

200400505A

厚生労働科学研究費補助金  
がん臨床研究事業

進行卵巣がんの集学的治療に関する研究

(H16-がん臨床-035)

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 吉川 裕之

筑波大学・大学院人間総合科学研究科  
産婦人科学 教授

平成17(2005)年 3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
進行卵巢がんの集学的治療に関する研究-----	1
吉川 裕之	
II. 分担研究報告	
1. 進行・再発卵巢癌に対する weekly Paclitaxel/CBDCA の臨床的検討-----	5
勝俣 範之	
2. 再発卵巢癌に対する腫瘍縮小手術(SCS)に関する研究-----	9
恩田 貴志	
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. アドリアマイシン取り込み機能を有する有機カチオントランスポーター SLC22A16の卵巢癌における発現の検討の発現に関する検討-----	14
八重樫 伸生	
5. 進行卵巢癌におけるセカンド、サードラインとしての ウィークリーパクリタキセルの意義-----	18
菊池 義公	
6. 進行卵巢がんの集学的治療に関する研究-----	22
葛谷 和夫	
7. 卵巢癌の腹腔内播種性転移に対する分子標的治療の基礎的研究-----	25
小西 郁生	
8. 卵巢粘液性腫瘍における増殖能とアポトーシスに関する研究-----	27
岩坂 剛	
9. 進行卵巢がんの集学的治療に関する研究-----	30
星合 昊	
10. 早期卵巢癌に対する初回化学療法としてのTaxane系薬剤併用化学療法の 意義に関する検討-----	32
斎藤 俊章	
11. 卵巢癌治療の個別化に関する基礎的研究-----	35
落合 和徳	
12. 細胞間相互作用からみた卵巢癌腹膜播種の進展機序とその制御に関する研究 -アクチン結合蛋白質カルポニンh1に着目した腹膜播種遺伝子治療の試み-	37
平川 俊夫	
13. 卵巢癌細胞株における薬剤耐性の研究-----	45
波多江 正紀	
14. 卵巢癌に対する weekly TP(paclitaxel/cisplatin)療法に関する研究-----	47
日浦 昌道	
15. 上皮性卵巢癌とくに明細胞腺癌と子宮内膜症の関連に関する研究-----	58
藤井 恒夫	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	66
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	67

---

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

進行卵巣がんの集学的治療に関する研究

主任研究者 吉川 裕之 筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授

研究要旨

卵巣癌、卵管癌、腹膜癌を対象として、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 feasibility study を行った。

目的としては、化学療法先行の（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った。Primary endpoint である腫瘍完全消失割合、画像・細胞診・腫瘍マーカーでの総合正診率ともに設定した条件をクリアし、手術先行の標準治療とのランダム化比較試験を行うこと、しかも、化学療法先行群で診断的腹腔鏡を省略して行うことになった。

分担研究者

勝俣 範之

国立がんセンター中央病院  
内科・医長

恩田 貴志

国立がんセンター中央病院  
婦人科・医員

嘉村 敏治

久留米大学医学部  
産婦人科・教授

八重樫 伸生

東北大学医学部  
産婦人科・教授

菊池 義公

防衛医科大学校  
産婦人科・教授

葛谷 和夫

愛知県立がんセンター  
婦人科・副院長（医長）

小西 郁生

信州大学医学部  
産婦人科・教授

岩坂 剛

佐賀大学医学部  
産婦人科・教授

星合 昊

近畿大学医学部  
産婦人科・教授

齊藤 俊章

国立病院機構九州がんセンター  
婦人科・医長

落合 和徳

東京慈恵会医科大学  
産婦人科・教授

平川 俊夫

九州大学医学部  
産婦人科・講師

波多江 正紀

鹿児島市立病院  
産婦人科・部長

日浦 昌道

国立病院機構四国がんセンター  
婦人科・医長

藤井 恒夫

国立病院機構呉医療センター  
産婦人科・医長

## A. 研究目的

卵巣癌、卵管癌、腹膜癌を対象として、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 feasibility study を行った。

化学療法先行の(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 > 200 U/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/m<sup>2</sup> + 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(閾値割合20%、期待割合40%)について評価する。登録例が診断的腹腔鏡後に適格(正診)とされる割合(90%以上)も secondary endpointとして検討する。目標登録数は56例であり、登録期間は1年である。

