

な目的は寛解期間を延長し、QOL を維持することにある。シスプラチン耐性卵巣癌の治療においてタキソールの導入が過去10年間で大きな改善をもたらしたものの一つである。タキソールは細胞周期特異性があり、in vitro の実験からタキソールとの接触時間が殺細胞作用に重要であることが示されてきた。P-glycoprotein を介したタキソール耐性はタキソールとの接触時間を3時間から96時間に延長することで有意に感受性を上げることができる。タキソールの weekly 投与は持続投与と似た効果を引き出すことができ、しかも血液毒性を最少限に抑える利点がある。好中球減少はタキソールの weekly 静脈投与を受けている患者において最もしばしば起こる。重篤な好中球減少は  $80 \text{ mg/m}^2$  のタキソール単独投与で 3-15%に起こるといわれている。好中球の絶対数が 1000 あればこの量の weekly taxol の投与に耐えられる。この研究において grade4 の好中球、白血球減少は 37 名中 2(5.4%)及び 1(2.7%)名にみられた。他の血液毒性は観察されなかった。Neuropathy は weekly taxol 投与を受けている患者の大部分にみられるが、通常は軽いか中等度である。 $80 \text{ mg/m}^2$  の weekly taxol では重篤な neuropathy の出現頻度は 10%程度といわれている。軽い筋肉痛や関節痛が一般的であり、ごく稀に重篤な症状が出現する。この研究では neuropathy のため脱落した 2 名の患者を含めて 3 名(7.7%)が重篤な neuropathy を示した。Grade2 の脱毛は 29.7%にみられたが、grade2 を越える脱毛は観察されなかった。タキソールの減量を必要とした患者はこのトライアルではいなかった。タキソールの比較的低濃度に対して癌細胞を長期間接触させるとアポトーシスを誘導することが知られている。また低濃度のタキソールは抗血管新生作用を有することも知られている。これらの作用とあいまって低

濃度のタキソールの持続投与が通常のタキソールの tri-weekly 投与に耐性となった症例に有用であることを説明している。我々は weekly taxol の phase I study において  $80 \text{ mg/m}^2$  の weekly taxol が最大耐容量(MTD)であることを報告した。そして我々は weekly  $80 \text{ mg/m}^2$  taxol による phase II study を行い、45.9%の奏効率を得た。1種類以上の前治療のある 37 名の患者のうち 5 例に CR が得られたことは特筆に値する。さらに画像による判定が可能であった 12 名の患者のうち 2 名の CR を含めて 3 名(25.0%)がこの治療に反応した。CA125 によってのみ判定が可能な患者の奏効率は 56.0%であった。画像による判定が可能であったものより、CA125 による判定のみが可能であった症例において 2 倍以上の奏効率が得られた。このことは画像によってではなく CA125 によってのみ再発と判定された患者は画像により判定された再発患者より weekly taxol に感受性のあることを示している。CA125 のみにより判定された再発患者の血管新生は画像的に判定可能な再発腫瘍のそれよりこの治療に弱いと考えられる。Chemotherapy-free 期間が 6 ヶ月以上の患者では 6 ヶ月未満の患者と比べて約 2 倍奏効率が高かった。同様に 12 ヶ月以上の chemotherapy-free 期間のあるタキソール耐性患者では weekly taxol によく反応したという報告もある。この研究に登録された多くの患者ら前治療においてタキソールではなくシスプラチンを主体とした化学療法が行われているので、weekly taxol に無治療期間が 6 ヶ月以上という期間に限ってもよい奏効率が得られたと考えられる。さらに前治療のレジメンの数による奏効率を調べたところ、1または2レジメン数であれば、奏効率は 58.0%または 35.7%であったが、3 回の前治療レジメン数になると 1 名の患者のみが PR を示した。これらの成績

は前治療のレジメン数が増えると奏効率は下がるのでより少ない前治療のレジメン数を有する患者が weekly taxol に適していると考えられる。2回の前治療レジメンを受けていた 14 名の患者のうち 9 名がタキソールを含む化学療法を受けており、3回の前治療レジメンを受けていたすべての患者がタキソールを含む化学療法を受けていた。セカンドラインの薬剤の選択は効果に加えて毒性及び QOL を考慮して行うべきである。1時間の weekly taxol 投与は毒性も少なく、それなりに効果も得られる。この研究において使用された weekly taxol は抗腫瘍効果に加えて抗腫瘍血管新生作用もあるといわれており、metronomic chemotherapy として新しいがん治療戦略の中に取り入れられていくものと考えられる。

#### E. 結論

Weekly taxol は前治療のある再発・再燃卵巣癌のセカンドラインとして有効であることを示した。特に前治療が 1-2 種類のレジメンであること、前治療からの無治療期間が 6 ヶ月以上であること、CA125 によってのみ再発・再燃を判定し得た腫瘍であることがこの治療の有効性を増加させる。また薬物有害事象は neuropathy が 7.7% にみられたが、grade2 以上の脱毛はなく、grade3 以上の血液毒性も少なかった。今後 weekly taxol の作用機序として抗腫瘍血管新生作用を明らかにするために、血清の IL-8 及び VEGF の変動を調べていく予定である。

#### F. 健康危害情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Takano M, Kikuchi Y, Kita T,

Suzuki M, Ohwada M, Yamamoto T, Yamamoto K, Inoue H, Shimizu K: Phase I and pharmacological study of single paclitaxel administered weekly for heavily pre-treated patients with epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res.* 22: 1833-1838, 2002.

