

20030431

厚生科学研究費補助金
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

進行卵巣がんの予後改善を目指した集学的治療の研究
(H15-効果(がん)-013)

平成15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16(2004)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- 進行卵巢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. Platinum-taxane耐性の卵巢癌、卵管癌、腹膜癌症例に対する
塩酸イリノテカンの検討----- 6
勝俣 範之
2. 進行卵巢癌、卵管癌、腹膜癌症例に対するNAC療法----- 10
笠松 高広
3. 進行卵巢がんに対する術前化学療法の効果推定に関する研究----- 12
嘉村 敏治
4. 進行・再発卵巢明細胞腺癌に対するパクリタキセル、プラチナ
製剤併用療法の有用性に関する検討----- 14
八重樫 伸生
5. 進行卵巢がんの予後改善を目指した集学的治療に関する研究----- 16
菊池 義公
6. 進行卵巢がんの予後改善を目指した集学的治療の研究----- 21
葛谷 和夫
7. 進行卵巢癌再発症例に対するセカンドライン化学療法の選択における初回手術
およびNeoadjuvant Chemotherapyを含めた初回化学療法の関与について--- 24
梅沢 聡
8. 進行卵巢癌の初回治療におけるCytoreductive Surgeryの意義と
長期予後に関する研究----- 35
八杉 利治
9. 進行卵巢がんの予後改善を目指した集学的治療の研究----- 39
星合 昊
10. 進行卵巢癌長期生存例の臨床病理学的解析----- 40
斎藤 俊章
11. 卵巢癌治療の個別化に関する基礎的研究----- 45
落合 和徳
12. *in vivo*でのみ増殖能と薬剤耐性能の亢進を示すパクリタキセル耐性
ヒト卵巢癌株の*in vivo*における樹立およびその解析----- 47
平川 俊夫
13. 上皮性卵巢癌の予後改善に関する研究----- 51
安田 允

14. 卵巣癌に対する weekly TP(paclitaxel/cisplatin)療法に関する研究-----	55
日浦 昌道	
15. 卵巣癌に対する Paclitaxel (PTX) と Carboplatin (CBDCA) の 併用療法 (TJ療法) における PTX の投与法に関する研究-----	61
藤井 恒夫	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	67
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷 -----	68

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)
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

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

卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の予後改善を目的として、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 を開始した。本試験は、化学療法先行の治療法を標準治療の手術先行の治療法と比較するランダム化比較試験を行う前段階として計画された。目的は、化学療法先行の治療 (TXL175 mg/m² +CBDCA AUC6 を手術前後に 4 コース、計 8 コース) が、試験治療として適切かどうかを判断し、かつ診断的腹腔鏡の必要性を決定することである。Primary endpoint は、完全腫瘍消失[CT または MRI で病変が消失し、CA125<20]率で、閾値割合 20%、期待割合 40%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も secondary endpoint (90%以上) として検討する。目標登録数は 56 例であり、平成 15 年 1 月 14 日に登録受付を開始した。各施設とも、IRB 承認に時間を要し平成 15 年 4 月までは 1 例のみの登録であったが、5 月以降順調に登録され、平成 16 年 2 月 10 日時点で、56 例の登録が終了した。

分担研究者 勝俣 範之

国立がんセンター中央病院

医長

笠松 高弘

国立がんセンター中央病院

医長

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部長

梅澤 聡

癌研究会附属病院医員

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ー長

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ー部長

藤井 恒夫

国立病院呉医療センター部長

A. 研究目的

術前/術後化学療法+腫瘍縮小手術から成る治療法が第 III 相試験の試験治療として適切かどうかを判断し、かつ第 III 相試験を行う場合、試験治療群において診断的腹腔鏡が必須かどうかを決定することである。

B. 研究方法

適格規準は、1)画像所見で卵巣、卵管、腹膜がん III/IV 期、2)術前細胞診が上記に一致。3)初回腫瘍縮小手術の対象と成りうる。4)CA125>200U/ml かつ CEA<20 ng/ml。5)測定可能病変を有する。6)年齢 20-75 才。7)PS 0-3。8)諸臓器機能が保たれている。

登録後、診断的腹腔鏡を行い、悪性であること、原発が上記臓器であること、進行期が III/IV 期であること、組織型を確認する。その後 1 週以内に化学療法 (TXL175 mg/m² +CBDCA AUC6 を手術前後に 4 コース、計 8 コース)を開始する。PD 例を除き、4 コース後に ICS (腫瘍縮小手術)を行い、その後 4 コースの化学療法を行い、Primary endpoint である完全腫瘍消失[CT または MRI で病変が消失し、CA125<20]率について評価する。

