

201020061A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

化学療法先行治療を進行卵巣がんの
標準治療とするための研究
(H22 -がん臨床- 一般-020)

平成22年度 総括研究報告書

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23(2011)年3月

目 次

I. 総括研究報告書	
1. 化学療法先行治療を進行卵巣がんの標準治療とするための研究	1
吉川 裕之	
II. 分担研究報告書	
2. 上皮性卵巣癌に対して、化学療法のみを行った症例の検討	7
勝俣 範之	
3. 画像診断による進行卵巣癌の staging に関する研究	10
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	12
嘉村 敏治	
5. 成熟嚢胞奇形腫悪性転化に対する化学療法の有効性を検討するための 後方視的研究	14
八重樫 伸生	
6. 早期卵巣明細胞腺癌に対する化学療法の有用性に関する検討	18
高野 政志	
7. 再発卵巣癌に対する pegylated liposomal doxorubicin (PLD) の臨床効果に関する研究等	26
中西 透	
8. ゲノムワイドな遺伝子発現解析に基づく卵巣明細胞腺癌に有効な薬物療法の開発	29
小西 郁生	
9. 卵巣明細胞腺癌の進展に関わる新規分子の同定	32
中川 俊介	
10. 多剤治療後再発卵巣癌に対する経口化学療法の検討	34
星合 昊	
11. 卵巣顆粒膜細胞腫の臨床病理学的検討に関する研究	36
齋藤 俊章	
12. 漿液性進行卵巣癌における細胞周期調節蛋白の発現と臨床病理学的検討	39
落合 和徳	
13. 三次元培養系における細胞集塊を用いた ヒト卵巣癌が産生する血管新生因子に関する研究	43
小林 裕明	
14. 難治性卵巣・卵管癌の治療と予後に関する研究	46
横田 治重	
15. 薬剤抵抗性再発卵巣癌に対する化学療法の検討	48
日浦 昌道	
16. プラチナ耐性の進行・再発卵巣癌に対する多剤併用療法の意義に関する研究	54
竹島 信宏	
17. 5年以上の長期生存を達成した進行卵巣癌患者の検討	56
岡田 智志	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	59
IV. 研究成果の刊行物・別刷	60

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

化学療法先行治療を進行卵巣がんの
標準治療とするための研究

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。目標症例数 300 名に対し、平成 23 年 2 月 14 日現在 279 名の登録となり、登録を終了する直前である。モニタリングでは特に問題なく進行している。モニタリングレポートでは、I/II 期例や他臓器原発がんが多く含まれることが危惧されるが、手術先行治療群において第 II 相試験で示した正診率を上回っていることが確認されている（99%）。輸血、血漿製剤については化学療法先行群で少ない傾向があり、低侵襲であることを立証しつつある。

研究分担者

勝俣 範之
国立がんセンター中央病院
乳腺科/腫瘍内科・医長
恩田 貴志
国立がんセンター中央病院
婦人科・医員
嘉村 敏治
久留米大学医学研究科
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・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
産科婦人科学教室・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
婦人科・科長兼部長
日浦 昌道
国立病院機構四国がんセンター
手術部・部長
小林 裕明
九州大学大学院医学研究院
産科婦人科・准教授
竹島 信宏
癌研有明病院
婦人科・副部長
岡田 智志
筑波大学人間総合科学研究科
産婦人科・講師

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36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。3) データの取扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報(プライバシー)保護を厳守する。研究の第三者的監視: 本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。)。

C. 研究結果

前年までの研究成果としては、(1)第II相試験の論文発表: 平成21年度にGynecologic Oncologyに最終結果が報告された。化学療法終了後の完全腫瘍消失率が42%であったこと、診断的開腹または腹腔鏡が省略できること、3年生存率が60.1%、3年無増悪生存率が18.9%であったこと、手術(IDS)で完全摘出が59%に達成できたことなどが報告された。(2)第III相試験のデザインペーパー: 平成21年度に本第III相試験のデザインペーパーがJpn J Clin Oncol.に論文発表された。(3)中間解析: 登録数が半数にあたる150例に達したところで、実施計画書に従い中間解析を、平成21年9月に中間解析

を行い、継続が決定された。本年度の成果は以下のとおりである。

(1) 症例登録状況・進行状況

予定登録数 300 名、登録期間 3 年であったが、平成 18 年 11 月 17 日に登録を開始し、平成 23 年 2 月 15 日現在 279 名の登録となっている。登録は比較的順調にできているが、登録期間を当初より 1.5 年延長している。

(2) 最新モニタリングレポート

最新のモニタリングレポートは平成 22 年 9 月 14 日に提出された。モニタリングにおいて早期に開腹による診断が判明する手術先行治療では、I/II 期例や他臓器原発がんが多く含まれることが危惧されるが、手術先行治療群において第 II 相試験で示した高い正診率を上回っていることが確認されている。また、プロトコル改訂を要するような有害事象も出ていない。調整因子は、病期、年齢、PS である。

登録時の画像による病期は A 群；III 期 88 名、IV 期 37 名、B 群；III 期 86 名、IV 期 38 名、年齢（中央値）は A 群 60 歳、B 群 60 歳、PS は 0-1、2-3 が、A 群で 110 名、15 名、B 群で 108 名、16 名であった。

