

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

再発上皮性卵巣癌に対する手術療法に関する研究

研究分担者 横田 治重 埼玉県立がんセンター 婦人科・部長

研究要旨

【対象と方法】

2000年から2010年の間に当科で治療を行った再発上皮性卵巣癌93例のうち、①TFI6ヶ月以上またはDFI12ヶ月以上、②non-PD、③PS0～2、④画像上広範な多発転移がなく完全切除が期待できるを選択基準として腫瘍減量を目的とした手術を施行した16例(再発例中17%)について、診療録の後方視的検討を行い、症例の背景・治療内容・予後につき検討した。比較のため、腫瘍減量手術非施行77例(対症的手術施行した8例を含む)の予後についても検討した。

【結果】

7/16例(44%)で外科医との協力が必要であったが、手術侵襲や合併症に重度のものではなく。完全切除率81.3%、optimal切除率93.8%が得られた。腫瘍減量術施行例の再発後5年生存率は70%で、TFI6ヶ月以上群全体の37.5%(腫瘍減量術非施行群では27.0%)に比べ予後良好であった。

A. 研究目的

再発卵巣癌の標準治療は全身化学療法であるが、その予後は化学療法の有効性に規定され、さらに1st-line化学療法への感受性に関連すると思われる初回治療後無治療期間(TFI)の長さにも関係する。しかし、予後良好と考えられるTFI>6ヶ月群においても再発後予後は不良である。再発卵巣癌治療における腫瘍減量術の治療的意義については明らかなエビデンスはないが、十分な切除ができた群で長期生存が得られた報告は多く、化学療法以外の治療法として、腫瘍減量術の適用が期待される。当科における症例選択の妥当性の検討を目的として研究を行った。

B. 研究方法

2000年から2010年に当科で初回治療を行った上皮性卵巣癌は299例であった再発のうち再発例87例と他院初回治療例6例を合わせ、93例を対象とした。93例中

腫瘍減量を目的とした手術を施行した16例(再発例中約17%)の診療録の後方視的検討により、症例の背景・治療内容・予後について検討し、腫瘍減量手術施行の基準の妥当性を検討した。比較のため、腫瘍減量手術非施行77例(対症的手術施行した8例を含む)の予後についても検討した。累積生存率はKaplan-Meier法にて算出し、群間検定はlog-rank test及び一般化Wilcoxon検定によった。

(倫理面への配慮)

本研究は後方視的調査研究であり、かつ本研究に含まれる医療的介入はすべて標準治療の範囲内のものであったので、倫理的に問題はないと考えられた。

C. 研究結果

1. 再発上皮性卵巣癌の予後

上皮性卵巣癌93例の再発後5年生存率は28.7%で、中央値は26.3ヶ月であった。TFI6ヶ月未満/6-12ヶ月/12ヶ月以上の

症例数は 25/19/47 例で、再発後生存期間中央値は 11.7/26.4/40.2 ヶ月であり、TFI6 ヶ月未満群が有意に予後不良であったが 6-12 ヶ月/12 ヶ月以上の両群には有意差は無かった。

2. 腫瘍減量手術

1) 施行基準：当科における基準は、①TFI6 ヶ月以上または DFI12 ヶ月以上、②non-PD、③PS0~2、④画像上広範な多発転移がなく完全切除が期待できる、をすべて満たすものとしている。これらを満たし、腫瘍減量手術を行ったのは 16 例(再発 93 例中 17%)であった。

2) 腫瘍減量手術 16 例の背景：手術施行時の年齢は 34 から 72 歳(中央値 56 歳)、初回治療の場所は、当科 13 例/他院 3 例、初回進行期の内訳は Ic 期 4 例 / IIc 期 1 例 / IIIa 期 1 例 / IIIc 期 7 例 / IV 期 3 例、組織型は Serous 9 例 / clear cell 3 例 / endometrioid 2 例 / 悪性混合型上皮性腫瘍 2 例 であった。

TFI は 5-80 ヶ月(中央値 22 ヶ月)、再発部位は孤発 14 例(腹腔内 10 例/リンパ節 3 例/胸膜 1 例)・多発 2 例(腹膜播種と鼠径リンパ節/傍大動脈と鼠径リンパ節)であった。

3) 術式と侵襲：術式は腹腔内腫瘍切除が 9 例(うち腸管合併切除 3 例)/後腹膜リンパ節切除 2 例及びその他となり、術者は、婦人科医のみ 9 例/婦人科医と外科医 4 例/外科医のみ 3 例となった。計 7 例(44%)で外科医の協力が必要であったことになる。

手術時間は 45-315 分(中央値 143 分)、出血量は 5-1265g(中央値 191g)で同種輸血を 2 例(13%)に要した。手術合併症に重度のものはなかった。

結果的に 13 例(81.3%)で肉眼的完全手術が行われ、残存腫瘍最大径 1cm 以下の 2 例と併せ、15 例(93.8%)で optimal debulking が達成できた。

4) 予後：腫瘍減量術施行群 16 例の再発後 5 年生存率は 70%と良好で、TFI6 ヶ月以上群の 37.5%(このうち腫瘍減量術非施行群

では 26.8%)に比べ有意に高かった。

D. 考察

日本婦人科腫瘍学会の卵巣がん治療ガイドライン 2010 年版では、“再発卵巣癌に対する腫瘍減量術が予後を改善することを証明したランダム化試験はない。従来報告より①前治療から 6~12 ヶ月以上の無病期間がみられる症例②腫瘍摘出が可能な症例(完全切除可能な場合予後改善期待できる)で予後の改善が期待できるという報告が多い。”という表現がなされているとおり、再発上皮性卵巣癌に対する腫瘍減量手術の治療的意義に関するレベルの高いエビデンスはない。

近年の諸家の報告をみると、完全切除率が 70%以上となるような選択基準で腫瘍減量手術を行うと、手術群の再発後生存期間中央値が 4~5 年程度となる一方、suboptimal 手術に終わった群では 2 年以内にとどまってしまい、手術非施行群に対する survival benefit は得られないようである。手術侵襲を考慮すれば、慎重な適応基準が求められるといえる。

E. 結論

再発上皮性卵巣癌に対する腫瘍減量手術の risk/benefit balance からみて、①TFI6 ヶ月以上または DFI12 ヶ月以上、②non-PD、③PS0~2、④画像上広範な多発転移がなく完全切除が期待できる、という当科の現行の適応基準は妥当であると考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kazumoto T, Yokota H, et al. Is a low dose of concomitant chemotherapy with extended-field radiotherapy acceptable as an efficient treatment for cervical

cancer patients with metastases to the para-aortic lymph nodes? Int J Gynecol Cancer. 2011, 21(8): 1465-1471.

