

標準治療と先進医療

先進医療

再発卵巣がん・卵管がんに対する化学療法

パクリタキセル静脈内投与、カルボプラチン静脈内投与およびベマシズマブ静脈内投与の併用療法、ならびにベバシズマブ静脈内投与による維持療法

野河孝充 四国がんセンター 統括診療部長



はじめに

わが国の卵巣がんの新規患者数は年々増加傾向にあり、2008年度はおよそ9000人が卵巣がんと診断され、婦人科がんの中で最も死亡率が高く、2012年度は4600人が死亡しています(注1)。

卵巣は骨盤腔の深部で子宮の側方に位置する数センチの小臓器の

ため、がんが発生しても症状が

にくく、約40〜50%が腹膜播種やリンパ節転移、さらに肺などの遠隔転移があるIII〜IV期の進行がんで見られます。

また、卵管は卵巣に近接して子宮に連なる管状の臓器です。卵管がんは婦人科がんの1%と稀で、多くが卵巣がんと診断され、進展様式も卵巣がんと同様なことから、卵巣がんと同様の治療がされ

ています。

卵巣がんに対する抗がん剤治療

卵巣がんの約半数が進行症例のため、手術で残存し、また早期がんとしつばば再発することから、多くの患者さんが手術後に抗がん剤治療の対象となります。抗がん剤治療では、1980年代に白金

製剤のシスプラチンが導入された卵巣がんの治療成績が向上しましたが、III〜IV期の進行がんの5年生存率は約20%と低く、1990年代のパクリタキセル登場で生存率は約30%へと有意に改善しました。これ以降はパクリタキセルとカルボプラチン(シスプラチンの吐気や腎臓毒性を軽減した白金製剤)併用静脈内投与(TC療法)が標準治療とされています。

卵巣がんは初回の抗がん剤治療によく奏功しますが、進行がんの50%以上が2年以内に再発します。TC療法後の6カ月以降の再発は、白金製剤感受性として、同じTC療法など白金製剤を含む多剤併用療法が施行されます。6カ月未満の再発は白金製剤抵抗性として、初回治療と交差耐性のない異なる抗がん剤が使用されます。再発後の治療は難しく、進行を遅らせるような症状の緩和などを目的に抗がん剤治療が主として行われますが、再発後の生存期間の中央値は2年とされています。

このように、卵巣がんの治療では抗がん剤がきわめて重要な役割を果たします。しかしパクリタキセル以降の新規抗がん剤が諸外国で承認されるなか、日本では抗がん剤治療後に増悪した卵巣がんを対象にリボゾーム化ドキシロピシン、トポテカンとゲムシタピンの3薬剤が遅れて数年前に保険適応となりました。

新たな作用機序の分子標的薬

近年、分子生物学の進歩により、がん細胞の増殖、浸潤、転移や血

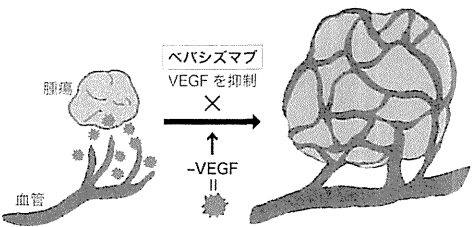


図1 血管内皮増殖因子(VEGF): 腫瘍血管を新生→腫瘍増大

管新生の分子機構が解明され、これに関わる特定の分子の作用を阻害してがん細胞の増殖を抑制する分子標的薬が積極的に開発されてきました。

分子標的薬には、細胞の増殖に関わる上皮成長因子受容体(Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR)や腫瘍血管管新生し細胞増殖や浸潤に関わる血管内皮増殖因子(Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF(図1))などに対する阻害薬(モノクローナル抗体)、また

細胞内のシグナル伝達系の酵素を阻害する低分子の薬剤が代表的です。すでに肺がんや大腸がん、乳がんなどのさまざまながんには有効性が認められて標準治療とされています。

卵巣がんに対する腫瘍血管新生を阻害するペバシズマブ(市販名:アバスタン)の有効性

卵巣がんにおいては、白金製剤抵抗性を含む再発卵巣がんと腹膜がんに血管新生を抑制するペバシズマブを単剤投与する米国の第II相臨床試験で16〜20%の良好な奏功率が示されました。このため米

この試験において、TC療法単独とTC療法・ペバシズマブ併用の2群に対し、TC療法・ペバシズマブ併用後もペバシズマブを継続投与する維持治療群に無増悪生存期間の6・2カ月の有意な延長が認められました(図3)。この有効な結果により2013年11月に、ペバシズマブは卵巣がんに対し効能・効果が追加され保険適応となりました。なお国内では、2007年に治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸がん、2009年に扁平上皮がんを除く切除不能な進行・再発非小細胞肺がん、2011年には再発乳がんに対し効能が承認されています。

再発卵巣がんに対するペバシズマブの有効性

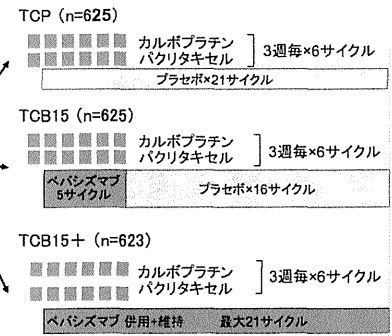
卵巣がんの多くが再発し、その後は不良なため、再発卵巣がんに対する新たな治療法の開発が急務です。初回再発卵巣がん・卵管がん・腹膜がんを対象に、カルボプラチンとゲムシタピンの併用抗がん剤治療へのペバシズマブの上乗せ効果を検証したOCEANS試験では、無増悪生存期間が抗がん剤単独群の8・4カ月に対し、ペバ

シズマブ併用群は12・4カ月と有意な延長効果が認められました。また白金製剤抵抗性卵巣がんを対象に、リボゾーム化ドキシソルピシン、トポテカン、パクリタキセル

のいずれかを選択した抗がん剤治療へのベバシズマブ併用効果を検討したAURELIA試験でも、無増悪生存期間や腫瘍縮小効果をみる有意に良好でした。現在、GOGにより白金製剤感受性の再発卵巣がん・卵管がん・腹

