

例、後療法にも関わらず 2 年以内に癌の進行により死亡していた。現在までの抗癌剤治療の様々な発展や治療法の変化に伴い、この疾患に対する当院での治療法も統一しておらず、さらに症例数も少ないため、全体としての治療効果を判断することは困難であった。近年報告された文献では成熟嚢胞性奇形腫の扁平上皮癌への悪性転化症例のレビューを行ない、アルキル化剤の使用が長期生存に関連すること、放射線治療は生存期間の改善には関連しないことが報告されてはいるが、未だ有効な後療法の確立には至っていない。現在のところは卵巣癌やその他の婦人科癌におけるシスプラチンの有用性が加味され、シスプラチンを含む化学療法が行われている施設が多いと考えられ、本症例群でも施行されたすべての後療法に白金製剤が含まれている。本研究ではタキソールやネダプラチンを用い一時的な腫瘍縮小効果を得た症例も認めたことから、今後この悪性腫瘍に対する新たな化学療法の可能性が示唆された。今後さらに症例を重ねるとともに、治療方法に関する前方視的な検討も考慮していきたい。

E. 結論

悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫に対しては初回手術での完全摘出が予後の改善に有意に関連する。後療法については今後さらなる検討が必要である。

F. 研究発表

論文発表：今後予定

学会発表：2009 年 4 月 日本産科婦人科学会学術集会にて発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

がん領域における薬剤のエビデンスの確立を目的とした臨床研究

研究分担者 紀川純三 鳥取大学医学部附属病院がんセンター

研究要旨 卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌に対するベバシズマブの有効性を検討する目的で、米国GOGで行われている第Ⅲ相試験に参加し、本施設からも症例登録を行った。

A. 研究目的

進行上皮性卵巣癌・腹膜癌患者に対するカルボプラチン、パクリタキセル+プラセボ vs カルボプラチン、パクリタキセル+同時併用Bevacizumab に引き続くプラセボ維持療法 vs カルボプラチン、パクリタキセル+同時併用Bevacizumab に引き続くBevacizumab 維持療法の多施設共同ランダム化比較試験を、医師主導治験かつ国際共同試験で行い、Bevacizumab の卵巣癌に関する日米同時承認取得を目指す。

B. 研究方法

米国Gynecologic Oncology Group (GOG)で行われている、第Ⅲ相試験(GOG 218試験)に参加し、本施設からの症例登録を行い、プロトコル治療を施行する。
(倫理面への配慮)

本研究は施設のIRBで倫理的審査を受け承認された上で行われている。文書による説明を行い、同意文に署名を得る。

C. 研究結果

当院からはこれまで7例の症例が登録されている。1例目は腸管穿孔を起こし、治験中止となった。

3月にモニタリング予定である。

D. 考察

全体としての症例数の集積が良くないので、症例登録の推進が求められる。有害反応に対して、慎重に投与、観察をしていく必要がある。

E. 結論

さらなる症例登録が必要である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

G. 研究発表

1. 論文発表

別紙参照

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

1: Sato S, Itamochi H, Kigawa J, Oishi T, Shimada M, Sato S, Naniwa J, Uegaki K, Nonaka M, Terakawa N.

Combination chemotherapy of oxaliplatin and 5-fluorouracil may be an effective regimen for mucinous adenocarcinoma of the ovary: a potential treatment strategy. *Cancer Sci.* 2009 100(3):546-51.

2: Saga Y, Ohwada M, Suzuki M, Konno R, Kigawa J, Ueno S, Mano H.

Glutathione peroxidase 3 is a candidate mechanism of anticancer drug resistance of ovarian clear cell adenocarcinoma. *Oncol Rep.* 2008 20(6):1299-303.

3: Fujii S, Kakite S, Nishihara K, Kanasaki Y, Harada T, Kigawa J, Kaminou T, Ogawa T. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted imaging in differentiating benign from malignant ovarian lesions.

J Magn Reson Imaging. 2008 28(5):1149-56.

4: Shimogai R, Kigawa J, Itamochi H, Iba T, Kanamori Y, Oishi T, Shimada M, Sato S, Kawaguchi W, Sato S, Terakawa N. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha gene affects the outcome in patients with ovarian cancer.

Int J Gynecol Cancer. 2008 18(3):499-505.

5: Itamochi H, Kigawa J, Terakawa N.

Mechanisms of chemoresistance and poor prognosis in ovarian clear cell carcinoma. *Cancer Sci.* 2008 Apr;99(4):653-8.

6: Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, Sakuma M, Suzuki M, Saga Y, Kuzuya K, Kigawa J, Shimada M, Tsuda H, Moriya T, Yoshizaki A, Kita T, Kikuchi Y. 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.* 2008;18(5):937-42.

厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業
分担研究報告書

がん領域における薬剤のエビデンスの確立を目的とした臨床研究～卵巣癌

分担研究者 杉山 徹 岩手医科大学医学部 産科婦人科学教室 教授

研究要旨

進行卵巣癌に対する生存期間延長を目指した初回化学療法として、現時点で標準的な paclitaxel/carboplatin(TC)療法に血管新生(VEGF)阻害剤 bevacizumab の上乗せ効果を検討する国際ランダム化試験に 2 例登録できた。NCI から未承認薬 bevacizumab を含めすべての薬剤を空輸して投与を行っているが問題となる有害事象は発生していない。医師主導治験として順調に遂行できている。再発卵巣がんに対する Irinotecan / oral Etoposide 併用療法は、高い抗腫瘍効果と管理可能な副作用のもと、QOL を維持することが可能と考えられた。

A. 研究目的

上皮性卵巣癌の治療成績はプラチナ・タキサン製剤の導入により改善してきたが、長期生存という観点からは不十分である。現時点で抗癌剤のみでの治療効果は限界に達していると考えられ、欧米での研究の主体は分子標的薬に移行している。このように、特異的な molecular target が同定され、有用な分子標的薬が導入されない限り、これ以上の長期生存効果が期待できる治療法の開発は困難であろう。今後、初回化学療法では分子標的薬をパクリタキセル/カルボプラチン(TC)療法と併用、あるいは維持化学療法として用いることでの生存期間の延長を図ることが第一に求められている。Bevacizumab を用いたランダム化試験(RCT)が Gynecologic Oncology Group (GOG)を中心に行なわれており、我々も GOG-Japan 施設として医師主導試験の取り組みの中で参加している(GOG218)。一方、卵巣癌の 60%以上はセカンドラインが必要

