

201309016A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・治験推進研究事業）

再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の予後改善の
ための新たな治療法確立のための研究

（H24－臨研推－一般－008）

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 藤原 恵一

平成 26（2014）年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・治験推進研究事業）

再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の予後改善の
ための新たな治療法確立のための研究

（H24－臨研推－一般－008）

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 藤原 恵一

平成 26（2014）年 3 月

厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・治験推進研究事業）
再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の予後改善のための新たな治療法確立のための研究
(H24-臨研推-一般-008)

	研究者名	所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所)	所属研究機関 における職名
研究代表者	藤原恵一	埼玉医科大学 婦人科腫瘍学 (埼玉医科大学国際医療センター)	教授
研究分担者	板持広明	鳥取大学 婦人科腫瘍 (鳥取大学医学部附属病院)	講師
	笠松高弘	国立がん研究センター 婦人科悪性腫瘍学 (国立がん研究センター中央病院)	科長
	波多江正紀	鹿児島市立病院 婦人科腫瘍学 (鹿児島市立病院)	部長
	道前洋史	北里大学 医療統計学 (北里大学)	助教
	落合和徳	東京慈恵会医科大学 産婦人科 (東京慈恵会医科大学附属病院)	教授
	高野忠夫	東北大学病院 婦人科腫瘍 (東北大学病院)	特任教授
	杉山徹	岩手医科大学 婦人科腫瘍 (岩手医科大学附属病院)	教授
	野河孝充	独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 婦人科 (独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター)	統括診療部長
	万代昌紀	近畿大学 婦人科腫瘍 (近畿大学医学部産科婦人科学教室)	教授
	櫻木範明	北海道大学 婦人科腫瘍学 (北海道大学病院)	教授
	榎本隆之	新潟大学医歯学系 婦人科腫瘍学 (新潟大学医歯学総合病院)	教授

GOG213試験登録状況

施設No.	施設名	登録症例数
109 - 01	埼玉医科大学国際医療センター	10
109 - 04	東京慈恵会医科大学	2
109 - 05	鹿児島市立病院	2
109 - 07	慶應義塾大学	1
109 - 08	近畿大学	1
109 - 10	国立がんセンター中央病院	3
109 - 13	鳥取大学	1
109 - 16	四国がんセンター	9
109 - 17	東北大学大学院医学系研究科・医学部	5
109 - 18	北海道大学病院	1
109 - 20	岩手医科大学	1
109 - 22	広島大学病院	4
109 - 24	新潟大学医歯学総合病院	1
	Total	41

目 次

I. 総括研究報告	
再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の予後改善のための新たな治療法確立の ための研究	1
藤原恵一	
II. プロトコル	19
III. 同意説明文書	239
IV. 文献	313

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・治験推進研究事業）
総括研究報告書

再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の予後改善のための新たな治療法確立の
ための研究
H24－臨研推－一般－008

研究代表者 藤原恵一 埼玉医科大学国際医療センター
婦人科腫瘍科 教授

研究要旨

再発卵巣癌・腹膜癌・卵管癌に対する Bevacizumab (Bev) 投与のランダム化第Ⅲ相試験であり、パクリタキセルとカルボプラチン併用 (TC) 療法に Bev の併用および Bev の維持療法の Second line としての有用性を検証する。同時に、再発癌に対する手術療法の有用性を評価する、厚生労働省先進医療（旧高度医療評価制度）に基づく第Ⅲ相比較試験である。

A. 研究目的

上皮性卵巣癌は初回化学療法によく奏効するものの、半数以上の症例が再発する。治療後 6 カ月以上経過して再発するものを化学療法感受性再発例として取り扱い、現時点ではパクリタキセルとカルボプラチン併用 (TC) 療法が標準化学療法である。しかし、再発後の生存期間の中央値は約 2 年と予後不良であるので、延命効果に寄与する薬物療法の開発が求められている。Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) に対するモノクローナル抗体であるベバシズマ

ブ (Bev) は再発卵巣癌、腹膜癌、卵管癌に対して行われた第Ⅱ相試験において高い有効性を示している。最近、2 つのランダム化第Ⅲ相比較試験 (GOG-0218, ICON-7) の成績が報告され、初発進行上皮性卵巣癌・腹膜癌に対する TC 療法に Bev の上乗せおよび維持療法が有意に無病生存率を改善することが明らかとなった。本研究はそれに続く世界初の再発卵巣癌・腹膜癌・卵管癌に対する Bev 投与のランダム化第Ⅲ相試験 (GOG213 試験) であり、TC 療法に Bev の併用および Bev の維持療法の Second line

