

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

研究分担者 落合和徳 東京慈恵会医科大学 産婦人科・教授

研究要旨

細胞周期調節異常はヒト発癌のメカニズムにおいて重要であり、なかでも G1-S 期関連遺伝子の発現異常と上皮性卵巣癌との関連についての報告は少ない。しかしながら、上皮性卵巣癌におけるこれら遺伝子の発現異常と予後との関連については、いまだ一定の見解は得られていない。我々は、術後化学療法を受けた漿液性卵巣癌の中でも特に進行癌に注目し、G1-S 期調節タンパク質の発現と臨床病理学的パラメーターとの関連性について調べた。これらタンパク質が予後因子として有用であるか、また、化学療法抵抗性を反映するかどうか検討した。Informed consent の得られた III・IV 期の漿液性卵巣癌 66 症例を対象とした。採取した初回手術検体よりホルマリン固定組織切片を作成し、cyclin D1、p53、Rb、p16、p21<sup>Waf1/Cip1</sup>、p27<sup>kip1</sup>、cyclin E の発現を免疫組織染色法により検討した。細胞核の染色陽性率と染色強度からスコアリングし、これらタンパク質の発現と、無増悪生存期間 (PFS)・全生存 (OS)・化学療法抵抗性との相関を解析した。単変量解析において、cyclin D1 の過剰発現は、全生存期間 ( $p=0.00037$ ) ならびに無増悪生存期間 ( $p=0.00062$ ) と有意な相関を認めた。また、p27<sup>kip1</sup> の発現低下は全生存期間と相関傾向を認めた ( $p=0.064$ )。Cox 比例ハザード法による多変量解析により、cyclin D1 過剰発現 ( $p=0.0019$ )、p27 発現低下 ( $p=0.042$ ) ならびに残存腫瘍径 ( $p=0.0092$ ) が全生存期間に対する独立予後因子として同定された。さらに、cyclin D1 過剰発現 ( $p=0.011$ ) と残存腫瘍径 ( $p=0.006$ ) は、初回化学療法感受性と有意な相関を認めた。標準化学療法を受けた進行漿液性卵巣癌では cyclin D1 過剰発現が予後不良因子となり、化学療法感受性が関与していると考えられた。Cyclin D1 は進行漿液性卵巣癌の治療抵抗性克服への有力なターゲットとなりうる。

A. 研究目的

上皮性卵巣癌は、初回手術後の残存腫瘍径、FIGO 進行期および腫瘍分化度などの臨床病理学的因子が、重要な予後因子である。しかしながら、進行上皮性卵巣癌症例の予後の改善には、その他のバイオマーカーの解明も重要であると考えられる。

細胞周期調節異常はヒト発癌のメカニズムにおける重要事象であることがこれ

まで示唆されており、なかでも G1-S 期関連遺伝子の発現異常は、上皮性卵巣癌を含む種々のヒト癌と関連することが報告されている。

特に、P16-cyclinD1-CDK4/6-pRb pathway と p21-p27-cyclinE-CDK2 pathway の発現異常は卵巣癌患者予後と相関することが報告されているが、結果に多少相反する部分を認める。これは、研究対象となる上皮性卵巣癌のステージや組織型が統一

されてないことに加え、症例数、研究方法の違いなどが原因となっていると推測される。

上皮性卵巣癌の中で漿液性腺癌は最も多い組織型であり、進行例の予後は依然として不良である。我々は、種々のバイアスを除外するため、組織型は漿液性、かつ進行癌症例に限定して解析を行うこととした。特に、ステージ III、IV 期の漿液性腺癌を対象を絞り、臨床病理学的因子と G1-S 期関連遺伝子発現との関連を調べた。これら細胞周期関連タンパク質の予後因子としての有用性を同定し、進行漿液性卵巣癌の化学療法抵抗性を反映するかどうかについても検討した。この研究成果は、卵巣癌患者の個別化治療の一つの指標となることが想定され、術前化学療法患者選択の可能性を広げるものと思われる。

## B. 研究方法

東京慈恵会医科大学倫理委員会が研究プロトコルを承認し、患者からインフォームドコンセントを得て行った。腫瘍検体は、東京慈恵会医科大学附属病院および附属柏病院にて手術を受けた III、IV 期の原発性漿液性卵巣癌 66 症例から採取した。年齢、残存腫瘍径、FIGO 病期、腹水の有無、転帰に関する情報は、病歴から収集した。追跡期間の中央値は 15.5 ヶ月 (3-72 ヶ月)。全 66 症例がプラチナ製剤を中心とした初回化学療法を受けた。

免疫染色は Ventana XT system (BenchMark® XT; Ventana Medical Systems, Inc., Tuscon, AZ) を用いて行った。一次抗体として以下のものを使用した：抗 cyclin D1 (Ventana Medical Systems, Inc.)、抗 pRb (Novocastra Laboratories Ltd. UK)、抗 p16 (Ventana Medical Systems, Inc.)、抗 p53 (Ventana Medical Systems, Inc.)、抗 p21<sup>WAF1</sup> (Calbiochem, Darmstadt, Germany)、抗 p27<sup>Kip1</sup> (DAKO, Glostrup, Denmark)、抗 cyclin E (Medical & Biological

Laboratories Co., Ltd., Japan)。

500 個以上の腫瘍細胞を評価し、染色率を計算した。免疫染色の評価は、二人の評価者が盲検的に行った。標本における核の染色陽性率を計算し、腫瘍標本の主要領域内の核染色陽性率に応じてスコアをつけた。過剰発現と判定するカットオフ値は、既に発表されている論文を参考にした。

各臨床病理学的パラメーターと免疫染色スコアとの間の相関を分析した。各遺伝子の発現と臨床病理学的因子との相関はカイ二乗検定により分析し、 $p \leq 0.05$  を統計学的有意と判定した。 Kaplan-Meier 法により生存率曲線を作成し、生存率の差を単変量解析および Cox 比例ハザード法による多変量解析により比較した。無増悪生存期間 (Progression Free Survival, PFS) は初回手術日から病期の進行・再発日まで、全生存期間 (Overall Survival, OS) は初回手術日から最終生存確認日あるいは死亡日と定義した。無治療期間 (Treatment Free Interval, TFI) は初回化学療法最終日から、再発日あるいは未再発の最終生存確認日とした。

## C. 研究結果

### G1-S 期関連タンパク質の発現と臨床病理学的パラメーターとの相関

進行漿液性卵巣癌における G1-S 期関連タンパク質の発現を免疫組織学的に調べた。Cyclin D1、p53、Rb、p16、p21<sup>Waf1/Cip1</sup>、p27<sup>Kip1</sup>、cyclin E の過剰発現は症例全体の 16.7%、39.4%、63.6%、56.1%、56.1%、30.3%、16.7% に認められた。残存腫瘍径および腹水量は、いずれのタンパク質発現とも相関を示さなかった。P53 の発現は p16 発現と相関を示すようであったが、他の蛋白間に相関性は認めなかった。

