

関西臨床腫瘍研究会 悪性黒色腫研究

KCOG-G1701s

実施計画書

我が国における子宮および卵巣原発の悪性黒色腫の現状に関する調査研究

Current Status of Primary Malignant Melanoma of Uterus and Ovary  
in Japan : Retrospective Analysis (KCOG-G1701s)

研究代表者

矢野 光剛<sup>1)2)</sup>、奈須 家栄<sup>1)3)</sup>

<sup>1)</sup>大分大学医学部産科婦人科、<sup>2)</sup>埼玉医大国際医療センター病理診断科

<sup>3)</sup>大分大学医学部地域医療支援システム・産婦人科分野

特定非営利活動法人 関西臨床腫瘍研究会  
婦人科グループ

Kansai Clinical Oncology Group  
- Gynecologic Cancer Group -  
Ver 1.0 2017年6月24日

概要

【対象】

子宮および卵巣原発の悪性黒色腫と組織学的に診断された症例



【データ集積】

病理標本 (HE 染色 1 枚以上、免疫組織化学、未染色 6 枚)  
症例調査票および病理報告書



【追加免疫染色】

必要に応じて追加の免疫組織化学を実施  
(Melan-A、HMG45、PD-L1)



【統計解析】

Kaplan-Meier 法で各評価項目発生率を推定  
Cox 比例ハザードモデルで各要因とエンドポイントの発生率との関係の大きさを推定

目標症例数 40 例

症例集積期間 2017 年 8 月 14 日から 2018 年 10 月 31 日

主要評価項目 予後因子の検討

副次評価項目 臨床像、治療実態

## 1. 目的

子宮および卵巣原発の悪性黒色腫に対して、臨床像、治療法、予後を把握し、予後因子を検討する。さらに免疫組織化学的評価による検討を加える。

## 2. 背景

### 2.1. 悪性黒色腫について

悪性黒色腫 (malignant melanoma: MM) はメラノサイト由来の悪性腫瘍である。WHO の統計によれば、頻度は世界的に増加傾向にあり、人種によって異なるが 10 万人あたり白人では 20 人、黄色人種では 2 人程度である。原発臓器は皮膚が最多で、最も重要な予後因子は腫瘍の厚さである。腫瘍の厚さが 1 mm 以下 (T1) では 10 年生存率が 92% と予後良好であるが、厚さが 1 mm より大きく 2 mm 以下 (T2) では 80%, 2 mm より大きく 3 mm 以下 (T3) では 63%, 3 mm を越える腫瘍 (T4) では 50% と進行例は予後不良である<sup>1)</sup>。進行例や再発例に対する有効な治療法は乏しく、稀に消化管や膣などの粘膜原発の MM がみられ、皮膚原発 MM よりも予後不良であるとされている<sup>2)</sup>。

### 2.2. 子宮および卵巣原発の悪性黒色腫について

子宮および卵巣原発の MM は稀少がん腫である。子宮原発の報告のほとんどは子宮頸部原発であり、現在までに 80 例程度の報告がある。初回治療として手術療法が基本であるが、予後不良であり、術後補助療法や再発症例に対する治療法は確立されていない<sup>3)</sup>。また卵巣原発 MM はこれまでに 60 例程度の報告があり、その半数以上は奇形腫より発生した報告である。初回治療として手術療法が基本であるが、予後不良であり、術後補助療法や再発症例に対する治療法は確立されていない<sup>4)</sup>。

### 2.3. 近年得られた悪性黒色腫のエビデンス

皮膚 MM に対して anti-programmed cell death protein (PD-1) や anti-cytotoxic antigen (CTLA)-4 の抗体を用いた腫瘍免疫チェックポイント阻害剤の phase III study が行われ、全生存期間の延長が報告された<sup>5), 6)</sup>。また皮膚 MM では、免疫組織化学的に PD-L1 高発現は予後不良因子であったが<sup>7)</sup>、同群は腫瘍免疫チェックポイント阻害剤の効果が高いことが報告された<sup>8)</sup>。

### 2.4. 腫瘍免疫チェックポイント阻害剤の広がり

腫瘍免疫療法は MM のみならず、非小細胞肺癌<sup>9), 10)</sup>、ホジキンリンパ腫<sup>11)</sup>、腎癌<sup>12)</sup>においても有効性が報告された。本邦においてはプラチナ抵抗性再発卵巣癌に対しての phase I study が報告され<sup>13)</sup>、現在 phase II study が進行中である。

### 2.5. 本研究の意義と課題

子宮および卵巣原発の MM は、本邦のみならず国外でも多数例での報告はない。腫瘍免疫チェックポイント阻害剤が皮膚 MM を中心に様々ながん腫に広がりをみせており、子宮および卵巣原発 MM についても、腫瘍免疫チェックポイント阻害剤導入の前に現状の治療、予後、免疫組織化学的な PD-L1 発現と予後の相関を調査することは意義があると思われる。しかし、前述のように希少疾患であるので、単施設での調査は困難であり、多施設共同研究での調査が必要である。

## 3. 研究デザイン

後方視的観察研究

## 4. 調査対象

### 4.1. 選択規準

- 1997年4月1日から2017年3月31日までの20年間に、子宮もしくは卵巣原発の悪性黒色腫と組織診断を受けた患者。転移性腫瘍は含まれない。
- 組織診断にあたっては、典型的なHE染色像を示すもの、Melan-A or HMG45が陽性を示すもの、その他の免疫染色による検討も含む。
- 一部に悪性黒色腫の成分を含む腫瘍も含まれる。
- 合併症・妊娠の有無は問わない。

### 4.2. 除外規準

活動性の重複癌（同時性重複癌および無病期間が5年以内の異時性重複癌。ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌または粘膜内癌相当の病変は活動性重複癌に含めない）を有する患者。

## 5. 方法

対象症例の病理標本（HE染色、免疫染色、未染色）、症例調査票および病理報告書を集積する。未染色標本は、必要に応じて研究代表施設にて追加の免疫組織化学染色（Melan-A、HMG45、PD-L1）を行う。症例調査票は、診療録から後方視的に収集した下記の調査項目を記入する。集積された情報をもとに、本邦における子宮および卵巣原発の悪性黒色腫の臨床像、治療実態、予後ならびに予後因子を明らかにする。

## 6. 調査項目

### 6.1. ベースライン特性

#### 患者属性

各症例は、各施設内で他の施設と区別可能な施設略称と連続した識別番号を付与され、連結可能匿名化される。例：大分1、大分2、埼玉国際1、奈良県立1、静岡がん1、関西ろうさい1など

#### 患者背景

年齢 y、身長 cm、体重 kg

経妊回数 n、経産回数 n

#### 診断および症状

診断の契機：検診、症状があり受診、その他

その他、症状があり受診の場合：詳細を記載

診断方法：生検、手術、その他

治療前の Performance Status (ECOG)：0-4

#### 既往歴

無病期間が5年を超える異時性重複癌や上皮内癌または粘膜内癌の既往：あり、なし

ありの場合：自由記載

#### 家族歴

発生臓器を問わず、第1度近親者内の悪性黒色腫の有無：あり（親、子、同胞）、なし、不明

治療前の血液検査：腫瘍マーカー（S100 蛋白、melanoma inhibitory activity(MIA)、neurone-specific enolase (NSE)、5-S-cysteinyl-dopa (5-S-CD)、その他）

## 6.2. 初回治療

### 6.2.1. 術前化学療法

術前化学療法：施行してない、施行した

治療開始日：

レジメン：一般名で記載する（例：CPT11、PTX+CBDCA、INF- $\beta$ ）、サイクル数

治療効果判定（最良）：完全奏効(CR)、部分奏効(PR)、安定(SD)、進行(PD)

FIGO 進行期分類と TNM 分類(cTNM, pTNM)：子宮頸癌(FIGO2008, 表 1)、子宮体癌(FIGO2008, 表 2)、卵巣癌(FIGO2014, 表 3)に準じる。M1 の場合、病巣臓器名を、長径に応じて、降順に 3 つまで入力する。

Breslow 厚(表 4)と UICC/AJCC2002 による TNM 分類(表 5)：測定可能病変であるときのみ行う。

#### Others

#### 免疫染色

Melan-A：陽性、陰性、施行なし

HMG45：陽性、陰性、施行なし

S-100：陽性、陰性、施行なし

その他 1：抗体名：陽性、陰性

その他 2：抗体名：陽性、陰性

その他 3：抗体名：陽性、陰性

その他 4：抗体名：陽性、陰性

その他 5：抗体名：陽性、陰性

核分裂像：( /10 high-power fields)、記載なし

脈管侵襲の有無：あり、なし、記載なし

表 1. 子宮頸癌の臨床進行期分類（日産婦 2011, FIGO2008）

I 期：癌が子宮頸部に限局するもの（体部浸潤の有無は考慮しない）
IA 期：組織学的にのみ診断できる浸潤癌 肉眼的に明らかな病巣は、たとえ表層浸潤であっても IB 期とする。浸潤は、計測による間質浸潤の深さが 5 mm 以内で、縦軸方向の広がりが 7 mm をこえないものとする。浸潤の深さは、浸潤がみられる表層上皮の基底膜より計測して 5 mm をこえないものとする。脈管（静脈またはリンパ管）侵襲があっても進行期は変更しない。
IA1 期：間質浸潤の深さが 3 mm 以内で、広がりが 7 mm をこえないもの
IA2 期：間質浸潤の深さが 3 mm をこえるが 5 mm 以内で、広がりが 7 mm をこえないもの
IB 期：臨床的に明らかな病巣が子宮頸部に限局するもの、または臨床的に明らかではないが IA 期をこえるもの
IB1 期：病巣が 4 cm 以下のもの
IB2 期：病巣が 4 cm をこえるもの
II 期：癌が子宮頸部をこえて広がっているが、骨盤壁または膈壁下 1/3 には達していないもの
II A 期：腔壁浸潤が認められるが、子宮傍組織浸潤は認められないもの
II A1 期：病巣が 4 cm 以下のもの
II A2 期：病巣が 4 cm をこえるもの
II B 期：子宮傍組織浸潤の認められるもの
III 期：癌浸潤が骨盤壁にまで達するもので、腫瘍塊と骨盤壁との間に cancer free space を残さない、または腔壁浸潤が下 1/3 に達するもの
III A 期：腔壁浸潤は下 1/3 に達するが、子宮傍組織浸潤は骨盤壁にまでは達していないもの
III B 期：子宮傍組織浸潤が骨盤壁にまで達しているもの、または明らかな水腎症や無機能腎を認めるもの
IV 期：癌が小骨盤腔をこえて広がるか、膀胱、直腸粘膜を侵すもの
IV A 期：膀胱、直腸粘膜への浸潤があるもの
IV B 期：小骨盤腔をこえて広がるもの

表 2 子宮体癌の手術進行期分類（日産婦 2011, FIGO2008）

I 期：癌が子宮体部に限局するもの
IA 期：癌が子宮筋層 1/2 未満のもの
IB 期：癌が子宮筋層 1/2 以上のもの
II 期：癌が頸部間質に浸潤するが、子宮をこえていないもの*
III 期：癌が子宮外に広がるが、小骨盤腔をこえていないもの、または所属リンパ節へ広がるもの
III A 期：子宮漿膜ならびに／あるいは付属器を侵すもの
III B 期：陰ならびに／あるいは子宮傍組織へ広がるもの
III C 期：骨盤リンパ節ならびに／あるいは傍大動脈リンパ節転移のあるもの
III C1 期：骨盤リンパ節転移陽性のもの
III C2 期：骨盤リンパ節への転移の有無にかかわらず、傍大動脈リンパ節転移陽性のもの
IV 期：癌が小骨盤腔をこえているか、明らかに膀胱ならびに／あるいは腸粘膜を侵すもの、ならびに／あるいは遠隔転移のあるもの
IV A 期：膀胱ならびに／あるいは腸粘膜浸潤のあるもの
IV B 期：腹腔内ならびに／あるいは鼠径リンパ節転移を含む遠隔転移のあるもの

\*頸管浸潤のみは II 期ではなく I 期とする。

表 3. 卵巣癌の手術進行期分類 (日産婦 2014, FIGO2014)