となるが、世界標準の薬剤を用いることはできない。我々は多施設共同研究(Tohoku Gynecologic Cancer Unit: TGCU))としてイリノテカン(CPT-11)と経口エトポシドを併用したレジメンにて効果増強と毒性軽減に関して検討を行なった。

B. 研究方法

1. 初回術後肉眼的残存腫瘍を有する進行卵巣癌、腹膜癌、卵管癌(III～IV期)に対する「paclitaxel/carboplatin に続くプラセボ投与」、「paclitaxel/carboplatin + bevacizumab に続くプラセボ投与」と「paclitaxel/carboplatin + bevacizumab に続く bevacizumab 投与」の国際ランダム化試験(GOG218): paclitaxel 175mg/m²/3hr+Carboplatin AUC6 は3週ごとに6サイクル行なう。これに bevacizumab 15mg/kg あるいはプラセボは2サイクル目から併用する。維持投与の bevacizumab 15mg/kg あるいはプラ

セボの投与期間は15ヶ月である。Primary endpointは無増悪生存期間(PFS)である。

2. 再発卵巣癌に対する irinotecan (CPT-11) と経口エトポシド併用療法の検討(TGCU 101) : 評価可能病変もしくはCA125陽性を伴い、その他の適格基準を満たした再発卵巣癌で同意が得られた症例を対象とした。治療方法は、Irinotecan (60 mg/m² iv, day 1, 15), oral Etoposide (50 mg/body po, day 1-21) を28日ごとに4サイクル以上施行予定とした。Primary endpointを奏効率、Secondary endpointsを毒性、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)とした。

C. 研究結果

1)GOG 218: : 2008年度は現時点まで2例を登録して治療継続中であるが、問題となる毒性(SAE)は発生していない。

2)TGCU 101: 35例(pts)が登録された。年齢中央値は57歳(range 34-74), P.S.はそれぞれ、0: 22 pts, 1: 9 pts, 2: 2 pts, 3: 2 pts, 既往治療レジメン数は平均1.7であった。平均投与コースは7.9で、奏効率(CR+PR rate)は45.7%(16/35 pts), CR+PR+SD rateは82.9%(29/35)であった。主なGrade3以上の有害事象は白血球減少(48.6%), 好中球減少(54.3%), 貧血(17.1%), 血小板減少(2.9%), 下痢(2.9%), 悪心(8.6%)などであった。治療関連死は認められなかった。Median PFSは7ヶ月(range 1-33)で、median OSは19ヶ月(range 4-60)であった。

E. 結論

TC療法に bevacizumab を加える効果を

みる GOG218 試験は問題となる有害事象(SAE)の発症もなく順調に推移している。現在、2例の登録候補症例があり、2009年度へ向けて更なる症例の登録が期待できる。

3週ごとの cisplatin/irinotecan 併用療法は、安全かつプラチナ DI も30以上あり、術前化学療法の有用性が示唆された。腺癌に対してはタキサン系薬剤の有用性が期待でき、本年度から開始された phase II study を推進していく。また、cisplatin30mg/m² あるいは nedaplatin 30mg/m² 毎週併用での放射線化学療法も安全に行えることが示唆され、次年度は cisplatin40mg/m² での全国レベルでの臨床試験に参加する。

再発卵巣癌に対して Irinotecan / oral Etoposide 併用療法は、salvage therapy として高い抗腫瘍効果と管理可能な副作用のもと、QOLを維持することが可能と考えられ、second line 以降のレジメンとして有用な治療法であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

I. 論文発表

1. Izutsu N, Maesawa C, Shibazaki M, Oikawa H, Shoji T, Sugiyama T, Masuda T. Epigenetic modification is involved in aberrant expression of class III β -tubulin, TUBB3, in ovarian cancer cells. Int J Oncology, 2008; 32: 1227-1235.

2. Yokoyama Y, Moriya T, Takano T, Shoji T, Takahashi O, Nakahara K, Yamada H, Yaegashi N, Okamura K, Izutsu T, Sugiyama T, Tanaka T, Kurachi H, Sato A, Tase T, Mizunuma H. A phase II multicenter trial of concurrent chemoradiotherapy with weekly nedaplatin in advanced uterine cervical carcinoma: Tohoku Gynecologic Cancer Unit Study. *Oncol Rep*, 2008 (in press)
3. Sugiyama T, Ikuo Konishi. Emerging drugs for ovarian cancer. *Expert Opin. Emerging Drug*, 2008; 13(3): 1-4.
4. Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, Sakuma M, Suzuki M, Saga Y, Kuzuya K, Kigawa J, Shimada M, Tsuda H, Moriya T, Yoshizaki A, Kita T, Kikuchi Y. 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* 2008;18: 937-942.
5. 杉山徹、賀来宏維: がん治療における副作用軽減・QOL 向上. *漢方医学* 300:42, 2008.
6. 杉山徹: CPT-11 Frontier 2007. 第 45 回日本癌治療学会総会記録集 婦人科編(シナジー).
7. 杉山徹、高嵩: Current Organ Topics. 婦人科癌 V, 卵巣明細胞腺癌の特徴と取扱い. *癌と化学療法* 35(2): 228-232, 2008.
8. 杉山徹: 婦人科癌特集. 第 45 回日本癌治療学会総会(シナジー) 2008.
9. 杉山徹: 婦人科癌治療の最新情報「卵巣癌に対する治療戦略」 FOCUS on ONCOLOGY 8: 5-7, 2008.
10. 賀来宏維、高嵩、小見英夫、諸原雄一、熊谷晴介、庄子忠宏、小無理恵、杉山徹: パクリタキセルの末梢神経障害における Neurometer NS3000 を用いた牛車腎気丸の評価. *産婦人科漢方研究のあゆみ* 25:50-56, 2008.
11. 小見英夫、山手清令、杉山徹: 妊娠中のがん化学療法に関する知識. *産婦人科の実際* 57(4): 613-617, 2008.
12. 杉山徹、高嵩、熊谷晴介: 難治性卵巣癌への対応—明細胞性・粘液性腺癌を中心として— *日本婦人科腫瘍学会誌* 26(3):354-362, 2008
13. 井筒俊彦、庄子忠宏、杉山徹. 診断・治療症例 卵巣癌. *PET Journal* 1: 40, 2008.
14. 井筒俊彦、賀来宏維、杉山徹. 診断・治療症例 子宮頸癌. *PET Journal* 2: 47, 2008.
15. 杉山徹: 産科婦人科サブスペシャリティー領域の動向: 腫瘍 *日本癌治療学会. 産婦人科の実際* 57(7):1099-1104, 2008.