### 進行漿液性卵巣癌における G1-S 期関連タンパク質の発現と患者予後

次に、各細胞周期タンパク質発現と患者予後との相関を調べた。単変量解析に

において、OS 短縮と相関を認めた臨床病理学的因子は、年齢と残存腫瘍径であった。また、OS 短縮と cyclinD1 過剰発現との間に有意な相関を認めた ( $P = 0.00037$ , RR 0.28, 95%CI: 0.044-0.40)。p27<sup>kip1</sup> 発現低下は OS 短縮の傾向を示した ( $P = 0.064$ , RR 1.88, 95%CI: 0.97-4.21)。

一方、cyclinD1 過剰発は PFS 短縮との間に相関を認めたものの ( $P = 0.00063$ , RR 0.34, 95%CI: 0.054-0.43)、p27<sup>kip1</sup> 発現低下と PFS との間には有意な相関を認めなかった。CA125 値、腹水量、p53、Rb、p16、p21<sup>Waf1/Cip1</sup>、cyclin E の発現は OS、PFS とも有意な相関を示さなかった。

Cox 比例ハザード法による多変量解析において、cyclinD1 過剰発現は OS ( $P = 0.0019$ , RR 3.61, 95%CI: 1.61-8.12) および PFS ( $P = 0.0052$ , RR 2.70, 95%CI: 1.35-5.41) に対する最も重要な独立予後因子として同定された。残存腫瘍径ならびに p27<sup>kip1</sup> 発現低下は OS に対する独立予後因子であることが判明した ( $p=0.0092$  ならびに  $p=0.042$ ) が、PFS との相関性を認めなかった。

### G1-S 期関連タンパク質発現と化学療法抵抗性

各種臨床病理学的パラメーターが化学療法感受性を反映するかどうか検討するため、症例を 2 群にわけ、一方を初回化学療法最終日から 6 ヶ月以内に再発した群、もう一方を初回化学療法最終日から 6 ヶ月以内には再発を認めなかった群、として両群間のパラメーターの相違を調べた。カイ二乗検定により、cyclinD1 過剰発現 ( $p=0.011$ ) および残存腫瘍径 ( $p=0.006$ ) は有意に TFI (Treatment Free Interval, 無治療期間) と相関することが判明し、これらの因子が初回化学療法感受性と相関性を有することが示唆された。一方、p53、Rb、p16、p21<sup>Waf1/Cip1</sup>、p27<sup>kip1</sup>、cyclin E の発現と、化学療法抵抗性との間には、統計学的に有意な相関を認めなかった。

### D. 考察

Cyclin D1 は cyclin-dependent kinase 4 (CDK4) と選択的に結合するキナーゼ調節サブユニットであり、細胞周期において G1 期進行の重要な修飾因子である。我々の検討では、cyclin D1 の過剰発現は全体の 11% に認められた。文献的には、cyclin D1 の過剰発現は上皮性卵巣癌の 14-89% に認められると報告されているが、その機序は不明である。卵巣腫瘍において cyclin D1 の増幅は比較的まれとの報告もある。さらに、cyclin D1 のコピー数増加は cyclin D1 タンパク質の発現増加をもたらさなかった (免疫組織化学的検査において) との報告も認められる。これらの結果より、cyclin D1 蛋白発現の、転写後の調節機序が複雑であることが示唆される。

Barbieri らは、cyclin D1 過剰発現が、残存腫瘍径 2cm 以上の進行上皮性卵巣癌の予後に影響し、多変量解析にて cyclin D1 過剰発現が独立予後因子であると同定している。同様に Bali らも漿液性卵巣癌 134 例を検討し、多変量解析にて cyclin D1 過剰発現が独立予後因子として同定されたと報告している<sup>1</sup>。我々の検討においても、単変量および多変量解析にて、cyclin D1 過剰発現が生存期間 (OS) ならびに無増悪生存期間 (PFS) の短縮と有意に相関することを認め、cyclin D1 過剰発現が進行漿液性卵巣癌の予後に影響することが示唆された。今後の臨床応用が期待されると考えられる。

さらに我々は、cyclin D1 過剰発現と残存腫瘍径がともに無治療期間 (TFI) と有意に相関することを確認し、これら 2 つのパラメーターと初回化学療法感受性との関連性が示唆された。Zhou らは、siRNA を用いて口腔扁平上皮癌の cyclin D1 発現を抑制したところ、シスプラチンの IC50 の減少をもたらしたと報告した。In vivo のマウス移植モデルにおいても、cyclin D1 ノックダウンによるシスプラチン感受性の増加が認められた。

また、膵臓がん細胞株において、cyclin D1 過剰発現が化学療法感受性低下およびシスプラチン投与下の高生存率と関連したとの報告も認められる。この膵臓がん細胞株において、cyclin D1 発現抑制がシスプラチンによるアポトーシスをおこしやすくすることも判明した。これらの結果より、cyclin D1 が種々のがんにおいて化学療法抵抗性に寄与している可能性があると考えられるが、さらなる検討が必要であると思われる。今回の検討より、卵巣癌において、cyclin D1 の過剰発現が化学療法抵抗性を介して予後不良に寄与していると推測された。

P27<sup>kip1</sup>は細胞周期 G1 期から S 期への進行を調節するサイクリン依存性キナーゼ (cdk) 阻害因子である。休止細胞においては、p27<sup>kip1</sup> は cyclin E-cdk2 複合体に結合し cdk 活性を阻害するが、増殖因子の刺激を受けた細胞においては、p27<sup>kip1</sup> は活性化型 cyclin D-cdk4/6 複合体にトラップされて cdk2 阻害効果が低下する。このように、p27<sup>kip1</sup> は細胞増殖と停止のバランスを調節している。我々の研究において、p27<sup>kip1</sup> 発現低下は全体の 43.9%に認められた。Nam らの review によると、卵巣腫瘍の 36.2-100%に p27<sup>kip1</sup>免疫組織化学的発現低下を認めたとしている。我々は、p27<sup>kip1</sup> の発現低下と全生存期間 (OS) 短縮との間に相関傾向 (p=0.064) を認めたが、無増悪生存期間 (PFS) とは統計学的に有意な相関を認めなかった (p=0.78)。