倫理面への配慮としては、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。

a) 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。

b) 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。

c) 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。

d) 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

平成 15 年 1 月 14 日より登録を開始した。各施設の IRB 承認に時間を要し、平成 15 年 4 月までは 1 例のみの登録であったが、5 月以降は順調に登録され、平成 16 年 2 月 10 日に予定の 56 例の登録が終了した。予定登録期間は 1 年(平成 16 年 1 月 13 日まで)であり、4 週間の遅れで予定登録数が達成できた。

D. 考察

1) Feasibility Study の意義について

化学療法先行治療に関して唯一先行している EORTC では、第 III 相試験を開始し、診断的腹腔鏡の後に手術先行群と化学療法先行群に割り付けているが、結

果として手術先行群に余分な診断的腹腔鏡を行っている。EORTC では複数のレジメを許容し 6 コースであるが、不足が予想され、本試験では化学療法を統一し 8 コースとした。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可否についても検討する。

2) 今後の発展性について

今回の Feasibility study の結果、完全腫瘍消失割合が閾値割合を下回らないと結論された場合、大規模第 III 相比較試験を行う。また、腹腔鏡前診断の総合正診割合が 90%以上が担保された場合 (53/56 [94.6%]以上) には、本試験の登録規準に合致した症例については診断的腹腔鏡を省略する。

この新治療体系の確立は、治療成績の向上のみならず、手術回数・侵襲を減少させることが期待される。

なお、本試験では厳しい登録条件のために III/IV 期がんの半数以下のみが対象となったことが判明したため、第 III 相試験では、登録可能対象を広げることを予定している。本試験に適格である対象では総合正診割合が達成されれば診断的開腹を省略するが、加えて、診断的開腹により卵巣癌・卵管癌・腹膜癌 III/IV 期と診断された症例を登録可能とする予定である。

E. 結論

ランダム化比較試験を前提とした「卵巢がん、卵管がん、腹膜がん III/IV 期に対する術前/術後化学療法+腫瘍縮小手術に関する feasibility study」の登録が終了した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. Onda T, Kamura T, Ishizuka N, Katsumata N, Fukuda H, Yoshikawa H: Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreductive surgery for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. JJCO (in press)
2. Matsumoto K, Yoshikawa H, Yasugi T, Nakagawa S, Kawana K, Takeoka A, Yaegashi N, Iwasaka T, Kanazawa K, Taketani Y, Kanda T: IgG antibodies to human papillomavirus 16, 52, 58, and 6 L1 capsids: Case-control study of cervical intraepithelial neoplasia in Japan. J Med Virol. 69(3): 441,2003.
3. Ohara K, Tanaka YO, Tsunoda H, Sugahara S, Hashimoto T, Kagei K, Tokuyue K, Akine Y, Yoshikawa H, Itai Y: Nonoperative assessment of nodal status for locally advanced

- cervical squamous cell carcinoma treated by radiotherapy with regard to patterns of treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1;55(2):354-361,2003.
4. Nakauchi-Tanaka T, Sohda S, Someya K, Kono K, Hamada H, Yoshikawa H: Acquired Haemophilia due to factor VIII inhibitors in ovarian hyperstimulation syndrome: case report. *Human Reproduction.* 18(3): 506-508,2003.
 5. Arimoto T, Katagiri T, Oda K, Tsunoda T, Yasugi T, Osuga Y, Yoshikawa H, Nishii O, Yano T, Taketani Y, Nakamura Y: Genome-wide cDNA microarray analysis of gene-expression profiles involved in ovarian endometriosis. *Int J Oncol.* 22(3): 551-560,2003.
 6. Kawana K, Yasugi T, Yoshikawa H, Kawana Y, Matsumoto K, Nakagawa S, Onda T, Kikuchi A, Fujii T, Kanda T, Taketani Y: Evidence for the presence of neutralizing antibodies against human papillomavirus type 6 in infants born to mothers with condyloma acuminata. *Am J Perinatol.* 20(1): 11-16,2003.
 7. Okamoto Y, Tanaka YO, Nishida M, Tsunoda H, Yoshikawa H, Itai Y: MR imaging of the uterine cervix: imaging-pathologic correlation. *Radiographics.* 23(2): 425-445,2003.
 8. Okuno S, Sato H, Kuriyama-Matsumura K, Tamba M, Wang H, Sohda S, Hamada H, Yoshikawa H, Kondo T, Bannai S: Role of cystine transport in intracellular glutathione level and cisplatin resistance in human ovarian cancer cell lines. *Br J Cancer.* 88(6): 951-956,2003.
 9. Ohara K, Tsunoda H, Nishida M, Sugahara S, Hashimoto T, Shioyama Y, Hasezawa K, Yoshikawa H, Akine Y, Itai Y: Use of small pelvic field instead of whole pelvic field in postoperative radiotherapy for node-negative, high-risk stages I and II cervical squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 13(2): 170-176,2003.
 10. Yokoyama M, Iwasaka T, Nagata C, Nozawa S, Sekiya S, Hirai Y, Kanazawa K, Sato S, Hoshiai H, Sugase M, Kawana T, Yoshikawa H: Prognostic factors associated with the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a cohort study in Japan. *Cancer Lett.* 192(2): 171-179,2003.
 11. Takizawa S, Nakagawa S, Nakagawa K, Yasugi T, Fujii T, Kugu K, Yano T, Yoshikawa H, Taketani Y: Abnormal P16 expression is an independent poor prognostic factor for cervical cancer. *Br J Cancer.* 88(8): 1213-1216,2003.
 12. Furuta R, Hirai Y, Katase K, Tate S, Kawaguchi T, Akiyama F, Kato Y,