2. 学会発表

1. 横田治重、他:「再発卵巣癌治療における手術療法の意義」第50回日本婦人科腫瘍学会、2011年7月22-24日. 札幌.
2. 久保田和子、横田治重、他:「癌終末期腸閉塞に対するオクトレオチド使用によると考えられる高度徐脈を合併した2症例」第50回日本婦人科腫瘍学会、2011年7月22-24日. 札幌.
3. 久保田和子、横田治重、他:「進行・再発卵巣癌治療における腹水濾過濃縮再静注法の有用性の検討」第63回日本産科婦人科学会学術集会、2011年8月29-31日. 大阪.

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

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 pegylated liposomal doxorubicin (PLD)療法は奏効率8.3%であるものの、8例(66.7%)は stable disease (SD)以上の効果があり、その安定期間(中央値)は155日であった。血液毒性としては grade 3/4の好中球減少が50.0%にみられたが、重篤な感染症もなく、支持療法により回復した。また非血液毒性としての手足症候群は grade 1/2: 66.7%、および grade 3:8.3%にそれぞれ認められ、clinical benefitとしての long-term SDが重要である。

PLD療法は多くのレジメンの施行症例にも十分に認容され、良好な安定期間が得られたことから、salvage therapyの選択肢の一つと考えられ、有害事象に注意しながら、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ものの、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 としての 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 として分けられる。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、その特徴を理解した上で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 pegylated

liposomal doxorubicin (PLD)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2009年から2011年の期間に国立病院機構四国がんセンターで治療を施行した卵巣癌症例のうち、薬剤抵抗性卵巣癌に対して2nd line または 3rd line(または4th line)の一つとして PLD療法を行った12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33~76(平均値:61.0)歳、FIGO進行期は、Ⅱ期:1例、Ⅲ期:7例、Ⅳ期:

4例、組織型は、漿液性腺癌：5例、類内
膜腺癌：4例、粘液性腺癌：1例、その他
2例である。

投与方法はPLDを1日目に投与、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PLD投与前に
dexamethasone 6 mg 静注、granisetron
hydrochloride 4 mg 静注後、docetaxel (50
mg/m²) を1時間半で点滴静注した。

評価病変を有する12例の奏効率、安定
期間をRECISTにより検討、また12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、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

薬剤抵抗性再発卵巣癌症例に化学療法
としてのPLD療法を施行した。評価可能
病変を有する12例の奏効率は8.3%であ
った(complete response(CR):0例、
partial response(PR):1例、stable
disease (SD):7例、progressive disease
(PD):4例)。なお、PRは類内膜腺癌1例、
SDは漿液性腺癌4例、類内膜腺癌2例、
粘液性腺癌1例、PDは漿液性腺癌1例、
類内膜腺癌1例、その他2例である。

2. 予後

12例の全生存期間をみると、SD以上と
PDの比較ではSD以上に良好な傾向がみ
られ、PD2例、SD2例が死亡、その他は担
癌生存である。また、安定期間の中央値
は155(55-236)日であった。

3. 有害事象

grade 3以上の白血球減少は8例
(66.7%)、好中球減少6例(50.0%)、
grade 3以上のヘモグロビン減少は2例

(16.7%)で、grade 3以上の血小板減少
はみられなかった。消化器障害では、
grade 1/2の嘔吐は8例(66.7%)、grade
1の肝機能障害は4例(33.3%)、腎機能
障害は4例(33.3%)であり、grade 1/2
の口内炎は5例(41.7%)、アレルギー反
応2例(16.7%)、手足症候群8例(66.7%)、
grade 3の手足症候群が1例(8.3%)に
みられた。

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検査、支持
療法などを十分に行ってlong-term SDを
維持することが、患者の延命効果につな
がると考えられる。

薬剤には経口etoposide, liposomal
doxorubicin, paclitaxel(週投与),
docetaxel, irinotecan, 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
無い薬剤が使用され、cross over
treatmentや後療法が延命効果に及ぼす
影響は大きい。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

薬剤抵抗性再発卵巣癌 12 例に対してインフォームドコンセントを得て PLD 療法を施行し、有効性・安全性について検討した。本療法は、考慮される salvage therapy の一つであり、long-term SD や無症状生存期間などを考慮して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：「子宮体癌の準広汎子宮全摘術」 OGS NOW No. 6 子宮体癌・卵巣癌の手術 2011、6 : 34-45
2. 野河孝充、日浦昌道、他：「外陰癌拡大局所切除・単純外陰切除術」 OGS NOW No. 5 子宮頸癌・外陰癌の手術 2011、5 : 140-149.
3. 日浦昌道：「婦人科がんー婦人科がんの新しいステージングー IV. 子宮体部肉腫の新しいステージング」 癌と化学療法 2011、38(2) : 214-219.
4. Aoki D, Hiura M, et al. A phase II clinical trial of Topotecan in Japanese patients with relapsed ovarian carcinoma. Japanese Journal of Clinical Oncology 41(3) : 320-327, 2011.
5. Robert S. Hiura M, et al. Monk and Helen Michael: A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel × 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecologic Oncology 2011, 122(1) : 89-94.
6. 松元 隆、日浦昌道、他：「子宮ポリープ状異型腺筋腫」産婦人科の実験 2011、60(8) : 1141-1145.
7. Hiura M, et al. The Role of Modified Radical Hysterectomy in Endometrial Carcinoma. Hysterectomy 2011 (accepted, ISBN: 979-953-307-002- 4).