一方、多変量解析を行った結果、p27<sup>kip1</sup> 発現低下が全生存期間 (OS) に対する独立予後因子である (p=0.042) と同定した。p27<sup>kip1</sup> 発現と卵巣癌の予後との関連性については一致した見解がない。Pyrri らは、進行上皮性卵巣癌 150 例における p27<sup>kip1</sup> タンパク質発現と細胞内局在性を評価し、細胞核の p27<sup>kip1</sup> 発現低下が予後改善と関連したと報告しており、p27<sup>kip1</sup> 発現が進行上皮性卵巣癌の強力な予後予測因子である可能性が示唆される。一方、Shigemasa らは p27<sup>kip1</sup> 発現低下と漿液性卵

巣癌の生存率の悪さとが有意に相関を示したと報告しており、翻訳後修飾による p27<sup>kip1</sup> 発現低下が漿液性卵巣癌の発生と進展に寄与し、予後不良をもたらしている可能性を示している。これらの結果の食い違いは、免疫組織化学的評価方法の相違に起因するものと考えられる。我々の結果では、p27<sup>kip1</sup> 発現低下が漿液性卵巣癌の予後と関連することを示した。

#### E. 結論

結論として、cyclin D1 の過剰発現は進行漿液性卵巣癌の予後悪化に大きく寄与し、その一因として化学療法抵抗性が関与している可能性が示唆された。Cyclin D1 は、進行漿液性卵巣癌の治療抵抗性を克服する有力なターゲットになりうると考えられる。

#### 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. Hashimoto T, Ochiai K, et al. Cyclin D1 predicts the prognosis of advanced serous ovarian cancer: Experimental and Therapeutic Medicine. 2011, 2: 213-219.

##### 2. 学会発表

1. 橋本朋子、落合和徳、他.: 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 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会 2009 年 4 月 5 日、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

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

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

卵巣癌腹膜播種巣は原発巣から離脱した単一細胞が細胞集塊となり腹膜に着床後、増殖して形成される。今回、播種巣形成過程のモデルとしてサブコンフルエント状態の単層培養、三次元培養系で得られる細胞集塊およびヌードマウス皮下移植腫瘍を用いて、各段階での血管新生因子の発現様式を検討した。5株のヒト卵巣癌細胞株より得られた皮下腫瘍に対しVEGF, bFGF, PD-ECGF, IL-8の各抗体を用いて免疫組織化学染色を行ったところ、4種全ての血管新生因子が発現していた。一方、培養細胞を用いたNorthern blot解析ではIL-8の発現を2株で認めるものの、PD-ECGFとbFGFは全く発現していなかった。VEGFは全株の単層培養で発現し三次元培養時に増強した。VEGFの転写因子であるHIF-1 $\alpha$ の発現をWestern blot解析すると、これも三次元培養時に増強していた。今回の卵巣癌腹膜播種形成過程のモデル実験より、腹膜着床前の単一癌細胞レベルからVEGFが発現し、細胞集塊形成に伴ってHIF-1 $\alpha$ 同様その発現が亢進すると考えられた。卵巣癌腹膜播種に対するより効果的な血管新生抑制療法を開発するためには、播種形成過程ごとの癌細胞の存在様式に応じた血管新生因子の発現および作用を理解した上でのアプローチが肝要と考えられた。

A. 研究目的

従来の血管新生因子の研究は、腫瘍組織の場合は各種血管新生因子の抗体を用いて免疫組織化学染色することにより進められてきたが、培養系を用いた研究では腫瘍細胞の単層培養系を用いてその血管新生因子の産生状況を解析する手法が用いられてきた。我々は、単層培養時より三次元培養系において細胞集塊（ホモスフェロイド）を形成させた時の方が、腫瘍細胞ががん患者（in vivo）で本来発揮する腫瘍の性格を忠実に再現することを以前より報告してきた（小林ら、Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 1993 等）。血管新生因子

には腫瘍がある程度の大きさとなり中心部に低酸素領域が生じて初めて、これに誘導されて産生されてくるものが多々あることを考えると、培養系を用いた研究でも、細胞集塊（スフェロイド）を用いて血管新生因子の産生を研究することは非常に理にかなったことと考えられる。

卵巣癌細胞が癌性腹膜炎の病態を形成する過程で、卵巣の原発巣から遊離し腹水中に浮遊する単一卵巣癌細胞は、まず細胞集塊を形成し、これが腹膜に接着後更に発育して行くわけであるが、径1-2mmを越える腹膜播種病巣を形成するためには間質よりの腫瘍血管の誘

導が必須と考えられている。一旦血管が誘導されると癌細胞集塊は飛躍的な速度で増殖し、腫瘍間質を含む固形腫瘍を形成する。よって血管新生の阻害を通じて卵巣癌の腹腔内播種を防ぐ治療法は、播種病巣形成過程の比較的早期（浮遊する癌細胞集塊のレベル）に働く血管新生因子を標的とする必要がある。そこで本研究では、この標的とするべき血管新生因子の同定とその産生機序を、ヒト卵巣癌細胞株を用いて解明することを目的とした。特に明らかにしたいことは、三次元培養系において卵巣癌細胞のみで形成させた細胞集塊（ホモスフェロイド）において発現する血管新生因子の同定と、通常の単層培養時のその因子の発現状態との比較である。これより得られた知見から、卵巣癌患者の腹水中に存在する癌細胞集塊（ホモスフェロイドをモデルとして）が腹膜に着床する前から発現してくる血管新生因子の態様を明らかにしたい

## B. 研究方法

1) ヒト上皮性卵巣癌細胞株 5 株をヌードマウスに皮下移植し、得られた腫瘍組織を 4 種の血管新生因子 (VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor, bFGF: basic Fibroblast Growth Factor, PD-ECGF: Platelet derived-Endothelial Cell Growth Factor, IL-8: Interleukin-8) の各抗体を用いて免疫組織化学染色する

2) 5 株の単層培養と三次元培養下に得た細胞集塊より RNA を調整し、4 種の血管新生因子の発現を Northern blot analysis により比較検討し、上述の皮下腫瘍での発現データと比較する。これにより、間質細胞の非存在下に、腫瘍細胞のみの Multicellular spheroid において特異的に産生される血管新生因子の同定を行う。(倫理面への配慮)

動物実験は院内の動物施設において、

同施設委員会が規定する実験倫理規定に準じて行われた

## C. 研究結果

5 株のヒト卵巣癌細胞株より得られた皮下腫瘍に対し VEGF, bFGF, PD-ECGF, IL-8 の各抗体を用いて免疫組織化学染色を行ったところ、4 種全ての血管新生因子が発現していた。一方、培養細胞を用いた Northern blot 解析では IL-8 の発現を 2 株で認めるものの、PD-ECGF と bFGF は全く発現していなかった。VEGF は全株の単層培養で発現し三次元培養時に増強した。以上の傾向は腹膜播種症例の手術検体を用いた免疫組織化学染色でも確認された。VEGF の転写因子である HIF-1 $\alpha$  の発現を Western blot 解析すると、これも三次元培養時に増強していた。