16. 金仁順、黒瀬顕、高取恵里子、池田真紀、杉山徹、澤井高志。卵巣子宮内膜症を発生母地とした境界悪性病変を伴う卵巣明細胞腺癌。診断病理 2008,25(3):226-228.
 17. 賀来宏維、熊谷晴介、杉山徹：エキスパートに学ぶ-漢方療法実践講座「処方の実際9」婦人科癌治療。臨床婦人科産科 2008, 62(8):1103-1111
 18. 杉山徹、寺内文敏、吉崎陽、井坂恵一。卵巣癌大網転移に対する大網・脾臓・膵尾部合併切除術。産婦人科手術 2008, 19:73-78
 19. 杉山徹。内科医のためのがん診療 Update がん薬物療法（化学療法）卵巣がん、原発腹膜がんを含む。medicina 2008, 45(8)：1457-1460.
 20. 杉山徹。婦人科悪性腫瘍。八戸日赤紀要 2008, 8(1):7-9.
 21. 杉山徹。平成 19 年度事業報告および 20 年度事業計画 [案]、第 6 回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構年次会議（総会）記録集 2008:40-44.
 22. 杉山徹。各委員会報告事項 監査委員会、第 6 回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構年次会議（総会）記録集 2008:40-44. 24-26.
 23. 杉山徹、熊谷晴介、吉崎陽：組織型別の上皮性卵巣癌治療戦略。臨産婦 2008, 62(10):1297-1301.
 24. 杉山徹、寺内文敏、吉崎陽、井坂恵一：卵巣癌大網転移に対する大網・脾臓・膵尾部合併切除術。産婦人科手術 2008, 19: 73-78.
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

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

卵巣癌における VEGF、TSP 発現と血管新生に関する検討

分担研究者 竹原 和宏 国立病院機構呉医療センター 婦人科・科長

研究要旨

目的：卵巣癌組織における Vascular endothelial growth factor (VEGF)、Thrombospondin (TSP)の発現と血管新生の関連について検討した。

方法：上皮性卵巣癌摘出組織 71 例を対象として、抗 VEGF 抗体、抗 TSP 抗体を用いた免疫組織化学的染色を行い VEGF および TSP の発現を腫瘍部と間質部にわけて検討した。血管新生に関しては抗 CD34 抗体を用いた免疫染色を行い、染色された微小血管を光学顕微鏡下でカウントし、微小血管密度 (microvessel density: MVD) として算出した。

結果：VEGF、TSP の発現率は腫瘍部でそれぞれ 70.4%、64.8%、間質部で 36.6%、38.0%であった。VEGF、TSP とともに腫瘍部での発現陽性例が陰性例と比較して有意に高値の MVD を示したが ($p=0.02$)、間質部の発現に関しては MVD の差を認めなかった。また、VEGF 陽性 TSP 陰性例は VEGF 陰性 TSP 陽性例に比し MVD 値は有意に高値であった ($p<0.01$)。

結論：卵巣癌において腫瘍細胞から産生される VEGF は血管新生促進因子として、TSP は血管新生抑制因子として重要である可能性が示唆された。

A. 研究目的

血管新生は正常個体内における、創傷治癒、子宮内膜の増殖、卵巣での排卵や黄体形成、胎盤形成などの生理的現象に重要な役割を果たしているが、近年、様々な癌の増大や浸潤、転移にも深く関係していることが示され、癌における血管新生因子の研究やこれを標的とする新しい治療法が検討されている。

血管新生は一般に促進因子と抑制因子のバランスによって制御されると考えられており、多くの腫瘍によって血管新生促進因子の発現亢進と抑制因子の発現低下が報告

されている。血管新生促進因子としては、さまざまな増殖因子やサイトカインが血管新生を誘導することが明らかにされている。そのなかで、血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor; VEGF) はヘパリン結合能を有する分子量 45000 の糖蛋白であり、血管内皮細胞に対して強い増殖活性を有する増殖因子として発見され、その後多くの悪性腫瘍で VEGF の発現が亢進していることが報告されたことより、癌の増殖、進展、転移における役割が注目されている。一方、トロンボスポンジン (Thrombospondin;

TSP)はトロンビン刺激により血小板より放出される蛋白として同定され、トロンビン反応性蛋白の意味からその名がつけられた。細胞外マトリックスとして存在し、血小板凝集、血栓形成のみならず、細胞接着、創傷治癒、炎症、血管新生、癌の転移などに関与することが明らかとなった。血小板中以外では単球、血管内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞、ある種の腫瘍細胞などで発現が認められている。

そこで、本研究では卵巣癌組織におけるVEGF、TSPの発現と血管新生との関係を免疫組織化学的に検討したので報告する。

B.研究方法

上皮性卵巣癌患者 71 例の手術時摘出組織を対象とした。微小血管数の算出のために CD34 の発現を、血管新生促進因子として VEGF および TSP の発現を免疫組織化学的に検討した。

CD34 および TSP の免疫組織化学的染色は、ENVISION/AP 法で行った。摘出組織のホルマリン固定、パラフィン包埋ブロックから、4 μ m の薄切連続切片を作製し、脱パラフィン後に 0.01%クエン酸緩衝液でマイクロウェーブ処理後、1次抗体を室温で1時間反応させた。一次抗体としては、抗 CD34 class II マウスモノクローナル抗体 (DAKO)、抗 TSP マウスモノクローナル抗体 (oncogene) を用い、その際抗 CD34 抗体は 20 倍に、抗 TSP 抗体は 100 倍に希釈して使用した。陰性対照としては 1 次抗体の代わりにマウス正常血清を用いた。ENVISION/AP ポリマー (DAKO) に 30 分反応させた後、New Fuchsin で発色処理を行い、ヘマトキシリンにて後染色を行った。