2. 学会発表

1. 野河孝充、日浦昌道、他：ワークショップ 1 「子宮体癌に対する子宮内膜細胞診の偽陰性の検討」 第 52 回日本臨床細胞学会総会（春期大会）2011 年 5 月 20-22 日、福岡.
2. 松元 隆、日浦昌道、他：「ベセスダ 2001 に準拠した記述式子宮内膜細胞診報告様式」の問題点. 第 52 回日本臨床細胞学会総会（春期大会）2011 年 5 月 20-22 日、福岡.
3. 日浦昌道：学術講演会 子宮体がんの治療戦略ー後腹膜リンパ節郭清と術後補助療法ー. 平成 23 年香川県産婦人科医会通常総会・香川産科婦人科学会通常総会並びに学術講演会 2011 年 6 月 4 日、高松.
4. 白山裕子、日浦昌道、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カテーテルを用いた保存的治療. 第 50 回日本婦人科腫瘍学会 2011 年 7 月 22-24 日、札幌.
5. 野河孝充、日浦昌道、他：「術前化学療法が奏効した子宮内反症合併の子宮体部類内膜腺癌の 1 例」 第 50 回日本婦人科腫瘍学会 2011 年 7 月 22-24 日、札幌.
6. 寺本典弘、日浦昌道、他：「院内がん登録標準項目上、細胞診が『診断根拠』として登録された症例の臓器別・進行度別割合」 第 26 回日本臨床細胞学会中国四国連合会総会・学術集会 2011 年 7 月 30-31 日、徳島.
7. 小島淳美、日浦昌道、他：シンポジウム 2 「胃型形質を有する子宮頸部腺

- 癌（最小偏倚腺癌を含む）の細胞像」第 26 回日本臨床細胞学会中国四国連合会総会・学術集会 2011 年 7 月 30-31 日、徳島。
8. 日浦昌道：イブニングセミナー「再発卵巣癌に対する治療戦略」第 63 回日本産科婦人科学会 2011 年 8 月 29-31 日、大阪。
 9. 山口 聡、日浦昌道、他：「子宮頸がん Ib2 期・II 期を対象とした術前化学療法パクリタキセル+カルボプラチン第 II 相試験」第 63 回日本産科婦人科学会 2011 年 8 月 29-31 日、大阪。
 10. 矢納研二、日浦昌道、他：「記述式報告様式を用いた日本に於ける子宮内膜細胞診の感度・特異度」第 63 回日本産科婦人科学会 2011 年 8 月 29-31 日、大阪。
 11. 白山裕子、日浦昌道、他：「卵巣明細胞腺癌の治療成績」第 63 回日本産科婦人科学会 2011 年 8 月 29-31 日、大阪。
 12. 島田宗明、八重樫伸生、日浦昌道、吉川裕之、他：「再発卵巣癌に対するリポソーマルドキソルビシン単剤療法における手足症候群および口内炎予防のためのサポータティブケアに関する多施設共同研究」第 63 回日本産科婦人科学会 2011 年 8 月 29-31 日、大阪。
 13. 白山裕子、日浦昌道、他：「円錐切除術後の頸管狭窄に対するピッグテール型カテーテルを用いた治療」第 64 回中国四国産科婦人科学会総会・学術講演会 2011 年 9 月 17-18 日、徳島。
 14. 日浦昌道：教育講演「子宮体がん治療の最前線－腹腔洗浄細胞診の臨床的意義－」第 50 回日本臨床細胞学会秋期大会 2011 年 10 月 22-23 日、東京。
 15. 寺本典弘、日浦昌道、他：シンポジウム「子宮頸部腺癌の病理－オーバービュー」第 50 回日本臨床細胞学会秋期大会 2011 年 10 月 22-23 日、東京。
 16. 野河孝充、日浦昌道、他：ワークショップ 4 「卵巣腫瘍における腹腔洗浄細胞診の臨床的意義と採取方法」第 50 回日本臨床細胞学会秋期大会 2011 年 10 月 22-23 日、東京。
 17. 松元 隆、日浦昌道、他：「記述式子宮内膜細胞診報告様式」における「意義不明の内膜異型細胞」の妥当性の検証。第 50 回日本臨床細胞学会秋期大会 2011 年 10 月 22-23 日、東京。
 18. 日浦昌道：Debate Session 4 「子宮体がん治療ガイドラインとリンパ節郭清」第 49 回日本癌治療学会 2011 年 10 月 27-29 日、名古屋。
 19. 松元 隆、日浦昌道、他：「子宮頸部腺癌における高リスク HPV 陽性率は扁平上皮癌と比較し有意に低い」第 49 回日本癌治療学会 2011 年 10 月 27-29 日、名古屋。
 20. 野河孝充、日浦昌道、他：「子宮頸癌 IB 期に対するパクリタキセル+カルボプラチン週毎分割投与による NAC の検討」第 49 回日本癌治療学会 2011 年 10 月 27-29 日、名古屋。
 21. 高野忠夫、八重樫伸生、日浦昌道、他：「進行性及び再発子宮癌肉腫に対するパクリタキセルとカルボプラチン併用療法の第 II 相試験」第 49 回日本癌治療学会 2011 年 10 月 27-29 日、名古屋。
- 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 期卵巣明細胞腺癌における術後化学療法の有用性に関する研究

研究分担者 竹島 信宏 がん研有明病院婦人科・副部長

研究要旨

根治手術により手術進行期の確定した I 期卵巣明細胞腺癌 73 例 (Ia 期 20 例、Ic 期 53 例) において、術後化学療法の有効性について後方視的に検討した。73 例のうち 30 例 (Ia 期 20 例中 4 例、Ic 期 53 例中 26 例) において術後化学療法が行われた。Ia 期明細胞腺癌では全例が無病生存し、Ic 期明細胞腺癌では、化学療法施行群および非施行群において、無病生存率および全生存率に有意差を認めなかった。I 期卵巣明細胞腺癌においては、術後化学療法が省略できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

早期卵巣がん症例においては、術後化学療法は有効とされ、その使用は概ね推奨されている。しかし、化学療法の奏効率の低い明細胞腺癌においては、その効果は不明とされる。

本研究では、自験例の I 期卵巣明細胞腺癌において、術後化学療法が有効性について後方視的に検討した。

B. 研究方法

2000 年から 2009 年までの期間に、がん研有明病院にて初回治療を受けた I 期卵巣明細胞腺癌 73 例 (Ia 期 20 例、Ic 期 53 例) において、術後化学療法の有用性を検討した。全例において骨盤内及び傍大動脈のリンパ節郭清を含む根治手術が施行されている。この完全な surgical staging がなされた 73 例のうち 30 例 (Ia 期 20 例中 4 例、Ic 期 53 例中 26 例) において術後化学療法が行われた。化学療法レジメとしては 20 例が TC 療法 (PTX/CBDCA)、10 例で CPT-11 を基本とする化学療法を施行した。

これらの症例において、無病生存率、全生存率を調査し、臨床進行期亜分類の

影響と共に、術後化学療法の有用性を検討した。

(倫理面への配慮)

