

<http://ctep.cancer.gov> にある CTEP-AERS を用いて送信する。CTEP, NCI ガイドライン:急送有害事象報告の報告要件についてもそちらで確認可能である。

9/30/2011 までは、AML/MDS も（通常の有害事象報告の手順に加えて）CTEP-AERS にて報告が必要とされていた。CTCAE v3.0 では、“二次性悪性腫瘍-その他”として報告することが可能であった。(09/26/11)

10/1/2011 以降、CTCAE v4.0 を使用するようになったことにより、AML/MDS は（通常の有害事象報告の手順に加えて）CTEP-AERS を介して報告されることになる。CTCAE v4.0 において、事象は 1) がん化学療法に続発して起こる白血病、2) 骨髄異形成症候群、または 3) 治療に関連した二次がん、のいずれかとして報告する。(09/26/11)

インターネットが接続できない状態では、24 時間以内に GOG へ電話 (215-854-0770) すること。インターネット接続が回復したら直ちに電子的に報告しなければならない。紙による CTEP-AERS Form の提出は、CTEP ウェブサイトから削除されたことに注意されたい。

10.2 試験薬の有害事象報告 (8/28/2011 以降、ベバシズマブの使用を選択した患者) (12/19/11)

10.21 有害事象の定義

有害事象は、医療行為を施された患者に起こった、(検査異常値を含む)好ましくない且つ意図しない兆候、症状、疾患のこと示す。この事象が医療行為に関連しているかいないかは問わない。

10.22 有害事象の急送報告

試験のフェーズ、試験薬の使用、製薬会社の関与状態などによって方法は異なるが、有害事象の急送報告は、複数の箇所に提出する必要がある。GOG 臨床試験に参加する患者については、有害事象急送報告はすべて、CTEP の自動有害事象急送報告システム (CTEP-AERS) を用いて報告する。すべての CTEP-AERS は、CTEP に最終送付する前に GOG により照会される。CTEP-AERS によって報告した有害事象は GOG への連絡も兼ね、GOG の要求をも満たす。有害事象はすべて、今後の対策のため直ちにスタディチェアへ報告される。

有害事象報告を試験依頼者にタイムリーに行なうための要件については、Form FDA-1572 の Statement of Investigator に定められている。Form FDA-1572 に署名することにより、試験担当医師は有害事象を NCI へ報告することへの責任を負う。FDA 規定 21 CFR 312.64 に則り、有害事象は試験担当医師により報告されなければならない。

10.23 第 II 相および第 III 相試験に CTEP IND にもとづく試験薬を使用する場合：

試験薬の最終投与日から 30 日以内に生じた CTEP-AERS に緊急報告を有する有害事象

第 II 相および第 III 相試験で試験薬の最終投与日から 30 日以内¹に生じた有害事象

本試験開始から 9/30/2011 まで、CTEP-AERS system にて報告される有害事象の定義とグレーディングは Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) version 3.0 (CTCAE v3.0) が利用されていた。(09/26/11)

10/1/2011 から、CTEP-AERS system にて報告される有害事象報告は NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) v4.0 を使用する。CTCAE v4.0 は下記の CTEP ウェブサイト (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.) にある。

試験に関わるすべての部署は、CTCAE のこのバージョンのコピーを入手しなければならない。

CTCAE v4.0 は GOG member web site でも入手可能である(<https://gogmember.gog.org> のマニユ

アルの下)。(09/26/11)

	Grade 1		Grade 2		Grade 3				Grade 4 & 5	
	予期せぬ事象/ 既知の事象 (Unexpected and Expected)	予期せぬ事象 (Unexpected)	既知の事象 (Expected)	予期せぬ事象 (Unexpected)		既知の事象 (Expected)		予期せぬ事象 (Unexpected)	既知の事象 (Expected)	
				入院または入院の延期を要する (With Hospitalization)	入院または入院の延期を要さない (Without Hospitalization)	入院または入院の延期を要する (With Hospitalization)	入院または入院の延期を要さない (Without Hospitalization)			
関連なし (Unrelated)	不要	不要	不要	7日以内	不要	7日以内	不要	7日以内	7日以内	
おそらく関連なし (Unlikely)										
関連の可能性あり (Possible)										
おそらく関連あり (Probable)	不要	7日以内	不要	7日以内	7日以内	7日以内	7日以内	不要	24時間; 3日以内	7日以内
明らかに関連あり (Definite)										

- CTEP IND にもとづく試験薬の最終投与より 30 日を越えて生じた、関連の可能性あり、おそらく関連あり、明らかに関連あり、の副作用の報告は以下に従う。
CTEP-AERS にて 発生後 24 時間以内に通知、3 日以内に完全報告書の提出を要するもの
 - Grade 4 および 5 の予期せぬ事象
 CTEP-AERS にて 発生後 7 日以内に報告
 - Grade 3 の予期しない入院を要する、または入院を延長させる事象
 - Grade 5 の既知の事象
- 病気の進行による死亡が明らかな事象に対しては、CTEP-AERS 24 時間報告は必要ないが、表に示された報告書は提出しなければならない。

“CTEP IND にもとづく試験薬使用による試験治療での第 II 相、第 III 相試験における CTEP-AERS 急送報告義務の追加指示あるいは例外”の項目に目を通してください。

注意：試験中の死亡はその原因に関わらず通常および急送報告を要する。

また、治療との因果関係および他の死因についても報告しなければならない。

- 報告が義務付けられている副作用報告のタイムライン
 - “24 hours; 3 Calendar Days”- 試験担当医師は最初に副作用の事象発生を知り得てから 24 時間以内に CTEP-AERS 経由で報告すること。24 時間以内の報告書から 3 日以内に CTEP-AERS 報告書を完成させること。
 - “7 Calendar Days”- 試験担当医師は、その事象の発生を知り得てから 7 日以内に CTEP-AERS 経由で副作用を報告しなければならない。
- CTCAE の Grade3、4、5 に相当するいかなる入院を要する（あるいは入院の延長の原因となる）医学的事象は、下記の例外を除き（Grade2-4 の骨髄抑制）その因果関係にかかわらず、またプロトコルにより個別に予期される事象として報告対象から除外されている例外をのぞき、それが予想可能性あるなしにかかわらず、必ず報告しなければならない。
- 持続的あるいは顕著な機能障害／知能障害、先天的異常、奇形を引き起こす事象が CTEP IND にもとづく試験薬使用の試験治療後に生じた場合は、いかなるものでも CTEP-AERS により GOG に報

告しなければならない。

- 試験登録期間中のすべての報告には、規定の NCI プロトコルナンバーとプロトコル固有の患者番号を用いること。

CTEP-IND にもとづく試験薬を用いた第 II 相、第 III 相試験の CTEP-AERS による報告についての追加指示および例外

- CTEP-AERS を介した急送報告に関し、プロトコル固有の除外となる有害事象のサブセットは SPEER(Specific Protocol Exceptions to Expedited Report)を参照のこと。SPEER に該当する事象は SPEER 欄の事象名隣の括弧内に示す Grade を超える場合のみ、急送報告すること。複数の Investigational agents を併用するプロトコルに記載されている CAEPR で、一つの有害事象が異なる SPEER にリストアップされている場合、その有害事象を急送報告するか否かの決定に際しては、より低い Grade を用いる。SPEER または CAEPR に関する質問またはコメントは、CTEP-AERS MD Help Desk (CTEP-AERSmd@tech-res.com) に連絡すること。(12/19/11)
- すべての Grade 2-4 の骨髄抑制 (好中球減少症、貧血、血小板減少症を含む) の報告は入院の必要性に関わらず免除される。

10.24 急送有害事象報告の方法：(12/19/11)

10.241 (CTEP-AERS への報告):

<http://ctep.cancer.gov> にある CTEP-AERS を用いて送信する。NCI ガイドラインの定める有害事象についてもそちらで確認可能である。