## C. 研究結果

平成15年1月14日より登録を開始し、平成16年2月10日に予定の56例の登録が終了した。平成16年8月31日までのCRFに基づいたデータが入手できた。

登録患者年齢は33-73歳(中央値55歳)で、登録時の画像による進行期はIII期42例、IV期14例(腹腔鏡前ではIII期38例、IV期18例)であった。登録時PSは0が28例、1が18例、2が7例、3が3例であった。全例で、腹水、胸水、腫瘍穿刺液のいずれかの細胞診が陽性(腺癌)であった。

ICSについては非正診の3例を除く53例のうち、47例でCRFが回収され、42例で4コース後に施行され、5例(PD1例、患者拒否1例、有害事象中止3例)で施行されなかったことが判明している。ICSでの完全手術(残像腫瘍なし)は、24/42(57.1%)であった。

診断的腹腔鏡で確認された進行期は、I期1例、2期2例、3B期4例、3C期31例、IV期18例であった。腹腔鏡時の原発臓器診断は全例適格で、生検の病理組織診断は、腺癌18例、漿液性腺癌28例、粘液性腺癌2例、類内膜腺癌5例で全例適格であった(ICS時の組織診断は39例で判明しており、漿液性腺癌34例、粘液性腺癌1例、類内膜腺癌1例、明細胞腺癌2例、移行上皮癌1例)。腹腔鏡前診断の総合正診割合が90%以上であることが担保されたので(53/56[94.6%]以上の条件をクリア)、第III相試験では診断的腹腔鏡を省略することになった。

完全腫瘍消失割合は、CRFが提出された50例中18例で確認され、閾値割合を下回らないと結論され(最低17/53の条件をクリア)、第III相比較試験を行う。

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。

- 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。
- 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。

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。

#### D. 考察

Primary endpoint である腫瘍完全消失割合、Secondary endpoint である画像・細胞診・腫瘍マーカーでの総合正診率の両者が設定した条件をクリアし、手術先行の標準治療とのランダム化比較試験を行うこと、しかも、化学療法先行群で診断的腹腔鏡を省略して行うことになった。

平成16年12月にJCOG委員会にプロトコルコンセプトを提出し、審査中である。化学療法先行治療（feasibility study と同じで、診断的腹腔鏡省略）と手術先行の標準治療とのランダム化比較試験で、非劣性試験とする。Primary endpoint は生存期間で、Secondary endpoint は完全腫瘍消失割合、無増悪生存期間、薬物有害反応、手術合併症割合、開腹手術回数、総開腹手術時間、周術期輸血量、周術期血漿製剤使用量である。予定登録数：各群150例、両群計300例で、症例集積期：3年。追跡期間：登録終了後5年。総研究期間：8年。症例数算定の根拠は次のとおりである。NAC療法がPCSに劣るかどうかは関心事項にないため、有意水準 $\alpha=0.05$ の片側検定とする。PCSの真の3年生存率を25%と想定し、NACがそれを下回る許容限界を5%とする。NAC療法の真の3年生存率が30.3%であれば、各群150例、合わせて300例を3年間で登録、5年間追跡することにより、80%の検出力で非劣性を示すことができる。

この新治療体系の確立は、治療成績を

変えずにまたは向上させて、手術回数・侵襲を減少させることが期待される。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、診断的開腹または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開腹または腹腔鏡を行っている。診断的腹腔鏡の省略により、化学療法先行の利点である早期治療開始をさらに早めることができる。

#### E. 結論

Feasibility study において、primary endpoint である腫瘍完全消失割合、secondary endpoint である画像・細胞診・腫瘍マーカーでの総合正診率の両者が設定した条件をクリアし、手術先行の標準治療とのランダム化比較試験を行うこと、しかも、化学療法先行群で診断的腹腔鏡を省略して行うことになった。

#### F. 健康危害情報 特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K and Taketani Y.; Secondary Cytoreductive Surgery for Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma; Proposal for Patients Selection. Br J Cancer (in press)
2. 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. Jpn J Clin Oncol 34(1):

43-45, 2004.

3. Onda T, Katsumata N, Tsunematsu R, Yasugi T, Mushika M, Yamamoto K, Fujii T, Hirakawa T, Kamura T, Saito T, Yoshikawa H.: Cisplatin, Paclitaxel and Escalating Doses of Doxorubicin (TAP) in Advanced Ovarian Cancer: a Phase I Trial. Jpn J Clin Oncol 34(9): 540-546, 2004.
4. Yamamoto K, Yoshikawa H, Shiromizu K, Saito T, Kuzuva K, Tsunematsu R and Kamura T.: Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: A multivariate analysis. Annals of Thoracic Surgery 77(4): 1179-1182, 2004.