2. Kigawa J, Itamochi H, Sugiyama T, Kikuchi Y, Suzuki M, Terakawa M: Chemosensitivity of clear cell carcinoma of the ovary. *Recent Res Devel Cancer.* 4: 493-506, 2002.

3. Machida M, Ohwada M, Fujiwara H, Konno R, Takano M, Kita T, Kikuchi Y, Komiyama S, Mikami M, Suzuki M: Phase I study of combination chemotherapy using irinotecan hydrochloride and nedaplatin for advanced or recurrent cervical cancer. *Oncology* 65: 102-I 107, 2003.

4. Yamamoto K, Oogi S, Inoue H, Kudoh K, Kita T, Kikuchi Y: Chronic administration of single weekly paclitaxel in heavily pretreated ovarian cancer patients. *Current Medicinal Chemistry* 11: 425-428, 2004.

5. Kita T, Kikuchi Y, Takano M, Suzuki M, Oowada M, Konno R, Yamamoto K, Inoue H, Seto H, Yamamoto T, Shimizu K: The effect of single weekly paclitaxel in heavily pretreated patients with recurrent or persistent advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* (In press)

##### 2. 学会発表

省略

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

進行卵巣がんの予後改善を目指した集学的治療の研究

分担研究者 葛谷 和夫 愛知県がんセンター病院副院長兼婦人科部長

#### 研究要旨

進行上皮性卵巣癌の予後改善の目的で、初回化学療法として CAJ/CAP 療法・CP/CJ 療法・JP 療法・TJ 療法を施行した 85 例を検討した。一次奏効率は順に 20.0%、61.9%、85.7%、58.8%、3 年生存率は 33.3%、46.1%、77.3%、72.0%であった。JP の血液毒性は強度で、61.1%が G-CSF 製剤の投与を受け、61.1%が血小板輸血を必要とした。進行上皮性卵巣癌に対する初回化学療法の抗腫瘍効果は白金製剤の用量に依存しており、化学療法は抗腫瘍効果だけでなく有害事象も考慮して選択すべきと考えられた。

#### A. 研究目的

上皮性卵巣癌に対する化学療法は近年めざましく進歩した。1980 年代後半はシスプラチン (CDDP) とドキソルピシン (ADM) ・シクロフォスファミド (CPA) の併用療法 (CAP 療法) が上皮性卵巣癌に対する標準治療であったが、その後の比較試験により CDDP と CPA の併用療法 (CP 療法) が取って変わった。この間、より腎毒性の少ない白金製剤・カルボプラチン (CBDCA) が開発・臨床応用され、これら化学療法の CDDP を CBDCA に変更した化学療法 (CAJ 療法、CJ 療法) が頻用される様になった。また、抗腫瘍効果の観点から白金製剤の用量を増やす目的で、CDDP と CBDCA を併用した化学療法 (JP 療法) が報告された。そして最近の知見により、パクリタキセル (PTX) と CBDCA の併用化学

療法 (TJ 療法) が、現段階の卵巣癌に対する第一選択化学療法として認知され、世界中で使用されている。

上皮性卵巣癌治療の中心はこれら化学療法と、手術による外科的治療である。特に FIGO III 期以降の進行症例では、腹腔内に癌が蔓延しており、根治的な外科的切除が不可能であるため、これら化学療法の抗腫瘍効果が予後を左右する。現在上皮性卵巣癌の標準治療として認知されている TJ 療法は、それ以前の化学療法より抗腫瘍効果が高く、予後を改善するとされているが、それほど劇的なものではない。

進行上皮性卵巣癌の予後改善の目的で、当院で施行した CAJ/CAP 療法・CJ/CP 療法・JP 療法・TJ 療法の一時効果と予後、有害事象を検討した。

## B. 研究方法

1996～2001年に治療したIII期以降の進行上皮性卵巣癌症例より、初回化学療法としてCAJ/CAP療法・CP/CJ療法・JP療法・TJ療法を施行したものを抽出し、化学療法別に予後や有害事象をretrospectiveに検討した。

対象者本人に対しては、プライバシーを保護することを前提に、臨床・病理学的因子や予後等を以後の医学研究の目的での使用することを、治療前に説明し承諾を得た。

## C. 研究結果

対象症例は85例、平均年齢は56.1歳(25.3-79.7歳)、FIGO進行期分類はIII期65例、IV期20例であった。初回化学療法はCAJ/CAP療法6例、CJ/CP療法31例、JP療法18例、TJ療法30例で、各治療法の平均投与コース数は、CAJ/CAP療法2.7コース、CJ/CP療法5.2コース、JP療法5.4コース、TJ療法6.3コースで、1コースあたりのCBDCAの平均投与量は、CAJ療法はAUC4.0、CJ療法AUC4.7、JP療法AUC4.7、TJ療法AUC5.5、CDDPは平均75mg/m<sup>2</sup>前後であった。