9/30/2011 までは、AML/MDS も (通常の有害事象報告の手順に加えて) CTEP-AERS にて報告が必要とされていた。CTCAE v3.0 では、“二次性悪性腫瘍-その他”として報告することが可能であった。(09/26/11)

10/1/2011 以降、CTCAE v4.0 を使用するようになったことにより、AML/MDS は (通常の有害事象報告の手順に加えて) CTEP-AERS を介して報告されることになる。CTCAE v4.0 において、事象は 1) がん化学療法に続発して起こる白血病、2) 骨髄異形成症候群、または 3) 治療に関連した二次がん、のいずれかとして報告する。(09/26/11)

インターネットが接続できない状態では、24 時間以内に NCI へ電話 (301-897-7494) すること。インターネット接続が回復したら直ちに電子的に報告しなければならない。紙による CTEP-AERS Form の提出は、CTEP ウェブサイトから削除されたことに注意されたい。

10.25 自動 CDUS 報告

試験薬使用の研究に対しては、GOG 統計・データセンター (SDC) は通常定期的に、有害事象報告を CTEP 臨床データアップデートシステム (CDUS バージョン 3.0) に電子的に報告している。GOG 統計・データセンターは四半期毎にこうしたデータを提出している。CTEP-AERS を通して行われる有害事象報告もこの 3 カ月毎の CDUS 報告に含まれる。

10.3 市販薬の有害事象報告 (8/28/2011 以降、ベバシズマブの使用を選択しなかった患者) (08/29/11) (12/19/11)

10.31 市販薬を使用する第 II 相および第 III 相試験：

市販薬の最終投与日から 30 日以内に生じた CTEP-AERS に緊急報告を有する有害事象

第 II 相および第 III 相試験で市販薬の最終投与日から 30 日以内¹に生じた有害事象

本試験開始から 9/30/2011 まで、CTEP-AERS system にて報告される有害事象の定義とグレー

ディングは Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) version 3.0 (CTCAE v3.0) が利用されていた。(09/26/11)

10/1/2011 から、CTEP-AERS system にて報告される有害事象報告は NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) v4.0 を使用する。CTCAE v4.0 は下記の CTEP ウェブサイト (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.) にある。試験に関わるすべての部署は、CTCAE のこのバージョンのコピーを入手しなければならない。CTCAE v4.0 は GOG member web site でも入手可能である(<https://gogmember.gog.org> のマニュアルの下)。(09/26/11)

	Grade 1		Grade 2		Grade 3				Grade 4 & 5	
	予期せぬ事象/ 既知の事象 (Unexpected and Expected)	予期せぬ事象 (Unexpected)	既知の事象 (Expected)	予期せぬ事象 (Unexpected)		既知の事象 (Expected)		予期せぬ事象 (Unexpected)	既知の事象 (Expected)	
				入院または入院の延期を要する (With Hospitalization)	入院または入院の延期を要さない (Without Hospitalization)	入院または入院の延期を要する (With Hospitalization)	入院または入院の延期を要さない (Without Hospitalization)			
関連なし (Unrelated)	不要	不要	不要	7日以内	不要	7日以内	不要	7日以内	7日以内	
おそらく関連なし (Unlikely)	不要	不要	不要	7日以内	不要	7日以内	不要	7日以内	7日以内	
関連の可能性あり (Possible)	不要	7日以内	不要	7日以内	7日以内	7日以内	不要	24時間; 3日以内	7日以内	
おそらく関連あり (Probable)	不要	7日以内	不要	7日以内	7日以内	7日以内	不要	24時間; 3日以内	7日以内	
明らかに関連あり (Definite)	不要	7日以内	不要	7日以内	7日以内	7日以内	不要	24時間; 3日以内	7日以内	

- 市販薬の最終投与より 30 日を越えて生じた、関連の可能性あり、おそらく関連あり、明らかに関連あり、の副作用の報告は以下に従う。
CTEP-AERS にて 発生後 24 時間以内に通知、3 日以内に完全報告書の提出を要するもの
 - Grade 4 および 5 の予期せぬ事象
 CTEP-AERS にて 発生後 7 日以内に報告
 - Grade 3 の予期しない入院を要する、または入院を延長させる事象
 - Grade 5 の既知の事象
- 病気の進行による死亡が明らかな事象に対しては、CTEP-AERS 24 時間報告は必要ないが、表に示された報告書は提出しなければならない。

“市販薬使用による試験治療での第 II 相、第 III 相試験における CTEP-AERS 急送報告義務の追加指示あるいは例外”の項目に目を通してください。

注意：試験中の死亡はその原因に関わらず通常および急送報告を要する。

また、治療との因果関係および他の死因についても報告しなければならない。

- 報告が義務付けられている副作用報告のタイムライン
 - “24 hours; 3 Calendar Days” – 試験担当医師は最初に副作用の事象発生を知り得てから 24 時間以内に CTEP-AERS 経由で報告すること。24 時間以内の報告書から 3 日以内に CTEP-AERS 報告書を完成させること。
 - “7 Calendar Days” – 試験担当医師は、その事象の発生を知り得てから 7 日以内に CTEP-AERS 経由で副作用を報告しなければならない。

- CTCAE の Grade3、4、5 に相当するいかなる入院を要する（あるいは入院の延長の原因となる）医学的事象は、その因果関係にかかわらず、またプロトコルにより個別に予期される事象として報告対象から除外されている例外をのぞき、それが予想可能性あるなしにかかわらず、必ず報告しなければならない。
- 持続的あるいは顕著な機能障害／知能障害、先天的異常、奇形を引き起こす事象が市販薬使用の試験治療後に生じた場合は、いかなるものでも GOG に報告しなければならない。
- 試験登録期間中のすべての報告には、規定の NCI プロトコルナンバーとプロトコル固有の患者番号を用いること。

市販薬を用いた第 II 相、第 III 相試験の CTEP-AERS による報告についての追加指示および例外

以下の事象は、CTEP-AERS 急送報告は免除されるが、通常の CRF にて報告する必要がある。

- 入院または入院延長の有無に関わらず Grade3 または 4 の骨髄抑制
- この試験では、CTEP-AERS 急送報告要件に関する追加指示および例外はない。

10.32 急送有害事象報告の方法：

10.321 CTEP-AERS への報告：

<http://ctep.cancer.gov> にある CTEP-AERS を用いて送信する。CTEP, NCI ガイドライン:急送有害事象報告の報告要件についてもそちらで確認可能である。

AML/MDS は（規定の有害事象報告手順に加えて）CTEP-AERS にて報告されなければならない。CTCAEv3.0 では“二次性悪性腫瘍-悪性腫瘍の治療によるものと思われるもの（具体的に記載）”として報告する。

インターネットが接続できない状態では、24 時間以内に GOG へ電話（215-854-0770）すること。インターネット接続が回復したら直ちに電子的に報告しなければならない。紙による CTEP-AERS Form の提出は、CTEP ウェブサイトから削除されたことに注意されたい。

10.33 自動 CDUS 報告

市販薬使用の研究に対しては、GOG 統計・データセンター（SDC）は通常定期的に、有害事象報告を CTEP 臨床データアップデートシステム（CDUS バージョン 3.0）に電子的に報告している。GOG 統計・データセンターは四半期毎にこうしたデータを提出している。CTEP-AERS を通して行われる有害事象報告もこの四半期毎の CDUS 報告に含まれる。

10.4 GOG DATA MANAGEMENT FORMS (08/04/08)(06/26/06)(03/15/10)

下記のスケジュールに従い、以下の書式にもれなく記入し GOG 統計・データセンター（SDC）に提出しなければならない。Form F、Form BDR、病理報告書、Operative report、QOL report を除いたすべての書式は、GOG ウェブサイト（www.gogstats.org）にて利用可能な SDC 電子データ入力システム（SEDES）経由で提出されなければならない。QOL 質問表は Scantron form に基づきもれなく記入し、郵便にて提出すること。病理検体（Form F、病理報告書、プレパラート）はともに郵便にて提出すること。