多くの症例において治療終了後 2 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

Ia 期卵巣明細胞腺癌 20 例においては、化学療法施行の有無に関わらず、全例が無病生存した。Ic 期明細胞腺癌においての 5 年無病生存率、5 年生存率はそれぞれ、化学療法施行群において 77.0%、84.4% で、化学療法非施行群においては 60.3% 及び 72.9% であった。両群では有意差を認めなかった ($P=0.253$, $P=0.396$)。

また、Ic 期明細胞腺癌の進行期亜分類、及び術後化学療法の有無を含む多変量解析を行ったが、腹水細胞診陽性、卵巣表面への腫瘍浸潤が無病生存率及び生存率に対する独立した予後因子で、術後化学療法施行の有無は予後因子とはならなかった。

D. 考察

本研究は後方視的な研究ではあるが、

完全な術後進行期分類がなされた症例のみで解析が行われている点が重要である。Ia 期卵巣明細胞腺癌では、術後化学療法が行われなかった 16 例に全く再発を認めず、Ia 期明細胞腺癌では術後化学療法が必要でない可能性が高いと考えられる。

また、Ic 期卵巣明細胞腺癌では、術後化学療法施行群で有意の生存率改善が認められておらず、こちらも有用性が低いと考えられる。腹水細胞診陽性、卵巣表面への腫瘍浸潤などの因子がより重要と思われる。ただ化学療法の施行により、再発率そのものは下降しており、なお多数の症例を用いて検討する必要があると考えられた。

E. 結論

本研究から、I 期卵巣明細胞腺癌では術後化学療法が不要である可能性が高いと考えられた。しかし、Ic 期症例においては、なお症例数を追加し、有用性について確認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. Kamimori T, Takehima N, et al. Parametrial involvement in FIGO stage IB1 cervical carcinoma. Diagnostic impact of tumor diameter in preoperative magnetic resonance imaging. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(2):349-354.
2. 野村秀高, 竹島信宏, 他:「大腸癌術後サーベイランスの PDG-PET で子宮体癌が発見された Lynch syndrome の 1 例」日産婦東京地方部会誌 2011, 60(1):41-45.
3. Hirai M, Takehima N, et al. Stage IA ovarian cancers: Comparison of

sonographic findings and histopathologic types between patients with normal and elevated serum cancer antigen 125 levels. *J Ultrasound Med*. 2011, 30(7): 943-952.

4. 町田弘子, 竹島信宏, 他:「若年進行 endometrial stromal sarcoma (ESS) の 1 症例」日産婦東京地方部会誌 2011, 60(2):313-318.
5. Ota T, Takehima N, et al. Second-line chemotherapy for carboplatin/paclitaxel-refractory ovarian cancer: are multi-agent chemotherapies of little value truly? *Eur J Gynaecol Oncol* 2011 32(5): 471-475.
6. 的田真紀, 竹島信宏, 他:「子宮頸癌の手術と化学療法—標準治療」臨床放射線 2011, 56(11):1577-1583.
7. Matoda M, Takehima N, et al. The treatment of uterine leiomyosarcoma: Clinical outcomes of 18 cases and the effectiveness of chemotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2011, 32(6): 647-650.

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

卵巣癌における platinum-based chemotherapy の効果と P-糖蛋白の発現に関する研究

研究分担者 山本 嘉一郎 近畿大学医学部堺病院産婦人科・教授

研究要旨

卵巣癌における P-糖蛋白の発現と、臨床病理学的因子（年齢、臨床進行期、組織型、platinum-based chemotherapy(以下 pl-CT 療法)の効果)との相関について検討した。対象症例は、初回手術時病巣が残存し、その後寛解導入化学療法として pl-CT 療法を施行した化学療法直接効果判定可能症例 29 例である。初回手術時摘出腫瘍組織における P-糖蛋白の発現は、29 例中 14 例で陽性、15 例で陰性であった。臨床病理学的因子との相関では、P-糖蛋白発現が陽性の症例では pl-CT 療法の奏効率は低いことが示された (P=0.0094)。奏効例 (CR+PR) 18 例のうち P-糖蛋白の発現陽性例は 5 例 (28%) であったのに対し、無効例 (NC+PD) 11 例では 9 例 (82%) において P-糖蛋白発現が陽性であり、強い相関が認められた (P=0.0078)。年齢、臨床進行期、組織型では P-糖蛋白発現との有意な相関は認められなかった。pl-CT 療法施行後に P-糖蛋白の発現が陽性化した 5 例では、その後の化学療法の効果はすべて無効であった。以上より、卵巣癌における P-糖蛋白発現の有無は、その後の化学療法を選択するための有用な指針となり得る可能性が示唆された。

A. 研究目的

癌治療においてしばしば直面する問題点の一つに抗癌剤に対する耐性の存在がある。耐性には自然耐性と獲得耐性がある。自然耐性が存在する場合、化学療法の効果は期待できないことが多い。獲得耐性の場合、初回化学療法は奏効するが、治療継続中にもかかわらず進行や再発が認められる。このような症例では投与した抗癌剤以外の他の抗癌剤に対しても交叉耐性を示すことが多い。構造的、機能的に関連性のない多くの抗癌剤に対して同時に耐性になることを多剤耐性 (multidrug resistance, MDR) といい、多剤耐性を示す細胞にはヒト多剤耐性遺伝子 *mdr-1* が産成する P-糖蛋白が発現し抗癌剤を細胞外へ能動的に輸送することにより細胞内濃度が低下している。卵巣癌においても P-糖蛋白の発現が認められ、

本研究では卵巣癌における P-糖蛋白発現と platinum-based chemotherapy(以下 pl-CT 療法)の関連性について免疫組織化学的に検討した。

B. 研究方法

1. 対象症例

対象症例は初回手術時病巣が残存し、その後寛解導入化学療法として pl-CT 療法を施行した化学療法直接効果判定可能症例 29 例である。臨床進行期の内訳は、IIc 期:1 例、IIIa 期:4 例、IIIb 期:2 例、IIIc 期:14 例、IV 期:8 例、組織型の内訳は漿液性腺癌:12 例、粘液性腺癌:5 例、類内膜腺癌:2 例、明細胞腺癌:8 例、中胚葉性混合腫瘍:1 例、未分化癌:1 例であった。pl-CT 療法施行前である初回手術時摘出腫瘍組織(以下、pl-CT 前腫瘍)における P-糖蛋白の発現と、その後の pl-CT