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（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

進行・再発卵巣癌に対する weekly Paclitaxel/CBDCA の臨床的検討

分担研究者 勝俣 範之 国立がんセンター中央病院 通院治療センター医長

研究要旨

初回化学療法で無効、または、再発した上皮性卵巣癌患者に対して、週1回投与方法による Paclitaxel/Carboplatin (TJ) 療法の進行・再発卵巣がんに対する効果・安全性を評価する。22 症例登録。奏効率は 64% (14/22) であった。毒性は軽微であり、前例に外来投与が可能であった。weekly TJ 療法は進行・再発卵巣がんに対して有効性が示唆される結果が得られた。今後初回化学療法として検討する必要がありと考えられる。

A. 研究目的

週1回投与方法による Paclitaxel/CBDCA (TJ) 療法の進行・再発卵巣がんに対する効果・安全性を評価する。

B. 研究方法

1. 適格条件

1) 原発巣が卵巣がんであることが組織学的に証明されている症例、2) 初回化学療法で無効症例、または、再発例（前化学療法は1レジメン以上）、3) 評価可能病変を有する、または CA125 > 52 IU/L である症例、4) 前化学療法からの休薬期間は4週間以上あること、5) 年齢: 18才以上（上限なし）、6) PS (ECOG) 0-3 の症例、7) 諸臓器機能が保たれている症例（好中球数  $1,500/\text{mm}^3$  以上、血小板  $100,000/\text{mm}^3$  以上、AST (GOT)  $99\text{IU/L}$  以下、総ビリルビン  $1.5\text{mg/dl}$  以下、血清クレアチニン  $2.0\text{mg/dl}$  以下、本人より文書による同意 (Informed Consent) が得られた症例。

2. 除外条件

1) 重篤な感染症及び低栄養を含む重大な合併症を有する、2) 病因の如何に関わ

らず Grade 3-4 の末梢神経障害の既往を有する、3) 心電図異常、心機能異常、重篤な心疾患の既往を有する患者で担当医が不適格と判断するもの、4) コントロール不能な胸水・腹水の貯留を認める、5) インスリン使用中の糖尿病症例、6) その他担当医が不適切と判断した症例。

3. 治療方法

前投薬としてデカドロン®  $12\text{mg}$ 、ザンタック®  $50\text{mg}$  30分前に静注、ペナ®  $50\text{mg}$  30分前に内服後、Paclitaxel  $80\text{mg}/\text{m}^2$  (5%糖  $250\text{ml}$  に溶解し1時間で点滴)、続いて granisetron  $3\text{mg}$  静注後 CBDCA AUC2 (カルパート式で計算、生食  $250\text{ml}$  に溶解し1時間で点滴)。これを1週間を1サイクルとして18サイクルまで投与する。次サイクルは、好中球数  $500/\text{mm}^3$ 、血小板数  $75,000/\text{mm}^3$  まで回復してから施行される。2週間経っても回復しない場合は投与を中止する。投与量変更基準としては、1) 血小板数の nadir  $< 50,000/\text{mm}^3$ 、2) 明らかな感染（証明された菌血症）、3) 入院を要する発熱性好中球数減少(好中球数  $< 1000$  で  $38^\circ\text{C}$  以上の発熱がある場合)、4) 毒性のため投与が 2



週間以上延期になった場合、が認められた場合は、次サイクルより CBDCA の投与量を AUC 1.5 として投与する。

効果判定方法は、WHO による腫瘍縮小効果判定基準を使用した。

### C. 結果

22 例が登録された。患者の背景は、年齢の中央値 56 才 (44-83 才)、PS0 が 6 例、1 が 10 例、2 が 6 例、組織型は漿液性腺癌 16 例、粘液性腺癌 1 例、類内膜癌 1 例、明細胞癌 3 例、混合型 1 例であった。前化学療法の数は一レジメンが 14 例、2 レジメンが 6 例、3 レジメンが 2 例であった。無治療期間の中央値 (最終化学療法の終了日から登録されるまでの期間) は 14.7 ヶ月 (0.9-66.4 ヶ月) であった。登録されたすべての患者が外来で化学療法が実施された。18 サイクルすべてが投与されたのは 22 例中 14 例 (64%) であった。投与が中止された理由としては、腫瘍の進行 (disease progression) が 4 例、毒性による患者が拒否したものが 3 例、1 例は grade3 の神経毒性が出現したため、投与を中止した。

表 1 に奏効率を示した。total の奏効率は 64% (14/22) であった。無治療期間による奏効率の差は現段階ではみられていない。表 2 に血液毒性、表 3 に非血液毒性を示す。