Form	提出期限		コピー部 数*	備考
	週	時期		
Form R (Registration Form)	2	登録	1	SEDESにて提出
Form OSR (Recurrent Gynecologic Cancer - On Study Form)	2	登録	1	SEDESにて提出
Specimen Consent Application	1	登録。	N/A	Webで記入
Form DR (Pretreatment Summary Form)	2	登録		SEDESにて提出
Form D2M (Solid Tumor Evaluation Form)#	2	登録	1	SEDESにて提出
Primary disease Form F (Pathology Form)	6	登録	3	一緒にSDCへ郵送
Pathology Report	6	登録	3	
Pathology Slides	6	登録	**	
Secondary Cytoreductive Surgery Form F (Pathology Form)	6	手術***	3	一緒にSDCへ郵送
Pathology Report	6	手術***	3	
Cytoreductive Surgery: Form C (Surgical Reporting Form)	6	手術***	1	SEDESにて提出
Operative Report	6		2	郵送
Discharge Summary	6		2	郵送
Form SP-FT01-0213 for archival formalin-fixed and paraffin-embedded primary or metastatic (FT01): 1 st choice: Block 2 nd choice: 16 Unstained Slides	8	登録		SEDESにて提出 f ブロックもしくは未染プレパラートをトランスレーショナルリサーチ用としてFT01のSP Formのコピー1部とともにオハイオ州コロンバスのGOG Tissue Bankへ発送† ▽
Form SP-SB01-0213 for frozen pre-op serum in ten cryotubes	1	手術***		SEDESにて提出 f 凍結血清をSB01およびSB02のSP Formのコピー1部とともにオハイオ州コロンバスのGOG Tissue Bankへ発送†▽
Form SP-PB01-0213 for frozen pre-op plasma in ten cryotubes	1	手術***		
Form SP-FR01-0213 for fixed recurrent tumor in formalin jar or paraffin block	1	手術***		
Form SP-RR01-0213 for frozen recurrent tumor	1	手術***		
Form SP-FN01-0213 for fixed normal tissue in formalin jar or paraffin block	1	手術***		
Form SP-RN01-0213 for frozen normal tissue	1	手術***		
Form SP-WB01-0213 for whole blood (WB01) to be shipped at ambient temperature the day the blood is collected ††	26	登録 (患者用スケジュール用紙に注記がなければ)		SEDESにて提出 f 全血をWB01のSP Formのコピー1部とともにオハイオ州コロンバスのGOG Tissue Bankへ発送††
Form T (Common Toxicity Reporting Form)-post op***#	2	手術***	1	SEDESにて提出
Form D2R-Cycle Dose Drug Form#	2 2	サイクル完了毎	1	SEDESにて提出
Form T (Common Toxicity Reporting Form)#	2	継続サイクル開始時	1	SEDESにて提出

Form D2M (Solid Tumor Evaluation Form)#	2	臨床効果判定時	1	SEDES にて提出
Form BMR (Biomarker Reporting Form) †	2	手術前、サイクル前毎、フォローアップ時	1	SEDES にて提出
Facto-0**** (Scantron Form)	2	手術前	1	手術群へランダム割付された場合、オリジナルの Scantron Form を SDC へ郵送
Facto-0**** (Scantron Form)	2	1, 3, 6 サイクル開始前と化学療法開始後 6, 12 カ月	1	オリジナルの Scantron Form を SDC へ郵送
Form SRGSTAT (Surgical Status Form)	52	登録	1	SEDES にて提出
Form Q0 (Treatment Completion Form)	2	治療完了後		SEDES にて提出
Form Q	2	疾患増悪、死亡、治療終了後の通常の経過観察	1	最初の 2 年は年 4 回 次の 3 年は年 2 回報告 以降は年 1 回、SEDES にて報告

* SDC 電子データ入力システム (SEDES) 経由で提出しない場合の GOG 統計・データセンターに提出すべきコピー数 (原本を含む)。SEDES 経由で提出された Form のコピーは不要。SEDES 経由で提出する Form を郵便またはファックスで送らないこと。

** GOG 病理委員会による中央判定のために病理プレパラートが必要。詳細は Section 7.4 参照。

*** 腫瘍減量手術にランダム化した患者は手術後に提出する。

**** Scantron QOL Form の原本と表紙を GOG 統計・データセンターに提出する。腫瘍減量手術にランダム化割付された患者は手術前および化学療法開始前に評価を行う。

± 連続 CA-125 値は Form BMR に記録すること。

プロトコルに示された理由またはそれ以外の理由で個別の試験薬の用量変更または中止が必要になった場合、全試験薬の中止または他の抗がん療法の開始まで Form D2R、T および D2M を継続して提出する。

o 二次的腫瘍減量手術にランダム割付された患者のみ必要。

▽ 二次的腫瘍減量手術にランダム割付された患者に必要。Appendix III (08/04/08)

f 検体移管用書類 (SP Form) は、検体が研究用に提出されるかどうかに関わらず、SEDES を用いて GOG 統計・データセンターにオンラインで提出しなければならない。

† FT01 と記入済み SP フォームの GOG 組織バンクへの輸送、および患者フォームスケジュールに記載したオプションの FT02 の SP フォームの入手法の重要な詳細は、プロトコル Section 7.31 のクイックスキャン要約の脚注 3 および Appendix III の Section IX を参照。

‡ FR01、RR01 などの手術検体およびオプションの最優先検体 (FN01、RN01、SB01、PB01) とその SP フォームの GOG 組織バンクへの輸送の重要な詳細は、プロトコル Section 7.31 のクイックスキャン要約の脚注 6 および Appendix III の Section IX を参照。

‡‡ WB01 とその SP フォームの GOG 組織バンクへの輸送の重要な詳細は、プロトコル Section 7.31 のクイックスキャン要約の脚注 7 および Appendix III の Section IX を参照。

本試験は略称臨床データシステム (CDUS) Version 3.0 によりモニターされ、CDUS データは電子媒体により 3 カ月毎に CTEP に提出される。

本試験において、GOG CRF にて報告する有害事象については、定義およびグレーディングに Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE v3.0) を使用する。GOG CTCAE v3.0 マニュアルは、GOG member web site (<https://gogmember.gog.org> のマニュアル下) より入手可能である。また、リンクエラストがあれば、この試験に患者登録をした施設へ郵送する。(09/26/11)

11.0 統計学的検討

11.1 ランダム化(10/01/12)

本試験に登録された患者は 2 種類の全身治療のいずれかに割り付けられ、また登録された患者の一部はランダムに外科的介入に割り付けられる。すなわち、全患者は以下の全身治療のひとつにランダムに割り付けられる。(8/28/2011 以降に登録されたすべての患者は、腫瘍減量手術を行うか否かをランダム化割付によって決定される。これらの患者は、試験に登録する前に以下に示す全身治療のいずれかを選択し、決定する。) (08/29/11) (12/19/11)

11.11 **CT** : 毒性または進行により治療の早期中止が必要にならない限り、21 日毎のカルボプラチン (AUC 5) + パクリタキセル (175 mg/m²) の標準治療を最大 8 サイクル。

11.12 **GC** : 毒性または進行により治療の早期中止が必要にならない限り、day1 のカルボプラチン (AUC 4) + day1 および day8 のゲムシタビン (1000 mg/m²) の標準治療を最大 8 サイクル。