VEGF の免疫組織化学的染色は、

avidin-biotin peroxidase complex (ABC)法で行った。上述の薄切連続切片を用いて、脱パラフィン後に 0.01%クエン酸緩衝液でマイクロウェーブ処理後、0.3% H_2O_2 を加えたメタノールで内因性ペルオキシダーゼ活性をブロックしたのち、Vectastain Elite ABC キット (Vector Laboratories)を用いて免疫染色を行った。1次抗体は抗 VEGF (A-20) ラビットポリクローナル抗体 (SANTA CRUZ) を 120 倍希釈して使用し、陰性対照として 1 次抗体の代わりにラビット正常血清を用いた。発色は 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) (DAKO)を用いて行い、ヘマトキシリンで後染色した。

血管新生については、抗 CD34 抗体 (DAKO) で染色された微小血管を同定し、光学顕微鏡 200 倍 1 視野あたりの血管数を 5 視野でカウントし、その平均値を血管新生の組織学的指標である微小血管密度 (microvessel density : MVD) として mean \pm SE で評価した。VEGF、TSP の発現の陽性、陰性の判定は、腫瘍部および間質部での発現率が 10%以上を陽性、10%未満を陰性としてそれぞれ評価した。また、全体としての判定は腫瘍部もしくは間質部が陽性であったものを陽性とした。MVD の平均値の差の検定には Fisher の PLSD (Protected Least Significant Difference)検定および t 検定を、VEGF、TSP 発現頻度の差の検定には χ^2 検定を用い、いずれも $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。

(倫理面への配慮)

本研究は日常臨床で摘出された検体について後方視的に検討したものである。全症例に十分な説明を行い、文章による包括的同意を得て行った。

C.研究結果

VEGF、TSP はともに卵巣癌細胞ならびに癌周辺の間質細胞の細胞質に染色され、

CD34は血管内皮細胞に染色された。卵巣癌組織におけるMVDのmean ± SEは65.7 ± 4.2となり、臨床進行期別MVDはI期76.4 ± 7.5、II期48.5 ± 12.8、III期65.7 ± 5.8、IV期45.8 ± 8.3であり、臨床進行期との関連は認められなかった。組織型別検討では粘液性腺癌においてMVDは87.4 ± 11.4を示し、漿液性腺癌の57.4 ± 5.3および明細胞腺癌の56.2 ± 10.6と比較して血管密度が有意に高値であった(粘液性腺癌 vs. 漿液性腺癌; $p < 0.01$, 粘液性腺癌 vs. 明細胞腺癌; $p = 0.02$, FisherのPLSD検定)。卵巣癌におけるVEGF、TSPの発現率は腫瘍部、間質部を含めた全体での評価ではそれぞれ74.6% (53/71)、69.0% (49/71)となった。VEGF、TSPの発現率を腫瘍部、間質部の部位別に分けて評価すると、それぞれ腫瘍部で70.4% (50/71)、68.4% (46/71)、間質部で36.6% (26/71)、38.0% (27/71)であり、ともに腫瘍部での発現率が間質部と比較して有意に高値であった($p < 0.01$, χ^2 検定)。VEGF、TSPの発現率と臨床進行期、組織型の間には、ともに特定の相関は認められなかった。VEGF、TSPの発現と血管新生の指標であるMVD値との相関については、VEGFは全体としての陽性例および腫瘍部陽性例においてともに陰性例と比較してMVDが有意に高値であった($p < 0.05$, t検定)。間質部におけるVEGFの発現とMVDの間には有意の相関は認められなかった。TSPは腫瘍部陰性例で陽性例と比較してMVDが有意に高値であった($p < 0.05$, t検定)。全体としての評価および間質部を区別した評価ではいずれも、陽性例、陰性例間でMVDの差は認められなかった。

D. 考察

血管新生が癌の増大や浸潤、転移に深く関わっている事は周知の事実であり、これまでに様々な血管新生促進因子、抑制因子が発見されてきた。以前の検討で卵巣癌においてVEGF、Platelet-derived endothelial growth factor(PDGF)の発現と血管新生の関

連について検討し、腫瘍細胞から産生されるVEGFが血管新生促進因子として腫瘍の血管新生に密接に関与していることが予想されており、今回は同一検体を用いて血管新生促進因子であるVEGFと血管新生抑制因子であるTSPの関連ならびに血管新生について検討した。VEGF、TSPの発現率と臨床進行期、組織型の間には、ともに特定の相関は認められなかったものの、VEGFは陽性例でMVDが有意に高値であり、TSPは陰性例で陽性例に比較してMVDが有意に高値であった。これらは卵巣癌においてVEGFは血管新生促進因子として、TSPは血管新生抑制因子として作用していることを示唆するものと考えられる。

E. 結論

卵巣癌において腫瘍細胞から産生されるVEGFは血管新生促進因子として、TSPは血管新生抑制因子として重要である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 吉川愛沙, 川上洋介, 竹原和宏, 熊谷正俊, 花岡美生, 秋本由美子, 新甲さなえ, 水之江知哉, 佐治文隆, 谷山清己 初回治療後肝, 横行結腸に再発した子宮頸部腺扁平上皮癌の1例. 広島医学 61: p 13-17, 2008.
- 江川美砂, 川上洋介, 竹原和宏, 熊谷正俊, 佐村修, 花岡美生, 水之江知哉, 佐治文隆 最近経験した子宮脂肪平滑筋腫の一例. 現代産婦人科 56: p 51-54, 2008.
- 川上洋介, 竹原和宏, 熊谷正俊, 佐村修, 江川美砂, 水之江知哉, 佐治文隆, 倉岡和矢, 坂根潤一, 西村俊直, 戸田環, 谷山清己 子宮内膜間質肉腫の1例. 日臨細胞広島会

報 29; in press 2008.

