



婦人科悪性腫瘍研究機構

## 卵巣がん研究 JGOG3017-A4

### 進行卵巣明細胞癌における

### 系統的リンパ節郭清の意義についての後方視的検討

A retrospective study of lymphadenectomy  
in patients with advanced ovarian clear cell carcinoma

## 実施計画書

研究代表：大阪医科薬科大学病院 産婦人科 藤原 聡枝

研究事務局：大阪医科薬科大学病院 産婦人科 藤原 聡枝

〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7

TEL：072-683-1221 FAX：072-684-1422

特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍研究機構

卵巣がん委員会

Ver 0.1 2022 年 4 月 4 日

## 0. 概要

### 0.1. 目的と対象

JGOG3017 試験登録症例のうち、IIB-IVB 期で Primary Debulking Surgery (PDS) において完全切除が行われた症例を対象とし、進行卵巣明細胞癌における系統的リンパ節郭清の予後への影響を検証する。

### 0.2. エンドポイント

進行卵巣明細胞癌における系統的リンパ節郭清の有無による無増悪生存期間および全生存期間

### 0.3. 研究期間

2022 年 5 月 1 日～2024 年 4 月 30 日まで

### 0.4. 参加施設 研究機関

JGOG3017 試験に症例登録をした施設

### 0.5. 問い合わせ先

#### 研究代表者

大阪医科薬科大学病院 産婦人科 藤原 聡枝

〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7

TEL : 072-683-1221 FAX : 072-684-1422

E-mail : satoe.fujiwara@ompu.ac.jp

#### 研究事務局

大阪医科薬科大学病院 産婦人科 藤原 聡枝

〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7

TEL : 072-683-1221 FAX : 072-684-1422

E-mail : satoe.fujiwara@ompu.ac.jp

## 目次

0. 概要.....	2
1. 目的.....	4
2. 背景と試験計画の根拠.....	4
3. 研究期間.....	5
4. 研究方法.....	5
4.1. 調査対象.....	5
4.2. 調査方法.....	5
5. 倫理的事項.....	6
5.1. 被験者の保護.....	6
5.2. 施設の倫理委員会(機関審査委員会：IRB)の承認.....	6
5.3. インフォームド・コンセント.....	6
5.4. プライバシーの保護と患者識別.....	6
5.5. 予想される利益および不利益.....	7
5.6. 健康被害に関する補償.....	7
5.7. 研究資金源および利益相反.....	7
5.8. 研究終了後の資料の保存、利用、廃棄方法.....	7
6. 研究組織.....	7
6.1. 研究施設.....	7
6.2. 研究代表者・研究事務局.....	7
7. 研究結果の発表 研究結果の公表について.....	8
8. 参考文献.....	8

## 1. 目的

### 1.1 目的と対象

JGOG3017 試験登録症例のうち、IIB-IVB 期で Primary Debulking Surgery (PDS) において完全切除が行われた症例を対象とし、進行卵巣明細胞癌における系統的リンパ節郭清の予後への影響を検証する。

### 1.2 エンドポイント

進行卵巣明細胞癌における系統的リンパ節郭清の有無による無増悪生存期間および全生存期間

## 2. 背景と試験計画の根拠

進行卵巣癌に対する初回治療において、手術にて肉眼的残存腫瘍がない（完全切除）の状態になしえたかどうかは最も大きな予後因子である [1]。一方で、初回腫瘍減量術 (Primary Debulking Surgery: PDS) における系統的後腹膜リンパ節郭清の意義については、LION 試験で検証が行われた [2]。LION 試験は、腫瘍の肉眼的完全切除が行われ、術前および術中所見でリンパ節に転移が疑われない IIB-IVB 期の卵巣癌 647 例を対象に、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清群の非郭清群に対する優越性の検証を目的としたランダム化第 III 相比較試験である。本試験ではリンパ節郭清群の 55.7% に顕微鏡的リンパ節転移が認められ、非郭清群でも同程度のリンパ節転移陽性症例が含まれていることが推定されるが、全生存期間中央値は郭清群で 65.5 カ月、非郭清群で 69.2 カ月と有意差はなく (HR 1.06; 95% CI, 0.83 to 1.34;  $P=0.65$ )、系統的リンパ節郭清の治療的意義はないことが示された。しかし、本邦で頻度が高い明細胞癌については 647 例中 14 例 (2.2%) であり、明細胞癌において同等のことが示されるかについては疑問が残る。