- Kumada K, Iwasaka T, Yaegashi N, Kanazawa K, Yoshikawa H, Kitagawa T: Ectopic chromosome around centrosome in metaphase cells as a marker of high-risk human papillomavirus-associated cervical intraepithelial neoplasias. *Int J Cancer*. 106(2): 167-171,2003.
13. Ichikawa Y, Nakauchi T, Sato T, Oki A, Tsunoda H, Yoshikawa H: Ultrasound diagnosis of uterine arteriovenous fistula associated with placental site trophoblastic tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 21(6): 606-608,2003.
14. Matsumoto K, Yasugi T, Nakagawa S, Okubo M, Hirata R, Maeda H, Yoshikawa H, Taketani Y: Human papillomavirus type 16 E6 variants and HLA class II alleles among Japanese women with cervical cancer. *Int J Cancer*. 106(2): 919-922, 2003.
15. Matsumoto K, Yasugi T, Oki A, Hoshiai H, Taketani Y, Kawana T, Yoshikawa H: Are smoking and chlamydial infection risk factors for CIN? : Different results after adjustment for HPV DNA and antibodies. *Br J Cancer*. 89(5): 831-833, 2003.
16. Kawana K, Yasugi T, Kanda T, Kino N, Oda K, Okada S, Kawana Y, Nei T, Takada T, Toyoshima S, Tsuchiya A, Kondo K, Yoshikawa H, Tsutsumi O, Taketani Y: Safety and immunogenicity of a peptide containing the cross-neutralization epitope of HPV16L2 administered nasally in healthy volunteers. *Vaccine*. 21(27-30): 4256-4260, 2003.
17. Kita N, Satoh T, Onuki-Tanabe M, Ainoya Y, Yamada N, Oki A, Tsunoda H, Yoshikawa H: Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like multinucleated giant cells arising in an ovarian mature cystic teratoma. *Gynecol Obstet Invest*. 56(4): 184-187,2003.
18. Minami R, Tsunoda H, Iijima T, Yoshikawa H, Nemori R, Noguchi M: Early acquisition of gelatinolytic activity in carcinogenesis of the uterine cervix. *Mod Pathol*. 16(11): 1164-1170, 2003.
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告書

Platinum-taxane 耐性の卵巣癌、卵管癌、腹膜癌症例に対する塩酸イリノテカンの検討

分担研究者 勝俣 範之 国立がんセンター中央病院 薬物療法部医長

研究要旨

Platinum-taxane 製剤に耐性の卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する塩酸イリノテカンの効果を検討した。26 例の platinum-taxane 耐性卵巣癌、腹膜癌症例に対し、塩酸イリノテカン 100mg/m² を day1, 8, 15 に 28 日毎に投与した。

26 例中 6 例（23%）に効果を認めた。全症例が外来で投与可能であり、また、毒性も比較的軽度であり、feasibility も確認された。

A. 研究目的

Platinum-taxane 製剤に耐性の卵巣癌に対する塩酸イリノテカンの効果を検討する。

day1, 8, 15 に 90 分かけて静注する。1 サイクルを 28 日とし、毒性中止、または disease progression がない限り 6 サイクルまで投与する。

B. 研究方法

以下の規準に適格な症例に対し、塩酸イリノテカン 100mg/m² を day1, 8, 15 に投与する。

効果判定

効果判定方法は、WHO による腫瘍縮小効果判定基準、腫瘍マーカー（CA125）の効果判定基準を使用した。

適格条件

- 1) 組織学的に診断された上皮性卵巣癌、卵管癌、腹膜癌
- 2) platinum-taxane 製剤に耐性
耐性の定義は最終の platinum 製剤、taxane 製剤それぞれから 6 ヶ月以内に再発・再燃した症例。
- 3) 年齢：20 才以上 75 才以下
- 4) PS (ECOG) 0-3
- 5) 臓器機能障害のない症例

WHO の効果判定基準

完全寛解（Complete Response: CR）

測定可能病変、評価可能病変及び腫瘍による二次的病変が全て消失し、新病変の出現がない状態が 4 週間以上持続したものの。

塩酸イリノテカンの投与方法

塩酸イリノテカン 100mg/m² を

部分寛解（Partial Response: PR）

二方向測定可能病変の縮小率が50%以上であるとともに、新病変の出現しない状態が少なくとも4週間以上持続した場合。

不変 (No Change: NC)

