

cancer. J Obstet Gynaecol Res, 35(4):699-705, 2009.

5. Aoki D, Kamura T, Hoshiai H, Ochiai K, et al. Favourable prognosis with modified dosing of docetaxel and cisplatin in Japanese patients with ovarian cancer. Anticancer Res, 29(2):561-566, 2009.

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

卵巣明細胞腺癌における Glypican-3 発現に関わる研究

研究分担者 中川俊介 東京大学医学部附属病院 女性外科・特任講師

研究要旨

卵巣明細胞腺癌は卵巣癌のなかでも化学療法抵抗性をもち、予後が不良であることで知られている。我々は、テッシューマイクロアレイにより Glypican-3 がこの明細胞腺癌において高発現していることを見いだした。臨床進行期 III/IV 期における予後不良の明細胞腺癌において Glypican-3 の発現を認めることより、Glypican-3 の発現は明細胞腺癌のもつ治療抵抗性に何らかの関与をしている可能性が示唆される。

A. 研究目的

Heparan sulfate proteoglycan である Glypican-3 の発現が卵巣明細胞腺癌の発癌過程や臨床経過へ関連するかを明らかにするべく、本研究を行なった。

B. 研究方法

当院で治療を受けた 94 症例の明細胞腺癌を含む 213 例の卵巣癌症例のパラフィンブロックを用いて、テッシューマイクロアレイにより Glypican-3 の発現を検討し、臨床進行期、リンパ節転移の有無、腹膜播種の有無、予後等の臨床像との関連を検討した。

（倫理面への配慮）

特に不要

C. 研究結果

Glypican-3 の発現は粘液性腺癌では 4%、類内膜腺癌では 5%、漿液性腺癌では 11% で発現を認めたが、明細胞腺癌では 44% と有為に高い発現を認めた。また、臨床進行期 III/IV 期における予後不良の明細胞腺癌において Glypican-3 の発現を認めた。

D. 考察

本研究により Glypican-3 の発現が明細胞腺癌の発症やその治療抵抗性の一助となっている可能性が示唆された。明細胞腺癌は化学療法抵抗性が高いことが知られている。この Glypican-3 を標的にした新たな分子標的治療が明細胞腺癌の新規治療法となりうる可能性が示された。

E. 結論

Glypican-3 は卵巣癌の中でも、明細胞腺癌に特異的に発現することが示された。Glypican-3 は卵巣明細胞腺癌の新たな分子標的となりうる可能性が示唆された。

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. Maeda D, Nakagawa S, et al. Glypican-3 expression in clear cell adenocarcinoma of the ovary. Mod Pathol, 22(6):824-832, 2009.
2. Koyama S, Nakagawa S, et al. Repression of estrogen receptor beta function by putative tumor suppressor DBC1. Biochem Biophys Res

Commun. in press

3. Murayama-Hosokawa S, Nakagawa S, et al. Genome-wide single-nucleotide polymorphism arrays in endometrial carcinomas associate extensive chromosomal instability with poor prognosis and unveil frequent chromosomal imbalances involved in the PI3-kinase pathway. Oncogene. in press
4. Shoji K, Nakagawa S, et al. The oncogenic mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in endometrial carcinomas. Br J Cancer, 101(1):145-148, 2009.

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

進行・再発卵巣がん治療における腹水濾過濃縮再静注法の
有用性に関する研究

研究分担者 横田 治重 埼玉県立がんセンター婦人科・科長兼部長

研究要旨

進行・再発卵巣がん患者の全身状態を強く規定する因子として、がん性腹膜炎に伴う腹水貯留がある。単純な腹水穿刺・排液よりも、効果の持続や有害事象の点で優れている可能性のある腹水濾過濃縮再静注法(cell-free & concentrated ascites reinfusion therapy : CART)の進行・再発卵巣がんを主とする婦人科疾患 23 例に延べ 45 回施行した。1 回あたり 3184ml の腹水を除去後 376ml に濾過濃縮して再静注した結果、腹水中アルブミンの 55.9 %を再静注でき、血液製剤を投与せずに血中 TP および Alb 濃度の低下なく症状を改善しえた。重篤な有害事象も出現しなかった。CART はがん性腹膜炎による大量腹水貯留で全身状態の低下した進行・再発卵巣がん患者の症状緩和とそれを通じての状態改善に有用であった。

A. 研究目的

進行・再発卵巣がん患者の全身状態を強く規定する因子として、がん性腹膜炎に伴う腹水貯留がある。単純な腹水穿刺・排液よりも、効果の持続や有害事象の点で優れている可能性のある腹水濾過濃縮再静注法(cell-free & concentrated ascites reinfusion therapy:CART)の進行・再発卵巣がんを主とする婦人科疾患に対する有用性を検討した。

B. 研究方法

〈対象〉2008 年 1 月から 2010 年 1 月までに当科で治療した、大量腹水貯留による全身状態悪化を示した婦人科疾患症例 23 例(卵巣・腹膜がん 19 例・子宮体がん 2 例・子宮肉腫 1 例・良性卵巣腫瘍 1 例)。全例が PS2 または 3 であった。有害事象については 2008 年 4 月から 2009 年 3 月の当院症例 20 例(膵臓がん 2 例・乳がん 1 例を含む)の解析を併用した。

〈方法〉対象症例に CART を施行した。

CART 装置はクラレメディカル社製 KM-8900、濾過膜:PS-AS、濃縮膜 PS-AC を使用、ポンプによる外圧濾過式システムとした。腹水濃縮率・総蛋白(TP)およびアルブミン(Alb)の濃縮・回収効率・患者血中の総蛋白およびアルブミンの変化・症状改善・有害事象等につき検討した。

(倫理面への配慮)

治療内容は通常診療であった。集計時には匿名化に配慮した。

C. 研究結果

1. 婦人科疾患 23 例に対する CART

CART 施行延べ回数は 45 回、このうち良性の 1 例を含む初回治療術前または初回化学療法前の施行例は 9 例に対して 9 回であった。再発例 15 例では延べ 36 回、1 例あたりの CART 施行回数は 1 から 7 回(中央値 2 回、平均 2.4 回)だった。全 45 回において、1 回あたりの原腹水量は

3184ml・濃縮後腹水量は376mlで濃縮率は8.47倍。濃縮前後のTPおよびAlb濃度(g/dl)はそれぞれ4.12→18.22、1.96→9.30で、回収(再静注)率はTP52.2%、Alb55.9%であった。結果として再静注前後の血中TPおよびAlb濃度の推移は5.88→5.80、2.43→2.60であった。

2. 症状改善と有害事象

非婦人科がん3例を含む20例37回において、腹部膨満感は37回・呼吸苦は13回で改善した。有害事象としての発熱は、37.5℃までが25回(68%)でみられたが、再静注前後の最高体温平均は36.7±0.4→37.1±0.5℃と差がなかった。

