

200721068A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の
確立に関する研究

(H19 - がん臨床 - 一般 - 028)

平成19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
婦人周産期医学 教授

平成20(2008)年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
1. 進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究	1
吉川 裕之	
II. 分担研究報告書	
2. 全身状態不良の卵巣癌化学療法の検討	5
勝俣 範之	
3. 卵巣癌脾転移例に対する脾摘の有用性の検討	8
恩田 貴志	
4. 初回化学療法不応卵巣がんに対する新たな化学療法の開発に関する研究	10
嘉村 敏治	
5. 進行卵巣がんとCyclinD2遺伝子プロモーターのメチル化に関する研究	12
八重樫 伸生	
6. 早期卵巣明細胞腺癌における予後因子の解析	17
高野 政志	
7. FIGO I期卵巣癌に対する骨盤～傍大動脈リンパ節郭清の意義	25
中西 透	
8. 卵巣癌播種性転移機序のエピジェネティクス解析	29
小西 郁生	
9. CEP療法とTC療法の治療成績に関する一考察	31
岩坂 剛	
10. 進行卵巣癌に対する化学療法奏効性規定因子の検討	34
星合 昊	
11. 卵巣癌を含む婦人科悪性腫瘍に対する手術に伴う肺塞栓症危険因子の検討	35
斎藤 俊章	
12. 卵巣癌治療の個別化に関する基礎的・ 臨床的研究タキサン耐性漿液性腺癌の対策	39
落合 和徳	
13. パクリタキセル耐性ヒト卵巣がん腫瘍を用いた Metronomic chemotherapy の 有用性の検討：血管新生抑制効果と tumor dormancy 効果の評価実験	42
小林 裕明	
14. 上皮性卵巣癌に対する Paclitaxel/Carboplatin 療法の効果と予後	45
波多江 正紀	
15. 進行卵巣癌に対する Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) の後方視的研究	47
日浦 昌道	
16. 卵巣外原発性腹膜癌 (EOPPC) の臨床的検討	56
竹原 和宏	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	60
IV. 研究成果の刊行物・別刷	61

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

進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の
確立に関する研究

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

進行卵巣がんにおいて化学療法先行治療を確立するために、第 III 相試験に先立つ第 II 相試験(JCOG 0206)の最終解析が、平成 19 年 10 月に行われた。平成 18 年 11 月に JCOG 0602 として手術先行治療との第 III 相試験（非劣性試験）の登録を開始したが、IRB 承認の遅れなどから、最初の 6 か月では 8 名の登録であったが、その後の 9 か月は順調に登録が進み 74 名で、平成 20 年 2 月 29 日現在 82 名の登録となっている。

分担研究者

勝俣 範之
国立がんセンター中央病院
薬物療法部薬物療法室・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
久留米大学医学研究科
婦人科学教室・教授
八重樫 伸生
東北大学医学系研究科
婦人科学分野・教授
高野 政志
防衛医科大学校病院
産科婦人科・指定講師
中西 透
愛知県がんセンター中央病院
婦人科・部長
小西 郁生
京都大学大学院医学研究科
婦人科学産科学・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・部長
落合 和徳
東京慈恵会医科大学
産婦人科・教授
小林 裕明
九州大学病院
産科婦人科・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
手術部・部長
竹原 和宏
国立病院機構呉医療センター
婦人科・科長

A. 研究目的

III、IV 期の卵巣がん、卵管がん、腹膜がんに対して、手術の前後に 4 コースずつ計 8 コースの化学療法を行う「化学療法先行治療」が、現在の標準治療である、手術後に計 8 コースの化学療法を行う「手術先行治療」よりも有用であるかどうかをランダム化比較試験にて検証する。Primary endpoint: 全生存期間。Secondary endpoints: 完全腫瘍消失割合、無増悪生存期間、奏効割合 (B 群のみ)、有害事象、手術侵襲指標 (開腹手術回数、総開腹手術時間、出血量、総輸血量、総血漿製剤使用量)。

B. 研究方法

研究形式は多施設共同の第 III 相ランダム化比較試験 (非劣性試験)。対象症例は、開腹以外の手段で組織学的または細胞学的に診断され、CT/MRI で進行期分類された上皮性卵巣がん、卵管がん・腹膜がん III/IV 期の初回治療例で、20-75 才、CA125>200 IU/ml, CEA<20 ng/ml、ECOG PS 0-3、適当な骨髄・肝・腎機能が保持され、初回腫瘍縮小手術の対象となりうる症例とする。

症例登録とランダム割付は、データセンターでの中央登録方式をとる。電話または FAX にて症例登録を行い、適格性の確認後、治療群の割付を受ける。ランダム化割付には、調整因子として施設、PS、臨床進行期、年齢を用いる。

解析方法としては、予定症例数の半数の登録時点と症例集積終了後にログランク検定にて両群の生存期間を比較する。予定登録数: 各群 150 例、両群計 300 例。症例数算定の根拠は次のとおりである。NAC 療法が標準治療に劣るかどうかは関心事項ではないため、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、80% の検出力で

非劣性を検証することができる。

実施施設は、本研究の研究者の所属施設を中心に、全国の卵巣がん治療の基幹施設 30 施設。

(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、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書 (プロトコール) の IRB 承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。
- 2) すべての患者について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. 研究結果

III/IV 期卵巣がん、卵管がん、腹膜がんの化学療法先行治療の第 III 相ランダム化比較試験の開始に先立ち、試験治療の NAC 療法の feasibility study (第 II 相試験; JCOG 0206) の最終解析が行われた。対象は第 III 相試験と同じで、完全腫瘍消失割合を primary endpoint とし、診断的腹腔鏡前の臨床所見の適格条件を満たした症例のうち、診断的腹腔鏡による観察所見と病理組織診にて適格であることが確認された症例の割合 (90% 以上) を major secondary endpoint として行った。完全腫瘍消失割合は 41.5%、腹腔鏡前の正診率は 53/56 で診断的腹腔鏡を省略した第 III 相試験に進むことが決定されたのであるが、他のデータは以下のとおりである。

登録数は 56 例。平均年齢は 55 歳 (33-73 歳) で、登録時の病期 (画像診断) は III 期 38 名、IV 期 18 名であった。PS は 0-1 が 46 名、2 が 7 名、3 が 3 名であった。奏効率は 77.4% (41/53) で PD は 4 例であった。IDS は 88.7% (47/53) に施行された。残存腫瘍は 0 が 29 名、< 1 cm

が 9 名、> 1 cm が 9 名であった。適格 53 名の 3 年生存率は 60.1%、3 年無増悪生存率は 18.9%であった。IDS で残存腫瘍が 0, < 1 cm, > 1 cm では、3 年生存率は 72.1%、77.8%、22.2%で、3 年無増悪生存率は 34.5%、0%、0%であった。IDS での完全切除の重要性が確認された。

平成 20 年 2 月 29 日現在の JCOG 0602 の IRB 承認は 30 施設中 27 施設、登録は 82 例である。年 100 名の登録が必要であるが、最近の 9 か月の登録は 74 例で必要なペースに達している。

D. 考察

卵巣がん III/IV 期に対する治療成績は 3 年生存率 25%、5 年生存率 20%であり、現在の標準治療は、診断優先で治療の負担も大きく、難しい治療体系のため均てん化も遅れている。治療成績の向上、治療の低浸襲化、均てん化には新たな治療体系の確立が必要であり、化学療法先行治療 (NAC) の標準化を目指す本試験の実施が必要である。本研究では非劣性試験を行うが、これを立証するには 3 年生存率を 5%以上向上させる必要がある。第 II 相試験 (JCOG 0206) での 3 年生存率は 60.1%で予測を大きく上回った (観察期間は短いものでもほぼ 3 年に達している)。3 年無増悪生存率は 18.9%であるが、化学療法先行治療が現在の標準治療である手術先行治療を上回ることが期待できる結果と考える。

E. 結論

第 III 相試験として進行中の EORTC55971 では第 II 相試験を省略したために、多くの問題が生じている。本試験では第 II 相試験の成果により、化学療法先行治療の特性を最大限に生かし、EORTC 試験の欠点を克服した厳密な臨床試験となっている。第 II 相試験で予想以上の高い生存率が確認され、また、第 III 相試験の登録も順調になってきたので、

大きな成果が期待できる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Minaguchi T, Yoshikawa H, et al.: Combined phospho-Akt and PTEN expressions associated with post-treatment hysterectomy after conservative progestin therapy in complex atypical hyperplasia and stage Ia, G1 adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Letters*, 248(1): 112-122, 2007.
2. Kondo K, Yoshikawa H, et al.: Neutralization of HPV16, 18, 31, and 58 pseudovirions with antisera induced by immunizing rabbits with synthetic peptides representing segments of the HPV16 minor capsid protein L2 surface region. *Virology*. 358(2): 266-272, 2007.
3. Arimoto T, Yoshikawa H, et al.: Treatment with paclitaxel plus carboplatin, alone or with irradiation, of advanced or recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 104(1): 32-35, 2007.
4. Uno K, Yoshikawa H, et al.: Tissue factor expression as a possible determinant of thromboembolism in ovarian cancer. *Br J Cancer*. 96(2): 290-295, 2007.
5. Ohara K, Yoshikawa H, et al.: Explanation for the failure of neoadjuvant chemotherapy to improve outcomes after

- radiotherapy for locally advanced uterine cervical cancer from the standpoint of the tumor regression rate. *Radiat Med* 25(2): 53-59, 2007.
6. Goto N, Yoshikawa H, et al.: Magnetic resonance findings of primary uterine malignant lymphoma. *Magn Reson Med Sci*. 6(1): 7-13, 2007.
 7. Tanaka YO, Yoshikawa H, et al.: MR findings of ovarian tumors with hormonal activity, with emphasis on tumors other than sex cord-stromal tumors. *Eur J Radiol*. 32(6): 647-653, 2007.
 8. Ushijima K, Yoshikawa H, Konishi I, Saito T, Nakanishi T, Iwasaka T, Hatae M, Yaegashi N, Hiura M, Kamura T, et al.: Fertility-Sparing Treatment with Medroxyprogesterone Acetate for Endometrial Carcinoma and Atypical Hyperplasia in Young Women: A Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*. 25(19): 2798-2803, 2007.
 9. Okamoto Y, Yoshikawa H, et al.: Malignant or borderline mucinous cystic neoplasms have a larger number of loculi than mucinous cystadenoma: A retrospective study with MR. *J Magn Reson Imaging*. 26(1): 94-99, 2007.
 10. Satoh T, Yoshikawa H, et al.: High incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer. *Br J Cancer*. 97(8): 1053-1057. 2007.
 11. Onda T, Konishi I, Kamura T, Yoshikawa H, et al.: Japan Clinical Oncology Group. Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Jpn J Clin Oncol*. 38(1): 74-77. 2008.
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

全身状態不良の卵巣癌化学療法の検討

分担研究者 勝俣 範之 国立がんセンター中央病院 薬物療法部薬物療法室・医長

研究要旨

2001年から2007年までの間に当院で治療を行なった全身状態不良の卵巣癌患者の背景因子・予後を後方視的に検討した。PS3-4症例は、13症例あり、進行期（III期3例、IV期10例）、化学療法は、weekly paclitaxel/carboplatinが全例に行われ、奏効率は、31%（4/13）であった。生存期間中央値は効例で12ヶ月（4-57ヶ月）、非奏効例で1.1ヶ月（0.7-15ヶ月）であった。

全身状態不良の卵巣癌患者への化学療法は、少数ではあるが、奏効例、長期生存例もあることも確かではあるが、その適応に関してはかなり慎重になるべきと思われる。

A. 研究目的

卵巣癌は、化学療法に感受性の高いがん種であり、化学療法の進歩により、治療成績の向上が認められてきた。一方、合併症を有する、高齢、全身状態不良などの患者に対する化学療法をどうするか？に関しては、これまでまとまった報告がないのが現状である。今回、国立がんセンター中央病院で治療した全身状態不良の卵巣癌症例を後方視的に検討した。

B. 研究方法

対象：2001年から、2007年まで国立がんセンター中央病院で診断・治療されたPerformance Status(PS)が3または4の卵巣癌患者について、背景因子、予後について後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、後方視的なカルテ調査による研究であり、患者の個人情報ハラスメントはマスクされ調査されているため、個人情報保護や患者の安全性確保には十分に配慮がなされている。

C. 結果

上記期間でPS3-4と診断された患者は13名であり、stageIIICが3名、stageIVが10名であった。PS3が6名、PS4が7名であった。PS不良の原因は、9例が、胸水・腹水貯留による、3例が腸閉塞による、1例が骨転移によるものであった。

全例に化学療法が施行され、レジメンの内容は、パクリタキセル80mg/m²、カルボプラチン AUC2を週1回投与されていた。化学療法施行回数の中央値は1コース（3回投与を1コースと換算）（範囲1-6コース）であった。奏効率は31%（4/13）であった。奏効が認められた4例のうち、2例がComplete Responseが得られ、2例はPartial Responseであり、4例とも6コースの投与を完了でき、PSの改善が認められた。化学療法を継続できず、奏効の認められなかった9例のうち、6例は重篤な腸閉塞を合併していた。奏効例4例中、腸閉塞の合併は認めていなかった。

生存期間の中央値は、奏効例で12ヶ月

(4-57ヶ月)、非奏効例で1.1ヶ月(0.7-15ヶ月)であった。

Grade3/4の白血球減少が76.9%(10/13)に、好中球減少が76.9%(10/13)に、貧血が61.5%(8/13)に、血小板減少が30.8%(4/13)に認められた。6例(46%)の患者が化学療法後2週間以内に敗血症性ショックにより死亡された。そのうち4例は腸閉塞を合併していた。

D. 考察

全身状態不良の卵巣癌患者に対する、化学療法を施行したケースシリーズを報告した。これらの患者に対しては、実地医療の現場では、経験的に化学療法の投与量を減量し、施行されてきた。これまで、全身状態不良の卵巣癌患者に対する化学療法施行した報告はそれほど多くない。

今回の我々の報告も13例と少数ではあるが、意義あるものと思われる。奏効率は31%と通常の卵巣癌の化学療法の奏効率とは見劣りするものはあるが、奏効例では、PSの改善、長期生存も見込まれる。

一方、非奏効例の予後は極めて短く、毒性も多いというのが現状である。今回の報告は13例と少数例の検討であるため、今後さらに、全身状態不良の卵巣癌患者をどのような患者に対して、適応があるか、検討する必要があると思われる。

E. 結論

全身状態不良の卵巣癌患者に対する化学療法は毒性も強く、予後も不良である。治療開始時に腸閉塞を合併している場合には、致死的な毒性が得られる可能性が強いことが示唆された。少数ではあるが、奏効例、長期生存例もあることも確かではあるが、全身状態不良の卵巣癌患者への化学療法の適応に関してはかなり慎重になるべきと思われる。

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. 片山博文、勝俣範之：「がん緩和医療化学療法」日本臨床65(1)：98-102, 2007
2. 植原貴史、勝俣範之：「子宮頸がんヒトパピロマウイルス」がん分子標的治療4(4)：298-304, 2007
3. 西尾真、勝俣範之：「臨床試験(治験)よくわかる卵巣癌のすべて」永井書店398-403, 2007
4. 「がん診療レジデントマニュアル第4版」医学書院 2007年3月15日
5. 橋本浩伸、勝俣範之：「がん薬物治療におけるがん専門薬剤師と腫瘍内科医の連携について」くすりをつかうエビデンスをつかう 医学書院66-73, 2007.4月
6. 後藤悌、勝俣範之：「がん性浮腫の薬物療法」PTM治療マニュアル1(1)4月号2007.
7. 小野麻紀子、勝俣範之：「再発卵巣癌に対する化学療法」産婦人科 専門医にきく最新の臨床 326-328, 2007
8. 新明裕子、勝俣範之：「乳がんの骨転移の特徴と治療」がん患者と対症療法 18(1)：54-58, 2007
9. 斎藤文香、勝俣範之：「卵巣がん患者の治療をめぐる 再発・転移例への対応は化学療法の進め方」臨床腫瘍プラクティス 3(2)：168-174, 2007
10. 山本春風、勝俣範之：「外来化学療法の実際」産科と婦人科 74(11)1464-1469, 2007
11. 前田隆司、勝俣範之：「乳癌」内科 腫瘍内科診療データファイル 100(6)：1275-1283, 2007
12. 勝俣範之：卵巣がん治療ガイドライン 評価委員 2007年版日本婦人科腫瘍学会/編 金原出版 10月.2007.

13. 勝俣範之:「第8章女性患者の場合」
がん医療におけるコミュニケーション・スキル 医学書院
52-57. 2007
14. 中野絵里子、勝俣範之:「女性外来の
ためのがんスクリーニング」
medicina44(13):2297-2300, 2007.
15. 勝俣範之:「診断結果の告知方法」が
ん看護実践シリーズ 乳がんメヂカ
ルフレンド社 79-84, 2007. 12月.
16. 齋藤文香、勝俣範之:「婦人科がんの
化学療法」がん看護実践シリーズ
婦人科がん 2007. 10月.
17. 堀田洋介、勝俣範之:「子宮体がん
に対する化学療法」産婦人科の世界
59(11):1003-1010, 2007
18. Mizuno T, Katsumata N, et al.:The
outpatient management of
low-risk febrile patients with
neutropenia: risk assessment
over the telephone. Support Care
Cancer 15(3):287-291. 2007.
19. Shimizu C, Katsumata N, et al.:
Current trends and controversies
over pre-operative chemotherapy
for women with operable breast
cancer. Jpn J Clin Oncol 37(1):
1-8, 2007.
20. Kouno T, Katsumata N, et al.:
Weekly paclitaxel and
carboplatin against advanced
urotelial carcinoma after
failure of a platinum-based
regimen. Eur Urol 52(4):
1115-1122, 2007.

本婦人科腫瘍学会シンポジウム
11月. 2007. 米子

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

2. 学会発表

1. 勝俣範之:「進行・再発子宮頸がん
に対する化学療法」国立がんセンター
中央病院 第45回日本癌治療学会総
会シンポジウム 10月, 2007. 京都.
2. 勝俣範之:「難治性卵巣癌の治療」国
立がんセンター中央病院 第43回日

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

卵巣癌脾転移例に対する脾摘の有用性の検討

分担研究者 恩田貴志 国立がんセンター中央病院 婦人科・医員

研究要旨

脾臓転移を有する卵巣癌症例に対する脾摘の有用性について検討を行った。2001年12月以降、当院にて脾摘を含む腫瘍縮小手術を行った卵巣癌症例8例を対象として解析を行った。

平均年齢52.3歳、PSは1が4例、2が4例、組織型は全例漿液性腺癌、初回治療例3例の臨床進行期は、IIIC期2例、IV期1例、再発例5例の初回治療時の臨床進行期はIB期1例、IIIA期1例、IIIC期1例、IV期2例、再発例の、初回治療から再発手術までの平均期間は、59.0Mであった。

手術後の残存腫瘍は、1例で5mm以内の残存、7例で完全切除が得られた。平均の手術時間、出血量は、初回手術例で318分、392ml、再発例で166分、185ml、輸血を要した症例はなかった。特記すべき重篤な合併症は認められず、退院までの期間は、平均12.9日であった。

脾摘後の観察期間中央値は21ヶ月で、全例生存、脾摘後の無病生存期間は、2年、5年とも57%であった。

脾摘は安全に施行可能であり、卵巣癌症例においてoptimal surgeryが達成されるならば、脾摘を行うことは臨床的に有用と考えられた。

A. 研究目的

進行卵巣癌症例あるいは再発卵巣癌症例では、腫瘍縮小手術において残存腫瘍径1cm未満あるいは完全切除などのoptimal surgeryが達成できた場合には予後の改善が得られることが知られている。卵巣癌症例においては、しばしば上腹部転移が認められ、脾臓も転移の好発部位の一つである。脾臓転移を有する卵巣癌症例に対する脾摘の有用性について検討を行った。

B. 研究方法

2001年12月以降、当院で脾摘を含む腫瘍縮小手術を行った卵巣癌症例は8例であった。8例のうち、初回治療中の術前化学療法後のIDS（Interval Debulking

Surgery）3例、再発時のSDS（Secondary Debulking Surgery）5例であった。再発例5例のうち1例は化学療法後に手術を行った。

（倫理面の配慮）

これらの症例につき、臨床的検討を行った。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ない、患者および家族の同意を得て行った。

C. 研究結果

8例の手術時の平均年齢（範囲）は52.3（27-74）歳、PSは1が4例、2が4例、組織型は8例全例が漿液性腺癌、初回治療例3例の臨床進行期は、IIIC期2例、IV期1例、再発例5例の初回治療時の臨

床進行期はIB期1例、IIIA期1例、IIIC期1例、IV期2例、であった。再発例の、初回治療から再発手術までの平均期間(範囲)は、59.0(23-181)Mであった。

手術後の残存腫瘍は、再発例の1例で5mm以内のmicroscopicな残存を認めたが、他の7例では完全切除が得られた。

初回手術例3例の平均の手術時間、出血量は、318(255-430)分、392(132-703)ml、再発例5例の手術時間、出血量は、166(85-275)分、185(107-322)mlであり、術中、術後の輸血を要した症例はいなかった。術後の合併症として特記すべき重篤な合併症は認められず、入院中に術後化学療法を行った5例の化学療法開始までの期間は、12.8(12-14)日、入院中に化学療法を行わなかった3例も含めた8例の退院までの期間は、12.9(7-15)日であった。8例の脾摘後の観察期間中央値は21(1-73)M、平均観察期間28Mで、全例生存、脾摘後の無病生存期間は、2年、5年とも57%であった。

D. 考察

卵巣癌に対する腫瘍縮小手術において、脾摘を追加することは、手術侵襲にあまり影響することなく、比較的安全に行うと考えられた。

脾摘を行ない、optimal surgeryが達成できた症例においては、良好な予後が得られた。

E. 結論

卵巣癌症例において、脾臓転移が認められた場合、全体としてoptimal surgeryが達成されうるならば、良好な予後が期待でき、積極的に脾摘を行うことは臨床的に有用と考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 恩田貴志：【婦人科がん再発への対応】卵巣がん再発 限局病巣に対する手術療法、産科と婦人科 74(10)：1189-1194、2007.
2. 恩田貴志：【Neoadjuvant Therapyの適応と効用・II】卵巣癌、癌と化学療法 34(11)：1735-1739、2007.
3. 恩田貴志：特集【子宮がん・卵巣がん～最新の治療と看護①】子宮がん・卵巣がんの治療戦略、がん看護 12(7)：679-683、2007.

2. 学会発表

1. 植原貴史、恩田貴志、他：「Cloacogenic adenocarcinomaの1例」、第113回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 6月3日、2007年、東京.
2. 植原貴史、恩田貴志、他：「内膜症から発生したと考えられる腔腺癌の2例」第42回日本婦人科腫瘍学会、6月28日～7月1日、2007年、東京.
3. 加藤有紀、恩田貴志、勝俣範之、他：「TAM内服の既往を有する子宮体癌症例の臨床病理学的検討」第42回日本婦人科腫瘍学会 6月28日～7月1日、2007年、東京.

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

初回化学療法不応卵巢がんに対する新たな化学療法の開発に関する研究

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

Paclitaxel と carboplatin(TC 療法)による化学療法後に再発してきたいわゆる refractory relapse 症例に対して CPT-11+etoposide の phase II study を行い有用な結果が得られた。

A. 研究目的

進行卵巢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。本研究は卵巢がんに対して80%程度の縮小が期待できる有効な抗がん剤の存在によっている。しかしながらそのうち30%は再発してくる。この再発症例のうち6ヶ月以内の再発病巣はプラチナ製剤に対して不応性であり refractory relapse(RR)と呼ばれる。NAC後の卵巢がんの予後を改善して行くためにはこれらRR症例に対して効果のある regimen を探索することも重要な課題の一つである。昨年度はCPT-11+docetaxelの有用性を示したが、本年度はCPT-11+etoposideが有用かどうかを検証する。

B. 研究方法

RR 症例に対する CPT-11+etoposide 療法の regimen は CPT-11:70mg/m², div, d1, d8, d15 3 週毎、etoposide: 50mg/day 連日内服、目標症例は 30 例とした。

(倫理面への配慮)

プロトコルを作成し、IRB で承認を受けて行った。十分なインフォームドコンセントをいただいて本研究を行った。

C. 研究結果

目標 30 例に達しており、そのうち 27 例が解析可能であった。測定可能病変を有する 17 症例における Overall response rate は 44.4%(95%CL:30.5-61.8%)、complete response は 1 例に重篤な有害事象は認められなかった。Response duration の中央値は 11 ヶ月であった。全症例の無増悪生存期間の中央値は 9 ヶ月(1-28 ヶ月)、生存期間の中央値は 17 ヶ月(3-31 ヶ月)であった。重篤な有害事象は認められなかった。

D. 考察

CPT-11+etoposide 療法は refractory relapse 症例に対して有望なレジメンであることが明らかとなった。

E. 結論

プラチナ製剤不応再発卵巢癌に対して行われる second line chemotherapy として CPT-11+etoposide 療法はさらに症例を増やして第 2 相試験で検証する価値がある治療法である。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawano K, Kamura T, et al. : Peptide YY producing strumal carcinoid of the ovary as the cause of severe constipation with contralateral epithelial ovarian cancer. J Obstet Gynaecol Res, 33(3):392-396, 2007.
2. Nishio S, Sugiyama T, Kitagawa R, Kamura T, et al. : Pilot study evaluating the efficacy and toxicity of irinotecan plus oral etoposide for platinum-and taxane - resistant epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol, 106(2): 342-347, 2007.
3. Ushijima K, Yoshikawa H, Konishi I, Saito T, Iwasaka T, Kamura T, et al. : A multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. J Clin Oncol, 25(19): 2798-2803, 2007.

2. 学会発表

1. Ota S, Kamura T, et al. : Controversy of retroperitoneal lymphnode dissection for ovarian cancer. The 53rd Annual Congress of the Japan Section, 2007. 6. 9-10 Kyoto, Japan.
2. Kamura T : Preservation of fertility for the gynecologic

cancer patients. The 12nd Seoul International Symposium&93th annual congress Korean Society Obstetrics and Gynecology, 2007. 10. 5-6 Seoul, Korea.

3. Tsuda N, Kamura T, et al. : The polysomal RNA from ovarian cancers can stimulate tumor antigen-specific immunity. The 14th The European Cancer Conference, 2007. 9. 23-27 Barcelona, Spain.
4. Nishio S, Kamura T, et al. : Cap43/NDRG1 is a molecular marker of angiogenesis and prognosis in cervical adenocarcinoma. The 14th The European Cancer Conference, 2007. 9. 23-27 Barcelona, Spain.
5. Kamura T, et al. : Efficacy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on detection of gestational trophoblastic neoplasia. The 14th World Congress on Gestational Trophoblastic Diseases, 2007. 11. 11-14 Fukuoka, Japan.

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

進行卵巣がんと CyclinD2 遺伝子プロモーターのメチル化に関する研究

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

プロモーターCpG 部位の DNA メチル化異常は遺伝子発現を抑制する。CyclinD2 は細胞周期の調節、分化や悪性化に影響する遺伝子で、プロモーター領域の異常なメチル化によって不活性化されることが種々のヒト癌で示されている。本年度の研究として、CyclinD2 のプロモーター領域のメチル化状態を卵巣がん細胞や手術標本を用いて検討し、メチル化状態と様々な臨床病理的な因子との関連性を解析した。12 個の卵巣がん細胞株と 71 例の手術標本で CyclinD2 遺伝子のメチル化状態と遺伝子発現を評価するために、メチル化特定 PCR (以下、MS-PCR) と定量化 RT-PCR を行った。CyclinD2 の異常メチル化は、12 細胞株のうち 5 株で、71 例の卵巣がん組織中 16 例に見られた。メチル化のある 5 株ではメチル化を伴わない細胞株よりも CyclinD2 の発現は低かった。卵巣がん組織の CyclinD2 のメチル化状態は進行期や残存腫瘍の大きさ (>2 cm) (それぞれ、 $P=0.027$ と $P=0.031$) に関連があった。単変量解析では CyclinD2 の異常メチル化がある患者は、メチル化のない場合よりも disease-free survival (DFS) が有意に低かった ($P=0.021$)。CyclinD2 遺伝子の異常プロモーターメチル化は卵巣がん進行に関連しており、DFS との有意な相関は卵巣がんの化学療法の感受性とメチル化の関連性を示唆するものと考えられた。

A. 研究目的

卵巣がんは婦人科腫瘍の中で最も悪性度が高いものである。初期の段階では無症候性であるために、多くの患者は進行した状態で発見される。化学療法に高い感受性を示すが、進行癌の予後はいまだに不良である。

エピジェネティックな変異はがん抑制遺伝子が不活性化されるメカニズムの一つと考えられ、特に CpG 部位のシトシン残基のハイパーメチル化はクロマチン構造の変化をもたらす遺伝子発現の不活性化をおこす。卵巣がんでの DNA のハイパーメチル化の研究からは、各種ホルモン受容体、サイトカイン、細胞内のシグナ

ル伝達系の因子、接着分子、DNA 損傷チェックポイント遺伝子、細胞周期調節因子などがエピジェネティックなダウンレギュレーションを受ける遺伝子として同定されてきた。

Cyclin は Cyclin 依存性キナーゼ (以下、cdk) のような一連の遺伝子を調節ことによって、細胞周期を制御するタンパク質ファミリーである。D1、D2 と D3 の CyclinD は細胞周期の G1 初期チェックポイント調整で重要な役割をはたしている。それらは網膜芽細胞腫抑制タンパク (Rb) のリン酸化を引き起こす cdk4 や cdk6 を活性化し、転写因子 E2F から Rb を分離することで DNA 転写を可能にして

いる。乳癌、甲状腺癌、胃癌、リンパ腫などでCyclinD1は過剰発現しており、癌原遺伝子ではないかと考えられている。CyclinD2の異常発現もまたヒト卵巣顆粒膜細胞腫や精巣生殖細胞腫の細胞株で示されている。

一方でCyclin D(特にD2)には増殖抑制作用も認められる。CyclinD2は増殖停止状態にある線維芽細胞で著しくアップレギュレートされる。さらに、CyclinD2を一時的に過剰発現させると、細胞周期の進行やDNA合成が抑制される。これはCyclinD2の別の役割として細胞周期からの離脱を促進したり、非増殖状態を維持する作用があることを示している。またCyclinD2の発現は乳癌、胃癌、肺癌、卵巣顆粒膜細胞腫で抑制されるが、その発現低下がプロモーター領域のハイパーメチル化の結果であることが示されている。

本年度の研究として、進行卵巣がんにおける化学療法の感受性を予測することを目的として、CyclinD2のプロモーター領域のメチル化状態や遺伝子発現レベルを調べ、卵巣がんの患者の様々な臨床病理のパラメーターとの間の相互関係について評価した。

B. 研究方法

1. 細胞株

卵巣癌細胞株として、OVCAR3, SKOV3(腺癌), Caov3, OV90(漿液性腺癌), TOV21G, ES2(明細胞腺癌)、TOV112D(類内膜腺癌)、JHOS2, JHOS3, HTOA(漿液性腺癌)、OMC3(粘液性腺癌)、JHOC5(明細胞腺癌)を用いた。細胞株は10%ウシ胎児の血清と1%ペニシリン/ストレプトマイシンを加えたDMEM/F12培地(Invitrogen)で培養した。

2. 手術標本と臨床データ

研究を行うに当たり、事前に研究プロトコルを東北大学医学部倫理委員会の審査にかけ承認を受けた。東北大学病院

で1988年から2002年の間に手術をした71例の卵巣がん手術標本を用いた。全ての患者から手術前に書面によりインフォームドコンセントを得た。患者の年齢、組織型、ステージ、分化度、術後の残存腫瘍径、予後などの情報をカルテから得た。追跡期間は59ヶ月(4-120ヶ月)。

3. メチル化特定PCR(methylation specific PCR: MSP)

AquaPure Genomic DNA kit(Bio-Rad)を用いてゲノムDNAを抽出した。PCRに使用したプライマーは、非メチル化反応(U)のため、5'-AGAGATGTGTTAGGGTTGATT-3' と 5'-ACATCCTCACCAACCCTCCA-3' (-1431 to -1326, 106bp)を使用した。またメチル化反応(M)のために、

5'-GGCGGATTTTATCGTAGTGC-3' と 5'-CTCCACGCTCGATCCTTCG-3' (-1404 to -1304, 101bp)を用いた。反応生成物はethidium bromideで染め紫外線下で見えるようにした3%アガロースゲルを電気泳動することで分離した。

4. 定量化RT-PCR

RNAをIsogen reagent(日本遺伝子)を用いて抽出した。RNAをRNase-free DNase(Roche Diagnostics; 1μg/μL)で処理した後、逆転写した。PCRはiCycler system(Bio-Rad)を使用した。PCR反応のためのプライマーは以下の通り: CyclinD2-F,

5'-TACTTCAAGTGC GTGCAGAAGGAC-3' と CyclinD2-R, 5'-TCCCACACTTCCAGTTGC GATCAT-3';

β-actin F, 5'-CCAACCGCGAGAAGATGAC-3'

と β-actin R, 5'-GGAAGGAAGGCTGGAAGAGT-3'。β-actinプライマーをポジティブコントロールとして用いた。Cyclin D2の発現レベルはβ-actinの発現量を基準として標準化した。

5. 5-aza-2'-deoxycytidine と trichostatin A 処理

エピジェネティック変化が Cyclin D2 遺伝子の発現低下に関与することを確認するために、5-aza-2'-deoxycytidine (5azaC) (Sigma) ; 脱メチル化物質、と trichostatin A (TSA) (Sigma) ; ヒストン脱アセチル化抑制物質、を添加して、細胞増殖と Cyclin D2 mRNA の変化を調べた。

卵巣癌細胞株 (OMC3, OVCAR3, JHOS2, JHOC5 そして SKOV3) は 10 cm シャーレで 70% の段階まで培養した後、5 日間 1.0 μ M 5azaC で処理した。0.5 μ M TSA でも同様に処理した。Cyclin D2 mRNA の発現を定量化 RT-PCR によって解析した。

6. 免疫組織化学

組織中の Ki-67 の発現を免疫組織化学で調べた。Ki-67 (MIB-1) へのモノクローナル抗体は DAKO から購入した。抗体の希釈は 1 : 50 とした。

7. 統計解析

統計解析は Stat View 5.0 software (SAS Institute) を使って行った。Cyclin D2 mRNA 発現レベルとメチル化状態との相関は Mann-Whitney U-test により検討した。メチル化状態と様々な臨床病理学的パラメーターとの間の有意性は Friedman's χ^2 r-test と Mann-Whitney U-test にて評価した。予後因子との関連性に関しては Kaplan-Meier 法による単変量解析を行った。さらに log-rank test も行った。多変量解析は各独立した変数の予測される効果を評価する為に Cox 回帰モデルを用いた。いずれも P 値が 0.05 未満の場合に有意差ありと判定した。

(倫理面への配慮)

本研究に臨床検体を使用するにあたり、患者に本研究の主旨を十分に説明し文書による同意を得た。また本研究の目的や意義、研究計画を東北大学倫理委員会にかけその承認を得てから実験を開始した。検体は匿名化しコード化することにより、遺伝子解析結果が患者情報と直接連絡しないように配慮した。

C. 研究結果

メチル化された Cyclin D2 に一致しているバンドは 12 細胞株のうち 5 つに見られ、その内 3 つに非メチル化バンドも含まれていた。そのメチル化バンドは、漿液性腺癌 (Caov3, OV90) 由来の 5 細胞株のうち 2 つ、明細胞癌 (ES2) 由来の 3 細胞株のうち 1 つ、粘液性腺癌 (OMC3) で 1 つが見つけられたが、類内膜腺癌ではなかった。正常卵巣組織はメチル化バンドに対してネガティブであった。手術標本では 71 例中 16 例でメチル化バンドが見られた。

細胞株での Cyclin D2 遺伝子の発現はメチル化を持つ細胞株でメチル化を持たない細胞株よりも低い傾向があった ($P=0.19$, Mann-Whitney U-test)。正常卵巣組織での Cyclin D2 遺伝子の発現レベルは卵巣癌細胞株と比べて高かった。

MSP と定量化 RT-PCR 解析で Cyclin D2 遺伝子の発現はメチル化のない細胞株で減少していた。この遺伝子の不活性化にエピジェネティック変異の関与を調べるために、細胞株 (JHOS2, JHOC5, そして SKOV3) に 5azaC や TSA を添加した。TSA で JHOS2 細胞を処理したものは 5azaC で処理したものよりも再発現が高かった。TSA で JHOC5 を 16 時間処理したものは、発現量が 84.4 倍に増加し、5azaC では 137 倍に増加した。SKOV3 は TSA で処理してもこの遺伝子の発現量は増加しなかった。これらの結果は、ヒストンの脱メチル化は SKOV3 ではなくて JHOS2, JHOC5 細胞の Cyclin D2 遺伝子の不活性化に関与するかもしれないことを示している。

Cyclin D2 のメチル化状態に関連する臨床病理学的パラメーターとして、メチル化状態は特に進行期と 2 cm 以上の残存腫瘍に関係していた。メチル化状態と年齢、PS、組織型、組織学的分類そして Ki-67 labeling index との間に関連性はなかった。

生存率に関連した各変数に対する予後の有意性の単変量解析では、PS、進行期、組織型そして残存腫瘍サイズは

disease-free survival (DFS) と関係していた。Cyclin D2 のメチル化状態は特に DFS との強い関連性があった。すなわちメチル化を伴う場合はメチル化を伴わない場合よりも DFS が有意に低かった ($p=0.021$)。全生存に関しては、メチル化の場合は非メチル化の場合よりも予後が悪いが有意性はなかった ($P=0.063$)。多変量解析では、Cyclin D2 のメチル化状態は独立した予後因子ではなかった。

D. 考察

プロモーター領域の異常メチル化は多くのヒト癌に見られ、がん抑制遺伝子、DNA 修復遺伝子、細胞周期調節遺伝子、アポトーシス関連遺伝子を含む様々な遺伝子の転写不活性化における共通のメカニズムである。本年度の研究において、我々は、いくつかの卵巣がんにおける Cyclin D2 遺伝子のプロモーター領域のメチル化状態を検討し、Cyclin D2 遺伝子発現のレベルを測定し、Cyclin D2 プロモーターのメチル化状態と卵巣がん患者の様々な臨床病理学的な因子との関連性を検討した。卵巣がんにおける Cyclin D2 プロモーターメチル化は、特に病期の進んだ症例やより大きな残存腫瘍のある症例で多く観察され、予後不良に関係している。DFS と関連することは、メチル化の程度が化学療法感受性とも相関する可能性を示唆する。

全体として卵巣癌細胞株での Cyclin D2 遺伝子の発現は、正常卵巣組織と比べて低かった。MSP と定量化 RT-PCR 解析から、ハイパーメチル化の存在が遺伝子発現を減少させる傾向にあった。さらに 5azaC 処理によって、Cyclin D2 遺伝子発現の増加が観察されたことから、プロモーターのメチル化あるいはヒストン脱アセチル化を含むエピジェネティック変異は卵巣がんの Cyclin D2 遺伝子の不活性化に関係していると考えられた。今後は、ヒストンのアセチル化状態の解析や、MSP とは異なる手法による DNA メチル化

解析をおこなって、我々のデータを補う必要がある。

5azaC あるいは TSA 処理により卵巣がん細胞の増殖が抑制された。これらの化学物質での処理は Cyclin D2 遺伝子再発現と同様に、細胞増殖を抑制した。すなわち、5azaC と TSA は卵巣がんでのエピジェネティック変異をターゲットとする治療薬となったり、Cyclin D2 遺伝子のエピジェネティック遺伝子不活性化が腫瘍増殖のマーカーとして使われるかもしれないことを示唆している。しかし、他の腫瘍抑制遺伝子でもこれらの処理によって再発現し、これらの化学物質はそれ自身が細胞毒性をもつことから、さらなる研究が必要となる。

Cyclins D は、細胞周期の G_1 期での初期の調節因子である。増殖促進を活性化することで知られるが、一方で成長抑制作用も持つ。そのために Cyclin D2 の発現減少は異常な細胞増殖や悪性変異の一因となるかもしれない。実際、DNA プロモーターメチル化に次ぐ Cyclin D2 遺伝子不活性化はいくつかのヒトの癌で立証されてきた。乳癌のほぼ半数に Cyclin D2 プロモーターのメチル化が見られ遺伝子不活性化が関係している。肺の小細胞癌や非小細胞肺癌、胃癌などでも Cyclin D2 ハイパーメチル化が観察される。最近の研究では、手術標本の 22.5% と細胞株の 41.7% に Cyclin D2 プロモーターの異常なハイパーメチル化があったことが報告されている。Cyclin D2 プロモーターの異常メチル化は、乳癌において腫瘍形成の初期段階であるといわれている。しかし、我々の結果は、卵巣がんではこの遺伝子の異常メチル化がむしろ腫瘍進行に関連して可能性を示唆した。

E. 結論

卵巣がんにおける Cyclin D2 プロモーターメチル化は、特に病期の進んだ症例やより大きな残存腫瘍のある症例で多く観察され、予後不良に関係している。プ

ロモーターのメチル化の存在は遺伝子発現を抑制し、Cyclin D2 遺伝子においてもその不活性化はメチル化により起こっていると推定される。これらの結果は、Cyclin D2 のプロモーターの異常メチル化、あるいはメチル化によって起こるこの遺伝子の発現減少が卵巣がんの生物学的特徴と関係し、病期の進行に重要な役割をするかもしれないこと示唆している。DFS と関連することは、メチル化の程度が化学療法の感受性とも相関する可能性を示唆する。卵巣がんでの Cyclins D の役割のさらなる理解が、診断法あるいは分子治療につながる可能性を秘めている。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakuma M, Yaegashi N, et al.
Promoter methylation status of the Cyclin D2 gene is associated with poor prognosis in human epithelial ovarian cancer.
Cancer Science
98(3):380-386. 2007.