手術に関しては、A 群の PDS で、残存腫瘍 0 は 9.7% (10/103)、1 cm 未満 (0 を含まない) は 23.3% (24/103) であった。A 群で残存腫瘍が 1 cm 以上の場合に option として行う IDS は 30.1% (31/103) に行われた。A 群 IDS での残存腫瘍は 0 が 56.6% (17/30)、1 cm 未満が 16.7% (5/30)、1 cm 以上が 30.0% (9/30) であった。A 群の平均開腹手術数 1.30 回。B 群での IDS では残存腫瘍 0 が 57.5% (42/73)、1 cm 未満が 23.3% (17/73)、1 cm 以上が 19.1% (14/73) であった。なお、輸血、血漿製剤については B 群で少ない傾向があり、特に血漿製剤の使用頻度は半減よりも減少していた。平成 21 年 5 月 24 日段階の両群の生命予後については、PFS の中央値は 38.5 か月、OS の中央値は 15.5 か月であ

り、最近発表された EORTC study のそれぞれ 30 か月、12 か月を上回っている。

(3) 「B 群の低侵襲性確認」「登録時の病期診断正診率」解析（平成 23 年度予定）の準備

本試験治療（B 群の化学療法先行治療）が標準治療になるためには、生命予後における非劣性を証明することに加え、1). 低侵襲であることの立証、2). 画像などによる病期診断の正診率が高いことを示すことが重要となる。低侵襲性の立証については、開腹手術回数、総輸血量・総血漿製剤使用量などで B 群が低侵襲であることはモニタリングから明らかであるが、有害事象、総開腹手術時間などについては試験治療終了段階までは検討できない。

本臨床試験の A 群（手術先行治療群）150 名では、細胞診、画像、腫瘍マーカーによる病期診断と手術所見による病期診断と比較することができる。A 群を用い、細胞診、画像、腫瘍マーカーによる病期診断の正診率を検討する（手術前の病期診断の方法は A 群と B 群とは全く同一であり、A 群での正診率は B 群での正診率に代用できる）。最新モニタリングレポートでは A 群の正診率は 99% (99/100) である。さらに、CT/MRI などの中央画像診断を行い、詳細に検討する。平成 23 年 2 月 15 日の幹事会において、中央画像診断の方針、調査項目が決定された。背景因子や安全性情報の群間比較解析を行う。

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、技術的にも難しい治療体系のため均てん化が遅れている。治療成績の向上、治療の低侵襲化、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年生存率で5%以上向上させる必要がある。本年度に論文発表された第II相試験(JCOG 0206)の結果では、3年生存率は60.1%で予測を大きく上回った(生存期間の中央値には到達しないが、36か月以上)。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(少なくとも非劣性が立証できる)。

本試験の登録はやや遅れてはいるが、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、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。

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(抵侵襲、早期治療開始)を最大限に生かし、現在登録を終了したEORTC試験(結果はごく一部学会発表のみ)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. Onda T, Yoshikawa H, 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*, 2010,40(1): 36-41.
2. Saito I, Katsumata N, Konishi I, Yoshikawa H, Kamura T, 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*. 2010,40(1): 90-93.
3. Satoh T, Yaegashi N, Ochiai K, Takano M, Yokota H, Nakagawa S, Kobayashi H, Nakanishi T, Kamura T, Konishi I, and Yoshikawa H, et al. Outcomes of Fertility-Sparing Surgery for Stage I Epithelial Ovarian Cancer: A Proposal for Patient Selection. *J Clin Oncol*. 2010, 28(10):1727-1732.
4. Tanaka YO, Okada S, Yoshikawa H, et al. MRI of endometriotic cysts in association with ovarian carcinoma. *Am J Roentgenol*. 2010, 194(2): 355-361.
5. Nagano M, Yoshikawa H, et al. Hypoxia responsive mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord blood are effective for bone repair. *Stem Cells Dev*, 2010, 19(8):1195-1210.
6. Nagase S, Ochiai K, Kamura T, Konishi I, Yoshikawa H, Yaegashi N, et al. Evidence-based guidelines for treatment of

- cervical cancer in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2007 edition. *Int J Clin Oncol*, 2010, 15(2):117-124.
7. Konno R, Yoshikawa H, et al. Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(3):404-410.
 8. Matsumoto K, Okada S, Yoshikawa H, et al. Interleukin-10 -1082 gene polymorphism and susceptibility to Cervical Cancer among Japanese Women. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40(11):1113-1116.
 9. Shibata T, Yoshikawa H, et al. Characterization of the acid-alkaline transition in the individual subunits of human adult and fetal methemoglobins. *Biochemistry*, 2010, 148(2): 217-229.
 10. Konno R, Yoshikawa H, et al. Efficacy of Human Papillomavirus Type 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Japanese Women Aged 20 to 25 Years: Final Analysis of a Phase 2 Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(5):847-855.
 11. Ogishima H, Yoshikawa H, et al. High-dose unfractionated heparin therapy in a pregnant patient with antiphospholipid syndrome: a case report. *Int J Rheum Dis*, 2010, 13(3):e32-35.
 12. Saida T, Yoshikawa H, et al. Can MRI predict local control rate of uterine cervical cancer immediately after radiation therapy? *Magn Reson Med Sci*, 2010, 9(3):141-148.
 13. Konno R, Yoshikawa H, et al. Cervical Cancer Working Group report. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40 Suppl 1:i44-50.
 14. Matsumoto K, Yaegashi N, Yoshikawa H, et al. Tobacco Smoking and Regression of Low-Grade Cervical Abnormalities. *Cancer Sciences*, 2010, 101(9):2065-2073.
 15. Nagase S, Katsumata N, Kobayashi H, Konishi I, Ochiai K, Hoshiai H, Yoshikawa H, Yaegashi N, et al. Evidence-based guidelines for treatment of uterine body neoplasm in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2009 edition. *Int J Clin Oncol*, 2010, 15(6): 531-542.
 16. Tran TC, Yoshikawa H, et al. Identification of human placenta-derived mesenchymal stem cells involved in re-endothelialization. *J Cell Physiol*, 2011, 226(1):224-235.
 17. Tanaka YO, Okada S, Yoshikawa H, et al. Solid non-invasive ovarian masses on MR: Histopathology and a diagnostic approach. *Eur J Radiol*. in press.
 18. Matsumoto K, Yaegashi N, Yoshikawa H, et al. Predicting the Progression of Cervical Precursor Lesions by Human Papillomavirus Genotyping: A Prospective Cohort Study. *Int J Cancer*, in press.
 19. Fujiwara K, Yoshikawa H, Katsumata N, et al. A Randomized Phase II/III Trial of 3 Weekly Intraperitoneal versus Intravenous Carboplatin in