2.学会発表

1. 竹原和宏、川上洋介、江川美砂、花岡美生、佐村 修、熊谷正俊、水之江知哉:新しく始まった医師主導型治験 GOG218 について —卵巣癌に関する分子標的治療薬アバスタチン (Bevacizumab)の日米同時承認取得を目指して—:平成19年度(第54回)広島大学医学部産科婦人科学教室同門会総会:広島:2.11,2008
2. 川上洋介、竹原和宏、熊谷正俊、倉岡和矢、齋藤彰久、坂根潤一、西村俊直、藤本貴美子、戸田 環、谷山清己:子宮内膜間質肉腫の1例:第33回日本臨床細胞学会広島県支部総会:広島:2.23
3. 竹原和宏、川上洋介、江川美砂、花岡美生、佐村 修、熊谷正俊 水之江知哉、佐治文隆:当院での子宮頸部腺癌に対する Neoadjuvant chemotherapy の検討 —扁平上皮癌と比較して—:日本産科婦人科学会総会・学術講演会:横浜:4. 12—15
4. Kawakami Y, Miyamoto K, Takehara K, Kumagai M, Samura O, Hanaoka M, Egawa M, Mizunoe T, Taniyama K, Saji F:RUNX3 is frequently inactivated in human ovarian cancer by protein mislocalization and epigenetic gene silencing: AACR:San Diego:4. 12—16,2008
5. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, Hatae M, Hiura M, Takehara K, Tase T, Sat o A, Kurachi H, Sugiyama T: Comparison of adjuvant chemotherapy and radiation in patients with cervical adenocarcinoma after radical surgery. :SGSG/ TGCU Intergroup Surveillance: ASCO:Chicago:2008
6. Takehara K, Kawakami Y, Egawa M, Hanaoka M, Samura O, Kumagai M, Mizunoe T, Saji F:Prognostic factors in patients with bulky stage Ib or II cervical carcinoma undergoing neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy: ASCO: Chicago:2008
7. Kawakami Y, Miyamoto K, Takehara K, Kumagai M, Samura O, Hanaoka M, Egawa M, Mizunoe T, Taniyama K, Saji F:Downregulation of RUNX3 by protein mislocation and gene inactivation in human epithelial ovarian cancer:ASCO: Chicago:2008
8. 竹原和宏、川上洋介、熊谷正俊、藤本貴美子、西村俊直、戸田 環、倉岡和矢、谷山清己:子宮頸部漿液性腺癌の1例:日本臨床細胞学会総会:東京 6. 6—8,2008
9. 川上洋介、竹原和宏、熊谷正俊、倉岡和矢、齋藤彰久、坂根潤一、西村俊直、藤本貴美子、戸田 環、谷山清己:平滑筋腫と混在を認めた子宮内膜間質肉腫の1例:日本臨床細胞学会総会:東京 6. 6—8,2008
10. 竹原和宏:新規臨床試験 (SGSG008/ TGCU Intergroup Study) 紹介「再発危険因子を有する子宮頸部非扁平上皮癌 Ib・II 期に対する術後補助療法としてのタキサン製剤+カルボプラチン併

- 用療法の有効性及び安全性に関する検討(第II相試験):三海婦人科癌スタディグループ(SGSG)平成20年度総会:岡山:6.21,2008
11. 竹原和宏 川上洋介 江川美砂、花岡美生、佐村 修、熊谷正俊、水之江知哉、佐治文隆、倉岡和矢、谷山清己:子宮頸部 acantholytic squamous cell carcinoma の1例:第44回日本婦人科腫瘍学会学術集会:愛知:7.17-7.19,2008
 12. 川上洋介、宮本和明、竹原和宏、熊谷正俊、佐村 修、花岡美生、江川美砂、水之江知哉、谷山清己、佐治文隆:腫瘍抑制遺伝子 RUNX3 の DNA メチル化異常-卵巣がんにおける検討:第44回日本婦人科腫瘍学会学術集会:愛知:7.17-7.19
 13. 熊谷正俊、江川美砂、花岡美生、川上洋介 佐村 修、竹原和宏、水之江知哉、佐治文隆、倉岡和矢、谷山清己:良性転移性平滑筋腫(benign metastasizing leiomyoma)の1例:第44回日本婦人科腫瘍学会学術集会:愛知:7.17-7.19
 14. 江川美砂、川上洋介、竹原和宏、熊谷正俊、佐村 修、花岡美生、水之江知哉、佐治文隆:当科における子宮体癌 IVb 期症例の検討:第58回日本産科婦人科学会広島地方部会総会:福山:9.7
 15. Kawakami Y, Miyamoto K, Takehara K, Kumagai M, Samura O, Hanaoka M, Egawa M, Mizunoe T, Taniyama K, Saji F: Epigenetic alteration of the *MDR1* gene in human ovarian cancer: 第67回日本癌学会総会:名古屋:9.28-30
 16. Takehara K, Kawakami Y, Egawa M, Hanaoka M, Samura O, Kumagai M, Mizunoe T, Saji F: Phase II study of Irinotecan (CPT-11) combined with Mitomycin-C (MMC) as a neoadjuvant chemotherapy (NAC) for bulky cervical cancer: IGCS:Bangkok:2008
 17. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, Hatae M, Hiura M, Takehara K, Tase T, Sato A, Kurachi H, Sugiyama T: Comparison of adjuvant chemotherapy and radiation in patients with cervical adenocarcinoma after radical surgery: SGSG/TGCU Intergroup surveillance: IGCS:Bangkok:2008
 18. 島田宗昭、板持広明、紀川純三、武木田茂樹、西村隆一郎、中村俊昭、波多江正紀、松元 隆、日浦昌道、竹原和宏、二神真行、横山良仁、横山良仁、工藤一弥、田勢 亨、西山 浩、佐藤章、中原健次、倉智博久、高野忠夫、八重樫伸生、庄子忠宏、熊谷晴介、杉山 徹:再発危険因子を有する子宮頸部腺癌 Ib・II 期に対する術後化学療法の意義:三海婦人科癌スタディグループ/東北婦人科腫瘍研究会多施設共同研究:癌治療学会:名古屋 10.29-31,2008
 19. 大下孝史、谷本博利、西村隆一郎、沼文隆、竹原和宏、日浦昌道、島田宗昭、板持広明、紀川純三、野間 純、早瀬良二、杉野法広、藤本英夫、金森康展、北田文則、蒲田正晴、長治 誠、皆川幸久、藤原道久:早期卵巣癌におけるリンパ節郭清の治療的意義に関する後方視的検討:三海婦人科癌スタディグループ(SGSG)多施設共同研究:癌治療