評価可能病変を有した57例で化学療法の一次効果を評価したところ、全体の奏効率は63.2%であった。化学療法別の奏効率はCAJ/CAP療法20.0%、CJ/CP療法61.9%、JP療法85.7%、TJ療法58.8%であった。3年生存率は全体で59.3%、化学療法別でCAJ/CAP療法33.3%、CJ/CP療法46.1%、JP療法77.3%、TJ療法72.0%。3年無病率は全体で26.4%、CAJ/CAP療法0.0%、CJ/CP療法24.5%、JP療法20.8%、TJ

療法37.7%であった。評価可能病変を有した57例で生存率を検討したところ、3年生存率は全体で50.5%、CAJ/CAP療法20.0%、CJ/CP療法40.0%、JP療法76.9%、TJ療法59.1%。3年無病率は全体で13.5%、CAJ/CAP療法0.0%、CJ/CP療法18.0%、JP療法11.2%、TJ療法15.0%であった。

化学療法別の血液毒性を検討したところ、G4の白血球減少はCJ/CP療法の9.7%、JP療法16.7%、TJ療法20.0%に、G4の好中球減少はCAJ/CAP療法の50.0%、CJ/CP療法35.5%、JP療法72.2%、TJ療法90.0%に認め、CAJ/CAP療法の50.0%、CJ/CP療法48.4%、JP療法61.1%、TJ療法40.0%がG-CSF製剤の投与を受けた。G4の貧血はCAJ/CAP療法の16.7%、CJ/CP療法9.7%、JP療法44.4%、TJ療法10.0%に認め、CAJ/CAP療法の16.7%、CJ/CP療法19.4%、JP療法22.2%、TJ療法3.3%に赤血球輸血を行った。また、CJ/CP療法の3.3%、JP療法44.4%、TJ療法の3.3%にG4の血小板減少を認め、CAJ/CAP療法の33.3%、CJ/CP療法の25.8%、JP療法の61.1%、TJ療法の3.3%に血小板輸血を行った。

## D. 考察

当院で過去10年に施行した進行卵巣癌に対する初回化学療法は、主にCAJ/CAP療法、CJ/CP療法、JP療法、TJ療法、であった。これらを後方視的に検討してみたところ、いくつか興味深い結果が得られた。

TJ療法が臨床的に有用な化学療法であることが示された。進行卵巣癌に対する

一次奏効率は58.8%、3年生存率72.0%と良好な成績を示し、また血液毒性が軽微であり、G-CSF製剤使用や血小板輸血頻度が低かった。末梢神経障害や筋肉・関節痛等他の有害事象を考慮しても、TJ療法は有害事象の少ない化学療法と考えざるを得ない。

JP療法には強い抗腫瘍効果が認められた。一次奏効率が85.7%、3年生存率77.3%で、特に評価可能病変のある症例では良好な結果であった。しかし血液毒性も強力であり、G-CSF製剤投与や赤血球輸血・血小板輸血頻度が高かった。JP療法は、血液毒性からは施行しにくいですが、その高い抗腫瘍効果を考えると進行上皮性卵巣癌、特に明らかな残存腫瘍例においては考慮すべき化学療法と考えられる。

CAJ/CAP療法を施行した症例の予後は明らかに良くなかった。これは他の化学療法に比べ白金製剤の1コース辺りの投与量や投与コース数が少なく、白金製剤の総投与量が少なかったため十分な効果が得られなかったと考えられる。

以上より、進行卵巣癌に対する初回化学療法の抗腫瘍効果は、白金製剤の用量に依存している可能性が高く、白金製剤は安易に減量すべきではないと考えられた。また、化学療法は抗腫瘍効果だけでなく有害事象も考慮して選択すべきと考えられた。

#### E. 結論

TJ療法が治療効果や血液毒性で最も優れており、進行上皮性卵巣癌に対する初回化学療法として、第一に考慮すべき化学療法であると考えられた。しかしJP

療法等の化学療法にも特性があり、治療効果や有害事象等を臨床的に考慮しながら選択するのが望ましいと考えられた。

#### 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

なし

##### 2. 学会発表

「進行卵巣癌の初回化学療法に関する考察」第112回東海産婦人科学会（2003年3月2日）

「進行卵巣癌の初回化学療法に関する考察」第55回日本産科婦人科学会学術講演会（2003年4月15日）

#### 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

進行卵巣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

分担研究者 梅澤 聡 癌研究会附属病院 婦人科医長

研究要旨

進行卵巣癌 (T3 :TNM 分類)は、手術と化学療法 (化療) の組み合わせで治療される。標準治療は、初回治療として maximal debulking (MD) を行い、その後に platinum 併用化療を 6 コース施行することとされている。この治療システムにおける問題点を前報告で MD に術式が規定されていないことを解明した。本研究では、引き続き昨年報告した症例の follow-up 期間を延長し、再発、再燃時に行われたセカンドライン化学療法の意義を初回手術のあり方、及び初回化学療法との関連を検討した。本研究の結果、以下の結論が得られた。

