

201409007A

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 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 藤原 恵一

平成 27（2015）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 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 藤原 恵一

平成 27（2015）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) | 准教授 |
| | 石川光也 | 国立がん研究センター中央病院 婦人腫瘍科 (国立がん研究センター中央病院) | 外来医長 |
| | 中村俊昭 | 鹿児島市立病院 婦人科腫瘍 (鹿児島市立病院) | 産婦人科科長 |
| | 道前洋史 | 北里大学 医療統計学 (北里大学) | 助教 |
| | 岡本愛光 | 東京慈恵会医科大学 婦人科腫瘍 (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 (近畿大学医学部附属病院) | 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 | |

| | | |
|-------|--|------|
| 青木大輔 | 慶應義塾大学 産婦人科学 (慶應義塾大学病院) | 教授 |
| 青谷恵利子 | 北里研究所北里大学臨床研究機構 臨床研究マネジメント (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) | 部長 |
| 平田英司 | 国立大学法人広島大学 産科婦人科学 (広島大学病院) | 診療講師 |

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 |

GOG213試験登録状況

| 登録No. | 施設名 | 登録症例数 |
|----------|--|-----------|
| 109 - 01 | GOG Japan-Saitama Medical University Internat.Med.Ctr. | 8 |
| 109 - 04 | Jikei University School of Medicine | 2 |
| 109 - 05 | Kagoshima City Hospital | 2 |
| 109 - 08 | Kinki University | 1 |
| 109 - 10 | National Cancer Center Hospital | 2 |
| 109 - 13 | Tottori University | 1 |
| 109 - 16 | Shikoku Cancer Center | 8 |
| 109 - 17 | Tohoku University Medical School | 5 |
| 109 - 18 | Hokkaido University Hospital | 1 |
| 109 - 20 | Iwate Medical University School of Medicine | 1 |
| 109 - 22 | Hiroshima University Hospital | 3 |
| 109 - 24 | Niigata University Medical & Dental Hospital | 1 |
| | Total | 35 |

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 | 17 |
| III. 同意説明文書 | 241 |
| IV. 文献 | 309 |

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

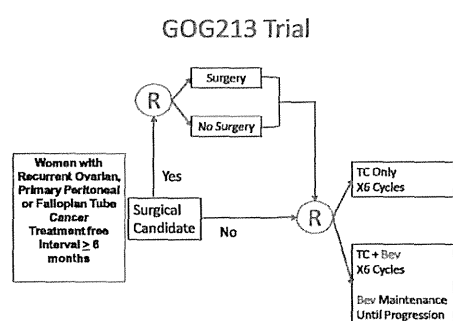


図 1

本試験の対象症例は、プラチナフリー一期間 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 2015 年 3 月 2 日現在までに 886 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)。

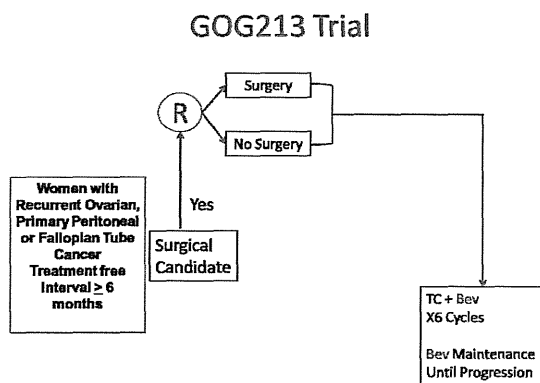


図 2

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 26 年 4 月 11 日
 平成 26 年 6 月 20 日
 平成 26 年 8 月 22 日
 平成 26 年 10 月 24 日
 平成 27 年 1 月 16 日
 平成 27 年 3 月 20 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 26 年 7 月 10 日～7 月 13 日
 平成 27 年 2 月 5 日～2 月 8 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治験の衆知を図り、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を指示されたため、平成 26 年 3 月 6 日現在新規登録を中止した。試験薬提供元である米国 NCI と交渉したが、試験途中での薬剤供給元の変更について理解を得るのに長期間を要した。平成 26 年 10 月に NCI からの許可が得られたため、厚労省医政局、保険局と協議を行い、平成 26 年 12 月末日をもって先進医療を終了とすることとなった。引き続き、一般臨床試験として、症例登録を平成 27 年 1 月 1 日より再開した。

本試験ベバシズマブランダム化の部分の解析は平成 27 年 3 月末には発表される予定である。また、手術ランダム化部分の症例登録は平成 27 年夏過ぎには終了する予定である。

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有用性を検証するためのランダム化第Ⅲ相試験である。本研究は先進医療 B(旧高度医療評価制度)の承認を受け、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。

一方、GOG-218 試験結果を受けて、ベバシズマブが保険承認を受けたがその適応症として初回治療例の限定がなかったため、再発例に対しても保険が適応されることとなった。それに伴い、先進医療の取り下げを指示されたが、NCI が無償提供しているベバシズマブを用いる事が必須である本試験において、市販のベバシズマブを使用することについてスポンサーである NCI の理解を得るのに時間を要した。すなわち、保険承認になった場合、公的機関から無償提供されている薬剤が使えず、患者負担が増加することとなる点について理解してもらうのが困難であった。国民皆保険制度と混合医療禁止という、日米の保険医療制度の違いが、国際共同試験のハードル

になる可能性がある一事例と考えられる。

先進医療は取り下げざるを得なかったが、保険承認の有無にかかわらず、再発卵巣癌に対するベバシズマブの有用性を示すことは医学的に重要であり、引き続き本試験完結に向けて最大限の努力を続けるべきであると考ええる。

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先進医療（旧高度医療評価制度）の承認を受け、先進医療 B として国内 13 医療機関において実施した。前述したように、先進医療は取り下げざるを得なかったが、本試験は一般臨床試験として継続しており、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. Sasaki Y, Miwa K, Yamashita K, Sunakawa Y, Shimada K, Ishida H, Hasegawa K, Fujiwara K, Kodaira M, Fujiwara Y, Namiki M, Matsuda M, Takeuchi Y, Katsumata N. A phase I study of farletuzumab, a humanized anti-folate receptor α monoclonal antibody, in patients with solid tumors. Invest New Drugs. 2014 Nov 9. [Epub ahead of print]
2. Satoh T, Takei Y, Treilleux I, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann J, Viswanathan AN, Mahner S, Provencher DM, Mileschkin L, Avall-Lundqvist E, Pautier P, Reed NS, Fujiwara K. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Small Cell Carcinoma of the Cervix. Int J Gynecol Cancer. 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S102-8.
3. Fujiwara H, Yokota H, Monk B, Treilleux I, Devouassoux-Shisheboran M, Davis A, Kim JW, Mahner S, Stany M, Pignata S, Ray-Coquard I, Fujiwara K. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Cervical Adenocarcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S96-S101.
4. Hasegawa K, Nagao S, Yasuda M,

- Millan D, Viswanathan AN, Glasspool RM, Devouassoux-Shisheboran M, Covens A, Lorusso D, Kurzeder C, Kim JW, Gladieff L, Bryce J, Friedlander M, Fujiwara K. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Clear Cell Carcinoma of the Uterine Corpus and Cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S90-5.
5. Nagao S, Nishikawa T, Hanaoka T, Kurosaki A, Iwasa N, Hasegawa K, Fujiwara K. Feasibility Study of Combination Chemotherapy with Paclitaxel, Doxorubicin and Cisplatin without Prophylactic Granulocyte Colony-stimulating Factor Injection for Intermediate-to-high Risk or Recurrent Endometrial Cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Nov;44(11):1040-4.
 6. Fujiwara K, Monk B, Devouassoux-Shisheboran M. Adenocarcinoma of the Uterine Cervix: Why is it different? *Curr Oncol Rep*. 2014;16:416-424
 7. du Bois A, Floquet A, Kim JW, Rau J, Del Campo JM, Friedlander M, Pignata S, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Mirza MR, Monk BJ, Kimmig R, Ray-Coquard I, Zang R, Diaz-Padilla I, Baumann KH, Mouret-Reynier MA, Kim JH, Kurzeder C, Lesoin A, Vasey P, Marth C, Canzler U, Scambia G, Shimada M, Calvert P, Pujade-Lauraine E, Kim BG, Herzog TJ, Mitrica I, Schade-Brittinger C, Wang Q, Crescenzo R, Harter P. Incorporation of Pazopanib in Maintenance Therapy of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 20;32(30):3374-82.
 8. Monk BJ, Poveda A, Vergote I, Raspagliesi F, Fujiwara K, Bae DS, Oaknin A, Ray-Coquard I, Provencher DM, Karlan BY, Lhommé C, Richardson G, Rincón DG, Coleman RL, Herzog TJ, Marth C, Brize A, Fabbro M, Redondo A, Bamias A, Tassoudji M, Navale L, Warner DJ, Oza AM. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):799-808.
 9. Sugiyama T, Fujiwara K, Ohashi Y, Yokota H, Hatae M, Ohno T, Nagai Y, Mitsuhashi N, Ochiai K, Noda K. Phase III placebo-controlled double-blind randomized trial of radiotherapy for stage IIB-IVA cervical cancer with or without immunomodulator Z-100: a JGOG study. *Ann Oncol*. 2014 May;25(5):1011-7.

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. Deura I, Shimada M, Hirashita K, Sugimura M, Sato S, Sato S, Oishi T, Itamochi H, Harada T, Kigawa J: Incidence and risk factors for lower limb lymphedema after gynecologic cancer surgery with initiation of periodic complex decongestive physiotherapy. *Int J Clin Oncol.* in press.
2. Naniwa J, Itamochi H, Horie Y, Kudoh A, Sato S, Sato S, Shimada M, Oishi T, Kigawa J, Harada T: Recurrent spontaneous pneumothorax following chemotherapy in a patient with ovarian granulosa cell tumor: a case report. *Int Canc Conf J.* in press.
3. Sato S, Itamochi H: DNA repair and chemotherapy. INTECH, Rijeka. in press.
4. Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, Matsumura N, Nomura H, Itamochi H, Takano M, Takano T, Susumu N, Aoki D, Konishi I, Covens A, Ledermann J, Mezzazanicca D, Steer C, Millan D, McNeish IA, Pfisterer J, Kang S, Gladieff L, Bryce J, Oza A: Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 24: S20-S25, 2014.
5. Miyata K, Yotsumoto F, Nam SO, Odawara T, Manabe S, Ishikawa T, Itamochi H, Kigawa J, Takada S, Asahara H, Kuroki M, Miyamoto S: Contribution of transcription factor, SP1, to the promotion of HB-EGF expression in defense mechanism against the treatment of irinotecan in ovarian clear cell carcinoma. *Cancer Med.* 3: 1159-1169, 2014.
6. Sato S, Itamochi H: Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: latest results and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol.* 6: 293-304, 2014.
7. Takeshima N, Matoda M, Abe M, Hirashima Y, Kai K, Nasu K, Takano M, Furuya K, Sato S, Itamochi H, Tsubamoto H, Hasegawa K, Terao K, Otsuki T, Kuritani K, Ito K: Efficacy and safety of triple therapy with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy for gynecological cancer: KCOG-G1003 phase II trial. *Support Care Cancer.* 22: 2891-2898, 2014.
8. Oishi T, Itamochi H, Kudoh A, Nonaka M, Kato M, Nishimura M, Oumi N, Sato S, Naniwa J, Sato S, Shimada M, Kigawa J, Harada T:

The PI3K/mTOR dual inhibitor NVP-BEZ235 reduces the growth of ovarian clear cell carcinoma. *Oncol Rep.* 32: 553-558, 2014.

9. 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.* 19: 348-353, 2014.
10. 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.* 24: 444-453, 2014.
11. 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.

(研究分担者：石川光也)

1. Togami S, Sasajima Y, Kasamatsu T, Oda-Otomo R, Okada S, Ishikawa M, Ikeda SI, Kato T, Tsuda H. Immunophenotype and Human

Papillomavirus Status of Serous Adenocarcinoma of the Uterine Cervix.

Pathol Oncol Res. Published online: 05 November 2014

(研究分担者：道前洋史)

1. Emura T, Konno Y, Michimae H. Statistical Inference Based on the Nonparametric Maximum Likelihood Estimator under Double-truncation. *Lifetime Data Analysis*, in press.
2. Emura T, Kao F and Michimae H. An improved nonparametric estimator of distribution function for censored bivariate competing risk models. *Journal of Multivariate Analysis*, 132: 229-241, 2014.

(研究分担者：岡本愛光)

1. Hirata Y, Murai N, Yanaihara N, Saito M, Saito M, Urashima M, Murakami Y, Matsufuji S, Okamoto A. MicroRNA-21 is a candidate driver gene for 17q23-25 amplification in ovarian clear cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2014 Nov 3;14(1):799. doi: 10.1186/1471-2407-14-799.
2. Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, Matsumura N, Nomura H, Itamochi H, Takano M, Takano T, Susumu N, Aoki D, Konishi I, Covens A, Ledermann J, Mezzanica D, Steer C, Millan D,

- McNeish IA, Pfisterer J, Kang S, Gladieff L, Bryce J, Oza A. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S20-5.
3. Suzuki K, Takakura S, Saito M, Morikawa A, Suzuki J, Takahashi K, Nagata C, Yanaihara N, Tanabe H, Okamoto A. Impact of Surgical Staging in Stage I Clear Cell Adenocarcinoma of the Ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Sep;24(7):1181-9.
 4. Seki T, Yanaihara N, Hirata Y, Fukunaga M, Tanaka T, Okamoto A. Uterine endometrial carcinoma with trophoblastic differentiation: a case report with literature review. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014;35(4):461-4.
 5. Saitou M, Iida Y, Komazaki H, Narui C, Matsuno K, Kawabata A, Ueda K, Tanabe H, Takakura S, Isonishi S, Sasaki H, Okamoto A. Success rate and safety of tumor debulking with diaphragmatic surgery for advanced epithelial ovarian cancer and peritoneal cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Sep 4. [Epub ahead of print]
 6. Kajiwara K, Kimura E, Nakano M, Takano H, Okamoto A. Clinical experience of J-VAC drain for skin closure in the laparotomy of obstetrics and gynecology. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Apr;40(4):1089-97.
- (研究分担者 : 高野忠夫)
1. Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, Matsumura N, Nomura H, Tamochi H, Takano M, Takano T, Susumu N, Aoki D, Konishi I, Covens A, Ledermann J, Mezzazanicca D, Steer C, Millan D, McNeish IA, Pfisterer J, Kang S, Gladieff L, Bryce J, Oza A. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S20-5. doi: 10.1097/IGC.0000000000000289. PMID: 25341576 [PubMed - in process]
 2. Tokunaga H, Watanabe Y, Niikura H, Nagase S, Toyoshima M, Shiro R, Yokoyama Y, Mizunuma H, Ohta T, Nishiyama H, Watanabe T, Sato N, Sugiyama T, Takano T, Takahashi F, Yaegashi N. Outcomes of abdominal radical trachelectomy: results of a multicenter prospective cohort study in a Tohoku Gynecologic Cancer Unit. *Int J Clin Oncol*. 2014 Nov 14. [Epub ahead of print]
 3. Matsumoto K, Katsumata N, Shibata T, Satoh T, Saitou M, Yunokawa M, Takano T, Nakamura K, Kamura T, Konishi I. Phase II trial of oral

- etoposide plus intravenous irinotecan in patients with platinum-resistant and taxane-pretreated ovarian cancer (JCOG0503). *Gynecol Oncol.* 2014 Oct 31. pii: S0090-8258(14)01410-3. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.10.026.
4. Otsuki A, Otsuki T, Tokunaga H, Niikura H, Nagase S, Sugiyama T, Toyoshima M, Utsunomiya H, Yokoyama Y, Mizunuma H, Sato N, Terada Y, Shoji T, Sugiyama T, Nakahara K, Ohta T, Yamada H, Tase T, Nishiyama H, Fujimori K, Takano T, Takahashi F, Watanabe Y, Yaegashi N., Evaluation of postoperative chemotherapy in patients with uterine carcinosarcoma: a retrospective survey of the Tohoku Gynecologic Cancer Unit. *Int J Clin Oncol.* 2014 Jul 18.
 5. Matsuo K, Cahoon SS, Gualtieri M, Scannell CA, Jung CE, Takano T, Paulson RJ, Muderspach LI, Roman LD. Significance of Adenomyosis on Tumor Progression and Survival Outcome of Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jul 8.
- (研究分担者：杉山徹)
1. Hideki Tokunaga, Yoh Watanabe, Hitoshi Niikura, Satoru Nagase, Masafumi Toyoshima, Reiji Shiro, Yoshihito Yokoyama, Hideki Mizunuma, Tsuyoshi Ohta, Hiroshi Nishiyama, Takafumi Watanabe, Naoto Sato, Toru Sugiyama, Tadao Takano, Fumiaki Takahashi, Nobuo Yaegashi. Outcomes of abdominal radical trachelectomy: results of a multicenter prospective cohort study in a Tohoku Gynecologic Cancer Unit. *International Journal of Clinical Oncology.* Published online.12/2014;
 2. Rie Oyama, Chizuko Isurugi, Shino Tanaka, Tomoyuki Fukagawa, Ikue Nakayama, Yuri Sasaki, Tomonobu Kanasugi, Aikihiko Kikuchi, Toru Sugiyama The new approach to diagnosis and evaluate of placenta accrete using 3D slicer. *Placenta.*2014; 35(10):A10–A11
 3. Ai Otsuki, Takeo Otsuki, Hideki Tokunaga, Hitoshi Niikura, Satoru Nagase, Takashi Sugiyama, Masafumi Toyoshima, Hiroki Utsunomiya, Yoshihito Yokoyama, Hideki Mizunuma, Kenji Nakahara, Tsuyoshi Ohta, Hidekazu Yamada, Toru Tase, Hiroshi Nishiyama, Keiya Fujimori, Tadao Takano, Fumiaki Takahashi, Yoh Watanabe, Nobuo Yaegashi. Evaluation of postoperative chemotherapy in patients with uterine carcinosarcoma: a retrospective survey of the Tohoku

- Gynecologic Cancer Unit. Published online.7/2014
4. Tadahiro Shoji, Eriko Takatori, Yuki Miura, Anna Takada, Hideo Omi, Masahiro Kagabu, Tatsuya Honda, Fumiharu Miura, Satoshi Takeuchi, Toru Sugiyama Pilot Study of Intraperitoneal Administration of Triamcinolone Acetonide for Cancerous Ascites in Patients With End-Stage Gynecological Cancer. International Journal of Gynecological Cancer. 2014; 24(6):1093-1097.
 5. Tadahiro Shoji, Eriko Takatori, Yoshitaka Kaido, Hideo Omi, Yoshihito Yokoyama, Hideki Mizunuma, Michiko Kaiho, Takeo Otsuki, Tadao Takano, Nobuo Yaegashi, Hiroshi Nishiyama, Keiya Fujimori, Toru Sugiyama. A phase I study of irinotecan and pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer (Tohoku Gynecologic Cancer Unit 104 study). Cancer Chemotherapy and Pharmacology . 2014;73(5):895-901.
 6. Eriko Takatori, Tadahiro Shoji, Hideo Omi, Masahiro Kagabu, Fumiharu Miura, Satoshi Takeuchi, Seisuke Kumagai, Akira Yoshizaki, Akira Sato, Toru Sugiyama. Analysis of prognostic factors for patients with bulky squamous cell carcinoma of the uterine cervix who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy. International Journal of Clinical Oncology. Published online.05/2014;
- (研究分担者：野河孝充)
1. Okadome M, Saito T, Tanaka H, Nogawa T, Furuta R, Watanabe K, Kita T, Yamamoto K, Mikami M, Takizawa K; Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG): Potential impact of combined high- and low-risk human papillomavirus infection on the progression of cervical intraepithelial neoplasia 2. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40(2):561-569.
 2. 野河孝充：卵巣がん-標準治療と先進医療 【先進医療】再発卵巣がん・卵管がんに対する化学療法-パクリタキセル静脈内投与、カルボプラチン静脈内投与およびベバシズマブ静脈内投与の併用療法、ならびにベバシズマブ静脈内投与による維持療法. ライフライン 21 がんの先進医療 2014 年, 通巻 12 号, pp37-40.
 3. 友野勝幸、小島淳美、香川昭博、佐伯健二、大亀真一、白山裕子、寺本典弘、野河孝充：集団検診で発見された子宮頸部“胃型”粘液性腺癌の 1 例. 日本臨床細胞学会雑誌 2014 年, 第 53 巻第 2 号, pp104-108, 公益社団法人日本臨床細胞学会.
 4. 竹原和宏、白山裕子、野河孝充：IV. その他 A. 外陰癌・膣癌 Q 2 リンパ節廓清が必要な症例と必要な範囲について教えてください. 婦人科癌診療 Q&A 一つ上

- を行く診療の実践 2014 年, pp.275-279.
5. 野河孝充、竹原和宏、白山裕子：手術用レーザーの使い方 頸部病変のレーザー蒸散法. OSG NOW No.18 よりよい婦人科手術のための器具の使い方 2014 年, pp.92-99.
 6. 竹原和宏、野河孝充：F.CIN/子宮頸癌 40.IV期がんの治療. 婦人科診療ハンドブック 2014 年, pp.263-266.
 7. Konishi H, Takehara K, Kojima A, Okame S, Yamamoto Y, Shiroyama Y, Yokoyama T, Nogawa T, Sugawara Y. : Maximum standardized uptake value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography is a prognostic factor in ovarian clear cell adenocarcinoma. Int J Gynecol Cancer 2014;24(7):1190-1194.
 8. 小西晴久、竹原和宏、大亀真一、小島淳美、白山裕子、横山 隆、野河孝充：卵巣明細胞腺癌のプラチナ製剤抵抗性再発に CPT-11+PTX 療法が奏効した 1 例. 癌と化療 2014 年, 41 巻 11 号, pp1437-1439.
 9. 小西晴久、竹原和宏、大亀真一、小島淳美、山本弥寿子、白山裕子、横山 隆、野河孝充：卵巣上皮性境界悪性腫瘍の推定に PET/CT は有用か？ 現代産婦人科 2014 年, Vol. 63 No.1, pp.9-12.
 10. 小西晴久、竹原和宏、大亀真一、小島淳美、白山裕子、横山 隆、野河孝充：上皮性卵巣癌における FDG-PET/CT の SUVmax について—組織型別での検討—. 現代産婦人科 2014 年, Vol. 63 No.1, 2014, pp.13-16.
 11. 横山 隆、横山貴紀、小西晴久、山本弥寿子、大亀真一、白山裕子、竹原和宏、野河孝充、片岡正明：手術進行期分類を用いた子宮体癌の根治的放射線治療成績. 現代産婦人科 2014 年, Vol 63 No.1, 2014, pp.49-52.
 12. 横山貴紀、竹原和宏、山本弥寿子、大亀真一、白山裕子、横山 隆、野河孝充：ホルモン補充療法を契機に、初回治療から 22 年後に再発を認めた低悪性度子宮内膜間質肉腫の 1 例. 現代産婦人科 2014 年, Vol. 63 No.1, pp.89-93.
 13. 西島紀子、梶原 誠、菅原敬文、白山裕子、野河孝充、高畑浩之：強い FDG 集積を示した卵巣成熟嚢胞性奇形腫の 1 例. 臨床放射線 2014 年, 59 巻 12 号, pp.1769-1773.
- (研究分担者：万代昌紀)
1. Long-term survival in metastatic malignant struma ovarii treated with oral chemotherapy: A case report. Ukita M, Nakai H, Kotani Y, Tobiume T, Koike E, Tsuji I, Suzuki A, Mandai M. Oncol Lett. 2014 Dec;8(6):2458-2462.
 2. STAT1 drives tumor progression in serous papillary endometrial cancer. Kharma B, Baba T, Matsumura N, Kang HS, Hamanishi J, Murakami R, McConechy MM, Leung S, Yamaguchi K, Hosoe Y, Yoshioka Y,