11.13 **CTB** : 標準治療とベバシズマブの併用を最大 8 サイクルした後、進行または毒性により以降の治療を中止するまでベバシズマブ維持療法。

11.14 **GCB** : 標準治療とベバシズマブの併用を最大 8 サイクルした後、進行または毒性により以降の治療を中止するまでベバシズマブ維持療法。

二次的腫瘍減量手術の候補には、同意を得た後ランダム化された手術を行う。

11.15 腫瘍減量手術実施せず。

11.16 全身治療開始前に腫瘍減量手術を実施する。

治療が予後分類毎に同等に配分されるような手順を使用する。本試験の予後分類は初回の化学療法終了から本試験への登録までの期間 (6~12 カ月 vs 12 カ月超) で規定する。特に手術の候補でないか、手術を拒否した患者については、2 つのうち 1 つの全身治療が治療ブロック内で同じ確率で割り付けられる (この文章は、8/29/2011 以前に登録された患者に適用される。これ以降の患者は、CT、GC、GCB または CTB のいずれかを全身治療として選択する)。ランダム化割付された腫瘍減量手術に同意した患者には、手術の場合と同様に全身治療が治療ブロック内で同じ確率で割り付けられる。患者の試験への登録が完了するまで治療の割付けは伏せておく。中間報告書および最終報告書には、割り付けられた治療の遵守状況および試験への適格性にかかわらず登録した全患者を含める。(08/29/11)

11.2 有効性および安全性の測定

治療効果評価のための主要な観察項目は次のとおりである。

11.21 有効性の主要評価項目 : 全生存期間

11.22 有効性の副次的評価項目 : 無増悪生存期間 (PFS)

11.23 安全性の評価項目 : 有害事象の頻度および重症度 (有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE) v3.0)

11.3 治療の有効性

タイプ I 全エラー：本試験には 2 つの主要目的がある。第 1 の目的は、カルボプラチンとパクリタキセル単独に比較してベバシズマブの併用により全生存期間が延長するか否かを判定することである。第 2 の目的は、腫瘍減量手術が全生存期間を延長するか否かを判定することである。試験デザインでは中間解析における 2 つの目的それぞれの（片側）タイプ I エラーを 2.5% と設定している。

標準治療による生存期間の予想中央値：過去の試験で、減量手術を行わずプラチナ-タキサン療法で治療したプラチナ感受性患者の予想死亡率は 1 年当たり約 37.8%であることが示されている（生存期間中央値 = 22 カ月）。

全身治療の有効性評価の目標患者数

試験のこの部分における目標患者数は 660 人とする。年間 240 人の適格患者が GOG 治療施設で登録できると予想される。したがって、目標患者数に到達する予想期間は 2.75 年である。予定数に到達後の追跡調査期間として追加の 1.5 年を予定している。

生物学的療法の有効性を評価する統計学的検出力：本試験の主要目的は、標準治療（CT）に比較してベバシズマブ追加（CTB）により全死亡率が低下するか否かを判断することである。帰無仮説： $H_{01} : \Delta_{01} = \lambda_{CTB} / \lambda_{CT} \geq 1$ を評価する。なお λ はそれぞれの治療法の死亡率である。ランダムに割り付けられた治療別に分類した全患者を対象にして、ログランク検定により治療法を比較する。この比較には、8/28/2011 以降に登録された患者は全身治療を選択しているため含まない。予定の中間解析におけるこの比較のタイプ I エラーは 2.5%（片側）までとする。ログランク検定は、二次的腫瘍減量手術の状況（腫瘍減量手術群にランダム化 vs 二次的腫瘍減量手術を実施しない群にランダム化 vs 二次的腫瘍減量手術の候補ではないまたは同意しない群）、および本試験登録前の無治療期間（6~12 カ月 vs 12 カ月超）で層別化する。（08/29/11）（12/19/11）

ベバシズマブ含有治療法により全死亡率が対照治療法に比較して 25%低下した場合、臨床的意義があるとみなす。比例ハザードを仮定すると、この効果の大きさは、予想される 22 カ月（中央値）以上生存率の 9.5%増加に相当する（50% vs 59.5%）。この効果の大きさを検出する可能性を 81%とするために、標準治療（CT）に割り付けられた患者で報告される死亡が 214 人以上（ $214/330=0.65$ ）であれば、試験は全身治療法の最終解析に十分とみなす。対立仮説が正しければ、最終解析時の予想総死亡数は 394 人である。生物製剤含有療法を対照治療法と比較する検出力曲線を図 1 に示す。

全身治療：予想される 22 カ月以上生存率増加の検出力

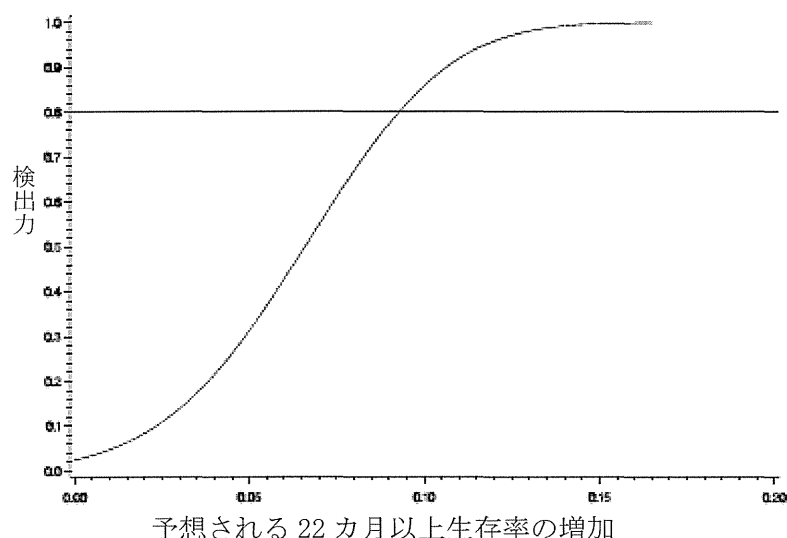


図 1

統計学的検出力 - 腫瘍減量手術の有効性評価：腫瘍減量手術が全生存期間を改善しないという仮説 ($H_{02} : \Delta_{02} = \lambda_{\text{手術}} / \lambda_{\text{手術なし}} \geq 1$) を評価するために、手術候補とみなされランダム化された外科治療に同意した患者のみをこの解析の対象とする。腫瘍減量手術の有効性を評価するために、遵守状況または実際の腫瘍減量の程度にかかわらず、患者をランダムに割り付けられた外科治療別にグループ化する。化学療法／生物学的治療 (CT vs CTB vs CG vs CGB)、および本試験登録前の無治療期間 (6～12 カ月 vs 12 カ月超) で層別化して、ログランク検定によりこの仮説を評価する。タイプ I エラーは中間解析でのエラーを含め片側 2.5% までとする。(08/29/11) (10/01/12)

本試験で手術に登録 (ランダム化) された患者で死亡が 250 人以上報告されれば、本試験は腫瘍減量手術の仮説 H_{02} の解析に十分とみなす。腫瘍減量手術により実際に死亡率が 30% 低下する場合、この目標患者数は 80% の検出力を示す。この治療効果の大きさは 22 カ月以上生存率の 11.5% 上昇 (50% から 61.5%) に相当する。本試験目的の検出力曲線を図 2 に示す。このコンポーネントのために予想される全登録症例数は、本試験において 360 人である。(08/29/11)

本試験における手術群の組み入れ期間延長に伴う統計学的考察の補遺

11/1/2011 現在、114 症例が本試験の手術群へ登録され、17 名の患者が死亡している。予定していた手術群への合計登録症例数は 360 症例である。2010 年には 35 症例が登録され、2011 年には 34 症例が登録される計画である。すなわち、年間登録症例数が 35 症例/年であることが今後予想されるので、本試験は 7 年間 (2018 年 11 月) で目標症例数達成することが予測される。8/28/2011 以降に登録される患者は腫瘍縮小手術がランダム化割付により決定される。これらの患者は標準療法のカルボプラチン - パクリタキセルのレジメンを受け、ベバシズマブの追加をすることができる。