療法（以下、寛解導入 pl-CT）の効果について検討した。その後 secondary cytoreductive surgery (SCS) を施行した症例の内 5 例では、SCS 時に得られた寛解導入 pl-CT 後の腫瘍組織（以下、pl-CT 後腫瘍）における P-糖蛋白の発現と、その後引き続き施行した化学療法（以下、SCS 後化療）の効果との関連性についても検討した。

2. 免疫組織化学的検索法

手術摘出組織を 10% 中性緩衝ホルマリンで固定後パラフィン包埋ブロックを作製し厚さ 4 μ m に薄切した。免疫組織化学的検討は Hsu らによる avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) 法に準じた酵素抗体法を用いて施行した。0.3% H_2O_2 メタノールにより内因性 peroxidase を阻害し、ブロッキングはヤギ血清を用いた。一次抗体は mdr (Ab-1) (ONCOGENE RESEARCH PRODUCTS 社) を用いた。mdr (Ab-1) は P-糖蛋白 C 末端のペプチド (21 個のアミノ酸) でウサギを免疫して得られた抗体である。二次抗体はビオチン化抗ウサギ IgG を用いた。3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) で発色させ、Mayer hematoxylin 核染色を行った。negative control にはウサギ正常血清を用いた。免疫染色の判定は、腫瘍の中心部および辺縁部各 2 か所の染色組織標本で腫瘍細胞の細胞膜が明瞭に染色された症例を P-糖蛋白発現陽性症例とした。細胞質が染色された症例も認められたが細胞膜の染色が認められない場合は陰性と判定した。

3. 統計学的解析法

統計学的解析は chi-square test、Wilcoxon rank-sum test、Fisher's exact test で行い、 $P < 0.05$ を有意とした。Cox の比例ハザードモデルを多変量解析に用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は後方視的手法によるもので、あらかじめ全ての症例で、手術摘出標本

を研究目的で利用すること、および匿名化した形態で診療録を使用することの包括同意を得ていた。

C. 研究結果

1. 臨床病理学的因子と P-糖蛋白の発現

pl-CT 前腫瘍における P-糖蛋白の発現は、29 例中 14 例で陽性、15 例で陰性であった。P-糖蛋白の発現と寛解導入 pl-CT の効果において有意な相関が認められ、P-糖蛋白発現が陽性の症例では pl-CT 療法の奏効率は低いことが示された ($P=0.0094$)。奏効例 (CR+PR) 18 例のうち P-糖蛋白発現陽性例は 5 例 (28%) であったのに対し、無効例 (NC+PD) 11 例では 9 例 (82%) において P-糖蛋白発現が陽性であり、より強い相関が認められた ($P=0.0078$)。他の臨床病理学的因子 (年齢、臨床進行期、組織型) では、P-糖蛋白発現との有意な相関は認められなかった。多変量解析においても寛解導入 pl-CT の効果に対して P-糖蛋白の発現のみが有意な独立因子であることが示された (hazard

rate: 34.1, 95% C. I. : 2.29-508, $P=0.0104$)。

2. pl-CT 後腫瘍における P-糖蛋白の発現と SCS 後化療の効果

SCS を施行した症例は 8 例あり、すべて pl-CT 前腫瘍における P-糖蛋白発現が陰性で、寛解導入 pl-CT で PR が得られた症例であった。これら 8 例の pl-CT 後腫瘍における P-糖蛋白の発現は、5 例で陽性、3 例で陰性であった。陽性化した 5 例では SCS 後化療の効果はすべて無効であった。

D. 考察

P-糖蛋白あるいは mdr1 遺伝子の発現については、肺癌、骨・軟部組織肉腫はじめ多くのヒト腫瘍における報告がある。卵巣癌における発現率は 33%~71% と報告により異なるが、P-糖蛋白発現が 29 例中 14 例、48% で認められた本研究の成績もこの範囲内に含まれている。組織型との関連では、P-糖蛋白の発現強度が明細胞腺

癌、類内膜腺癌に比較して、漿液性腺癌、粘液性腺癌では高いという報告がある。本研究の発現率では明細胞腺癌で最も高く（88%）、類内膜腺癌（50%）、粘液性腺癌（40%）、漿液性腺癌（33%）の順に低下していた。明細胞腺癌で高い発現率を示したのは、臨床的にしばしば経験する明細胞腺癌の抗癌剤に対する自然耐性の要因の一つと推測される。

臨床病理学的因子との関連では、P-糖蛋白の発現と寛解導入 pl-CT の効果において有意な相関を認め、とくに PD 症例では、P-糖蛋白は 8 例中 7 例、88%に発現していた。pl-CT 療法の卵巣癌治療に果たす役割は大きく、その治療効果と P-糖蛋白発現の関連性を示したことは臨床的に重要な意義を持つ。

抗癌剤投与中に効果が減弱してくる、あるいは投与後には以前みられた効果が認められないといった症例をしばしば経験するが、これは治療前には認められなかった抗癌剤に対する耐性が抗癌剤投与後に発生したと考えられる。このような獲得耐性の発生機序の一つとして、抗癌剤による *mdr1* 遺伝子、P-糖蛋白発現の誘導がある。本研究でも pl-CT 療法施行後、P-糖蛋白発現が陰性から陽性に転じた症例が 5 例認められ、これらの症例ではその後の抗癌剤は効果が認められなかった。これは pl-CT 療法による獲得耐性と推測され、pl-CT 療法後の腫瘍における P-糖蛋白の発現を検索することは、その後の治療方針にとって有用な指針となり得ることが示唆された。

E. 結論

卵巣癌における P-糖蛋白発現陽性例では pl-CT 療法の奏効率は低いことが示され、P-糖蛋白発現の有無は、その後の化学療法を選択するための有用な指針となり得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

- 論文発表
 - 山本嘉一郎:「深部静脈血栓症の診断」臨床婦人科産科 2011, 65(2): 130-135.
 - 山本嘉一郎:「子宮頸癌の化学療法 update」産婦人科の進歩. 2011, 63(1):60-66.
 - 山本嘉一郎:「進行・再発婦人科がんの治療と管理 4. 肺転移」産科と婦人科 2011, 78(5):549-552.
 - 山本嘉一郎:「子宮頸癌の化学療法の現状」産婦人科治療. 2011, 103(4): 435-442.
 - 山本嘉一郎:「婦人科癌治療と漢方」産婦人科治療 2011 103(5):526-530.
 - 山本嘉一郎:「婦人科がん-最新の研究動向-子宮頸がん 術前化学療法」日本臨牀社（印刷中）.
- 学会発表
 - Yamamoto K. Antitumor activity of new combination chemotherapy with irinotecan hydrochloride (CPT-11) and nedaplatin (254-S) against human cervical cancer cell lines, The 3rd International Conference on Drug Discovery and Therapy, 7-10, Feb., 2011, UAE.
 - Yamamoto K. The clinicopathological study of P-glycoprotein and combination chemotherapy with cyclophosphamide, adriamycin and cisplatin in ovarian cancer, The 16th World Congress on Advances in Oncology, and 14th International Symposium on Molecular Medicine, 6-8, Oct., 2011, Greece.
 - Yamamoto K. Antitumor activity of new combination chemotherapy with irinotecan hydrochloride and nedaplatin against human cervical

cancer cell lines, The 2nd Annual
Congress of Biomarkers, 7-9, Nov.,
2011, China.