学会:名古屋 10.29-31,2008

20. 坂根潤一、戸田 環、西村俊直、藤本貴美子、榎本泰明、竹原和宏、熊谷正俊、川上洋介、倉岡和矢、谷山清己：
従来法と液状検体（ThinPrep）法の比較：第47回日本臨床細胞学会秋期大会：東京：11.14-15,2008
21. 竹丸徳子、棟本真紀子、田中優子、貫目志保、富永理子、水之江知哉、竹原和宏：化学療法時のタイムテーブル使用によるインシデント防止の効果：第62回国立病院総合医学会：東京：11.21-22

G. 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

子宮頸癌化学療法に対する抗癌剤感受性試験 Collagen Gel Droplet Embedded
Culture Drug Sensitivity Test (CD-DST)の臨床応用

分担研究者 日浦 昌道 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 手術部・部長

研究要旨

抗癌剤感受性試験 Collagen Gel Droplet Embedded Culture Drug Sensitivity Test (CD-DST) を子宮頸癌 27 例に施行した。中等度感受性以上は 5-FU: 38%, CDDP: 8%, Etoposide: 16%, Epirubicin: 67%, Paclitaxel: 37%, Irinotecan: 30% で、扁平上皮癌では 5-FU, Epirubicin, 腺癌では Epirubicin, Paclitaxel, Irinotecan の感受性が良好であった。臨床効果においては, CR (10/27): 37%, PR (12/27): 44%, SD (5/27): 19% で、奏効率: (CR: 10 + PR: 12) / 27 = 81% を示し、治療前に有効な薬剤選択が予測可能であった。Paclitaxel, CDDP を用いた同時添加による感受性検索では相乗効果が認められ、CD-DST による有効な抗癌剤を選定することは重要であり、子宮頸癌の Neoadjuvant chemotherapy (NAC) における臨床効果からも今後有用と考えられた。現在、卵巣癌に対する CD-DST を検討中であり、次回に報告したい。

A. 研究目的

子宮頸癌に対する Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) には、多くの抗癌剤が投与されているが、その効果は様々である。現在の抗癌剤による治療は有効な抗癌剤を選択しない盲目的な側面もあり、有効な抗癌剤を予測できる抗癌剤感受性試験 Collagen Gel Droplet Embedded Culture Drug Sensitivity Test (CD-DST) が報告されている¹⁻²⁾。今回、子宮頸癌における抗癌剤感受性を検索し、薬剤の選択による臨床効果を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2001~2003 年の間に同意を得て NAC を施行した子宮頸癌 27 例 (Ib1 期-3 例, Ib2 期-4 例, IIa 期-3 例, IIb 期-10 例, IIIb 期-6 例, IVb 期-1 例, 扁平上皮癌-17 例, 腺癌-10 例) を対象とした。子宮頸部材

料 0.5g を採取し、Collagen Gel Droplet Embedded Culture Drug Sensitivity Test (CD-DST) を施行した (三菱化学 BCL に依頼提出)。使用した薬剤は 5-fluorouracil (5-FU), Cisplatinum (CDDP), Epirubicin hydrochloride (EPI), Etoposide (ETP), Paclitaxel (TXL), Irinotecan (IRT) である。抗腫瘍効果の評価は薬剤処理群 (T) と薬剤未処理群 (C) の比 T/C (%) $\leq 50\%$: 高感受性, $50 < T/C \leq 60\%$: 中等度感受性, $T/C > 60\%$: 低感受性と判定した。さらに CDDP および Paclitaxel については同時添加による相乗効果の有無を検索した。実際の薬剤投与にあたっては、第 1 位と第 2 位の感受性薬剤を組み合わせ、CDDP と Paclitaxel の相乗効果がある場合にはこの 2 剤を投与して、臨床効果を検討した。

(倫理面への配慮)

本治療を受けなくても不利益を受けないこと、いつでも治療は希望により中止できることなどの倫理面への配慮を行った。

C. 研究結果

1. 扁平上皮癌における抗癌剤感受性試験 CD-DST 測定結果 (表 1)

扁平上皮癌では Epirubicin : 50%, 5-FU : 36%, Paclitaxel : 18%, Irinotecan : 15%, CDDP : 6%, Etoposide : 6% と CDDP は低値であったが、Paclitaxel/CDDP の同時添加では 11% を示した。

2. 腺癌における抗癌剤感受性試験 CD-DST 測定結果 (表 2)

腺癌では Epirubicin : 80%, Paclitaxel : 70%, Irinotecan : 57%, Etoposide : 33%, CDDP : 10% と Epirubicin, Paclitaxel は高値であった。また、Paclitaxel/CDDP の同時添加では 71% を示した。

3. 進行期、組織型における奏効率 (表 3)

進行期別の奏効率は、Ib1 期-2/3 (33%), Ib2 期-2/4 (50%), IIa 期-3/3 (100%), IIb 期-9/10 (90%), IIIb 期-5/6 (83%), IVb 期-1/1 (100%) であった。組織型別の奏効率では、扁平上皮癌-15/17 (88%), 腺癌-7/10 (70%), 全体の奏効率は (CR : 10 + PR : 12) / 27 = 81% を示した。

D. 考察

CD-DST は、初代培養成功率が高く、少ない細胞数で薬剤の評価が可能、癌細胞のみの抗腫瘍効果が評価可能、生理学的

薬剤濃度で評価可能、そして臨床効果とよく相関することなどの特徴を有している¹⁻³⁾。膵・胆道癌、大腸癌、乳癌などで臨床応用されているが⁴⁻⁶⁾、婦人科領域ではあまりされていないのが現状である⁷⁾。子宮頸癌に対する NAC には白金製剤を中心とした化学療法がなされており、今回、抗癌剤感受性を検索するとともに、薬剤の選択による臨床効果を検討とした。

扁平上皮癌における抗癌剤感受性試験 CD-DST 測定結果での中等度感受性以上は、Epirubicin : 50%, 5-FU : 36%, Paclitaxel : 18%, Irinotecan : 15%, CDDP : 6% で、Epirubicin, 5-FU に感受性が良好であった。Paclitaxel/CDDP の同時添加では 11% を示し、奏効率は 88% であった。一方、腺癌における抗癌剤感受性試験 CD-DST 測定結果での中等度感受性以上は、Epirubicin : 80%, Paclitaxel : 70%, Irinotecan : 57%, Etoposide : 33%, CDDP : 10% と、Epirubicin, Paclitaxel は極めて感受性が良好であった。Paclitaxel/CDDP の同時添加では 71% を示し、奏効率は 70% であった。また、扁平上皮癌および腺癌における全体での奏効率は 81% を示した。

治療前に抗癌剤を選択することによってある程度臨床効果を予測することが可能であるが、子宮頸がんの化学療法は基本的には白金製剤を中心とした併用化学療法である。薬剤の選択に当っては、CDDP に感受性のない症例では CDDP に他の薬剤の同時添加による感受性を検索してから抗癌剤を選択投与した。このような症例は 6 例に認められ、極めてよく奏効した。従って、2 剤の同時添加による相乗効果

がみられているので全く感受性のない症例に対してはいくらかの薬剤とともに同時添加による方法をあらかじめ検索することが望まれる。また、臨床効果の評価として腫瘍縮小率だけでなく、評価の指標として腫瘍マーカーの経時的測定は重要である。また、固形癌の Homogeneity などの問題もあり、薬剤の低感受性の評価については今後どのように取り扱うかは今後の課題である。

文献

1. Kobayashi H et al: An in vitro chemosensitivity test for solid human tumors using collagen gel droplet embedded cultures. *Int J Oncol* 11:449-455, 1997.
2. Mori Takeshi et al: Prediction of cell kill kinetics of anticancer agents using the collagen gel droplet embedded-culture drug sensitivity test. *Oncol Rep* 9:301-305, 2002.
3. Kobayashi H: Development of a new in vitro chemosensitivity test using collagen gel droplet embedded culture and image analysis for clinical usefulness. *Recent Results Cancer Res* 161:48-61, 2003.
4. Yasuda H et al: A new in-vitro drug sensitivity test (collagen-gel droplet embedded-culture drug sensitivity test) in carcinomas of pancreas and biliary tract: possible clinical utility. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 5:261-268, 1998.
5. Araki Y et al: An in vitro chemosensitivity test for colorectal cancer using

collagen-gel droplet embedded cultures. *Kurume Med J* 46:163-166, 1999.

6. Takamura Y et al: Prediction of chemotherapeutic response by collagen gel droplet embedded culture-drug sensitivity test in human breast cancers. *Int J Cancer* 98:450-455, 2002.
7. Nagai N et al: Predicting the chemosensitivity of ovarian and uterine cancers with the collagen gel droplet culture drug-sensitivity test. *Anticancer Drugs* 16:525-531, 2005.

E. 結論

本法は治療前に有効な薬剤選択が可能であり、同時添加の検索では感受性の増加が認められ、子宮頸癌の NAC における臨床効果からも有用と考えられた。今後、卵巣癌に対して臨床応用する予定である。

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. ウロブレスキ順子、日浦昌道、他：ワークショップ1 進行子宮頸癌の治療-CCRT 4. 四国がんセンターにおける Concurrent Chemoradiotherapy の検討. *日本婦人科腫瘍学会雑誌* 26(1):33-39, 2008.
 2. 横山 隆、日浦昌道、他：ワークショップ2 子宮体癌の予後因子 4. 手術進行分類IVb 期子宮体癌の予後因子. *日本婦人科腫瘍学会雑誌*

- 26(2):130-134, 2008.
3. 日浦昌道、他：Ⅲ. 手術療法の問題点 1. 外陰癌手術. 産婦人科の実際 57(11):1713-1719, 2008.
 4. 日浦昌道：2. 術後補助療法：婦人科がん標準化学療法の実際—グローバルスタンダードを目指して— (宇田川康博, 八重樫伸生編集). 金原出版 pp61-66, 2008.
 5. 松元 隆、日浦昌道、他：特集 子宮がんの治療指針 2. 子宮がんの診断. 臨床腫瘍プラクティス 4：301-304, 2008.
2. 学会発表
1. 白山裕子、日浦昌道、他：下腹部腫瘍の一例. 第9回愛媛骨盤内臓器画像診断研究会 2月28日、2008. 松山
 2. ウロブレスキ順子、日浦昌道、他：四国がんセンターにおける骨盤リンパ節郭清—膀胱・直腸側腔の展開のコツ—. 第9回愛媛産婦人科手術研究会 3月22日、2008. 松山
 3. 白山裕子、日浦昌道、他：子宮頸癌Ⅳ期の治療成績. 第60回日本産科婦人科学会学術講演会 4月12-15日、2008. 横浜
 4. ウロブレスキ順子、日浦昌道、他：PET-CTによる子宮頸癌の後腹膜リンパ節転移の評価. 第60回日本産科婦人科学会学術講演会 4月12-15日、2008. 横浜
 5. 島田宗昭、日浦昌道、他：子宮頸部腺癌に対する放射線療法の意義. 第60回日本産科婦人科学会学術講演会 4月12-15日、2008. 横浜
 6. 横山 隆、日浦昌道、他：Ⅲ期上皮性卵巣癌の治療戦略. 第60回日本産科婦人科学会学術講演会 4月12-15日、2008. 横浜
 7. Takashi · Matsumoto, Masamichi Hiura, et al: Impact of PTEN deficiency on tumor development of uterine cervix in IGF-1 transgenic mice. 60th Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. April 12-15, 2008, Yokohama
 8. ウロブレスキ順子、日浦昌道、他：PET-CTによる子宮頸癌の後腹膜リンパ節転移の評価. 第45回愛媛県産婦人科医会学術集談会 5月24日、2008. 松山
 9. 横山 隆、日浦昌道、他：Ⅲ期上皮性卵巣癌の治療戦略—NACは有効か—. 第45回愛媛県産婦人科医会学術集談会 5月24日、2008. 松山
 10. Takashi Matsumoto, Masamichi Hiura, et al: Clinical significance of peritoneal cytology including cell block method and immunohistochemical analysis in pretherapeutic diagnosis of histological subtype for excluding clear cell and mucinous adenocarcinoma from eligibility for neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. 44th Annual Meeting of the American Meeting of Clinical Oncology. May 30 - June 3, 2008. Chicago
 11. Muneaki Shimada, Masamichi Hiura, et al: Comparison of adjuvant chemotherapy and radiation in patients with cervical adenocarcinoma after radical surgery: SGSG/TGCU Intergroup Surveillance. 44th Annual Meeting of the American Meeting of Clinical Oncology. May 30 - June 3, 2008. Chicago

12. 松元 隆、日浦昌道、他：原発不明癌性腹膜炎の組織型・原発巣推定におけるセルブロック併用腹腔細胞診の有用性。第49回日本臨床細胞学会総会春期大会 6月6-8日、2008。東京
13. 野河孝充、日浦昌道、他：右尿管癌術後の再発膀胱摘出後に、腔に再々発した移行上皮癌の臨床細胞学的検討。第49回日本臨床細胞学会総会春期大会 6月6-8日、2008。東京
14. 寺本典弘、日浦昌道、他：子宮頸癌pT分類診断の重要性について。第44回日本婦人科腫瘍学会 7月17-19日、2008。名古屋
15. 松元 隆、日浦昌道、他：卵巣癌化学療法個別化の試みー組織型別治療法確立のための検討ー。第44回日本婦人科腫瘍学会 7月17-19日、2008。名古屋
16. ウロブレスキ順子、日浦昌道、他：子宮体部癌肉腫に対する術後化学療法効果の検討。第44回日本婦人科腫瘍学会 7月17-19日、2008。名古屋
17. 松元 隆、日浦昌道、他：子宮内膜細胞診疑陽性症例の後方視的解析ー日本臨床細胞学会平成20年度班研究「記述式報告様式を用いた子宮内膜細胞診の感度・特異度確立と向上のための多施設共同研究」の紹介を含めてー。第17回日本臨床細胞学会愛媛県支部総会ならびに学術集会 7月26日、2008。松山
18. 野河孝充、日浦昌道、他：尿管癌術後の再発膀胱摘出後に、腔に再々発した移行上皮癌の1例。第23回日本臨床細胞学会中国四国連合会学術集会 8月2-3日、2008。高知
19. 横山隆、日浦昌道、他：CPT-11/MMC併用療法を施行した進行・再発子宮頸癌の4例。第60回日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会総会ならびに学術講演会 9月20日-21日、2008。高松
20. 松元 隆、日浦昌道、他：ワークショップ 再発卵巣癌に対する治療戦略ー組織型別化学療法としての卵巣粘液性腺癌に対するFOLFOX療法の有効性および安全性についての検討ー。第46回日本癌治療学会総会 10月30日-11月1日、2008。名古屋
21. 横山 隆、日浦昌道、他：併用療法を施行した進行・再発子宮頸癌の4例。第46回日本癌治療学会総会 10月30日-11月1日、2008。名古屋
22. 白山裕子、日浦昌道、他：当院における子宮頸部小細胞癌の臨床的検討。第46回日本癌治療学会総会 10月30日-11月1日、2008。名古屋
23. 松元 隆、日浦昌道、他：セルブロック併用体腔液細胞診。第47回日本臨床細胞学会秋期大会 11月14-15日、2008。東京
24. 野河孝充、日浦昌道、他：右尿管癌術後の再発膀胱摘出後に、腔に再々発した移行上皮癌の症例。第62回国立病院総合医学会 11月21日、2008。東京
25. 三瀬裕子、日浦昌道、他：右尿管癌の膀胱再発術後に、腔に再々発した移行上皮癌の臨床細胞学的検討。第46回愛媛県産婦人科医会学術集談会 12月27日、2008。松山
26. 松元 隆、日浦昌道、他：進行上皮性卵巣癌予後改善のための治療戦略の一つとしての neoadjuvant chemotherapy の意義-JCOG-0602, JGOG-3017, GOG-0218 試験の紹介も含めてー。第46回愛媛県産婦人科医会学術集談会 12月27日、2008。松山
- 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

表1. 扁平上皮癌における抗癌剤感受性試験
CD-DST測定結果(%)

	高感受性	中等感受性	低感受性
5-FU	2 / 11 (18)	2 / 11 (18)	7 / 11 (64)
CDP (P)	-	1 / 17 (6)	16 / 17 (94)
Epirubicin	3 / 8 (38)	1 / 8 (12)	4 / 8 (50)
Etoposide	-	1 / 16 (6)	15 / 16 (94)
Paclitaxel (T)	2 / 17 (12)	1 / 17 (6)	14 / 17 (82)
Irinotecan	-	2 / 13 (15)	11 / 13 (85)
T/TP	2 / 9 (11)	-	7 / 9 (78)

薬剤治療群(T)と薬剤未治療群(C)の比T/C ≤ 50%:高感受性,
50 < T/C ≤ 60%:中等感受性, T/C > 60%:低感受性

表2. 腺癌における抗癌剤感受性試験
CD-DST測定結果(%)

	高感受性	中等感受性	低感受性
5-FU	1 / 2 (50)	-	1 / 2 (50)
CDP (P)	1 / 10 (10)	-	9 / 10 (90)
Epirubicin	5 / 10 (50)	3 / 10 (30)	2 / 10 (20)
Etoposide	2 / 9 (22)	1 / 9 (11)	6 / 9 (67)
Paclitaxel (T)	7 / 10 (70)	-	3 / 10 (30)
Irinotecan	3 / 7 (43)	1 / 7 (14)	3 / 7 (43)
T/TP	4 / 7 (57)	1 / 7 (14)	2 / 7 (29)

薬剤治療群(T)と薬剤未治療群(C)の比T/C ≤ 50%:高感受性,
50 < T/C ≤ 60%:中等感受性, T/C > 60%:低感受性

表3. 進行期, 組織型における奏効率

進行期	臨床効果			組織型			臨床効果		
	CR	PR	SD	組織型	CR	PR	SD		
Ib1	0	2	1	扁平	6	9	2		
Ib2	1	1	2	上皮癌	4	3	3		
IIa	2	1	0	腺癌					
IIb	4	5	1						
IIIb	2	3	1						
IVb	1	0	0						

奏効率: (CR:10 + PR:12) / 27 = 81%