## D. 考察

今回の卵巣癌腹膜播種形成過程のモデル実験より、腹膜着床前の単一癌細胞レベルから VEGF が発現し、細胞集塊形成に伴って HIF-1 $\alpha$  同様その発現が亢進すると考えられた。原発巣を離脱した卵巣癌細胞は、一旦他の 3 因子(とくに PD-ECGF, bFGF) の発現を失い、腹膜着床後に再発現してくると思われた。

## E. 結論

VEGF は腹膜に卵巣癌細胞が接着する前から発現し、細胞集塊を形成していく過程で発現がさらに亢進すると考えられた。卵巣癌腹膜播種に対するより効果的な血管新生抑制療法を開発するためには、播種形成過程ごとの癌細胞の存在様式に応じた血管新生因子の発現および作用を理解した上でのアプローチが肝要と考えられた。

## 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. Kurihara S, Kobayashi H, et al. Coincident expression of beta-catenin and cyclin D1 in endometrial stromal tumors and related high-grade sarcomas. Mod Pathol. 2010, 23(2): 225-234.
2. Ohishi Y, Kobayashi H, et al. Hobnail-like cells in serous borderline tumor do not represent concomitant incipient clear cell neoplasms. Hum Pathol, 2009, 240(8): 1168-1175.
3. Ogawa S, Kobayashi H, et al. Sentinel node detection with (99m)Tc phytate alone is satisfactory for cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. Int J Clin Oncol. 2010, 15(1): 52-58.
4. Nakamura I, Kobayashi H, et al. Comparative study of peripheral neurotoxicity after injection of two different paclitaxel formulations in rats. Arzneimittel Forschung Drug Research. 2010, 60(4): 205-209.
5. Ohgami T, Kobayashi H, et al. Low-dose mithramycin exerts its anticancer effect via the p53 signaling pathway and synergizes with nutlin-3 in gynecologic cancers. Cancer Sci, 2010, 101(6): 1387-1395.

2. 学会発表

1. 小林裕明：公募研究報告：難治性再発卵巣がんに対するがん休眠状態を目指したテーラー化化学療法の基礎的臨床的研究：第 49 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会、平成 22 年 12 月 4 日、佐賀市

2. 小林裕明：ワークショップ 2：当科における腹式子宮頸部摘出術の適格条件と疾病予後について：第 49 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会、平成 22 年 12 月 4 日、佐賀市

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

難治性卵巣・卵管癌の治療と予後に関する研究

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

卵巣・卵管癌のうち、予後不良と思われる再発例と初回治療後一度も臨床的寛解にいたらなかった存続例につき、治療経過と予後を検討した。当科において2004年から2008年に初回治療を開始した125例のうち、再発例は39例、存続例は27例あった。再発例の予後はtreatment-free-interval (TFI)の長さに関連し、全生存期間はTFI6ヶ月以上群/6ヶ月以下群で40.5ヶ月/19ヶ月と差があった。存続例では12ヶ月であった。いずれの群でも最終化学療法の中止から症状緩和専念期間を経て死亡までは4~5ヶ月であった。

A. 研究目的

卵巣・卵管癌は、腹腔内進展を中心とした進行例が過半を占め、結果として予後不良な疾患といえる。主たる抗がん治療は初回治療時には手術と化学療法、存続・再発例では化学療法となるが、予後不良群の患者に最大限のメリットを与える管理法を探索するため、存続・再発例の治療経過と予後の現状を検討した。

B. 研究方法

2004年から2008年に当科で初回治療を開始した卵巣・卵管癌125例のうち、難治性群として、寛解導入後再発の39例と存続例27例につき治療経過と予後について、chart reviewにより後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

行った治療内容は通常の診療（保険診療）であり、倫理面の配慮は日常診療と同等であった。集計に際しては匿名化に配慮した。

C. 研究結果

当科初回治療の卵巣・卵管癌125例中、Ⅲ/Ⅳ期は76例（61%）を占めた。この

うち73例に手術と化学療法が行われ、24例（手術例の33%）が臨床的寛解に至らず、化学療法のみ治療となった3例と合わせ27例（全症例の22%）が存続例となった。一方、寛解に至った98例中39例（40%）が再発した。

存続27例のうち7例では初回化学療法抵抗性が判明後、PS不良等の理由で第2regimenを施行せず、症状緩和と専念となり、全生存期間(OS)中央値は初回治療開始から11ヶ月、化学療法中止からは3ヶ月であった。

再発39例中3例では第2regimenを施行せず、再発後OSは1~8ヶ月であった。それ以外の36例で、無病期間(TFI)6ヶ月以上の24例ではTaxan/Platinum(TP)を再施行、6ヶ月以内の12例でTP以外の化学療法が行われた。初再発時TP感受性と考えられた24例中15例はその後TP抵抗性となり、初再発時TP抵抗性だった12例と合わせた27例で、化学療法抵抗性(TP及び第2・第3regimenに対し)が明らかとなった時点からのOS中央値は11ヶ月だった。



#### D. 考察

卵巣・卵管癌のうち、難治性と考えられる初回治療時病変存続例と寛解導入後再発例の予後の検討では、存続例のOS中央値と再発例での化学療法 (TP 及び第2・第3 regimen) 抵抗性判明時からのOS中央値はともに11ヶ月であった。またいずれの群でも最終化学療法中止時からのOS中央値は6ヶ月以内であった。化学療法中止を決断する最大の要素はPS不良である。PS3に悪化した時点で原則として症状緩和専念に移行することを考えると、これらの群での余命は、化学療法抵抗性が明らかになった時点で12ヶ月以内、PS3まで悪化した時点で6ヶ月以内といえる。Regimen 変更した化学療法の効果判定には通常約2ヶ月を要し、もし新規 regimen の化学療法に延命効果がなければ、PS2以上を維持できる期間の半分近くをQOLの低下した状態で過ごすことになる。治療・延命といった目標を設定しにくい状況での新たな化学療法開始には慎重な判断が必要と考えられた。

#### E. 結論

卵巣・卵管癌に対する化学療法の現状では、Taxan/Platinum 抵抗性が判明した後の第2 regimen 以降の化学療法の奏効率が低いことは明らかであり、その施行の是非は適切な予後予測に基づき慎重に決定されるべきと考えられた。

#### 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. 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.

##### 2. 学会発表

1. 堀江弘二、横田治重、他:卵巣癌・卵管癌の存続・再発例に対する治療と予後に関する臨床的検討 第48回日本癌治療学会、2010年10月28日～30日、京都.
2. 久保田和子、横田治重、他: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ついて 第48回婦人科腫瘍学会学術講演会、2010年7月8日～10日、つくば市.