- 1) 初回手術と化療の直接効果との関係: 感受性腫瘍に於いて、初回 MD(MD1) による化療の効果増強は認められなかった。
- 2) 初回化学療法にシスプラチンが含まれた場合、セカンドライン化学療法にシスプラチンを夫君団レジメンの奏功率は 37% であり、シスプラチン以外の抗癌剤の検討が必要である。またシスプラチンを含むレジメンを用いる場合は Platinum Free 期間を考慮する必要がある。
- 3) 再発症例に対する手術療法は、化学療法の効果を認めた場合に長期予後に貢献する。また、手術により Platinum Free 期間を得ることで Platinum base レジメンの効果を維持できる可能性が期待される。以上本研究においてセカンドライン化学療法の選択についての足がかりが得られたと思われる。

A. 研究目的

進行卵巣癌 (T3 :TNM 分類)は、手術と化療の組み合わせで治療される。標準治療は、初回に maximal debulking (MD) を行い、その後に platinum 併用化療を 6 コース施行することとされている<sup>1-3)</sup>。この治療システムにおいて、本班研

究において手術療法のあり方を研究報告してきたが、実際には、T3 腫瘍 (腹腔内に病巣が播種した状態)に於ける初回手術の意義は明確にされていない<sup>4-6)</sup>。この点について化学療法の関与が重要であることを前年の研究成果として報告した。その過程においてセカンドライン化学療

法の意義についても明らかにすべく本研究を行った。

## B. 研究方法

1993年1月から2001年12月に、当院で治療を受け、組織学的に上皮性卵巣悪性腫瘍と診断され、再発または増悪を認めた症例でセカンドライン化学療法を当科で行った91例を今回の主たる研究対象とした。

2 治療方法：当科の治療方針は、基本的に標準治療と同様である。即ち、手術はoptimal debulking (OD) 可能と判断された場合、初回 maximal debulking (MD1: 準広範子宮全摘 ~en bloc Douglas 窩腹膜切除+根治的両側付属器切除術 +大網切除±後腹膜リンパ節郭清±他臓器合併切除)を施行。OD 不能と判断された場合、付切(一側または両側)+生検のみ施行し、化療が有効であった場合、4-6 サイクル後に第二回目の開腹時に maximal debulking (MD2)を施行した。Optimal の基準として92年までは残存腫瘍最大径< 2cm, それ以降は<0.5cmを採用した。その期間の術者間の開腹時 resectability の判断基準に有意の差は無い。1st line regimen は CP (500/70 mg/m<sup>2</sup>), または CAP (400/40/70 mg/m<sup>2</sup>)で、5-6 コース以上施行した。尚、MD に規定がないという問題点を克服して、議論し易くするために、MD を「内性器全摘」以上の手術と規定すると、術式の大きさに拘わらず、MD は一人の患者に1度しか出来ない。そして、初回治療として MD を行った場合を MD1, 治療後の第二回目の開腹時に MD を施行した場合を MD2, 最後まで内性器全摘以上の debulking を行わなかった場合を

MDX とした。初回開腹時、MD1 を行うかは、optimal に来るかどうかの判断によった。MD の基準は前述した如くである。当科のMD の実際の術式は、「子宮全摘 en bloc ダグラス窩腹膜切除、根治的両付切、大網切除、腎静脈上縁までの後腹膜リンパ節郭清」という T3 腫瘍に対する基本術式に加え、必要に応じて3-4ヶ所までの腸切除、他臓器合併切除を行うことである。

## 3 セカンドライン化学療法の評価

対象を first line chemotherapy (1st CTX) と組織型による 2nd CTX の regimen の選択によって以下の3群に分けて効果を検討した。

I群; 1st CTX (CDDP based) -組織型 (漿液性腺癌) CDDPの連日少量投与 (LDC-CDDP)を用いたCDDP basedの別 regimen 施行。

II群; 1st CTX (CBDCA based) -組織型 (漿液性腺癌) LDC-CDDP/adriamicin/cyclophosphamid(CAP)療法を行った群。

III群; 1st CTX (CDDP based) -組織型 (明細胞, ムチン性腺癌) CPT-11/MMC併用療法施行群。

2nd CTX の評価方法は、残存、再発病変で直接治療効果を判定し、2nd CTX 治療後の治療経過、生存期間を調査し関連を検討した。

## 4 統計

統計解析には SAS software system を用いた。

a) 生存期間: 治療開始から死亡または、最終診察日までとした。生存曲線は Kaplan-Meier 法により算出され、有



意差検定は log-rank test によった。  
b) 化療の効果の検定:各群間の比較の  
カテゴリーのある因子に関しては、  
Kruskal-Wallis rank test を用いた。  
多変量解析 :Cox's proportional  
hazards model を用いた。

(倫理面への配慮)

臨床試験実施にあたって、欧米の臨床  
試験結果を尊重しつつ日本の社会状況に  
合致するように、研究プロトコル治療  
による患者に対する不利益、危険性の排  
除について、説明と理解（インフォーム  
ドコンセント）に関わる説明文章等を作  
成し、患者本人から文書による同意が得  
られることを前提とした。患者ないし家  
族からの中止の申し出があった場合はプ  
ロトコル治療を中止し、後治療を患者  
ないし家族と十分に相談するなど人権擁  
護上の配慮を明記した。

### C. 研究結果

#### 1. 対象症例の特徴

表 1 に示す如くである。

#### 2. 対象症例のグルーピング

表 2 に示すごとくである。

#### 3. 前治療とファーストラインレジメン

表 3 に示す如くである

#### 4. セカンドライン化学療法の奏功率

表 4 に示す如くである

#### 5. Key Drug に変更のないセカンドラ インの奏功率は 30% にとどまる

#### 6. CBDCA から CDDP への Key Drug の 変更はセカンドラインのレジメンを決定 する際に考慮すべきである

### D. 考察

セカンドライン化学療法のキードラッグ  
が CDDP、にもかかわらず有効性に大き  
な差異を認めたことについて、いくつか  
の解明べきことが明らかとなった。一つ  
には、CDDP と CBDCA の効果、効能の

相違についてである。この点については、  
GOG により研究を始め、多くの研究者  
によって、その同等性が論じられている  
が、果たしてそうであろうか。これまで  
の報告では、一義的には、その効果を比  
較すると言うよりは、同等性を証明する  
試験にあったと考えられる。このことか  
ら本研究で示した同一の患者に対するレ  
ジメンの中における役割については、今  
後研究の対象としなければならない課題  
である。次にセカンドライン化学療法が、  
卵巣がんの治療に対して貢献すべきは生  
存率であると考えた場合、奏功率は過程  
である点が、今回の研究で明らかとなっ  
た。すなわち、奏功率が貢献するため  
には、本班研究の前報告で検討を行った  
maximal debulking (MD) との関連を重  
視しなければならない。それは、卵巣癌  
の標準とされている治療が、初回治療  
として MD を行い、その後に platinum 併  
用化療を 6 コース投与することとされて  
いる<sup>1-3)</sup>。各施設に於ける MD の術式は  
異なると思われる。初回 MD を施行した  
場合、T3 腫瘍の約 1/3 が、一般的な  
optimal の基準である、残存腫瘍 < 1 cm  
になり、それらの予後は、生存期間中央  
値: 39 ヶ月 になると報告されている<sup>10)</sup>。  
一方、残り 2/3 の予後は生存期間中央値:  
17 ヶ月と不良である。即ち、初回に MD  
を施行した場合、標準治療を受けた 2/3  
の患者が予後不良になってしまうこと  
になる。それら 2/3 の症例の予後は後に如  
何なる治療を行っても、1/3 の群の予後  
を上回ることは無いとされている。この  
ことから、初回に MD を行うべきとする  
標準治療には改善の余地ありと考えられ  
る。

何れにしても、MD1 が手術で摘出されなかった残存腫瘍の化療に対する効果を増強するという証拠は無い。

そこで、セカンドライン化学療法の効果を検討する際にも同様の問題が横たわっているのである。実際には、前の研究報告で述べているように、MD1 での腫瘍の摘出の程度は、担当医の技術・意欲による。ここで注意すべき事は、debulking により、debulking の標的とされた腫瘍塊は肉眼的には 100%摘出される。一方、残存腫瘍は untouched であり、cytoreduced されていないことである。従って、MD1 で摘出されなかった腫瘍に関しては、debulking 前後で大きな環境の変化は無い。debulking による環境の変化は、摘出範囲の血流が低下すること、また術式によっては全身状態が改善・悪化いずれかに変化することであろう。実際、当科で腸切除 3-4ヶ所土他臓器合併切除施行例の中には、手術侵襲が大き過ぎて、後の化療が計画通り行えなかった症例も認められた。そもそも、原発巣である卵巣を含めた内性器全摘により、転移巣の薬剤感受性自体が改善（変化）するとは考えられない。これらのことから、前述した成績は妥当と考えられる。

次に、MD と T3 卵巣癌患者の予後との関係について考えてみたい。標準治療システムに従うと、全ての T3 卵巣癌に対して初回に MD を行うべきであるという理解になる。この考え方は Griffiths の報告<sup>15)</sup>に由来している。彼による初回手術後の残存腫瘍径と生存期間との関係についての retrospective study の結果から、残存腫瘍径が小さい程患者の予後

