

200824055A

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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 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21(2009)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. 上皮性卵巣癌に対する3週ごとのTC療法のリフォロアップ方法に関する検討-----	5
勝俣 範之	
3. NAC 療法を行った進行卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する	
IDS における理想的な手術目標の検討-----	7
恩田 貴志	
4. 再発卵巣がんに対する化学療法の開発に関する研究-----	9
嘉村 敏治	
5. 卵巣明細胞腺癌に対する2次化学療法の治療効果に関する研究-----	11
八重樫 伸生	
6. 早期卵巣明細胞腺癌における系統的リンパ節郭清の意義-----	15
高野 政志	
7. 上皮性卵巣癌の経過観察に関する検討-----	23
中西 透	
8. 卵巣癌播種性転移におけるTGF-beta経路の解析-----	27
小西 郁生	
9. 多剤治療後再発卵巣癌に対する塩酸ジェムシタピン治療の有効性-----	29
星合 昊	
10. 当施設における卵管癌の臨床病理学的検討-----	30
齋藤 俊章	
11. 卵巣癌治療の個別化に関する基礎的・臨床的研究	
卵巣明細胞癌に対するCPT-11とcisplatin併用初回化学療法/後方視的検討-----	33
落合 和徳	
12. 癌抑制蛋白human Scribbleに関する研究-----	35
中川 俊介	
13. 進行卵巣がん治療におけるイリノテカンの有用性に関する研究-----	37
横田 治重	
14. 婦人科腫瘍における細胞接着分子をターゲットとした	
新規治療の開発と治療戦略の個別化-----	40
斉藤 豪	
15. 進行卵巣癌に対する Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) の後方視的研究-----	42
日浦 昌道	
16. 再発卵巣癌の診断における効率的サーベイランスに関する研究-----	48
西村 貞子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	50
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	51

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

研究代表者 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（JCOG 0602）が進行中である。平成 18 年 11 月に登録を開始したが、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 1 年 8 か月はほぼ順調に登録が進み 139 名で、平成 21 年 2 月 28 日現在 161 名の登録となっている。モニタリングでは特に問題なく進行している。登録が 150 名を超えたので、中間解析を予定している。

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  
星合 昊  
近畿大学医学部  
産婦人科・教授

齋藤 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  
中川 俊介  
東京大学医学部附属病院  
女性外科・助教  
横田 治重  
埼玉県立がんセンター  
産婦人科・科長兼部長  
斉藤 豪  
札幌医科大学  
産婦人科・教授  
日浦 昌道  
国立病院機構四国がんセンター  
手術部・部長  
西村 貞子  
大阪市立総合医療センター  
婦人科・副部長

## 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32施設(2施設増加、全施設でIRB承認済)。

(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行ったfeasibility study(第II相試験; JCOG 0206)の最終解析結果を論文化し、印刷中である。対象は第III相試験と同じで、primary endpointである完全腫瘍消失割合は41.5%、major secondary endpointである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、登録時の病期は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、<1cmが9名、>1cm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、<1cm、>1cm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。

第III相試験のモニタリングは、3月、9月に行われている。平成20年9月でのモニタリング(119例)では、層別化因子である病期、年齢、PSでは両群で全く差がなかった。手術先行群で正確に病期診断できている35例のうち、1例はIIC期であったが、それ以外では、病期、原発臓器、組織診断はすべて正診であった。

また、この試験の継続に関わるような問題点は指摘されていない。

#### 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相試験での3年生存率は60.1%で予測を大きく上回った。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相試験の登録は概ね順調に進行している。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、現在登録を終了した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、大きな成果が期待できる。

#### F. 健康危険情報

プロトコール治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象として、腫瘍融解症候群G3、消化管穿孔G3、消化管瘻-腹部、直腸G3、アレルギー反応G4が各1例に認められた。各症例は、プロトコール治療中止となったが、これら有害事象は、予期されるあるいは想定される範囲内の有害事象であり、試験は継続中である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Onuki M, Hamada H, Yoshikawa H, et al. Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sciences*, in press
2. Tanaka YO, Yoshikawa H, et al. MR and CT findings of leiomyomatosis peritonealis disseminata with emphasis on assisted reproductive technology as a risk factor. *Br J Radiology*, 82(975):44-47, 2009.
3. Onda T, Nakanishi T, Konishi I, Kamura T, Yoshikawa H: Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. *Gynecol Oncol*. in press.
4. Konno R, Yoshikawa H, et al.: Immunogenicity, reactogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II double-blind, randomized controlled trial at Month 7. *Int J Gynecol Cancer*, in press.

5. Abe K, Yoshikawa H, et al. Stem cells of GATA1-related leukemia undergo pernicious changes after 5-fluorouracil treatment. *Experimental Hematology*, in press
  6. Onda T, Konishi I, Kamura T, Yoshikawa H, et al. 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.
  7. Kondo K, Yoshikawa H, et al. Modification of human papillomavirus-like particle vaccine by insertion of the cross-reactive L2-epitopes. *J Med Virol*. 80(5): 841-846, 2008.
  8. Tanaka YO, Yoshikawa H, et al. Carcinosarcoma of the uterus: MR findings. *J Magn Reson Imaging* 28(2): 434-439, 2008.
  9. Satoh T, Yoshikawa H, et al. Silent venous thromboembolism before treatment in endometrial cancer and the risk factors. *Br J Cancer* 99(7): 1034-1039, 2008.
  10. Ochi H, Yoshikawa H, et al. Neutralizing antibodies against human papillomavirus types of 16, 18, 31, 52, and 58 in the serum samples from Japanese women with low grade cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Vaccine Immunol*. 15(10): 1536-1540, 2008.
  11. Ohara K, Yoshikawa H, et al. Comparison of tumor regression rate of uterine cervical squamous cell carcinoma during external beam and intracavitary radiotherapy. *Radiat Med*. 26(9): 526-532, 2008.
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）

総括研究報告書

上皮性卵巣癌に対する3週ごとのTC療法のフォローアップ方法に関する検討

研究分担者 勝俣 範之 国立がんセンター中央病院

臨床試験・治療開発部 薬物療法室・医長

#### 研究要旨

対象：2005年-2006年の当院における卵巣癌手術症例73人のうち、術前化学療法および術後化学療法としてTC療法(tri-weekly)を施行した37例を対象に、TC療法のfeasibilityを、完遂率、減量および延期理由、有害事象などにつき検討した。好中球減少性発熱は2例発症し、両者とも在宅でCPFX（シプロキササン）の内服で解熱した。G-CSFの投与は、腸閉塞の併発例1例のみで、発熱時の使用はなかった。当院でのTC療法投与方法（コース間のルーチンの外来受診、血液検査、G-CSF投与はしない）についてのfeasibilityが確認された。また、入院期間の延長は殆どが初回投与後であり、理由はすべて本人希望であり、副作用や合併症によるものはなかった。卵巣癌に対するTC療法は、外来でPS、全身状態を確認した上で、患者および家族の指導の上、外来投与で問題ないと考えられた。

#### A. 研究目的

卵巣がんの標準化学療法は、TC療法（paclitaxel:T+carboplatin:C）であり、欧米では外来通院が主流である。当院では2006年度まで、卵巣がんに対するTC（tri-weekly）療法を、一泊二日入院で行ってきた。コース間は、外来受診、血液検査、好中球減少のみでのG-CSF投与は、ルーチンで行っていない。今回、当院でのTC療法投与方法、フォロー体制についてのfeasibilityについて、レトロスペクティブに検討し、TC療法の外来施行可能性について考察する。

#### B. 研究方法

対象：2005年-2006年の当院における卵巣癌手術症例73人のうち、術前化学療法および術後化学療法としてTC療法

（tri-weekly）を施行した37例を対象に、TC療法のfeasibilityを、完遂率、減量および延期理由、有害事象などにつき検討した。

除外例：TC療法でもweekly投与例12例は除外した。

（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、患者の個人情報や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

予定投与コース数の未完遂症例は3例、原因は過敏反応G2、知覚障害G3、癌の進行によるものが各1例であった。減量は計17例（46%）で、Tが14例、Cが4例

であり、前者は知覚障害 G2-3 が 10 例、好中球減少による延期が 1 例、後者は好中球減少による延期が 3 例、過敏反応が 1 例であった。投与延期は 13 例 (35%) であった。好中球減少性発熱は 2 例発症し、両者とも在宅で CPFx (シプロキサ) の内服で解熱した。G-CSF の投与は、腸閉塞の併発例 1 例のみで、発熱時の使用はなかった。

#### D. 考察

当院での TC 療法投与方法 (コース間のルーチンの外来受診、血液検査、G-CSF 投与はしない) についての feasibility が確認された。また、入院期間の延長は殆どが初回投与後であり、理由はすべて本人希望であり、副作用や合併症によるものはなかった。外来で PS、全身状態を確認した上で、患者および家族の指導の上、外来投与で問題ないと考えられた。

#### E. 結論

以上の結果より、2007 年 7 月から全症例外外来にて TC 療法を施行している。

#### 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. Katsumata N, Kamura T, Nakanishi T, Ochiai K, et al. Phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin (JNS002) in Japanese patients with mullerian carcinoma (epithelial ovarian carcinoma, primary carcinoma of fallopian tube, peritoneal carcinoma) having a therapeutic history of platinum-based chemotherapy: a Phase II Study of the Japanese Gynecologic Oncology Group. Jpn J Clin Oncol. 38(11):777-785. 2008.

2. 西谷仁、勝俣範之:「アンスラサイクリン系」婦人科関連抗がん剤の必修知識 産科と婦人科3(43)303-307、2008.
3. 関好孝、勝俣範之、他:「婦人科がんと化学療法」ステップアップがん化学療法看護, 学研65-79, 2008
4. 平田泰三、勝俣範之:「放射線治療、外科的治療を依頼する病態とタイミング」内科医のためのがん診療 Update, Medicina, 45(8):1426-1429, 2008.
5. 勝俣範之:「分子標的薬関連」日産婦誌60(9):191-198, 2008.
6. 勝俣範之:「米国多施設共同研究グループへの参加 医師の立場から」腫瘍内科2(3):220-225, 2008.
7. 植原貴史、勝俣範之:「固形がんにおける薬物療法の進歩 婦人科がん」癌と化学療法 35(9):1488-1494, 2008.
8. 田辺裕子、勝俣範之:「婦人科がんの化学療法」チームで行うがん化学療法 ナーシングトゥデイ 日本看護協会出版会 10月臨時増刊号:112-116, 2008.

#### 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

NAC 療法を行った進行卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する  
IDS における理想的な手術目標の検討

研究分担者 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

NAC 後の IDS における理想的な手術の目標(optimal surgery)について検討を行った。

2002 年 1 月から 2002 年 2 月の間に、JCOG 婦人科腫瘍グループで行われた NAC 療法の feasibility study(JCOG0206)に登録され、NAC を行った 53 例のうち、NAC を完遂して IDS が施行された 47 例を対象として解析を行った。

47 例のうち IDS により 29 例は残存腫瘍なし、9 例は残存腫瘍径<1cm、9 例は 1cm 以上の残存腫瘍であった。残存腫瘍なし症例、残存腫瘍径<1cm 症例、残存腫瘍径 $\geq$ 1cm 症例の生存期間中央値は 35M、未到達、19M、3 年生存率は 72%、78%、22%で、残存腫瘍なし症例、残存腫瘍径<1cm 症例の間には有意な差は認められなかった(p=0.950、Log-rank)。残存腫瘍なし症例、残存腫瘍径<1cm 症例の無増悪生存期間中央値は、21M、14M、3 年無増悪生存率は 36%、0%であり、残存腫瘍なし症例において、有意に無増悪生存期間の延長が認められた(p=0.022、Log-rank)。

進行卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の NAC 後の IDS において、良好な長期予後を得るための理想的な手術の目標(optimal surgery)は残存腫瘍なしであると考えられた。

A. 研究目的

術前化学療法(NAC: neoadjuvant chemotherapy)を行った進行卵巣癌の中間腫瘍縮小手術(IDS: interval debulking surgery)における、残存腫瘍径と予後の関連から、IDS における理想的な手術目標(optimal surgery)を検討する。

B. 研究方法

2002 年 1 月から 2002 年 2 月の間に、JCOG 婦人科腫瘍グループで行われた NAC 療法の feasibility study(JCOG0206)に登録された 56 例のうち、臨床診断が非正診のため NAC が行われなかった 3 例を除いて 53 例に NAC が行われた。53 例のうち、NAC に対して PD であった症例、有害事象のため NAC を完遂出来なかった症例、NAC 完了後患者の拒否により IDS を行わなかった症例、合わせて 6 例を除いた 47 例に

対して IDS が施行された。これら 47 例の IDS における残存腫瘍径と予後の関連を Kaplan-Meier 法および Log-rank 法を用いて解析した。

(倫理面の配慮)

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なった。

C. 研究結果

47 例のうち IDS により 29 例は残存腫瘍なし、9 例は残存腫瘍径<1cm とすることが出来たが、9 例は 1cm 以上の残存腫瘍が残存した。47 例のうち生存例の観察期間中央値は 39M(34-46M)であった。残存腫瘍なし症例、残存腫瘍径<1cm 症例、残存腫瘍径 $\geq$ 1cm 症例の生存期間中央値は 35M、未到達、19M、3 年生存率は 72%、78%、22%であった。残存腫瘍なし症例、残存腫瘍

径<1cm 症例は、ともに残存腫瘍径 $\geq$ 1cm 症例に比して予後良好で、両者の間には有意な差は認められなかった(p=0.950、Log-rank)。

無増悪生存期間の比較では、残存腫瘍なし症例、残存腫瘍径<1cm 症例の無増悪生存期間中央値は、21M、14M、3年無増悪生存率は36%、0%で、残存腫瘍なし症例は残存腫瘍径<1cm 症例に比して有意に無増悪生存期間の延長が認められた(p=0.022、Log-rank)。

#### D. 考察

進行卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の NAC 後の IDS において、残存腫瘍なし症例では良好な長期予後が期待できると考えられた。残存腫瘍なしの状態は、JCOG0206 試験に登録された特に進行した III-IV 期癌症例であっても、55% (29/53)において達成することが出来た。残存腫瘍径<1cm 症例においては、短期予後では残存腫瘍なし症例と同等の予後が得られたが、全例で3年以内に増悪が認められており、残存腫瘍なし症例と同等の良好な長期予後を得るのは困難と考えられた。

#### E. 結論

進行卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の NAC 後の IDS において、良好な長期予後を得るための理想的な手術の目標(optimal surgery)は残存腫瘍なしであると考えられた。

#### 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:【婦人科がん治療の臨床試験 新たなエビデンスを求めて】 進行卵巣癌に対する NAC 化学療法 NAC vs. 術後 57(13): 2147-2155、2008.
2. Onda T, Nakanishi T, Iwasaka T, Konishi I, Kamura T, Yoshikawa H:

Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. Gynecol. Oncol. in press.

3. Onda T, Konishi I, Kamura T, Yoshikawa H, et al. 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

1. 加藤友康、恩田貴志、他:「基靭帯基底病変に対する外科的切除と機能保存」、第30回産婦人科手術学会 2月16日~2月17日. 2008年. 京都.
2. Uehara T, Onda T, et al.: Prognostic Impact of the History of Breast Cancer and the History of Tamoxifen or Toremifene Intake among the Patients with Uterine Carcinosarcoma., 39th Annual Meeting on Women's Cancer, March 9-12. 2008. Tampa, USA
3. Kasamatsu T, Onda T, et al.: Radical Hysterectomy for Stage IIB Cervical Cancer: 20-Year Experience at the National Cancer Center Hospital in Tokyo, Japan., 12th Biennial Meeting of the International Gynecologic Society, 2008. October 28- November 2, Bangkok, Thailand

#### 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

再発卵巣がんに対する化学療法の開発に関する研究

研究分担者 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

再発上皮性卵巣がん、卵管がん、原発性腹膜がんに対して再発形式により症例を二群に分け、異なる化学療法レジメンの効果を検討した。Sensitive Relapse 症例には Bi-weekly DC 療法が従来の方法より有害事象を軽減できる可能性があり、Refractory Relapse 症例には CPT/CBDCA 療法がより高い奏効率をもたらす可能性が示された。

A. 研究目的

上皮性卵巣がん、卵管がん、原発性腹膜がんに対しては、手術および化学療法の進歩により初回治療後の寛解率が向上している。しかしながら、進行がんの約70%は再発し、再発がんに対して確立された治療法はない。初回治療終了後6ヶ月以上経過して再発した症例は初回治療と同様の化学療法剤に奏効する 경우가多く Sensitive Relapse 症例とされ、一方初回治療終了後6ヶ月未満に再発、もしくは、初回治療中に増悪した症例は Refractory Relapse 症例とされ、系統の異なる薬剤を用いるべきと報告されている。このように同じ再発がんにおいても、両者は区別して取り扱うことが望ましい。今年度は再発上皮性卵巣がん、卵管がん、原発性腹膜がんに対する新たな化学療法剤レジメンの探索に際し、再発の形式により区別した二つの試験を計画した。

B. 研究方法

1) Sensitive Relapse 症例に対する検討  
プラチナ系薬剤や Paclitaxel を含む Regimen による治療に奏効し、6ヶ月以上経過してから再発または増悪した上皮性卵巣がん、卵管がん、原発性腹膜がん症例のうち、測定可能病変を有する症例を対象とし、Bi-weekly DC 療法

(Docetaxel 35mg/m<sup>2</sup> iv day1, 15, Carboplatin AUC 5 iv, day1, 4週毎投与) による治療法の有効性、安全性を検討する。目標症例数を30例とし、プロトコール作成後倫理委員会の承認を受けて、試験を開始した。予定症例の半数に到達した時点で中間解析を行い、その後の試験継続を検討することとした。

2) Refractory Relapse 症例に対する検討  
プラチナ系またはタキサン系薬剤を投与終了後6ヶ月未満の再発および投与中に増悪した上皮性卵巣がん、卵管がん、原発性腹膜がん症例のうち、測定可能病変を有する症例を対象とし、CPT/CBDCA 療法 (塩酸 irinotecan 60 mg/m<sup>2</sup> iv day 1, 8, carboplatin AUC 5 iv, day1, 3週毎投与) による治療法の有効性、安全性を検討する。目標症例数を45例とし、プロトコール作成後倫理委員会の承認を受けて、試験を開始した。予定症例の半数に到達した時点で中間解析を行い、その後の試験継続を検討することとした。

(倫理面への配慮)

プロトコールを作成し、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

1) Sensitive Relapse 症例に対する検討

17例集積した時点での効果判定においてCR3例、PR9例（奏効率70.5%）が確認された。有害事象は重篤なものは認められず、従来の3週毎の一括投与によるTC療法、DC療法より骨髄抑制が軽微であった。このまま試験継続とし、現在も症例集積中である。

#### 2) Refractory Relapse 症例に対する検討

現在登録症例は7症例であり、中間解析に至っていない。ただし、PRが確認されている症例が2例存在する。骨髄抑制は強度であるが、それ以外には重篤なものは認められていない。

#### D. 考察

Sensitive Relapse 症例に対するBi-weekly DC療法は、現在行われているFirst-line治療(TC療法、DC療法)の再試行において問題となる重篤な骨髄抑制を回避し、同等な効果が期待できる有望な化学療法レジメとして期待できる。また、現在有効な治療法がないといわれるRefractory Relapse 症例に対するCPT/CBDCA療法は検討に値すると思われる。

#### E. 結論

再発卵巣がん、卵管がん、腹膜がんにおいて、化学療法剤のはたす役割は大きく、前方視的研究による有望なレジメの探索は今後も必要である。その際は、病状の特徴を理解した症例選択基準を設けて行うことが特に重要である。

#### 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. Katsumata N, Kamura T, Nakanishi T, Ochiai K, et al. Phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin (JNS002) in Japanese patients with mullerian carcinoma (epithelial ovarian carcinoma, primary carcinoma of fallopian tube, peritoneal carcinoma) having a therapeutic history of

platinum-based chemotherapy: a Phase II Study of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Jpn J Clin Oncol.* 38(11):777-785. 2008.

2. Ota S, Kamura T, et al., Polypoid endocervical adenomyoma of the uterus : A case report with MR imaging pathological analyses. *Radiography*, 14:162 - 165, 2008.
3. Nishio S, Kamura T, et al., Cap43 / NDRG1 / Drg-1 is a molecular target for angiogenesis and a prognostic indicator in cervical adenocarcinoma. *Cancer letters*, 264:36 - 43, 2008.
4. Onda T, Konishi I, Kamura T, Yoshikawa H, et al. 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

1. Kamura T, :Preservation of fertility for women with gynecologic cancer. Annual Meeting of Taiwan Association of Obstetrics and Gynecology, 5.15-16 2008, Taipei, Taiwan
2. Kawano K, Kamura T, et al.: Clinicopathological predictive factors of persistence or recurrence after conization for cervical intraepithelial neoplasia. The 3rd Biennial Conference of Asia Oceania research organization on Genital Infections & Neoplasia , 5.29-31, 2008, Seoul, Korea

#### 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

卵巣明細胞腺癌に対する2次化学療法の治療効果に関する研究

研究分担者 八重樫 伸生 東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野・教授

研究要旨

卵巣明細胞腺癌は化学療法に抵抗性を示すと言われている。本研究では後方視的検討にて2次化学療法の治療効果を検討した。1992年から2002年まで卵巣明細胞腺癌と診断された75例を対象とした。初回化学療法は33例がシクロホスファミド、アドリアマイシン、プラチナ併用療法、24例がパクリタキセル、プラチナ併用療法、9例がイリノテカン、プラチナ併用療法、7例がイリノテカン、マイトマイシンC併用療法を施行した。無治療期間が6ヶ月以上をA群(24例)とし、6ヶ月未満をB群(51例)とした。A群ではPR 2例(8%) (1例;シクロホスファミド、アドリアマイシン、プラチナ併用療法、1例;イリノテカン、プラチナ併用療法)であり、B群ではPR3例(6%) (2例プラチナ、エトポシド併用療法、1例イリノテカン、プラチナ併用療法)であった。全生存期間中央値はA群が16ヶ月、B群が7ヶ月でA群がB群に比し生存期間が有意に長いという結果であった。(P=0.04) 卵巣明細胞腺癌は化学療法抵抗性であり、唯一無治療期間が長いかが予後良好因子であった。再発または治療抵抗性の卵巣明細胞腺癌に対する化学療法の研究が必要である。

A. 研究目的

卵巣明細胞腺癌はプラチナ製剤に抵抗性を示すといわれ、漿液性腺癌より予後不良である。最近の検討では、評価病変のある漿液性腺癌ではプラチナ製剤を基本とした化学療法では73~81%と高い奏功率であるにもかかわらず、明細胞腺癌は11~45%と低い奏功率である。

パクリタキセル、プラチナ併用療法は、現在上皮性卵巣癌すべての組織型の標準治療である。しかしながら明細胞腺癌では22~56%と低い奏功率である。さらに再発、治療抵抗性の明細胞腺癌に対する2次化学療法においては、奏功率10%以下と他の組織型と比べて極端に奏功率が低い。そこで本研究では、卵巣明細胞腺癌に対する2次化学療法の治療効果を検討することを目的とした。

B. 研究方法

1992年から2002年まで日本明細胞腺癌研究グループに属する6施設(防衛医大病院、東北大学病院、愛知がんセンター、鳥取大学病院、自治医科大学病院、岩手医科大学病院)で手術を施行し、病理学的に卵巣明細胞腺癌と診断された以下の5つの基準をみたす症例を対象とした。

1) central pathologic reviewにおいて2人の病理医により卵巣明細胞腺癌と診断された症例 2) 術後初回化学療法を施行 3) CTまたはMRIの画像で評価病変を有する再発または治療抵抗性の症例 4) 2コース以上2次化学療法を施行しており、2次化学療法の治療効果を評価できる症例 5) 臨床情報を得られる症例。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。

化学療法の効果判定はCT, MRIで評価を

行った。著効(CR)は評価病変が完全に消失し 4 週以上新病変の出現がない状態、有効(PR)は評価病変の縮小率が 50%以上であるとともに 4 週以上新病変の出現しない状態、不変(SD)は評価病変の縮小率が 50%未満 25%以内の増大にとどまり 4 週以上新病変の出現しない状態、進行(PD)は新病変の出現、または 25%以上の腫瘍の増大を認める状態とした。CA125 の変動は治療評価に使用しなかった。

増悪期間は 2 次化学療法開始日から腫瘍増大日までとした。生存期間は 2 次化学療法開始日から死亡または最終フォロー日までとした。生存曲線は Kaplan-Meier 法を使用し、群別の生存期間の有意性は Wilcoxon test と log-rank test で解析した。Chi-square test と Student's test は相関解析に使用した。P 値が 0.05 未満の場合に有意差ありと判定し、統計解析は Stat View 5.0 software (SAS Institute) を使用した。

(倫理面への配慮)

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。

### C. 研究結果

本研究の基準をみたした症例は 75 例であった。年齢の中央値は 52 歳(27 歳~76 歳)、観察期間の中央値は 9 ヶ月(2~72 ヶ月)であった。

初回化学療法は 33 例がシクロホスファミド、アドリアマイシン、プラチナ併用療法、24 例がパクリタキセル、プラチナ併用療法、9 例がイリノテカン、プラチナ併用療法、7 例がイリノテカン、マイトマイシン C 併用療法を施行していた。無治療期間が 6 ヶ月以上を A 群とし、24 例、6 ヶ月未満を B 群とし 51 例であった。

2 次化学療法は、シクロホスファミド、アドリアマイシン、プラチナ併用療法が 9 例、プラチナ、エトポシド併用療法が 13 例、パクリタキセル、プラチナ併用療法が 23 例、ドセタキセル、プラチナ併用療

法が 4 例、イリノテカン、プラチナ併用療法が 15 例、イリノテカン、マイトマイシン併用療法が 6 例、その他が 5 例であった。2 次化学療法の施行サイクルの中央値は 3 サイクル(2~9 サイクル)であった。

A 群では PR 2 例(8%) (1 例;シクロホスファミド、アドリアマイシン、プラチナ併用療法、1 例;イリノテカン、プラチナ併用療法)、SD 5 例(21%) (2 例;パクリタキセル、プラチナ併用療法、3 例;イリノテカン、プラチナ併用療法)であった。PD 以外の症例の 2 次化学療法の割合はシクロホスファミド、アドリアマイシン、プラチナ併用療法は 25%、パクリタキセル、プラチナ併用療法は 33%、イリノテカン、プラチナ併用療法は 57%であった。B 群では PR 3 例(6%) (2 例;プラチナ、エトポシド併用療法、1 例;イリノテカン、プラチナ併用療法)であり、SD は 6 例(12%)であった。PD 以外の症例の 2 次化学療法の割合はプラチナ製剤、エトポシド併用療法が 18%、パクリタキセル、プラチナ併用療法が 12%、イリノテカン、プラチナ併用療法が 38%であった。

全生存期間中央値は 11 ヶ月(9.5~13.4 ヶ月)であり、PR 症例は 17 ヶ月、SD 症例 14 ヶ月、PD 症例は 7 ヶ月であった。PD 以外の症例は PD 症例と比べてやや生存期間が長かったが、有意差は認められなかった( $P=0.07$ )。全生存期間中央値は A 群が 16 ヶ月、B 群が 7 ヶ月で A 群の全生存期間は B 群よりも有意に生存期間が長かった( $P=0.04$ )。年齢 (52 歳未満 vs 53 歳以上)、PS(0 vs 1, 2)、FIGO 進行期 (I, II vs III, IV)、初回治療時の残存腫瘍(あり vs なし)、無治療期間 (6 ヶ月未満 vs 6 ヶ月以上)において全生存率に対する多変量解析を行ったところ、唯一無治療期間が長いということだけが有意に予後良好因子であった( $P<0.001$ )。

### D. 考察

プラチナ感受性再発卵巣癌はプラチナ製剤を基本とした化学療法で 54%の奏功

率、パクリタキセル、プラチナ併用療法で66%の奏功率である。プラチナ抵抗性再発卵巣癌では25~30%の奏功率である。本研究では2次化学療法の全体の奏功率は6.7%、8%がプラチナ感受性腫瘍であり、6%がプラチナ抵抗性腫瘍であった。2群の奏功率は似ていたが、無病治療期間が長いということだけが、再発、治療抵抗性の卵巣明細胞腺癌においては予後良好因子であった。PD以外の症例がやや予後良好であった。それゆえにA群においてはPD以外の症例の割合が高いほど生存率の改善につながっていると考えられる。

一方A群ではPD症例の生存期間の中央値は12ヶ月であったが、B群では6.5ヶ月であった。これらの腫瘍の性質もPD以外の症例の割合と同様に予後と関与していると考えられる。しかしながら、本研究で示したように、2次化学療法は極端に低い奏功率であり、明細胞腺癌は化学療法抵抗性であることは間違いなく、それはこの腫瘍の予後不良の理由を意味している。初回治療において明細胞腺癌のプラチナ基本化学療法の奏功率は11~45%であり、パクリタキセル、プラチナ併用療法の奏功率は22~56%であり、他の組織型と比べて明らかに低い奏功率である。明細胞腺癌に対する初回化学療法のほかの治療としてはイリノテカン、プラチナ併用療法があり、30~42%の奏功率との報告がある。それに加えて、無病増悪期間は、パクリタキセル、プラチナ併用療法とイリノテカン、プラチナ併用療法とではあまり変わらないとの報告もある。本研究のように、2次化学療法の低い奏功率は初回化学療法の低い奏功率を反映していると考えられる。

今までに、明細胞腺癌に対する2次化学療法の効果についていくつか報告されている。再発明細胞腺癌においてプラチナ感受性腫瘍では9%、プラチナ抵抗性腫瘍では1%と低い奏功率であり、プラチナ感受性腫瘍の場合はパクリタキセル、プラチナ併用療法を選択し、プラチナ抵抗

性腫瘍にはジェムシタピンを3次化学療法として考慮するとの報告がある。

また、再発、治療抵抗性明細胞腺癌に対しパクリタキセル、プラチナ併用療法を施行した13症例で、再発まで12ヶ月以上の症例では20%(1/5)であり、12ヶ月未満の症例では25%(1/8)であるとの報告もある。本研究では、奏功率の高い化学療法はパクリタキセル、プラチナ併用療法ではなかった。しかしながら、プラチナ感受性腫瘍において、dormancyを保っていた症例の割合はパクリタキセル、プラチナ併用療法は33%であり、イリノテカン、プラチナ併用療法では57%、プラチナ抵抗性腫瘍では38%であった。

また、イリノテカン、ネダプラチン併用療法を2クール施行し、CRを得た症例も報告されており、われわれの結果と合わせると、再発卵巣明細胞腺癌の化学療法にはパクリタキセル、プラチナ併用療法またはイリノテカン、プラチナ併用療法が推奨される。

## E. 結論

本研究は多施設研究であり、2次化学療法を施行した再発卵巣明細胞腺癌症例を集めた大規模な研究である。

しかしながら、本研究から得られた結果は、卵巣明細胞腺癌、特に再発、治療抵抗性腫瘍は2次化学療法に抵抗性を示すことがわかった。再発または治療抵抗性の卵巣明細胞腺癌に対する化学療法の研究が必要である。

## 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. Suzuki F, Yaegashi N, et al. Loss of estrogen receptor beta isoform expression and its correlation with aberrant DNA methylation of the 5'-untranslated region in

human epithelial ovarian carcinoma. *Cancer Sci.* 99(12): 2365-2372, 2008.

2. Tokunaga H, Yaegashi N, et al. Clinicopathological significance of circadian rhythm-related gene expression levels in patients with epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 87(10):1060-1070, 2008.
3. Takano M, Yaegashi N, et al. Low response rate of second-line chemotherapy for recurrent or refractory clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study. *Int J Gynecol Cancer*, 18(5):937-942. 2008.

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系統的リンパ節郭清の意義

研究分担者	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・専門研修医
	吉川智之	防衛医科大学校 産科婦人科・専門研修医
	平田純子	防衛医科大学校 産科婦人科・助教
	佐々木直樹	防衛医科大学校 産科婦人科・通修医
	渡邊昭夫	防衛医科大学校 産科婦人科・通修医

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、進行例の予後は極めて不良である。しかし、CCCの約半数は卵巣に腫瘍が限局した状態(pT1M0)で発見される。これら早期症例に対して比較的侵襲の高い系統的リンパ節郭清を行うことが予後にいかに関与するかを後方視的に検討した。本邦の基幹病院10施設で1992年から2002年までの間に初回治療を開始した症例を集積した。全199例のpT1M0症例のうち、リンパ節転移陰性(pN0)125例、陽性(pN1)10例、リンパ節郭清非施行群(pNx)64例であった。pN1症例は有意にpN0症例より無増悪生存は不良であったが、全生存には差がなかった。多変量解析によって無増悪生存に対する独立予後因子は腹腔内の細胞診判定所見(p=0.04)であった。また、全生存に寄与する予後因子は同定できなかった。系統的リンパ節郭清を含む進行期判定手術手技はpT1M0症例の再発リスクを判定するためには有用であったが、それによる予後向上効果までは期待できないことが示唆された。特に癌性腹水陽性症例は手術手技では予後向上は難しく新たな治療戦略が必要であると考えられた。

A. 研究目的

卵巣明細胞腺癌(CCC)の中で約半数をしめる卵巣に限局した早期症例(pT1M0)において骨盤および傍大動脈リンパ節郭清を含む進行期判定のための手術手技が予後にいかなる影響を与えるかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

1992年から2002年までに本邦の基幹病院である10施設にお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。本研究に参加した施設は防衛医大、東北大、自治医大、大阪市立医療セン

ター、札幌医大、藤田保健衛生大、愛知がんセンター、鳥取大、神戸医療センター、岩手医大であり、各施設での倫理委員会で承認を得た上で研究に参加した。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。共同研究組織全体で334症例が中央病理判定でPure-type clear cell carcinomaと診断された。その中で135例がStageII以上であるため除外され、199例(60%)がpT1M0であり本研究の解析対象となった。

解析対象のなかで子宮摘出、両側付属記切除、腹腔内洗浄細胞診、大網生検の基本

手術に加えて、骨盤リンパ節郭清、傍大動脈リンパ節郭清まで施行した症例を系統的進行期判定手術症例とみなし、リンパ節転移の有無によってpN1あるいはpN0と分けた。これらの手技が全く行われ手いない、あるいは一部しか行われていない症例はリンパ節の状態が不明であると判断しpNx群とした。これらの手技の完遂度の評価は術者の記載によって行い、摘出したリンパ節の数は考慮に入れなかった。

解析対象199例のなかで184例(92%)の症例が3コースあるいは6コースの術後化学療法を受けていた。77例はパクリタキセルと白金製剤の併用療法、106例は他の白金製剤併用療法を施行されており、15例は化学療法を受けていなかった。

経過観察中の増悪(PD)は胸腹部CT画像あるいは骨盤MRI所見による新病変の出現をもって判定し、CA125等の血清レベルの上昇のみによってPDと判定しなかった。初回手術の日からPDまでの期間を無増悪生存期間とした。全生存期間は初回手術の日から死亡確認日あるいは最終予後確認日までとした。

患者の予後解析には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。患者のデータファイルは連結不可能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。全ての予後解析は防衛医大産科婦人科において行なわれたが、個人情報保護に努め外部への漏洩はない。病理判定を行なう際には連結可能匿名化された上で病理スライドが防衛医大に集積され、連結可能匿名化の対応

表は各施設の個人情報管理者が管理し病理判定する者には知らされていない。

### C. 研究結果

対象となったpT1M0症例199例のうちリンパ節転移陰性例125例(pN0、63%)、陽性例10例(pN1、5%)、不明症例64例(pNx、32%)の内訳であった。各群の経過観察の中央値はpN0群48ヶ月(6-130ヶ月)、pN1群50ヶ月(5-83ヶ月)、pNx群57ヶ月(5-150ヶ月)であった。各群の臨床病理学的パラメーターを表1に示す。

表1 pN別のpT1M0症例の背景

	pN0	pN1	pNx	P value
Total	125	10	64	
Age (years)				0.97
<54	78 (63%)	6 (60%)	40 (62%)	
>55	46 (37%)	4 (40%)	25 (38%)	
Performance status				0.15
0	117 (94%)	8 (80%)	62 (95%)	
1,2	7 (6%)	2 (20%)	3 (5%)	
pT status				0.61
pT1a	32 (26%)	3 (30%)	13 (20%)	
pT1c	92 (74%)	7 (70%)	52 (80%)	
Ascites/ malignant washing				0.98
Negative	77 (62%)	6 (60%)	41 (63%)	
Positive	47 (38%)	4 (40%)	24 (37%)	
Postoperative chemotherapy				0.39
Paclitaxel + platinum	51 (41%)	6 (60%)	20 (31%)	
Others <sup>a</sup>	64 (52%)	4 (40%)	38 (58%)	
None	9 (7%)	0 (0%)	6 (9%)	

<sup>a</sup>CAP, cyclophosphamide + doxorubicin + cisplatin; CP, cyclophosphamide + doxorubicin + cisplatin; CPT-P, cisplatin + irinotecan hydrochloride.

これら3群間の比較において年齢、performance status、pT亜分類、腹腔内細胞診判定、術後化学療法の種類は有意な偏

りを認めなかった。

各群の無増悪生存曲線を図1に示す。5年無増悪生存率はpN0群で84%、pNx群で75%、pN1群で51%であった。pN1群はpN0群と比較し有意に予後不良 ( $p=0.001$ ) であったが、pNx群とは有意差を認めなかった ( $p=0.06$ )。またpN0群とpNx群の間にも有意な差異を認めなかった ( $p=0.16$ )。

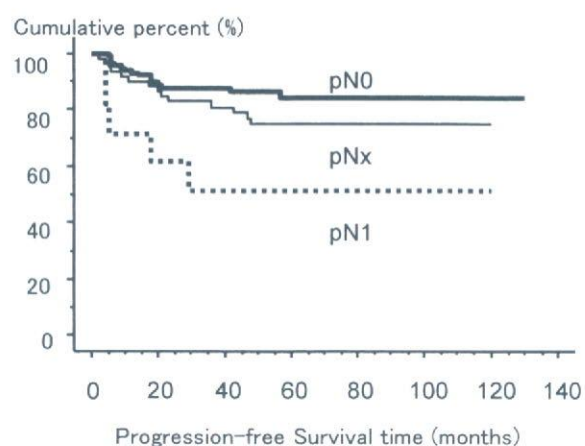


図1 pN別pT1M0症例の無増悪生存曲線

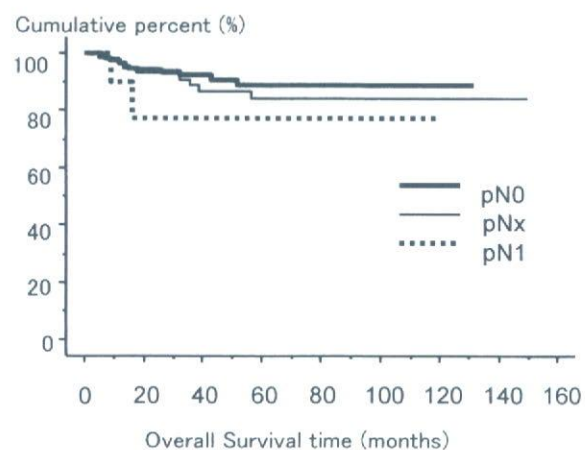


図2 pN別pT1M0症例の全生存曲線

また図2にpN別pT1M0症例の全生存曲線を示す。5年生存率はpN0群で88%、pNx群で84%、pN1群で79%であった。3群中のいずれの2群間においても予後に有意差を認めなかった ( $pN0$  vs.  $pNx$ ,  $p=0.52$ ;  $pNx$  vs.  $pN1$ ,  $p=0.52$ ;  $pN0$  vs.  $pN1$ ,  $p=0.22$ )。

これらの症例において年齢 (54 未満、55 以上)、Performance status (0、1 以上)、pT と pN 因子、腹腔内細胞診 (陽性、陰性)、初回化学療法の各因子を用いて多変量解析を行なった。表 2 にその詳細を示した。無増悪生存に関する独立予後因子としては腹腔内細胞診所見が同定された ( $p=0.22$ )。pN 因子は  $p=0.05$  のため独立予後不良因子とはなり得なかった。同様の因子を用いて全生存期間に関する予後因子を解析したが有意なものはなかった。

表2 卵巣明細胞腺癌pT1M0症例の無増悪生存に関する予後因子の多変量解析

因子	hazard ratio	95% confidence interval	p-value
年齢(歳)			0.92
<54	1		
>55	1.04	0.50;2.14	
PS			0.83
0	1		
1,2	1.08	0.54;2.15	
pT status			0.39
pT1a	1		
pT1c	1.67	0.52;5.37	
pN status			0.05
pN0	1		
pNx	1.62	0.20;13.33	
pN1	3.75	0.44;31.93	
Ascites/malignant washing			0.04
Negative	1		
Positive	2.07	1.03;4.16	
初回化学療法			0.17
ハクリタキセル +白金製剤	1		
その他 <sup>a</sup>	0.45	0.16;1.24	

<sup>a</sup>CAP, cyclophosphamide + doxorubicin + cisplatin;  
CP, cyclophosphamide + doxorubicin + cisplatin;  
CPT-P, cisplatin + irinotecan hydrochloride

腹腔内細胞診の所見別の無増悪生存曲線 (図3) と全生存曲線 (図4) を示す。細胞診所見は有意に無増悪生存に関するが全生存には関与しなかった。

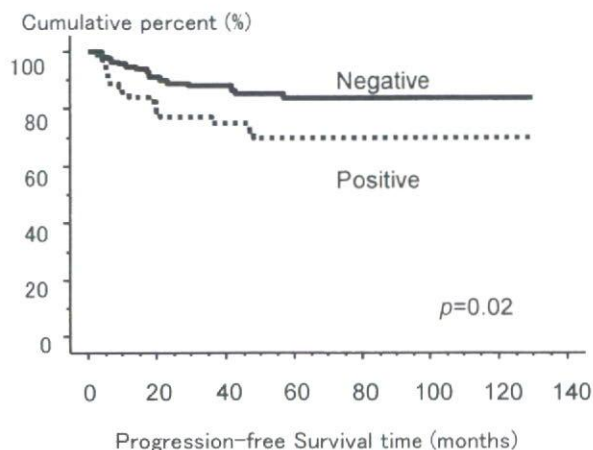


図3腹腔内細胞診所見別のpT1M0症例の無増悪生存曲線

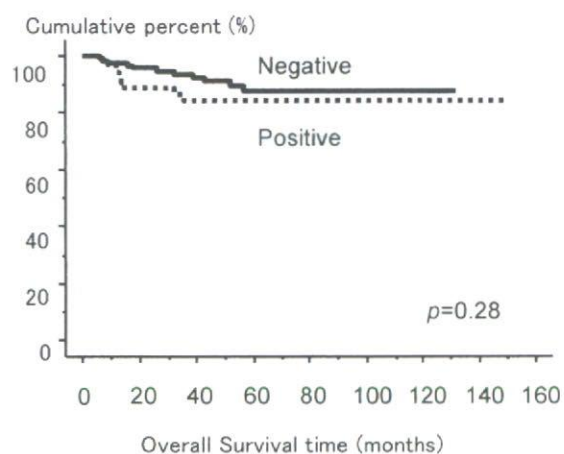


図4腹腔内細胞診所見別のpT1M0症例の全生存曲線

#### D. 考察

上皮性卵巣癌の pT1 症例の後腹膜リンパ節転移は約 20% であるとする報告がある (Cass I, et al: Gynecol Oncol 2001; Morice P, et al: J Am Coll Surg 2003; Negishi H, et al: Gynecol Oncol 2004)。卵巣癌の組織型からみると漿液性嚢胞腺癌は他の組織型よりもリンパ節転移が高頻度であることが示唆される (Baiocchi G, et al: Int J Gynecol Cancer 1998; Takeshima N, et al: Gynecol Oncol 2005)。明細胞腺癌の症例に限った報告をみると pT1a で 9.1%、pT1c で 7.1% のリンパ節転移を認めており (Takano M, et al: Br J Cancer 2006)、漿液性腺癌に比較し転移率は低い可能性がある。

リンパ節転移の有無と予後については意見が分かれている。リンパ節転移陽性症例が予後不良とする報告 (Sakai, et al: Gynecol Oncol 1997; Kanazawa K, et al: Gynecol Oncol 1999; Sakuragi N, et al: Gynecol Oncol 2000) がある一方、リンパ節転移の有無によって差がないとする報告 (Onda T, et al: Cancer 1998; Cliby WA, et al: Gynecol Oncol 2006) もある。これらの報告はいずれも後方視的観察によるもので症例数も十分といえないものも含まれている。卵巣癌 268 例において前方視的にリンパ節郭清とリンパ節生検を比較した検討によると、リンパ節郭清群は有意にリンパ節転移を発見できたが (22% vs. 9%,  $p=0.007$ )、5 年無増悪生存と 5 年生存には差を認めなかった (Maggioni A, et al: Br J Cancer 2006)。

今回の我々の検討でも pN 分類は無増悪生存では p 値 0.05 と多少の影響を及ぼす可能性はあるが有意とはならず、全生存に関しては全く関与していなかった。系統的リンパ節郭清を行なうことで予後を改善できる可能性は極めて低いことが示唆された。

しかしながら卵巣癌においてセンチネルリンパ節の同定は困難であることから (Negishi H, et al: Gynecol Oncol 2004)、リンパ節の状態を正確に判定し進行期を決定するためには系統的リンパ節郭清が必要であるという矛盾もあり臨床家を悩ましていたことも事実である。

今回の解析で pT1M0 の明細胞腺癌において無増悪生存に対する唯一の独立因子となったものは腹腔内の細胞診判定であった。腹腔内細胞診所見が早期卵巣癌の予後因子となりうることは以前から報告があったが (Mizuno M, et al: Oncology 2003; Chan JK, et al: Cancer 2008)、明細胞腺癌に限定した今回の解析でも同様が判明した。一般に明細胞腺癌は化学療法に抵抗性であるため、腹腔内細胞診陽性症例では化学療法抵抗性のクローンが