaxel と CDDP 併用療法(TP 療法)を first line として比較する臨床試験(GOG-111)を開始した。その結果、TP 療法が優れていることが確認された。その後、TP 療法と TJ 療法の比較試験が行われ(AGO trial)、効果は同等であるが、副作用で神経毒性が TJ で軽微であり、TJ に多い血液毒性は G-CSF などの支持療法で克服できることなどにより、TJ 療法が上皮性卵巣癌の first line chemotherapy として確立されてきた。しかし、本邦における研究は今まだ十分といえず、種々の試みが行われている。一方、酸素電極を用いた抗癌剤感受性試験は基礎的実験と臨床試験を同時に進むべきと考えている。

E. 結論

上皮性卵巣癌の予後向上のためには、手術療法、その後の化学療法を適正に使用することにより奏効率の良い結果が認められ、その成績が予後向上につながると考えられ

る。その点からも、より有効な抗癌剤の選択は重要で、感受性試験が重要となってくる。また、今後標準的化学療法の確立が必要となる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 林 博、小林 重光、安田 允 他：卵巣癌における Cisplatin 腹腔内投与方法 . Jpn.J.Cancer Chemother 28,2043-2048,12.2001
2. 木村 英三、安田 允、菊地 義公 他：タキサン製剤を中心とした卵巣癌治療の実際. 日本婦人科悪性腫瘍化学療法学会誌 17,202-208,2001
3. 安田 允、木村 英三、野沢 志郎 他：卵巣癌に対する Paclitaxel と Carboplatin の併用化学療法の Pilot-phase I study(JKTB). Jpn.J.Cancer Chemother 28,493-498,4.2001

2. 学会発表

1. Hiroshi TANABE, Eizo KIMURA, Makoto YASUDA, Hiroshi ISHIKAWA : Development of a New Anticancer Sensitivity Test Using a Multipurpose Oxygen Electrode Probe-Comperative Investigation-with the MTT method and in vitro testing. 第 7 次 韓日合同産婦人科学術大会 2001 年 4 月 19 日
2. 和田 誠司、三沢 昭彦、小林 重光、安田 允、田中 忠夫：卵巣癌再発例に対する weekly Paclitaxel-Carboplatin 療法の検討. 第 53 回 日本産婦人科学会 H13 年 5 月 12-15 日
3. 田部 宏、木村 英三、小林 重光、安田 允、田中 忠夫：多目的酸素電極装置を用いた新しい抗癌剤感受性試験の開発. 第 53 回 日本産婦人科学

- 会 H13年5月12-15日
4. 石塚 康夫、西井 寛、杉浦 健太郎、落合 和彦、安田 允、田中 忠夫：卵巣癌に対するパクリタキセルの腹腔内投与および静脈内投与における pharmacokinetics の比較検討。第53回 日本産婦人科学会 H13年5月12-15日
 5. 林 博、三沢 昭彦、国東 志郎、小林 重光、安田 允、田中 忠夫：上皮性卵巣癌に対するSRSの意義。第53回 日本産婦人科学会 H13年5月12-15日
 6. 磯西 成治、斉藤 美里、平間 正規、安田 允、田中 忠夫：卵巣癌における白金製剤感受性増強効果とアポトーシスシグナル。第53回 日本産婦人科学会 H13年5月12-15日
 7. 鈴木 永純、木村 英三、高梨 裕子、小林 重光、安田 允、石川 博：卵巣癌培養細胞株より得た subclone における抗癌剤感受性の多様性と化療後再発との関連。第19回 日本ヒト細胞学会大会 H13年8月24,25日
 8. 田部 宏、鈴木 永純、木村 英三、安田 允、石川 博：なぜ卵巣明細胞癌は化学療法に抵抗性を持つか。第19回 日本ヒト細胞学会大会 H13年8月24,25日
 9. 磯西 成治、落合 和彦、安田 允、田中 忠夫：抗癌剤耐性とミトコンドリア。第19回 日本ヒト細胞学会大会 H13年8月24,25日
 10. 橋本 朋子、石渡 巖、上田 和、小林 重光、安田 允、田中 忠夫：巨大卵巣 Brenner 腫瘍の一例。第102回 日本産婦人科学会 関東連合地方部会 H13年 10月20日21日
 11. 種元 智洋、上田 和、和知 敏樹、斉藤 絵美、安田 允、田中 忠夫てん：CAP 療法後に再発を来した未分化胚細胞腫の1例。第102回 日本産婦人科学会 関東連合地方部会 H13年 10月20日21日
 12. 安田 允、蔵本 博行、大蔵 健義、吉川 浩之、菊池 義公：上皮性卵巣癌に対する Docetaxel と Carboplatin 併用化学療法の見直し - Feasibility phase II study. 第39回 日本癌治療学会総会 H13年11月7,8,9日
 13. 安田 允、木村 英三、小林 重光、高梨 裕子、田中 忠夫：再発/不応悪性上皮性卵巣癌に対するパクリタキセルとカルボプラチンの weekly 併用療法 phase I study. 39回 日本癌治療学会総会 H13年11月7,8,9日
 14. JCOG 高野 浩邦、安田 允、木村 英三、小林 重光、田中 忠夫：当院における進行卵巣がん患者1年無病生存延期に要する医療費の検討。39回 日本癌治療学会総会 H13年11月7,8,9日
 15. 新美 茂樹、安田 允、田中 忠夫：婦人科悪性腫瘍におけるリンパ節郭清の功罪。39回 日本癌治療学会総会 H13年11月7,8,9日
 16. JCOG 西井 寛、安田 允、田中 忠夫：Paclitaxel の登場は再発卵巣癌の治療成績を向上させたか。39回 日本癌治療学会総会 H13年11月7,8,9日
 17. 高梨 裕子、安田 允、田中 忠夫：
 18. 上皮性卵巣癌患者の長期生存の follow up. 39回 日本癌治療学会総会 H13年11月7,8,9日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
多目的酸素電極装置は慈恵医大、ダイオン工業、経済産業省にて特許取得済み

再発卵巣癌に対する weekly TP(paclitaxel/cisplatin)療法に関する研究

分担研究者 日浦 昌道 国立病院四国がんセンター 婦人科医長

研究要旨

卵巣癌再発例に対して dose intensity (DI)を高めた paclitaxel (TXL) / cisplatin (CDDP)の weekly 投与を行った。1998年8月以降の再発卵巣癌 11例、延べ 31コースを対象に、年齢は 31~73 (中央値 51) 歳、再発までの期間は 165~6、150 (中央値 706) 日であった。化学療法は、TXL/CDDP(mg/m²):60/30-2例、60/35-5例、70/35-2例、70/40-2例を 1日目、8日目、15日目に投与、22日目は休薬し、28日間を 1コースとした。抗腫瘍効果は、評価病変を有する 9例中 CR1例、PR5例、NC1例、PD2例で、奏効率は 67%、腫瘍マーカーの上昇のみを認めた 1例も正常範囲まで低下した。有害反応は、grade3以上の白血球減少が 7例(64%)、血小板減少が 1例(9%)、grade3以上の血色素低下が 4例(36%)であった。grade2の悪心・嘔吐は 2例(18%)、grade1の末梢神経障害、関節痛、筋肉痛をそれぞれ 2例(18%)認め、grade2の脱毛は全例にみられたが、その他、重篤な有害反応は認められなかった。また、次コース開始までの期間は 28~67(中央値 29)日で、完遂できなかったのは 1症例のみで、この症例のみ 2週分割投与の減量が必要であった。奏効期間は 163~523(中央値 371)日、観察期間は 273~533(中央値 490)日で、現在まで 10例が生存中で、1例が死亡した。

A. 研究目的

paclitaxel (TXL)は、再発卵巣癌に対して 36%の奏効率が得られ¹⁾、再発卵巣癌の治療薬として 1992年に承認された。その後、白金製剤との併用療法の有用性が国際的に認められ、CAP療法に代わる標準的治療として普及してきた²⁾。しかし、その投与方法や投与量に関しては未だ議論のあるところである。

今回、卵巣癌再発例に対して dose intensity (DI)を高めるため TXL/cisplatin (CDDP)の weekly 投与を行い、抗腫瘍効果と有害反応について検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は、1998年8月以降に国立病院四国がんセンターで、臨床的に再発卵巣癌と診断された 11例、延べ 31コースである。対象症例の選択基準は、①組織学的に原発性悪性腫瘍が確認されているもの、②化学療法が 2コース以上投与可能と思われるもの、③年齢 18~75歳、④performans status(PS)0~2、⑤肝臓・腎臓・心臓・骨髄機能が正常なもの、⑥活動性の重複癌のないもの、⑦重篤な合併症のないもの、⑧妊婦または妊娠している可能性のものは除く、⑨文書による同意が得られたものとした。年齢は 31~73 (中央値 51) 歳、再発

までの期間は 165~6、150 (中央値 706) 日であった。組織型は、漿液性腺癌:7 例(境界悪性1例を含む)、類内膜腺癌:2 例、明細胞腺癌:1 例、顆粒膜細胞腫:1 例、FIGO 進行期は、Ic:3 例、IIIb:1 例、IIIc:5 例、IV:2 例、また、performance status(PS) は 0:10 例、2:1 例であった。

投与方法は、TXL/CDDP を 1 日目、8 日目、15 日目に投与、22 日目は休薬して 4 週間毎を 1 コースとし、2 コース以上の投与を原則とした。投与スケジュールは、前投薬として、投与 12 時間前(前日午後 9 時)および 6 時間前(当日午前 3 時)に dexamethasone を、投与 30 分前に diphenhydramine と ranitidine を投与した後、TXL を 3 時間、CDDP を 2 時間で点滴静注した。dexamethasone の投与量は 1/3 に減量して行った。

投与量は開始量を TXL を 60mg/m²(45mg/m²/week)、CDDP を 30mg/m²(22.5mg/m²/week)とし、安全性を確認した後、どちらか 1 剤の投与量を約 20% づつ増量した。内訳は、TXL/CDDP(mg/m²) 60/30:2 例、60/35:5 例、70/35:2 例、70/40:2 例である。用量設定に関しては、TXL は 40~100 mg/m²/week で設定されることが一般的で^{3)、4)}、また CDDP は抗腫瘍効果を得るには 20mg/m²/week は必要とされ⁵⁾、併用療法では 25mg/m²/week が多い^{6)、7)}。以上から、本研究では上記要領を設定した。

(倫理面への配慮)

本治療を受けなくても不利益を受けないこと、いつでも治療は希望により中止できることなどの倫理面への配慮を行った。

C. 研究結果

1. 抗腫瘍効果

11 例のうち評価病変を有するものは 9 例で、complete response(CR) 1 例、partial response(PR) 5 例、no change(NC) 1 例、progressive disease(PD) 2 例で、奏効率は

67%であった。また、評価病変を持たない症例は 2 例で、腫瘍マーカー CA125 値の上昇を認めた 1 例は正常範囲まで低下した。

2. 症例の内訳および完遂率

奏効期間は 163~523(中央値 371)日、観察期間は 273~533 (中央値 490) 日で、現在まで 10 例が生存中で、1 例が死亡した。次コース開始までの期間は 28~67 (中央値 29) 日であった。完遂できなかったのは 2 コース、1 症例(TXL/CDDP:60/35mg/m²)のみで、この症例は骨髄抑制が強く、2 週分割投与に減量して行った。

3. 有害反応

有害反応の判定は、日本癌治療学会薬物有害反応判定基準に従った⁸⁾。grade3 以上の白血球減少は 7 例(64%)、14 コース(52%)に認められ、8 例に対して G-CSF の投与を行い、管理可能であった。grade3 以上の血色素低下は 4 例(36%)、9 コース(31%)にみられ、2 例に濃厚赤血球の輸血を行った。grade3 以上の血小板減少は 1 例(9%)、1 コース(3%)にみられた。その他、grade2 以上の悪心・嘔吐は 2 例(18%)、5 コース(18%)にみられたが、下痢は認められなかった。grade1 の関節痛、筋肉痛、末梢神経障害は、それぞれ 2 例(18%)、3 コース(10%)、また、grade2 の脱毛は全例にみられた。

各薬剤投与群における有害事象に関しては、TXL/CDDP (mg/m²)60/35 に白血球減少:grade 2(2 例)、血色素低下:grade 1(1 例)、grade 2(1 例)、悪心・嘔吐:grade 1(1 例)、60/35 に白血球減少:grade 2(2 例)、grade 3(3 例)、血色素低下:grade 1(4 例)、grade 4(1 例)、悪心・嘔吐:grade 1(2 例)、末梢神経障害:grade 1(1 例)、発疹:grade 1(1 例)がみられた。一方、70/35 に白血球減少:grade 3(2 例)、血色素低下:grade 3(2 例)、悪心・嘔吐:grade 1(2 例)、関節痛・筋肉痛:grade 1(2 例)、70/40 に白血球減少:grade 3(2 例)、血色素低下:grade 2(1

例)、grade 3(1例)、悪心・嘔吐: grade 2(2例)、末梢神経障害: grade 1(1例)がそれぞれ認められた。全症例を通じて脱毛: grade 2(11例)は多かれ少なかれ発症し、コース数を重ねると増強した。

D. 考察

進行卵巣癌に対する初回化学療法は、国際的にも TXL と carboplatin(CBDCA)あるいは CDDP との併用療法が標準的治療となっている。一方、TXL の投与時間、投与量と臨床効果、有害反応に関する検討がいろいろなされているが、その投与方法については未だ結論は出ていない。また、初回化学療法での無効例や再発例に対する second-line chemotherapy も確立されたものはない。このような背景から、我々は、再発卵巣癌に対して DI を高めるため TXL/CDDP の weekly 投与を行った。

ヨーロッパとカナダの共同研究⁹⁾では、再発卵巣癌に、TXL135 mg/m²と 175 mg/m²、3 時間投与と 24 時間投与を組み合わせた 4 グループの比較試験が行われ、生存率では 4 グループとも差はなく、175 mg/m²、24 時間投与が最も有効率が高かったが、骨髄抑制が強く認められた。有効率の点からは、175 mg/m²、24 時間投与の方が有効と結論づけられている。国内臨床第 II 相試験¹⁰⁾においては、再発および白金製剤不応卵巣癌に TXL: 210 mg/m²/3 時間、3 週間毎投与で、奏効率 29.8%を得ている。

前治療に TXL と platinum 製剤の投与された症例で、前治療から 6 ヶ月以上間隔のあいた再発卵巣癌に対し、TXL: 135 mg/m²/24 時間と CBDCA: AUC5~6 の併用療法で、90%の奏効率が報告されている¹¹⁾。また、組み合わせる白金製剤に関する検討では、carboplatin(CBDCA)より、CDDP 併用の方が有効であるという AGO の指摘もある¹²⁾。

また、TXL の投与方法に関しては、Fennelly ら⁴⁾は、進行卵巣癌 18 例に TXL 単剤 (40、50、60、80、100 mg/m²) の weekly

投与を行い、評価病変を持つ 13 例中 4 例 (40 mg/m²: 1 例、60 mg/m²: 2 例、100 mg/m²: 1 例) の 30.7%に PR を認め、さらに TXL の 3 週間毎投与で PD であった 2 例にも有効であったと報告している。有害反応に関しては、白血球の最低値の平均は 4,000/ μ l、血小板減少はなく、TXL の増量によって骨髄抑制が増強されず、脱毛は 1 例に、grade 3 の末梢神経障害を 4 例に認めている。

現時点では、①TXL は再発卵巣癌に有効であり、CDDP 耐性、あるいは CDDP 抵抗性の卵巣癌患者に対して有効なレジメンがない、②TXL/CDDP の 3 週間毎投与で末梢神経障害の軽減のためは、3 時間投与よりは 24 時間投与であるが、好中球減少に関しては 3 時間投与の方がよい⁹⁾、③TXL と CDDP の交差耐性はなく、一部の副作用の出現のみである¹³⁾、④進行卵巣癌に対して、TXL 単剤の weekly 投与が有効かつ有害反応が軽度である⁴⁾、⑤進行卵巣癌に対する TXL/CDDP の隔週投与で DI においても 3 週間毎投与の標準的治療をしのぐメリットは認められない¹⁴⁾、⑥TXL¹⁵⁾ と CDDP⁵⁾ における DI の有用性が考慮される。以上より我々は、DI を高めることのできる TXL/CDDP の weekly 投与を計画し、安全性を確認しながら増量を行った。

TXL/CDDP の weekly 投与の成績は、奏効率 67%と Goldberg らが行った TXL/CDDP の 3 週間毎投与での奏効率 53%に比べ¹⁶⁾、良好であった。自験例は、11 例中 10 例がプラチナ製剤を主体とする化学療法後 6 ヶ月以上経過した再発例で、2 例に TXL/CDDP が投与されていたが、1 例はよく奏効しており、DI を高めた抗腫瘍効果を期待する本投与方法の有用性が示唆された。また、weekly 投与を確実に施行するには TXL/CDDP の推奨投与量は、TXL: 70mg/m²、CDDP: 35mg/m² が妥当と思われる。奏効例はいずれも 2~3 コースの投与後に効果が得られており、効果判定には少なくとも 3

コースの投与が必要であると考えられた。

本法の有害反応は、骨髄抑制として、grade3以上の白血球減少を7例(64%)、16コース(52%)に認めたが、G-CSF投与で管理可能で、コース数を重ねても、白血球減少が増強する傾向はなく、weekly投与は十分可能であった。grade3以上の血色素低下は4例(36%)、9コース(31%)のみで、血小板減少に関しては、grade4を1例に認め、この症例は再発治療前より血小板数がgrade3であった。TXL特有の末梢神経障害、筋肉痛、関節痛はすべてgrade1であった。しかし、TXLの末梢神経障害の発現には、用量依存的傾向があるといわれ¹³⁾、自験例においては、まだ観察期間が短く、今後の検討が必要である。その他、アレ르기ー反応、血圧低下、心毒性などの重篤な有害反応は認められなかった。

DIを高めたTXL/CDDPのweekly投与の抗腫瘍効果については症例数が少なく、さらに検討を要するが、有害反応はTXLの3週間毎投与よりも軽度で、患者のQOLはかなり改善されている。したがって、TXL/CDDPのweekly投与は、有用かつ安全な投与方法で、さらに症例を重ね、検討したいと考えている。

参考文献

1. Thigpen T, Blessing J, Ball H, et al:Phase II trial of taxol as second-line therapy for ovarian carcinoma: A gynecologic oncology group study. Proc ASCO 9:156,1990.
2. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al:Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med 334:1-6, 1996.
3. Abu-Rustum NR, Aghajanian C, Barakat RR, et al:Salvage weekly paclitaxel in recurrent ovarian cancer.Semin Oncol 24:S15-62-S15-67, 1997.
4. Fennelly D, Aghajanian C, Shapiro F, et al;Phase I and pharmacologic study of paclitaxel administered weekly in patients with relapsed ovarian cancer. J Clin Oncol 15:187-192, 1997.
5. Simon R and Karn EI;Slecting drug combination based on total equivalent dose (dose intensity). J Natl Cancer Inst 82:1469-1476, 1990.
6. Pronzato P, Bertelli G, Vigan A, et al:A feasiability study of accelerated polychemotherapy with cisplatin, epidoxorubicin and cyclophosphamide(PEC) in advanced ovarian cancer. Br J Cancer 73:1425-1427, 1996.
7. 日浦昌道, 小川一誠, 野澤志朗・他:進行・再発卵巣がんに対する High Dose CEP(Cyclophosphamide, Epirubicin, Cis-platinum)療法の Pilot Trial.癌と化学療法 27:585-591, 2000.
8. 日本癌治療学会薬物有害反応判定基準の改訂について一委員会報告一日癌治療会誌 32:61-65, 1997.
9. Eisenhauer EA, ten Bokkel -Huinink WW, Swenerton K, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer:high-dose versus low-dose and long versus short infusion. J Clin Oncol 12:2654-2666, 1994.
10. 野田起一郎, 池田正典, 工藤隆一・他:Paclitaxel(BMS-181339)の卵巣癌患者に対する臨床第II相試験(3時間点滴静注). 癌と化学療法 23:317-325,1996.
11. Rose PG, Fusco N, Fluelen L, et al:Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for

recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. J Clin Oncol 16:1494-1497, 1998.

12. DuBois A, Lueck HJ, Meier W, et al: Cisplatin/Paclitaxel vs Carboplatin/Paclitaxel in ovarian cancer ; Update of an Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Trial. Proc ASCO :1374, 1999.
13. Eric KR and Ross CD : PACLITAXEL (TAXOL). N Engl J Med 332 :1004-1014, 1991.
14. Swenerton K, Hoskins P, Stuart G, et al : A phase I study of bi-weekly paclitaxel /cisplatin as initial therapy for advanced ovarian cancer. Ann Oncol 7 :1077-1079, 1996.
15. Hudis CA : The current state of adjuvant therapy for ovarian cancer : Focus on paclitaxel. Semin Onco 26 :1-5, 1999.
16. Goldberg JM, Piver MS Hempling RE, et al : Paclitaxel and cisplatin combination chemorthrapy in recurrent epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 63 :312-317, 1996.

E. 結論

DI を高めた TXL/CDDP の weekly 投与は有用かつ安全な投与方法で、その抗腫瘍効果については奏効率は 67%と比較的良好で、有害反応はTXLの3週間毎投与よりも軽度、患者の QOL はかなり改善されている。11例中 10 例がプラチナ製剤を主体とする化学療法後 6 ヶ月以上経過した再発例で、2例に TXL/CDDP が投与されていたが、1例はよく奏効した。奏効例はいずれも 2~3 コースの投与後に効果が得られており、効

果判定には少なくとも 3 コースの投与が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

本研究では、とくに健康危険情報は認められなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 日浦昌道 : 子宮体部の悪性腫瘍、間葉系腫瘍と関連病変-子宮内膜間質腫瘍-新女性医学大系 35(編集者:竹谷雄二) 東京 中山書店 p289-301, 2001.
2. 日浦昌道、野河孝充:産婦人科検査診断法.腫瘍検査診断法.画像検査診断法.画像診断法-超音波検査,単純X線撮影.各種X線造影,核医学検査-新女性医学大系 5(編集者:竹谷雄二) 東京 中山書店 p287-294, 2001.
3. 野河孝充、日浦昌道,他:子宮体部肉腫に関する化学療法 Oncology & Chemotherapy.17(2):149-154, 2001.
4. 横山 隆、日浦昌道,他:IIIb 期子宮頸部扁平上皮癌の放射線治療成績と再発危険因子-historical control の作成-産科と婦人科.68(4) :522-527, 2001.
5. 温泉川真由、日浦昌道,他:paclitaxel 使用後の再発卵巣癌に対する weekly TP(paclitaxel, CDDP) 療法の検討 日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会雑誌. 49(2): 140-146, 2001.
6. 横山 隆、日浦昌道,他:化学療法が奏効した進行子宮体部癌肉腫の 1 例 日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会雑誌. 49(2): 147-151, 2001.
7. 伊藤啓二朗、日浦昌道,他:婦人科悪性腫瘍における RT-PCR(reverse transcriptase polymerase chain reaction)による血中 cytokeratin 20(CK20)の検出と臨床的意義 日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会雑誌.

- 誌. 49(2): 152-156, 2001.
8. 別府理子、日浦昌道・他：再発卵巣癌に対する Weekly TP (Paclitaxel/Cisplatin) 療法 癌と化学療法. 28(3): 643-648, 2001.
 9. 日浦昌道、野河孝充：特集「婦人科癌の化学療法」婦人科癌の化学療法 産婦人科治療. 83(3): 284-288, 2001.
 10. Y Kawakami, M Hiura et al: Adenovirus-mediated p16 gene transfer changes the sensitivity to taxanes and vinca alkaloids of human ovarian cancer cells. *Anticancer Research*. 21: 2537-2546, 2001.
2. 学会発表
 1. 千葉 丈、日浦昌道・他：悪性転化をともなう卵巣成熟嚢胞性奇形腫 12 症例の臨床病理学的検討. 第 53 回日本産科婦人科学会総会、2001
 2. 伊藤啓二郎、日浦昌道・他：子宮頸癌における血中腫瘍マーカー測定 of 臨床的意義—とくに SCC、CYFRA、CA125、CA19-9 値の関連性について—. 第 53 回日本産科婦人科学会総会、2001
 3. 角 健司、日浦昌道・他：再発・進行上皮性卵巣癌 (III, IV 期) に対する weekly paclitaxel/CDDP の検討. 第 53 回日本産科婦人科学会総会、2001
 4. 野河孝充、日浦昌道・他：進卵巣癌に対する weekly paclitaxel/CBDCA の薬理動態と臨床効果. 第 53 回日本産科婦人科学会総会、2001
 5. 横山 隆、日浦昌道・他：IV 期卵巣癌の治療成績と予後因子の解析. 第 53 回日本産科婦人科学会総会、2001
 6. 温泉川真由、日浦昌道・他：子宮頸癌 Ib 期, Iia 期における術後照射と補助化学療法の比較検討. 第 53 回日本産科婦人科学会総会、2001
 7. 日浦昌道：進行卵巣癌に対する自家末梢血幹細胞移植 (auto-PBSCT) を併用した大量化学療法の有効性に関する検討 (phase II study) -多施設共同研究-PBSCT 研究会・卵巣分科会 (国立病院四国がんセンター他 6 機関, 責任者; 篠塚孝男)
 8. 温泉川真由、日浦昌道・他：子宮体癌における卵管細胞診の検討. 第 42 回日本臨床細胞学会総会. 200
 9. 伊藤啓二郎、日浦昌道・他：子宮内膜腺癌の分化異常による発症が推察された非妊娠性絨毛癌の一例第 30 回婦人科腫瘍学会学術集会、2001
 10. 野河孝充、日浦昌道：「シンポジウム SI」-婦人科臓器の非上皮性腫瘍-子宮体部癌肉腫における免疫組織化学染色による検討. 第 33 回日本臨床電子顕微鏡学会総会ならびに学術講演会、2001
 11. 日浦昌道・他：卵巣癌に対する weekly paclitaxel/CDDP(TP) 療法の検討. 第 39 回日本癌治療学会総会、2001
 12. 温泉川真由、日浦昌道・他：子宮頸癌 Iia 期, Iib 期における術後照射と補助化学療法) 療法の検討. 第 39 回日本癌治療学会総会、2001
 13. 横山隆 日浦昌道・他：卵巣粘液性腺癌の治療成績と予後因子の検討. 第 39 回日本癌治療学会総会、2001
 14. 野河孝充 日浦昌道・他：卵巣癌に対する weekly paclitaxel/CBDCA の薬理動態と臨床効果. 第 39 回日本癌治療学会総会、2001
 15. 野河孝充、日浦昌道・他：「シンポジウム」-子宮頸部初期病変の治療と細胞診-子宮頸部初期病変の治療と細胞診. 第 40 回日本臨床細胞学会秋期大会, 2001
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

卵巣癌における血管新生因子に関する研究

分担研究者 藤井 恒夫 国立病院呉医療センター 産婦人科医長

研究要旨

卵巣癌組織における vascular endothelial growth factor(VEGF)および platelet-derived endothelial growth factor(PDGF)の発現と血管新生の関連について検討した。その結果、VEGF、PDGF の発現率は腫瘍部でそれぞれ 70.4%、73.2%、間質部で 36.6%、46.6%であった。腫瘍部における VEGF 発現陽性例は陰性例と比較して微小血管密度 (microvessel density: MVD) が有意に高値であったが、間質部での VEGF 発現に関しては MVD の差は認められなかった。PDGF に関しては腫瘍部、間質部ともに陽性例、陰性例間で MVD の差は認められなかった。

A. 研究目的

血管新生は多くの癌の増大や浸潤、転移に深く関係しており、癌における血管新生因子の発現やこれを標的とする新しい治療法が検討されている。卵巣癌における血管新生因子の発現を検索して卵巣癌の進展機構を明らかにし、新しい治療法の開発を目指す。

B. 研究方法

患者の同意を得た上で、卵巣癌 71 例 (臨床進行期; I 期 27 例、II 期 10 例、III 期 28 例、IV 期 6 例、組織型; 漿液性腺癌 26 例、粘液性腺癌 16 例、類内膜腺癌 17 例、明細胞腺癌 12 例) の手術時摘出標本を対象とし、微小血管数の算出のために CD34 の発現を、血管新生促進因子として vascular endothelial growth factor(VEGF)および platelet-derived endothelial growth factor(PDGF)の発現を免疫組織学的に検索した。血管新生は抗 CD34 抗体で染色された微小血管数を microvessel density(MVD)として評価した。VEGF、PDGF の発現は腫

瘍部と間質部に分けて検討した。

C. 研究結果

VEGF および PDGF はともに卵巣癌細胞ならびに癌周辺の間質細胞に染色され、CD34 は血管内皮細胞に染色された。表 1 に卵巣癌組織における MVD の結果を示した。卵巣癌組織における MVD の mean±SE は 65.2 ± 4.2 となり、臨床進行期別 MVD は I 期 76.4 ± 7.5 、II 期 48.5 ± 12.8 、III 期 65.7 ± 5.8 、IV 期 45.8 ± 8.3 であり、臨床進行期との関連は認められなかった。組織型別検討では粘液性腺癌において MVD は 87.5 ± 11.4 を示し、漿液性腺癌の 57.4 ± 5.3 および明細胞腺癌の 56.2 ± 10.6 と比較して血管密度が有意に高値であった (粘液性腺癌 vs. 漿液性腺癌; $p < 0.01$, 粘液性腺癌 vs. 明細胞腺癌; $p = 0.02$, Fisher の PLSD 検定)。表 2 に卵巣癌組織における VEGF および PDGF の発現率を示した。卵巣癌組織における VEGF、PDGF の発現率を腫瘍部、間質部の部位別に分けて評価すると、腫瘍部で VEGF 70.4%(50/71)、PDGF 73.2%(52/71)、間

質部で VEGF36.6%(26/71)、PDGF46.5%(33/71)であり、ともに腫瘍部での発現率が間質部と比較して有意に高値であった ($p<0.01$, χ^2 検定)。VEGF、PDGF の発現率と臨床進行期、組織型の間には、特定の相関は認められなかった。VEGF、PDGF の発現と血管新生の指標である MVD 値との相関を検討した結果を表 3 に示した。腫瘍部における VEGF 発現陽性例は陰性例と比較して MVD が有意に高値であった ($p<0.05$, t 検定)。間質部における VEGF の発現と MVD の間には有意の相関は認められなかった。PDGF に関しては陽性例、陰性例間で MVD の差は認められなかった。

D. 考察

卵巣悪性腫瘍では腫瘍細胞自身が VEGF を産生し、その作用で血管新生を促し、腫瘍の増殖に寄与しているとされている。今回の検討では、VEGF の発現はがん細胞を中心に認められ、癌細胞における VEGF 発現例は陰性例と比較して MVD 値が有意に高値になったことより、卵巣癌において腫瘍細胞から産生される VEGF が腫瘍血管新生の促進に関与しているものと考えられた。PDGF は卵巣癌の間質組織における発現が MVD と相関するとの報告があるが、今回の検討では卵巣癌の腫瘍部、間質部とも MVD との相関は認められなかった。

E. 結論

卵巣癌において腫瘍細胞から産生される VEGF は血管新生促進因子として、腫瘍の血管新生に PDGF より密接に関与していることが予想される。腫瘍血管新生には複数の促進因子のみならずいくつかの抑制因子も複雑に絡み合っていることから考えると、今後それらの因子が腫瘍の浸潤、転移、また予後等に関与しているか詳細な検討が必要と思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. K Shigemasa, T Fujii, et al., Underexpression of cyclin-dependent kinase inhibitor p27 is associated with poor prognosis in serous ovarian carcinomas. *Int J Oncology*. 18 : 953-958, 2001.
2. T Sawasaki, T Fujii, et al., Cyclin E mRNA overexpression in Epithelial Ovarian Cancers: Inverse Correlation with p53 Protein Accumulation. *J Soc Gynecol Investig* 8(3):179-185, 2001.
3. M Sekine, T Fujii, et al., Localization of a novel susceptibility gene for familial ovarian cancer to chromosome 3p22-p25. *Human Molecular Genetics* 10(13):1421-1429, 2001.
4. K Takehara, T Fujii, et al., Recurrence of Invasive Cervical Carcinoma More Than 5 Years After Initial Therapy. *Obstetrics & Gynecology* 98(4):680-684, 2001.
5. M Sekine, T Fujii, et al., Mutational Analysis of BRCA1 and BRCA2 and Clinicopathologic Analysis of Ovarian Cancer in 82 Ovarian Cancer Families: Two Common Founder Mutations of BRCA1 Japanese Population. *Clinical Cancer Research* 7: 3144-3150, 2001.
6. 藤井恒夫, 子宮頸部初期病変に対する妊孕性温存療法 — その有用性と再発の検討 —. *産婦人科の実際* 50(5):631-636, 2001.
7. 竹原和宏, 藤井恒夫, 卵巣癌における VEGF、PDGF 発現と血管新生に関する検討. *日産婦中四会誌* 2002.(in

press).

2. 学会発表

1. 藤井恒夫, 子宮頸癌 bulky に対する CPT-11+MMC を用いた Neoadjuvant chemotherapy の検討. 第 39 回日本癌治療学会総会, 2001 年 11 月 (広島)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 卵巣癌組織における臨床進行期および組織型別 MVD 値

	症例数	MVD (mean ± SE)
卵巣癌	71	65.7 ± 4.2
臨床進行期		
期	27	76.4 ± 7.5
期	10	48.5 ± 12.8
期	28	65.7 ± 5.8
期	6	45.8 ± 8.3
組織型		
漿液性腺癌	26	57.4 ± 5.3*
粘液性腺癌	16	87.4 ± 11.4*,**
類内膜腺癌	17	64.5 ± 7.3
明細胞腺癌	12	56.2 ± 10.6**

* 粘液性腺癌 vs. 漿液性腺癌; p<0.01,

** 粘液性腺癌 vs. 明細胞腺癌; p=0.02, Fisher の PLSD 検定

表2 卵巣癌組織における VEGF、PDGF 発現率

	症例数	VEGF(%)	PDGF(%)
卵巣癌全体	71	53(74.6)	54(76.1)
部位別			
腫瘍部	71	50(70.4)*	52(73.2)**
間質部	71	26(36.6)*	33(46.5)**
臨床進行期			
期	27	22(81.5)	20(74.1)
期	10	6(60.0)	7(70.0)
期	28	21(75.0)	21(75.0)
期	6	4(66.7)	6(100)
組織型			
漿液性腺癌	26	19(73.0)	21(80.8)
粘液性腺癌	16	13(81.3)	9(56.3)
類内膜腺癌	17	12(70.6)	13(76.5)
明細胞腺癌	12	9(75.0)	11(91.7)

*p<0.01, ** p<0.01, χ^2 検定

表3 卵巣癌における VEGF、PDGF の発現と MVD 値

	VEGF		PDGF	
	陽性	陰性	陽性	陰性
MVD*				
全体	71.8±4.8**	47.6±7.9**	66.6±4.7	62.6±9.9
腫瘍部	71.2±4.7**	52.5±8.6***	66.9±4.8	62.3±9.0
間質部	66.7±7.2	65.0±5.3	65.7±5.3	65.7±6.2

* mean ±SE

** p<0.01,***p=0.02(t 検定)

未完成



Japan Clinical Oncology Group
婦人科腫瘍グループ

厚生科学研究費

「進行卵巣癌の予後改善を目指した集学的治療の研究」班(主任研究者：吉川裕之)

厚生労働省がん研究助成金

指定研究 1(11 指-1) 主任研究者：堀田知光(東海大学医学部)

「高感受性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」

指定研究 4(11 指-4) 主任研究者：福田治彦(国立がんセンター中央病院研究所)

「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」

計画研究 10-12 主任研究者：吉川裕之(筑波大学臨床医学系)

「婦人科悪性腫瘍に対する新たな治療法の開発に関する研究」

JCOG0108-MF
OVCA-NAC/ICS/AC-P2

III/IV 期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する術前化学療法の Feasibility study
の実施計画書

研究代表者： 吉川 裕之(筑波大学臨床医学系産科婦人科)
〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1
筑波大学臨床医学系産科婦人科
TEL：0298-53-3065 or 3210
FAX：0298-53-3072
E-mail：hyoshi@md.tsukuba.ac.jp

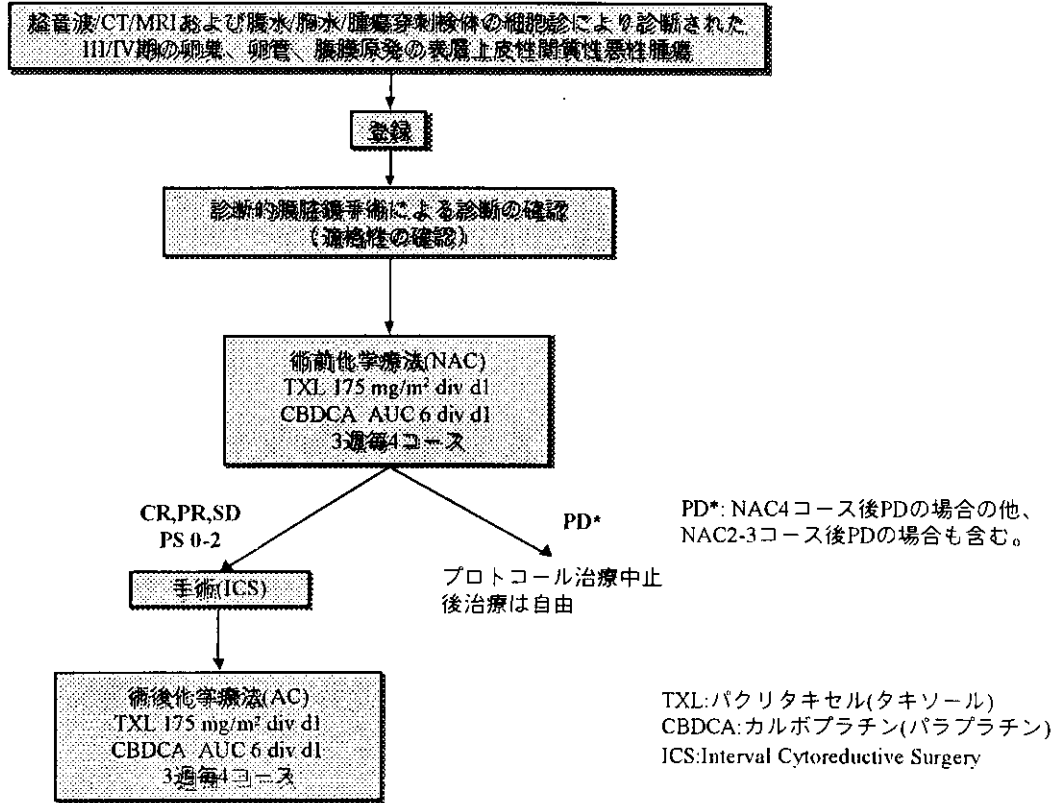
研究事務局： 恩田 貴志(国立がんセンター中央病院婦人科)
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
国立がんセンター中央病院
TEL：03-3542-2511(内線 7015)
FAX：03-3542-3815
E-mail：taonda@ncc.go.jp

2001 年 10 月 13 日： JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認
2002 年 02 月 22 日： 計画書案第 1 版作成
2002 年 月 日： JCOG 臨床試験審査委員会承認

未完成

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の進行症例の予後改善を目的として、化学療法を先行して手術を行なう治療法の有用性を、従来の標準治療である手術を先行して化学療法を行なう治療法を対照とした、大規模第III相比較試験により検証することを予定している。本試験の目的は、術前/術後化学療法と腫瘍縮小手術からなる治療 arm が、Phase III の試験 arm として適切かどうかを判断し、かつ Phase III を行なう場合、試験 arm において診断的腹腔鏡手術が必須かどうかを決定することである。第一の確認点は、この新治療体系(術前化学療法)が完遂され、高率に完全腫瘍消失[*1]に成功することである。第二の確認点は、診断的腹腔鏡手術を省略した場合でも、原発診断、組織学的診断、進行期診断について、診断的腹腔鏡手術を行なった場合の診断と比べて、それに近い正確な診断が得られることである。具体的には診断的腹腔鏡手術前に登録された症例が診断的腹腔鏡手術後に適格とされる割合を検討する。Primary endpoint は完全腫瘍消失割合、secondary endpoints は、診断的腹腔鏡手術後適格割合、細胞診/画像(超音波、CTまたはMRI)による原発臓器/組織診断の positive predictive value、画像(超音波、CTまたはMRI)による進行期診断の positive predictive value、手術(ICS)施行割合、生存期間、無増悪生存期間とする。

*1: 完全腫瘍消失とはプロトコール治療終了時点で、CTまたはMRIで病変が消失し、異常な胸水/腹水貯留がなく、CA125<20と定義する。

0.3. 対象

0.3.1. 適格条件

- 1) 上腹部・下腹部(骨盤)画像所見(超音波[*1]、CT、MRI のいずれか)および腹水、胸水または腫瘍穿刺検体の細胞診所見により、卵巣、卵管、腹膜いずれかの原発の表層上皮性間質性の悪性腫瘍と診断される[*2]。
- 2) 画像所見(上記のものおよび胸部 XP/CT、シンチグラムなど)に規定上必要なら細胞診所見(胸水の場合など)を加えて、進行期 III 期または IV 期と診断し得る[*3]。
- 3) CA125>200U/ml かつ CEA<20ng/ml
- 4) 測定可能病変を有する
- 5) 初回治療例(先行する化学療法、放射線療法、手術などを受けていない症例)
- 6) 年齢：20 才以上 75 才以下
- 7) PS (ECOG) 0-3
- 8) 以下にあげる諸臓器機能を有する
 - 骨髄機能 WBC \geq 3,000/mm³、ANC(好中球) \geq 1,500/mm³、Plt \geq 100,000/mm³
 - 肝機能 AST(GOT) \leq 60IU/L、ALT(GPT) \leq 60IU/L、Total serum bilirubin \leq 1.5mg/dl
 - 腎機能 Serum creatinine \leq 1.5mg/dl、Creatinine clearance \geq 50ml/min
(Creatinine clearance の計算では、体表面積補正を行わない)
 - 心機能 正常または治療を必要としない程度の心電図変化
- 9) 本人より文書による同意(インフォームド・コンセント)が得られた症例

*1：登録に超音波診断を用いた場合でも、化学療法開始前には、上腹部・下腹部(骨盤)の CT または MRI(標的病変の部位によっては上腹部・下腹部(骨盤)以外の CT または MRI も必要)を行い、腫瘍縮小効果判定には CT あるいは MRI を用いる。(12.1. 効果判定(術前化学療法)の項参照)

*2：症状、画像所見などにより、消化器・乳腺などの他臓器原発癌が疑われる場合、消化管の検索(上部/下部の内視鏡、造影検査など)や乳癌の検索(超音波、造影検査など)などを行ない、他臓器原発癌を除外する。

*3：画像所見で 2cm 以上の明らかな単径または骨盤または傍大動脈の所属リンパ節の腫大を認める場合、その所見による進行期 III 期症例も含めてよい。

0.4. 治療

診断的腹腔鏡手術+術前化学療法(NAC)+腫瘍縮小手術(ICS)+術後化学療法(AC)

術前/術後化学療法：以下を 3 週 1 コースとして術前/術後とも 4 コース行なう。

TXL 175mg/m² div day 1

CBDCA AUC 6 div day 1

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録症例数：55 例

登録期間：1 年、追跡期間：登録終了後 3 年、総研究期間：4 年

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準等、臨床的判断を要するもの：研究事務局(表紙、6.1.、7.3.7.、17.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入等：JCOG データセンター(6.1.、10.2.、17.10.)

有害事象報告：JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(17.9.)

目次

0.	概要
0.1.	<u>シエーマ</u>
0.2.	<u>目的</u>
0.3.	<u>対象</u>
0.4.	<u>治療</u>
0.5.	<u>予定登録数と研究期間</u>
0.6.	<u>問い合わせ先</u>
1.	目的
2.	背景
2.1.	<u>対象</u>
2.2.	<u>対象に対する標準治療</u>
2.3.	<u>治療計画設定の根拠</u>
2.4.	<u>試験デザイン</u>
2.5.	<u>試験参加患者に予想される利益と不利益の要約</u>
2.6.	<u>本試験の意義</u>
2.7.	<u>付随研究</u>
3.	薬剤情報
3.1.	<u>PACLITAXEL(TXL)</u>
3.2.	<u>CARBOPLATIN(CBDCA)</u>
4.	本試験で用いる規準や定義
4.1.	<u>病期分類規準</u>
4.2.	<u>外科切除に関する定義</u>
5.	症例選択規準
5.1.	<u>適格条件</u>
5.2.	<u>除外規準</u>
6.	登録・割付
6.1.	<u>登録の手順</u>
6.2.	<u>ランダム割付と割付調整因子</u>
7.	治療計画と治療変更規準
7.1.	<u>プロトコール治療</u>
7.2.	<u>プロトコール治療中止・完了の規準</u>
7.3.	<u>治療変更規準</u>
7.4.	<u>併用療法・支持療法</u>
7.5.	<u>後治療</u>
8.	予期される有害反応と変更規準
8.1.	<u>有害事象/有害反応の評価</u>
8.2.	<u>予期される有害反応</u>
9.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール
9.1.	<u>登録前および化学療法開始前検査・観察項目</u>
9.2.	<u>プロトコール治療中の検査と有害反応の評価</u>
9.3.	<u>プロトコール治療終了後の検査と評価</u>
9.4.	<u>スタディカレンダー(I)</u>

9.5.	スタディカレンダー(2)
10.	データ収集
10.1.	記録用紙(CRF)の種類と提出期限
10.2.	記録用紙の送付方法
11.	有害事象の報告
11.1.	報告義務のある有害事象
11.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順
11.3.	研究代表者/研究事務局の責務
11.4.	効果・安全性評価委員会での検討 MONITORING COMMITTEE REVIEW
12.	効果判定とエンドポイントの定義
12.1.	効果判定(術前化学療法)
12.2.	効果判定(術後化学療法)
12.3.	完全腫瘍消失の判定
12.4.	解析対象集団の定義
12.5.	エンドポイントの定義
13.	統計的事項
13.1.	主たる解析における判断規準
13.2.	予定登録症例数・登録期間・追跡期間
13.3.	中間解析と試験の早期中止
13.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析
13.5.	最終解析
14.	倫理的事項
14.1.	患者の保護
14.2.	インフォームド・コンセント
14.3.	プライバシーの保護と患者識別
14.4.	プロトコルの遵守
14.5.	施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認 IRB
14.6.	プロトコルの内容変更について
15.	モニタリングと監査
15.1.	定期モニタリング
15.2.	施設訪問監査
16.	特記事項
16.1.	中央病理診断
16.2.	腫瘍縮小効果の中央判定
16.3.	付随研究
16.4.	登録状況の確認
17.	研究組織
17.1.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP:日本臨床腫瘍研究グループ)
17.2.	指定研究以外の研究班
17.3.	JCOG 代表者
17.4.	研究グループとグループ代表者
17.5.	研究代表者

17.6.	<u>研究事務局</u>
17.7.	<u>参加施設</u>
17.8.	<u>JCOG 臨床試験審査委員会</u>
17.9.	<u>JCOG 効果・安全性評価委員会</u>
17.10.	<u>データセンター</u>
18.	<u>研究結果の発表</u>
19.	<u>参考文献</u>
20.	<u>付表</u>
付表 1	<u>説明文書・同意書</u>
付表 2	<u>化学療法投与方法例</u>
付表 3	<u>ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)</u>
付表 4	<u>ECOG の Performance Status(PS)の日本語訳</u>
付表 5	<u>体表面積</u>
付表 6	<u>毒性規準(NCI-CTC ver.2.0 日本語訳 JCOG 版)目次</u>
付表 7	<u>ケースレポートフォーム一式</u>

表 1.	<u>卵巣癌進行期と予後</u>
表 2.	<u>進行卵巣癌における optimal surgery と予後</u>
表 3.	<u>進行卵巣癌における予後因子</u>
表 4.	<u>卵巣癌初回治療における TJ 療法の Dose finding study</u>
表 5.	<u>卵巣癌初回治療における TJ 療法の有効性に関する data</u>
表 6.	<u>卵巣癌標準治療における、臨床的 CR(cCR)、病理学的 CR(pCR)達成率</u>
表 7.	<u>進行卵巣癌に対する、NAC 療法と PCS の比較</u>
表 8.	<u>卵巣癌初回治療における TJ 療法の安全性に関する data</u>
表 9.	<u>プロトコール治療終了後の検査スケジュール</u>
表 10.	<u>検査のスケジュール(ICS 前まで)</u>
表 11.	<u>検査のスケジュール(ICS 後)</u>
表 12.	<u>NAC 療法および標準治療(PCS)における治療関連死亡率</u>