#### 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

薬剤抵抗性再発卵巣癌に対する化学療法の検討

研究分担者 日浦昌道 四国がんセンター・手術部長

研究要旨

薬剤抵抗性再発卵巣癌に対する化学療法としての weekly docetaxel/CPT-11(wDC)療法は奏効率 10.0%であるものの、14 例 (63.6%) は stable disease (SD)以上の効果があり、その安定期間は 216 日であった。血液毒性としては grade 3/4 の好中球減少が 62.5%と高頻度であったが、重篤な感染症も認めず、支持療法により回復した。また非血液毒性として下痢は 13 例 (54.2%) に認められ、そのうち 7 例は grade 3 で処置により速やかに軽快した。また、complete response (CR)+partial response (PR), SD の overall survival (OS)は差が認められず、long-term SD の意義を考慮すべきである。

wDC 療法は十分に認容され、良好な病状安定が得られたことから、salvage therapy の選択肢の一つであり、今後は新規抗癌剤を含めたより有効なレジメンの開発と臨床試験によるさらなる検討が必要である。

A. 研究目的

卵巣癌は、初回化学療法が極めて奏効するが、そのほとんどは再発することが多い。卵巣癌における化学療法の 1st line としては paclitaxel/platinum (TC) 療法が標準的治療となっているが、早期再発例、再燃例に対する標準的化学療法のレジメンに関して統一した見解は得られていない。再発に関して platinum-free interval (PFI) が 6 ヶ月未満を薬剤抵抗性、6 ヶ月以上を薬剤感受性として両者を大別し、さらに 6~12 ヶ月を partially platinum sensitive、12 ヶ月以上を highly platinum sensitive に分けられる。とくに薬剤抵抗性である 6 ヶ月未満の再発は極めて予後不良であり、しかも標準的治療はなく、治療目標は症状の緩和と quality of life (QOL) の改善である。しかしながら、新規薬剤の承認が増加しており、慎重に薬剤を選択する必要がある。今回、薬剤抵抗性再発卵巣癌に weekly docetaxel/CPT-11 (以下 wDC) 療法を施行し、有効性、安全性について検討したの

で報告する。

B. 研究方法

対象は 2000 年から 2005 年の期間に国立病院機構四国がんセンターで治療をおこなった卵巣癌のうち、TC 抵抗性の 2nd line または 3rd line の一つとして weekly DC 療法を行った 24 例である。対象症例の選択基準は、①組織学的に原発性卵巣癌が確認されているもの、②化学療法が 2 コース以上投与可能と思われるもの、③年齢 18~79 歳、④performance status (PS) 0~2、⑤肝臓・腎臓・心臓・骨髄機能が正常なもの、⑥活動性の重複癌のないもの、⑦重篤な合併症のないもの、⑧妊婦または妊娠している可能性のものは除く、⑨文書による同意が得られたものとした。年齢は 35~79 (平均 60.0) 歳、FIGO 進行期は、I 期：4 例、II 期：3 例、III 期：15 例、IV 期：2 例、組織型は、漿液性腺癌：14 例、類内膜腺癌：5 例、明細胞腺癌：2 例、粘液性腺癌：1 例、その他 2 例である。

投与方法は docetaxel/ CPT-11 を 1 日目、8 日目、15 日目に投与、22 日目は休薬する 28 日間を 1 コースとした。投与スケジュールは、前投薬として docetaxel 投与 60 分前に dexamethasone 6 mg 静注、30 分前に granisetron hydrochloride 4 mg 静注後、docetaxel (30 mg/m<sup>2</sup>) を 1 時間で、CPT-11 (60 mg/m<sup>2</sup>) を 2 時間で点滴静注した。

評価病変を有する 20 例の奏効率、奏効期間、安定期間を RECIST により検討、また 24 例における有害事象を Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0, Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 版により評価し、生存曲線は Kaplan-Meier 法により、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倫理面への配慮を行った。

## C. 研究結果

### 1. 抗腫瘍効果

再発化学療法としての wDC 療法を施行した 24 例のうち、評価可能病変を有する 20 例の奏効率は 10.0% であった (complete response (CR): 0 例、partial response (PR): 2 例、stable disease (SD): 10 例、progressive disease (PD): 8 例)。なお、PR は漿液性腺癌 2 例、SD は漿液性腺癌 7 例、類内膜腺癌 1 例、その他 2 例、PD は漿液性腺癌 3 例、類内膜腺癌 2 例、明細胞腺癌 2 例、粘液性腺癌 1 例である。また、奏効期間の中央値は 122 (12-345 日) であった。Rustin の定義による腫瘍マーカー CA125 値 50%、75% 低下を含む無増悪が 2 例にみられ、SD 以上の評価は 63.6% (14/22) に認められ、その安定期間の中央値は 216 (47-100) 日であった。

### 2. 生存期間

24 例の全生存期間をみると、生存期間の中央値は PR (n=4、Rustin の定義を含

む): 593 日、SD: 556 日、PD: 402 日であり、PR と SD との間には有意差はなく、SD 以上と PD の比較では SD 以上に良好な傾向がみられた。

### 3. 有害事象 (表 1)

grade 3 以上の白血球減少は 12 例 (50.0%)、好中球減少 15 例 (62.5%)、grade 3 以上のヘモグロビン低下は 8 例 (33.3%)、grade 3 以上の血小板減少は 1 例 (4.2%) にみられた。消化器障害では、grade 2 の嘔気は 3 例 (12.5%)、嘔吐は 4 例 (16.7%)、grade 1 の肝機能障害は 10 例 (41.7%)、腎機能障害は 1 例 (4.2%) であり、CPT-11 の特徴とされる grade 1 以上の下痢は 13 例 (54.2%) に認められた。

## D. 考察

6 ヶ月未満の薬剤抵抗性再発卵巣癌は根治が困難であり、治療目的は QOL の維持、改善、症状の緩和が求められ、治療の限界を認識した上で、慎重に対応すべきである。患者の PS、無症状期間、毒性などを考慮して、platinum に交差耐性のない薬剤を使用する。progression-free survival (PFS) の改善、overall survival (OS)、QOL の改善に努め、治療中の新病変を早期発見するために PET-CT の応用、支持療法などを十分に行って long-term SD を保持することが、患者の延命効果につながると思われる。

薬剤には経口 etoposide, liposomal doxorubicin, paclitaxel (週投与), docetaxel, irinotecan, そして公知申請承認された gemcitabine, topotecan などがあげられ、各薬剤の特徴を熟知した上で適応となる患者を選択すべきである。本疾患に対する標準的治療はなく、交差耐性の無い併用薬剤も使用される。治癒する可能性がほとんど見込めないので、clinical benefit を期待できる症例を適切に選択することが重要である。