としての有用性を検証する。同時に、再発癌に対する手術療法の有用性を評価する意欲的な研究である。

本試験は先進医療（旧高度医療評価制度）の下で遂行する。

B. 研究方法

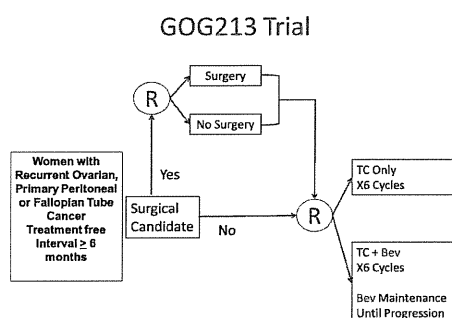


図 1

本試験の対象症例は、プラチナフリー期間 6 ヶ月以上のプラチナ感受性再発卵巣癌、卵管癌、腹膜癌である。

研究者が、再発腫瘍が摘出手術の候補と考えられた場合は、手術を行うかどうかのランダム化の対象となる。そのいずれに割り付けられた場合も、手術適応症例でない場合のいずれも、化学療法として TC 療法 対 TC+Bev のランダム化が行われる。（図 1）

目標症例は、GOG 全体で 927 例（うち手術ランダム化症例 267 例）、我が国から、50 例登録を目標とする。

本試験は、北里大学臨床研究機構臨床試験コーディネーティング部の管理の下、GOG Japan 施設で遂行し、すべてのデータは米国 GOG Data Center に送られ、独立したデータ管

理と統計解析を行う。

（倫理面への配慮）

本試験は、臨床研究に関する倫理指針に則り施行される。候補患者への説明は各施設の倫理委員会で承認された説明文を用い、文書で同意を得る。患者には、同意の自由、同意撤回の自由、本試験参加による利益、不利益を伝える。個人情報適切に管理される。利益相反は各施設によって審査管理される。

C. 研究結果

本試験は、米国 GOG では 2008 年 9 月に開始された（NCT00565851）。

本邦においては、Bev は NCI から輸入されたものを使用するので、患者には無償提供出来るよう、2009 年より先進医療（旧高度医療評価制度）への申請を行い、2010 年 1 月 29 日に開催された高度医療評価会議において本研究が承認され、引き続き 2010 年 4 月 16 日に開催された先進医療専門家会議において承認された。

これを受け、埼玉医科大学国際医療センターで本試験を開始し、その後、13 施設で開始した。現在日本からの登録症例数は 41 例である。

GOG 全体では現在までに 805 例が登録されている。Bev 投与のランダム化対象登録症例数はすでに目標を達成（674 例）したため、2011 年 8 月より、手術施行のランダム化のみが行われるようになり、プロトコルが改訂された。これらの症例に対しては、希望のある患者には全員 Bev が使用出来

ることとなっている（図2）。

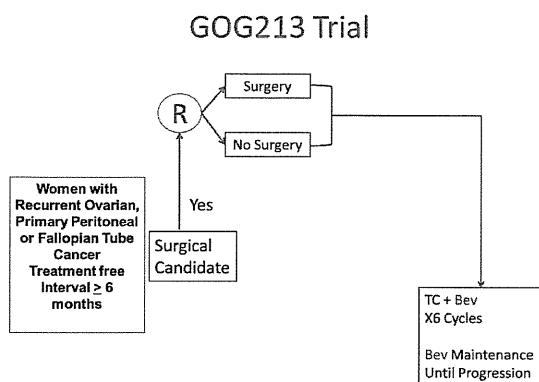


図2

国内の進捗状況の確認、安全性情報の徹底を目的として、GOG Japan 委員会を以下のごとく開催した。

平成 25 年 4 月 12 日
平成 25 年 6 月 7 日
平成 25 年 7 月 12 日
平成 25 年 9 月 20 日
平成 25 年 11 月 8 日
平成 26 年 2 月 14 日

また、本試験の実施母体である GOG の Business Meeting（下記日程参照）に研究者を派遣し、情報収集するとともに意見交換を行い、現状と問題点の把握、解決策について検討した。

平成 25 年 7 月 18 日～7 月 20 日
平成 26 年 2 月 6 日～2 月 9 日

本試験の対象となる患者数は限られているため、JGOG のネットワークを用いて、協力施設への紹介を促すとともに、症例紹介の依頼パンフレットを作成し、地方研究会の機会に配布した。また、年 2 回行われる日本婦人科腫瘍学会などの全国学会に、JGOG のブースを出展し、ポスター掲示を行うと共に、パンフレットを配布し、日本全国の腫瘍専門医に本試験の衆知を図り、症例紹介を依頼した。

さらに、平成 25 年 9 月 27 日、北里大学薬学部において、本研究の PI である MD Anderson Cancer Center の Coleman 博士を招聘し、GOG213 試験 Investigator Meeting を開催し、本試験の重要性を研究者に対してあらためて強調してもらうことにより、いっそうの症例登録を促した。

2013 年 11 月ベバシズマブが保険承認されたことを受け、先進医療の取り下げ手続きが必要となる可能性があるため、平成 26 年 3 月 6 日現在新規登録を中止している。

D. 考察

我が国において卵巣癌は増加傾向にあり、毎年 7,400 人が罹患し、4,400 人が死亡している（がんの統計 2005 年度版がん研究振興財団）。卵巣癌は初回治療によく奏効するものの、半数以上の症例が再発する。治療後 6 カ月以上経過して再発するものを化学療法感受性再発例として取扱い、タキサン、プラチナの併用療法が標準化学