表 1

	Interval from prior therapy		total
	0-6 months	6months-	
* No. of patients	6	16	22
CR	0	6	6
PR	4	4	8
NC	1	3	4
PD	1	1	2
NE	0	2	2
* Response rate(%)	67%	63%	64%

表 2

### Haematologic Toxicity (n=22)

Toxicity	Grade				Grade 3-4 (%)
	1	2	3	4	
Leukopenia	5	7	3	0	14%
Neutropenia	1	6	7	4	50%
Thrombocytopenia	4	2	1	0	5%
Anemia	2	8	8	-	36%

血液毒性は白血球減少 Grade3-4 が 14% であったのに対し、好中球減少は 50% に認められた。好中球 Grade4 は 4 例に認められたが、G-CSF は投与されていない。貧血 Grade3 が 36% と以外に多かった。

表 3

### Nonhaematologic Toxicity (n=22)

Toxicity	Grade				Total (%)
	1	2	3	4	
Alopecia	1	21	-	-	100%
Nausea/vomiting	13	4	1	0	82%
Stomatitis	2	1	0	0	14%
myalgia	1	0	0	0	5%
malaise	6	0	0	0	27%
Hypersensitivity reactions	0	2	0	0	9%
Neurosensory	11	3	0	0	64%
Febrile neutropenia	-	-	0	0	0%

非血液毒性は脱毛は 100% に認められた。過敏性反応は重篤なものは認められなかった。神経毒性も Grade3 は認められていない。発熱性好中球減少症は 1 例も認められなかった。

### D. 考察

通常投与方法である 3 週間毎の TJ 療法 (Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup>+CBDCA AUC5) では好中球減少症 Grade3-4 が約 50% に生じるのに対し、weekly TJ 療法では 50% と低く、外来でも十分に投与が可能であると考えられる。Grade 4 の好中球減少症も認められたが、ASCO のガイドラインに従い、G-CSF は投与されていない。それでも発熱性好中球減少症は

認められなかった。

本検討では, resistant, sensitive 症例とも 60%以上の効果を上げているので, 今後の結果が期待される場所である。

Sensitive disease に対してはプラチナ製剤, Paclitaxel が推奨されるが, プラチナ製剤単独なのがよいのか, Paclitaxel 単独がよいのか, またはプラチナ+Paclitaxel の併用療法がよいのか, まだコンセンサスが得られていない。緩和効果を得るための二次化学療法としては weekly TJ 療法は sensitive disease に対しては有効な option の一つとして期待される場所である。

初回化学療法としての weekly TJ 療法も今後は検討されるべき課題であると考えられる。

#### E. 結論

weekly TJ 療法は進行・再発卵巣癌の salvage therapy として, 外来で安全に投与できる治療である。

#### 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. 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. Jpn J Clin Oncol 34(1):43-45, 2004.
2. Shimizu C, Hasegawa T, Tani Y, Takahashi F, Takeuchi M, Watanabe T, Ando M, Katsumata N, Fujiwara Y.: Expression of insulin-like growth factor 1 receptor in primary breast cancer:

immunohistochemical analysis. Hum Pathol 35(12):1537-1542, 2004.

3. 秋月晶子, 勝俣範之: 「卵巣がんに対する初回化学療法」. 産婦人科の実際 53(1): 11-18, 2004.
  4. 勝俣範之: 「乳癌の EBM とコンセンサス」 別冊医学のあゆみ「乳腺疾患」 501, 2004
  5. 勝俣範之: 「Dana-Farber Cancer Institute」 がん分子標的治療 2: 50-54, 2004.
  6. 勝俣範之: 「寛解後の維持化学療法の是非」 産科と婦人科 71(9); 1179-1182, 2004.
  7. 山口裕之, 勝俣範之: 「外来化学療法の現状」 コンセンサス癌治療 3(3); 122-123, 2004.
  8. 山口裕之, 勝俣範之: 「進行癌の急性増悪」 救急医学 28; 1083-1087, 2004.
  9. 山中康弘, 勝俣範之: 「weekly TJ 療法」「DJ 療法」エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック メディカルレビュー社 2004 年.
  10. 近藤俊輔, 勝俣範之: 「タキサン製剤 (パクリタキセル・ドセタキセル) 拡がる適応、新たな展開」 Mebio Oncology 1(3): 43-49, 2004.
  11. 後藤友子, 勝俣範之: 「What's going on 婦人科癌」 Mebio Oncology 1(3): 76-78, 2004.
- ##### 2. 学会発表
1. Katsumata N, Onda T, et al.: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Poster Session, Phase II trial of paclitaxel (T) and carboplatin (C) in patients with recurrent or metastatic cervical carcinoma. 6,5-8, 2004.
  2. 勝俣範之: 第36回日本婦人科腫瘍学会シンポジウムシンポジスト「米国の臨床試験の現状」2004年7月15日
  3. 勝俣範之: 第42回日本癌治療学会総会パネルディスカッション医師主導型臨