二方向測定可能病変の縮小率が50%未満、または25%以内の増大にとどまり、新病変が出現しない状態が少なくとも4週間以上持続した場合。

進行 (Progressive Disease: PD)

測定可能病変、評価可能病変の25%以上の増大、または新病変の出現がある場合。

CA125による効果判定基準

70%効果

少なくとも3回の採血によりbase lineより70%のCA125減少を認めるもの

50%効果

少なくとも3回の採血によりbase lineより50%のCA125減少を認めるもの

効果なし

少なくとも3回の採血によりbase lineより50%未満のCA125減少を認めるもの

* 70%効果、50%効果を合わせて効果あり、とする。

結果

患者背景(n=26)

年齢：中央値 55 才 (32-76 才)

PS	0-1	22 例
	2-4	4 例

上皮性卵巣癌	23 例
腹膜癌	3 例

組織型

漿液性腺癌	15 例
粘液性腺癌	1 例
明細胞癌	5 例
腺癌	3 例
その他	2 例

前化学療法数

1	7 例
2	5 例
3	9 例
4	5 例

臨床効果 (WHO 効果判定基準)

CR	1 例
PR	5 例
NC	9 例
PD	11 例

Response rate 23%(95%CI 7-39%)

CA125response

Response	12 例
No response	13 例
Not evaluable	1 例

組織型別効果 (効果あり/総数)

漿液性腺癌	3/15
粘液性腺癌	1/1
明細胞癌	1/5
その他	1/5

medican time to progression 14weeks
毒性 (N=26, grade3-4, NCICTC ver2.
による)

白血球減少	5例
好中球減少	5例
貧血	3例
血小板減少	0例
下痢	0例
吐き気	1例
疲労	1例
便秘	2例

D. 考察

塩酸イリノテカン は platinum-taxane 耐性症例において、ある程度の効果が認められた。全症例が外来で治療可能であり、また重篤な副作用も見られなかったため、卵巣癌の second line chemotherapy の中ではかなり有望な薬剤であると考えられる。今後は、second line treatment として他の薬剤との combination therapy や、比較試験を行うことも重要であると考えられる。また、塩酸イリノテカンの卵巣癌に対する 1st line chemotherapy の位置づけも検討されるべき必要がある。

E. 結論

Platinum-taxane 耐性症例において、塩酸イリノテカンは 23% (6/26)の効果が認められた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Aihara T, Takatsuka Y, Itoh K,

Sasaki Y, Katsumata N, Watanabe T, et al: Phase II study of concurrent administration of doxorubicin and docetaxel as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Oncology*. 64(2): 124-130, 2003.

2. Kasamatsu T, Onda T, Katsumata N; Sawada M, Yamada T, Tsunematsu R, et al: Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus. *Br J Cancer*. 88(2): 245-250, 2003.

3. Katsumata N: Docetaxel: an alternative taxane in ovarian cancer. *Br J Cancer*. 89 Suppl 3: S9-S15, 2003.

4. Kouno T, Katsumata N, Mukai H, Ando M, Watanabe T: Standardization of the body surface area (BSA) formula to calculate the dose of anticancer agents in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 33(6): 309-313, 2003.

5. Mukai H, Watanabe T, Ando M, Katsumata N: Unknown primary carcinoma: a feasibility assessment of combination chemotherapy with cisplatin and docetaxel. *Int J Clin Oncol*. 8(1): 23-25, 2003.

6. Oishi T, Kigawa J, Fujiwara K, Fujiwara M, Numa F, Aotani E, Katsumata N, Kohno I, Kato H, Terakawa N : A feasibility study on biweekly administration of docetaxel for patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 90(2): 421-424, 2003.
7. Okamoto T, Shimozuma K, Katsumata N, Koike M, Hisashige A, Tanaka K, et al: Measuring quality of life in patients with breast cancer: a systematic review of reliable and valid instruments available in Japan. *Breast Cancer.* 10(3): 204-213, 2003.
8. Mukai H, Watanabe T, Ando M, Shimizu C, Kitagawa R, Yamanaka Y, Tokunaga S, Katsumata N: National Cancer Center Hospital East, Kashiwa-shi, Chiba, Japan; National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan A safety and efficacy trial of docetaxel (D) and cisplatin (P) in patients with cancer of unknown primary (CUP). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 22: 646, 2003 (abstr 2597)