D. 考察

進行・再発卵巣がん治療の要諦が、化学療法と手術による最大限の腫瘍減量の二つであることは論をまたないが、時にがん性腹膜炎による大量腹水貯留が安全な治療開始の障害になることがある。時間的余裕があり、かつ有効性を期待できる抗腫瘍薬がある場合には、全身または腹腔内化学療法を行うことで全身状態の改善が図れるが、初回治療開始時で全身状態著しく不良の場合・再発例で有効性が期待されるregimenがない場合には、化学療法のrisk-benefit balanceは治療の要約を満たさない。この場合、対症治療として腹水排液が考慮されるが、効果の持続は短いうえ蛋白喪失に伴う低蛋白血症などにより反復施行はかえって状態を悪化させ得る。

今回の研究ではPS3までの大量腹水貯留を有する進行・再発卵巣がんに対し、CARTは血中TPおよびAlb濃度の低下を伴わず症状を緩和した。またその特長からCARTは複数回の反復施行が可能であった。

E. 結論

腹水濾過濃縮再静注法(CART)は、進行・再発卵巣がんの症状緩和ひいては全身状態の改善を、安全かつ時には比較的長期

にわたって実現できることがわかった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takano M, Yokota H, et al. Clinical significance of UDP-glucuronosyltransferase 1A1*6 for toxicities of combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin in gynecologic cancers: a prospective multi-institutional study. *Oncology*, 76(5):315-321, 2009.

2. 学会発表

1. M Hirata, Yokota H, et al. A pharmacogenetic UGT1A1 dose-escalation study for recurrent and refractory gynecologic cancer patients treated with combination therapy of irinotecan and cisplatin. (2009 ASCO annual meeting abstract NO. e16536) 45th ASCO Annual Meeting, 5月29日～6月2日, 2009. Orlando.
2. 高野政志、横田治重、他 : Irinotecan-cisplatin 併用療法の副作用にUGT1A1*28と*6遺伝子多型の両者が寄与する 第47回日本癌治療学会 10月22日～24日. 横浜.

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

進行卵巣癌に対する Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) の後方視的研究

研究分担者 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

進行卵巣癌の治療は、初回手術時に腫瘍の減量を図り (Primary Debulking Surgery; PDS)、次に効果的な化学療法が長期予後に有用である。しかしながら、全ての腫瘍が必ずしも切除されとは限らず、suboptimal 症例もあり、予後不良である。腫瘍の摘出が困難な場合には、Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) と Interval Debulking Surgery (IDS) による予後改善の可能性がある。当施設での進行卵巣癌 III 期における 5 年生存率は NAC 群 : 51.2%、PDS 群 : 64.8% であり ($p=0.16$)、有意差はみられなかったものの、NAC 群は期待される治療法である。一方、明細胞腺癌、粘液性腺癌に対しては適切な化学療法を選択する必要がある。

A. 研究目的

卵巣癌は早期発見が困難で、症状が出現して発見される場合が多く、進行例がほとんどである。進行卵巣癌の治療は、初回手術時に腫瘍の減量を図り (Primary Debulking Surgery; PDS)、次に効果的な化学療法が長期予後に有用である。しかしながら、全ての腫瘍が必ずしも切除されとは限らず、suboptimal 症例は予後不良である。腫瘍の摘出が困難な場合には、Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) と Interval Debulking Surgery (IDS) の組み合わせによる予後改善の可能性があるとされている¹⁾。Performans Status (PS) が不良な開腹不能例や、腹水穿刺、胸水穿刺、針生検、CT で開腹せずに卵巣癌と推定され、Stage X として NAC を行う場合がある²⁾。できれば、腹腔鏡による原発巣の確定や病変の拡がりを検索する事が望ましく、やむを得ない場合は開腹手術による確定診断を行った上で治療方針を決定することが原則である。術前に進行卵巣癌と推定された症例で試験開腹により、

他臓器の悪性腫瘍のこともあり、転移部位を含めて卵巣の生検が必須で、腹腔内

病変をくまなく検索して臨床進行期を確定する必要がある。

本研究では、NAC 群は試験開腹+生検による化学療法/IDS を基本とし、PDS 群との予後を後方視的に比較検討した。次に化学療法抵抗性とされる組織型型の明細胞腺癌、粘液性腺癌の予後を検索した。

B. 研究方法

対象は 1993-2006 年の間に国立病院機構四国がんセンターにおいて文書による同意を得て治療した卵巣癌 III 期-79 例 (PDS 群 : 36 例、NAC 群 : 43 例) である。平均年齢は PDS 群 : 54 (25-75) 歳、NAC 群 : 58 (33-76) 歳で、PDS 群、NAC 群の組織型は、それぞれ漿液性腺癌 : 18 例 (50.0%)、22 例 (51.2%)、類内膜腺癌 : 12 例 (33.3%)、14 例 (32.5%)、粘液性腺癌 : 3 例 (8.3%)、3 例 (7.0%)、明細胞腺癌 : 2 例 (5.6%)、4 例 (9.3%)、混合型上皮性腫瘍 : 1 例 (2.8%)、0 例 (0%) である。両群間に年齢、

組織型において有意差はみられていない。生存率(Kaplan-Meier法)はlogrank検定で長期予後を検討し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

NAC群は、初回手術時に試験開腹のみに終わった症例で卵巣の生検がなされ、他の病変からも少なくとも数カ所の生検を施行して組織学的に上皮性卵巣癌の確定診断と病変の拡がりから、臨床進行期が確定されることを条件とした。骨盤腔内が腫瘍で一塊となって固着し、腹腔内全体に腫瘍病変が拡がって手術の遂行が困難とされる場合が適応になる。PDS群、NAC群ともに白金製剤を含む併用化学療法として1997年以前ではCEP(Cyclophosphamide;CPA/Epirubicin;EPI/CDDP)療法、1998年以降にはTP(Paclitaxel;PTX/CDDP)療法、TC(PTX/CBDCA)療法を施行した。NAC群には、3コース施行し、薬剤耐性を作らないために内診、CT、腫瘍マーカーなどを参考に早めにIDSを行った。IDSによる基本術式はPDS群と同様に単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網切除術、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清を原則とし、また、腸管への浸潤があればその合併切除を考慮した。また、最近経験した明細胞腺癌12例に対する各化学療法の奏効率について検討した。

(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

PDS群(n=36)、NAC群(n=43)の5年全生存率は64.8%、51.2%であり、両群間において統計学的有意差はみられなかった(表1、 $p=0.16$)。粘液性腺癌症例でのsuboptimal症例はoptimal症例に比し、その予後は極めて不良であった。明細胞腺癌の奏効率は、TC(TP)療法:0%(0/4;SD1例、PD3例)、PTX/EPI療法:0%(0/1;