床試験の現状と今後の展開「婦人科が  
ん臨床試験グループの現状と今後の展  
開」2004年10月27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（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

再発卵巣癌に対する腫瘍縮小手術(SCS)に関する研究

分担研究者 恩田貴志 国立がんセンター中央病院婦人科・医長

研究要旨

再発卵巣癌に対する腫瘍縮小手術の適応症例を明らかとするために解析を行った。1987年1月から2000年9月までの間に、無病期間>6ヶ月、PS<3、画像診断にて多発性病変を認めない、年齢<75歳、術前に化学療法を行った場合には化学療法に対してPDではない、の条件を満たす再発卵巣癌症例44例に対して腫瘍縮小手術を行った。44例のうち、26例(59.1%)において肉眼的完全切除が可能であり、単変量解析の結果、腫瘍縮小手術の結果と全生存期間との間に有意な相関が認められた( $p=0.0019$ )。術前の予後因子の中では、多変量解析の結果、無病期間>12M、肝転移を認めないこと、単発性であること、最大腫瘍径<6cmがそれぞれ独立して良好な予後と関連していた。これら4因子のうち、3因子以上を有する症例( $n=31$ )は、2因子以下の症例( $n=13$ )に比して、有意に予後良好であった(全生存期間中央値で47M vs. 20M,  $p<0.0001$ )。3因子以上を有する症例では、たとえ腫瘍縮小手術で完全切除が得られなくても40Mの全生存期間中央値が得られた。3因子以上を有する症例においては、腫瘍縮小手術により良好な予後が期待でき、腫瘍縮小手術を検討すべき良い対象と考えられた。

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)の適応対象を明らかにすること。

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、204例(86%)が寛解に至った後、2000年9月までに再発した症例は70例(34%)で、無病期間6ヶ月以上、PS3未満、画像診断にて広範な転移を認めない、年齢75歳未満、化学療法を行った場合にはPDではないこと、などを原則として44例(63%)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する効果につき説明を行ない、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、完全切除が得られた(残存腫瘍0)症例は26例(59.1%)、残存腫瘍径<1cmとなし得た症例は11例(25.0%)、残存腫瘍径 $\geq 1$ cmは7例(15.9%)であった。残存腫瘍径0の症例26例、<1cmの症例11例、 $\geq 1$ cmの症例7例の再発後生存期間中央値は52M、23M、20M、5年生存率は47.6%、18.2%、0%であり、再発後の予後は残存腫瘍径と有意な相関を認め

た(p=0.0007)。残存腫瘍なし(0)の症例は、残存腫瘍を有する症例(残存<1cm or ≥1cm)の予後(生存期間中央値 22M、5年生存率 12%)に比して、有意に予後良好であった(p=0.0019)。再発後の予後に関連する因子として、単変量解析では、SCSの結果のほかに、初回手術時の腹腔内腫瘍の広がり(p=0.039)、FIGO 臨床進行期(p=0.045)、傍大動脈リンパ節転移の有無(p=0.009)、無病期間(p=0.002)、肝転移(p=0.005)、再発腫瘍の数(p=0.007)、再発腫瘍の最大径(p<0.001)が有意な因子であった。これら7因子を用いた多変量解析では、無病期間、肝転移、再発腫瘍の数、再発腫瘍の最大径が独立した予後因子であった。良好な予後と関連する、無病期間>6M、肝転移を認めない、単発性腫瘍、最大径<6cmの4因子のうち当てはまる因子の数は、SCSにおける完全切除割合と相関(p<0.001)を認め、因子の数により再発後の予後にも違いを認めた。3因子以上を有する31例では、2因子以下の症例13例に比して有意に予後良好であった(生存期間中央値 47M vs. 20M、5年生存率 45.9% vs. 0%、p<0.001)。3因子以上を有する症例のうち、SCSにて完全切除が得られた23例では生存期間中央値 64M、5年生存率 53.8%の良好な予後が得られた。また、残存腫瘍を認めた8例においても、生存期間中央値 40M、5年生存率 25%の比較的良好な予後が得られた。2因子以下の症例13例においてはSCSの結果によらず5年生存は得られず、予後不良であった。