が良好であることが明らかにされた。そこで、残存腫瘍を小さくするためには大きな手術が必要と考えられた。即ち、残存腫瘍径が手術の摘出範囲 (aggressiveness of surgery) に依存すると解釈されたようである。その結果、進行卵巣癌に対する初回治療の最大目的は、初回手術で“maximal debulking”を行い、術後の残存腫瘍径を小さくすることとされた。ところが、maximal debulking は、術式の規定のない非科学的用語であり、初回術式は各施設、各術者により異なっている。また、術後残存腫瘍径が術式の大きさ (aggressiveness of surgery) のみに依存するか疑問であった。もし残存腫瘍径が唯一の重要な予後因子であるとすれば、開腹時に最大腫瘍径が optimal (< 1 cm) である患者と、開腹時 suboptimal で手術により optimal になし得た患者の予後は同等であるはずである。しかしながら、Hoskins et al による GOG 52 臨床試験<sup>6)</sup>の結果から、後者の方が有意に予後不良であった。この試験の結果から、残存腫瘍径により定義される、optimal か suboptimal かは、手術の大きさにのみ依存するのではなく、腫瘍の biological factor にも依存することが明らかになった。さらに、その点を研究する前提として化学療法の効果の関与も重要視されており GOG 97 の研究結果<sup>16)</sup>から、optimal (GOG 97 では optimal < 2 cm と定義されている) にならない場合、maximal debulking (aggressive surgical cytoreduction) は予後改善効果をもたらさないことが明らかになった。

即ち、GOG 52, 97<sup>6, 16)</sup>は Griffiths の

報告<sup>15)</sup>を否定する重要な試験であった。しかしながら、一般的には、手術手技に力点が置かれ、その後の治療、すなわち化学療法、セカンドラインレジメンの重要性からの視点が欠けており GOG 52, 97 の結果は今日の臨床に必ずしも反映されていない。

今回の retrospective study によっても、platinum 感受性腫瘍に於いて、MD1 による化療の効果増強は認められなかった。さらに重要な事は、MD を最後まで施行出来なかった MDX と MD2 を合わせて、MD1 と比較しても、両群間に有意差は認められなかった。この事実は、T3 腫瘍に於ける MD1 の妥当性を否定する。生存期間をエンドポイントにした場合、重要なことは MD の時期ではなく、一度は「残存腫瘍径<0.5cm」にすることであったことを前報告で明らかにした、さらに今回の報告においては、化学療法、セカンドライン化学療法から卵巣癌治療戦略見直すことが「neoadjuvant chemotherapy->MD」という治療法の有用性はもとよりその後の治療戦略におけるセカンドライン化学療法の重要性が明らかとなり新たな卵巣癌治療戦略としての課題としてが示唆された。

#### E. 結論

- 1) 初回手術と化療の効果との関係: platinum 感受性腫瘍に於いて、初回手術による腫瘍の摘出は、その後の化療の効果を増強しない。
- 2) 初回手術と予後との関係: 初回手術自体は独立予後因子となり得なかった。初回手術は optimal 状態になった場合にのみ予後改善効果をもたらした。その際に最も重要な因子は、化学療法であり、それはネオアジュバント、セカンドライン化学療法も含まれる。
- 3) ファーストライン化学療法に CDDP

画布くまれた場合、セカンドライン化学療法に CDDP を含んだレジメンの奏功率は 37% であり、CDDP 以外の抗癌剤の検討が必要である。

#### 参考文献

- 1) Averette HE, Hoskins W, Nguyen HN, Boike G, Flessa HC, Chmiel JS, Zuber K, Karnell LK: National survey of ovarian carcinoma: I A patient care evaluation study of the American College of Surgeons. *Cancer*. 71: 629-638, 1993.
- 2) Allen DG, Baak J, Belpomme D, et al: Advanced epithelial ovarian cancer: 1993 consensus statements. *Ann Oncol*. 4: 83-88, 1993.
- 3) National Institute of Health Issues Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. *Gynecol Oncol*. 55: 4-14, 1994.
- 4) Hunter RW, Alexander NDE, Soutter WP: Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: Is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol*. 166: 504-511, 1992.
- 5) Goodman HM, Harlow BL, Sheets EE, et al: The role of cytoreductive surgery in the management of stage IV epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 46: 367-371, 1992.
- 6) Hoskins, WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA: The influence of cytoreductive surgery on





- recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 47: 159-166, 1992.
- 7) Serov SF, Scully RE, Sobin LH: Histological typing of ovarian tumours (International histological classification of tumours. No 9) World Health Organization Geneva. 17-54, 1973.
- 8) Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg SG: Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. Testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. *Cancer*. 82: 893-901, 1998.
- 9) Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg SG: Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma I Prognostic significance of histopathologic features -----Problems involved in the architectural grading system. *Gynecol Oncol*. 70: 2-12, 1998.
- 10) Hoskins WJ, Rubin SC: Surgery in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 18: 213-221, 1991.
- 11) Skipper HE: Thoughts on cancer chemotherapy and combination modality therapy. *JAMA*. 230: 1033-1035, 1974.
- 12) Goldie JH, Coldman AJ: A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep*. 63: 1727-1733, 1979.
- 13) Hoskins WJ: Primary cytoreduction, in Markman M, Hoskins WJ (eds): *Cancer of the Ovary*. New York, Raven Press. 163-173, 1993.
- 14) Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ: The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol*. 25: 326-334, 1998.
- 15) Griffiths CT: Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Monogr Natl Cancer Inst*. 42: 101-104, 1975,
- 16) Hoskins WJ, McGuire WJ, Brady MF, et al: The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with sub optimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstetr Gynecol*. 170: 974-980, 1994.
- 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  
なし  
2. 学会発表  
梅澤 聡, 清水敬生, 小林弥生子 他:  
セカンドライン化学療法を選択と薬剤耐性に対する種々療法の意義  
第日本癌治療学会誌(0021-4671)  
38(2): 425, 2003.

H 知的財産権の出願・登録状況（予定含）  
なし

Age	Median	53
	Range	27-69
Histologic subtype	Serous	75
	Endometrioid	8
	Clear	5
	Mucinous	3
Stage	Ia	2
	Ic	18
	IIc	1
	IIIa	5
	IIIc	65
Pretreatment	Surgery	
	Yes	86 (Complete/Incomplete ; 67/19)
	No	5
1st Chemotherapy	Neoadjuvant / Induction	24
	Adjuvant	67
Recurrence Pattern	Evaluation disease	83
	Cancerous ascites only	6
	Tumor Markers only	2

表 2

## Grouping by Second Line Chemotherapy

Group	First line chemotherapy	Histologic subtype	Second line chemotherapy
I:	CDDP based	Serous / Endometrioid	Consecutive low dose CDDP based <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>CAP</p>  <p>TP</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>CAP</p>  <p>TP</p> </div> </div>
II:	CBDCA based	Serous / Endometrioid	Consecutive low dose CDDP based <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>CAP</p>  <p>TP</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>CAP</p>  <p>TP</p> </div> </div>
III:	CDDP based	Clear / Mucinous	CPT-11 / MMC

## Prior Chemotherapy Regimen (= First Line Chemotherapy)

Key Drug	No. of patients	Regimen	Dose ( mg/m <sup>2</sup> )
CDDP based (N = 65)	37	CAP	400-500 / 25-35 / 45-75
	14	CP	500-600 / 50-75
	3	EAP	170-250 / 25-35 / 45-70
	11	TP	140-175 / 45-70
CBDCA based (N = 26)	12	CA + (CBDCA)	400-500 / 25-35 / 200-450
	2	CP + (CBDCA)	500-600 / 250-420
	2	P + (CBDCA)	70 / 300-450
	10	T + (CBDCA)	135-170 / 200-400



## Results of Second Line Chemotherapy

Group	No. of patients	Response (%)	CR+PR	NC+PD
I	57		19(33)	38(67)
II	26		17(65)	9(35)
III	8		4(50)	4(50)
Total	91		40(43)	51(57)

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

分担研究者 八杉 利治 東京大学 医学部産科婦人科助手

研究要旨

進行卵巣癌の根治には、手術での腫瘍の可及的縮小と有効な化学療法との両者が重要である。われわれは従来卵巣癌の初回治療において、可能な限り初回手術において残存腫瘍を少なくすることを目標としてきた。初回手術が suboptimal surgery となった場合にも初回化学療法中に行う interval cytoreductive surgery (ICS)において optimal surgery を達成することが根治にとって重要である。本研究では臨床進行期Ⅲ、Ⅳ期の卵巣癌の primary cytoreductive surgery と interval cytoreductive surgery の長期予後に与える意義について検討した。Ⅲ期症例のうち予後良好であったのは、Ⅲa、Ⅲb 期および、腹腔内進展が骨盤内に限られるが、後腹膜リンパ節転移を伴うⅢc 期症例であり、いずれの症例も optimal surgery が達成されていた。また初回手術が suboptimal surgery であった 41 例のうち、29 例(71%)で ICS が行われ、このうち、26 例(90%)で、optimal surgery が達成され、予後改善につながったと考えられた。初回治療中に optimal surgery を達成することが進行卵巣癌の予後向上に重要であることが示された。

A. 研究目的

進行卵巣癌の根治には、手術での腫瘍の可及的縮小と極めて有効な化学療法との両者が必要条件と考えられている。新たな卵巣癌治療の開発を考える上では、現在の標準治療の評価が重要である。本研究では、Ⅲ、Ⅳ期の進行卵巣癌の長期予後を明らかにし、初回治療中に行われる cytoreductive surgery に焦点をあて、外科的手術の意義を検討することを目的

とした。

B. 研究方法

1984 年以降、2000 年までに当科において初回治療を行った進行卵巣癌(Ⅲ、Ⅳ期)144 例である。組織型は漿液性腺癌が 72.2%を占め、明細胞腺癌が次に多く 12.5%であった。臨床進行期はⅢb 期が 15 例(10%)、Ⅲc 期が 101 例(70%)、Ⅳ期が 28 例(20%)であり、Ⅲc 期の内訳では、

約 2/3 が pT3c であったが、残り 1/3 は pT1/2N1 もしくは pT3a/bN1 であった。当科における進行卵巣癌の治療の基本方針を以下に概述する。積極的な primary cytoreductive surgery を行い、残存 2cm 未満にし得た optimal 例は腫瘍マーカーの推移や、服腔鏡を用いた効果判定を行いながら 6 コース以上の化学療法を行い初回治療を終了した。初回残存 2cm 以上の suboptimal 例は 2~4 コースの化学療法の後に積極的に Interval cytoreductive surgery (ICS)を試みた。初回の化学療法として 1997 年までは主に CAP 療法を行い、1998 年以降は Paclitaxel を含む化学療法（多くは TJ 療法）を施行した。

（倫理面への配慮）

本研究で倫理的に問題になる部分はない。

### C. 研究結果

今回検討した症例の長期予後としてはⅢ期全体の 5 年生存率は 46%、10 年生存率が 31%、Ⅳ期は 5 年生存率が 25% であった。このうち、Ⅲb 期症例の 5 年生存率は 87%、pT1/2N1 のⅢc 期の 5 年生存率は 71%であり、pT3 のⅢc 期に比べ、予後良好であった。Primary cytoreductive surgery の残存腫瘍径については、Ⅲb 期、pT1/2N1、pT3a/bN1 の症例では半数を超える症例で完全手術が達成され、全例で optimal surgery が行われていた。pT3c でも 7 割、Ⅳ期で 4 割に optimal surgery が可能であったが、残存腫瘍が多くなる傾向は明らかであった。続いておこなった後腹膜リンパ節転移に関する検討では、pT1/2 症例で

N1 は予後因子ではあるが、リンパ節転移が存在しても 10 年生存率は 64%と長期予後は比較的良好であった。一方、pT3a/b では、郭清を行っても、N0 に比べ N1 予後不良で 5 年生存率はそれぞれ 87%、38%であった。pT3c では、N0、N1 とも 5 年生存率は 30%前後で N0,N1 間で有意差はみられなかった。さらに初回治療中の ICS に関する検討を行った。初回 suboptimal 例 41 例中、29 例(71%)で ICS を施行した。化学療法の反応が CR/PR のみならず、NC においてもほとんどの症例で mass reduction は可能であり、全体で 26/29(90%)で ICS 後の残存腫瘍径が 2cm 以下となった。ICS を行えなかった症例はほとんど化学療法への反応が不良で中央生存期間はわずか 5 ヶ月であった。一方 ICS 施行群では、中央生存期間は 26 ヶ月まで延長した。

### D. 考察

Primary cytoreductive surgery における残存腫瘍の大きさが長期予後を反映することは今回の検討で明らかであった。しかしⅢc 期やⅣ期の症例では suboptimal surgery の結果になってしまう症例も多く、これらの症例での予後改善が進行卵巣癌全体の予後改善に重要であると考えられた。後腹膜リンパ節転移は、pT1/2 では、予後因子ではあるものの、リンパ節郭清の治療的意義が期待されると考えられた。pT3c 例においては、後腹膜リンパ節転移は徹底的廓清の条件下では必ずしも予後因子とはならなかった。ICS を行えた症例では予後の改善が認められることから初回治療中に surgical procedure で十分に腫瘍量を減

小さくすることが長期予後改善に結びつくと考えられた。

#### E. 結論

初回治療中の surgery による腫瘍量減少が進行卵巣癌の予後改善に重要であることが確認された。しかし進行例では初回手術で十分な腫瘍切除が不可能な例も少なからず存在し、更なる予後向上のためには強力な化学療法の開発や治療体系の工夫が必要である。

#### 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. Nakagawa S, Yano T, Nakagawa K, Takizawa S, Suzuki Y, Yasugi T, Huibregtse JM, Taketani Y: Analysis of the expression and localisation of a LAP protein, human scribble, in the normal and neoplastic epithelium of uterine cervix. *Br J Cancer*. 12; 90(1): 194-199, 2004.
2. Ryo E, Nagasaka T, Yasugi T, Kozuma S, Taketani Y: Assessment of para-aortic lymph nodes by intraoperative sonography in gynecological malignancies: a preliminary report. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 22(6): 622-666, 2003.
3. Tsuchiya A, Sakamoto M, Yasuda J, Chuma M, Ohta T, Ohki M, Yasugi T, Taketani Y, Hirohashi S: Expression profiling in ovarian clear cell carcinoma: identification of hepatocyte nuclear factor-1 beta as a molecular marker and a possible molecular target for therapy of ovarian clear cell carcinoma. *Am J Pathol*. 163(6): 2503-2512, 2003.
4. 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 HPV16 L2 administered nasally in healthy volunteers. *Vaccine*. 1; 21(27-30): 4256-4260, 2003.
5. 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*. 1; 89(5): 831-833, 2003.
6. 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*. 10; 106(6): 919-922, 2003.
7. Takizawa S, Nakagawa S, Nakagawa K, Yasugi T, Fujii T, Kugu K, Yano T, Yoshikawa H,