SD1例)、PTX/CPT-11療法:50%(3/6;CR1例、PR2例、PD3例)、CDDP/CPT-11療法:0%(0/1;SD1例)であった(図2)。

D. 考察

卵巣癌の治療は初回開腹時にできるだけ腫瘍の減量を図り³⁾、次に効果的な化学療法を施行することである。腫瘍の減量が十分にできないと判断されれば、手術による併発症や化学療法の遅延を招くよりは生検による試験開腹にとどめ、NACとIDSによる減量手術に期待する考え方がある²⁾。初回手術時に腫瘍残存症例(>2cm)と試験開腹例では、化学療法の効果は同様で生存率も変わらないとされ⁴⁾、PDS群と試験開腹群との間に明らかな生存率の差はみられていない⁵⁾。試験開腹例では適切な化学療法がなされるべきでNACの奏効後に、IDSによる生存率の改善に努める必要がある。

PDS後のIDSの予後改善に関しては、van der Burg et al⁷⁾は、FIGO IIb~IV期、1cm以上の残存腫瘍径を有する症例に対してCP(CPA/CDDP)療法3コース施行後、IDS群(n=140、IDS後に3コース追加)、非IDS群(n=138、さらに3コース追加)を前方視的に検討した結果、IDSにより1cm以下にできれば、有意に生存期間の延長に貢献できると報告した。しかしながら、Rose et al⁷⁾は、1cm以上の残存腫瘍径を有する症例に対してTP療法3コース施行後、IDS群と非IDS群との検討では、IDSの有用性はみられていない。抗癌剤の選択にもよるが、IDSの有用性はPDS後の残存腫瘍径の大きさが関与していると考えられる。

本研究でのPDS群(n=36)、NAC群(n=43)の5年全生存率はそれぞれ64.8%、51.2%であり、両群間に統計学的有意差はみられていない($p=0.16$)。当施設のNAC群は少数であるが、NAC後のIDSによって腫瘍の減量が得られた症例は予後良好の傾向がみられている。ただし、化学療法

が奏効しにくい粘液性腺癌や明細胞腺癌などではできるだけ腫瘍切除をした後に抗癌剤を慎重に選択する必要がある。明細胞腺癌では、白金製剤耐性や抵抗性であり、PTX/CPT-11 療法も選択の一つと考えられる。

試験開腹例の予後改善には、年齢、進行期、PS、組織学的分化度、腹腔内腫瘍の進展度、腹水や胸水の合併、化学療法の内容および回数、薬剤耐性、術者の技量、IDS の施行時期を含めて多くの課題がある。今後、新規抗癌剤や分子標的薬剤の開発を考慮すると、本治療において薬剤の投与を統一した多施設での Prospective Randomized Study が望まれる。現在、JCOG0602 が進行中であり、その結果が期待される。

文献

1. Vergote I et al.: Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol* 71: 431-436, 1998.
2. Chambers JT et al.: Neoadjuvant chemotherapy in stage X ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 37:327-331, 1990.
3. Griffiths CT et al.: Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 63:235-240, 1979.
4. Tummarello D et al.: Advanced epithelial ovarian cancer: no difference in survival rate between exploratory laparotomy and inadequate debulking surgery as treatment approach before chemotherapy. *J Chemother* 2:260-263, 1990.
5. Schwartz PE et al.: Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 53:33-37, 1994.
6. van der Burg ME et al.: The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 332: 629-634, 1995.
7. Rose PG et al.: Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 351:2489-2497, 2004.

E. 結論

進行卵巣癌における NAC の意義は、これからの課題であり、切除不能な症例に対する無理な手術は結果的に optimal に至らず、種々な併発症や化学療法の遅延を招く危険性がある。NAC と IDS の適切な組み合わせによって optimal になれば、ある程度の予後改善が得られ、進行卵巣癌の治療の選択肢として今後に大いに期待される。最終的には、PDS と NAC の有用性についてはランダム化比較試験によって得られたエビデンスが必要である。

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. 日浦昌道、他：特集 妊孕能温存の婦人科がん治療 13. 子宮ポリープ状異常型腺筋腫の妊孕能温存治療：産婦人科の実際 58(3):359-364, 2009.
 2. Shimada M, Hiura M, et al. Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecologic Oncology*. 113(3): 331-334, 2009.
 3. 横山 隆、日浦昌道、他：I 期卵巣癌における被膜破綻・被膜浸潤・腹腔細胞診の再発危険因子としての意義：現代産婦人科. 58(1) : 49-53,

- 2009.
4. Teramoto N, Hiura M, et al. The importance of precise pT diagnosis for prognostic prediction of uterine cervical cancer—a single institutional report at a Japanese comprehensive cancer hospital. *Virchows Arch.* 455(4):307-313, 2009.
 2. 学会発表
 1. 三瀬裕子、日浦昌道、他：婦人科癌放射線治療後の照射野内再発に対する骨盤除臓術5例の経験. 第10回愛媛産婦人科手術研究会 2009年3月7日、松山.
 2. 島田宗昭、日浦昌道、八重樫伸生、他：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. 第61回日本産科医婦人科学会学術講演会 4月3-5日、2009. 京都.
 3. 白山裕子、日浦昌道、他：子宮頸部小細胞癌8例の臨床的検討. 第61回日本産科医婦人科学会学術講演会 2009年4月3-5日 京都.
 4. 横山 隆、日浦昌道、他：卵巣・卵管癌肉腫の5例. 第47回愛媛県産婦人科医会学術集談会 5月30日. 2009. 松山.
 5. 松元 隆、日浦昌道、他：シンポジウム3 内膜細胞診により異型増殖症とIa期腺癌を鑑別できるか? 第50回日本臨床細胞学会総会(春期大会) 6月26-28日. 2009. 東京.
 6. 白山裕子、日浦昌道、他：ワークショップ6 妊娠の子宮頸部病変に対するレーザー蒸散術の治療効果. 第50回日本臨床細胞学会総会(春期大会) 2009年6月26-28日 東京.
 7. 野河孝充、日浦昌道、他：子宮筋腫内平滑筋肉腫の肉腫核出後に子宮頸部に再発した症例の細胞診像. 第50回日本臨床細胞学会総会(春期大会) 2009年6月26-28日 東京.
 8. 日浦昌道：教育講演 子宮体癌ガイドライン 2009年度版～改訂のポイント～. 第46回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2009年7月10-12日 新潟.
 9. 松元 隆、日浦昌道、他：上皮性卵巣癌におけるweekly(dosedense)TP療法の有効性と安全性に関する検討. 第46回日本婦人科腫瘍学会学術集会 7月10-12日. 2009. 新潟.
 10. 野河孝充、日浦昌道、他：子宮頸癌手術後のタキソール併用化学療法の有効性. 第46回日本婦人科腫瘍学会学術集会 7月10-12日. 2009. 新潟.
 11. 三瀬裕子、日浦昌道、他：子宮頸癌根治手術及び放射線照射後の局所再発に対する骨盤除臓術の選択. 第46回日本婦人科腫瘍学会学術集会 7月10-12日. 2009. 新潟.
 12. 寺本典弘、日浦昌道、他：多彩な分化を示す子宮肉腫. 第46回日本婦人科腫瘍学会学術集会 7月10-12日. 2009. 新潟.
 13. 三瀬裕子、日浦昌道、他：子宮頸癌根治手術及び放射線照射後の局所再発に対する骨盤除臓術の選択. 第42回日本産科婦人科学会四国連合地方部会学術講演会 7月18日. 2009. 徳島.
 14. ウロブレスキ順子、日浦昌道、他：当科で経験したバルトリン腺由来のadenoid cystic carcinomaの2例. 第42回日本産科婦人科学会四国連合地方部会学術講演会 7月18日. 2009. 徳島.
 15. 白山裕子、日浦昌道、他：塗沫直接標本と液状標本の比較. 第18回日本臨床細胞学会ならびに学術集会 8月2日. 2009. 松山.
 16. 松元 隆、日浦昌道、他：ミニシンポジウム5 ベセスダシステムへの移行とその問題点—臨床側の立場より