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

進行卵巣癌症例の初回治療の実態に関する研究

研究分担者 関 博之 埼玉医科大学総合医療センター母体胎児部門・教授

研究要旨

進行卵巣癌における化学療法先行治療を確立する目的にて行われている 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」を通して、本施設における臨床試験登録の実態を後方視的に調査することにより、登録に際しての問題点について検討した。

A. 研究目的

進行卵巣癌における化学療法先行治療を確立する目的にて全国の卵巣癌治療の基幹施設 38 施設で第 III 相試験（JCOG0602）を行っているが、登録期間中に本施設でも 5 症例を登録した。

本施設で取り扱う進行卵巣癌症例のうち本試験に登録し得たものは一部であり、多数は登録することができなかった。本試験に登録することができなかった症例に関して、その背景、実際行われた治療の実態に関して調査することにより、臨床試験登録の問題点に関し考察する。

B. 研究方法

本施設で平成 22 年に初回治療を行った進行卵巣癌（臨床進行期 FIGO III 期以上）症例のうち、JCOG0602 試験に参加しなかった症例に関し、背景（年齢、臨床進行期、既往症・合併症、卵巣癌組織型等）、治療内容（初回手術内容、化学療法内容等）、臨床試験に参加できなかった理由等について、後方視的に検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は後方視的研究であり、本研究で使用する情報の全ては通常の診療過程で得られたものである。今回の研究にあたっては個人情報の流出防止、匿名性の

保持に関して十分に配慮している。

C. 研究結果

平成 22 年に本施設で初回治療を行った進行卵巣癌症例は計 18 例であった。このうち JCOG0602 試験に参加したものは 2 例であった。JCOG0602 試験に参加しなかった 16 例について、診療録より情報を収集した。なお、その他の臨床試験に参加した症例はなかった。

対象となる 16 例の平均年齢は 54.4 歳（35～71 歳）であった。JCOG0602 試験の患者選択基準のうち年齢に関する規定では、登録時年齢が 20 歳以上 75 歳以下であるため、年齢により登録できなかった症例はいなかった。

臨床進行期別の内訳は IIIb 期：2 例、IIIc 期：11 例、IV 期：3 例であった。組織型別の内訳は、serous adenocarcinoma：10 例、mucinous adenocarcinoma：1 例、endometrioid adenocarcinoma：1 例、clear cell carcinoma：2 例、poorly differentiated adenocarcinoma：1 例、unknown carcinoma (adenocarcinoma)：1 例であった。Unknown carcinoma とした 1 例は、PS 不良のため化学療法を先行したが、増悪にて最終的に手術を行うことができず、治

療前に施行した腹水細胞診より adenocarcinoma と診断、臨床的に卵巣癌 IIIc とした 1 例であった。その他、コントロール不良の糖尿病を有する臨床進行期 IIIc 期の 1 例に対して化学療法を先行しており、neoadjuvant chemotherapy は計 2 例に行われたことになる。

手術を先行した症例は残る 14 例であるが、このうち初回手術で optimal surgery であったものは 4 例であり 10 例は sub optimal surgery となった。Optimal rate は 28.6% であった。Sub optimal surgery となった 10 例のうち 7 例で interval debulking surgery (IDS) が行われたが、うち 6 例は optimal surgery となった。IDS における optimal rate は 85.7% であった。

患者の既往症・合併症として、先述したコントロール不良の糖尿病 1 例、心疾患合併 2 例(心房細動、心房中隔欠損症)、くも膜下出血既往 1 例、肺塞栓症/下肢深部静脈血栓症 2 例、原病による全身状態不良 1 例であり、これら 7 例は、必ずしも本臨床試験の患者選択基準を満たしていないわけではない症例もあったが、主治医の判断により本臨床試験登録を見送った。残る 9 例のうち 3 例は術前評価で進行卵巣癌とする根拠のなかった症例であり、6 例は臨床試験参加の同意が得られなかった症例である。これらの中には、主治医から臨床試験の十分なアナウンスがなかった症例も含まれるものと思われる。化学療法はすべてタキサン+プラチナ療法が行われており、12 例がパクリタキセル+カルボプラチン、4 例がドセタキセル+カルボプラチンが使用された。ドセタキセル+カルボプラチン療法は糖尿病、心疾患合併症例、アルコール過敏症例に選択された。

D. 考察

本施設においては平成 22 年は臨床進行期より JCOG0602 試験に参加対象となる患者は 18 例であったが、実際に参加した患

者は 2 例 (11.1%) であった。既往症・合併症等により不適格とみなした患者は 7 例、術前に進行卵巣癌と評価できなかった症例が 3 例であり、これらを除外すると 8 例中 2 例 (37.5%) であった。

卵巣癌症例のほとんどは近隣の施設からの紹介患者であるが、本施設は大学病院であり、複数診療科を有する 3 次医療施設であるという性質を考えると、がん専門医療施設で取り扱うことのできない既往症・合併症を有する患者の紹介も多く、場合によっては既往症・合併症のためがん専門医療施設からの紹介も少なくない。このため、取り扱う症例数からすると、臨床試験に登録する患者が少なくなるのもある程度は致し方ないと思われる。

一方、本来登録可能な症例を登録できていないのも事実である。大学病院に勤務する産婦人科医師は悪性腫瘍のみならず、周産期、ことに産科救急などに対応するため日常より過重労働となっている。臨床試験への参加は、登録やデータ管理など現場の医師にとって大きな負担になるため登録が敬遠されている可能性もあり、現場で対応する医師自身への臨床試験の必要性の十分な啓蒙やデータ管理を行うデータマネージャーの導入も必要と考えられる。