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

早期卵巣明細胞腺癌における予後因子の解析

分担研究者	高野政志	防衛医科大学校病院 産科婦人科・指定講師
研究協力者	加藤雅史	防衛医科大学校 産科婦人科
	吉川智之	防衛医科大学校 産科婦人科
	佐々木直樹	防衛医科大学校 産科婦人科
	平田純子	防衛医科大学校 産科婦人科
	渡邊昭夫	防衛医科大学校 産科婦人科

研究要旨

卵巣明細胞腺癌（CCC）はプラチナ併用化学療法抵抗性であり進行例は予後不良である。CCCの臨床病理学的特徴や予後因子の同定を目的とし、1987年から2006年の間に当科において初回治療を行いPure-type CCCと病理組織学的に確認された症例を対象とし、予後をKaplan-Meier法、ロジスティック回帰解析で後方視的に検討した。CCCは合計102例であり、FIGO stage Ia期15例（15%）、Ic期39例（38%）、II期15例（15%）、III期27例（26%）、IV期6例（6%）であった。評価可能例の初回化学療法奏効率はCAP 22%（5/23例）、エトポシド+プラチナ製剤0%（0/5例）、塩酸イリリノテカン+シスプラチン（CPT-P）40%（4/10例）であった。無増悪生存（PFS）は進行例、残存腫瘍径1cm以上で有意に不良であった。I期症例では不完全手術症例は有意に無増悪生存率が不良で、進行例においては残存腫瘍の大きさのみが予後因子であった。早期例、進行例ともに化学療法の違いによる予後に差を認めなかった。I期症例においてはComplete surgical stagingの完遂が、進行例では残存腫瘍をなくすことが重要であることが再確認される結果であった。

A. 研究目的

卵巣明細胞腺癌（CCC）の病理組織学的特徴、予後因子を同定することを目的とした。特に半数をしめる腹腔内に限局したpT1期症例において後腹膜リンパ節郭清を含むComplete surgical stagingが予後にどのような影響を与えるかを中心に解析した。

B. 研究方法

当院において1987年から2006年までの20年間に於いて初回手術を含む治療、経過観察を行った症例を後方視的に解析した。当院では1993年から傍大動脈リン

パ節郭清を含む系統的後腹膜リンパ節郭清を施行しており、それ以前の症例は骨盤リンパ節郭清までしか行われていなかった。摘出検体の病理学的検討で明細胞腺癌部分が標本全体の90%以上を占めるPure-type clear cell carcinoma症例を対象とした。

対象年齢の中央値は53歳（range: 31-75歳）であった。進行期の内訳はIa期15例（15%）、Ic期39例（38%）、II期15例（15%）、III期27例（26%）、IV期6例（6%）であった。残存腫瘍径は0cm 65例（64%）、<1cm 11例（11%）、>1cm 26例（25%）であった。初回化学療

法としてはCAP療法 45 (44%)、エトポシド+シスプラチン併用療法 (EP) 7 (7%)、塩酸イリノテカン+シスプラチン併用療法 (CPT-P) 37 例 (36%)、パクリタキセル+カルボプラチン併用療法 (TC) 6 例 (7%) が含まれていた。経過観察の中央値は 48 ヶ月 (range: 2-166 ヶ月) であった。

Central pathologic review によって病理学的に計 102 例が Pure-type CCC に相当した。化学療法の奏効度、pT1M0 症例における予後因子の多変量解析、III-IV 期症例の予後因子の多変量解析を行った。予後解析には Kaplan-Meier 法を用いて、各群間の差異は Log-rank test により判定した。臨床病理学的因子の比較にはカイ二乗検定あるいは Student t-test を用い、P 値が 0.05 未満で有意と判定した。解析は Stat View version 5.0 (SAS Institutional Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。

(倫理面への配慮)

全ての研究者は、ヘルシンキ宣言に従い研究をすすめた。対象は当院の患者でありデータファイルは匿名化されて入力され、予後因子を解析するコンピューターは外部と接続されていないものを使用した。病理判定を含め、全ての予後解析は当院産科婦人科において行なわれ個人情報保護に努め外部への漏洩はない。

C. 研究結果

評価可能例の初回化学療法奏効率は CAP 22% (5/23 例)、エトポシド+プラチナ製剤 0% (0/5 例)、塩酸イリノテカン+シスプラチン (CPT-P) 40% (4/10 例) であった。

全症例の約半数をしめる Stage I 症例 (表 1) における予後因子を同定するために多変量解析を用いて予後因子の同定を試みた。

表 1 卵巣明細胞腺癌 pT1M0 症例の背景因子

因子	後腹膜リンパ節郭清		p-value
	あり (n=38)	なし (n=16)	
年齢 (歳)			0.13
< 54	19 (50%)	12 (75%)	
> 55	19 (50%)	4 (25%)	
PS			0.89
0	36 (95%)	15 (94%)	
1, 2	2 (5%)	1 (6%)	
進行期			0.30
Stage Ia	9 (24%)	6 (38%)	
Stage Ic	29 (76%)	10 (63%)	
癌性腹水、 洗浄細胞診			0.10
陰性	22 (58%)	13 (81%)	
陽性	16 (42%)	3 (19%)	
初回化学療法			0.02
CAP*	10 (26%)	11 (69%)	
パクリタキセル+ 白金製剤	5 (13%)	1 (6%)	
イリノテカン+白金製剤	23 (61%)	4 (25%)	

*CAP、サイクロホスファミド+ドキソルビシン+シスプラチン

pT1M0 症例において年齢 (54 未満、55 以上)、Performance status (0、1 以上) 腹腔内細胞診 (陽性、陰性)、Stage (Ia、Ic)、傍大動脈リンパ節郭清を含めた完全手術施行の有無 (施行群、非施行群)、初回化学療法 (CAP、CPT-P、TC) の各因子を用いて多変量解析すると傍大動脈リンパ節郭清を含めた完全手術施行を施行しなかった群は施行した群と比較し無再発生存が hazard ratio 5.72 (95% CI: 1.21-27.03, p=0.03) と有意に予後不良であり、独立予後因子となった (表 2)。

pT1a、pT1c に分けて無再発生存期間を図 1 に示す。両群ともリンパ節郭清をすることで 5 年生存率は約 10% 向上していた。再発は郭清群の 4 例 (11%)、非郭清群の 4 例 (25%) に認められた。全生存期間に対しての独立予後因子は明らかなものはない。