- Combination with Intravenous Weekly Dose-Dense Paclitaxel for Newly Diagnosed Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(2): 278-282.
20. Konno R, Yoshikawa H, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Japanese women aged 20 to 25 years old enrolled in a clinical study. *Cancer Science*, in press
21. Tanaka YO, Okada S, Yoshikawa H, et al. Ovarian serous surface papillary borderline tumors form sea anemone-like masses. *J Magn Reson Imaging*. in press.
22. Onda T, Yoshikawa H. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of outcomes and unanswered questions. *Expert Review of Anticancer Therapy*, in press
- 前不顕性 VTE 検出・対応の有効性と限界」第 48 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会、7 月 8 日～10 日。2010、つくば。
5. 吉川裕之：教育セッション「子宮がん・卵巣がん」第 48 回日本癌治療学会学術集会、10 月 28 日～30 日。2010、京都。
- 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. 道上大雄、岡田智志、吉川裕之、他：「カルボプラチンに過敏反応を示した患者におけるネダプラチン投与の有用性」第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 23 日～25 日。2010. 東京
 2. 櫻井 学、岡田智志、吉川裕之、他：「婦人科癌治療前の静脈血栓塞栓症（VTE）に対応した場合の術後 VTE の発症」第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 23 日～25 日。2010. 東京
 3. 吉川裕之：「卵巣がんにおける Neoadjuvant Chemotherapy について」第 3 回城南・多摩婦人科腫瘍講演会 6 月 18 日。2010. 東京
 4. 佐藤豊実、岡田智志、吉川裕之、他：「婦人科がん術後 VTE 予防のための術

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

上皮性卵巣癌に対して、化学療法のみを行った症例の検討

研究分担者 勝俣範之 国立がん研究センター中央病院 乳腺科/腫瘍内科・医長

研究要旨

プラチナ耐性となった再発卵巣がん患者に対して、生存期間延長の証拠は得られていないのが現状である。本院で治療した51名のプラチナ耐性卵巣がん患者の予後と予後因子を調査した。生存期間中央値は5.6ヶ月であった。二次化学療法を受けた患者は受けなかった患者よりも生存期間は長かった（6.3ヶ月 vs. 3.1ヶ月; $P=0.0039$ ）が、多変量解析では、PSのみが予後に影響を与える因子として残った（ハザード比 0.267; 95%CI, 0.114-0.626; $P<0.0024$ ）。二次化学療法は有意差を示さなかった（ハザード比 0.488; 95%CI, 0.3-2.0; $P=0.103$ ）。この結果から、PS不良（2以上）の患者には二次化学療法の有用性はあまり示されず、化学療法を行うのは慎重に考えるべきと考えられる。

A. 研究目的

プラチナ耐性となった再発卵巣がん患者に対して、二次化学療法として、リポソーマルドキソルビシン、ゲムシタビン、トポテカン、イリノテカンなどが治療選択肢として挙げられるが、無治療とのランダム化比較試験はこれまで行われておらず、プラチナ耐性卵巣がん患者に対して、二次化学療法の生存期間延長の証拠は得られていないのが現状である。

B. 研究方法

対象：1999年-2008年の当院で治療を受け、プラチナ耐性（最終プラチナ製剤投与から再発までの期間が6ヶ月以内）となった51名の患者を対象とした。

（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

生存期間中央値は5.6ヶ月であった。二次化学療法を受けた患者（34名）は受けなかった患者（17名）よりも生存期間は長かった（6.3ヶ月 vs. 3.1ヶ月; $P=0.0039$ ）が、多変量解析では、PSのみが予後に影響を与える因子として残った（ハザード比 0.267; 95%CI, 0.114-0.626; $P<0.0024$ ）。二次化学療法は有意差を示さなかった（ハザード比 0.488; 95%CI, 0.3-2.0; $P=0.103$ ）。

D. 考察

プラチナ耐性卵巣がん患者の予後は不良であり、標準的化学療法も定まっていない。今回の研究では、単変量解析では、二次化学療法は無治療と比べて、有意差を示したが、多変量解析では、二次化学療法の有用性は証明できなかった。多変量解析の結果によると、PS不良が最も悪い予後不良因子であった。