療法である(卵巣がん治療ガイドライン 2010 日本婦人科腫瘍学会編)。しかしながら、進行卵巣癌の 5 年生存率は 20%でしかなく、再発後の生存期間の中央値は約 2 年と予後不良である。したがって、再発卵巣癌に対して高い抗腫瘍効果が得られ、延命効果に寄与する薬物療法の開発が強く求められる。

Bev は Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) に対するモノクローナル抗体であり、腫瘍増殖を促す血管新生を抑制する。これまで再発・難治性卵巣癌に対して行われた Bev 単剤投与の第 II 相試験 (Burger. J Clin Oncol. 2007) では、21%と固形癌の中で最も高い奏効率を示し、卵巣癌に対する画期的新薬として期待される。最近、海外の 2 つのランダム化第 III 相比較試験において、初発進行上皮性卵巣癌・腹膜癌に対するパクリタキセルとカルボプラチン併用療法にベバシズマブの併用および維持療法が有意に無病生存率を改善した。(GOG-0218, ICON7 試験)

われわれは、この GOG-0218 試験を、医師主導治験として行った実績がある。本試験はそれに続く、世界初の再発上皮性卵巣癌・腹膜癌・卵管癌に対するベバシズマブ投与のランダム化第 III 相試験である。本研究は高度医療評価制度の承認を受け、第 3 項先進医療として国内 13 医療機関において実施している。しかも米国 NCI から無償提供された試験薬を輸入して実施する国際共同試験である。

すなわち、本試験は我が国の新しい臨床試験制度に基づき、さらに米国 NCI から輸入した試験薬を用いて行う、我が国発の国際共同ランダム化比較試験であり、今後新たな新薬開発試験実施体制としてモデルとなり得ると考えられる。

E. 結論

世界初の再発上皮性卵巣癌・腹膜癌・卵管癌に対する TC 療法にベバシズマブ投与を加える有用性を検証するランダム化第 III 相試験 (GOG213 試験) を、米国 NCI から無償提供された試験薬を輸入して実施する国際共同試験として、我が国における新たな臨床試験制度である高度医療評価制度の承認を受け、第 3 項先進医療として国内 13 医療機関において実施している。一日も早い登録終了を目指し、結果を得ることが肝要である。

F. 健康危険情報

米国、我が国における Bevacizumab の有害事象報告を定期的に配信するとともに、本試験のモニタリングを定期的に施行し、安全性情報の共有を図っている。

G. 研究発表

(研究代表者：藤原恵一)

1. Takano M, Ochi H, Takei Y, Miyamoto M, Hasumi Y, Kaneta Y, Nakamura K, Kurosaki A, Satoh T, Fujiwara H, Nagao S, Furuya K, Yokota H, Ito K, Minegishi T, Yoshikawa H, Fujiwara K, Suzuki

- M. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? *Br J Cancer*. 2013 Oct 1;109(7):1760-5
2. Nagao S, Nishio S, Michimae H, Tanabe H, Okada S, Otsuki T, Tanioka M, Fujiwara K, Suzuki M, Kigawa J. Applicability of the concept of "platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: The SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study. *Gynecol Oncol*. 2013 Sep 25. doi:pii: S0090-8258(13)01195-5. 10.1016/j.ygyno.2013.09.021.
 3. Fujiwara K, Nagao S, Aotani E, Hasegawa K. Principle and evolving role of intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Sep;14(13):1797-806.
 4. Fujiwara K, Kurosaki A, Hasegawa K. Clinical trials of neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer: what do we gain after an EORTC trial and after two additional ongoing trials are completed? *Curr Oncol Rep*. 2013 Jun;15(3):197-200.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし
- (研究分担者：板持広明)
1. Kudoh A, Oishi T, Itamochi H, Sato S, Naniwa J, Sato S, Shimada M, Kigawa J, Harada T: Dual inhibition of phosphatidylinositol 3'-kinase and mammalian target of rapamycin using NVP-BEZ235 as a novel therapeutic approach for mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* in press
 2. Uegaki K, Shimada M, Sato S, Deura I, Naniwa J, Sato S, Oishi T, Itamochi H, Harada T, Kigawa J: Outcome of stage IB2-IIB patients with bulky uterine cervical cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy. *Int J Clin Oncol* in press
 3. Itamochi H, Nishimura M, Oumi N, Kato M, Oishi T, Shimada M, Sato S, Naniwa J, Sato S, Kudoh A, Kigawa J, Harada T: Checkpoint Kinase Inhibitor AZD7762 Overcomes Cisplatin Resistance in Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *Int J Gynecol Cancer* 24: 61-69, 2014
 4. Taniguchi F, Itamochi H, Harada T, Terakawa N: Fibroblast growth factor receptor 2 expression may be involved in transformation of ovarian endometrioma to clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 23: 791-796, 2013
 5. Itamochi H, Kato M, Nishimura M, Oumi N, Oishi T, Shimada M, Sato

- S, Naniwa J, Sato S, Nonaka M, Kudoh A, Terakawa N, Kigawa J, Harada T: Establishment and characterization of a novel ovarian clear cell adenocarcinoma cell line, TU-OC-1, with a mutation in the PIK3CA gene. *Hum Cell* 26: 121-127, 2013
6. Yang JY, Yoshihara K, Tanaka K, Hatae M, Masuzaki H, Itamochi H, Takano M, Ushijima K, Tanyi JL, Coukos G, Lu Y, Mills GB, Verhaak RG: Predicting time to ovarian carcinoma recurrence using protein markers. *J Clin Invest* 123: 3740-3750, 2013
 7. Shimada M, Itamochi H, Kigawa J: Nedaplatin: a cisplatin derivative in cancer chemotherapy. *Cancer Manage Res* 2013: 67-76, 2013
 8. Naniwa J, Itamochi H, Kigawa J: Implication of Clear Cell and Mucinous Histology. In: *Ovarian Cancer - A Clinical and Translational Update*, Díaz-Padilla I ed., INTECH, Rijeka, pp. 97-116, 2013
 9. Oshita T, Itamochi H, Nishimura R, Numa F, Takehara K, Hiura M, Tanimoto H, Noma J, Hayase R, Murakami A, Fujimoto H, Kanamori Y, Kitada F, Shitsukawa K, Nagaji M, Minagawa Y, Fujiwara M, Kigawa J: Clinical impact of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer: a retrospective survey by the Sankai Gynecology Study Group. *Int J Clin Oncol* 18: 1107-1113, 2013
- (研究分担者：笠松高弘)
1. Eto T, Saito T, Shimokawa M, Hatae M, Takeshima N, Kobayashi H, Kasamatsu T, Yoshikawa H, Kamura T, Konishi I. Status of treatment for the overall population of patients with stage IVb endometrial cancer, and evaluation of the role of preoperative chemotherapy: A retrospective multi-institutional study of 426 patients in Japan. *Gynecol Oncol* 2013.
 2. Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, Saito T, Kuzuya K, Nakanishi T, Yasugi T, Yaegashi N, Yokota H, Kodama S, Mizunoe T, Hiura M, Kasamatsu T, Shibata T, Kamura T, Japan Clinical Oncology G. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *Br J Cancer* 2013;108: 1957-63.
 3. Matsubara A, Sekine S, Ogawa R, Yoshida M, Kasamatsu T, Tsuda H, Kanai Y. Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia Is a Neoplastic Entity With Frequent

- Activating GNAS Mutations. *Am J Surg Pathol* 2013.
4. Murakami N, Kasamatsu T, Morota M, Sumi M, Inaba K, Ito Y, Itami J. Radiation Therapy for Stage IVA Cervical Cancer. *Anticancer Res* 2013;33: 4989-94.
 5. Murakami N, Kasamatsu T, Sumi M, Yoshimura R, Takahashi K, Inaba K, Morota M, Mayahara H, Ito Y, Itami J. Radiation therapy for primary vaginal carcinoma. *J Radiat Res* 2013;54: 931-7.
 6. Koga Y, Katayose S, Onda N, Kasamatsu T, Kato T, Ikeda S, Ishikawa M, Ishitani K, Hirai Y, Matsui H. Usefulness of Immuno-Magnetic Beads Conjugated with Anti-EpCAM Antibody for Detecting Endometrial Cancer Cells. *Journal of Cancer Therapy* 4:1273-82, 2013.
- (研究分担者：波多江正紀)
1. Status of treatment for the overall population of patients with stage IVb endometrial cancer, and evaluation of the role of preoperative chemotherapy: A retrospective multi-institutional study of 426 patients in Japan. Eto T, Saito T, Shimokawa M, Hatae M, Takeshima N, Kobayashi H, Kasamatsu T, Yoshikawa H, Kamura T, Konishi I. *Gynecol Oncol*. 2013 Dec;131(3):574-80
 2. Predicting time to ovarian carcinoma recurrence using protein markers. Yang JY, Yoshihara K, Tanaka K, Hatae M, Masuzaki H, Itamochi H; Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network, Takano M, Ushijima K, Tanyi JL, Coukos G, Lu Y, Mills GB, Verhaak RG. *J Clin Invest*. 2013 Sep 3;123(9):3740-50
 3. Endocervical glandular neoplasia associated with lobular endocervical glandular hyperplasia is HPV-independent and correlates with carbonic anhydrase-IX expression: a Gynaecological Oncology Group Study. Liao SY, Rodgers WH, Kauderer J, Darcy KM, Carter R, Susumu N, Nagao S, Walker JL, Hatae M, Stanbridge EJ. *Br J Cancer*. 2013 Feb 19;108(3):613-20.
 4. High-risk ovarian cancer based on 126-gene expression signature is uniquely characterized by downregulation of antigen presentation pathway. Yoshihara K, Tsunoda T, Shigemizu D, Fujiwara H, Hatae M, Fujiwara H, Masuzaki H, Katabuchi H, Kawakami Y, Okamoto A, Nogawa T, Matsumura N, Udagawa Y, Saito T, Itamochi H, Takano M, Miyagi E, Sudo T, Ushijima K, Iwase H, Seki H, Terao Y, Enomoto T, Mikami M,

(研究分担者：道前洋史)

1. Niho S, Suzuki K, Sakai H, Kaburagi T, Koike T, Minato K, Kato T, Okamoto H, Seto T, Hosomi Y, Shimizu K, Oshita F, Kunitoh H, Tsuboi M, Michimae H, Takeuchi M, Watanabe K and Ikeda N. Feasibility trial of adjuvant chemotherapy with docetaxel plus cisplatin followed by maintenance chemotherapy of S-1 in completely resected non-small cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0809. *British Journal of Cancer*, 109(3):545-551, 2013.
2. Katumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, Aoki D, Jobo T, Komada S, Terauchi F, Tsuda H, Sugiyama T and Ochiai K. 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. *The Lancet Oncology*, 14(10):1020-1026, 2013.

(研究分担者：落合和徳)

1. 落合和徳. 【婦人科がんの予防戦略と早期診断】 卵巣がん リスク因子を考慮した卵巣がん予防. *臨床婦人科産科* 2013;67(8):825-831.
2. 白石絵莉子, 山本瑠伊, 山下修位,

林 千景, 駒崎裕美, 高橋一彰, 堀谷まどか, 永田知映, 上田 和, 斉藤元章, 矢内原 臨, 高倉 聡, 山田恭輔, 落合和徳, 岡本愛光. 卵巣原発ミューラー管性腺肉腫の1例 妊孕性温存手術後の再発. *東京産科婦人科学会*

誌;62(1):116-121, 2013

3. 飯田泰志, 田部 宏, 落合和徳. 【次世代の婦人科がん治療を展望する】 婦人科がんに対する分子標的薬の開発: JGOG 臨床試験. *産婦人科の実際*;62(3):283-288, 2013
4. 落合和徳. 化学療法先行治療を進行卵巣がんの標準治療とするための研究 卵巣明細胞腺癌における IL-6 シグナルに関する検討 分担研究報告書. 厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業) (H22-がん臨床一般-020) 平成 24 年度総括研究報告書;37-8, 2013
5. Yamada K, Tanabe H, Imai M, Jobo T, Kudo K, Fujiwara H, Nagata C, Furuya K, Suzuki M, Ochiai K, Tanaka T, Yasuda M. Feasibility study of paclitaxel plus carboplatin in patients with endometrial cancer: a Japan Kanto Tumor Board study (JKTB trial). *J Obstet Gynaecol Res*;39(1):311-6, 2013
6. Ushijima K, Kamura T, Tamura K, Kuzuya K, Sugiyama T, Noda K, Ochiai K. Docetaxel/irinotecan combination chemotherapy in platinum/taxane-refractory and-resistant ovarian

cancer:JGOG/WJGOG Intergroup Study. *Int J Clin Oncol.*;18(1):126-31

(研究分担者：高野忠夫)

1. Takano T, Otsuki T, Tokunaga H, Toyoshima M, Utsunomiya H, Nagase S, Niikura H, Ito K, Yaegashi N, Yamada H, Tase T, Kagabu M, Shoji T, Sugiyama T, Sato N, Fujimoto T, Terada Y, Nakahara K, Kurachi H, Yokoyama Y, Mizunuma H, Soeda S, Nishiyama H, Matsumoto T, Sato S, Shimada M, Kigawa J.: Paclitaxel-carboplatin for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus: the Japan Uterine Sarcoma Group and Tohoku Gynecologic Cancer Unit Study. *Int J Clin Oncol.* 2014 Jan 7.
2. Suzuki F, Nagase S, Suzuki K, Oba E, Hiroki E, Matsuda Y, Akahira J, Nishigori H, Sugiyama T, Otsuki T, Yoshinaga K, Takano T, Niikura H, Ito K, Sasano H, Yaegashi N.: Decreased expression of 14-3-3 σ is predictive of poor prognosis for patients with human uterine papillary serous carcinoma. *Tohoku J Exp Med.* 2013;231(3):193-9.
3. Takano T, Niikura H, Ito K, Nagase S, Utsunomiya H, Otsuki T, Toyoshima M, Tokunaga H, Kaiho-Sakuma M, Shiga N, Nagai T, Tanaka S, Otsuki A, Kurosawa H, Shigeta S, Tsuji K, Yamaguchi T, Yaegashi N.: Feasibility study of gemcitabine plus docetaxel in advanced or recurrent uterine leiomyosarcoma and undifferentiated endometrial sarcoma in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2013 Oct 24.
4. Niikura H, Kaiho-Sakuma M, Tokunaga H, Toyoshima M, Utsunomiya H, Nagase S, Takano T, Watanabe M, Ito K, Yaegashi N.: Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013 Nov;131(2):299-303.
5. Kojimahara T, Nakahara K, Takano T, Yaegashi N, Nishiyama H, Fujimori K, Sato N, Terada Y, Tase T, Yokoyama Y, Mizunuma H, Shoji T, Sugiyama T, Kurachi H.: Yolk sac tumor of the ovary: a retrospective multicenter study of 33 Japanese women by Tohoku Gynecologic Cancer Unit (TGCU). *Tohoku J Exp Med.* 2013;230(4):211-7.
6. Tanaka S, Nagase S, Kaiho-Sakuma M, Nagai T, Kurosawa H, Toyoshima M, Tokunaga H, Otsuki T, Utsunomiya H, Takano T, Niikura H, Ito K, Yaegashi N.: Clinical outcome of pelvic exenteration in patients with advanced or recurrent uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol.* 2013 Feb 13.
7. Tokunaga H, Nagase S, Yoshinaga K,

Tanaka S, Nagai T, Kurosawa H, Kaiho-Sakuma M, Toyoshima M, Otsuki T, Utsunomiya H, Takano T, Niikura H, Ito K, Yaegashi N.: Small cell carcinoma of the uterine cervix: clinical outcome of concurrent chemoradiotherapy with a multidrug regimen. *Tohoku J Exp Med.* 2013;229(1):75-81.

(研究分担者：杉山徹)

1. Eriko Takatori, Tadahiro Shoji, Takashi Sawai, Akira Kurose, Toru Sugiyama. Analysis of the antitumor activity of gemcitabine and carboplatin against ovarian clear-cell carcinoma using the DNA damage marker γ H2AX. *OncoTargets and Therapy*; 6:901-7. 2013
2. Tomonobu Kanasugi, Akihiko Kikuchi, Atsushi Matsumoto, Miyuki Terata, Chizuko Isurugi, Rie Oyama, Akimune Fukushima, Toru Sugiyama. Monochorionic twin fetus with VACTERL association after intracytoplasmic sperm injection. *Congenital Anomalies*; 53(2):95-7.2013
3. Rie Oyama, Marianna Jakab, Miuki Terata, Chizuko Isurugi, Yoshitaka Kaido, Tomonobu Knasugi, Akihiko Kikuchi, Toru Sugiyama, Ron Kikinis, Sonia Pujol. Towards improved ultrasound-based analysis and 3D visualization of the fetal brain using 3D Slicer. *Ultrasound in*

*Obstetrics and Gynecology.*42.609-10.2013

4. Yoshihito Yokoyama, Masayuki Futagami, Toshio Fujimoto, Yukihiro Terada, Eriko Takatori, Toru Sugiyama, Takeo Otsuki, Nobuo Yaegashi, Takanobu Kojimahara, Hirohisa Kurachi, Hiroshi Nishiyama, Keiya Fujimori, Toru Tase, Hideki Mizunuma. Investigation of the clinicopathological features of fallopian tube malignancy. *Oncology Reports.*30.79-84.2013
5. Eriko Takatori, Tadahiro Shoji, Yasuko Suga, Hanae Niinuma, Yuki Miura, Yoshitaka Kaido, Anna Takada, Masahiro Kagabu, Satoshi Takeuchi, Toru Sugiyama .A pilot study of oxaliplatin with oral S-1 as second-line chemotherapy for patients with recurrent adenocarcimona of the uterine cervix. *International Journal of Clinical Oncology.*03/2013;
6. Miyuki Terata, Akihiko Kikuchi, Tomonobu Kanasugi, Rie Oyama, Akimune Fukushima, Toru Sugiyama. Prenatal diagnosis of parasitic conjoined twins with three-dimensional ultrasound. *Congenital Anomalies* 09/2013;:131-3.2013
7. Tadahiro Shoji, Eriko Takatori, Tatsunori Saito, Hideo Omi, Masahiro Kagabu, Fumiharu Miura,

- Satoshi Takeuchi, Toru Sugiyama. Neoadjuvant chemotherapy using platinum- and taxane-based regimens for bulky stage Ib2 to IIb non-squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*:71:657-662.2013
8. Yoshitaka Kaido, Akihiko Kikuchi, Rie Oyama, Tomonobu Kanasugi, Akimune Fukushima, Toru Sugiyama. Prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging findings of a hypovascular epignathus with a favorable prognosis. *J Med Ultrasonics* 40:61-64, 2013
 9. Yoshitaka Kaido, Akihiko Kikuchi, Tomonobu Kanasugi, Akimune Fukushima, Toru Sugiyama. Acute abdomen due to ovarian congestion: A fallopian tube accompanied by a paratubal cyst, coiling tightly round the ovary. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*.39 (1)402-405.2013
 10. Yasuo Ohashi, Yukari Uemura, Yasuhito Fujisaka, Toru Sugiyama, Hironobu Ohmatsu, Noriyuki Katsumata, Rumiko Okamoto, Nagahiro Saijo, Tomomitsu Hotta Meta-analysis of epoetin beta and darbepoetin alfa treatment for chemotherapy-induced anemia and mortality: Individual patient data from Japanese randomized, placebo-controlled trials. *Cancer Science*.;104(4):481-5.2013
- (研究分担者：野河孝充)
1. 野河孝充：21. 産婦人科疾患 膣・外陰癌. 今日の治療指針 2013 年版(volume 55) 2013, pp1107-8, 医学書院, 東京.
 2. Takayoshi Nogawa, Masamichi Hiura, Hideyuki Tanaka, Toshiaki Sato, Reiko Furuta, Kayako Watanabe, Tsunekazu Kita, Kaichiro Yamamoto, Mikio Mikami, Ken Takizawa(Japan Gynecologic oncology Group):Prospective evaluation of the Amplacor HPV test for predicting progression of cervical intraepithelial neoplasia2. *J Obstet Gynaecol Res* 39(8):1347-1353, 2013.
 3. 小西晴久、竹原和宏、大亀真一、小島淳美、白山裕子、松元 隆、横山 隆、野河孝充：術前に卵巣癌との鑑別に苦慮した小腸癌の 1 例. 現代産婦人科 第 62 巻 第 1 号 2013, pp123-126, 中国四国産科婦人科学会, 岡山.
 4. Kazuhiro Takehara, Hiroko Nakamura, Tomoya Mizunoe, Takayoshi Nogawa: Primary Malignant Melanoma of the Vagina with a Survival of Longer than 5 Years after Recurrence: Case Report and Review of the Literature. *Gynecol Obstet (Sunnyvale)* 3(6),

2013.(OPEN-ACCESS Journal)

(研究分担者：万代昌紀)

1. Tan TZ, Miow QH, Huang RY, Wong MK, Ye J, Lau JA, Wu MC, Bin Abdul Hadi LH, Soong R, Choolani M, Davidson B, Nesland JM, Wang LZ, Matsumura N, Mandai M, Konishi I, Goh BC, Chang JT, Thiery JP, Mori S. Functional genomics identifies five distinct molecular subtypes with clinical relevance and pathways for growth control in epithelial ovarian cancer. *EMBO Mol Med.* 2013 Jul;5(7):983-98.
2. Kharma B, Baba T, Mandai M, Matsumura N, Murphy SK, Kang HS, Yamanoi K, Hamanishi J, Yamaguchi K, Yoshioka Y, Konishi I. Utilization of genomic signatures to identify high-efficacy candidate drugs for chemorefractory endometrial cancers. *Int J Cancer.* 2013 Nov;133(9):2234-44.
3. Abiko K, Mandai M, Hamanishi J, Yoshioka Y, Matsumura N, Baba T, Yamaguchi K, Murakami R, Yamamoto A, Kharma B, Kosaka K, Konishi I. PD-L1 on Tumor Cells Is Induced in Ascites and Promotes Peritoneal Dissemination of Ovarian Cancer through CTL Dysfunction. *Clin Cancer Res.* 2013 Mar 15;19(6):1363-74.

(研究分担者：櫻木範明)

1. Dong P, Kaneuchi M, Konno Y, Watari H, Sudo S, Sakuragi N. Emerging therapeutic biomarkers in endometrial cancer. *Biomed Res Int.* 2013;2013:130362. Epub 2013 Jun 11.
2. Dong P, Kaneuchi M, Xiong Y, Cao L, Cai M, Liu X, Guo S, Ju J, Jia N, Konno Y, Watari H, Hosaka M, Sudo S, Sakuragi N. Identification of KLF17 as a novel epithelial to mesenchymal transition inducer via direct activation of TWIST1 in endometrioid endometrial cancer. *Carcinogenesis.* 2013 (in press)
3. Dong P, Kaneuchi M, Watari H, Sudo S, Sakuragi N. MicroRNA106b modulates epithelial-mesenchymal transition by targeting TWIST1 in invasive endometrial cancer cell lines. *Mol Carcinog.* 2013 Sep 3 [Epub ahead of print]
4. Hosaka M, Fujita H, Hanley SJ, Sasaki T, Shirakawa Y, Abiko M, Kudo M, Kaneuchi M, Watari H, Kikuchi K, Sakuragi N. Incidence risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 or more severe lesions is a function of human papillomavirus genotypes and severity of cytological and histological abnormalities in adult Japanese women. *Int J Cancer.* 2013;132(2):327-34 [Epub ahead of

- print]
5. Kang S, Todo Y, Odagiri T, Mitamura T, Watari H, Kim JW, Nam JH, Sakuragi N. A low-risk group for lymph node metastasis is accurately identified by Korean gynecologic oncology group criteria in two Japanese cohorts with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013; 129:33-7
 6. Kato T, Watari H, Takeda M, Hosaka M, Mitamura T, Kobayashi N, Sudo S, Kaneuchi M, Kudo M, Sakuragi N. Multivariate prognostic analysis on the patients with adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *J Gynecol Oncol* 2013;24:222-8
 7. Kobayashi N, Abedini M, Sakuragi N, Tsang BK. PRIMA-1 increases cisplatin sensitivity in chemoresistant ovarian cancer cells with p53 mutation: a requirement for Akt down-regulation. *J Ovarian Res*. 2013;6(1):7 [Epub ahead of print]
 8. Michimata R, Watari H, Tomaru U, Sakuragi N, Ishizu A. Human papillomavirus (HPV) 16-positive uterine cervical squamous cell carcinoma with co-infection of HPV34 has lower incidence in lymph node metastasis than that without co-infection of HPV34. *Pathobiol*. 2013;80:259-64
 9. Mitamura T, Watari H, Wang L, Kanno H, Hassan MK, Miyazaki M, Katoh Y, Kimura T, Tanino M, Nishihara H, Tanaka S, Sakuragi N. Downregulation of miRNA-31 induces taxane resistance in ovarian cancer cells through increase of receptor tyrosine kinase MET. *Oncogenesis*. 2013;2:e40
 10. Todo Y, Choi HJ, Kang S, Kim JW, Nam JH, Watari H, Tamakoshi A, Sakuragi N. Clinical significance of tumor volume in endometrial cancer: A Japan-Korea cooperative study. *Gynecol Oncol*. 2013;131:294-8
 11. Todo Y, Sakuragi N. Methodological considerations in the analysis of the therapeutic significance of lymphadenectomy in endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013; 52:8-13
 12. Todo Y, Sakuragi N. Systematic lymphadenectomy in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(2):417-7
 13. Todo Y, Sakuragi N. Randomized controlled trial versus comparative cohort study in verifying the therapeutic role of lymphadenectomy in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol*. 2013;18(2):200-6
 14. Todo Y, Watari H, Okamoto K, Hareyama H, Minobe S, Kato H,

- Sakuragi N. Tumor volume successively reflects the state of disease progression in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;129:472-7
15. Zhai H, Karaayvaz M, Dong P, Sakuragi N, Ju J. Prognostic Significance of miR-194 in Endometrial Cancer. *Biomarker Research.* 2013;1:12-7
- (研究分担者：榎本隆之)
1. Miyatake, T. Ueda, Y. Morimoto, A. Enomoto, T. Nishida, S. Shirakata, T. Oka, Y. Tsuboi, A. Oji, Y. Hosen, N. Nakatsuka, S. Morita, S. Skamoto, J. Sugiyama, H. Kimura, T., WT1 peptide immunotherapy for gynecologic malignancies resistant to conventional therapies: a phase II trial, *J Cancer Res Clin*, 139(3), 457-63, 2013
 2. Hiramatsu, K. Ueda, Y. Yoshino, K. Fujita, M. Morii, E. Enomoto, T. Kimura, T., Conization using Shimodaira-Taniguchi procedure for adenocarcinoma in situ of the uterine cervix, *Eur J Obstet Gyn R B*, 168(2):218-21, DOI: 10.1016/j.ejogrb. [Epub ahead of print], 2013
 3. Yokoyama, T. Yoshino, K. Ueda, Y. Enomoto, T., Association between Endometriosis and Ovarian Cancer: A Review of Epidemiologic, Pathologic, Genetic, and Clinical Data, *Endometriosis: Risk Factors, Symptoms and Management*, Pub.Date:2013-3rd Quarter, 2013,
 4. Ueda, Y. Enomoto, T. Matsuzaki, S. Kobayashi, E. Kimura, T. Yoshino, K. Fujita, M. Tsutsui, T. Kimura, T., Taxane-sensitivity of ovarian carcinomas previously treated with paclitaxel and carboplatin, *Cancer Chemoth Pharm*, 71(6):1411-6, 2013
 5. Ueda, Y. Miyatake, T. Nagamatsu, M. Yamasaki, M. Nishio, Y. Yoshino, K. Fujita, M. Tsutsui, T. Enomoto, T. Kimura, T., A phase II study of a combination chemotherapy using docetaxel and irinotecan for TC-refractory or TC-resistant ovarian carcinomas (GOGO-OV2 Study) and for primary clear or mucinous ovarian carcinomas (GOGO-OV3 Study), *Eur J Obstet Gyn R B*, 170(1),259-63,2013
 6. Yoshino, K. Enomoto, T. Fujita, M. Ueda, Y. Kimura, T. Kobayashi, E. Tsutsui, T. Kimura, T., Salvage chemotherapy for recurrent or persistent clear cell carcinoma of the ovary: a single-institution experience for a series of 20 patients, *Int J Clin Oncol*, 18(1), 148-53, 2013
 7. Yokoyama, T. Enomoto, T. Serada, S. Morimoto, A. Matsuzaki, S. Ueda, Y. Yoshino, K. Fujita, M. Kyo, S. Iwahori, K. Fujimoto, M. Kimura, T. Naka, T., Plasma membrane