卵巣明細胞癌に対する後腹膜リンパ節郭清の意義については 2 つの後方視的検討が報告されている。240 例を対象とした検討では、早期症例、進行症例のいずれにおいても後腹膜リンパ節郭清群は非郭清群に比較して予後良好であることが示された [3]。一方で 170 例を対象とした検討では、進行期によらず後腹膜リンパ節郭清は予後因子とならなかった [4] とされ、一定の見解は得られていない。またこれらの報告における進行症例における完全切除の有無は問われておらず、進行卵巣明細胞癌の完全切除症例におけるリンパ節郭清の意義の検討については不十分であり、前向き第 III 相比較試験の必要性が示される。一方で前向き試験を計画するにあたり、完全切除が行われた明細胞癌におけるリンパ節郭清の有無による予後への影響についての報告はみられないため、リンパ節郭清および完全切除を視点とした後方視的検証が必要であると考えた。

本邦で卵巣明細胞癌に対して行われた大規模な第 III 相試験として JGOG3017 試験がある [5]。JGOG3017 試験は進行期決定開腹手術が行われた I-IV 期の卵巣明細胞癌 619 例を対象に、術後 CPT-P (イリノテカン+シスプラチン) 療法と TC (パクリタ

キセル+カルボプラチン療法を比較したランダム化比較試験である。主要評価項目である無増悪生存期間に有意差を認めず、明細細胞癌に対するCPT-P療法の有効性は示されなかった。

JGOG3017試験でのII-IV期症例は208症例であり、そのうち完全切除が行われた133症例の予後解析を後方視的に行うことで進行明細細胞癌におけるリンパ節郭清の意義についての検証が可能ではないかと考えた。一方で本試験の問題点は、現時点で完全切除症例133例のうち、リンパ節郭清群と非郭清群の各症例数が不明な点が挙げられる。また、LION試験における適格症例ではないpT1症例も含まれている可能性がある。pT1症例を除き、各群の症例数が同等に存在するようであれば、本試験により進行明細細胞癌のリンパ節郭清の意義について比較検証が可能である。仮にいずれかの群に症例数の偏りが生じている場合も、過去に報告のない郭清の有無が明記された予後を明らかとすることは、前向き試験を設定するうえでも意義があると判断し本試験を立案した。

### 3. 研究期間

研究期間：2022年5月1日～2024年4月30日まで

## 4. 研究方法

### 4.1. 調査対象

JGOG3017試験に登録された619症例のうち、IIB-IVB期症例でPrimary Debulking surgery(PDS)において完全切除が行われた症例。ただし、術前化学療法およびInterval Debulking Surgeryが行われた症例、PDSにおいて肉眼的に残存腫瘍を認めた症例を除く。

### 4.2. 調査方法

3017試験の症例報告書より以下のデータを取得する。

- 年齢、PS、体重、BMI
- 原発巣の進行期・CA125値・転移部位・腹腔細胞診
- 手術内容（摘出臓器について）・リンパ節摘出箇所・リンパ節摘出個数（リンパ節郭清を行っている場合）
- 周術期合併症
- 抗がん剤のレジメン・投与回数
- 再発、死亡、経過観察期間
- 再発部位

収集したデータを用いて、Kaplan-Meier法により累積生存率を求め、生存曲線を作

図する。また、生命予後に関連する予後因子を検索するために、リンパ節郭清の有無の他、抗がん剤のレジメン、進行期、腹腔細胞診、リンパ節郭清施行の場合のリンパ節摘出個数等で層別化し、比例ハザードモデルを用いてハザード比とその95%信頼区間を推定し、層ごとの集計結果をフォレストプロットにまとめる。さらに、患者背景については、リンパ節郭清の有無により2群間で比較検討する場合、解析対象集団の患者背景（年齢、進行期、抗がん剤のレジメン等）について、定量変数は要約統計量、定性変数は症例数・割合(%)を集計する。

## 5. 倫理的事項

### 5.1. 被験者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年2月23日）に従って本試験を実施する。

### 5.2. 施設の倫理委員会(機関審査委員会：IRB)の承認

本試験への参加に際しては、研究代表者の施設については、倫理委員会（機関審査委員会、IRB：Institutional Review Board）での承認を必須とするが、それ以外の施設に関しては、各医療機関の標準業務手順書；SOPに準ずるものとする。ただし、各医療機関の長への報告は必須とする。

### 5.3. インフォームド・コンセント

本研究のインフォームド・コンセントに関する手続きは、厚生労働省「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（<https://www.mhlw.go.jp/content/000757566.pdf>）の第4章、第8、1-(3)「他の研究機関に既存資料・情報を提供しようとする場合のインフォームド・コンセント」、ア-（ウ）に該当する。すなわち、当該既存試料・情報は匿名化され、学術研究用として供するものであり、当該既存試料・情報に関する「利用目的及び利用方法」、「利用・提供する試料・情報の項目」、「利用する者の範囲」、「試料・情報の管理について責任を有する者の氏名（あるいは名称）」「研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止する旨」について、研究対象者などに通知、または公開（JGOG あるいは研究施設などのホームページ）する。本研究は、既に収集された情報のみを使用するため、新たな個別同意取得は行わず、オプトアウトにより研究の実施を公開する。

### 5.4. プライバシーの保護と患者識別

患者氏名は研究代表者および事務局に知らされていない。患者の同定や照会は、施設名・症例登録番号を用いて行われ、患者名など、第3者が当該施設の職員やデータベースの不正

アクセスを介せずに直接患者を識別できる情報がデータベースに登録されることはない。学会や論文での発表は、全症例をまとめた形での発表となり、個人情報公になることはない。ただし、患者からの問い合わせ窓口は各施設とする。各施設では患者のなりすましによる情報漏洩に十分留意する。

## 5.5. 予想される利益および不利益

本研究により研究対象者が直接受けることができる利益はない。また、本研究は既に収集された情報のみを使用するため、新たな試料採取は行わず、不利益は生じない。

## 5.6. 健康被害に関する補償

本研究は既に収集された情報のみを使用するため、研究対象者に対する侵襲性を伴う行為は行わない。そのため、本研究に起因する健康被害は発生しない。

## 5.7. 研究資金源および利益相反

### 1) JGOG 研究に関わる者の利益相反 (COI) の管理について

本研究の研究代表者/研究事務局、各施設の研究責任医師および研究担当医師の「本研究に係る利益相反」は、原則として研究者の自己申告書に基づき、所属施設が規定する利益相反審査委員会または倫理審査委員会等で審査・承認を受ける。本調査研究の結果公表の際には、学会発表者および論文著者として記載される全ての研究者の「本研究に係る利益相反」の自己申告書を JGOG の COI 委員会に提出し、審査を受けなければならない。JGOG の COI 委員会において、すべての発表者/著者について利益相反に関する承認を得た後でなければ、国内・国外の学会発表または論文紙上発表として結果を公表することはできない。

### 2) 資金源および財政上の関係

本研究に必要な費用は、研究代表者/研究事務局が負担する。

## 5.8. 研究終了後の資料の保存、利用、廃棄方法

JGOG3017 試験は下記のデータセンターで保管されている。

〒108-8642 東京都港区白金5-9-1

北里大学病院 臨床研究部

グローバル臨床研究支援センター

JGOG 理事会で本研究の実施承認を得た後、JGOG 理事長より上記データセンターへデータの開示を依頼する。開示されたデータは研究代表者および研究事務局に送られる。解析は、研究代表者・研究事務局が依頼する生物統計家が行う。

本研究で得られた研究データは、研究終了後、JGOG 事務局にて適切に保管される。

## 6. 研究組織

## 6.1. 研究施設

JGOG3017 試験に症例を登録した施設

婦人科悪性腫瘍研究機構（JGOG）

卵巣がん委員会 委員長 島田 宗昭

東北大学病院 婦人科

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL 022-717-7251 FAX 022-717-7258

E-mail: [muneaki.shimada.b7@tohoku.ac.jp](mailto:muneaki.shimada.b7@tohoku.ac.jp)

## 6.2. 研究代表者・研究事務局

研究代表者

大阪医科薬科大学病院 産婦人科 藤原 聡枝

〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7

TEL : 072-683-1221 FAX : 072-684-1422

E-mail : [satoe.fujiwara@ompu.ac.jp](mailto:satoe.fujiwara@ompu.ac.jp)

研究事務局

大阪医科薬科大学病院 産婦人科 藤原 聡枝

〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7

TEL : 072-683-1221 FAX : 072-684-1422

E-mail : [satoe.fujiwara@ompu.ac.jp](mailto:satoe.fujiwara@ompu.ac.jp)

JGOG 事務局

特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍研究機構

〒162-0825 東京都新宿区神楽坂 6-22 小松ビル 4F

TEL : 03-5206-1982 FAX : 03-5206-1983

E-mail : [info@jgog.gr.jp](mailto:info@jgog.gr.jp)

## 7. 研究結果の発表 研究結果の公表について

本調査研究結果の発表は、婦人科悪性腫瘍研究機構（JGOG）の「研究結果の発表に関する内規」に準じて行う。本解析は、JGOG 管理のもと、データ集積、解析および管理を行う。

本研究の公表論文の 1<sup>st</sup> Author は研究代表者もしくは研究事務局とし、その他の Author は投稿する論文の規定に従って、JGOG の規定に準じて研究代表者と当該委員会委員長で協議し、その他の Author を決める。



## 8. 参考文献

- [1] Du Bois A. *Cancer* 2009; 115: 1234-44
- [2] P. Harter J. *N Engl J Med* 2019; 380: 822-832.
- [3] Magazzino F. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 1063-1070
- [4] W. Gao. *Front Oncol* 2022; 11: 754149
- [5] Sugiyama T. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2882-2887