E. 結論

プラチナ耐性卵巣がん患者に対して、PS 不良 (2 以上) 例には二次化学療法の有用性はあまり示されず、化学療法を行うのは慎重に考えるべきと考えられる。

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. Katsumata N. Dose-dense paclitaxel for advanced ovarian cancer - Authors' reply. *Lancet* 2010, 375:281.
2. Saito I, Katsumata N, Konishi I, Yoshikawa H, Kamura T, 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*. 2010, 40(1): 90-93.
3. Tamura K, Katsumata N, et al. Fc{gamma}R2A and 3A polymorphisms predict clinical outcome of trastuzumab in both neoadjuvant and metastatic settings in patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol*. in press
4. Nagase S, Katsumata N, Kobayashi H, Konishi I, Ochiai K, Hoshiai H, Yoshikawa H, Yaegashi N, et al. Evidence-based guidelines for treatment of uterine body neoplasm in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2009 edition. *Int J Clin Oncol*, 2010, 15(6): 531-542.
5. Tanioka M, Katsumata N, et al. Second platinum therapy in patients with uterine cervical cancer previously treated with platinum chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. in press
6. Aoki D, Katsumata N, Nakanishi T, Hiura M, Ochiai K, et al. A Phase II Clinical Trial of Topotecan in Japanese Patients with Relapsed Ovarian Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. in press
7. Fujiwara K, Yoshikawa H, Katsumata N, et al. A Randomized Phase II/III Trial of 3 Weekly Intraperitoneal versus Intravenous Carboplatin in Combination with Intravenous Weekly Dose-Dense Paclitaxel for Newly Diagnosed Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(2): 278-282.
8. Takahashi T, Katsumata N, et al. Multicenter, phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized study of aprepitant in Japanese patients receiving high-dose cisplatin. *Cancer Sci*. 2010, 101(11):2455-2461.
9. Nomura H, Katsumata N, Konishi I, Hiura M, Yaegashi N et al. Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041). *Ann Oncol*. in press
10. Tanioka M, Katsumata N, et al. Predictors of recurrence in breast cancer patients with a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer*. 2010, 103(3):297-302.

11. Hashimoto K, Katsumata N, et al. The incidence and management of metachronous testicular germ cell tumors in patients with extragonadal germ cell tumors. Urol Oncol. in press
 12. Hashimoto K, Katsumata N, et al. Prediction of progressive disease using tumor markers in metastatic breast cancer patients without target lesions in first-line chemotherapy. Ann Oncol. 2010, 21(11):2195-2200.
 13. Hashimoto K, Katsumata N, et al. A retrospective study of the impact of age on patterns of care for elderly patients with metastatic breastcancer. Med Oncol. in press
 14. Yonemori K, Katsumata N, et al. Influence of suboptimal treatment in patients with mediastinal primary nonseminomatous germ cell tumors. Oncology, 2010, 78(1): 34-39.
 15. Yonemori K, Katsumata N, et al. Immunohistochemical expression of HER1, HER3, and HER4 in HER2-positive breast cancer patients treated with trastuzumab-containing neoadjuvant chemotherapy. J Surg Oncol. 2010, 101(3):222-227.
 16. Tanioka M, Katsumata N, Onda T, et al. Clinical characteristics and outcomes of women with stage IV endometrial cancer. Med Oncol. 2010, 27(4):1371-1377.
 17. 谷岡真樹、勝俣範之「がん薬物療法の基本的考え方、抗悪性腫瘍薬の分類」抗悪性腫瘍薬コンサルトブック 2-11, 2010.
 18. 城戸秀倫、勝俣範之:「がん」看護データバンク 中山書店 56-61, 2010
 19. 本田和典、勝俣範之「遅発性嘔吐」 Oncology Nursing, 4(2):17-18, 2010.
 20. 植原貴史、勝俣範之:「CPT-11による重症下痢に対して、ロペラミド大量療法が奏効した1例」腫瘍内科、5(3):353-358, 2010
 21. 小野麻紀子、勝俣範之:「乳がん患者を診る」レジデントノート 112(9):1519-1524, 2010.
 22. 勝俣範之(編集・監修)「がん診療レジデントマニュアル第5版」医学書院 2010年6月15日.
 23. 田部 宏、勝俣範之:「婦人科がん」EBMがん化学療法・分子標的治療法 中外医学社 398-403, 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

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

画像診断による進行卵巣癌の staging に関する研究

研究分担者 恩田貴志 国立がん研究センター 婦人腫瘍科・医長

研究要旨

進行卵巣癌に対する、画像診断による staging の正確性に関して検討を行った。

進行卵巣癌に対する化学療法先行治療と手術先行治療の比較試験である JCOG0602 に登録された症例のうち、手術先行群となり、初回手術が行われ、CRF の提出された 100 例を対象として解析を行った。

画像診断で III/IV 期と診断された 100 例のうち、手術診断は IIC 期 1 例、III 期 65 例、IV 期 34 例で、III/IV 期の正診割合は 99%であった。画像診断で腹腔内 T1/2 とされた 11 例のうち、T1/2 は 2 例、T3b/3c 8 例、画像診断で腹腔内 3b とされた 10 例のうち T3b 4 例、T3c 6 例、画像診断で腹腔内 T3c とされた 79 例のうち、T2 1 例、T3b 1 例、T3c 77 例であった。

NAC 療法の対象となる III/IV 期症例は、画像診断および胸水細胞診の組み合わせにより、ほぼ診断可能と考えられた。ただし、画像診断での、腹腔内病変 T3 の亜分類は困難と考えられた。今後、画像診断の中央病理判定も含めて、更なる検討が必要である。

A. 研究目的

卵巣癌治療においては、通常は治療開始時に staging laparotomy と呼ばれる手術を行って、卵巣癌の確認と共に進行期の診断を行う。進行卵巣癌に対して術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy: NAC) を行う際に、staging laparotomy を行わない場合、主として治療前の画像診断および胸水細胞診により進行期を診断する必要がある。画像診断および胸水細胞診所見により如何に正確に NAC の対象となりうる進行癌症例 (III/IV 期症例) が診断可能か検討する。

