

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

目 次

- . 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
藤原恵一
- . プロトコル
- . 同意説明文書
- . 文献

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 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 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 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 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 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

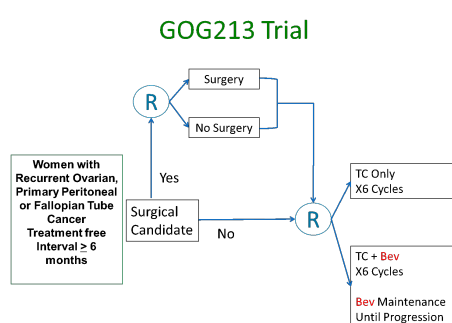


図 1

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 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)。

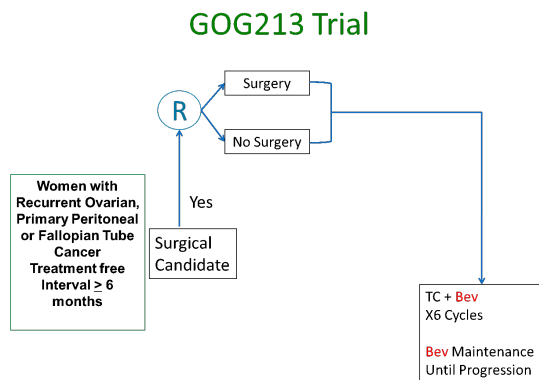


図 2

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 Ⅲ 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, Mileskin 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 (GCIIG) 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, Mezzazanica D, Steer C, Millan D, McNeish IA, Pfisterer J, Kang S, Gladieff L, Bryce J, Oza A: Gynecologic Cancer InterGroup (GCIIG) 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, Mezzazanica D, Steer C, Millan D,

- McNeish IA, Pfisterer J, Kang S, Gladieff L, Bryce J, Oza A. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIIG) 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, Mezzazana D, Steer C, Millan D, McNeish IA, Pfisterer J, Kang S, Gladieff L, Bryce J, Oza A. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIIG) 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： .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. 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 .癌と治療 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 - 一組織型別での検討 - .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,

- Murphy SK, Mandai M, Hunstman DG, Konishi I.
Cancer Res. 2014 Nov 15;74(22):6519-30.
3. Menstrual cyclic change of metastin/GPR54 in endometrium. Baba T, Kang HS, Hosoe Y, Kharma B, Abiko K, Matsumura N, Hamanishi J, Yamaguchi K, Yoshioka Y, Koshiyama M, Mandai M, Murphy SK, Konishi I. Med Mol Morphol. 2014 Jun 8.
 4. Epigenetic determinants of ovarian clear cell carcinoma biology. Yamaguchi K, Huang Z, Matsumura N, Mandai M, Okamoto T, Baba T, Konishi I, Berchuck A, Murphy SK. Int J Cancer. 2014 Aug 1;135(3):585-97.
- (研究分担者 : 櫻木範明)
1. 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. 2014;35(4):760-8
 2. Ebina Y, Watari H, Kaneuchi M, Takeda M, Hosaka M, Kudo M, Yamada H, Sakuragi N. Impact of FDG-PET in optimizing patient selection for cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:446-51
 3. Hanley SJ, Yoshioka E, Ito Y, Konno R, Sasaki Y, Kishi R, Sakuragi N. An exploratory study of Japanese fathers' knowledge of and attitudes towards HPV and HPV vaccination: does marital status matter? Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(4):1837-43
 4. Hassan MK, Watari H, Sultan AS, Salah-eldin A, Ohba Y, Sakuragi N. Histone deacetylase inhibitors sensitize lung cancer cells to hyperthermia: Involvement of Ku70/SirT-1 in thermo-protection. PLOS One. 2014;9:e94213
 5. Konno Y, Dong P, Xiong Y, Suzuki F, Lu J, Cai M, Watari H, Mitamura T, Hosaka M, Hanley SJ, Kudo M, Sakuragi N. MicroRNA-101 targets EZH2, MCL-1 and FOS to suppress proliferation, invasion and stem cell-like phenotype of aggressive endometrial cancer cells. Oncotarget. 2014;5(15):6049-62
 6. Mitamura T, Watari H, Todo Y, Odagiri T, Kato T, Hosaka M, Kobayashi N, Sudo S, Takeda M, Dong P, Kudo M, Sakuragi N. Lymphadenectomy can be omitted for low-risk endometrial cancer based on preoperative assessments. J Gynecol Oncol. 2014;25:301-5
 7. Mitamura T, Watari H, Wang L,

- Kanno H, Hassan MK, Miyazaki M, Katoh Y, Kimura T, Tanino M, Nishihara H, Tanaka S, Sakuragi N. miR-31 is an endometrial cancer oncogene that targets LATS2 and suppresses hippo tumor suppressor pathway. *Mol Cancer*. 2014; 13:97
8. Odagiri T, Watari H, Kato T, Mitamura T, Hosaka M, Sudo S, Takeda M, Kobayashi N, Dong P, Todo Y, Kudo M, Sakuragi N. Distribution of lymph node metastasis sites in endometrial cancer patients who underwent systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy –A proposal of optimal lymphadenectomy for future clinical trials-. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(8):2755-61
 9. Todo Y, Watari H, Kang S, Sakuragi N. Tailoring lymphadenectomy according to the risk of lymph node metastasis in endometrial cancer. *J Obstet Gynecol Res*. 2014;40:317-21
 10. Watari H, Todo Y, Kang S, Odagiri T, Sakuragi N. Proposal of a concept and design investigating the survival effect of lymphadenectomy in endometrial cancer. *J Obstet Gynecol Res*. 2014;40:312-6
- (研究分担者 : 榎本隆之)
1. Hayano,T., Yokota,Y., Hosomichi,K., Nakaoka,H., Yoshihara,K., Adachi,S., Kashima,K., Tsuda,H., Moriya,T., Tanaka,K., Enomoto,T, Inoue,I., Molecular Characterization of an Intact p53 Pathway Subtype in High-Grade Serous Ovarian Cancer.*PLoS One* 9(12) e114491,2014
 2. Yamaguchi,M., Yamagishi,Y., Nishikawa,N., Sekine,M., Serikawa,T. Kashima,K., Enomoto,T., Outcomes and Prognostic Factors for Adenocarcinoma/Adenosquamous Carcinomas Treated with Radical Hysterectomy and Adjuvant Therapy.,*Open J of Obstetrics and Gynecology* 4909-915,2014
 3. Tamura,R., Kashima,K., Asatani,M., Nishino,K., Nishikawa,N., Sekine,M., Serikawa,T., and Enomoto,T., Preoperative Ultrasound- Guided Needle Biopsy of 63 Uterine Tumors Having High Signal Intensity Upon T2- Weighted Magnetic Resonance Imaging.,*Int J of Gynecological Cancer*,24(6),1042-1047,2014
 4. Ueda, Y. Enomoto, T. Egawa-Takata, T. Morimoto, A. Sekine, M. Kimura, T., Japan's Failure to Vaccinate Girls against HPV, *Am J Obst G*, in press
 5. Ugaki, H. Miyatake, T. Matsuzaki, N. Hashimoto, T. Ueda, Y. Enomoto, T., Serum white blood cell count (WBC) and plasma C reactive protein (CRP) values could be markers for acute pelvic