膜がんに対して、手術の有用性を検証し、引き続きTC療法にベバシズマブの併用効果を検証するGOG 213試験が進行中です。日本からは、GOGよりベバシズマブの提供を受ける先進医療として、この臨床試験に参加しています。

TC療法を単独で6〜8回施行する、投与方法②は手術を行わずにベバシズマブ併用TC療法を6〜8回施行後にベバシズマブ単独投与を腫瘍が増大するまで継続する、投与方法③は腫瘍減量手術後に①法と同じくTC単独療法を6〜8回施行する、投与方法④は腫瘍減量手術後に②と同じ方法を行うことに



【参考】 Burger RA, et al. N Engl J Med. 2011; 365: 2473-83-改変  
図2 GOG-0218 試験 - デザイン

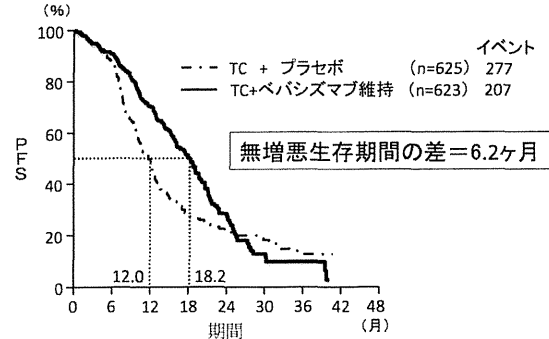
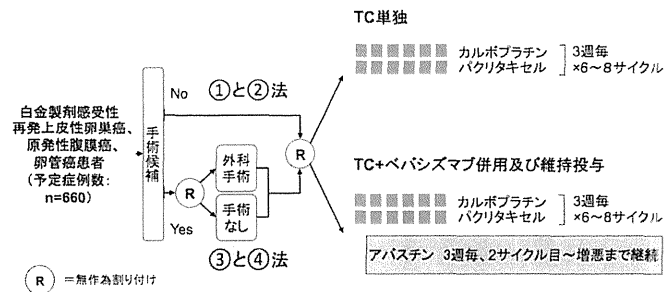


図3 臨床試験GOG-0218での無増悪生存曲線

日本からは Gynecologic Oncology Group-Japan (GOG-Japan) の北海道大学、岩手医科大学、東北大学、埼玉医科大学国際医療センター、東京慈恵会医科大学、慶應義塾大学、国立がん研究センター中央病院乳癌科・腫瘍内科、新潟大学、静岡がんセンター、近畿大学、鳥取大学、広島大学、四国がんセンター、九州がんセンター、鹿児島市立病院などの各大学医学部や各施設の産婦人科もしくは婦人科が参加しています。卵巣がんに對しベバシズマブが保険適応となりましたので、この先進医療は通常の臨床試験への変更が予想されます。



- 主要評価項目: OS(生存期間)
- 副次評価項目: PFS(無増悪期間)、過敏性、QOL、トランスレーショナルリサーチ

【参考】 ClinicalTrials.gov (http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=GOG-0213&rank=1)  
図4 GOG-0213 試験 - デザイン

め、ベバシズマブ特有の重大な死亡に至る副作用も報告されています。主なものでは、消化管穿孔、血陰塞栓症、高血圧、創傷治療遅延、出血、蛋白尿、骨髄抑制などがあります。消化管穿孔は過去3レジメン以上の抗がん剤治療を受けた患者さんに高リスクとされ、大きな手術後には創部離開や出血防止で4週以降に投与開始をすること、定期的な血圧測定や血液・尿検査を行い、臨床症状や自覚症状から早期に異常を発見し対応することが必要です。がんの治療に精通した医師による治療、また患者さんと家族がベバシズマブの副作用を十分に理解することも大事です。

ベバシズマブ投与における副作用と注意点

ベバシズマブはVEGFを阻害して腫瘍組織の血管新生を抑制し抗腫瘍効果を発揮します。しかし正常組織のVEGFも阻害するた

注1: がんの統計。13.公益財団法人がん研究振興財団

# Maximum Standardized Uptake Value of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Is a Prognostic Factor in Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma

Haruhisa Konishi, MD,\* Kazuhiro Takehara, MD, PhD,\* Atsumi Kojima, MD, PhD,\* Shinichi Okame, MD,\* Yasuko Yamamoto, MD,\* Yuko Shiroyama, MD,\* Takashi Yokoyama, MD,\* Takayoshi Nogawa, MD, PhD,\* and Yoshifumi Sugawara, MD, PhD†

**Background:** Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) is useful for diagnosing malignant tumors. Intracellular FDG uptake is measured as the standardized uptake value (SUV), which differs depending on tumor characteristics. This study investigated differences in maximum SUV ( $SUV_{max}$ ) according to histologic type in ovarian epithelial cancer and the relationship of  $SUV_{max}$  with prognosis.

**Methods:** This study included 80 patients with ovarian epithelial cancer based on histopathologic findings at surgery and who had undergone PET/CT before treatment. Maximum SUV on PET/CT of primary lesions and histopathology were compared based on histologic type, and the prognosis associated with different  $SUV_{max}$  was evaluated.

**Results:** Clinical tumor stage was I in 35 patients, II in 8, III in 25, and IV in 12. Histologic type was serous adenocarcinoma (AC) in 33 patients, clear cell AC in 27, endometrioid AC in 15, and mucinous AC in 5. Median  $SUV_{max}$  was lower in mucinous AC (2.76) and clear cell AC (4.9) than in serous AC (11.4) or endometrioid AC (11.4). Overall, median  $SUV_{max}$  was lower in clinical stage I (5.37) than in clinical stage  $\geq$ II (10.3). However, in both clear cell AC and endometrioid AC, when histologic evaluation was possible, no difference was seen between stage I and stage  $\geq$ II. Moreover, in clear cell AC, the 5-year survival rate was significantly higher in the low- $SUV_{max}$  group (100%) than in the high- $SUV_{max}$  group (43.0%,  $P = 0.009$ ).

**Conclusions:** Maximum SUV on preoperative FDG-PET/CT in ovarian epithelial cancer differs according to histologic type. In clear cell AC,  $SUV_{max}$  may represent a prognostic factor.

**Key Words:** Ovarian epithelial cancer, FDG-PET/CT,  $SUV_{max}$ , Histologic type, Clear cell adenocarcinoma, Prognosis

Received February 21, 2014, and in revised form April 8, 2014.

Accepted for publication April 29, 2014.

(*Int J Gynecol Cancer* 2014;24: 1190–1194)

Departments of \*Gynecologic Oncology and †Diagnostic Radiology, National Hospital Organization, Shikoku Cancer Center, Matsuyama, Japan.

Address correspondence and reprint requests to Kazuhiro Takehara, MD, PhD, Department of Gynecologic Oncology, National Hospital Organization, Shikoku Cancer Center, Ko-160 Minami Umemoto, Matsuyama 791-0280, Japan.

E-mail: katakehara@shikoku-cc.go.jp.

The authors declare no conflicts of interest.

Copyright © 2014 by IGCS and ESGO

ISSN: 1048-891X

DOI: 10.1097/IGC.0000000000000180

Malignant tumors have higher cellular proliferative potential and increased glucose metabolism compared with normal tissue. Fluorodeoxyglucose (FDG) is a glucose-like substance that accumulates in tissues with active glucose metabolism. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) utilizes these properties to provide both anatomic and glucose metabolic/functional information that is useful for diagnosing malignant tumors.<sup>1–4</sup>

The degree of FDG accumulation is expressed as the standardized uptake value (SUV), a quantitative value in which the radioactive concentration measured on imaging

is corrected for injected dose and body weight. Peak SUV in 1 pixel in the region of interest is used to evaluate maximum (SUV<sub>max</sub>). Studies have recently started to evaluate therapeutic effects and factors associated with prognosis using SUV<sub>max</sub> on FDG-PET/CT.<sup>5-7</sup> In the field of gynecology, physiologic uptake of FDG is seen in the endometrium and ovaries, and FDG uptake may occur even in benign tumors. On the other hand, FDG uptake in malignant tumors is influenced by tumor differentiation, cellular division rate, and proliferative potential, but care must be taken because sometimes FDG uptake is not high.

The various types of ovarian tumors show differences in growth and progression depending on origin and histologic type. Differences in tumor characteristics based on studies of cellular proliferative potential and genetic analysis have also been found. In addition, characteristic FDG uptake patterns may exist based on histologic type.

The present study investigated characteristic FDG uptake patterns on FDG-PET/CT for different histologic types of ovarian epithelial cancer and the association between prognosis and SUV<sub>max</sub>.

## PATIENTS AND METHODS

### Patient Selection and Staging Assessment

This study included 80 patients with ovarian epithelial cancer based on confirmed histopathology of the primary lesions who underwent FDG-PET/CT before treatment at our hospital between January 2008 and December 2012. Because SUV<sub>max</sub> was being evaluated for different histologic types, mixed epithelial cancers showing a mixture of histologic types were excluded from the study. Eighty patients were clinically diagnosed with stage I-IV based on International Federation of Gynecology and Obstetrics staging. Patients who was provided neoadjuvant chemotherapy were clinically diagnosed stage III or IV by imaging modalities (including CT or magnetic resonance imaging [MRI], FDG-PET/CT) and cytological assessment of ascites or pleural effusion (including ascites cell-block specimens).

### Surgical Procedure

The standard surgery included total hysterectomy, bilateral adnexectomy, greater omentectomy, pelvic lymphadenectomy, para-aortic lymphadenectomy with the ascites cytology, and a careful intra-abdominal and evaluation. When the pelvic and para-aortic lymphadenectomy was not performed to stage I-II patients for various reasons including patient hope, we confirmed that there were no swelling lymph nodes more than minor axis 1 cm in CT imaging and by intraoperative palpation, and we performed lymph node biopsies as needed.

### FDG-PET/CT Imaging

Patients fasted for 4 hours before the intravenous injection of approximately 3.0 MBq/kg body weight of FDG. The serum glucose level immediately before the injection was measured to ensure a value less than 120 mg/dL. Dual-modality PET/CT imaging was performed using Aquiduo (Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japan). The system provides separate CT and PET datasets, which can be

accurately fused on a computer workstation (Voxbase; J-MAC System, Inc, Japan). Whole-body CT (Auto-mA [SDN], 120 kV, 2.0 mm × 16, 0.5 second, 512 × 512 matrix size, 30 mm/rotation [HP15], 2- and 4-mm incremental reconstruction) covered the region between the head and the upper thighs. Whole-body PET images with attenuation correction were acquired approximately 90 minutes later. The acquisition time of PET was adapted according to the patients' body weights. The time was set to 120 seconds per field of view, 500 mm, for patients up to 50 kg body weight; 150 seconds for 50 to 75 kg body weight; and 180 seconds for 75 to 100 kg body weight. Positron emission tomography images were scatter corrected and iteratively reconstructed into a 128 × 128 matrix size with 1.34 zooming, using interactive algorithms (ordered-subset expectation maximization, 2 iterations, 14 subsets) and the CT-based attenuation map; noise was reduced by smoothing the images with a 7-mm, full-width-at-half-maximum Gaussian filter.

## Research Methods

This retrospective comparative study was based on medical records for SUV<sub>max</sub> of the primary lesion before treatment was started, histopathologic diagnosis, and treatment course. Patients were divided into 2 groups based on median SUV<sub>max</sub> to compare prognosis. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney *U* test and log-rank test, and the level of statistical significance was *P* < 0.05.

## RESULTS

Median patient age was 57 years (range, 33–76 years), and histologic type was serous adenocarcinoma (AC) in 33 patients, clear cell AC in 27, endometrioid AC in 15, and mucinous AC in 5. Clinical tumor stage was I in 35 patients, II in 8, III in 25, and IV in 12 (Tables 1 and 2).

Initial treatment was surgery alone in 8 patients, post-operative adjuvant chemotherapy after surgery in 57 patients, and chemotherapy followed by surgery in 15 patients (exploratory laparotomy was done in 6 of 15 patients; cytologic or cell-block assessment of ascites or pleural effusion was done in 9 patients). The lesion was completely resected

TABLE 1. Patient characteristics

		Patients (n = 80), Mean or n Range or %	
Age (mean), y		57	33–76
Histologic type	Serous	33	41%
	Clear	27	34%
	Endometrioid	15	19%
	Mucinous	5	6%
Stage	I	35	44%
	II	8	10%
	III	25	31%
	IV	12	15%

**TABLE 2.** Distribution of histologic types by clinical stage<sup>4</sup>

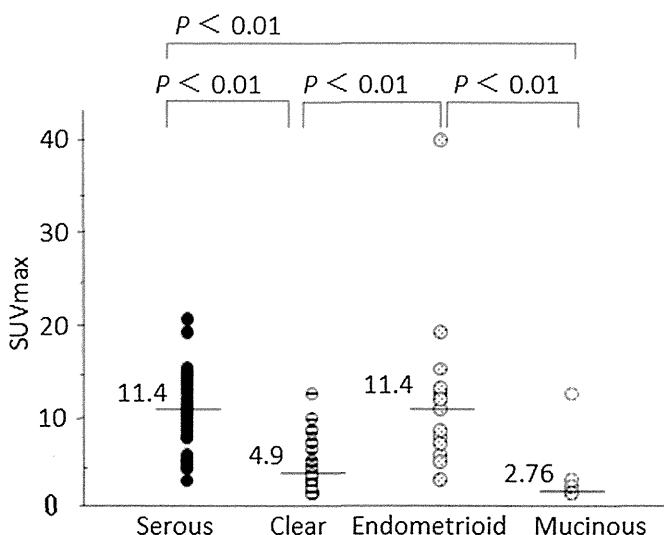
Clinical Stage	Serous	Clear	Endometrioid	Mucinous
I (n = 35)	0	22	9	4
II (n = 8)	2	2	3	1
III (n = 25)	23	1	1	0
IV (n = 12)	8	2	2	0

at initial treatment, including interval debulking surgery, in 54 patients. Histologic types in these 54 patients were serous AC in 13 patients, clear cell AC in 24, endometrioid AC in 12, and mucinous AC in 5.

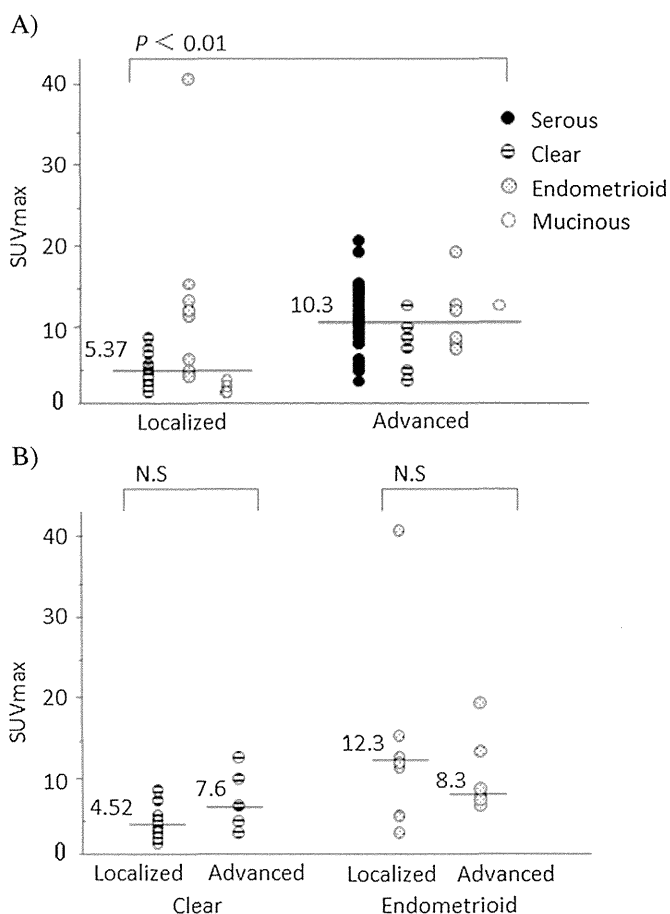
Median SUV<sub>max</sub> for primary lesions in the 80 patients overall was 8.17 (range, 1.53–40.45). Median SUV<sub>max</sub> by histologic type was 11.4 (range, 4.24–20.38) for serous AC, 4.9 (range, 1.53–12.17) for clear cell AC, 11.4 (range, 3.93–40.45) for endometrioid AC, and 2.76 (range, 2.15–13.36) for mucinous AC. Maximum SUV was significantly lower for mucinous AC and clear cell AC than for serous AC or endometrioid AC ( $P < 0.01$ ) (Fig. 1).

Median SUV<sub>max</sub> by clinical stage was 5.37 (range, 1.53–40.45) for stage I (localized) and 10.3 (range, 2.6–20.38) for stage  $\geq$ II (advanced). Maximum SUV was significantly lower in stage I than in stage  $\geq$ II ( $P < 0.01$ ). However, in both clear cell AC and endometrioid AC, when evaluation by histologic type was possible, no difference was evident between stage I and stage  $\geq$ II (Fig. 2).

Five-year survival rates were compared between the low-SUV<sub>max</sub> group and high-SUV<sub>max</sub> group, based on median SUV<sub>max</sub>. Overall, for the 80 patients, 5-year survival rate did not differ significantly between the high SUV<sub>max</sub> (77%) and low SUV<sub>max</sub> (78%) groups. By histologic type, 5-year survival rates were serous AC: high 84%, low 73%; clear cell



**FIGURE 1.** Comparison of SUVmax by histologic type (values are median values). The SUVmax in mucinous adenocarcinoma (AC) and clear cell AC was significantly lower than in serous AC and endometrioid AC ( $P < 0.01$ ).



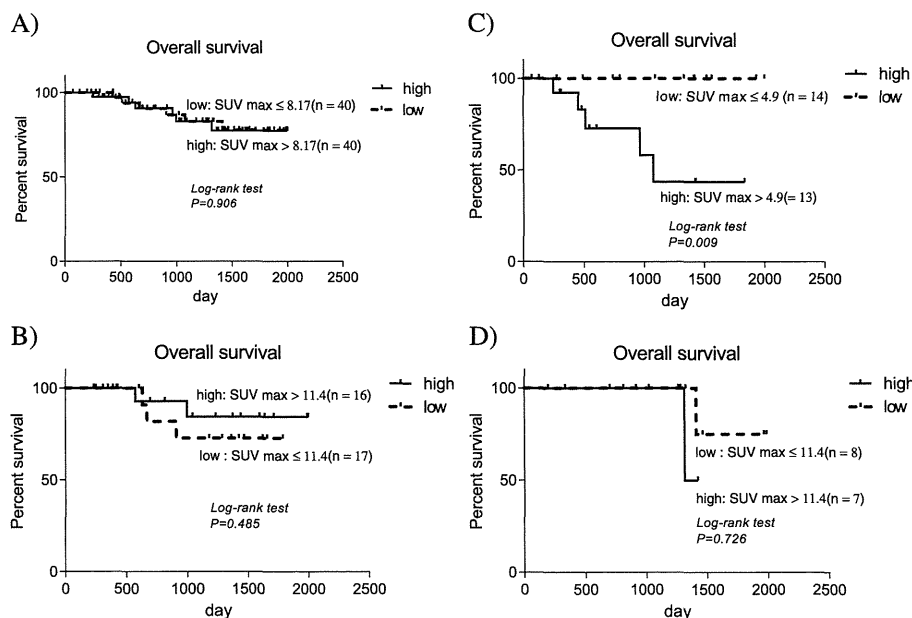
**FIGURE 2.** Comparison of SUVmax by histologic type (values are median values). A) Overall (n=80) B) Clear cell AC (n=27) and endometrioid AC (n=15) Overall, the SUVmax was significantly lower in stage I (localized) compared to stage  $\geq$ II (advanced) ( $P < 0.01$ ). However, in clear cell AC and endometrioid CA, there were no significant differences.

AC: high 43%, low 100%; and endometrioid AC: high 50%, low 75%. In clear cell AC, the 5-year survival rate was significantly higher in the high-SUV<sub>max</sub> group than in the low-SUV<sub>max</sub> group ( $P < 0.01$ ) (Fig. 3).

The 5-year survival rate in the 54 patients with stage I-III in whom complete resection was possible as initial treatment (including interval debulking surgery) was compared. Although no significant differences were seen overall or for any group by histologic type, the 5-year survival rate for clear cell AC tended to be higher in the low-SUV<sub>max</sub> group (100%) than in the high-SUV<sub>max</sub> group (63%;  $P = 0.061$ ). Furthermore, when analysis was limited to the 22 patients with stage I clear cell AC, the 5-year survival rate also tended to be higher in the low-SUV<sub>max</sub> group (100%) than in the high-SUV<sub>max</sub> group (63%;  $P = 0.065$ ).

**DISCUSSION**

Fluorodeoxyglucose is a compound in which the hydroxyl group at the C<sub>2</sub> position of glucose is replaced by



**FIGURE 3.** Comparison of survival rates according to SUVmax. A) Overall (n=80) high: SUVmax  $\geq$ 8.17; low: SUVmax  $\leq$ 8.17 B) Serous adenocarcinoma (n=33) high: SUVmax  $>$ 11.4; low: SUVmax  $\leq$ 4.9 C) Clear cell adenocarcinoma (n=27) high: SUVmax  $>$ 4.9; low SUVmax  $\leq$ 4.9 D) Endometrioid adenocarcinoma (n=15) high: SUVmax  $>$ 11.4; low: SUVmax  $\leq$ 11.4 In clear cell AC, the 5-year survival rate was significantly higher in the low SUVmax group compared to the high SUVmax group (  $P < 0.01$  ).

<sup>18</sup>F. Fluorodeoxyglucose uptake into cells occurs via glucose transporters (GLUTs). Fluorodeoxyglucose is phosphorylated by hexokinase but, unlike glucose, accumulates in cells without further metabolism after phosphorylation. In other words, FDG uptake in tissue reflects cellular glucose metabolism, and imaging can reflect these differences in glucose metabolism. GLUTs are often overexpressed in malignant tumors, and glucose metabolism is increased. Fluorodeoxyglucose PET/CT utilizes these properties and is thus useful for diagnosing malignant tumors. Fluorodeoxyglucose uptake is organ-specific, and FDG-PET/CT offers high sensitivity (87%–100%) and specificity (74%–100%) for diagnosing the benign or malignant status of ovarian tumors.<sup>1–3</sup> In addition, compared with ultrasonography, CT, and MRI, FDG-PET/CT is useful not only for differentiating benign and malignant lesions, but also for preoperative staging.<sup>2–4</sup> Fluorodeoxyglucose PET/CT is also used clinically to determine treatment strategy.

Biologic characteristics of ovarian epithelial cancer, including tumor growth and prognosis, are known to differ depending on histologic type. This suggests that FDG uptake also differs based on histologic type, but few studies have investigated this issue. Karantanis et al<sup>8</sup> reported no differences based on histologic type, but their histologic types included 32 serous ACs, 2 clear cell ACs, 3 endometrioid ACs, and other mixed tumors; thus, the cases were biased toward serous AC. Clear cell AC accounts for 24.2% of ovarian tumors in Japan, with a higher incidence than in other countries, and many reports about ovarian clear cell AC have been published.

The present study examined differences in SUV<sub>max</sub> of 80 patients with ovarian epithelial cancer in whom histologic

type had been confirmed by postoperative histopathologic diagnosis, and mixed tumors were excluded from the study. We found that SUV<sub>max</sub> was lower in clear cell AC and mucinous AC than in serous AC or endometrioid AC. Kitajima et al<sup>9</sup> reported that SUV<sub>max</sub> correlated positively with stage of tumor progression, but SUV<sub>max</sub> according to histologic type was not evaluated. Clear cell AC and mucinous AC are often localized stage I ovarian tumors at the time of diagnosis, whereas serous AC has often advanced to stage  $\geq$ II with progression beyond the ovary. Differences may thus arise due to clinical stage because of a bias in histologic types. However, in our study, in both clear cell AC and endometrioid AC, when evaluation by histologic type was possible, no difference was seen between SUV<sub>max</sub> values according to clinical stage. Taking into account the fact that SUV<sub>max</sub> differs according to histologic type, the differences in SUV<sub>max</sub> based on clinical stage that have been reported to date may reflect a selection bias for histologic types.

Maximum SUV is influenced not only by glucose metabolism, but also by tumor differentiation, proliferative potential, mucinous and fibrous components, and cell density. Mucinous AC is characterized by a lower cell density with fewer cellular components, so FDG uptake is expected to be low, but the reason for low SUV<sub>max</sub> in clear cell AC has not been clarified. Among the glucose transporters GLUT-1 to GLUT-12, expression of GLUT-1, which is thought to be involved in the blood-brain barrier and tumors, and expression of GLUT-4, which predominates in striated muscle and adipose tissue, are lower in clear cell AC than in serous AC, and a correlation has been reported between GLUT and VEGF expression.<sup>10</sup> In addition, Ki-67 labeling

index reflects tumor cell proliferation and is also lower in clear cell AC than in serous AC.<sup>11</sup> The lower SUV<sub>max</sub> in clear cell AC may reflect these biologic characteristics.

Maximum SUV as a prognostic indicator for breast cancer and endometrial cancer has recently been reported,<sup>5,12</sup> but few studies have examined ovarian epithelial cancer. Maximum SUV was found to be a prognostic factor in 1 study,<sup>6</sup> but not in another.<sup>7</sup> Because of characteristic differences in prognosis and SUV<sub>max</sub> based on histologic type, even when prognosis is evaluated overall in ovarian cancer patients, different results are expected depending on the percentages of histologic types. In our study, according to histologic type, SUV<sub>max</sub> in clear cell AC correlated significantly with overall survival. Prognosis in ovarian cancer depends on the clinical stage and completeness of surgical resection, and on further analysis of patients with stage I clear cell AC and patients in whom complete resection was possible, SUV<sub>max</sub> also tended to correlate with overall survival. In other words, high SUV<sub>max</sub> in clear cell AC may be associated with poor prognosis. According to the National Comprehensive Cancer Network guideline, postoperative adjuvant chemotherapy is recommended to all clear cell AC patients even if stage IA because of poor prognosis. Maximum SUV as a biologic marker may help to individually tailor postoperative adjuvant chemotherapy, although it is of course premature at present.

In conclusion, FDG uptake in ovarian epithelial cancer differs depending on histologic type and probably reflects the biologic characteristics in each histologic type. As SUV<sub>max</sub> has started to be considered a prognostic factor recently in other cancers, SUV<sub>max</sub> may also reflect prognosis in ovarian clear cell AC. Further prospective investigation appears warranted to confirm the present results.

## REFERENCES

1. Risum S, Høgdall C, Loft A, et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer—a prospective study. *Gynecol Oncol*. 2007;105:145–149.
2. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol*. 2010;116:389–394.
3. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, et al. Diagnostic accuracy of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun*. 2007;28:589–595.
4. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1912–1920.
5. Ohara M, Shigematsu H, Tsutani Y, et al. Role of FDG-PET/CT in evaluating surgical outcomes of operable breast cancer—usefulness for malignant grade of triple-negative breast cancer. *Breast*. 2013;60:958–963.
6. Nakamura K, Hongo A, Kodama J, et al. The pretreatment of maximum standardized uptake values (SUV<sub>max</sub>) of the primary tumor is predictor for poor prognosis for patients with epithelial ovarian cancer. *Acta Med Okayama*. 2012;66:53–60.
7. Bats AS, Hugonnet F, Huchon C, et al. Prognostic significance of mediastinal <sup>18</sup>F-FDG uptake in PET/CT in advanced ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:474–480.
8. Karantanis D, Allen-Auerbach M, Czernin J. Relationship among glycolytic phenotype, grade, and histologic subtype in ovarian carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2012;37:49–53.
9. Kitajima K, Suzuki K, Senda M, et al. FDG-PET/CT for diagnosis of primary ovarian cancer. *Nucl Med Commun*. 2012;32:549–553.
10. Tsukioka M, Matsumoto Y, Noriyuki M, et al. Expression of glucose transporters in epithelial ovarian carcinoma: correlation with clinical characteristics and tumor angiogenesis. *Oncol Rep*. 2007;18:361–367.
11. Itamochi H, Kigawa J, Terakawa N. Mechanisms of chemoresistance and poor prognosis in ovarian clear cell carcinoma. *Cancer Sci*. 2008;99:653–658.
12. Nakamura K, Hongo A, Kodama J, et al. The measurement of SUV<sub>max</sub> of the primary tumor is predictive of prognosis for patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;123:82–87.

## ● 症 例 ●

卵巣明細胞腺癌のプラチナ製剤抵抗性再発に  
CPT-11+PTX 療法が奏効した1例

小西 晴久 竹原 和宏 大亀 真一 山本弥寿子 小島 淳美  
白山 裕子 横山 隆 野河 孝充\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 41(11): 1437-1439, November, 2014]

A Case of Platinum-Resistant, Recurrent Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma Successfully Treated with Irinotecan (CPT-11) and Paclitaxel (PTX) Chemotherapy: Haruhisa Konishi, Kazuhiro Takehara, Shinichi Okame, Yasuko Yamamoto, Atsumi Kojima, Yuko Shiroyama, Takashi Yokoyama and Takayoshi Nogawa (Dept. of Gynecologic Oncology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center)

## Summary

A 40-year-old woman presented to a local clinic with abdominal distension. She was referred to our hospital for suspected ovarian cancer. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) revealed an ovarian tumor with mural nodules, ascites, pleural effusion, and peritoneal dissemination. Laparotomy revealed a 20-cm right ovarian tumor with strong adhesion to the uterus and rectum. Bilateral salpingo-oophorectomy was performed as a primary surgery. The histopathological diagnosis was stage IV ovarian clear cell adenocarcinoma, and 6 cycles of postoperative chemotherapy with a combination of TC (paclitaxel [PTX] and carboplatin) and the mTOR inhibitor temsirolimus was administered. During maintenance treatment with temsirolimus, the lesion recurred, and progressive disease was confirmed. Because relapse occurred after 5 months from the last TC treatment, the disease was considered platinum-resistant ovarian cancer, and second-line chemotherapy with 6 cycles of irinotecan (CPT-11) and PTX was administered. Partial response was observed after 2 cycles, and the response period was 7 months. We suggest that chemotherapy with CPT-11/PTX could be a treatment option for platinum-resistant recurrent ovarian clear cell adenocarcinoma. Key words: Ovarian cancer, Clear cell adenocarcinoma, CPT-11, PTX, Platinum-resistant, Recurrent (Received Feb. 3, 2014/Accepted Apr. 30, 2014)

要旨 症例は40歳、女性。腹部膨満感を主訴に近医受診し、画像検査で卵巣癌が疑われ当科受診となった。CT、MRIで壁在結節を伴う右卵巣腫瘍と腹膜播種、胸腹水を指摘され、胸水中に腺癌細胞を認めた。開腹時、20 cm大の右卵巣腫瘍と子宮、直腸は強固に癒着しており、初回手術として両側付属器摘出術を行った。病理組織学的に卵巣明細胞腺癌Ⅳ期と診断し、術後化学療法としてTC+mTOR inhibitor (テムシロリムス) 併用療法を6サイクル施行した。テムシロリムスの投与中に病変の増大を認めたため、増悪と判断した。TC療法終了後から5か月での再発でプラチナ製剤抵抗性と判断し、塩酸イリノテカン (CPT-11)+パクリタキセル (PTX) 療法を実施した。2サイクルよりPRとなり、奏効期間は7か月で有害事象はGrade 1の疲労と悪心のみであった。卵巣明細胞腺癌のプラチナ製剤抵抗性再発症例に対しCPT-11+PTX療法は、考慮すべきレジメンの一つと考えられた。

## はじめに

上皮性卵巣癌において、プラチナ製剤を用いた初回化学療法終了後から6か月未満の再発では、それ以後にプラチナ製剤が奏効することは期待できず、予後不良な状態とされている。これらはプラチナ製剤抵抗性再発として判断され、現在のところ化学療法の毒性を考慮して単

剤療法が推奨されているとともに、臨床試験での有効な薬剤の模索がなされている。また、卵巣明細胞腺癌は卵巣癌の主な組織型である漿液性腺癌に比べ化学療法の感受性が低く、組織型による治療個別化をめざして臨床試験などで化学療法のレジメンが検討されている。今回われわれは、卵巣明細胞腺癌Ⅳ期のプラチナ製剤抵抗性再発に対し、塩酸イリノテカン (CPT-11)+パクリタキセル

\* 国立病院機構 四国がんセンター・婦人科





図1 CT (the lesion beneath right diaphragm)

a: Before operation.

b: After 6 cycles of TC:PR.

c: After 5 months from last TC:PR. PD, liver infiltration was suspected.

d: After 6 cycles of CPT-11 and PTX:PR.

ル (PTX) 併用療法が奏効した1例を経験したので報告する。

### 1. 症 例

患者: 40歳, 女性. 未婚, 未妊未産。

合併症として38歳からのBasedow病があるが, コントロール良好であった。月経は順調であったが, 受診前の3か月間無月経であった。腹部膨満感を主訴として前医を受診し, 骨盤内腫瘍と多量の腹水を指摘され, 卵巣癌, 癌性腹膜炎の疑いで当科紹介受診となった。当科初診時, 臍上までの巨大腫瘍と腹水により腹部は膨隆し, 長時間の仰臥位は困難な状況であった。血液検査では白血球数は軽度上昇していたが, 生化学, 凝固系検査値に異常を認めなかった。腫瘍マーカーは血清CA125値1,729 U/mL, 血清CA72-4値8.6 U/mLと高値を示した。造影MRIは骨盤内から臍上に達する20 cmの嚢胞性腫瘍を認め, 内部に造影効果のある壁在結節もみられることから, 卵巣癌が考えられた。造影CTでは右横隔膜下播種結節(図1a), 大量の腹水, 右胸水を認めた。明らかになりリンパ節腫大は指摘されなかった。胸水細胞診は陽性であったことから, 卵巣癌IV期の診断で手術を施行した。

開腹時, 右横隔膜下に4 cm, 大網に1 cm以下の播種を複数認め, 腹水は茶褐色漿液性で4,300 mLであった。腫瘍と直腸, 子宮と直腸は強固に癒着し子宮摘出は困難であったため, 初回手術として両側付属器摘出術を施行した。摘出標本では, 右卵巣は長径20 cm 重量1,500 g