B. 研究方法

2006 年 11 月から開始し、現在進行中の JCOG0602 試験 (III 期/IV 期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する手術先行治療 vs. 化学療法先行治療のランダム化比較試験) に登録された症例のうち、手術先行群に

割り付けられ、実際に初回手術を行ない、手術所見につき症例記録用紙 (case report form: CRF) が既に提出された 100 例について解析を行った。

画像診断および細胞診所見により、III/IV 期と診断されて、登録された症例のうち、実際に III/IV 期であった割合 (NAC 対象進行期の正診割合)、腹腔内進行期亜分類 (T3b あるいは T3c) の正診割合について、施設の放射線診断医あるいは担当医の画像診断結果と CRF から読み取れる手術所見の比較により解析を行った。
(倫理面への配慮)

提出された CRF のデータは JCOG データセンターにおいて、連結可能匿名化されてデータベースに入力される。このデータのうち、連結可能匿名化された個人情報部分を含まない形でデータを抽出し、解析を行った。

C. 研究結果

III/IV 期卵巣癌として登録された 100 例(III 期 69 例、IV 期 31 例)のうち、手術により確認された進行期は、IIC 期 1 例、IIIB 期 2 例、IIIC 期 63 例、IV 期 34 例であり、最終的に III/IV 期であった症例は 99 例であった。腹腔内進行期亜分類に関しては、T1/2 として登録された 11 例中、T1/2 3 例、T3b 2 例、T3c 6 例、T3b として登録された 10 例中 T3b 4 例、T3c 6 例、T3c として登録された 79 例中、T2 1 例、T3b 1 例、T3c 77 例であった。また、T3 として登録された 89 例中 93%(83/89) が T3c であった。

D. 考察

NAC 対象進行期の正診割合は 99%(99/100)であり、対象進行期の正診割合は、十分に高いことが確認された。

T1/2 の正診割合(陽性適中割合)は 27%(3/11)、T3b の正診割合は 40%(4/10)、T3c の正診割合は、97%(77/79)であった。全体的に画像診断の評価は実際よりも過小評価の傾向が認められた。腹腔内 T3 症例の多くが T3c であり、T3b の正確な診断は困難と考えられた。

E. 結論

NAC 療法の対象となる III/IV 期症例は、画像診断および胸水細胞診の組み合わせにより、ほぼ診断可能と考えられた。ただし、腹腔内病変は画像診断では過小評価傾向があり、画像診断と胸水細胞診による staging では、腹腔内 T3 の亜分類は困難と考えられた。

今後、画像診断の中央病理判定も含めて、更なる検討が必要である。

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. 恩田貴志：婦人科がん臨床試験参加

に必要な知識「婦人科がん化学療法
の有害事象-神経毒性」産科と婦人科、77(5): 578-584, 2010.

2. 恩田貴志: 卵巣がんに関する最新トピックス「進行卵巣癌に対する NAC 化学療法への期待」産婦人科の実際、59(10): 1509-1517, 2010.
3. 恩田貴志: 婦人科がんに関する最近の話題「第 11 相試験および後方視的研究から考える卵巣癌 NAC 後手術のゴール」産科と婦人科、65(9): 1065-1069, 2010.
4. Uehara T, Onda T, et al. A case of vaginal clear cell adenocarcinoma complicated with congenital anomalies of the genitourinary tract and metanephric remnant without prenatal diethylstilbestrol exposure. J Obstet Gynaecol Res, 2010, 36(3): 681-685.
5. Tanioka M, Katsumata N, Onda T, et al. Clinical characteristics and outcomes of women with stage IV endometrial cancer. Med Oncol, 2010, 27(4): 1371-1377.

2. 学会発表

1. 芝奈津子、恩田貴志、他: 子宮頸部小細胞癌の MRI 所見および病理所見の対比検討、第 69 回日本医学放射線学会、2010 年 4 月、横浜.
2. 恩田貴志: 進行卵巣癌に対する術前化学療法、第 48 回日本婦人科腫瘍学会、2010 年 7 月、つくば.

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 医学部産婦人科・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時期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 療法が従来の方法と同等の効果をより軽微な有害事象で実現可能であり、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 35 mg / m² 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 例とし試験を開始した。予定症例に到達したため試験を終了した。

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/m² 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)

プロトコールは IRB で承認を受け、被験者からは文書による同意を得た。

C. 研究結果

1) Sensitive Relapse 症例に対する検討

症例集積が予定数に達し、評価可能であった 29 例において CR7 例、PR12 例（奏効率 65.5%）が確認された。有害事象は Grade3/4 の好中球減少が 62%（G4 は 14%）に認められたが、好中球減少性発熱の発症例はなく、血小板減少と同様従来の 3 週毎の一括投与による bolus DC 療法より軽度であった。末梢神経障害は bolus DC 療法と同等であり、TC 療法よりは軽度であった。

2) Refractory Relapse 症例に対する検討
現在登録症例 10 症例であり、中間解析に至っておらず、登録期間を延長してさらに症例集積中である。

D. 考察

Sensitive Relapse 症例に対する Bi-weekly DC 療法は、現在標準治療とされる bolus TC 療法および bolus DC 療法の再試行と同等の治療成績を示した。さらに bolus TC 療法、において問題となる末梢神経障害を軽減し、bolus DC 療法にて問題となる重篤な骨髄抑制を回避し得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、化学療法剤の果たす役割は大きく、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. Satoh T, Yaegashi N, Ochiai K,

Takano M, Yokota H, Nakagawa S, Kobayashi H, Nakanishi T, Kamura T, Konishi I, Yoshikawa H, et al. Outcomes of fertility - sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer : a proposal for patient selection, J. Clin. Oncol. 2010, 28(10): 1727-1732.