E. 結論

今回の研究により、本施設における臨床試験への症例登録の問題点が明らかとなった。施設の性格上、患者背景を変える事はできないが、改善の余地として現場で臨床に従事する各医師への臨床試験の必要性の啓蒙・教育が必要不可欠であり、またデータマネージャーの導入による現場の医師への負担の軽減も必要であると思われる。

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. Takao T, Seki H, et al. Isolation and characterization of human trophoblast side-population (SP) cells in primary villous cytotrophoblasts and HTR-8/SVneo cell line. PLoS One. 2011, 6(7): e21990.
 2. Fukushima K, Seki H, et al. Effect of transient TCDD exposure on immortalized human trophoblast-derived cell line, Hum Exp Toxicol. in press
 3. Yoshihara K, Seki H, et al. High-risk ovarian cancer based on 126-gene expression signature is uniquely characterized by downregulation of antigen presentation pathway. Clin. Cancer. Res. 2012 18(5):1374-1385.
 4. 村山敬彦、関博之、他:「子宮内感染症と流早産」産科と婦人科 78(4):475-484, 2011, 4月.
 5. 関博之、他:著書「高血圧ナビゲーター」熊谷裕生 小室一成 堀内正嗣 森下竜一編集:メジカルビュー社, 2011年6月10日
 6. 鮫島浩輝、関博之、他:「腸間膜牽引症候群により術中ショックを来した1例」埼玉産婦人科学会雑誌 2011. 41:55-57.
 7. 関博之:「胎児心拍数モニタリング胎児心拍数波形の実例と判読の演習」臨床婦人科産科 2011, 65(1):45-51.
 8. 関博之:「妊婦・授乳婦の降圧薬の使いかた」臨床と研究, 2011, 88(2):216-221
 9. 村山敬彦、関博之、他:「子宮内感染症と流早産」産科と婦人科 2011, 78(4):475-484
 10. 関博之:「-ここまでできる経膈分娩- 妊娠高血圧症候群」周産期医学, 2011, 41(7):937-940.
 11. 関博之:「胎内感染のリスクと対策風疹」臨床婦人科産, 2011, 65(8):997-999.
2. 学会発表
 1. 五味陽亮、関博之、他:「産褥期に大動脈グラフト間解離を発症したMarfan症候群の1例」第48回埼玉県医学会総会 2011年2月20日(さいたま市)
 2. 藤野一成、関博之、他:「当科におけるTANKO式腹腔鏡下手術の現況と問題点」第12回埼玉県産婦人科内視鏡研究会 2011年2月26日(さいたま市)
 3. 五味陽亮、関博之、他:「卵巣腫瘍/嚢胞に対する腹腔鏡下手術が妊娠能に及ぼす影響に関する検討」第12回埼玉県産婦人科内視鏡研究会 2011年2月26日(さいたま市)
 4. 一瀬俊一郎、関博之、他:「動脈塞栓術既往妊娠において広範な子宮体部穿通胎盤を合併した奨励の検討」第121回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会 2011年6月12日(東京)
 5. 魚谷隆弘、関博之、他:「致命的な産褥出血に対し大動脈 balloon occlusion 下に子宮摘出を実施し救命することのできた症例の検討」第121回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会 2011年6月12日(東京)
 6. 吉田みゆき、関博之、他:「直腸動脈塞栓術が有効であった経膈分娩後後腹膜血腫の1例」第79回埼玉産婦人科学会平成23年度前期学術集会 2011年6月18日(さいたま市)
 7. 佐藤翔、関博之、他:「切迫早産管理中に心停止を来した双胎妊娠の1例」第79回埼玉産婦人科学会平成23年度期学術集会 2011年6月18日(さいたま市)
 8. 五味陽亮、関博之、他:「注射用塩酸リトドリン製剤の先発医薬品と後

- 発医薬品における副作用の比較」第 47 回日本周産期・新生児医学会 2011 年 7 月 11 日 (札幌)
9. 村山敬彦、関 博之、他:「妊娠 12~24 週の感染性流産の発症機序に関する臨床的検討」第 47 回日本周産期・新生児医学会 2011 年 7 月 11 日 (札幌)
 10. 松村英祥、関 博之、他:「子宮頸管無力症に対する単繊維合成吸収糸を用いた McDonald 頸管縫縮術に対する有用性の検討」第 47 回日本周産期・新生児医学会 2011 年 7 月 11 日 (札幌)
 11. 深津真弓、関 博之、他:「妊娠糖尿病の診断基準の変更がもたらす耐糖能異常合併妊娠の病像変化に関する検討」第 47 回日本周産期・新生児医学会 2011 年 7 月 12 日 (札幌)
 12. 鮫島浩輝、関 博之、他:「高血圧合併妊娠の取り扱いにおける問題点」第 47 回日本周産期・新生児医学会 2011 年 7 月 12 日 (札幌)
 13. 赤堀太一、関 博之、他:「当院における化学療法併用放射線療法 (CCRT) の安全性と有用性の検討」第 50 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2011 年 7 月 24 日 (札幌)
 14. 大原 健、関 博之、他:「ホルモン補充周期の単一融解胚盤胞移植において子宮内膜厚や血中ホルモン濃度の測定は有用か」第 53 回 埼玉県産婦人科医会 ホルモンと生殖医学研究会 2011 年 7 月 23 日 (さいたま)
 15. 村山敬彦、関 博之、他:「Early 2nd trimester における感染性流産発症機序に関する臨床的検討」第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会 2011 年 8 月 29 日 (大阪)
 16. 深津真弓、関 博之、他:「妊娠糖尿病の診断基準の変更がもたらす、耐糖能異常合併妊娠の病像の変化に関する検討」第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会 2011. 8 月 29 日 (大阪)
 17. 奥石太郎、関 博之、他:「帝王切開癒痕部妊娠 30 例の臨床的検討—子宮温存を目指した管理指針—」第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会 2011 年 8 月 29 日 (大阪)
 18. 牧野真太郎、関 博之、他:「Decidual prostaglandin F2 α receptor (FP) regulation during human pregnancy—Fetus choose the timing of parturition?」第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会 2011 年 8 月 29 日 (大阪)
 19. 五味陽亮、関 博之、他:「卵巣腫瘍／嚢胞に対する腹腔鏡下手術が妊孕能に及ぼす影響に関する検討」第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会 2011 年 8 月 29 日 (大阪)
 20. 大原 健、関 博之、他:「凍結融解派胚移植において移植日の E2・P4 迅速評価は有用であるか?」第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会 2011 年 8 月 29 日 (大阪)
 21. 花岡立也、関 博之、他:「円錐切除術既往妊婦の妊娠経過に関する検討」第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会 2011 年 8 月 30 日 (大阪)
 22. 松村英祥、関 博之、他:「子宮頸管無力症に対する単繊維合成吸収糸を用いた McDonald 頸管縫縮術の有用性に関する検討」第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会 2011 年 8 月 30 日 (大阪)
 23. 堀 慎一、関 博之、他:「高齢者子宮体癌の臨床病理学的検討」第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会 2011 年 8 月 30 日 (大阪)
 24. 松下年子、関 博之、他:「妊娠から出産 1 年後までの SOC (sense of coherence) の変化および、SOC と QOL、気分状態の関連」第 52 回日本母性衛生学会総会 2011. 9 月 29 日 (京都)
 25. 安藤智子、関 博之、他:「総合周産期母子医療センターで出産した夫婦の抑うつについて: 妊娠期からの縦

- 断調査3」 第52回日本母性衛生学会総会 2011年9月29日(京都)
26. 見上由紀子、関博之、他:「重症妊娠高血圧症における分娩後経過に関する検討」 第32回日本妊娠高血圧学会 2011年10月22日(金沢)
 27. 魚谷隆弘、関博之、他:「当院における上皮内腺癌、微小浸潤腺癌の管理」 第122回間等連合産婦人科学会学術集会 2011年10月30日(横浜)
 28. 大原 健、関博之、他:「帝王切開創部妊娠・頸管妊娠に対する経皮的動脈塞栓術(TAE)の有用性と予後に関する臨床的検討」 第122回間等連合産婦人科学会学術集会 2011年10月30日(横浜)
 29. 玉石絢香、関博之、他:「腰椎麻酔下の頸管縫縮術後に急性硬膜下血腫による意識障害をきたした一例」 第122回間等連合産婦人科学会学術集会 2011年10月30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

特記すべき事なし

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
Onda T, Yoshikawa H.	Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of outcomes and unanswered questions.	Expert Review of Anticancer Therapy	11(7)	1053-1067	2011
Onda T, Yoshikawa H, Kamura T, et al.	The history of the Gynecologic Cancer Study Group (GCSG) of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG).	Jpn J Clin Oncol	41(10)	1156- 1161	2011
Fujiwara K, Yoshikawa H, 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.	41(2)	278-282	2011
恩田貴志	卵巣がん予後向上へのチャレンジ 進行卵巣癌に対する術前化学療法	日本婦人科腫瘍学会雑誌	29	6-13	2011
Shoji T, Yaegashi Y, et al.	Phase II Clinical Study of the Combination Chemotherapy Regimen of Irinotecan Plus Oral Etoposide for the Treatment of Recurrent Ovarian Cancer (Tohoku Gynecologic Cancer Unit 101 Group Study),	Int J Gynecol Cancer.	21(1)	44-50	2011
Watanabe Y, Hoshiai H, Ochiai K, et al.	Evaluation of oraletoposide in combination with cisplatin for patients with recurrent cervical cancer: long-term follow-up results of a Japanese multicenter study.	Anticancer Res	31(9)	3063-3067	2011

For reprint orders, please contact reprints@expert-reviews.com

EXPERT
REVIEWS

Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of outcomes and unanswered questions

Expert Rev. Anticancer Ther. 11(7), 1053–1067 (2011)

Takashi Onda¹ and
Hiroyuki Yoshikawa²

¹Division of Gynecologic Oncology,
National Cancer Center Hospital,
5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku,
Tokyo 104-0045, Japan

²Department of Obstetrics and
Gynecology, University of Tsukuba,
Ibaraki, Japan

^{*}Author for correspondence:
Tel.: +81 335 422 511 ext. 7015
Fax: +81 335 423 815
taonda@ncc.go.jp

Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer was initially administered as an alternative treatment for patients not suitable for primary debulking surgery (PDS) because of unresectable tumor or poor performance status. Accumulation of favorable outcomes of this treatment compared with standard treatment starting with PDS made this strategy a candidate for prospective, randomized Phase III studies without limiting the subjects to patients who were unsuitable for PDS. Among the four Phase III studies to date, the earliest study from the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) has revealed noninferior survival with less-serious morbidity in the neoadjuvant chemotherapy arm. These data suggest that neoadjuvant chemotherapy followed by surgical cytoreduction is an acceptable management strategy for patients with advanced ovarian cancer. In this article, we review the treatment outcomes and discuss some unanswered questions, as well as possible future research in this area.

KEYWORDS: interval debulking surgery • neoadjuvant chemotherapy • optimal surgery • ovarian cancer • primary debulking surgery • prognosis • standard treatment

Primary debulking surgery (PDS) followed by chemotherapy (PDS-CT) has been considered a standard treatment procedure for patients with advanced ovarian cancer. Griffiths first demonstrated that survival time was inversely proportional to residual mass size after PDS, and the observation was reproduced and confirmed by many succeeding studies [1]. The goal of debulking surgery is to remove as much of the bulky tumor as possible. According to a recent definition, an optimal surgery achieves a maximum residual tumor size of <1 cm in diameter, which leads to much better survival compared with suboptimal debulking (i.e., non-optimal debulking). Disappointingly, optimal debulking can be achieved in only 30–60% of stage III/IV ovarian cancers at average institutions [2,3], and physicians often hesitate to perform aggressive debulking surgery in patients with impaired performance status (PS) owing to highly advanced disease.

Another treatment strategy, consisting of neoadjuvant chemotherapy (NAC) and interval debulking surgery (IDS) followed by

postsurgical chemotherapy (NAC-setting treatment or NACT), emerged as an alternative approach to PDS-CT in patients with apparently unresectable, bulky tumors or poor PS. The strategy arose from an adoption of IDS as secondary debulking after suboptimal PDS and later an omission of PDS in patients who supposedly would have little benefit from PDS.

Many retrospective studies revealed that survival of patients treated by NACT was comparable with that of patients treated by PDS-CT, although the NACT group had more advanced disease and/or poorer PS. Based on these favorable results for NACT, several prospective studies to assess the efficacy of NACT were conducted. Furthermore, prospective Phase III randomized studies have been conducted without limiting the subjects to patients with apparently unresectable tumors and/or poor PS, and extended target diseases to not only ovarian cancer but also tubal and peritoneal cancers.

The results of the first Phase III NAC trial by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) have been