#### D. 考察

卵巣癌の再発例に対する腫瘍縮小手術において、SCS術前の因子のうち、無病期間>6M、肝転移を認めない、単発性腫瘍、最大径<6cmは、再発後の予後と関連が認められ、4因子のうち当てはまる因子の数によって予後に違いが認められた。3因子以上を有する症例においては、完全

切除の場合も残存腫瘍を有する場合も良好な予後が得られており、SCSの良い対象と考えられた。2因子以下の症例に関しては、SCSにより良好な予後が得られる可能性は低いと考えられた。

#### E. 結論

卵巣癌再発例において、無病期間>6M、肝転移を認めない、単発性腫瘍、最大径<6cmの4因子のうち、3因子以上を有する症例においては、SCSを積極的に考慮すべきと考えられた。また、2因子以下の症例においてはSCSの適応は慎重に検討すべきと考えられた。

#### F. 健康危害情報

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、安全に行なうとと考えられた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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. *Jpn J Clin Oncol* 34: 43-45, 2004.
2. Onda T, Katsumata N, Tsunematsu R, Yasugi T, Mushika M, Yamamoto K, Fujii T, Hirakawa T, Kamura T, Saito T, Yoshikawa H.: Cisplatin, paclitaxel and escalating doses of doxorubicin (TAP) in advanced ovarian cancer: a phase I trial. *Jpn J Clin Oncol* 34:540-546, 2004.
3. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y.: Secondary

Cytoreductive Surgery for  
Recurrent Epithelial Ovarian  
Carcinoma; Proposal for Patients  
Selection. Brit J Cancer (in press.)

4. 恩田貴志:【卵巣がん治療の  
CONTROVERSY】ネオアジュバント  
化学療法の意義. 産科と婦人科.  
71:1173-1178.

2. 学会発表

なし

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（がん臨床研究事業）

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

卵巣がんにおける化学療法の効果を左右する因子の一つとして、癌局所における血管新生があげられる。そこで血管新生に関与する因子の発現と化学療法の効果の関連を予後に置き換えて評価する研究を行った。その結果癌の VEGF(vascular endothelial growth factor)と VEGFreceptor 2 と予後との相関が認められ、血管新生と化学療法の抗腫瘍効果との関連が強く示唆された。

A. 研究目的

進行卵巣癌に対して診断が付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。この研究の対象となっている進行卵巣がんの化学療法に対する感受性を左右する因子として、血管新生に着目し、予後を感受性の surrogate endpoint として血管新生因子の発現と予後との関係を調べた。

B. 研究方法

1997年から2002年までの間に当科で初回手術を行った80例の卵巣がんについて、初回手術摘出標本で血管新生因子である VEGF-A,-C とそのレセプターである VEGFR-2,-3 の癌組織での発現を免疫組織化学的に評価した。

(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

VEGF-CとVEGER-2は腫瘍の拡がり、さらに予後と有意に相関していた。

D. 考察

血管新生が盛んであれば化学療法剤の組織到達性が上がり、抗腫瘍効果の上昇が考えられるが、今回の結果は血管新生による癌の増殖は化学療法の殺細胞効果を上回るものである可能性が示唆された。

E. 結論

血管新生因子の発現の有無を調べることは治療対象の選択等に有用である可能性が示唆される。

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.Yamamoto K, Kamura T, et al.: Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer : a multivariate analysis. Ann Thorac Surg 77: 1179-1182, 2004.

2. Xiao H, Kamura T, et al.: Co-expression of Y Box-binding protein-1 and P-glycoprotein as a prognostic marker for survival in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 93: 287-291, 2004.
3. Onda T, Kamura T, et al.: Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreductive surgery for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers. *Jpn J Clin Oncol* 34: 43-45, 2004.
4. Nishida N, Kamura T, et al.: Vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 2 are closely related to prognosis of ovarian carcinoma. *Cancer* 101: 1364-1374, 2004.
2. 学会発表
1. Kamura T, Cisplatin resistance and transcription factor YB-1 in ovarian cancer. The 8th Symposium of the Japanese-German Society, Berlin, 2004.9.13-17, Germany.
2. Ushijima K, Kamura T, et al.: Phase II study of docetaxel and carboplatin in patients with recurrent epithelial ovarian cancer after first-line treatment with paclitaxel and / or platinum. The 10th Biennial International Gynecologic Cancer Society meeting (IGCS). 2004.10.3-7 Edinburgh, UK
3. Nishio S, Kamura T, et al.: Clinicopathological prognostic factors of FIGO stage III C endometrial carcinoma. The 10th Biennial International Gynecologic Cancer Society meeting (IGCS). 10.3-7, 2004. Edinburgh, UK.
- 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（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