現時点での GOG-0213 のデータによると死亡に関する周辺ハザード率はおよそ 0.021/月である。ハザードが試験期間中で一定であると仮定すると、既に手術群に登録された 114 症例で登録終了の場合、予想される死亡者数は 97.4 名である。そして、今後登録される全患者の死亡率が同様であると仮定すると、シンプソンの法則 (Schoenfeld, Biometrics 1983) を利用し、今後 7 年間に登録され登録終了時に死亡している患者数を予測できる。(死亡例：130.1 名) 従って、目標症例数達成時の予測される死亡症例数は $97.4 + 130.1 = 227.5$ となる。さらに、目標症例数達成 9 ヶ月後の予測される死亡症例数は $100.2 + 150.0 = 250.2$ となり、最終解析に必要な死亡症例数に近い数値となる。

従って、本試験の手術群への登録達成予定日は 2018 年の秋となる。最終解析に必要な死亡症例数 (死亡例：250 名) は、目標症例数達成から約 1 年後になると予想される。目標登録症例数達成前に最終解析に必要な死亡症例数が確認された場合は、目標症例数達成前に登録は終了となる。上述の予定されていた解析および出力計算に関しては、本登録計画改訂による変更はない。(12/19/11)

手術仮説：予想される 22 カ月以上生存率増加の検出力

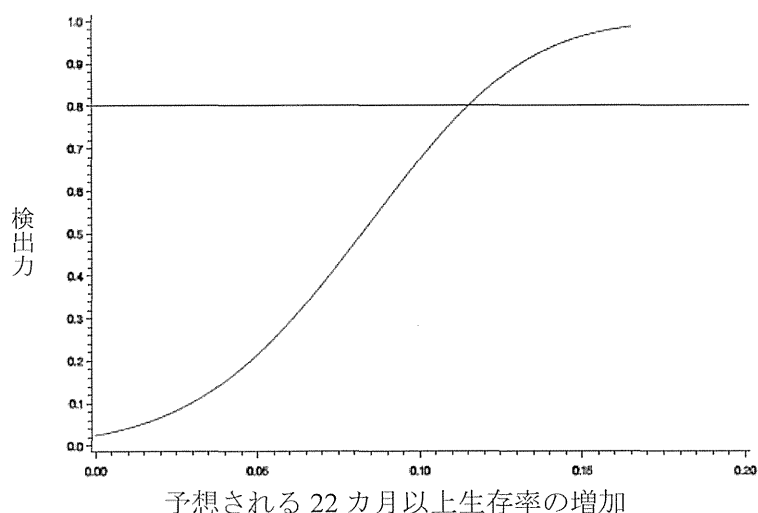


図 2

本試験の手術部分に参加する患者数は、手術の候補でランダム化割付された外科治療を受ける意志のある患者の割合に依存する。目的 1 の目標患者数 (660 人) が達成され、手術候補でないか手術に同意しない患者がごく少数であれば、(目的 2) 腫瘍減量手術へのランダム化のみを考慮すればよい。すなわち、患者の募集は継続するが、全身治療へのランダム化を中止し、外科的介入へのランダム化のみ継続し、その時点で補助化学療法について決定する。化学療法の目的が解明されている場合、その知見の「成功群」の治療法を選択する。これが不明の場合は、対照群のパクリタキセルとカルボプラチンにベバシズマブを併用または併用しない補助療法を行う。360 人以上の患者が本試験の手術部分に登録する必要があると予想される。(08/29/11)

中間解析: CT 治療に(8/29/2011 より前に)ランダム化割り付けされた全患者で 110 人以上の死亡 (本試験の全身治療部分の全情報の約 50%) が報告された時点で、中間解析を予定する。中間解析の実際の実施時期は必要事象数が発生後の直近に予定されるデータモニタリング委員会 (DMC) と同時に実施する。年に 2 回の DMC 会議は毎年 1 月と 7 月に開催される GOG Business Meeting に合わせて開催され、その具体的な日付は試験の結果情報のない状況で設定される。(10/01/12)

中間解析で治療の有効性評価を実施する。O'Brien と Fleming⁸³ らの逐次境界に似た Lan と DeMets⁸² が提案したアルファ消費関数を使用して、中間解析に使用する臨界値を計算する。中間解析時点で得られる情報の割合は、CT 治療にランダムに割り付けられた患者中の観察死亡数と最終解析に必要な総予定死亡数の比として計算する。例えば、情報時間の 55% の時点で中間解析が行われる場合、上記の層別ログランク検定を用い、中間解析の臨界 p 値を 0.0082、最終解析の臨界 p 値を 0.0475 に設定して H_{01} を評価する。(08/29/11)

H_{02} もこの中間解析で同様のエラー消費関数を用いて評価するが、この評価の臨界値は、試験のこの部分に登録される患者中の死亡報告数と最終解析に必要な総死亡数との比として計算される情報の割合に基づく。最後に、 H_{02} の 2 回目の中間解析は、予定死亡数の 50% 以上が報告された時点で実施する。この評価の臨界値は上記の中間解析における消費のタイプ I エラーであるエラー消費関数とこの中間解析時点で報告される実際の死亡の割合に基づく。

H_{01} (または H_{02}) の全情報時間の約 50% の時点で実施する中間解析では無益性解析も行う。試験の目的が全生存期間を延長する介入を特定することであるため、中間解析時点の補正ハザード比により試験的介入 (CTB または腫瘍減量手術) の生存期間が対照治療 (それぞれ CT、外科的介入なし) に比較して短いことが示された場合 ($\Delta_{01} > 1.0$, $\Delta_{02} > 1.0$)、試験的介入へのランダム化の中止を考慮する。この中間期の決定規則により各対比較の統計学的検出力が 1% 未満減少する。

中間解析の結果を GOG データモニタリング委員会 (DMC) で検討する。ランダム化した特定の治療法の中止を決定する際は、有害作用、治療遵守状況、無増悪生存期間、他の試験結果を考慮する。

最終解析：試験は、標準治療 (CT) に割り付けられた患者で 214 人以上の死亡が報告された時点で、 H_{01} の最終評価に十分であるとみなす。また、試験の手術部分に登録 (ランダム化) された患者で 250 人以上の死亡が報告された時点で、 H_{02} の評価に十分であるとみなす。上記ログランク検定を実施し、対応する治療のハザード比を推定する。中間解析では帰無仮説を棄却する臨界値を、Lan および DeMets (1986) が提案した O'Brien-Fleming 型に似たタイプ I エラー消費関数を用いて補正する。

補足的最終解析：生存データには比例ハザードモデルを当てはめる。ランダム化された治療とは別に、これらの患者では過去のベバシズマブ投与、組織型、初期の全身状態 (PS)、年齢などの他の因子が生存に影響を及ぼす証拠があるため、潜在的交絡因子としてモデルに含める。人種および民族性も評価するが、これらの因子と提案する治療法との相互作用に関する明確な仮説はない。

治療とこれらの交絡因子との相互作用に関する知見がないため、治療の主要な効果を評価する前に、相互作用はないという帰無仮説を検定して治療効果の均一性を評価する。相互作用の有無のモデルを比較して尤度比検定を行う。有意水準を 5% として均一性の帰無仮説が棄却されれば、各因子内の相対治療効果および蓄積推定値の慎重な解釈の報告を保証する十分な証拠とみなす。

安全性解析：GOG データ安全性監視委員会 (DSMB) は、蓄積している有害作用の概要、重篤な有害事象 (SAE) 報告および試験治療が死因に関連する可能性のある死亡について検討する。本委員会は有効性の結果については検討しない。DSMB は患者の安全性に関連する試験の変更について勧告を行う。

有害事象の Grade および分類は CTCAE v.3.0 毒性規準に従う。主要解析では、試験治療中およびそれ以降に発現した少なくとも試験治療に関連があるかもしれない Grade 3 以上の有害作用の相対オッズを比較する。好中球減少、貧血、血小板減少症、高血圧、タンパク尿、皮疹、胃腸毒性は予想できないが試験治療でまれな副作用ではなく、その頻度に特に注意する。安全性解析では試験治療を行った患者に注目する。年齢などの潜在的交絡因子を補正したロジスティックモデルを用いて、ランダム化した両要素の Grade 3 以上の有害作用の相対オッズが推定できる。少なくとも部分的に治療に関連すると考えられる死亡は報告して要約する。試験治療を中止した理由 (例：患者の拒否、有害作用、進行、死亡) を報告する。

11.4 QOL

主に 3 つの QOL に注目する。

11.41 二次的腫瘍減量手術を実施した患者が手術後初期に QOL の低下を感じるか。

11.42 二次的腫瘍減量手術を実施した患者の手術治癒後の QOL が手術を行わない患者に比較して良好か。

11.43 カルボプラチンとパクリタキセルのみの投与を受けた患者の QOL は、これにベバシズマブを併用した患者に比較して良好か。

本試験で生活の質 (QOL) の評価に使用した主な方法は、卵巣癌患者用自己記入式 FACT-O TOI および Rand-SF 36 の身体機能 (PF) 下位尺度である。各患者に試験参加中の以下の時点でこれらの質問票の記入を求める。

- i. 手術前（腫瘍減量手術を行う患者のみ）、
- ii. 1 サイクル目の前、
- iii. 3 サイクル目の前（全身治療開始から 6 週間後）、
- iv. 6 サイクル目の前（全身治療開始から 12 週間後）、
- v. 全身治療開始から 6 カ月後、
- vi. 全身治療開始から 12 カ月後。

括弧内の時点は試験治療をすべて終了しない患者の評価時点を示す。

構成および内容

卵巣癌用に開発された Functional Assessment of Cancer Therapy スケール (FACT-O TOI) は、全般的な QOL スコアを測定する手段であり、身体的健康感 (7 項目)、機能的健康感 (7 項目)、卵巣癌下位尺度 (12 項目) の 3 つの下位尺度で構成される⁴³。Rand-SF 36 の身体機能 (PF) 下位尺度はこの全般的 QOL 質問票の 10 項目のサブスケールである⁴⁴。

ベースライン時の QOL スコアの記述的解析

ベースライン時の QOL データの記述統計量を計算する。これには QOL スコアの分布 (平均値、標準偏差、中央値など) の記述が含まれる。腫瘍減量手術を実施する患者以外は 1 サイクル目の治療前に記入した質問票を用いて、腫瘍減量手術を実施する患者は手術前に記入した質問票を用いて、全患者のベースライン時のスコアを計算する。したがって、手術に割り付けられた患者を含む比較では手術により時間的な交絡が生じる。

CT および CTB を受けた患者間の FACT-TOI スコアの差 : GOG-172 から入手できるデータから、本試験の計画に使用できる部分的な推定値を得ることができる。GOG-172 試験では、進行卵巣癌の女性がプラチナ製剤-タキサンをベースにした治療を 6 サイクル受けた。ベースライン時の FACT-TOI スコアの平均値および分散はそれぞれ 67.2 および 15.9 であった。ベースライン時の FACT-TOI スコアと 6 サイクルの治療後 3~6 週間の同スコアとの相関性は 0.36 であった。本試験の目標患者数は試験目的 1 に基づき、660 人 (各群 330 人) である。患者の 90% が治療開始前と 6 サイクル目の治療前の FACT-TOI スコアを報告すると予想できる。ベバシズマブが実際に 6 サイクルの治療後に患者の FACT-TOI スコアを 4.0 ポイント変化させるとすれば、両側検定のタイプ I エラーを 5% とする場合、目標患者数は共分散分析で約 91% の検出力を有す。しかし、線形混合モデルは同一個人で反復測定を行うため、より効率的で、欠測値に対応し、相関性を明らかにするため、このデータの最終解析には線形混合モデルを使用する。ただし、この解析の実際の検出力は、未知の欠測値のパターンに依存する。

手術後の Rand SF-36 の身体機能 (PF) 下位尺度の差 : この解析は、手術の候補でランダムに割り付けられた外科的介入に同意した患者を対象に実施する。腫瘍減量手術にランダム化した患者でベースライン時の PF スコアと初回サイクル前の PF スコアに差がないという帰無仮説を、対応のある t 検定を用いて評価する。PF スコアが正規分布を示さない場合、中程度の患者数において対応のある t 検定は通常頑健である。GOG-2222 のデータを予定の目的に使用することができる。GOG-2222 試験で、新たに子宮内膜癌と診断された患者が試験治療開始前に SF-36 PF サブスケールを記入した。スコアのスケールを 0~100 に変換すると、平均値および標準偏差はそれぞれ 75.9 および 27.8 であった。360 人以上の患者が試験のこの部分に適格で参加に同意すると仮定すると、両側検定のタイプ I エラーを 5% とする場合、この患者数は実際の 9 ポイントの差を検出する 87% の検出力を有す。

腫瘍減量手術を行う患者と行わない患者間の FACT-TOI スコアの差 : この解析は、手術の候補でランダムに割り付けられた外科的介入に同意した患者を対象に実施する。患者が FACT-TOI スコアを報告する時点は、二次的腫瘍減量手術群にランダム化されるか否かにより 5 または 6 以下である。時間経過中の QOL スコア平均値に治療群間でどのような差が現れるかについて特別の仮説はない。したがって、時間経過中の QOL スコア平均値の差を表すのに線形混合モデルを用いる。すなわち、二次的腫瘍減量手術 vs 非手術にランダム化された患者間、および 3 種類

の全身治療間の QOL スコア平均値の差の比較に QOL スコア平均値をモデル化する。モデルについて、治療-時間相互作用の証拠があるか、治療群間の QOL スコア平均値の差は時間に対して直線的または二次関数的に変動するかを評価する。

11.5 トランスレーショナルリサーチの統計学的検討

概要

本試験のトランスレーショナルリサーチ部分の全体的な目標は、この患者集団のどの患者が反応し、より長期の生存期間を得るかを判定するのに有用な分子・生化学的プロファイルを見出すことである。事前に特別な仮説は提示しない。試験のこの部分に関連する主要な課題は、遺伝子マイクロアレイ試験の場合と同様に、何万もの潜在的バイオマーカーから有用なバイオマーカープロファイルを発見することの実用性である。この課題は入手できる生物検体が限られることから苛立たしいものである。これらの課題に対処するために本試験では、研修用データセットを利用してバイオマーカー測定値から予後指標を開発し、異なる個別のデータセットを利用して指標の予測値を評価する。本試験で使用する分子・生化学的プロファイル解明の段階は次のとおりである。

- a) 研修用データセットに含める個々のバイオマーカーの特定。
- b) 研修セットに含まれる分子マーカーデータおよび転帰データから指標の開発。
- c) 推定予後指標の信頼性の評価。
- d) 推定予後指標の検証。

トランスレーショナルリサーチのための予想患者数

本試験の全身治療にランダム化される目標患者数は 660 人である。その 30%~50% (約 198~330 人) が二次的腫瘍減量手術の候補でそれに同意すると予想される。その半数 (99~165 人) のみが腫瘍減量手術にランダム化され、そのほとんどの症例で腫瘍減量手術中に生組織が入手できると考えられる。また、手術前に採取する血清検体も入手できる。研修用データセットの大きさとバリデーションデータセットの大きさの比は 1:1~3:1 である。

したがって、ランダム化した全身治療と手術を受けた適格かつ評価可能患者 130 人から生物検体が入手できると仮定すると、研修セットの大きさは 65~98 人、バリデーションデータセットの大きさは 32~65 人になると予想される。

研修セットおよびバリデーションセット

トランスレーショナルリサーチの主要目的のための研修用データセットは、順次登録される適格かつ評価可能患者の検体から作製し、その中で 50 人以上の死亡が報告されるようにする。検体は次第に減少するため、この要件は追跡試験では緩和する必要があるかもしれない。バリデーションコホートも研修用コホートと同様に得る。すなわち、研修用コホートとバリデーションコホートは順次登録される適格かつ評価可能患者から構成される。各患者を研修用コホートとバリデーションコホートの両方に入れることはできない。

生物学的／分子的プロファイルの同定

分類指標を確立するために、特定の技術しか利用できないわけではない。実際いくつかの分類指標が同定される可能性があるが、バリデーション段階の前に試験の主要目的に対応する単一の分類指標が選択され「最終」分類指標とみなされる。バリデーションデータセットから得られるデータは「最終」分類指標の選択には使用されない。

信頼性

分類指標は同じ試験単位で同様の結果を示さなければならない。すなわち、予後指標スコアの高い生物検体は再評価でも高い予後指標スコアを示す必要がある。再現できない指標スコアは試験-再試験信頼性を欠く。これは他に試験でコントロールできない検体間変動の原因がある場合に起こる。

信頼性を評価するために研修セットから一部の検体を選択して再評価を行う。再検査のために研修セットから無作為に検体を選択することが望ましいが、適切な生物材料の入手可能性により、研修セットのサブセットから無作為に選択せざるを得ない可能性がある。可能であれば、試験担当者がどの検体が再試験されたか同定できない方法で確認する。これらの検体ではそのバイオマーカー（遺伝子発現、血清マーカー）が2回評価されることになる。再試験の実施には費用がかかるため、コスト、実施可能性などを現実的に配慮し、試験手順に応じて、再試験用の検体数を1ダース～数ダースで変動させる。検証段階に進める前に、再試験した検体のデータを用いて推定した指標の信頼性を評価する。再現性は臨床的に有用な分類指標の必要条件である。

検証

検証段階に進む前に、「最終」分類指標を完全に文書化（コンピューター・プログラムまたは疑似コード）する。この文書を解析に参加しないGOG統計・データセンター（SDC）の職員が再検討する。この再検討の目的は、最終分類指標が明確に規定されているかを判定することである。

c-index を分類指標の予測能力の測定に使用する。この指標は予測転帰と実際の転帰との順位相関の強さを評価する。分類指標が連続的な予後スコアを生成し、反応が二分される場合、c-index は Wilcoxon の2標本ランクスコアに相当する。これは、一方が反応し、もう一方が反応しないすべての可能な対を用いて計算できる。この場合、c-index は反応者のほうが高い反応の確率を示す対の割合である。c-index 値が0.5では分類指標として使用できないことを示し、1.0であれば完全に予測できることを示す。c-index を0から1に直線的に変化するスケールにすれば、Somers の順位相関の指標となる。転帰を生存期間の途中で打ち切る場合に、c-index を用いることができる。この場合、データセット中のすべての対の比を測定し、予想される失敗のリスクが低いほど生存期間が長いことが知られている。

転帰が失敗までの時間の場合の Kaplan-Meier 曲線や、転帰が二分される場合の ROC 曲線など、他の予測可能性の記述要約も考慮する。

本試験の主要目的の結果の公表時には最終分類指標の精度も記述する。他の分類指標も記述する場合があるが、最終分類指標は他の分類指標とは明確に区別する。最終分類指標を記述する文書について、他の試験担当医師は請求すれば GOG 統計・データセンターから入手できる。

試験目的の達成後、研修セット中の検体はなくなる可能性があるため、GOG は一部または全部のバリデーションデータセットを他の試験担当医師が入手できるように決定する場合がある。それ以降に開発された分類指標については、追加の裏付け外的証拠なしに独立してバリデーションされたと主張することはできない。

11.6 本臨床試験の全身治療における患者の人種および民族性の予想分布は次の通りである（全員女性）。

白人（ヒスパニックを除く）	584
黒人（ヒスパニックを除く）	39
ヒスパニック	14
アジア人	17
アメリカインディアンまたはアラスカ先住民	3
ハワイ先住民または他の太平洋諸島人	3

12.0 参考文献

1. Vaccarello L, Rubin SC, Vlamis V, Wong G, Jones WB, Lewis JL, et al. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma patients with a documented previously complete surgical response. *Gynecol Oncol* 1995; 57(1):61-5.
2. Bristow RE, Lagasse LD, Karlan BY. Secondary surgical cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. Patient selection and review of the literature. *Cancer* 1996; 78(10):2049-62.
3. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61(2):189-93.
4. Janicke F, Holscher M, Kuhn W, von Hugo R, Pache L, Siewert JR, et al. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer* 1992; 70(8):2129-36.
5. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000; 88(1):144-53.
6. Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95(2):273-80.
7. Morris M, Gershenson DM, Wharton JT, Copeland LJ, Edwards CL, Stringer CA. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34(3):334-
8. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95(1):1-8.
9. Dizon DS, Hensley ML, Poynor EA, Sabbatini P, Aghajanian C, Hummer A, et al. Retrospective analysis of carboplatin and paclitaxel as initial second-line therapy for recurrent epithelial ovarian carcinoma: application toward a dynamic disease state model of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(5):1238-47.
10. Goldberg JM, Piver MS, Hempling RE, Recio FO. Paclitaxel and cisplatin combination chemotherapy in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 63(3):312-7.
11. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361(9375):2099-106.
12. Gonzalez-Martin AJ, Calvo E, Bover I, Rubio MJ, Arcusa A, Casado A, et al. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study. *Ann Oncol* 2005; 16(5):749-55.
13. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Wagner U, Hirte H, et al. Gemcitabine/carboplatin (GC) vs. carboplatin (C) in platinum sensitive recurrent ovarian cancer (OVCA). Results of a Gynecologic Cancer Intergroup randomized phase III trial of the AGO OVAR, the NCIC CTG and the EORTC GCG. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22(14S): Abstr#5005.
14. Gueritte-Voegelein F, G.D., Lavell F, et al., Relationships between the structure of Taxol analogues and their antimitotic activity. *J Med Chem*, 1991. **34**: p. 992-998.

15. Riou, J.F., A. Naudin, and F. Lavelle, Effects of Taxotere on murine and human tumor cell lines. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992. **187**(1): p. 164-70.
16. Ringel, I. and S.B. Horwitz, Studies with RP 56976 (taxotere): a semisynthetic analogue of taxol. *J Natl Cancer Inst*, 1991. **83**(4): p. 288-91.
17. Kelland, L.R. and G. Abel, Comparative in vitro cytotoxicity of taxol and Taxotere against cisplatin-sensitive and -resistant human ovarian carcinoma cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1992. **30**(6): p. 444-50.
18. Apro M, B.B., Dietel M, Hill B, Kelland L, Lelieveld P, Silvestrini R, Zoli W., Superior activity of Taxotere (Ter) over Taxol (tol) in vitro. *Proc Am Assoc Cancer Res*, 1992. **33**: p. 3086.
19. Hanauske, A.R., et al., Effects of Taxotere and taxol on in vitro colony formation of freshly explanted human tumor cells. *Anticancer Drugs*, 1992. **3**(2): p. 121-4.
20. Alberts DS, G.D., Fanta P, Liu D, Roe D, Salmon SE., Comparative cytotoxicities of Taxol and Taxotere in vitro against fresh human ovarian cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1992. **aa**: p. 719.
21. Hennequin, C., N. Giocanti, and V. Favaudon, S-phase specificity of cell killing by docetaxel (Taxotere) in synchronized HeLa cells. *Br J Cancer*, 1995. **71**(6): p. 1194-8.
22. Diaz, J.F. and J.M. Andreu, Assembly of purified GDP-tubulin into microtubules induced by taxol and taxotere: reversibility, ligand stoichiometry, and competition. *Biochemistry*, 1993. **32**(11): p. 2747-55.
23. Hill, B.T., et al., Differential cytotoxic effects of docetaxel in a range of mammalian tumor cell lines and certain drug resistant sublines in vitro. *Invest New Drugs*, 1994. **12**(3): p. 169-82.
24. Garcia, P., et al., Comparative effects of taxol and Taxotere on two different human carcinoma cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1994. **34**(4): p. 335-43.
25. Bissery, M.C., et al., Experimental antitumor activity of taxotere (RP 56976, NSC 628503), a taxol analogue. *Cancer Res*, 1991. **51**(18): p. 4845-52.
26. Francis, P., et al., Phase II trial of docetaxel in patients with platinum-refractory advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 1994. **12**(11): p. 2301-8.
27. Kavanagh, J.J., et al., Phase II study of docetaxel in patients with epithelial ovarian carcinoma refractory to platinum. *Clin Cancer Res*, 1996. **2**(5): p. 837-42.
28. Piccart, M.J., et al., Docetaxel: an active new drug for treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1995. **87**(9): p. 676-81.
29. Valero, V. Docetaxel as single-agent therapy in metastatic breast cancer: clinical efficacy. *Semin Oncol*. 1997 Aug; 24 (4 Suppl 13): S13-11-S13-18. Review.
30. Verschraegen C, K.A., Steger M, Edwards C, Kavanagh J. Randomized phase II study of two dose levels of docetaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer who have failed paclitaxel chemotherapy (Meeting abstract). in 1997 ASCO Annual Meeting. 1997.
31. Oulid-Aissa D, B.R., Lebecq A, Zukowski A, Sheiner L, Riva A. Taxotere safety in patients with impaired liver function (LF) (Meeting abstract). in 1996 ASCO Annual Meeting. 1996.
32. Rose PG, Blessing JA, Ball HG, Hoffman J, Warshal D, DeGeest K, Moore DH. A phase II

study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2003 Feb; 88 (2): 130-5.

33. Markman, M Zanotti K, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Phase 2 trial of single agent docetaxel in platinum and paclitaxel-refractory ovarian cancer, fallopian tube cancer, and primary carcinoma of the peritoneum. *Gynecol Oncol*. 2003 Dec; 91 (3): 573-6.
34. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, Parkin D, Paul J, Hay A, Kaye SB; Scottish Gynecological Cancer Trials Group. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Nov 17; 96 (22): 1682-91.
35. Alvarez AA, Krigman HR, Whitaker RS, Dodge RK, Rodriguez GC. The prognostic significance of angiogenesis in epithelial ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999;5(3):58791.
36. Gasparini G, Bonoldi E, Viale G, Verderio P, Boracchi P, Panizzoni GA, et al. Prognostic and predictive value of tumour angiogenesis in ovarian carcinomas. *Int J Cancer* 1996; 69(3):205-11.
37. Nakanishi Y, Kodama J, Yoshinouchi M, Tokumo K, Kamimura S, Okuda H, et al. The expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta associates with angiogenesis in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16(3):256-62.
38. Yoneda J, Kuniyasu H, Crispens MA, Price JE, Bucana CD, Fidler IJ. Expression of angiogenesis-related genes and progression of human ovarian carcinomas in nude mice. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(6):447-54.
39. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285(21):1182-6.
40. Malonne H, Langer I, Kiss R, Atassi G. Mechanisms of tumor angiogenesis and therapeutic implications: angiogenesis inhibitors. *Clin Exp Metastasis* 1999; 17(1):1-14.
41. Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* 1993; 362(6423):841-4.
42. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997; 57(20):4593-9.
43. Burger RA, Sill M, Monk BJ, Greer BE, Sorosky J. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial cancer or peritoneal primary cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23(14S): Abst#5009.
44. Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, Belinson JL, Webster KD, Kulp B, Peterson G, Markman M: Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19:3126-3129.
45. Rose PG, Fusco N, Smrekar M, Mossbrugger K, Rodriguez M: Successful administration of carboplatin in patients with clinically documented carboplatin hypersensitivity. *Gynecol Oncol* 2003; 89:429-433.
46. Robinson JB, Singh D, Bodurka-Bervers DC, Wharton JT, Gershenson DM, Wolf JK: Hypersensitivity reactions and the utility of oral and intravenous desensitization in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2001; 82:550-558.
47. Markman M: Hypersensitivity reactions to carboplatin. *Gynecol Oncol* 2002; 84:353-354.

48. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC: Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: Standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;
49. Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, Belinson J: Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17:1141.
50. Shepherd FA, Pereir JR, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabarbara P, Seymour L for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*, 353: 123-132, 2005.
51. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom K, Fehrenbacher L, Dickler M, Overmoyer BA, Reimann JD, Sing AP, Langmuir V, Rugo HS. Randomized Phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 23: 792-799, 2005.
52. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 350: 2335-2342, 2004.
53. Basen-Engquist K, Bodurka-Bevers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S, Gershenson DM. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O). *J Clin Onc* 19(6): 1809-1817, 2001.
54. Stewart AL, Ware JE, Jr. Measuring functioning and well-being. Durham, NC: Duke University Press, 1992.
55. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical Care* 31:247-263, 1993.
56. Hays, RD. Rand-36 Health Status Inventory. San Antonio: The Psychological Corporation, Harcourt Brace & Company, 1998.
57. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-item short form health survey (SF36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical Care* 30:247-263, 1993.
58. Mangione CM, Goldman L, Orav J, Marcantonio ER, Pedan A, Ludwig LE, Donaldson MC, Sugarbaker DJ, Poss R, Lee TH. Health-related quality of life after elective surgery. *Journal of General Internal Medicine* 12:686-697, 1997.
59. Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist CJ, Arango A, Cole CJ, Lee SJ, Wolfe BM. Laparoscopic versus open gastric bypass: A randomized study of outcomes, quality of life, and costs. *Annals of Surgery* 234:279-291, 2001.
60. Velanovich V. Comparison of symptomatic and quality of life outcomes of laparoscopic versus open antireflux surgery. *Surgery* 126:782-789, 1999.
61. Cella D. Manual of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Scales. Evanston, IL: Center on Outcomes, Research and Education (CORE), Northwestern Healthcare and Northwestern University, 1997.

62. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP, Coller H, Loh ML, Downing JR, Caligiuri MA, Bloomfield CD, Lander ES. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 286(5439): p.531-7, 1999.
63. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, Powell JI, Yang L, Marti GE, Moore T, Hudson J Jr, Lu L, Lewis DB, Tibshirani R, Sherlock G, Chan WC, Greiner TC, Weisenburger DD, Armitage JO, Warnke R, Levy R, Wilson W, Grever MR, Byrd JC, Botstein D, Brown PO, Staudt LM. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 403(6769): p.503-11, 2000.
64. Boulikas T, Vougiouka M. Cisplatin and platinum drugs at the molecular level (Review). *Oncol Rep* 10(6): p.1663-82, 2003.
65. Orr GA, Verdier-Pinard P, McDaid H, Horwitz SB. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules (Review). *Oncogene* 22(47): p.7280-95, 2003.
66. Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, et al: Lessons from BRCA: The Tubal Fimbria Emerges as an Origin for Pelvic Serous Cancer. *Clin Med Res* 5:35-44, 2007
67. Longacre TA, Oliva E, Soslow RA: Recommendations for the reporting of fallopian tube neoplasms. *Hum Pathol*, 2007
68. Pectasides D, Pectasides E, Economopoulos T: Fallopian tube carcinoma: a review. *Oncologist* 11:902-12, 2006
69. Pocock, SJ and Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* 31:103-115 1975.
70. Dunnett, CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. *JASA* 50(272): 1096-1121 1955.
71. Lan KKG and MeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 70:659-663 1983.
72. O'Brien PC and Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 35:549-556 1979.
73. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al., OCEANS: A randomized, double-blind, placebocontrolled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; Apr 23, ePub ahead of print