2. Kamura T : Overview on the 1st International Workshop on Gynecologic Oncology, J. Gynecol. Oncol, 2010, 21(3): 135-136.

2. 学会発表

1. Ushijima K, Kobayashi H, Kamura T, et al. Phase II trial of bi-weekly docetaxel and monthly carboplatin in the treatment of platinum sensitive recurrent ovarian or tubal cancer (WJGOG 041). The 13rd Biennial meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS2010), October. 23-26, 2010, Prague

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

成熟嚢胞奇形腫悪性転化に対する化学療法の有効性を検討するための
後方視的研究

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
研究協力者 大槻健郎 東北大学病院婦人科・助教

研究要旨

化学療法先行治療を標準治療とすべく成熟嚢胞奇形腫の悪性転化症例に着目し治療および予後について文献的考察を加え検討した。

成熟嚢胞奇形腫の悪性転化は悪性卵巣腫瘍の中でも稀な疾患であり、卵巣外への進展を認める場合予後不良である。一般に上皮性卵巣癌に準じた外科的手術が行われることが多いが、術後療法に関しては未だ有効な治療法は確立されていない。

1988年～2008年に当院で手術を行い病理組織学的に成熟嚢胞奇形腫の悪性転化と診断されインフォームドコンセントを得られた20例の臨床因子、治療、予後についてまとめた。

平均年齢は52.5歳（29-77歳）、組織型は扁平上皮癌15例、その他の組織型5例、進行期はI期11例、II期4例、III期4例、IV期1例であった。全症例に対し初回治療として開腹手術を行い、術後補助療法を11例に施行した。その内容は8例に化学療法、2例に化学療法併用放射線治療、1例に放射線治療である。初回化学療法にはすべて白金製剤を含むレジメンを用いた。II期～IV期の1例を除く8例は原病により死亡。1年生存率は70%であった。全I期例とIII期1例を含む12例は7-171ヶ月の観察期間中、再発を認めていない。初回手術時に残存腫瘍を認めない群は認める群と比較し有意に長期の生存期間が得られた。また癌死例で化学療法含む治療を行った5例中4例で1年以上の生存期間が得られ、内タキサン製剤を用いた2例（扁平上皮癌）で一時的な腫瘍縮小効果を認めた。

本症例群では、進行期および初回手術時の残存腫瘍の有無が生存期間に有意に関連していた。白金、タキサン製剤を含む化学療法の有効性が示唆されたが、治療法の確立には今後さらに症例を重ねての検討が必要である。

A. 研究目的

成熟嚢胞奇形腫は全卵巣腫瘍の10-20%を占める最も一般的な卵巣胚細胞腫瘍である。その悪性転化は成熟嚢胞奇形腫の1-2%に発症する。悪性転化はどの胚葉成分からも発生しうるが大部分は扁平上皮癌を発症する。大部分の成熟嚢胞奇形腫患者は若年であるが、悪性転化発症のピークは45-60歳である。生存者の多くは早期症例であり進行期が最も重要な予後

因子となっている。術後補助療法として化学療法、放射線療法を行っても上皮性卵巣癌に比較して悪性転化は非常に予後不良である。成熟嚢胞奇形腫から発症した扁平上皮癌は原発性扁平上皮癌や子宮内膜症から発症した扁平上皮癌よりも予後不良である。悪性転化はまれな疾患であり治療の標準化は困難である。多くの細胞障害性薬剤は扁平上皮癌に対して有効性が証明されている。その中でもシス

プラチンは最も有効性が高い。卵巣癌と子宮頸部扁平上皮癌に使用すると同様、悪性転化の進行例に対してプラチナ/タキサン併用療法を施行した(放射線治療併用例も含んである)。20年間で20例の悪性転化例を後方視的にレビューし現在の治療プロトコールと生存統計を検討した。

B. 研究方法

1988年～2008年に当院で手術を行い病理組織学的に成熟嚢胞奇形腫の悪性転化と診断されインフォームドコンセントを得られた20例の臨床因子、治療、予後についてまとめた。全生存期間は卵巣腫瘍の初回治療での入院から計算した。生存期間は2008年6月時点で計算した。生存曲線はKaplan-Meier法を用いて作成した。治療と患者特性による全生存期間への影響はlog-rank法を用いて解析した。治療の奏功性はRESIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor)を用いて評価した。完全奏功(CR)は4週間にわたって全ての標的病変が消失することと定義した。部分奏功(PR)は4週間にわたって治療開始前と比較して30%以上標的病変長径の合計が減少することとした。病状進行(PD)は記録された最少長径から20%以上増大するか新病変の出現と定義した。どの定義にも当てはまらない症例を安定(SD)と判断した。

(倫理面への配慮)

インフォームド・コンセントを得られた症例の診療録を利用するのみであり倫理面への配慮は問題ないと判断した。

C. 研究結果

患者平均年齢は52.5歳(29-77歳)であった。9例(45%)が50歳未満で11例(55%)が50歳以上であった。病理組織型は扁平上皮癌15例、腺癌2例、腺扁平上皮癌2例、悪性黒色腫1例だった。FIGO進行期分類はIa期8例、Ic期3例、IIb期2例、IIc期2例、IIIa期1例、IIIb期1