- inflammatory disease, IJGORMR, 1(1), 19-22, 2014
6. Ueda, Y. Sobue, T. Morimoto, A. Egawa-Takata, T. Hashizume, C. Kishida, H. Okamoto, S. Yoshino, K. FUjita, M. Enomoto, T. Tomine, Y. Fujiyoshi, J. Kimura, T., Evaluation of a free-coupon program for cervical cancer screening among the young: A nationally funded program conducted by local governments in Japan, J Epidemio, in press, 2014
 7. Matsuzaki, S. Enomoto, T. Serada, S. Yoshino, K. Nagamori, S. Morimoto, A. Yokoyama, T. Kim A. Kimura, T. Ueda, Y. Fujita, M. Fujimoto, M. Kanai, Y. Kimura, T. Naka, T., Annexin A4-conferred platinum resistance is mediated by the copper transporter ATP7A, Int J Cancer, 134(8), 1796-809, 2014
 8. Takehiro Serikawa, Kenichi Nishiyama, Jun Tohyama, Ryushi Tazawa, Kiyoe Goto, Yoko Kuriyama, Kazufumi Haino, Yonehiro Kanemura, Mami Yamasaki, koh Nakata, Koichi Takakuwa, and Takayuki Enomoto., Prenatal molecular diagnosis of X-linked hydrocephalus Via a silent C924T mutation.in the LICAM gene. Japanese Teratology Society 54.243-245.2014
 9. The OCEAN Study Group (The Obstetrical Gynecological Society of Osaka): Morimoto, A. Ueda, Y. Takata-Egawa, T. Yagi, A. Terai, Y. Ohmichi. M. Ichimura, T. Sumi, T. Murata, H. Kanzaki, H. Nakai, H. Mandai, M. Yoshino, K. Fujita, M. Kimura, T. Saito, J. Sobue, T. Nishikawa, N. Sekine, M. nomoto, T. Horikoshi, Y. Takagi, T., Effect on HPV vaccination resulting from news report in Japan of adverse events and suspension of governmental recommendation for HPV vaccination, Int J Clin Oncol, in press, 2014 英原著
 10. Morimoto, A. Ueda, Y. Enomoto, T. Takata-Egawa, Tomomi. Matsuzaki, S. Kobayashi, E. Kimura, T. Yoshino, K. Fujita, M. Kimura, T., Endometrial cancer: current incidence, detection and management, NOVA Science Publishers, in press, 2014 英総説
 11. Sasamoto, N. Ueda, Y. Amemiya, K. Enomoto, T. Morii, E. Adachi, K., Endometrial adenocarcinoma arising in a patient of turner's syndrome with spontaneous menstruation: a case report and review of the literature, J Reprod Med, 59(2), 177-180, 2014 英症例報告
 12. 西野幸治 榎本隆之, 「卵巣がんの再発例への化学療法 プラチナ抵抗性」,産婦人科処方のすべてすぐに使える実践ガイド,臨床婦人科増刊号 vol68 no.4 201-203.2014
 13. 西野幸治、榎本隆之, 「卵巣がん

の再発例への化学療法 プラチナ感受性」,産婦人科処方ofのすべて
すぐに使える実践ガイド,臨床婦人科増刊号 vol.68
no.4,198-200,2014

14. 西野幸治 榎本隆之,「CA125 再発と画像再発の診断差は何ヶ月くらいですか?」,婦人科癌診療Q&A 一つ上をいく診療の実践,216-218,2014

(研究分担者:青木大輔)

1. Yamagami W, Susumu N, Ninomiya T, Kuwahata M, Takigawa A, Nomura H, Kataoka F, Tominaga E, Banno K, Tsuda H, Aoki D: A retrospective study on combination therapy with ifosfamide, adriamycin and cisplatin for progressive or recurrent uterine sarcoma. *Mol Clin Oncol*, 2: 591-595, 2014.
2. Banno K, Yanokura M, Iida M, Adachi M, Nakamura K, Nogami Y, Umene K, Masuda K, Kisu I, Nomura H, Kataoka F, Tominaga E, Aoki D: Application of microRNA in diagnosis and treatment of ovarian cancer. *Biomed Res Int*, 2014: 232817, 2014.
3. Nishio H, Yaguchi T, Sugiyama J, Sumimoto H, Umezawa K, Iwata T, Susumu N, Fujii T, Kawamura N, Kobayashi A, Park J, Aoki D, Kawakami Y: Immunosuppression through constitutively activated NF- κ B signalling in human ovarian

cancer and its reversal by an NF- κ B inhibitor. *Br J Cancer*, 110: 2965-2974, 2014.

4. Hirasawa A, Masuda K, Akahane T, Ueki A, Yokota M, Tsuruta T, Nomura H, Kataoka F, Tominaga E, Banno K, Makita K, Susumu N, Sugano K, Kosaki K, Kameyama K, Aoki D: Family history and BRCA1/BRCA2 status among Japanese ovarian cancer patients and occult cancer in a BRCA1 mutant case. *Jpn J Clin Oncol*, 44: 49-56, 2014.

(研究分担者:青谷恵利子)

1. J. Westendorp L. Ness, A. Klimaszewski, K Willenberg, J Eggert, M. Bacon, J. Egger, M. Bacon, (Edited), Eriko Aotani, Yuko Saito, et al. *The Manual for Clinical Trials Nursing*, 3rd edition. Section XII International Clinical Trials Research – Chapter 60. Oncology Nursing Society: Pittsburgh: PA, in press.
2. 小林史明、伊豆津美和(編著). 青谷恵利子、笠井宏委、風見葉子他【執筆協力】. もっと知りたい医師主導治験の Q&A . 株式会社じほう . 2014 年 11 月 23 日 .

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
該当なし					