2. 学会発表

1. Matsumoto K, Katsumata N, Andoh M, Yamanaka Y, Kitagawa R, Shimizu C, Mukai H, Tokunaga S, Kohno T, Watanabe T: National Cancer Center Hospital. Tokyo, Japan Efficacy of irinotecan in patients with platinum and taxane-resistant ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 22: 464, 2003 (abstr 1863)
2. Tokunaga S, Ando M, Watanabe T, Shimizu C, Katsumata N, Fujiwara Y: National Cancer Center Hospital, TOKYO, Japan Neurotoxicity is enhanced when DD (DOX: doxorubicin, DTX: docetaxel) and weekly paclitaxel (w-PTX) +/- trastuzumab (H) are given sequentially as primary chemotherapy (PCT) in patients (pts) with operable breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 22: 31, 2003 (abstr 124)
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）
なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

進行卵巣癌、卵管癌、腹膜癌症例に対する NAC 療法

分担研究者 笠松 高弘 国立がんセンター中央病院 婦人科医長

研究要旨

III/IV 期、卵巣癌、卵管癌、腹膜癌症例に対して化学療法を行い、全身状態の改善や腫瘍の縮小が得られた後、腫瘍縮小手術を行う NAC 療法に関して retrospective に検討を行った。画像診断にて、III/IV 期、卵巣癌、卵管癌、腹膜癌と診断され、腹水の細胞診あるいは腫瘍の生検により腺癌であることが確認された初回手術困難な症例 35 例に対して、手術に先行して化学療法を行った。35 例中 22 例(63%)で化学療法後、腫瘍縮小手術が施行可能、治療終了時点で 19 例(54%)が臨床的寛解に至った。NAC 療法は、現在の標準治療と比較しうる治療成績が期待でき、現在進行中の JCOG0206-MF study(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)に引き続き、第 III 相比較試験を計画することは意義があると考えられた。

A. 研究目的

現在、JCOG0206-MF study(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)を実施中であるが、この試験の結果が判明するのは、最終症例登録より約半年以後となる。この試験に続いて、術前化学療法と標準治療とを比較する第 III 相試験を計画することの意義を retrospective なデータを用いて検討すること。

B. 研究方法

画像診断(CT, MRI など、除外診断として上部、下部消化管内視鏡もしくは造影検査、乳腺の造影検査など)および内診、直腸診により、初回手術では有効な腫瘍縮小手術が困難な III/IV 期の進行卵巣癌、卵管癌、腹膜癌と診断される症例、あるいは合併症により初回手術は困難と考えられる進行癌症例のうち、腹水の穿刺細胞

診あるいは腹腔鏡による生検により腺癌が確認された、35 症例(2001.4.1-)に対して NAC 療法を行った。術前化学療法により、全身状態の改善、腫瘍の縮小が得られ、腫瘍縮小手術可能と判断された症例に対しては、腫瘍縮小手術を行った。腫瘍縮小手術の後、原則として術前化学療法と同様の化学療法を術後化学療法として追加した。なお、治療に際しては、病気の広がり、全身状態、合併症などのため、標準治療である初回腫瘍縮小手術が出来ないための治療法であり、標準治療ではないことに関して十分に説明を行い、患者および家族の同意を得て行なった。

C. 研究結果

症例の内訳は、腹膜癌 11 例、卵巣癌 24 例、卵管癌 0 例。臨床的に想定される進行期は、III 期 15 例、IV 期 20 例。

化学療法は、3週毎の TJ (Paclitaxel/ Carboplatin): 13例、1週毎の TJ: 5例、3週毎の DJ (Docetaxel/ Carboplatin): 17例であった。

NAC療法を行った35例のうち、response不良あるいは手術拒否の13例(PD: 8例、SD-PR: 4例、手術拒否1例)を除く22例(63%)に対して腫瘍縮小手術を行った。術前化学療法および腫瘍縮小手術を行い、臨床的寛解に至った症例は、19例(54%)であった。また、腫瘍縮小手術後の化学療法中のPD、腫瘍縮小手術後の合併症、本人拒否などのため化学療法を継続できず、臨床的寛解に至らなかった症例は合わせて3例であった。(weekly TJ療法は3w/コースとして、)術前化学療法は、3-6(中央値4)コース、術後化学療法は、0-4(中央値4)コースの投与が行われ、術前、術後の総化学療法数は、4-8(中央値8)コースであった。腫瘍縮小手術後の重篤な合併症が1例(4.5%)に認められたが、初回腫瘍縮小手術における重篤な合併症の頻度(最大7%)以内であった。

D. 考察

当院での retrospective なデータからは III/IV 期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する4コースの術前化学療法、腫瘍縮小手術、4コースの術後化学療法からなる治療法は、安全に実施可能であり、また現在の標準治療と比較しうる有効な治療法であると考えられた。

E. 結論

現在進行中の JCOG0206-MF study (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) の結果判明には、最終症例登録より約半年以上を要するが、この試験に続く第 III 相比較試験を計画することは、意義があると考えられた。

F. 健康危険情報

術前化学療法、術後化学療法を通じて重篤な合併症は認められず、化学療法は安全に行なうと考えられた。腫瘍縮小手術後の重篤な合併症も許容範囲内と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

恩田貴志、進行卵巣癌に対する Neoadjuvant chemotherapy、血液・腫瘍科. 46(6): 529-37、2003.

2. 学会発表

1. 恩田貴志、ワークショップ「女性がんの治療の進歩-標準治療と新しい試み-」進行卵巣癌治療における新しい試み、第13回がん臨床研究フォーラム、(東京)

2. 喜多川亮、勝俣範之、山中康弘、恒松隆一郎、山田拓郎、笠松高弘、恩田貴志、当院の婦人科癌化学療法における外来通院治療の現状-Mullerian Carcinoma に対する初回化学療法としての外来 DJ 療法 23 例の検討、第55回日本産科婦人科学会、(福岡)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

進行卵巣がんに対する術前化学療法の効果推定に関する研究

分担研究者 嘉村 敏治 久留米大学医学部 産科婦人科学教室教授

研究要旨

進行卵巣癌に対する術前化学療法の有用性を検証するための研究として、卵巣癌の術前診断の精度を腹腔鏡検査により評価する研究が計画され現在実行されている。そこで腹腔鏡下に採取された組織標本を用いて、プラチナ製剤に内因性の耐性の存在の有無を評価するシステムの開発を計画し、そのパイロット研究を行った。

A. 研究目的

進行卵巣癌に対して診断がつき次第化学療法を行い、腫瘍が縮小した時点で初めて手術を行ういわゆる Neoadjuvant chemotherapy(NAC)の有用性を検討するための無作為化比較試験が計画されているが、その前段階として画像を中心とした臨床検査法による進行卵巣癌の診断の精度の評価を腹腔鏡を用いて行う多施設研究が行われている。NAC で使用されるプラチナ製剤に対する内因性の耐性の有無が腹腔鏡で得られた組織標本で評価できれば、治療の個別化に有用であることが考えられる。そこでパイロット研究として、当科で得られた過去の卵巣がん摘出標本を用いて、プラチナ製剤への耐性に関連している YB-1 蛋白と P 糖蛋白の発現と予後との関連を検討した。

B. 研究方法

平成 8 年から平成 11 年までの間に当科で初回手術を行った 59 例の卵巣がんについてその YB-1 蛋白と P 糖蛋白の発現を免疫組織化学的に評価した。検討する。

(倫理面への配慮)

癌組織のみを対象にした特殊蛋白の発

現の検索であり、標本、予後調査などについても匿名性には十分に配慮を行った。

C. 研究結果

59 例中 YB-1 陽性例は 54%P 糖蛋白陽性例 31%であり、両者ともに発現している症例は 20%であった。両者ともに発現している症例と両者ともに発現していない症例の間には 3 年生存率に有意差が認められた(40% vs 73%)。腹膜に播種巣を認めた。

D. 考察

抗がん剤耐性に関与している YB-1 と P 糖蛋白を腹腔鏡で得られる組織標本で評価することにより NAC で使用される薬剤を個別化することができるが示唆された。

E. 結論

YB-1 と P 糖蛋白の存在がプラチナ製剤に対する薬剤耐性に関与していることを臨床レベルでも確認できた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Xiao H, Kamura T, et.al: Co-expression of Y Box-binding protein-1 and P-glycoprotein as a prognostic marker. Gynecol Oncol, in press, 2004.
2. Yamamoto K. Kamura T, et.al: Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: a multivariate analysis. Annals Thoracic Surgery. in press, 2004.
3. Tsuda N. Kamura T, et.al: Vaccination with pre-designated or evidence-based peptides for patients with recurrent gynecologic cancers. J Immunotherapy. 27: 60-72, 2004.
4. Nishio S, Kamura T, et.al: Weekly 1-h paclitaxel infusion in patients with recurrent endometrial cancer: a preliminary study. Int J Clin Oncol. 8 : 45-48, 2003.
5. Kojiro S, Kamura T, et.al: Primary leiomyoma of the ovary—a report of 2 resected cases—Kurume Med J. 50 : 169-172, 2003.

2. 学会発表

1. Kamura T: Neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. 9th Seoul International Symposium. 2003年10月17-19日 (Seoul, Korea)
2. Kamura T: Appropriate chemotherapy in ovarian cancer. The 17th FIGO World Congress Of Gynecology and Obstetrics. 2003

年11月2-7日

3. Kamura T. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. 17th FIGO World Congress Of Gynecology and Obstetrics. 2003年11月2-7日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