例、IIIc期2例、IV期1例である。すべての患者は手術を施行されていて、20例中14例(70%)では腹式子宮全摘と両側付属器切除(骨盤～傍大動脈リンパ節郭清を含む例あり)を行っていた。20例中4例(20%)では癌性腹膜炎・大網転移のため試験開腹もしくは部分切除のみ施行された。リンパ節郭清は7例で施行されていた。骨盤リンパ節転移は1例でのみ認められた。全生存に対して有意な予後因子を検索するため多変量解析を行った。年齢(50歳未満対50歳以上)、病理組織型(扁平上皮癌対その他の組織型)、進行期(I/II期対III/IV期)、腫瘍減量手術(残存病変なし対あり)の項目に関して多変量解析した。その結果年齢、進行期、腫瘍減量手術が有意に全生存期間に影響を与えていた。20例の1年生存率は70%だった。FIGO進行期別の1年生存率はI期100%(9/9:1年以内に受診しなくなった2例は除外した)、II期75%(3/4)、III期50%(2/4)、IV期0%(0/1)であった。Kaplan-Meier生存解析では進行期間に全生存期間の有意差を認めた($p=0.0107$)。残存病変なく手術された13例中12例(11例はI期で1例はIIIc期)は再発兆候なく経過した。残存病変なく手術され術後補助化学療法を受けたIIIa期症例1例は治療後2カ月で局所再発を起こした。進行例8例(40%)が亡くなった。その8例中7例で初回手術時に残存病変を認めた。残存病変のない手術と残存病変がある手術が全生存期間に与える影響をLog-rank法で解析した。その結果残存病変のない手術の平均生存期間は14カ月(5-180カ月)、残存病変がある手術の平均生存期間は7.8カ月(1-16カ月)であり有意差を認め($p<0.0001$)、残存病変のない手術は統計学的に有意に全生存期間を改善していた。術後補助療法に関しては10例(50%)が初回手術後にプラチナ系薬剤を含んだ化学療法を施行され、その中の2例は放射線治療も同時に行われた。残存病変がある手術となった症例では術後補助療法

施行したが 1 例も完全奏功(CR)に至らなかった。しかしながら進行例 5 例中 4 例は手術後 1 年以上生存した。2 例はプラチナ/タキサン併用化学療法を施行している間安定(SD)であった。ネダプラチンを用いた放射線化学療法を施行された 2 例は腫瘍縮小を認めた。1 例は腫瘍減量手術後 1 カ月で腫瘍が骨盤内を占拠し性器出血を起こした。そのため 3 週毎にシスプラチン 50mg/m²、パクリタキセル 175mg/m² 併用療法を 3 サイクル行った。化学療法終了時の CT 検査で転移性骨盤内腫瘍の一部縮小を認めた。血清 SCC 値も 11.1 から 3.1 (ng/ml) と減少した。ただ、治療効果は一時的であったため治療効果判定は安定(SD)と判断した。その後病状は急激に進行し放射線治療の効果もなく亡くなった。パクリタキセル・カルボプラチン併用療法(TC)を 3 サイクル後にネダプラチンを用いた放射線化学療法を追加した症例もある。TC 療法中に血清 SCC は減少傾向を認め、6 カ月の病状無進行期間を得たが、その後急速に病状進行した。この症例は部分奏功(PR)と判断した。残存病変のない手術を施行されたその後にネダプラチンを用いた放射線化学療法を追加した症例もあった。この症例では治療後 2 年間の無病生存期間を得ていた。

D. 考察

今回の後方視的研究では成熟嚢胞奇形腫から発生した悪性転化 20 例の 20 年間にわたった治療と予後を検討した。この疾患に対して年齢、進行期、残存病変のない手術が重要な予後因子となっていることが示された。まれな腫瘍であるため症例数は少ないが今回の結果は以前の研究結果と一致している。Hackethal らは悪性転化 64 研究 277 症例をレビューし FIGO Ia 期症例の予後がより進行した症例より良好であることを示した。今回の結果もこれらの結果を再確認している。この疾患に対する有効な補助療法は確立されていない。上皮性卵巣癌と子宮頸部扁

平上皮癌に対して有効であるとわかっていることを流用して悪性転化に対しても現在はプラチナ系薬剤を使用している。我々の施設でもその当時に子宮頸部扁平上皮癌に対して用いられた化学療法と放射線療法を悪性転化に適応していた。

一方成熟嚢胞奇形腫から発生した腺癌に対しては上皮性卵巣癌に類似した治療を行っていた。初回手術で残存病変があった症例は術後補助化学療法にもかかわらず全て原病死となった。Park らは卵巣外の病変がある症例で術後補助化学療法か放射線化学療法を受けた場合は手術単独や術後放射線単独治療を受けた場合より予後良好であったと報告している。Chen らは術後化学療法が術後放射線療法より治療成績は良いと報告している。Hackethal らは腫瘍完全切除とともに子宮全摘、両側付属器切除、リンパ節郭清を施行された進行期症例の生存率が高いことを示した。今回の症例でも完全切除群 13 例中 12 例が再発兆候なく経過している。進行例では 1 例のみ生存していた。過去の報告では III 期症例の 2 年無病生存率が 30% である。完全切除群では生存率が 60% まで上昇した。別の研究では III 期症例の 5 年生存率は 0% であると報告している。プラチナ/タキサン併用化学療法は上皮性卵巣癌に対して第一選択として広く受け入れられている。McGuire らと Zanetta らはパクリタキセルが子宮頸部扁平上皮癌に対して高い有効性を持つことを報告している。Yamagami らは CD-DST 法 (Collagen Gel Droplet embedded Drug Sensitivity Test) を用いて成熟嚢胞奇形腫から発生した悪性転化にパクリタキセル/カルボプラチン併用療法が有効であることを見出した。我々は英語文献をレビューして 7 研究で 8 症例の卵巣扁平上皮癌に対してパクリタキセル/プラチナ系薬剤併用療法が行われていることを確認した。大部分の症例は病状無進行期間延長した。Eltabbakh らと Ohtani らは腹腔転移性腫瘍に対してパクリタキセル