治療計画には、①PS がよいときに早めに治療する、②効果と毒性を慎重に見極

める、③PD になったときに早めに他の薬剤に変更する、④clinical benefit が見込まれない症例では薬剤による毒性だけが出現する、⑤患者の希望、医学的判断により緩和への移行などを慎重に考慮する必要がある。

#### E. 結論

wDC 療法を薬剤抵抗性再発卵巣癌 24 例にインフォームドコンセントを得て施行し、有効性・安全性について検討した。本療法は、考慮されるべき salvage therapy の一つであり、患者の選択にあたり、適切な治療計画をたてることが重要である。

#### 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. 日浦昌道、他：子宮体癌の妊孕能温存療法．産婦治療．2010、100(3):253-257.
2. 日浦昌道、他：高度癒着例に対する単純子宮全摘術．OGS NOW No.2 腹式単純子宮全摘術．2010、132-144、メジカルビュー社、東京.
3. 日浦昌道、他：1. 婦人科領域 Brenner 腫瘍、未分化胚細胞腫、絨毛癌、侵入奇胎．アトラス 細胞診と病理診断．医学書院、東京、49-50、53-54、2010、6月.
4. 野河孝充、日浦昌道：1. 婦人科領域顆粒膜細胞腫、胞状奇胎．アトラス細胞診と病理診断．医学書院、東京 51-52、2010、6月.
5. Hiura M, et al.: Long-term survival in patients with para-aortic lymph node metastasis with systematic retroperitoneal lymphadenectomy followed by adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2010, 20(6):

1000-1005.

6. 日浦昌道、他：特集 胸水・腹水の病理 「腹腔内洗浄細胞診の診断と臨床的意義 II. 婦人科悪性腫瘍」病理と臨床、光文堂、東京、2010、28(11):1171-1175.
7. 日浦昌道、他：子宮体癌の診断と治療 5 子宮体癌の術後補助療法. 臨床婦人科産科 医学書院、東京. 2010、64(12):1650-1656.
8. 婦人科腫瘍学会 編：患者さんご家族のための子宮頸がん・子宮体がん・卵巣がん治療ガイドラインの解説、金原出版、東京. 2010、12月.

##### 2. 学会発表

1. Mannel R, Hiura M, et al.: GOG 175: A randomized phase III trial of IV carboplatin (AUC 6) and paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> Q21 days x 3 courses plus low dose paclitaxel 40 mg/m<sup>2</sup>/wk versus IV carboplatin (AUC6) and paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> Q21 days x 3 courses plus observation in patients with early stage ovarian carcinoma. Society of Gynecologic Oncologists 41st Annual Meeting on Women's Cancer San Francisco, California, USA, March 14-17, 2010.
2. 島田宗昭、日浦昌道、八重樫伸生、他：子宮頸部腺癌に対する術後放射線治療法の意義：三海婦人科スタディグループ／東北婦人科腫瘍研究会多施設共同研究．第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 2010 年 4 月 23-25 日、東京.
3. 白山裕子、日浦昌道、他：子宮頸部腺癌手術症例の長期予後．第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 2010 年 4 月 23-25 日、東京.
4. 白山裕子、日浦昌道、他：子宮頸部腺癌手術症例の予後に関する検討．第 49 回愛媛県産婦人科医会学術集談会

- 2010年5月22日、松山。
5. 松元 隆、且浦昌道、他：上皮性卵巣癌における weekly (dose-dense) TP 療法の有効性と安全性に関する検討。第49回愛媛県産婦人科医会学術集談会 2010年5月22日、松山。
  6. 松元 隆、且浦昌道、他：頸部細胞診クラスⅢa 症例における高リスク HPV DNA の存在様式と組織診断との関連性。第51回日本臨床細胞学会総会（春期大会）2010年5月29日～31日、横浜。
  7. 寺本典弘、且浦昌道、他：体腔液材料のセルブロック標本を使った原発巣推定の有用性。第51回日本臨床細胞学会総会（春期大会）2010年5月29日～31日、横浜。
  8. 野河孝充、且浦昌道、他：Ia期悪性転化卵巣成熟奇形腫術後に腹壁創部内に再発した紡錘形細胞癌の1例。第51回日本臨床細胞学会総会（春期大会）2010年5月29日～31日、横浜。
  9. 松元 隆、且浦昌道、他：子宮頸部病変における高リスク HPV DNA 存在様式の診断意義～HPV testing の pitfall～。第48回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010年7月8日～10日、つくば。
  10. 且浦昌道：教育講演 子宮体癌肉腫の新 FIGO 進行期分類について。第48回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010年7月8日～10日、つくば。
  11. 喜多川亮、且浦昌道、他：ミニワークショップ 局所進行子宮頸癌に対する高線量率腔内照射による同時化学放射線療法が多施設第Ⅱ相試験（JGOG1066）。第48回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010年7月8日～10日、つくば。
  12. 野河孝充、且浦昌道、他：Ia期悪性転化卵巣成熟奇形腫術後に腹壁創部内に再発した紡錘形細胞癌の1例。第48回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010年7月8日～10日、つくば。
  13. 白山裕子、且浦昌道、他：子宮頸部扁平上皮癌手術症例の長期予後。第48回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010年7月8日～10日、つくば。
  14. 寺本典弘、且浦昌道、他：外陰の類上皮肉腫の1例。第48回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010年7月8日～10日、つくば。
  15. 松元 隆、且浦昌道、他：卵巣明細胞腺癌の予後改善のための手がかりの模索 第43回日本産科婦人科学会四国連合地方部会学術講演会 2010年7月17日、松山。
  16. 野河孝充、且浦昌道、他：Ia期悪性転化卵巣成熟奇形腫術後に腹壁創部内に再発した紡錘形細胞癌の1例。第25回日本臨床細胞学会中四国連合会総会・学術集会 2010年7月31日、8月1日、下関。
  17. 香川昭博、且浦昌道、他：シンポジウム 当院における atypical squamous cells (ASC) 症例の分析。第25回日本臨床細胞学会中四国連合会総会・学術集会 2010年7月31日、8月1日、下関。
  18. 松元 隆、且浦昌道、他：上皮性卵巣悪性腫瘍における腹腔細胞診による組織型推定に関する検討。第19回日本臨床細胞学会愛媛県支部総会ならびに学術集会 2010年8月8日、松山。
  19. 白山裕子、且浦昌道、他：腫瘍Ⅲ 子宮頸部腺癌手術症例の治療成績-長期予後について。第63回中国四国産科婦人科学会総会ならびに学術講演 2010年9月18日～19日、岡山。
  20. Hiura M., Ochiai K., et al. Evaluation of the need for red blood cell transfusion in anemic patients with gynecologic cancer receiving chemotherapy-A Japanese Gynecologic Oncology (JGOG) Study. 13th Biennial Meeting of the