- へ、第 18 回日本臨床細胞学会ならびに学術集会 8 月 2 日、2009. 松山.
17. 野河孝充、日浦昌道、他：尿管癌術後の再発膀胱摘出後に、膣に再々発した移行上皮癌の一例. 第 23 回日本臨床細胞学会中四国連合会学術集会 8 月 2-3 日、2009. 高知.
 18. 横山 隆、日浦昌道、他：卵巣・卵管癌肉腫の 5 例. 第 47 回日本癌治療学会学術集 10 月 22-24 日. 2009. 横浜.
 19. 野河孝充、日浦昌道、他：子宮頸癌手術後のタキソール併用補助化学療法の有効性. 第 47 回日本癌治療学会学術集会 10 月 22-24 日. 2009. 横浜.
 20. 勝俣範之、中西 透、日浦昌道、落合和徳、他：再発卵巣癌に対する塩酸ノギテカン（トポテカン）の後期代Ⅱ相臨床試験. 第 47 回日本癌治療学会学術集会 10 月 22-24 日. 2009. 横浜.
 21. 高野忠夫、日浦昌道、八重樫伸生、他：子宮癌肉腫に対するパクリタキセル・カルボプラチン併用術後補助化学療法（中間報告）. 第 47 回日本癌治療学会学術集会 10 月 22-24 日. 2009. 横浜.
 22. ウロブレスキ順子、日浦昌道、他：卵巣癌患者における血中遊離癌細胞（Circulating Tumor Cells）の測定. 第 47 回日本癌治療学会学術集会 10 月 22-24 日. 2009. 横浜.
 23. 松元 隆、日浦昌道、他：チーム医療での臨床試験推進を通じたコ・メディカル教育への取り組み. 第 47 回日本癌治療学会学術集会 10 月 22-24 日. 2009. 横浜.
 24. 佐藤慎也、日浦昌道、八重樫伸生、他：再発危険因子を有する子宮頸癌 I b-II 期に対する術後放射線療法の意義. 第 47 回日本癌治療学会学術集会 10 月 22-24 日. 2009. 横浜.
 25. 日浦昌道：細胞診プレリミナーコース Part2 子宮内膜細胞診. 第 48 回日本臨床細胞学会秋期大会 2009 年 10 月 30-31 日 福岡.
 26. 松元 隆、日浦昌道、他：増殖症・異型増殖症・G1 腺癌鑑別におけるセルブロック併用内膜細胞診の有用性について. 第 48 回日本臨床細胞学会秋期大会 10 月 30-31 日. 2009. 福岡.
 27. 野河孝充、日浦昌道、他：子宮頸部に多房性嚢胞を形成し、診断に苦慮した類上皮平滑筋腫の細胞診像. 第 48 回日本臨床細胞学会秋期大会 10 月 30-31 日. 2009. 福岡.
 28. 山本珠美、日浦昌道、他：子宮頸部細胞診をきっかけに発見された子宮悪性間葉腫の一例. 第 48 回日本臨床細胞学会秋期大会 2009 年 10 月 30-31 日 福岡.
 29. 野河孝充、日浦昌道、他：子宮頸癌手術後のタキソール併用補助化学療法の有効性. 第 48 回愛媛県産婦人科医会学術集談会 12 月 26 日. 2009. 松山.
 30. 松元 隆、日浦昌道、他：臨床試験の実施は標準治療改善のためのエビデンスづくりのためだけではなく、チーム医療の推進およびコ・メディカル・スタッフの教育にもきわめて有用である. 第 48 回愛媛県産婦人科医会学術集談会 12 月 26 日. 2009. 松山.
 31. 三瀬裕子、日浦昌道、他：子宮頸部に多房性嚢胞を形成し、診断に苦慮した類上皮平滑筋腫の一例. 第 14 回愛媛県産婦人科医会臨床集談会 12 月 26 日. 2009. 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

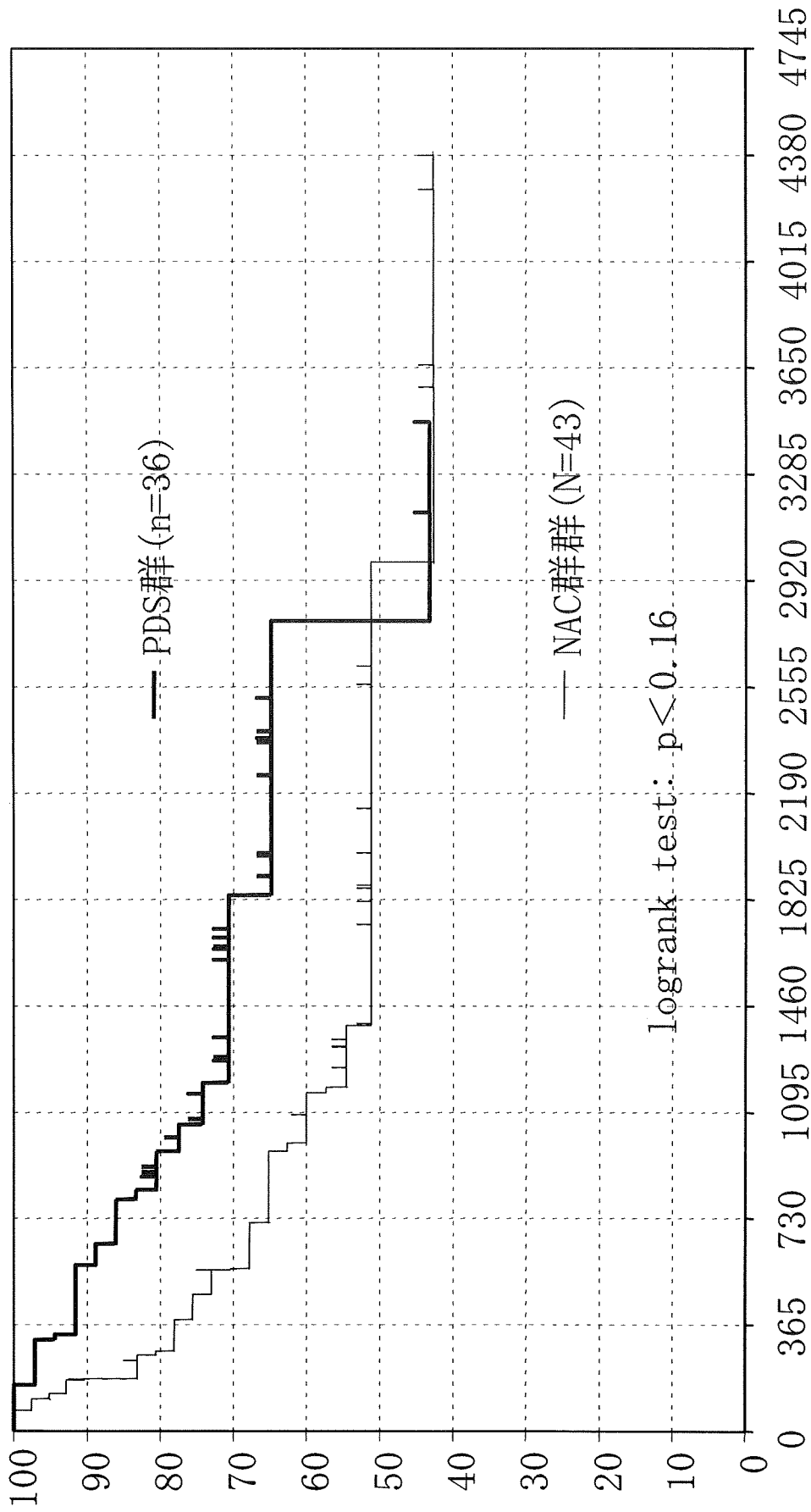


図1. PDS群およびPDS群における5年全生存率 (日)

表1. 明細胞腺癌に対する化学療法の奏効率

| Regimen | CR | PR | SD | PD | RR |
|-------------|----|----|----|----|-----------|
| TC (TP) | 0 | 0 | 1 | 3 | 0% (0/4) |
| PTX/EPI | 0 | 0 | 1 | 0 | 0% (0/1) |
| PTX/CPT-11 | 1 | 2 | 0 | 3 | 50% (3/6) |
| CDDP/CPT-11 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0% (0/1) |

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

卵巢癌腹膜播種に対するアクチン結合蛋白質カルポニン h1 に
着目した遺伝子治療に関する研究

研究分担者 小林 裕明 九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学・准教授

研究要旨

我々は卵巢癌細胞が宿主間質細胞のアクチン結合蛋白質カルポニン h1 (CNh1) の発現を低下させて、周囲間質への自己の浸潤を有利にしている可能性を報告してきた。今回、進行卵巢がんにおいて有効な治療法を確立するために、CNh1 遺伝子を導入した場合の卵巢癌腹膜播種に対する治療効果を検討した。腹膜中皮細胞株あるいは卵巢癌細胞株にアデノウイルスベクターを用いて CNh1 を遺伝子導入すると、いずれにも外来性 CNh1 の局在に一致したアクチンストレスファイバーの形成が確認され、1) 腹膜中皮細胞層は卵巢癌の培養上清存在下でも細胞間開裂が生じにくくなり、重層培養法にて癌細胞の浸潤を抑制した。2) 卵巢癌細胞の増殖能は低下し運動能の抑制を伴う浸潤能の低下を認めた。3) 両細胞に同時に遺伝子導入した場合の中皮細胞層への癌細胞浸潤抑制効果は相加的に増強した。4) ノードマウスを用いた腹膜播種治療実験では生存期間の延長を認めた。CNh1 に着目した卵巢癌腹膜播種に対する遺伝子治療は腹膜中皮を介しての癌細胞浸潤抑制効果と、卵巢癌自身に対する抗腫瘍効果（抗浸潤・抗増殖）という両面からの治療効果が期待された。本治療は同一遺伝子が癌抑制と宿主防御能の増強という二面的効果を有する新しい遺伝子治療となる可能性がある。

A. 研究目的

我々は卵巢癌細胞由来の液性因子が腹膜中皮細胞や線維芽細胞等の宿主間質細胞のアクチン結合蛋白質カルポニン h1 (CNh1) の発現低下を介してその細胞骨格を変化させ、周囲間質への自己の浸潤を有利にしている可能性を報告してきた。そこで今回、CNh1 遺伝子を導入した場合の卵巢癌腹膜播種に対する治療効果を、腹膜中皮細胞および卵巢癌細胞自体に与える効果の両面から検討した。

B. 研究方法

1、卵巢癌細胞が間質細胞の細胞骨格関連蛋白に与える影響に関する検討

1) 良性卵巢腫瘍、境界悪性卵巢腫瘍、

卵巢癌原発巣および腹膜播種巣の組織を用いて α -SMA と CNh1 の発現を免疫組織化学染色にて検討した。2) 卵巢腫瘍の内容液あるいはヒト卵巢癌細胞株の培養上清を腹膜中皮細胞株あるいは線維芽細胞株の培地に加えて、両株の α -SMA と CNh1 発現（以下ウエスタンブロット法）と細胞骨格（以下ローダミン・ファロイジン染色）に与える影響を検討した。3) 血小板由来増殖因子 (PDGF) は線維芽細胞の α -SMA 発現を低下させるが、その中和抗体を卵巢腫瘍内容液と卵巢癌細胞培養上清に加えて線維芽細胞に作用させた場合、 α -SMA 発現がどう変化するか検討した。

また、卵巢腫瘍内容液中の PDGF 濃度を ELISA 法にて測定した。4) 腹膜中皮細胞層

にヒト卵巣癌細胞を重層培養し、癌細胞の進入に伴う中皮細胞の形態的变化および α -SMA と CNh1 の発現変化(免疫染色)を観察した。

2、腹膜中皮細胞への CNh1 遺伝子導入がもたらす卵巣癌細胞の浸潤抑制効果に関する検討

1) 腹膜中皮細胞株にアデノウイルスベクターを用いて CNh1 を遺伝子導入し、その細胞形態および細胞骨格の変化と α -SMA 発現量の変化を検討した。2) この中皮細胞層に対する卵巣癌細胞の浸潤能を重層培養法により検討した。

3、卵巣癌細胞への CNh1 遺伝子導入がもたらす増殖能と浸潤能の変化に関する検討

1) ヒト卵巣癌細胞株に CNh1 遺伝子を導入し、その細胞形態および細胞骨格の変化と α -SMA 発現量の変化を検討した。2) CNh1 遺伝子導入がその増殖能に与える変化を培養細胞倍加時間、軟寒天内コロニー形成率およびヌードマウス移植腫瘍にて評価した。3) CNh1 遺伝子導入がその浸潤能に与える変化をマトリゲルコーティングポアフィルターを用いた *in vitro* invasion assay および腹膜中皮細胞との重層培養法により検討した。浸潤能規定因子である細胞接着能と細胞運動能における変化はそれぞれ、ラベルした卵巣癌細胞の腹膜中皮細胞層に対する接着率およびトランスウェルチェンバーを用いた motility assay にて評価した。

4、腹膜中皮および卵巣癌細胞への CNh1 遺伝子導入による腹膜播種の制御に関する検討

腹膜中皮細胞株および卵巣癌細胞株にアデノウイルスを用いて CNh1 遺伝子を導入後、重層培養法を用いて癌細胞浸潤の抑制効果を評価し、それぞれ単独の細胞に遺伝子導入した場合の抑制効果との比較を行った。

(倫理面への配慮)

すべての実験は九州大学大学院動物実

験倫理委員会により審査され、九州大学大学院動物実験指針と日本政府の動物の保護及び管理に関する法律(法律第 105 号)および実験動物の飼養及び保管等に関する基準(総理府告示第 6 号)に準拠して行われた。

C. 研究結果

1、卵巣癌細胞が間質細胞の細胞骨格関連蛋白に与える影響に関する検討

1) 卵巣腫瘍の間質で α -SMA と CNh1 を強発現する血管壁(血管平滑筋細胞と周細胞)に着目すると、良性卵巣腫瘍の間質では血管壁が両者共に強く連続性に染色されたのに対し、卵巣癌の場合は両者共に明らかに染色性が低下し、特に CNh1 に無染色の血管を多く認めた。境界悪性腫瘍では主として CNh1 発現の低下が生じていた。腹膜播種巣の間質では原発巣同様、両者の染色性の低下 (CNh1 の方が顕著) を認めた。2) 線維芽細胞株の α -SMA と CNh1 発現は癌細胞培養上清の添加によって用量依存的に減弱し、この低下は CNh1 の方が顕著であった。腹膜中皮細胞でも同様の傾向を認めると共に細胞骨格の変化が生じ、単層培養時には細胞間の開裂が生じた。3) 卵巣腫瘍内容液中の PDGF は良性腫瘍ではほとんど検出されないのに対し、境界悪性から癌になるにつれてより高濃度に検出された。PDGF の中和抗体は卵巣癌由来の液性因子が線維芽細胞に引き起こす α -SMA の発現低下を回復させた。4) 中皮細胞層への癌細胞の侵入に先立って中皮細胞間に開裂が生じ、侵入部周囲の中皮細胞は培養面より離脱した。この開裂に先立ち、中皮細胞で α -SMA と CNh1 の発現低下を認めた。

2、腹膜中皮細胞への CNh1 遺伝子導入がもたらす卵巣癌細胞の浸潤抑制効果に関する検討

1) CNh1 を遺伝子導入した腹膜中皮細胞は卵巣癌の培養上清存在下でもその形態は変化せず、細胞間の開裂も生じにく

い傾向を認めた。外来性 CNh1 の局在に一致したアクチンファイバーの形成を認め、 α -SMA 発現の亢進も確認された。2) CNh1 遺伝子導入腹膜中皮細胞層は卵巣癌細胞の浸潤を有意に抑制した。

3、卵巣癌細胞への CNh1 遺伝子導入がもたらす増殖能と浸潤能の変化に関する検討

1) ヒト卵巣癌細胞株は全株とも CNh1 は発現するが α -SMA の発現は認めなかった。CNh1 導入によりアクチンファイバーの形成が促進され α -SMA 発現も誘導された。2) CNh1 導入により癌細胞の培養細胞倍加時間は変化しないものの、軟寒天内コロニー形成率およびヌードマウス移植時の増殖能は低下した。3) CNh1 導入による癌細胞浸潤能の低下が in vitro invasion assay と重層培養法の両方で確認された。浸潤能低下に伴い細胞運動能が有意に抑制されていたが、細胞接着能には変化を認めなかった。

4、腹膜中皮および卵巣癌細胞への CNh1 遺伝子導入による腹膜播種の制御に関する検討

腹膜中皮細胞株および卵巣癌細胞株に CNh1 を同時に遺伝子導入すると、癌細胞による腹膜中皮細胞層への浸潤は強く抑制された。それぞれ単独の細胞に導入した場合に比し、その抑制効果は相加的であった。

D. 考察

本研究により卵巣癌が液性因子を介して宿主間質の細胞骨格を変化させ、自己の浸潤を有利にしている可能性が示唆された。 α -SMA の発現を調節・制御する CNh1 を標的とした卵巣癌腹膜播種に対する遺伝子治療は、腹膜中皮を介しての癌細胞浸潤抑制効果と卵巣癌自身に対する抗腫瘍効果（抗浸潤・抗増殖）の両面からの治療効果が期待された。すなわち腹膜中皮における CNh1 強制発現は、卵巣癌細胞による CNh1 および α -SMA 抑制効果に拮

抗して中皮細胞の細胞骨格を安定化させ、中皮層を越えての癌細胞浸潤を抑制すると考えられる。一方、癌細胞自身に CNh1 が強制発現されれば、増殖抑制に加えて細胞運動能の低下を介した浸潤抑制ももたらされ、播種巣の形成のみならず一旦成立した播種巣に対しても効果が期待できると考えられる。

E. 結論

卵巣癌腹膜播種に対する CNh1 遺伝子治療あるいは CNh1 発現誘導を標的とした薬剤の開発は、同一遺伝子が癌は抑制し宿主間質の防御能は増強させるという二面性の効果を有する新しい概念の治療となる可能性がある。

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. Sonoda K, Kobayashi H, et al. The Level of RCAS1 Expression Is Inversely Correlated With the Number of Vitamin-Positive Stromal Cells in Epithelial Ovarian Cancer Int J Gynecol Cancer. 19(5): 838-843, 2009.
2. Yasunaga M, Kobayashi H, et al. Immunohistochemical characterization of mullerian mucinous borderline tumors: possible histogenetic link with serous borderline tumors and low-grade endometrioid tumors. Human Pathology. 40(7): 965-974, 2009.
3. Onda T, Kobayashi H, Nakanishi T, Konishi I, Kamura T, Yoshikawa H, et al. 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. 113(1): 57-62, 2009.

2. 学会発表

1. Kobayashi H: Abdominal radical trachelectomy for invasive cervical cancer patients who desire preserving fertility. 1st Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology. Symposium on Cervical Cancer: Part 3 New Trend of Treatment. 2009年11月22日. Tokyo
2. 小林裕明: 子宮頸部摘出後の妊娠・分娩に関する問題点. 第32回日本産婦人科手術学会. 主題2 (シンポジウム): 広汎性子宮頸部摘出術における工夫. 11月23日. 2009. 東京
3. 小林裕明: 子宮肉腫治療に関するエビデンスの up-to-date: 体がんガイドライン追加の概要. 日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会. 11月8日. 2009. 埼玉
4. 小林裕明: 病巣の進行を抑制し共存延命を目指すがん休眠化学療法. 日本癌治療学会学術集会 (シンポジウム18 卵巣癌治療の新たな展開—10年後を見据えて—難治性再発卵巣癌に対する治療). 第47回日本癌治療学会学術集会. 10月24日. 2009. 横浜
5. 小林裕明: 子宮頸癌に関する妊孕性温存手術としての広汎・単純子宮頸部摘出術 (トラケレクトミー) —手術の実際と分娩例について—. 第12回愛媛産婦人科臨床セミナー・特別講演. 7月5日. 2009. 松山
6. 小林裕明: 妊孕性温存手術としての子宮頸部 trachelectomy. 第61回日本産科婦人科学会総会学術集会・生涯研修プログラム: クリニカルカン

ファレンス7 婦人科腫瘍の低侵襲治療. 第61回日本産科婦人科学会総会・学術集会. 4月4日. 2009. 京都

7. 小林裕明: 若年性子宮頸がんに対する妊孕性温存手術—トラケレクトミー手術の実際と妊娠分娩例の経過について—. 平成20年度宮崎県産婦人科医会総会. 1月24日. 2009. 宮崎

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

I 期卵巣がん症例および I 期卵巣境界悪性症例における
臨床病理学的研究

研究分担者 竹島 信宏 癌研有明病院婦人科・副部長

研究要旨

I 期卵巣がん 148 例と I 期卵巣境界悪性 67 例において、生存率を含む臨床病理学的事項を比較検討した。前者における 5 年生存率は 89.6%で、再発 20 例中 8 例に手術療法が行われ、このうち 5 例に長期生存が認められた。その他の再発 12 例では化学療法のみが行われたが予後不良であった。後者での 5 年生存率は 98.5%で、1 例のみに肺転移を認めた。本研究から、卵巣境界悪性の良好な予後が再確認された。また、卵巣がん症例では、再発症例に対して積極的に手術療法を検討することの有用性が示唆された。

A. 研究目的

進行卵巣がん症例における治療においては、多くの臨床的研究が行われているのが現状であるが、早期症例においても多くの検討事項が残されている。

本研究では、I 期卵巣がん症例と I 期卵巣境界悪性症例において、臨床病理学的事項を比較検討した。両者の成績を比較検討するとともに、早期卵巣がん症例における標準的な治療法を模索した。

B. 研究方法

1988 年から 2001 年までの期間に、癌研病院にて初回治療を受けた I 期卵巣がん 148 例と I 期卵巣境界悪性 67 例において、臨床的事項および病理学的事項の調査を行った。臨床的解析項目としては、手術内容、術後療法、再発の有無、再発に対する治療内容などの検討を行った。また全症例において予後に関する調査も併せて行った。その結果、全症例において予後の確定が行われている。

（倫理面への配慮）

多くの症例において治療終了後 8 年以上が経過している後方視的研究であるた

め、倫理面への配慮は特に行っていない。

C. 研究結果

I 期卵巣がん 148 例における 5 年無病生存率および 5 年生存率は 85.9%、89.6%で、I 期卵巣境界悪性 67 例における 5 年無病生存率および 5 年生存率は 98.2%、98.5%であった。卵巣がん症例においては、再発 20 例を認め、このうち 8 例に手術療法が行われ、5 例に長期生存が認められた。その他の再発 12 例では化学療法のみが行われたが、長期生存症例は認められなかった。境界卵巣境界悪性症例においては、1 例のみに肺転移を認めた。

また、リンパ節郭清の有用性に関して、種々の検討を行ったが、予後に対する有益性を証明することはできなかった。

D. 考察

I 期卵巣境界悪性症例における温存術式の妥当性が再確認された。

しかし、I 期卵巣がんの標準術式については、本研究からは大きな示唆はなく、特にリンパ節郭清の必要性に関しては更なる検討が必要と思われた。また再発症

例に対して、化学療法のための治療による限界も明瞭にされたと考えている。

E. 結論

本研究から、I期卵巣境界悪性症例の良好な予後が再確認された。また、I期卵巣がんでは、再発症例に対して積極的に手術療法を検討することの有用性が示唆された。

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. Takeshima N, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy for node-positive cervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 19(2): 277-280, 2009.
2. Umayahara K, Takeshima N, et al.: Phase I study of concurrent chemoradiotherapy with weekly cisplatin and paclitaxel chemotherapy for locally advanced cervical carcinoma in Japanese women. *Int J Gynecol Cancer*, 19(4): 723-727, 2009.
3. Yanoh K, Takeshima N, et al. New diagnostic reporting format for endometrial cytology based on cytoarchitectural criteria. *Cyto Pathol*, 20(6): 388-394, 2009.
4. Kaku S, Takeshima N, et al. Clinical features of 215 stage I ovarian tumors in Japanese women. *Eur J Gynecol Oncol*, in press.
5. 尾松公平、竹島信宏、他：多発骨盤リンパ節転移を認めた Ia1 期相当子宮頸部腺扁平上皮癌の一例. *日本婦人科腫瘍学会雑誌* 27(3):409-413, 2009.
6. 尾松公平、竹島信宏、他：子宮頸癌、

腔癌における骨盤内臓全摘術の有用性の検討. *日産婦東京地方部会誌* 58(2):260-263, 2009.

7. 紀美和、竹島信宏、他：若年性子宮体がんの臨床病理学的検討 *日本臨床細胞学会雑誌* 48(5):263-267, 2009.
8. 川又靖貴、竹島信宏、他：子宮頸がん治療—私たちのやり方—. *産婦治療* 100(1):83-90, 2010.

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：該当なし

雑誌：

| 発表者氏名 | 論文 タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|---------------------------------|---------------|-----------|-------------|
| Satoh T, <u>Yaegashi N</u> , <u>Ochiai K</u> , <u>Takano M</u> , <u>Nakagawa S</u> , <u>Kobayashi</u> <u>H</u> , <u>Nakanishi T</u> , <u>Kamura</u> <u>T</u> , <u>Konishi I</u> , and <u>Yoshikawa H</u> , et al. | Outcomes of Fertility- Sparing Surgery for Stage I Epithelial Ovarian Cancer: A Proposal for Patient Selection. | JCO | | | in press |
| <u>Onda T</u> , <u>Yoshikawa H</u> . | A phase III randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy and upfront debulking surgery is indispensable as a basis for changing the standard treatment of advanced Müllerian cancer. | Gynecol Oncol | 114(2) | 371-372 | 2009 |
| <u>Onda T</u> , <u>Yoshikawa H</u> , et al. | The Optimal Debulking After Neoadjuvant Chemotherapy in Ovarian Cancer; Proposal Based on Interval Look During Upfront Surgery Setting Treatment. | Jpn J Clin Oncol | 40(1) | 36-41 | 2010 |
| Saito I, <u>Katsumata N</u> , <u>Konishi I</u> , <u>Yoshikawa</u> <u>H</u> , <u>Kamura T</u> , et al. | A Phase III Trial of Paclitaxel plus Carboplatin Versus Paclitaxel plus Cisplatin in Stage IVB, Persistent or Recurrent Cervical Cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). | Jpn J Clin Oncol | 40(1) | 90-93 | 2010 |
| <u>Onda T</u> , <u>Kobayashi H</u> , <u>Nakanishi T</u> , <u>Konishi</u> <u>I</u> , <u>Kamura T</u> , <u>Yoshikawa H</u> , et al. | 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 | 113(1) | 57-62 | 2009 |
| <u>Katsumata K</u> , <u>Ochiai</u> <u>K</u> , for the Japanese Gynecologic Oncology Group, et al. | Japanese Gynecologic Oncology Group. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. | Lancet | 374 (9698) | 1303-1305 | 2009 |
| <u>Takano M</u> , <u>Yokota H</u> , et al. | Clinical significance of UDP-glucuronosyltransferase 1A1*6 upon toxicities of combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin in gynecologic cancers: a prospective multi- institutional study. | Oncology | 76(5) | 315-321 | 2009 |
| Li K, <u>Konishi I</u> , et al. | Clinical significance of the NKG2D ligands, MICA/B and ULBP2 in ovarian cancer: high expression of ULBP2 is an indicator of poor prognosis. | Cancer Immunol Immunother | 58(5) | 641-652 | 2009 |

Outcomes of Fertility-Sparing Surgery for Stage I Epithelial Ovarian Cancer: A Proposal for Patient Selection

Toyomi Satoh, Masayuki Hatae, Yoh Watanabe, Nobuo Yaegashi, Osamu Ishiko, Shoji Kodama, Satoshi Yamaguchi, Kazunori Ochiai, Masashi Takano, Harushige Yokota, Yosuke Kawakami, Sadako Nishimura, Daiki Ogishima, Shunsuke Nakagawa, Hiroaki Kobayashi, Tanri Shiozawa, Toru Nakanishi, Toshiharu Kamura, Ikuo Konishi, and Hiroyuki Yoshikawa

From the Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tsukuba, Tsukuba; Department of Obstetrics and Gynecology, Kagoshima City Hospital, Kagoshima; Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University, Sendai; Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City University Graduate School of Medicine; Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City General Hospital, Osaka; Department of Gynecology, Niigata Cancer Center Hospital, Niigata; Department of Gynecologic Oncology, Hyogo Cancer Center, Akashi; Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine; Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University School of Medicine; Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tokyo, Tokyo; Department of Obstetrics and Gynecology, National Defense Medical College, Saitama; Department of Gynecology, Saitama Cancer Center, Ina; Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Kure Medical Center/Chugoku Cancer Center, Kure; Department of Gynecology and Obstetrics, Kyushu University, Fukuoka; Department of Obstetrics and Gynecology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto; Department of Gynecology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya; Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine, Kurume; Department of Gynecology and Obstetrics, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan.

Submitted July 2, 2009; accepted November 20, 2009; published online ahead of print at www.jco.org on March 1, 2010.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Toyomi Satoh, MD, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan; e-mail: toyomi-s@md.tsukuba.ac.jp.

© 2010 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2899-1/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.24.8617

ABSTRACT

Purpose

The objective of this study was to assess clinical outcomes and fertility in patients treated conservatively for unilateral stage I invasive epithelial ovarian cancer (EOC).

Patients and Methods

A multi-institutional retrospective investigation was undertaken to identify patients with unilateral stage I EOC treated with fertility-sparing surgery. Favorable histology was defined as grade 1 or grade 2 adenocarcinoma, excluding clear cell histology.

Results

A total of 211 patients (stage IA, $n = 126$; stage IC, $n = 85$) were identified from 30 institutions. Median duration of follow-up was 78 months. Five-year overall survival and recurrence-free survival were 100% and 97.8% for stage IA and favorable histology ($n = 108$), 100% and 100% for stage IA and clear cell histology ($n = 15$), 100% and 33.3% for stage IA and grade 3 ($n = 3$), 96.9% and 92.1% for stage IC and favorable histology ($n = 67$), 93.3% and 66.0% for stage IC and clear cell histology ($n = 15$), and 66.7% and 66.7% for stage IC and grade 3 ($n = 3$). Forty-five (53.6%) of 84 patients who were nulliparous at investigation and married at the time of investigation gave birth to 56 healthy children.

Conclusion

Our data confirm that fertility-sparing surgery is a safe treatment for stage IA patients with favorable histology and suggest that stage IA patients with clear cell histology and stage IC patients with favorable histology can be candidates for fertility-sparing surgery followed by adjuvant chemotherapy.

J Clin Oncol 28. © 2010 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

The standard surgical treatment for early-stage epithelial ovarian cancer (EOC) is total hysterectomy plus bilateral salpingo-oophorectomy with peritoneal and lymph-node sampling. Fertility-sparing surgery that includes unilateral salpingo-oophorectomy and optimal surgical staging is an option available to young women with stage I EOC. However, the recommended indications for such treatment remain controversial.

Fertility-sparing surgery for reproductive-age patients with invasive EOC has been adopted for stage IA and non-clear cell histology grade 1 (G1)/grade 2 (G2) according to the 2007 guidelines of the American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG)¹ and for unilateral stage I tumor without dense adhesions showing favorable histology (ie, non-clear cell histology G1/2) according to the 2008

guidelines of the European Society for Medical Oncology (ESMO).² In Japan, fertility-sparing surgery has been recommended for patients with stage IA tumor or unilateral stage IC tumor on the basis of intraoperative capsule rupture [IC(b)] and favorable histology, according to the 2004 guidelines³ and the 2007 guidelines⁴ of the Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO). EOC with clear cell or grade 3 (G3) histology and with bilateral ovarian involvement has been excluded from indications for fertility-sparing surgery in all three guidelines. The recommendations regarding fertility-sparing surgery for unilateral and stage IC EOC differ widely among these guidelines, although those for unilateral and stage IA EOC with favorable histology are common to all three guidelines.

The number of published studies concerning fertility-sparing surgery in young EOC patients who wish to preserve the possibility of pregnancy is