- I 期：卵巣あるいは卵管内限局発育**
- I A 期：腫瘍が一侧の卵巣（被膜破綻がない）あるいは卵管に限局し、被膜表面への浸潤が認められないもの。腹水または洗浄液の細胞診にて悪性細胞の認められないもの
- I B 期：腫瘍が両側の卵巣（被膜破綻がない）あるいは卵管に限局し、被膜表面への浸潤が認められないもの。腹水または洗浄液の細胞診にて悪性細胞の認められないもの
- I C 期：腫瘍が一侧または両側の卵巣あるいは卵管に限局するが、以下のいずれかが認められるもの
- I C1 期：手術操作による被膜破綻
- I C2 期：自然被膜破綻あるいは被膜表面への浸潤
- I C3 期：腹水または腹腔洗浄細胞診に悪性細胞が認められるもの
- II 期：腫瘍が一侧または両側の卵巣あるいは卵管に存在し、さらに骨盤内(小骨盤腔)への進展を認めるもの、あるいは原発性腹膜癌**
- II A 期：進展ならびに／あるいは転移が子宮ならびに／あるいは卵管ならびに／あるいは卵巣に及ぶもの
- II B 期：他の骨盤部腹腔内臓器に進展するもの
- III 期：腫瘍が一侧または両側の卵巣あるいは卵管に存在し、あるいは原発性腹膜癌で、細胞学的あるいは組織学的に確認された骨盤外の腹膜播種ならびに／あるいは後腹膜リンパ節転移を認めるもの**
- III A1 期：後腹膜リンパ節転移陽性のみを認めるもの（細胞学的あるいは組織学的に確認）
- III A1(i)期：転移巣最大径 10 mm 以下
- III A1(ii)期：転移巣最大径 10 mm をこえる
- III A2 期：後腹膜リンパ節転移の有無にかかわらず、骨盤外に顕微鏡的播種を認めるもの
- III B 期：後腹膜リンパ節転移の有無にかかわらず、最大径 2 cm 以下の腹腔内播種を認めるもの
- III C 期：後腹膜リンパ節転移の有無にかかわらず、最大径 2 cm をこえる腹腔内播種を認めるもの（実質転移を伴わない肝および脾の被膜への進展を含む）
- IV 期：腹膜播種を除く遠隔転移**
- IV A 期：胸水中に悪性細胞を認める
- IV B 期：実質転移ならびに腹腔外臓器（鼠径リンパ節ならびに腹腔外リンパ節を含む）に転移を認めるもの

表 4. Breslow 厚

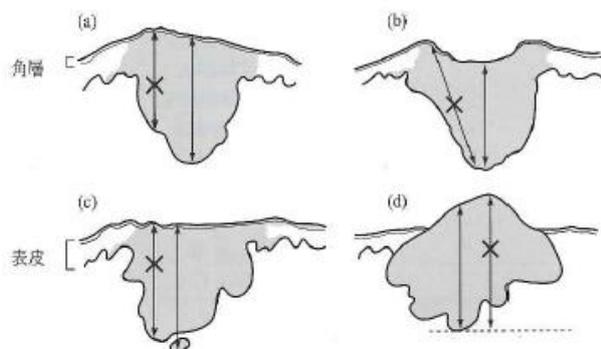


表 5. 悪性黒色腫の TNM 分類 (UICC/AJCC, 2002)

<b>pT分類</b>	<b>原発腫瘍の評価</b>
pTX	原発腫瘍の評価が不可能 (部分生検や退縮したメラノーマなど)
pT0	原発腫瘍が認められない
pTis	上皮内黒色腫 (Melanoma <i>in situ</i> )
pT1	厚さが1mm以下のメラノーマ
pT1a	T1でClarkレベルIIまたはIII、かつ潰瘍なし
pT1b	T1でClarkレベルIVまたはV、あるいは潰瘍あり
pT2	厚さが1mmを超え、2mm以下のメラノーマ
pT2a	T2で潰瘍なし
pT2b	T2で潰瘍あり
pT3	厚さが2mmを超え、4mm以下のメラノーマ
pT3a	T3で潰瘍なし
pT3b	T3で潰瘍あり
pT4	厚さが4mmを超えるメラノーマ
pT4a	T4で潰瘍なし
pT4b	T4で潰瘍あり
<b>N分類</b>	<b>所属リンパ節の評価</b>
NX	所属リンパ節の評価が不可能
N0	所属リンパ節に転移を認めない
N1	1個の所属リンパ節転移を認める
N1a	臨床的に潜在性の (顕微鏡的) 転移
N1b	臨床的に明確な (肉眼的) 転移
N2	2個または3個の所属リンパ節転移を認めるが、リンパ節転移を伴わず所属部位のリンパ管内に限局した転移
N2a	臨床的に潜在性の (顕微鏡的) 転移
N2b	臨床的に明確な (肉眼的) 転移
N2c	リンパ節転移を伴わない衛星病巣もしくはin-transit転移**
N3	4個以上の所属リンパ節転移、または互いに癒着したリンパ節転移、または所属リンパ節転移を伴うin-transit転移もしくは衛星病巣、のいずれか
<b>M分類</b>	<b>遠隔転移の評価</b>
MX	遠隔転移の評価が不可能
M0	遠隔転移を認めない
M1	遠隔転移あり
M1a	皮膚、皮下組織または遠隔リンパ節への転移
M1b	肺転移
M1c	他のすべての内臓転移、または血清LDH高値を伴う遠隔転移

=tumor thickness (Breslow) : 表皮顆粒層から最深部の腫瘍細胞までの垂直距離で、顕微鏡にて計測する。

\*顕微鏡的転移巣はセンチネルリンパ節生検または予防的リンパ節郭清によって診断する。

†肉眼的リンパ節転移とは、臨床的に検出され、根治的リンパ節郭清によって確認されたリンパ節転移、または著しいリンパ節被膜外進展を呈するリンパ節転移と定義される。

\*\*衛星病巣とは、原発巣から2cm以内に存在する腫瘍巣または腫瘍結節 (肉眼的または顕微鏡的) をいう。in-transit転移とは、原発巣から2cmを超えて、所属リンパ節までの間に存在する皮内または皮下の転移巣をいう。

## 6. 2. 2. 手術療法

施行してない、施行した

施行年月日 yyyy/mm/dd

目的 : 腫瘍の摘出、縮小、検査、効果判定、その他の目的

術式 : 片側付属器腫瘍摘出術 (核出術を含む)、両側付属器摘出術、子宮摘出 (膈上部切断術を含む)

+付属器摘出（片側また両側）、内性器以外の腫瘍、リンパ節等の摘出

リンパ節郭清の範囲：郭清施行せず、骨盤リンパ節郭清のみ施行、腹部大動脈周囲リンパ節郭清のみ施行、両者を施行

初回手術の完遂度：完全摘出、不完全摘出（残存腫瘍径が 1cm 未満）、不完全摘出（残存腫瘍径が 1cm 以上 2cm 未満）、不完全摘出（2cm 以上）、不明

### 6.2.3 初回治療中の増悪の有無

初回治療中の増悪の有無：あり・なし

増悪診断年月日 yyyy/mm/dd

### 6.2.4 術後化学療法

施行してない、施行した

化学療法の目的<sup>1</sup>：補助、寛解導入、維持

レジメン：一般名で記載する（例：CPT11、PTX+CBDCA、INF-β）、治療開始年月日、サイクル数

治療効果判定(最良)：CR、PR、SD、PD、評価不能

### 6.3. 放射線療法

施行してない、施行した

放射線治療の目的：術前・術後照射、緩和照射、根治照射、その他

照射範囲：原発巣のみ、原発巣+所属リンパ節、全骨盤照射、遠隔転移巣、その他

治療開始年月日、総線量 Gy

併用化学療法

治療効果判定(最良)：CR、PR、SD、PD、評価不能

### 6.4. 分子標的療法

施行してない、施行した

分子標的療法の目的：補助化学療法と併用、寛解導入化学療法と併用、維持化学療法と併用、化学療法との併用なし

薬剤名：ベバシツマブ、その他

その他は自由記載

使用期間 m

### 6.5. 免疫チェックポイント阻害剤

施行してない、施行した

分子標的療法の目的：補助化学療法と併用、寛解導入化学療法と併用、維持化学療法と併用、化学

---

<sup>1</sup> 化学療法の定義は、調査票記入要綱に記す。

療法との併用なし

薬剤名：自由記載

使用期間 m

## 6.6. 再発

### 6.6.1 再発の有無

初回治療で CR が得られた症例について再発の有無：あり・なし

再発診断年月日 yyyy/mm/dd

再発部位

局所（原発巣および所属リンパ節）、遠隔臓器のみ、遠隔リンパ節のみ、局所および遠隔（臓器またはリンパ節）

### 6.6.2 再発後の治療

未施行、手術療法、化学療法、放射線療法、緩和療法、その他

\*本研究では、再々発以後の治療内容は調査対象外とする。

## 6.7. 最終転帰

治療後の健否：生存（非担癌）、生存（担癌）、子宮・卵巣腫瘍による死亡、他の癌による死亡、癌と直接関係のない原因による死亡、原因不明で死亡、生死不明

最終生存確認年月日 yyyy/mm/dd

## 7. 主要評価項目

予後因子の検討

予後因子候補として、原発臓器（頸部、体部、卵巣）、年齢、Body Mass Index、経妊経産回数、治療前の Performances Status、既往歴、家族歴、腫瘍マーカー値、術前化学療法の有無、術前化学療法の治療効果判定、cTNM 分類、pTNM 分類、Breslow 厚、免疫組織化学的発現 (Melan-A、HMG45、S100、PD-L1)、核分裂像の頻度、脈管浸襲の有無、初回手術の完遂度、術後化学療法の有無、術後化学療法の治療効果判定などについて、予後との関連を検討する。

## 8. 副次評価項目

臨床像、治療実態

前述の予後因子候補(7.)に加えて、臨床像や治療実態（初回手術のリンパ節郭清の有無、放射線療法の有無、放射線療法の治療効果判定、分子標的療法の有無、免疫チェックポイント阻害剤使用の有無、再発の有無、再発部位、再発後の治療、など）を把握する。

## 9. 統計解析

各評価項目発生率の推定を Kaplan-Meier 法にて行う。また、Log-rank 検定により患者背景要因や治療内容などの要因により分けられた群間において無増悪期間や生存期間に差があるかの検定を

行う。さらに、Cox 比例ハザードモデルを用いて、患者背景要因や治療内容などの要因と再発、死亡の発生率との関係の大きさをハザード比およびその 95%信頼区間で推定する。

## 10. 研究期間と症例数

研究期間 2017 年 8 月 14 日から 2018 年 12 月 31 日

症例集積期間 2017 年 8 月 14 日から 2018 年 10 月 31 日

目標症例数 参加施設の子宮および卵巣原発悪性黒色腫の全数  
見込み 40 例 (1-2 症例/施設で 30 施設程度)

## 11. データ収集・管理方法

### 11.1. 症例調査票の収集

研究事務局から研究参加施設に、実施計画書およびエクセル入力ファイル（調査票）が保存された CD-ROM を配送し、研究参加施設の倫理委員会承認の後、各施設の担当者が調査を行う。診療情報の収集は、診療情報システム（電子カルテ）、紙カルテ、画像フィルムからのみで行われ、直接患者本人への調査票、質問票などの調査は行わない。入力ファイルの記入および取扱いにおいては、調査対象者を連続した識別番号で区別し、各施設で連結可能匿名化により調査対象の機密保護について配慮する。各施設担当者は、調査票に調査項目を入力後、電子媒体（CD-ROM か USB メモリ）で保存し、配達記録の残る方法で後述の送付先(11.6.)へ配送する。

### 11.2. 症例調査票の管理（研究事務局）

収集された調査票は、研究事務局において、入室制限のある部屋に設置されたロッカー内に施錠して保管する。匿名化された診療情報を研究事務局以外の第三者に提供することはない。

### 11.3. 症例調査票の管理（参加施設）

本研究に関する調査データの電子ファイルの管理は各参加施設の個人情報管理規定やガイドラインに基づき実施する。研究参加施設の担当者は、診療情報と切り離した状態で施錠可能な場所に調査票および連結票を保管し、調査済み情報の紛失や流出を防ぐ対策を講じる。

### 11.4. 病理標本および報告書の収集

- 子宮および卵巣原発の悪性黒色腫と診断された病理標本（HE 染色、免疫染色）と病理報告書の複写を以下の送付先(11.6.)へ配送する。なお、研究事務局開封時点で、標本破損が判明した場合は責任を負いかねます。
- HE 染色標本は 1 枚以上、免疫染色を行っている場合は、免疫染色標本も提出する。なお免疫染色標本に提出標本数の指定はない。
- 上記とは別に、子宮および卵巣原発の悪性黒色腫と診断された未染色標本 6 枚を提出する。未染色標本は、コーティンググラスで薄切厚に指定はないが、3-5 $\mu$ m 内とする。
- 研究事務局からの未使用スライドグラスの提供はない。各施設の負担とする。
- 病理標本（HE 染色、免疫染色、未染色）には、調査票と同一の施設名、連続した識別番号のみ

を記載する。既に患者の個人情報に記載されている場合は、テープ等でマスキングし、その上に必要事項のみを記載する。

- 各施設の病理報告書は、患者氏名・生年月日・カルテ番号などの個人情報をマスキングした上で複写し、余白に調査票と同一の施設名、連続した識別番号のみを記載する。

#### 11.5. 病理標本および病理報告書の管理

各参加施設から提出された病理標本および病理報告書は、随時、研究事務局において、入室制限のある部屋に設置されたロッカー内に施錠して保管する。後述する追加免疫染色の間に、研究事務局以外の第三者に提供することはない。提出された病理標本は、症例集積期間終了後およそ3ヶ月で返却予定。

#### 11.6. 症例調査票、病理標本、病理報告書および参加施設倫理審査委員会承認書(13.3.)の送付先 矢野 光剛 (大分大学医学部産婦人科、埼玉医大国際医療センター病理診断科)

〒350-1298

埼玉県日高市山根 1397-1

埼玉医大国際医療センター 病理診断科

TEL: 042-984-0609

FAX: 042-984-0609

E-mail: yano1210@oita-u.ac.jp

#### 11.7. 研究期間終了後の資料・情報等の破棄の有無とその方法

本研究で得られた資料・情報の保存期間は、試験終了後5年間とする。保存期間終了後は、本研究で得られた試料・情報は個人情報保護に最大限の配慮をした適切な方法で破棄を行う。

## 12. 病理判定

### 12.1 病理判定委員

矢野 光剛 (大分大学医学部 産科婦人科、埼玉医大国際医療センター 病理診断科)

安田 政実 (埼玉医大国際医療センター 病理診断科)

### 12.2. 追加染色手順

研究代表者は、提出された病理標本および病理報告書の内容を調査し、実施計画書に規定されたHE染色1枚以上、免疫組織化学 (Melan-A、HMG45、S100の3種類)の有無を確認する。必要に応じ、同時に提出された未染色標本を用いてHE染色や追加の免疫組織化学を行う。

### 12.3. 病理判定期間

病理判定期間は症例集積期間終了後3ヶ月とする。

#### 12. 4. 研究に関する資料等の利用と保存

本研究によって得られた資料に基づいて二次的な研究が行われる可能性がある。本研究で得られた資料の保存期間は、試験終了後 5 年間とする。

#### 13. 倫理的事項

##### 13. 1. 倫理指針の遵守

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省 平成 26 年 12 月 22 日制定）を遵守する。全ての研究者は、ヘルシンキ宣言の精神に則り、被験者の人権、福祉および安全を最大限に確保する努力をする。

##### 13. 2. 患者のプライバシーの保護

患者の同定は各施設内で匿名化し、施設名と連続した識別番号のみで登録される。登録患者の氏名、イニシャル、カルテ番号の情報は研究代表者に知らされることはない。研究代表者は、ネットワーク接続されていないコンピューターにデータを保存し、解析する。全ての研究者は、個人情報保護のために最大限の努力を払う。また、研究成果の発表にあたっては、患者の個人情報が公表されることはない。

##### 13. 3. 倫理審査委員会の承認

本研究の実施にあたっては、各施設の倫理審査委員会で審査承認された後に施設長の承認を得て実施する。参加施設の倫理審査委員会承認書の複写は、症例調査票、病理標本および病理報告書に同封して、上述の住所(11. 6.)に送付する。

##### 13. 4. インフォームド・コンセント

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年度文部科学省・厚生労働省告示）における第 5 章-第 12-1-(3)「他の研究機関に既存試料・情報を提供しようとする場合」および第 5 章-第 12-1-(4)「前項の手続きに基づく既存試料・情報の提供を受けて研究を実施する場合」に該当する。第 5 章-第 12-1-(3)については、「既存試料・情報が匿名化されていること」、第 5 章-第 12-1-(4)については、「既存試料・情報が匿名化されていることを確認すること」が要件である。

また、本研究は、第 12-6-(1)「インフォームド・コンセントの手続き等の簡略化」に記載された、①研究の実施に侵襲を伴わないこと、②手続きを簡略化することが、研究対象者の不利益とならないこと、③手続きを簡略化しなければ、研究の実施が困難であり、又は研究の価値を著しく損ねること、の要件を満たす。従って、改めて個別の同意取得は行わないものとするが、2017 年 2 月 28 日付の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」改定に基づき、大分大学医学部産科婦人科ホームページ上に本研究の実施を公開し、研究対象者に対し、速やかに、試料・情報の収集及び利用の目的及び内容（方法を含む）について広報し、調査対象者またはその代諾者が調査対象となることを拒否できる機会を保障する（情報公開文書は別紙参照）。参加各施設においてはそれぞれの倫理委員会の判断に委ねる。

大分大学医学部産科婦人科ホームページ URL: <http://www.med.oita-u.ac.jp/sanka/>

### 13.5. 効果安全対策

本研究はすでに得られている検体を使用した後方視的研究であるので、健康被害が生じることはない。ただし、必要に応じて KCOG 内の効果安全性委員会の審査や指示を受けるものとする。

## 14. 利益相反と補償

### 14.1 利益相反(COI)と管理法

本研究は、特定の団体からの資金提供や薬剤等の無償提供を受けていないため、研究組織全体に関して発生しうる利益相反はない。ただし、必要に応じて KCOG 内にある COI 管理委員会の審査や指示を受けるものとする。

### 14.2. 健康被害に対する補償

本研究は日常診療で得られた情報を収集する観察研究であるため、本研究に参加することで新たに生じる健康被害はない。そのため、本研究により健康被害に対する補償が行われることはない。

## 15. 発表に関する authorship 等に関する取り決め

- 初回論文発表の初稿執筆および筆頭著者は、研究代表者が務める。
- 共著者は、各施設から症例登録数に応じて、降順に掲載可能な最大多数とする（掲載出来なかった各施設担当者は acknowledgment に記載する）。
- 学会発表の筆頭演者および共同演者は、各施設から症例登録数に応じて、降順に登録可能な最大多数とする。
- 複数施設から同数の症例登録があった場合は、各施設の倫理委員会承認日時に応じて、昇順にその権利を与える。
- 免疫染色担当者（1 または 2 名）は、共著者に含める。
- 論文題目には、KCOG または Kansai Clinical Oncology Group の文言を入れる。

## 16. 研究の公表

本臨床研究は、出版バイアスの防止・倫理的義務・臨床試験参加者募集の推進を目的として、UMIN 臨床試験登録システム (UMIN Clinical Trials Registry: UMIN-CTR) に登録し、公開する (UMIN000030553; 2017 年 12 月 25 日更新)。

## 17. 終了報告

本臨床研究を終了したときには、すみやかに各施設長（院長等）にその旨および結果の概要を報告する。

## 18. 研究組織

### 18.1. 研究施設

KCOG 参加施設および Intergroup（大分大学、埼玉医大国際医療センター、三重大学、関西ろうさい

病院、奈良県立医大、静岡がんセンター、京都府立医大、兵庫医大など)

#### 18.2. 主任研究者および事務局

矢野 光剛 (大分大学医学部 産科婦人科、埼玉医大国際医療センター 病理診断科)

奈須 家栄 (大分大学医学部 産科婦人科)

〒879-5593

大分県由布市挾間町医大ヶ丘1丁目1番地

大分大学医学部産科婦人科 KCOG-1701s 事務局

TEL: 097-586-5922

FAX: 097-586-6687

E-mail: yano1210@oita-u.ac.jp

#### 18.3. 免疫染色担当者

安田 政実 (埼玉医大国際医療センター 病理診断科 教授)

新井 栄一 (埼玉医大国際医療センター 病理診断科 教授)

〒350-1298

埼玉県日高市山根 1397-1

埼玉医大国際医療センター病理診断科

TEL: 042-984-0609

FAX: 042-984-0609

E-mail: m\_yasuda@saitama-med.ac.jp

#### 18.4 KCOG 代表者および事務局

伊藤公彦 (関西ろうさい病院 産婦人科 部長)

〒543-8555

大阪府大阪市天王寺区筆ヶ崎町 5-30

大阪赤十字病院呼吸器外科内 KCOG 事務局

TEL: 06-6774-5111

Email: hospital@osaka-med.jrc.or.jp

#### 18.5 研究資金

本研究には、配送費用、通信費用、免疫染色費用などが必要である。大分大学産科婦人科の基盤研究費等で賄う。

参考文献

- 1) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199-206.
- 2) Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(5):828-34.
- 3) Cetinkaya K, Benzer E, Dervisoglu H. Primary mucosal malignant melanoma of the cervix: case report and review of the literature. *Tumori.* 2015;101:e147-50.
- 4) Hyun HS, Mun ST. Primary malignant melanoma arising in a cystic teratoma. *Obstet Gynecol Sci.* 2013;56:201-4.
- 5) Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-30.
- 6) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:711-23.
- 7) Oba J, Nakahara T, Abe T, Hagihara A, Moroi Y, Furue M. Expression of programmed death receptor ligand 1 in melanoma may indicate tumor progression and poor patient survival. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:954-6.
- 8) Gandini S, Massi D, Mandala M. PD-L1 expression in cancer patients receiving anti PD-1/PD-L1 antibodies: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;100:88-98.
- 9) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1627-39.
- 10) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:123-35.
- 11) Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruville J, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol.* 2016 Jun 27. [Epub ahead of print]
- 12) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373:1803-13.
- 13) Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T, et al. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:4015-22.