- International Gynecological Cancer Society (IGCS 2010), Prague, Czech Republic, European Union, October 23-26, 2010.
21. 勝俣範之、吉川裕之、小林裕明、齋藤敏章、且浦昌道、嘉村敏治、他：シンポジウム 子宮頸がんの予防，診断，そして治療：Cure and Care Bulky I / II 期子宮頸がんに対する術前化学両方の評価；JGOG0102 の成績について．第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010 年 10 月 28 日～30 日、京都．
  22. 松元 隆、且浦昌道、他：子宮頸部病変における高リスク HPV DNA 存在様式診断と治療法個別化への応用．第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010 年 10 月 28 日～30 日、京都．
  23. 白山裕子、且浦昌道、他：子宮頸癌手術症例の長期予後．第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010 年 10 月 28 日～30 日、京都．
  24. 山口 聡、且浦昌道、他：子宮頸がん I b2・II 期を対象とした術前化学療法パクリタキセル+カルボプラチン試験．第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010 年 10 月 28 日～30 日、京都．
  25. 且浦昌道：シンポジウム 子宮頸がんとヒトパピローマウイルス (Human Papilloma Virus; HPV) 一主に HPV ワクチンについて一．第 80 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2010 年 11 月 19 日～20 日、松山．
  26. 松元 隆、且浦昌道、他：頸部細胞診断 ASC-US 症例における高リスク HPV DNA の存在様式と組織診断との関連性．第 49 回日本臨床細胞学会秋期大会 2010 年 11 月 21 日～22 日、神戸．
  27. 野河孝充、且浦昌道、他：筋腫子宮全摘 6 年後に卵巣・骨・肺転移し、平滑筋肉腫を診断された 1 例．第 49 回日本臨床細胞学会秋期大会 2010 年 11 月 21 日～22 日、神戸．
  28. 松元 隆、且浦昌道、他：腹腔細胞診による上皮性卵巣悪性腫瘍における組織型推定に関する検討．第 50 回愛媛県産婦人科医会学術集談会 2010 年 12 月 11 日、松山．
  29. 野河孝充、且浦昌道、他：婦人科癌の術後放射線照射野内再発に対する骨盤除臓術の経験．第 33 回日本産婦人科手術学会 2011 年 2 月 12 日～13 日、岡山．
  30. 上津孝太郎、且浦昌道、他：骨盤内腫瘍の 1 例．第 12 回愛媛骨盤内臓器画像診断研究会 2011 年 2 月 17 日、松山．
  31. 白山裕子、且浦昌道、他：円錐切除術後の頸管狭窄に対するピグテール型ポリウレタンチューブを用いた保存的治療．第 12 回愛媛県産婦人科手術研究会 2011 年 2 月 19 日、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

# 有害事象

CTCAE version 4.0 JCOG版

	Grade				Grade 3+4 (%)
	1	2	3	4	
白血球減少	1	7	9	3	12/24 50.0%
好中球減少	2	4	10	5	15/24 62.5%
ヘモグロビン低下	2	12	7	1	8/24 33.3%
血小板減少	2	0	1	0	1/24 4.2%
嘔気	17	3	0	0	0/24 0%
嘔吐	6	4	0	0	0/24 0%
肝機能(GOT/GPT等)	10	0	0	0	0/24 0%
腎機能(BUN/Cr)	1	0	0	0	0/24 0%
神経障害-知覚性	4	0	1	0	1/24 4.2%
下痢	3	3	7	0	7/24 29.2%
疼痛-胃、腹部	7	0	0	0	0/24 0%
浮腫	0	0	0	0	0/24 0%
アレルギー反応/過敏症	0	0	0	0	0/24 0%

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, JGOG: Japan Clinical Oncology Gynecology Group

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

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

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

プラチナ耐性の進行・再発卵巣癌に対する化学療法として、多剤併用療法はいかなる場合にも無効であるかを検討した。進行・再発卵巣癌患者のうち、一次化学療法としてパクリタキセル・パラプラチン療法(以下 TC 療法)が無効であった 29 例(グループ A)および二次化学療法として TC 療法が無効(一次化学療法は奏効)であった 31 例(グループ B)の合計 60 例を対象とし、多剤併用の化学療法を行い、治療成績を検討した。その結果、化学療法の奏効率、無増悪生存率、生存率でグループ B の成績がグループ A を上回った。本研究の結果より、一次化学療法としての TC 療法が奏効している場合には、二次化学療法としての TC 療法が不応でも、その他の多剤使用の化学療法が有効である可能性が示唆された。

A. 研究目的

プラチナ耐性の進行・再発卵巣癌に対する化学療法として、多剤併用療法はいかなる場合にも無効であるかを検討した。

(倫理面への配慮)

後方視的研究であるので、特記すべき事項なし。

B. 研究方法

初回化学療法として、あるいは二次治療以降の化学療法としてパクリタキセル・パラプラチン療法(以下 TC 療法)を施行し、これが不応(NCあるいはPD)であった 60 例の卵巣癌患者(腹膜癌および卵管癌症例を含む)を対象とした。この 60 例のうち 29 例は一次化学療法として TC 療法が無効(SDあるいはPD)であった症例群であり(グループ A)、31 例では過去の一次化学療法で奏効(CRあるいはPR)している(グループ B)。

60 例全例に対して、多剤併用の化学療法(DTX/CDDP、CPT-11/CDDP、CPT-11/NDPのいずれか)が行われた。

これらの症例において、多剤併用の化学療法の奏効率、無増悪生存率(PFS)および生存率(OS)を解析し、多剤併用の有用性を後方視的に検討した。

C. 研究結果

化学療法の奏効率はグループ A で 10.3%、グループ B で 41.9%であった。PFS の中央値は、グループ A で 4.02 ヶ月、グループ B では 7.21 ヶ月であった(p=0.006)。また、OS の中央値はグループ A で 7.89 ヶ月、グループ B で 9.23 ヶ月であった(p=0.003)。DTX 系のレジメと、CPT-11 系のレジメ間には奏効率の差は認めなかったが、Grade3 以上の血液毒性は DTX 系のレジメに多く認められた。

D. 考察

卵巣癌治療において、化学療法として TC 療法を施行し、これが不応であった場合は、一般的には全てのケースで単剤での化学療法が推奨されている。

しかし、本研究の結果より、一次化学療法としての TC 療法が良く奏効している



場合には、二次化学療法としてのTC療法が不応でも、その他の多剤使用の化学療法が有効である可能性が示唆された。一次化学療法としてのTC療法が無効であった場合には、やはり単剤治療が推奨されるべきと考える。

#### E. 結論

二次化学療法としてのTC療法が不応の場合の化学療法は、一化学療法としてのTC療法が不応の場合と区別して考える必要があると考えた。この点に関して、症例数を増しての検討あるいは新たな追試を行い、エビデンスを構築する必要があると思われる。

#### 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. Ota T, Takeshima N, et al. Second-line chemotherapy for carboplatin/ paclitaxel-refractory ovarian cancer: Are multi-agent chemotherapies of little value truly? Eur J Gynaecol Oncol submitted.