アドリアマイシン取り込み機能を有する有機カチオントランスポーター  
SLC22A16 の卵巣癌における発現の検討

分担研究者 八重樫 伸生 東北大学医学系研究科婦人科学分野・教授

#### 研究要旨

卵巣癌はパクリタキセル（PTX）とプラチナ（PLT）製剤による治療が標準化されているが、依然予後不良の癌とされている。SLC22A16 は種々の癌細胞膜に発現し、抗癌剤のアドリアマイシンを選択的に細胞内に取り込むトランスポーターである。そこで今年度は卵巣癌における SLC22A16 の発現を検討した。免疫組織化学にて上皮性卵巣癌 94 例中 16% に SLC22A16 の発現を認めた。組織型の比較では明細胞癌に 20.4% で有意に高頻度の発現を認めた。卵巣癌細胞株 12 株での検討では、明細胞腺癌株に SLC22A16 mRNA の有意な発現を認め、蛋白の発現も確認した。現在アドリアマイシンを含む化学療法が再度検討されつつある。しかし副作用が強いことが問題となっている。アドリアマイシン耐性は細胞内への薬剤流入機構レベルで規定されるものではなく、細胞内での代謝機構や薬剤排出機構が重要である可能性が示唆された。一方正常組織での本遺伝子の発現レベルを知ることはアドリアマイシンの副作用発現につながる可能性があると考えられる。

#### A. 研究目的

卵巣癌は PTX と PLT 製剤を用いた化学療法が標準化され、初回治療の奏効率は 70% ほどといわれている。しかし再発率も高く、依然予後不良の癌であることには変わりない。アドリアマイシンを含む化学療法の臨床試験が行われてきたが、副作用が強いことが問題となっている。そこで薬物の細胞への取り込み機構の解明が副作用の減少につながる可能性が考えられる。

SLC22A16 は胎児肝や正常精巣、種々の癌細胞に発現している有機カチオントランスポーターで、アドリアマイシンを

選択的に取り込むことがわかっている。

今回の研究は上皮性卵巣癌において SLC22A16 の発現を検討することを目的とした。

#### B. 研究方法

1988 年から 2000 年まで東北大学産科学婦人科学教室で手術した上皮性卵巣癌 94 例、境界悪性腫瘍 5 例、良性腺腫 12 例、正常卵巣 5 例について免疫組織化学を用いて SLC22A16 の発現を検討した。さらに臨床因子との関連を統計学的に検討した。また卵巣癌細胞株 12 例について定量 PCR、Western Blotting を施行し

SLC22A16 mRNA、蛋白の発現を検討した。

### C. 研究結果

免疫組織化学にてSLC22A16の発現は細胞膜に認められ、上皮性卵巣癌 94 例中 15 例 (16%)、境界悪性腫瘍 5 例中 2 例 (40%)、良性腺腫 12 例中 1 例(8.3%)が陽性であった。正常卵巣に SLC22A16 の発現は認められなかった。上皮性卵巣癌において、明細胞腺癌に SLC22A16 が有意に発現していた (P<0.0001)。生存率、再発率などとの有意な関連性はみられなかった。定量 PCR では明細胞腺癌において SLC22A16 mRNA の発現が有意に高く、Western Blotting においても SLC22A16 蛋白の発現が認められた。

### D. 考察

上皮性卵巣癌の治療は 1980 年以降シクロフォスファミド、アドリアマイシン、シスプラチン (CAP) 療法の有用性が確立された。その後 CAP と CP 療法の比較では予後に差がなく副作用のみが高いことからアドリアマイシンを除いた CP 療法が行われるようになった。その後 PTX・PLT 製剤を用いた化学療法が有益との結果が出て、現在上皮性卵巣癌の治療は PTX+PLT 製剤療法が主流となっている。

今回の検討では上皮性卵巣癌にアドリアマイシンを取り込む SLC22A16 が発現しているものがあることが明らかになった。また、明細胞腺癌に高く発現を認めている。明細胞腺癌は他の組織型とは異なる性質を持つという報告があるが、今回の結果はそれを支持する結果となった。予後を含む臨床因子との相関はみられなかったが、薬物が細胞に取り込まれても細胞内で代謝されたり、薬剤耐性因子により排泄されてしまった可能性が考えられた。

アドリアマイシンを含む化学療法は現在さまざまな臨床試験が行われている。

薬物の取り込み機序はまだ不明な点が多いが、取り込み機序が明らかになることで副作用の軽減、効果の推定などに役立つと考えられる。

### E. 結論

アドリアマイシンを取り込むトランスポーターである SLC22A16 は卵巣明細胞腺癌に有意に発現を認めた。しかし一般的に明細胞腺癌ではアドリアマイシンの有効性は低いと考えられており、その耐性機構は薬剤の細胞内への流入によるというよりも、むしろ細胞内での薬剤代謝機構や排出機構によるものと推測される。一方で正常組織中でのこのような薬物取り込み過程が明らかになることで将来的に副作用の軽減を目指した個別化治療への可能性を広げるものである。

### 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. Aida T, Yaegashi N. et al.: Expression of Copper-Transporting P-type Adenosine Triphosphatase (ATP7B) as a Prognostic Factor in Human Endometrial Carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005 (in press.)
2. Ishida GM, Yaegashi N, Kurachi H, Motoyama T, et al.: Small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a histopathological, immunohistochemical, and molecular genetic study. *Int J Gynecol Pathol* 23: 366-372, 2004.
3. Aoki M, Yaegashi N. et al.: Retrospective analysis of concurrent chemoradiation with the combination of bleomycin,

- cisplatin and ifosfamide (BIP) for uterine cervical cancer. *Tohoku J Exp Med* 204: 309-315, 2004.
4. Abe Y, Yaegashi N. et al.: Cervical cytologic examination during physical checkup of pregnant women: cervical cancer screening in women under the age of thirty. *Tohoku J Exp Med* 204: 221-228, 2004.
  5. Toyoshima M, Yaegashi N, et al.: Primary vaginal adenosarcoma with sarcomatous overgrowth. *Gynecol Oncol* 95: 769-771, 2004.
  6. Akahira J, Yaegashi N, et al.: Expression of EBAG9/RCAS1 is associated with advanced disease in human epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 90: 2197-2202, 2004.
  7. Mikami Y, Yaegashi N, Sato I, Tateno H, Naganuma H, et al.: Gastrointestinal immunophenotype in adenocarcinomas of the uterine cervix and related glandular lesions: a possible link between lobular endocervical glandular hyperplasia/pyloric gland metaplasia and adenoma malignum. *Mod Pathol* 17: 962-972, 2004.
  8. Toyoshima M, Yaegashi N, Tase T. et al.: Clinical experience of paclitaxel and carboplatin therapy in advanced or recurrence carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 94: 774-778, 2004.
  9. Niikura H, Okamura C, Yaegashi N. et al.: Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination 99mTc phytate and patent blue. *Gynecol Oncol* 94: 528-532, 2004.
  10. Utsunomiya H, Yaegashi N, Sasano H. et al.: Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in human endometrial carcinoma. *Clin Cancer Res* 10: 5850-5856, 2004.
  11. Yoshinaga K, Yaegashi N. et al.: A case of primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the Vagina. *Hum Pathol* 35: 1164-1166, 2004.
  12. Katahira A, Akahira J, Yaegashi N. et al.: Small Cell carcinoma of the endometrium: Report of three cases and literature review. *Int J Gynecol Cancer* 14: 1-6, 2004.
  13. Akahira J, Okamura K, Yaegashi N, et al.: Decreased expression of 14-3-3  $\sigma$  is associated with advanced disease in human epithelial ovarian cancer: Its correlation with aberrant DNA methylation. *Clin Cancer Res* 10: 2687-2693, 2004.
  14. Nakayama K, Yaegashi N, Miyazaki K, Neamati N, Takebayashi Y. et al.: Prognostic value of the Cu-transporting ATPase in ovarian carcinoma patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 10: 2804-2811, 2004.

15. Akahira J, Okamura K, Yaegashi N.: IL-18 of serum interleukin-18 level as a prognostic indicator in patients with epithelial ovarian carcinoma. Int J Clin Oncol 9: 42-46, 2004.
16. Akahira J, Sugihashi Y, Ito K, Niikura H, Okamura K, Yaegashi N.: Promoter Methylation Status and Expression of TMS1 Gene in Human Ovarian Cancer. Cancer Science 95: 40-43, 2004.
17. Chisaka H, Utsunomiya H, Okamura K, Yaegashi N. et al.: Pulmonary thromboembolism following gynecologic surgery and cesarean section. Int J Gynecol Obstet 84: 47-53, 2004.
18. Niikura H, Yaegashi N. et al.: Sentinel Lymph Node Detection in Patients with Endometrial Cancer. Gynecol Oncol 92: 669-674, 2004.

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