／プラチナ系薬剤が著明な効果を見せた報告している。しかしこれらの症例の卵巣扁平上皮癌は子宮内膜症から発生した病変であり成熟嚢胞奇形腫から発生した病変ではなかった。その他の研究では初回手術後に標的病変がなかったため治療効果を示すことはできなかった。今回の研究では初めて成熟嚢胞奇形腫から発生した悪性転化に対してパクリタキセル／プラチナ系薬剤併用療法の治療効果を示した。進行子宮頸部扁平上皮癌に対して毎週ネダプラチン併用放射線化学療法の有効性と安全性を解析した報告がある。Kuritaらは口腔扁平上皮癌に対してドセタキセル／ネダプラチン併用療法を術前化学療法として使用した。その手術標本による病理学的評価で奏功率 56.6%と報告されている。今回の研究でも残存病変のない手術後にネダプラチン併用放射線化学療法を施行した症例は2年間生存している。この症例が進行例で唯一治療に完全奏功を示した。これらの結果から成熟嚢胞奇形腫から発生した悪性転化にネダプラチンが有効である可能性が示唆された。

E. 結論

成熟嚢胞奇形腫から発生した悪性転化は予後不良でまれな悪性疾患である。完全な治療戦略は未だに開発されていない。今回の研究では年齢、進行期、腫瘍完全切除が予後因子であることを示した。症例数が少ない研究では術後補助化学療法の効果を結論付けることは困難である。しかしながら成熟嚢胞奇形腫から発生した悪性転化の進行例に対してプラチナ／タキサン併用化学療法が生存率を改善する可能性をいくつかの研究から示唆できる。治療法の確立には今後さらに症例を重ねての検討が必要である。

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. Sakuma M, Yaegashi N, et al. Malignant transformation of mature cystic teratoma of the ovary: A retrospective study of 20 cases. Int J Gynecol Cancer. 2010, 20(5):766-771.

2. 学会発表

2. Tokunaga H, Yaegashi N, et al. MALIGNANT TRANSFORMATION ARISING FROM MATURE CYSTIC TERATOMA OF THE OVARY: A RETROSPECTIVE STUDY OF 20 CASES, The 13rd Biennial meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS2010), October. 23-26, 2010, Prague, Czech Republic.

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対する化学療法の有用性に関する検討

研究分担者	高野政志	防衛医科大学校病院産科婦人科・講師
研究協力者	後藤友子	防衛医科大学校産科婦人科学・助教
	平田純子	防衛医科大学校産科婦人科学・助教
	加藤雅史	防衛医科大学校産科婦人科学・研究科学生
	渡邊昭夫	防衛医科大学校産科婦人科学・専門研修医
	宮本守員	防衛医科大学校産科婦人科学・専門研修医
	佐々木直樹	防衛医科大学校産科婦人科学・通修医

研究要旨

卵巣明細胞腺癌は日本婦人科腫瘍学会編卵巣がん治療ガイドラインにおいても低分化腺癌（Grade3）として扱われるために Stage Ia であっても化学療法を追加することが推奨されている。

しかしながら、卵巣明細胞腺癌は他の組織型に比べ、抗がん剤の感受性が低いとされるため、その効果は疑問がもたれている。今回、本邦における多施設から Stage I 症例を集積し、初回化学療法の効果を検討した。219 例の Stage I 症例のうち 195 例（C+群）は初回化学療法をうけ、24 例（C-群）がうけていなかった。C+群には pT1a77 例、pT1c118 例が、C-群には pT1a18 例、pT1c6 例が含まれていた。経過観察中央値には有意な差はなかった。再発は C+群の 35 例（18%）、C-群の 1 例（4%）に認められた。無再発生存に対する多変量解析の結果、腹腔内細胞診と pT 因子は有意な予後因子となったが、化学療法の有無は因子とはならなかった。今回の後方視的解析は症例のばらつきも懸念されるが、術後の化学療法にはさらに重要な予後因子を凌駕するほどのインパクトはなかった。腹腔内細胞診陽性症例や pT1c 症例に対しては従来の抗がん剤をこえる治療が必要であることが示唆された。

A. 研究目的

卵巣明細胞腺癌のなかでも肉眼的残存腫瘍を有せず播種病巣のない I 期の早期症例に対する術後補助療法の生存に対する効果を検討すること。

B. 研究方法

1995 年から 2005 年の間に共同研究機関で初回手術をうけた卵巣明細胞腺癌症例 I 期症例を対象として病理組織学的因子、無増悪生存期間、全生存期間を検討した。本研究に参加した施設は防衛医大、東北大、札幌医大、愛知がんセンター、藤田保健衛

生大、藤田保健衛生大、大阪市立医療センター、自治医大、鳥取大、岩手医大の 9 施設であり、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。2 名の病理医が摘出検体を病理学的に検討し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 症例のみを対象とした。全体で 219 例を抽出した。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は 155 例で、系統的リンパ節郭清を施行していないものが 74 例であっ