##### 2. 学会発表

1. 太田剛志、竹島信宏、他：進行・再発卵巣癌および腹膜癌に対する2nd-line以降の化学療法の適応について。第46回日本婦人科腫瘍学会学術集会、2009年7月10日、新潟。

#### 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

5年以上の長期生存を達成した進行卵巣癌患者の検討

研究分担者 岡田智志 筑波大学臨床医学系産婦人科・講師

研究要旨

卵巣癌Ⅲ・Ⅳ期の治療成績は不良であるが、5年以上の長期生存患者も存在する。当科におけるⅢc・Ⅳ期の卵巣癌患者を後方視的に検討したところ、48人（34%）で5年以上の長期生存が達成されており、一般に化学療法感受性が高いとされる漿液性または類内膜腺癌患者が81%を占めていた。今回の検討では術前化学療法施行患者と標準治療患者との違いは不明だが、初回治療で腫瘍の完全切除を行うことが重要である。また再発時に再発腫瘍切除を行って有効な（症例によっては複数のレジメの）化学療法を行うことが再発後の長期生存に重要であることが判明した。

A. 研究目的

卵巣がんⅢ・Ⅳ期に対する治療成績は5年生存率20%であり、一旦寛解状態にもちこめた場合でもほぼ半数が再発するため、長期生存患者はなかなか見られない。

しかしながら、再発を来しても再発治療によって長期生存を達成する患者も存在する。今回は、当科において長期生存を達成した進行卵巣がん患者を後方視的に検討することにより、何らかの臨床的特徴があるかどうか検討した。

B. 研究方法

1995～2005年までに当科にて初回治療を開始したⅢc期とⅣ期の上皮性卵巣癌140人のうち60ヶ月以上の生存を達成した48人（Ⅲc期38人、Ⅳ期10人）について、その臨床的特徴を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は後方視的なカルテ調査による研究であり、患者の個人情報にはマスクされて調査しているため、個人情報保護や患者の安全性確保には十分配慮がなされている。

C. 研究結果

48人の観察期間中央値は89.8ヶ月で13人が死亡していた。再発は28人に見られ、Ⅲc期の61%、Ⅳ期の50%を占めた。再発後の観察期間中央値は55.1ヶ月であった。

組織型は漿液性腺癌が32人、類内膜腺癌が4人、移行上皮癌が2人、漿液性と類内膜の混合型が3人、明細胞腺癌と腹膜偽粘液腫が7人だった。

術前化学療法(NAC)は16人に施行されていた。OSについて組織型や進行期との関連は認めず、NACを行わなかった患者の方が有意に長期に生存していたが、治療年度によるバイアスを考慮すると有意差は認めなかった。

しかし初回手術あるいはIDSの際のいずれかでcomplete surgeryを達成した患者では8年生存率89.8%に対して、optimal surgeryの患者では68.6%、sub-optimal患者では60%と有意に不良(P=0.02)だった。ただし再発後の生存期間と初回手術の完遂度との関連は見られなかった。

再発までの期間は中央値29.7ヶ月。6

～12ヶ月での再発患者は2人だけだった。再発腫瘍切除術は21人に施行された。

化学療法については、再発後にレジメを変更せずに継続できた患者が11人。複数のレジメ変更により3レジメ以上を施行した患者が17人あり、この患者群の3年無増悪生存率は21.1%であったが、13人で再発腫瘍切除術が施行されており、再発後の平均生存期間は65.4ヶ月と長期生存を達成できていた。

#### D. 考察

当科では進行卵巣癌患者でも34%が5年以上の長期生存を達成できていた。漿液性腺癌または類内膜腺癌など、一般的に化学療法感受性が高いとされる組織型が長期生存患者の81%を占めており、再発までの期間も1年以上の sensitive relapse 患者が93%を占めた。

48人中58%に再発を認めたが、初回治療と同じレジメだけで治療できた患者が39%あった。化学療法感受性の高い患者が長期生存に有利であることが明らかとなったといえる。

一方、3レジメ以上の変更を要した患者では3年無増悪生存率が21.1%と一般の進行卵巣癌患者と同様だったが、再発腫瘍切除術が76%に行われており、複数の化学療法レジメを施行して有効なものを継続していくことで再発後の長期生存期間が達成できていた。化学療法の感受性が高くとも、多くの症例では再発腫瘍切除術が行えるかどうかが重要である。

今回の検討は1995～2005年の卵巣癌症例を対象としているため、NAC施行患者の長期成績の検討はできないと思われる。しかし初回治療で complete resection を達成できるかどうかは長期生存の可否を左右するという結果は変わらなかった。

今後はNAC施行患者でも同様のことが言えるかどうかの検討が必要である。また、分子標的薬など新規抗癌剤の登場により、生存期間の更なる延長が図れるかどうかなども検討していく必要がある。

#### E. 結論

- ・IIIc・IV期の進行卵巣癌患者の34%で5年以上の生存を達成できた。
- ・長期生存の大きな決め手となるのは化学療法感受性であるが、初回治療で完全切除を達成できるかどうかも重要である。
- ・初回治療後1, 2年で再発する患者では再発腫瘍切除術の施行が鍵を握っている。
- ・NAC症例で同様のことが言えるかどうかについては、今後の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. 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.
  2. 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.
  3. 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.
  4. 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.
2. 学会発表
  1. 道上大雄, 岡田智志, 吉川裕之, 他.: 再発卵巣癌に対し Bevacizumab を使用し大量腹水の消失を認めた1例。

第 120 回日本産科婦人科学会関東連  
合地方部会、2010 年 11 月 28 日、つ  
くば。

2. 沖 明典、岡田智志、吉川裕之、他.:  
化学療法で完全寛解(CR)した進行卵  
巣癌由来細胞株からの単細胞クロ  
ン株の樹立. 第 62 回日本産科婦人科  
学会学術講演会、2010 年 4 月 23 日～  
25 日、東京.
3. 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、2010 年 4 月 23 日～25 日、  
東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし