

20010540

厚生科学研究費補助金  
21世紀型医療開拓推進研究事業

進行卵巣がんの予後改善を目指した集学的治療の研究  
(H13-21世紀 (がん) -18)

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 吉川 裕之

筑波大学臨床医学系 産婦人科学 教授

平成14 (2002) 年 3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

- 進行卵巣がんの予後改善を目指した集学的治療の研究 ----- 1  
吉川 裕之

## II. 分担研究報告

1. 進行卵巣癌に対する多施設共同研究のための背景データの作成と  
パイロット試験 ----- 5  
勝俣 範之
2. 再発卵巣癌における腫瘍縮小手術(SRS)に関する研究 ----- 9  
笠松 高広
3. 進行卵巣癌に対する術前化学療法に関する後方視的研究 ----- 11  
嘉村 敏治
4. IV期卵巣癌症例に対するNeoadjuvant chemotherapy (NAC) の  
有用性に関する研究 ----- 13  
八重樫 伸生
5. 上皮性卵巣癌に対する化学療法の個別化に関する研究----- 15  
菊池 義公
6. 卵巣癌に対するweekly PTX療法とweekly TJ(TXL+CBDCA)  
療法の検討 ----- 23  
葛谷 和夫
7. 進行卵巣癌に対する初回手術の意義、およびneoadjuvant chemotherapy->  
maximal debulkingの有用性に関する研究:retrospective study ----- 30  
清水 敬生
8. 上皮性進行卵巣癌の初回治療早期における根治性の評価に関する研究 ---- 42  
八杉 利治
9. 進行卵巣癌の長期予後改善における腹腔鏡診断の役割 ----- 44  
星合 昊
10. 進行卵巣癌初回化学療法としてのTaxane系薬剤併用化学療法(CBDCA-  
Paclitaxel, CBDCA-Docetaxel)及び非Taxane系薬剤併用化学療法の  
有用性に関する比較研究 ----- 46  
齋藤 俊章
11. 卵巣がんの発生ならびに薬剤耐性に関する研究 ----- 51  
落合 和徳
12. 卵巣癌における微小血管密度, vascular cuffing, 血管内皮成長  
因子の発現の臨床的意義に関する研究 ----- 53  
平川 俊夫
13. 上皮性卵巣癌の予後改善に関する研究 ----- 58  
安田 允

14. 再発卵巣癌に対するweekly TP(paclitaxel/cisplatin)療法に 関する研究 -----	61
日浦 昌道	
15. 卵巣癌における血管新生因子に関する研究-----	67
藤井 恒夫	
III. 資料	
プロトコール (暫定版) -----	73
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	164
V. 研究成果の刊行物・別刷 -----	165

進行卵巣がんの予後改善を目指した集学的治療の研究

主任研究者 吉川 裕之 筑波大学臨床医学系 産婦人科教授

研究要旨

進行卵巣がんの予後改善を目的として、化学療法先行の治療法(NAC)の有用性を、従来の標準治療である手術先行の治療法を対照とした大規模第III相比較試験により検証する。卵巣がんIII/IV期の3年生存率25%である。治療成績の向上には新たな集学的治療体系の確立が必要である。3年生存率37%に向上させることを見込む。NACに関するランダム化比較試験の結果は報告されていない。手術を先行し、TJ療法(パクリタキセル+カルボプラチン)を行うのが標準治療である。特色は、NAC群で試験開腹を行わない点などである。卵巣がんIV期の調査で、NAC群は手術先行群に比べ、腫瘍量・年齢・PSでは不利であるのに、生存率が同等であることを示した。Feasibility studyを55例で行った後に、ランダム化比較試験を480例で行う計画である。

分担研究者 勝俣 範之

国立がんセンター中央病院  
医員

笠松 高弘

国立がんセンター中央病院  
医員

嘉村 敏治

久留米大学医学部教授

八重樫 伸生

東北大学医学部教授

菊池 義公

防衛医科大学校教授

葛谷 和夫

愛知県立がんセンター一部  
長

清水 敬生

癌研究会附属病院医長

八杉 利治

東京大学医学部助手

星合 昊

近畿大学医学部教授

齋藤 俊章

国立病院九州がんセンタ  
一医長

落合 和徳

東京慈恵会医科大学教授

平川 俊夫

九州大学医学部講師

安田 允

東京慈恵会医科大学附属  
柏病院教授

日浦 昌道

国立病院四国がんセンタ  
一部長

## 藤井 恒夫

国立病院呉医療センター  
部長

### A. 研究目的

卵巣がん、卵管がん、腹膜がんの進行症例（Ⅲ／Ⅳ期がん）の治療は腫瘍縮小手術と化学療法の両者が必須である。現在の標準治療では腫瘍縮小手術を先行させ、その後化学療法を行っている。根治には腫瘍縮小手術で残存腫瘍が1 cm 未満となる手術が必要だが、その達成率は約40%にすぎない。化学療法は現在、パクリタキセル、カルボプラチンの併用療法で確立しており、手術の時期を変えること、つまり化学療法後に手術を行うことで残存腫瘍が1 cm 未満となる手術の達成率を向上させ、予後改善を図る治療法を開発することを目的とする。化学療法先行の治療法の有用性を、標準治療である手術先行の治療法を対照とした、大規模第Ⅲ相比較試験により検証することを計画している。なお、卵管がん、腹膜がんを対象として含める理由は、組織型、化学療法感受性、予後が卵巣がんとはほぼ同一で同じ治療体系が妥当と考えられ、化学療法先行では、腹腔鏡を行った場合でも付属器を切除しない限り、卵巣がんとの鑑別が不可能だからである。

### B. 研究方法

NAC の臨床試験を行うための予備研究として、卵巣がんⅣ期の初回治療内容、予後因子、生存期間についての調査を行った。卵巣がんⅣ期 360 例の予後因子の検討に加えて、結果的ではあるが術前化学療法となった症例の生存期間を、初回手術で腫瘍縮小手術を行った症例と比較した。

ランダム比較試験により検証する前に、

化学療法先行の治療（パクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> +カルボプラチン AUC6 を腫瘍縮小手術前後にそれぞれ 4 コース、計 8 コース行う）がランダム比較試験の試験 arm として適切かどうかを判断し、試験 arm での診断的腹腔鏡の必要性を決定する方針とした。このために、55 例の feasibility study を行う。Primary endpoint としては高率（30%以上）に完全腫瘍消失[CT または MRI で病変が消失し、CA125<20]に成功することである。Primary endpoint が達成されれば、ランダム化比較試験を行う。本年度は、26 施設の研究グループを形成し、プロトコルを作成することを計画した。

（倫理面への配慮）

参加患者の安全性確保については、正確な診断、有用性の高い治療等に配慮がなされており、試験参加による不利益は最小化される。また、ヘルシンキ宣言や米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

1. プロトコルの IRB 承認が得られた施設だけから患者登録を行う。
2. 登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
3. 直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。
4. 臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

### C. 研究結果

#### 1. 卵巣がんⅣ期症例の調査研究

24 施設から 1990-97 年の計 360 例が集積された。初回手術での可及的腫瘍縮小 (OCR) は 31%でのみ施行できた。化学療法は 97%が

プラチナ製剤を含んだレジメンであった。初回治療終了時に 32%が臨床的完全寛解した。5年生存率は 19%であった。多変量解析により、optimal cytoreduction ができないこと、組織型（明細胞・粘液性腺癌）、PS (2-4) が有意な予後不良因子であった。NAC 群は初回手術未施行または試験開腹の症例とし、手術先行群はそれ以外とした。両群の中央生存期間に有意差はみられなかった(20mo vs. 23 mo)。両群の患者背景で有意差があったのは、腫瘍量、年齢、PS、OCR 率であった。NAC 群の患者は腫瘍量・年齢・PS では不利であるのに、高い OCR 率によって生存率が同等となっていると判断された。

## 2. 研究グループの形成

各研究施設の症例数、治療成績などを調査し、26 施設を選定した。班員施設としては 15 施設である。また、これ以外に病理医 3 名、放射線診断医 1 名の協力を得て、プロトコールを作成することとした。

## 3. Feasibility Study のプロトコール作成

卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の予後改善を目的として、化学療法先行の治療法の有用性を、標準治療である手術先行の治療法を対照とした、ランダム化比較試験により検証する予定である。本試験の目的は、化学療法先行の治療（パクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> + カルボプラチン AUC6 を腫瘍縮小手術前後にそれぞれ 4 コース、計 8 コース行う）が、Phase III の試験 arm として適切かどうかを判断し、診断的腹腔鏡の必要性を決定することである。Primary endpoint は、高率(30%以上)に完全腫瘍消失[CT または MRI で病変が消失し、CA125<20]に成功することである。また、登録例が診断的腹腔鏡後に適格とされる割合を検討する。現在、プロトコールは審査中である。

## 4. ランダム化比較試験の計画

ランダム化比較試験は、feasibility study

で完全腫瘍消失割合が 30%を越えた場合には、手術を先行する現在の標準治療（手術後、パクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> + カルボプラチン AUC6 を計 8 コース行う）を対照として行う。プロトコールを準備中である。

## D. 考察

### 1. Feasibility Study について

日本の現状として、術前化学療法を積極的に取り入れている施設から、ほとんど行っていない施設まで様々である。第III相試験を行なう上で、各施設が比較試験を行なう必要性を認識できるステップが必要と考える。そこで、この新治療体系が全体として完遂され、高率に完全腫瘍消失に成功することを確認する feasibility study を計画した。次に術前化学療法の利点である早期治療開始をさらに早めることを狙い、診断的腹腔鏡の省略についても検討することとした。

### 2. ランダム化比較試験について

EORTC では診断的腹腔鏡を行った後に、手術先行群と化学療法先行群に分けているが、結果として標準治療群に余分な診断的腹腔鏡を行うことになる。本研究では標準治療群は本来の治療体系とし、化学療法先行群にのみに診断的腹腔鏡を行う Phase III を計画し、しかも feasibility study の結果によっては、この群でも省略する。

## E. 結論

平成 14 年度の早い段階で feasibility study を開始できる。

## F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawana K, Yoshikawa H, et al. Nasal immunization of mice with peptide having a cross-neutralization epitope on minor capsid protein L2 of human papillomavirus type 16 elicit systemic and mucosal antibodies. *Vaccine* 19 (11-12); 1496-1502, 2001
2. Kawana Y, Yoshikawa H, et al. Human papillomavirus type 16 minor capsid protein L2 N-terminal region containing a common neutralization epitope binds to the cell surface and enters the cytoplasm. *J Virology* 75 (5): 2331-2336, 2001
3. Watanabe M, Yoshikawa H, et al. A subfamily of RHA-binding DEAD-box proteins acts as an estrogen receptor alpha coactivator through the N-terminal activation domain (AF-1) with an RNA coactivator, SRA. *EMBO J* 20 (6): 1341-1352, 2001
4. Ryo E, Yoshikawa H, et al. Tumor cell spillage to the vaginal cavity and vaginal stump during the surgery of endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80 (4): 364-367, 2001
5. Kaku T, Yoshikawa H, et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young woman: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett* 167; 39-48, 2001
6. Akahira J, Yoshikawa H, et al. Prognostic factors of stage IV epithelial ovarian cancer: A multicenter retrospective study. *Gynecol Oncol* 81: 398-403, 2001
7. Hiroi H, Yoshikawa H, et al. Mucinous adenocarcinoma arising in a neovagina using the sigmoid colon thirty years after operation: A case report. *J Surgical Oncol* 77: 61-64, 2001
8. Xin CY, Yoshikawa H, et al. Analysis of E6 variants of human papillomavirus type 33, 52 and 58 in Japanese women with cervical intraepithelial neoplasia/cervical cancer in relation to their oncogenic potential. *Cancer Lett* 170; 19-24, 2001
9. Minaguchi T, Yoshikawa H, et al. PTEN mutation located only outside exons 5, 6 and 7 is an independent predictor of favorable survival in endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res* 7; 2636-2642, 2001

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）  
分担研究報告書

進行卵巣癌に対する多施設共同研究のための  
背景データの作成とパイロット試験

分担研究者 勝俣 範之 国立がんセンター中央病院 内科医員

研究要旨

進行卵巣癌の予後改善を目指すために多施設共同での臨床試験を計画する。そのための基礎データとして、臨床試験の背景となるデータの整理、pilot studyを計画した。

A. 研究目的

1. 「進行卵巣癌の予後改善を目指した集学的治療の研究」をするための臨床試験計画書の作成となる基礎データの作成
2. 具体的な臨床試験計画書の作成
3. 上皮性卵巣癌に対して、基礎データとして、stage III、IVの上皮性卵巣癌に対して TXL+ADR+CDDP (TAP 療法) の 3 剤での組み合わせで adriamycin の dose escalation study (phase I study) を行い、TAP 療法の安全性を評価する。また、各投与レベルでどのくらいの効果が期待できるのかも同時に評価する。

B. 研究方法

1. 卵巣癌治療についてデータベースから文献検索をし、evidence に基づく形で現在の標準的治療について検討。
2. 具体的な臨床試験計画書作成に関しては、臨床試験作成小委員会を開催することによって、詳細を作成する。
3. 多段階試験として、paclitaxel、ADR、CDDP の 3 剤の初回用量 から投与を開始し、に従って、ADR の投与量を増量し、MTD、推奨用量 を決定する。Starting dose は paclitaxel 110 mg/m<sup>2</sup>、adriamycin (ADR) 20 mg/m<sup>2</sup>、cisplatin

(CDDP) 75 mg/m<sup>2</sup>とし、ADR を 10 mg/m<sup>2</sup> ずつ、50 mg/m<sup>2</sup> まで増量する。ADR→paclitaxel→CDDP の順に投与する。paclitaxel は 24 時間の点滴。3 週間隔で 6 コース投与する。

(倫理面への配慮)

本試験の実施にあたり、担当医は下記の事項に関して、「説明・同意文書（プロトコール、付表 1）」を用いて患者本人（未成年者の場合は法的代理人）及び家族などに手渡して口頭で説明する。同意は説明した医師と説明を受けた患者の署名捺印、同意を得た日付を記載した文書として保存する。

C. 研究結果

1. 文献検索による進行卵巣癌の標準的治療

進行卵巣癌に対する現在の標準治療は、初回に可能な限り病巣を取り除く手術 (cytoreductive surgery) を行い、術後に化学療法 (adjuvant chemotherapy) を行なう方法である。ただし、可及的切除する方針で開腹し、切除不能と判断され、結果として試験開腹かそれに近い状態で終わることが稀にあるが、これも標準治療に含まれる。Cytoreductive surgery としての標準術式は、単純子宮全摘+両側付属器切除+部分大網切除術+可能な限りの病巣切除で

ある。可能な限りの病巣切除のために施行される術式は腫瘍の局在によって異なるが、直腸低位前方切除、結腸切除、脾摘、腹膜切除、虫垂切除、全大網切除、骨盤および大動脈リンパ節郭清などである。

現時点で卵巣癌に対する標準化学療法は paclitaxel (TXL) + carboplatin (CBDCA): TJ 療法である。その経緯としては、それまでの標準化学療法であった、CP 療法 (CPA + CDDP) に対して、米国の GOG (Gynecologic Oncology Group) が行った進行期卵巣癌 (suboptimal stage III、IV 期) を対象とした CP (CPA 750mg/m<sup>2</sup> + CDDP 75mg/m<sup>2</sup>) 療法と TP 療法 (TXL 135mg/m<sup>2</sup> 24 時間投与 + CDDP 75mg/m<sup>2</sup>) との比較試験 (GOG111) において、TP 療法が CR 率 (31% vs. 51%)、生存率 (MST 24 mos. vs. 38 mos.) で有意に優れているという結果が報告された。また、1998 年の EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) と Canada の共同研究でも、CP 療法 (CPA 750mg/m<sup>2</sup> + CDDP 75mg/m<sup>2</sup>) と TP 療法 (TXL 175-200mg/m<sup>2</sup> 3 時間投与 + CDDP 75mg/m<sup>2</sup>) の比較試験 (OV10) で、clinical response (66% vs. 77%)、progression-free survival (median; 12 mos. vs. 16 mos.)、MST (25 mos. vs. 35 mos.) と全てにおいて TP 療法が CP 療法を優っていたという報告がなされた。プラチナ製剤と他の薬剤の併用化学療法において、プラチナ製剤として CBDCA と CDDP の比較では、メタアナリシスの結果から両者はほぼ同等であるとされている。また、TXL とプラチナ製剤との併用では、GOG158、Danish-Dutch study および AGO (German Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) の Ovar3 study の TP 療法 vs. TJ 療法の比較試験では、長期予後に関する結果は未だ発表されていないが、clinical response および progression-free survival では両者には差がなく、悪心・嘔吐、神経毒性、腎毒性が TJ 療法で少な

い傾向にあり、TJ 療法が現在の標準化学療法と考えられている。TXL の投与方法では、3 時間投与方法と 24 時間投与方法が検討されたが、response および survival において、両者に差は認められず、簡便性の点から、3 時間法が好まれている。TJ 療法における、TXL および CBDCA の至適投与量は、dose finding study の結果からは、TXL 175-185mg/m<sup>2</sup> 3h 投与 + CBDCA AUC 5-7.5 程度と考えられるが、TXL の dose-response relationship は、証明されておらず、TJ 療法における、現時点での至適投与方法は TXL 175mg/m<sup>2</sup> 3 時間投与であると考えられている。また CBDCA に関しても dose-response relationship は証明されておらず、TJ 療法における CBDCA の至適投与量は AUC 5-6 とされている。進行卵巣癌に対する化学療法投与コース数に関しては、6-9 コース (3 週毎) が標準と考えられている。

#### 参考文献

1. Stuart G, Bertelsen K, James K, et al: Update analysis shows a highly significant improved overall survival for cisplatin-paclitaxel as first line treatment of advanced ovarian cancer: Mature results of the EORTC-GCCG, NOCOVA, NCI-C and Scottish intergroup. Proc ASCO (abstract) 1394, 1998
2. du Bois A, Lueck HJ, Meier W, et al: Cisplatin/paclitaxel vs. carboplatin/ paclitaxel in ovarian cancer: Update of an Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Trial. Proc ASCO (abstract) 1374, 1999
3. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomised clinical trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group [see comments]. BMJ 303:884-93, 1991

4. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *New England Journal of Medicine* 334:1-6, 1996
5. Ozols RF, Bundy BN, Fowler J, et al: Randomized phase III study of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/ paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Trial (GOG 158). *Proc ASCO (abstract)* 1373, 1999
6. Neijt JP, Hansen M, Hansen SW, et al: Randomized phase III study in previously untreated epithelial ovarian cancer FIGO stage IIB, IIC, III, IV, comparing paclitaxel-cisplatin and paclitaxel-carboplatin. *Proc ASCO (abstract)* 1259, 1997
7. Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ, et al: Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology* 45:284-9, 1992
8. Bertelsen K, Jakobsen A, Stroyer J, et al: A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). *Gynecologic Oncology* 49:30-6, 1993
9. Cannistra SA: Cancer of the ovary (Review). *New England Journal of Medicine* 18:1550-1559, 1993
10. Allen DG, Baak J, Belpomme D, et al:

Advanced epithelial ovarian cancer: 1993 consensus statements. [Review] [5 refs]. *Annals of Oncology* 4:83-8, 1993

2. III/IV期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する術前化学療法の Feasibility study の実施計画書の作成 (資料別紙)

2001年12月13日

第一回臨床試験作成小委員会

2002年3月14日

第二回臨床試験作成小委員会

以上臨床試験作成小委員会を開催することによって具体的なプロトコールの詳細を検討した。

3. TAP (Taxol/ADM/CDDP) 療法の phase I study を行った。計 28 例が登録された (1 例は検査不十分のため不適格)。Level 4 でも DLT 2 症例であり、MTD に達しなかった。Level 4 では全例が G-CSF 投与が必要であり、入院を必要としたことから推奨投与量は Level 3 (Taxol 110mg/m<sup>2</sup> + ADM 40 mg/m<sup>2</sup> + CDDP 75 mg/m<sup>2</sup>) と考えられる。

#### D. 考察

TAP (Taxol/ADM/CDDP) 療法の phase I study の結果より、phase II study に移行するかどうかと検討したが、最新のデータより、標準治療は Paclitaxel/CBDCA もしくは Docetaxel/CBDCA であり、プラチナ製剤は CBDCA に移行してきていること。ASCO2001 のドイツからの発表である、paclitaxel/CBDCA/epirubicin vs paclitaxel/ CBDCA の比較試験で差が認められなかった。以上より、世界的な状況も考え、本試験の phase II study をすることはあまり impact が大きいことではないと考えられ、phase II study に移行することはしない方向とした。

## E. 結論

今後は具体的に「III/IV期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する術前化学療法 Feasibility study の実施計画書」をすすめていく。この際に使用する化学療法は Paclitaxel/CBDCA もしくは Docetaxel/CBDCA とする予定である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究結果

### 1. 論文発表

なし

## 2. 学会発表

1. Onda T, Katsumata N, Yasugi T, Mushika M, Kamura T, Saito T, Yoshikawa H: Cisplatin, Paclitaxel and Escalating Doses of Doxorubicin (TAP) in Advanced Ovarian Cancer. A Phase I-II Trial. (2002 Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, Poster Session に発表発表予定)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

再発卵巣癌における腫瘍縮小手術(SRS)に関する研究

分担研究者 笠松 高広 国立がんセンター中央病院 婦人科医員

研究要旨

再発卵巣癌に対する、腫瘍縮小手術(SCS)の意義およびその適応について検討を行なった。SCSを行なった44例のうち、86%(38/44)でoptimal surgeryが可能であり、再発後の予後は残存腫瘍径と相関が認められた。SCSにおける手術完遂度に関連する因子として、無病期間、再発腫瘍の数、大量腹水の有無が重要であった。再発後の予後に関しては、再発腫瘍の最大径、再発腫瘍の数が重要で、残存腫瘍径が<6cmの症例、再発腫瘍が1つのみの症例では、SCSにより良好な予後が得られた。再発卵巣癌に対するSCSは、症例を選択して行なえば卵巣癌の予後改善に有用であると考えられた。

A. 研究目的

再発卵巣癌の予後の改善を目指した腫瘍縮小手術(SCS)の意義およびその適応について検討すること。

B. 研究方法

1984年～1999年に初回治療を行った表層上皮性卵巣癌症例236例中、寛解に至った後、2000年9月までに再発した症例は70例で、無病期間6ヶ月以上、年齢75歳以下、PS2以下、画像診断にて広範な転移や、切除不能な肝転移を認めないことなどを原則として44例にSCSを施行した。これら44例に対するSCSの結果および再発後の予後について単変量および多変量解析を用いて検討を行った。なお、手術に際しては、手術の危険性および期待しうる効果につき説明を行い、患者および家族の同意を得て行なった。

C. 研究結果

SCSにて、残存腫瘍径<1cmとなし得た症

例は86%(38/44)で、59%(26/44)では完全切除可能であった。残存腫瘍径0の症例26例、<1cmの症例12例、>1cmの症例6例の再発後生存期間中央値(MST)は42M、29M、20Mで再発後の予後は残存腫瘍径と有意な相関を認めた( $p=0.0128$ )。手術完遂度に関連する因子として、無病期間、再発腫瘍の数、大量腹水の有無が有意な因子であった。再発後の予後に関連する因子として、多変量解析では再発腫瘍の数、再発腫瘍の最大径が有意な因子であった。

D. 考察

卵巣癌の再発例に対してSCSを行ない、残存腫瘍径<1cmとなし得た場合、再発後の予後の改善が期待できると考えられた。ただし、無病期間<12Mの症例、再発腫瘍が複数認められる症例、500mlを超える多量の腹水を認める症例においては、SCSで完全切除を得ることは困難と考えられた。また、残存腫瘍径が<6cmの症例、再発腫瘍が1つのみの症例では、SCSにより良好

な予後が得られており、SCS の良い適応と考えられた。

#### E. 結論

再発卵巣癌に対する、SCS は卵巣癌の予後改善に有用であると考えられた。ただし、良好な予後が得られにくい群も存在し、症例の選択は慎重に行う必要があると考えられた。

#### F. 健康危険情報

SCS の術中、術後の合併症の頻度は軽度であり、周術期死亡例もなく、安全に行なうると考えられた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1. 恩田貴志：シンポジウム 2－卵巣癌の取り扱い update 手術療法(再発時の手術)、第 30 回日本婦人科腫瘍学会(横浜)、2001 年 7 月

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

進行卵巣癌に対する術前化学療法に関する後方視的研究

分担研究者 嘉村 敏治 久留米大学医学部 産婦人科教授

研究要旨

進行卵巣癌に対し標準的治療である手術から術後化学療法という治療方式に対し、術前化学療法から手術という治療方式が有用性があるか否かを検討することを目的に後方視的研究を行った。その結果は後者は前者の治療方式に劣るものではないということが示唆され、前方視的研究として第3相無作為化比較試験の必要性が確認された。

A. 研究目的

卵巣癌はその半数が3期、4期の進行症例である。これらの症例に対しては可及的に腫瘍を切除して術後化学療法を行うことが標準治療とされている。初回手術での腫瘍縮小の程度が予後を左右することが数多く報告されてきた。しかしながら、30～40%の進行卵巣癌症例では初回手術で2cm以上の腫瘍が残存することや、腹水、胸水が大量に貯留して手術そのものが施行できない場合がある。一方現在使用されている化学療法は奏効率が70%前後であり、腫瘍の縮小が期待できる可能性が高い。そこで化学療法を手術に先行させて行い（Neoadjuvant chemotherapy: NAC）、腫瘍の縮小を計ってから手術を行えば高い腫瘍縮小率が得られ、ひいては予後の改善につながることを期待される。そこで従来の標準治療である手術を先行して化学療法を行なう治療法を対照とした、大規模第III相比較試験により検証することが必要である。そこで平成13年度は後方視的に本施設でこれまでにNACが行われた症例について、NACの奏効率、予後について調査することを目的とした。

B. 研究方法

試験開腹もしくは腫瘍部分切除後に化学療法を施行した群（計画中のstudyの術前化学療法群に相当すると思われる）と旧来の初回可及的切除群（残存1cm以上）について比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究で行われる治療のそれぞれの内容はすでに施行されているものであり、安全性については確立されている。また全ての症例にインフォームドコンセントをとりカルテに記載した上で治療を実行した。

C. 研究結果

術前化学療法群は化学療法後の平均4.3カ月後に二次的腫瘍縮小手術が施され、69%がその後に臨床的無病を経験した。二次的手術においても残存病巣の最大径が1cm以下となった症例は89%が臨床的寛解へ到達し、平均生存期間も最も延長していた。術前化学療法+二次的腫瘍縮小手術施行例の予後は、初回可及的切除を行った症例で1cm以上の残存を有した症例と同等の成績であった。しかしながら、術前化学療

法が無効で二次的手術ができなかった群31%の予後は極めて不良であった。

#### D. 考察

本後方視的研究では開腹時腫瘍摘出不能と思われる症例に対して NAC が行われており、その症例では初回手術で腫瘍摘出を可及的に行ったが比較的大きな腫瘍が残存した症例と同等の予後が得られている。また初回腫瘍縮小術と ICS における手術侵襲について後者が著明に低く、QOL の面からみると優れている印象であった。

#### E. 結論

後方視的研究は術前化学療法群が標準的治療群より病巣が進行しているという仮定に立脚しており、本治療法が真に有益であるかどうかは多施設共同での大規模第 III 相比較試験によらなければならないことが確認された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ota, S., Kamura, T., et al., Weekly 1Hour Paclitaxel Infusion in Patients with Recurrent Gynecological Tumors: a Pilot Study, *Jpn J Clin Oncol*, 31:395-398, 2001

2. Okugawa, K., Kamura, T., et al., Relationship between age, histological type, and size of ovarian tumors, *Int J Gynecol Obstet*, 74:45-50, 2001

3. Akahira, J., Kamura, T., et al., Prognostic Factors of Stage IV Epithelial Ovarian Cancer: A Multicenter Retrospective Study, *Gynecol Oncol*, 81:398-403, 2001

4. Ushijima K, Sugiyama T, Komai K, Matsuo G, Motoshima S, Honda S, Nishida T, Kamura T: Clinical Assessment of Neoadjuvant Chemotherapy and Interval Cytoreductive Surgery for Unresectable Advanced Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer*, submitted

##### 2. 学会発表

1. 牛嶋公生、駒井 幹、杉山 徹、西田 敬、嘉村敏治: 切除不能進行卵巣癌に対する neo-adjuvant chemotherapy (NAC) と Interval Cytoreductive Surgery (IRS) の臨床的意義. 第 53 回日本産科婦人科学会総会、札幌市 (5 月 12 日-15 日)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

IV期卵巣癌症例に対する Neoadjuvant chemotherapy (NAC) の有用性に関する研究

分担研究者 八重樫 伸生 東北大学医学部 産婦人科教授

研究要旨

卵巣癌は婦人科癌の中で最も予後不良の疾患であり、特に進行・再発卵巣癌に対する新たな治療の確立が望まれる。今回、IV期卵巣癌に対する初回治療と予後について全国調査を施行したので、その結果を報告する。24施設から収集された卵巣癌IV期症例286例について、retrospectiveにNeoadjuvant chemotherapy群(NAC群)とPrimary surgery群とに分けて、臨床的因子および予後因子の解析を行った。結果として、NAC群とPrimary surgery群の間には生存率に差を認めなかったが、NAC群の方が有意に患者の年齢、PSなどが劣っていることから、NACはすくなくとも患者の予後をcompromiseしないことが判明した。IV期卵巣癌に対するNACの前方視的な臨床研究を行うことは意義のあることと思われた。

A. 研究目的

本邦では、欧米に比べその頻度は少ないものの、1992年には卵巣癌のため3511人が死亡し、毎年6000人が新たに卵巣癌の診断を受けており、その発症頻度は増加傾向にある。卵巣癌の予後を悪くしている最大の原因は、症状が出にくく、また適当な検診法もないため、診断がついた時点では多くの症例がすでに進行した状態であることであり、特にIV期卵巣癌についてはその予後は極めて不良であり、新たな治療の確立が望まれる。現在我々は卵巣癌IV期症例に対する新たな治療戦略としてのNeoadjuvant chemotherapy (NAC) についての臨床研究を計画している。その前段階として、IV期卵巣癌に対する初回治療と予後について全国調査を施行し、retrospectiveに解析を行ったので、その結果を報告する。

B. 研究方法

調査に対し24施設からの回答があり、計360例が登録された。それらのうち、記載が完全であった286例について検討した。最も頻度の高い転移部位は胸水単独で32.6%であった。また、初回手術で31%にoptimal debulking(残存<2cm)が施行された。術後化学療法はほとんどがプラチナ製剤を含んだregimenであった。初回治療により、32%に臨床的寛解が得られた。全体の5年生存率は19.6%、生存期間中央値は20ヶ月であった。NAC群は初回手術が試験開腹のみ、初回手術より化学療法を先行した症例、手術を施行できなかった症例とし、Primary surgery群はそれ以外とした。

いずれの患者についても、口頭あるいは文書で説明と同意が得られている患者を対象とした。

### C. 研究結果

NAC 群と Primary surgery 群の生存率に有意差はみられなかった (MST 20m vs 23m、Kaplan Meier 法)。NAC 群と Primary surgery 群の患者背景で有意差がみられたのは、年齢 (56.5 vs 53.4)、PS (2.4 vs 1.6)、Histology (mucinous、clear cell adenocarcinoma が Primary surgery 群で頻度高い)、Optimal cytoreduction (50% vs 37%) であった。また、術前 CA125 から組織型の推測が可能かどうか検討したところ、CA125 > 500U/ml の群では 93% が、CA125 < 500 の群では 60% が serous、endometrioid adenocarcinoma であった。CA125 の cut off を 500U/ml とすることで、組織型の判別がかなり可能であると思われる。

### D. 考察

今回の結果からは NAC 群の患者は治療前の状態が悪いのに、生存率は差がない、すなわち NAC はすくなくとも患者の予後を compromise しないと解釈できる。これまでの報告においても、patient population にはばらつきがみられるものの、ほぼ同様の結果が報告されており、NAC によりおしる QOL の改善が見込まれるとする報告もある。

特に今回は最も予後不良であり、遠隔転移により QOL が損なわれやすい IV 期症例を対象としている点で意義が有ると思われる。今後、prospective study による検討が必要と思われる。

### E. 結論

今回の調査結果の解析より、IV 期卵巣癌においても、手術による可及的腫瘍切除

が重要であること、NAC により特に術前状態が不良な患者も予後が改善される可能性があることが示唆された。以上より、IV 期卵巣癌に対する NAC の前方視的な臨床研究を行うことは意義のあることと思われる。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Jun-ichi Akahira, Hiroyuki Yoshikawa, Yoshio Shimizu, Ryuichiro Tunematsu, Toshi Hirakawa, Hiroyuki Kuramoto, Kenji Shiromizu, Kazuo Kuzuya, Toshiharu Kamura, Yoshihiro Kikuchi, Shoji Kodama, Kaichiro Yamamoto, Shinji Sato. Prognostic factors of stage IV epithelial ovarian cancer: A multicenter retrospective study. *Gynecol Oncol* 81: 398-403, 2001

#### 2. 学会発表

1. 赤平純一, 佐藤信二, 吉川裕之, 清水敬生, 恒松隆一郎, 加来恒嘉, 蔵本博行, 白水健士, 葛谷和夫, 嘉村敏治, 菊地義公: シンポジウム 3 癌に対する手術適応のパラダイムシフト上皮性卵巣癌 IV 期症例における初回治療と予後因子. 第 38 日本癌治療学会 (2000 年 10 月 22-24 日, 仙台国際センター)

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生科学研究費補助金 (21世紀型医療開拓推進研究事業)  
分担研究報告書

上皮性卵巣癌に対する化学療法の個別化に関する研究

分担研究者 菊池 義公 防衛医科大学校 産科婦人科教授

研究要旨

上皮性卵巣癌に対する術前、術後および再発・再燃時の化学療法は他臓器の癌と比較して奏効率が高く、患者の予後を左右する重要な治療法である。しかし上皮性卵巣癌に対する化学療法は多剤併用療法が主体で、CAP(J)、CP(J)、TP(J)、DP(J)、EP(J)、CPT-P(J)、CPT-M療法などレジメンは多岐にわたっている。わが国での first-line chemotherapy としては、時代の流れに沿って 1980 年代前半より CAP(J)療法、次いで CP(J)、1998 年より TP(J)、そして 2000 年からは DP(J)が加わるというように、その時期のスタンダードとされるレジメンが、組織型その他の予後因子にかかわらず選択されてきた。しかし再発・再燃時の化学療法に対する奏効率は低く、近年はこれらの多剤併用療法のキードラッグであるプラチナ製剤やタキサン製剤に対する薬剤耐性が問題化されている。

そこで各患者の組織型などの予後因子を含む臨床的情報と選択されたレジメンの奏効度との関連性を後方視的に検討し、個々の患者に対する化学療法の個別化が可能かどうか検討した。また摘出組織における薬剤耐性関連遺伝子やこれに関連する蛋白の発現を測定し、前方視的に個々の患者に適切な薬剤を選択することが可能かどうか検討するために、患者およびその家族に十分説明し同意を得た上で、摘出組織の一部を凍結保存した。

CAP(J)療法は漿液性腺癌や類内膜腺癌で高い奏効率を示したが、粘液性腺癌や明細胞腺癌ではほとんど効果は認められなかった。CAP療法後の second-line chemotherapy として EP(J)療法は粘液性腺癌に有効であったことからこのレジメンは粘液性腺癌に対する first-line chemotherapy の候補となった。CAP療法後の second-line chemotherapy として CPT-P(J)療法は明細胞腺癌に有効であったことからこのレジメンを明細胞腺癌の first-line chemotherapy とした。さらに CAP(J)、EP(J)あるいは CPT-P(J)療法後の second-line chemotherapy としてパクリタキセル(T)を含めたレジメン、すなわち T 単独療法や TP(J)療法は漿液性腺癌や類内膜腺癌の再発に対しては高い奏効率を示したが、やはり粘液性腺癌や明細胞腺癌には有効性を認めなかった。さらに T を含むレジメンの後には CPT-P(J)療法が漿液性腺癌において有効であった。

以上のことから、上皮性卵巣癌に対するレジメンの選択を first、second、third-line の順に列挙すると以下ようになる。漿液性腺癌および類内膜腺癌には TP(J)、CPT-P(J)、weekly T の順あるいは CAP(J)、TP(J)、CPT-P(J)の順に推奨される。明細胞腺癌には CPT-P(J)か CPT-M、EP(J)の順に推奨され、粘液性腺癌には EP(J)、CPT-M の順かその逆の順が推奨されると考えられた。

今後はより多くの症例を対象にした前方視的な臨床研究により、組織型にとどまらず薬剤耐性遺伝子やその関連蛋白などの種々の予後因子を考慮に入れた卵巣癌化学療法の個別化が可能かどうか検討すべきであると考えられた。

略語 : C(cyclophosphamide), A(adriamycin), P(cisplatin), J(carboplatin), T(paclitaxel), D(docetaxel), E(etoposide), CPT(irrinotecan), M(mitomycin C)

#### A. 研究目的

上皮性卵巣癌の再発・再燃時における化学療法の奏効率は、術後の初回化学療法のそれと比べて著しく低く、これらの多剤併用療法のキードラッグであるプラチナ製剤やタキサン製剤に対する薬剤耐性がその主因と考えられている。そこで各患者の組織型などの予後因子を含む臨床的情報や薬剤耐性遺伝子やその関連蛋白を含む腫瘍生物学的情報と選択されたレジメンの奏効度との関連性を後方視的に検討し、個々の患者に対する化学療法の前方視的な個別化が可能かどうか検討することを目的とした。

#### B. 研究方法

上皮性卵巣癌患者で1983年より1995年の間にCAP(J)療法を行い、その奏効度を判定し得た94例、CAP(J)療法後にEP(J)療法を行ったプラチナ耐性上皮性卵巣癌25例、second-line chemotherapy以降としてCPT-P(J)療法を行った再発上皮性卵巣癌23例およびプラチナ製剤を含む多剤併用化学療法後にパクリタキセルを含む化学療法を行った再発上皮性卵巣癌21例を対象に組織型、残存腫瘍径、前治療の種類

などの予後因子と化学療法の奏効度との関連性を後方視的に検討した。さらに摘出腫瘍の生物学的情報として薬剤耐性遺伝子やその関連蛋白の発現を同定するために、摘出組織の一部を液体窒素中に凍結保存した。(倫理面への配慮)

上皮性卵巣癌患者に対するすべての化学療法は、患者本人およびその家族に対し、病状およびその時点において選択し得る治療法を十分説明した上で、同意を得た後に開始した。また治療開始後も重篤な副作用などの有害事象の発生に留意し、患者の希望も含め必要な場合には治療を中止した。さらに摘出組織の凍結保存においては、患者より書面によるインフォームド・コンセントを得、患者の申請に従い希望時には組織を廃棄することを確約した。

#### C. 研究結果

##### 1. CAP(J)療法の奏効率 (表1)

表1にCAP(J)療法に対する奏効率を組織型別(漿液性腺癌、類内膜腺癌、粘液性腺癌、明細胞腺癌、未分化癌)に示す。初回手術後の残存腫瘍が2cm未満であれば、それぞれ73%、75%、75%、33%、50%

で平均 63%と良好であるが、残存腫瘍が 2cm 以上であればそれぞれ 59%、50%、0%、10%、25%と平均 41%に低下する。漿液性腺癌と類内膜腺癌以外はほとんど奏効しないといえる。

## 2. CAP(J)療法後のプラチナ耐性上皮性卵巣癌に対する EP(J)療法の効果(表 2)

表 2 に示すように全体の奏効率は 25 例中 4 例(16%)と十分ではなかったが、CAP(J)療法に抵抗性の粘液性腺癌や明細胞腺癌においても奏効例が各 1 例認められ、奏効率はそれぞれ 33%と 20%であった。

## 3. 再発上皮性卵巣癌に対する CPT-P(J)療法の効果(表 3)

表 3 に示すようにプラチナ製剤を含む前治療後に再発した上皮性卵巣癌 23 例に CPT-P(J)療法を行い 8 例(35%)に有効であった。明細胞腺癌では 8 例中 4 例(50%)、漿液性腺癌では 12 例中 3 例(25%)に有効であったが、粘液性腺癌 2 例には奏効しなかった。

## 4. パクリタキセル(T)療法の効果(表 4、表 5、表 6)

プラチナ製剤を含む多剤併用化学療法後の再発上皮性卵巣癌 21 例に対し、second-line chemotherapy 以降としてパクリタキセル(T)を含む化学療法、T 単独療法あるいは TP(J)療法、を行った。表 4 に示すように漿液性腺癌では 16 例中 7 例(44%)、類内膜腺癌では 2 例中 2 例(100%)、両者を併せると 50%と良好な奏効率を得た。しかし明細胞腺癌と粘液性腺癌の 3 例には効果が得られなかった。表 5 は T 療法直前の腫瘍径別の奏効率を示す。腫瘍径が 2cm 以上であれば奏効率は 30% (3/10) であるが、1cm 未満であれば 80% (4/5) と良好であった。また表 6 では、プラチナ製剤を含む初回治療の奏効度別に T 療法の奏効率を示した。初回治療に奏効度に従い T

療法の効果が認められる傾向にあった。

しかし表には示さないが、前治療の種類、レジメン数やコース数、前治療からの間隔などの差異による T 療法の奏効率の差は認められなかった。

## D. 考察

上皮性卵巣癌に対する術前、術後および再発・再燃時の化学療法は他臓器の癌と比較して奏効率が高く、患者の予後を左右する重要な治療法であるが、CAP(J)、CP(J)、TP(J)、DP(J)、EP(J)、CPT-P(J)、CPT-M 療法など多剤併用療法が主体で、レジメンは多岐にわたっている。しかし常に大規模臨床試験が可能であった欧米では、上皮性卵巣癌の組織型に偏りが著しく、そのほとんどを占める漿液性腺癌に対し良好な奏効率をもたらしたレジメンが、その時代の全世界的なスタンダードとされてきた帰来がある。わが国での first-line chemotherapy も同様で、欧米の流れに沿って 1980 年代前半より CAP(J)療法、次いで CP(J)、1998 年より TP(J)、そして 2000 年からは DP(J)が加わるというように、その時期のスタンダードとされるレジメンが、組織型その他の予後因子にかかわらず選択されてきた。しかしわが国において、漿液性腺癌の占める割合は 50%程度と考えられ、従来から推奨されてきたプラチナ製剤やタキサン製剤を中心としたレジメンに抵抗性を示す明細胞腺癌や粘液性腺癌の占める割合が多く、上皮性卵巣癌全体の化学療法に対する奏効率は決して良好とはいえない。さらに再発・再燃時の化学療法に対する奏効率は低く、近年はこれらの多剤併用療法のキードラッグであるプラチナ製剤やタキサン製剤に対する薬剤耐性機序の解明とその克服が切望されているが、耐性機序は多岐にわたり臨床応用には至っていないのが現状である。

そこで我々は各患者の組織型などの予後因子を含む臨床的情報と選択されたレジメ