進行・再発卵巣明細胞腺癌に対するパクリタキセル、プラチナ
製剤併用療法の有用性に関する検討

分担研究者 八重樫 伸生 ・ 東北大学医学部 産科婦人科学教室教授

研究要旨

卵巣明細胞癌(CC)は卵巣癌の中でも予後不良で、化学療法抵抗性の癌とされている。今回 PTX,PLT 併用療法を施行した評価病変のある CC28 症例(初回治療例 12、再発例 16)と対照として漿液性腺癌初発 22 例に関して奏効率を retrospectively に比較検討した。CC における奏効率が初回治療例 58%、再発例 19%と有意に初回治療例の方が高かった。漿液性腺癌での奏効率は 77%であり CC より高かったが、両者の間に有意差はなかった。初回治療例の奏効率は従来の治療法に比較すれば高く、第 1 選択の治療として考えられる。

A. 研究目的

卵巣明細胞癌(CC)は卵巣癌の中でも予後不良で、従来の CAP 療法に対する奏効率が 10~20%にすぎない化学療法抵抗性の癌とされる。また CC は早期癌が多く評価可能病変を持つ症例が少ないために、化学療法に対する奏効率を検討することが困難である。本研究では評価病変のある進行、再発 CC に対して PTX、PLT 製剤併用療法の奏効率を求めることを目的とした。

B. 研究方法

症例は 10 施設で 1998 年から 2003 年に TJ 療法(T;175mg/m²,J;AUC;5)または TP 療法(T;175mg/m²,CDDP;50mg/m²)を施行した評価病変を有する進行、または再発の CC で、28 症例(初回治療 12、再発例 16)を対象とした。また同時期に治療した卵巣漿液性腺癌初回治療例 22 例を対照とした。CC は central pathological review により CC 成分が

全体の 50%以上を占めるものとした。治療前と上記治療 3 コース後に CT にて RECIST の基準に従って治療効果を判定し、CR,PR を治療効果有効と判断した。カイ 2 乗検定、Fisher's exact test で解析し、P<0.05 を有意差ありと判断した。

C. 研究結果

全体の奏効率は CR が 3 例、PR が 7 例で 36%(10/28)であった。初回治療例のみでは 58%(7/12)、再発症例では 19%(3/16)であり、両者間で p<0.05 と有意差を認めた。一方、漿液性腺癌での初回治療例の奏効率は 77%(17/22)であり、CC より高かったが有意差はなかった。

D. 考察

これまでに、漿液性腺癌と比べて、CC はプラチナ製剤で PD の率が有意に高いという報告や進行 CC で、CAP または CP 療法で生存率が有意に低いという報告が

あるがいずれも PTX を含んだ化学療法ではなかった。そこで 2003 年の ASCO の報告をみると TJ 療法の奏効率の検討において漿液性腺癌 81%に比べて CC は 18%で有意に低いという結果がでたが 11 例という症例数であった。今回の PTX,PLT の併用療法の結果では再発症例は従来報告と同様の奏効率であったが、初回治療例は従来奏効率より高かった。またいままでに In vitro の実験で PTX は CC の cell line で有効であるが、漿液性腺癌で有効ではないとの報告もあり、今回の検討を併せて考えると PTX を加えることにより高い奏効率を得ることができると考えられた。CC の初回治療として PTX,PLT 併用療法は有効な治療と考えられた。

E. 結論

CC に対する PTX,PLT の併用療法の奏効率は漿液性腺癌に対する奏効率に比べて若干低い。しかし PTX,PLT の併用療法は従来治療法に比較すれば、十分に高く、CC の初回治療の化学療法として有効な治療である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

進行卵巣がんの予後改善を目指した集学的治療に関する研究

分担研究者 菊池 義公 防衛医科大学校 産科婦人科学講座教授

研究要旨

プラチナ製剤に続くタキサン製剤の登場により卵巣癌の予後は改善されてきた。しかしながらこれらの薬剤に最初から不応の卵巣癌が 20%あり、初回に反応しても再発時には不応となる場合が多い。これらの卵巣癌に対する治療法の工夫が予後を改善する近道である。タキソールを含めて抗癌剤の多くは少量投与により血管新生抑制作用を発揮するといわれている。そこでタキソールの少量持続投与による効果を再発・再燃卵巣癌において調べた。タキソールの Phase I study により算出された推奨容量 80mg/m² の weekly taxol をレジメンとして取り入れ、39 名の再発・再燃卵巣癌においてその効果と有害事象を調べた。2 名は neuropathy のため患者の拒絶により除外された。37 名の患者のうち 5 名で完全寛解(CR)が得られ、12 名で部分寛解(PR)が得られ、奏効率は 45.9%であった。測定可能病変を有する患者の奏効率は 25.0%(CR2 例、PR1 例)であった。一方測定可能病変を有せず CA125 で奏効率を判定した場合 56.0%(CR3 例、PR11 例)の奏効率が得られた。この治療が開始されるまでの chemotherapy-free の期間が 6 ヶ月以上の例では 6 ヶ月未満の例の約 2 倍の奏効率が得られた。前治療のレジメン数が増加すると weekly taxol による奏効率は低下した。以上 weekly taxol は前治療歴のある再発・再燃卵巣癌において有意な抗腫瘍効果を示し、セカンド及びサードラインの化学療法として今後に期待が持てる治療法である。

A. 研究目的

本研究の目的は標準治療に反応しないか、または反応しても再発する卵巣癌に対する治療法として weekly taxol の有効性を確認することにある。

B. 研究方法

初回診断時に組織学的に卵巣癌であることがわかっている症例で再発または再燃した卵巣癌患者を対象とした。すべての患者は測定可能病変があったかまたは CA125 による測定が可能であった。39 人の患者が登録されたが、37 人の患者が適格と判断された。23 人はこの治療

が始まるまでの無治療期間が 6 ヶ月以上であり、14 人が 6 ヶ月未満であった。この研究は始まる前にすべての参加施設の IRB で承認され、すべての患者から文書による同意を得た。治療法としては 80 mg/m² のタキソールを Day 1, 8, 15 に投与し 1 週間の休薬期間をおき、1 コースとする投与方法である。前投与としてタキソール投与 30 分前に 50mg diphenhydramine, 300mg cimetidine 及び 20mg dexamethasone が投与され、タキソールは 1 時間で投与された。最少 6 回の投与 (2 コース) が 1 週間隔で行われた。薬物有害事象は GOG のスコア

リングシステムを用いて行った。タキソールの投与は病状の進行が明らかになるまで続けられた。反応性の評価は画像で測定可能病変を持つ患者では GOG の規準に従って行った。画像による測定が不可能な場合、Rustin らの CA125 による判定規準に従った。統計的解析は Mann-Whitney U test 及び Fisher's exact test が使用された。

(倫理面への配慮)

この研究を始める前に各施設の IRB の承認を得た。患者にはこの研究の目的と意義について十分に説明した上で書面によるインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

1999年4月から2002年9月までに、39人の患者がこの研究に登録され、weekly taxol の投与が行われた。2名の患者は1コース後 neuropathy のためさらなる治療を拒絶し、この研究からは除外された。計37名が評価可能であり、そのうち23名(62.2%)は weekly taxol を始めるまでに6ヶ月以上の chemotherapy-free の期間を有し、14名(37.8%)は6ヶ月未満の chemotherapy-free 期間を有していた。前治療の化学療法レジメンが1種類であったものが17例、2種類であったものが14例、3種類であったものが4例であった。初回治療はCAP(シスプラチン、アドリアマイシン及びカルボプラチン)であったものが30例、TJ(カルボプラチン及びタキソール)であったものが4例、JP(カルボプラチン及びシスプラチン)であったものが3例であった。すべての患者の GOG による PS は0または1であった。37名の患者すべてが反応性の評価が可能であった。5名の患者(13.5%)はCRを示し、12名(32.4%)がPRであった。総奏効率は45.9%であった。画像による測定可能病変を有する12名の患者のうち2名(16.7%)がCRを示し、

1名(8.3%)がPRであった。合計の奏効率は25.0%を示した。画像ではなくCA125によってのみ奏効度の判定が可能であった25名の患者のうち3名(12.0%)がCRを示し、11名(44.0%)がPRを示した。合計で56.0%と画像による測定可能病変を有した患者の2倍以上の高い奏効率であった。6ヶ月未満の chemotherapy-free 期間を有する14名の患者のうち1名(7.1%)がCRを示し、3名(21.5%)がPRを示した。6ヶ月以上の chemotherapy-free 期間を有する23名の患者のうち3名(13.0%)がCRを示し、10名(43.5%)がPRを示した。Chemotherapy-free 期間が6ヶ月以上と長かった患者では6ヶ月未満の患者と比べて奏効率は約2倍であった。前治療レジメン数による奏効率をみると、レジメン数が増えるごとに奏効率は減少した。Weekly taxol による治療開始から増悪に至るまでの期間(TTP)は中央値で12ヶ月であり、全生存期間は21ヶ月であった。薬物有害事象では grade2 以上の血液毒性は25%に観察されたが、非血液毒性は1名(2.7%)に観察されたのみであった。4名の患者で治療の遅れが観察され、2名の患者は重度の好中球減少のため G-CSF を必要としたが、好中球減少による発熱のため入院を必要とした患者は1名もいなかった。4名の患者は grade3 の貧血を示し、そのうち2名は輸血を必要とした。Weekly taxol の投与期間中、1名の患者は grade3 の neuropathy を示し、治療は中止された。蓄積毒性は血液及び非血液毒性いずれについても観察されなかった。

D. 考察

再発・再燃卵巣癌の治療は治癒が困難であるので挑戦的な課題である。初回に反応を示した患者の大部分は再発・再燃時には化学療法に抵抗性であり、究極的には癌で死亡する。従ってこの様な salvage setting における治療の一次的