で, 腹水細胞診は陽性であった。病理組織学的に卵巣明細胞腺癌IV期 pT3cN0M1と診断した。

術後化学療法としてPTX 175 mg/m<sup>2</sup>, day 1, カルボプラチン (CBDCA) AUC=6, day 1を, mTOR inhibitor (テムシロリムス) 25 mg/body, day 1,8を3週ごとに投与した。右横隔膜下病変は縮小し, 4サイクル後のCTでpartial response (PR)となり, 合計6サイクル施行した(図1b)。以後, 維持療法としてテムシロリムス 25 mg/body, day 1,8,15, q3wを投与した。PTX, CBDCA投与終了から5か月で, 37 mm大の右横隔膜下病変が出現し一部肝浸潤が疑われた。progressive disease (PD)と判断し, 維持療法を終了した(図1c)。

プラチナ製剤抵抗性再発と考え, CPT-11+PTXの併用療法 (CPT-11 60 mg/m<sup>2</sup>, PTX 70 mg/m<sup>2</sup>, day 1,8, 15, q4w)を開始した。2サイクル終了時より右横隔膜下病変は5 mmに縮小し, その後増悪なく経過した。PRと診断し, 6サイクルで治療を終了した(図1d)。CPT-11投与前に施行したUGT1A1遺伝子多型はヘテロ型 (-/\*28)で, 有害事象は悪心と疲労 (Grade 1, CTCAE v4.0)のみであった。

再発治療終了3か月後のCTで右横隔膜下病変は縮小したままであったが, 腹膜播種新病変の出現を認めPDと診断した。CPT-11+PTX療法の奏効期間は7か月であった(図2)。初回治療開始2年1か月の現時点で担瘤生存中である。

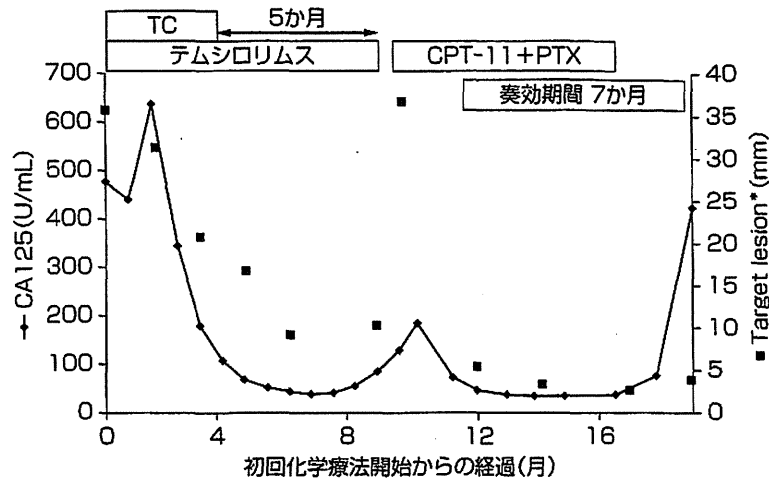


図 2 Treatment course (\*: the lesion beneath right diaphragm)  
 Since relapse occurred after 5 months from last TC, it was considered platinum-resistant ovarian cancer, and second-line chemotherapy with CPT-11 and PTX was administered for 6 cycles. Partial response was seen after 2 cycles, and response period was 7 months.

II. 考 察

上皮性卵巣癌は、プラチナ製剤を用いた初回化学療法によく奏効するものの経過中に半数以上が再発し、なかでもプラチナ製剤抵抗性再発の予後は不良で、臨床上の取り扱いに苦慮する人が多い。

臨床進行期に加えて、組織型は重要な予後因子である。特に最近では、本邦で上皮性卵巣癌の26.6%<sup>1)</sup>を占める明細胞腺癌は化学療法の感受性が低く、予後不良の組織型としてグローバルにも認識され、初期の状態でも再発の危険因子にあげられている。卵巣明細胞腺癌再発後の治療に関しては、初回治療から6か月以内の奏効率は6%、6か月以上で奏効率8%と極めて低く<sup>2)</sup>、推奨されるレジメンは見いだされていない。現在、組織型別の治療をめざし、TC療法を標準治療としてCPT-11/シスプラチン(CDDP)併用療法の有用性を調べる臨床試験(JGOG3017/GCIG)の解析が進んでいる。また、卵巣明細胞癌に類似した組織型である腎細胞癌で有効性が認められているmTOR inhibitorの有効性も期待されている。

*in vitro*ではあるが、Itamochiら<sup>3)</sup>はヒト明細胞腺癌株5株のうち、CDDP感受性を示したのは1株のみであったのに対し、PTX、CPT-11の活性体であるSN-38に対しては3株で感受性を認めたと報告している。また、ヒト卵巣癌株でPTXとSN-38の併用で細胞増殖阻害作用の相加効果を示すとの報告<sup>4)</sup>もあり、これら2剤の併用療法は卵巣癌に有効である可能性がある。

一般的に、タキサン製剤の薬剤抵抗性はプラチナ製剤と同様に評価される。しかし、3週ごと投与TC療法施行後6か月未満のプラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌に対す

る毎週投与PTX療法の奏効率は21~49%、増悪までの期間は16~24週、再発後の平均生存期間は55週以上という比較的良好な成績である<sup>5,6)</sup>。3週ごと投与TC療法施行後の再発例に対するPTXの毎週投与は、dose-dense療法の概念からは有用である可能性がある。

今回の症例では、明細胞腺癌のプラチナ製剤抵抗性再発に対してCPT-11+PTX療法を行い、重篤な有害事象なく7か月の奏効期間を得ることが可能であった。プラチナ製剤抵抗性卵巣明細胞腺癌に対する有効なレジメンがわからない現時点で、CPT-11+PTX療法は考慮すべき選択肢の一つになり得ると考えられる。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会: 婦人科腫瘍委員会報告 2011年度患者年報. 日産婦会誌 64(12): 2340-2388, 2012.
- 2) Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, et al: Low response rate of second-line chemotherapy for recurrent or refractory clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study. *Int J Gynecol Cancer* 18(5): 937-942, 2008.
- 3) Itamochi H, Kigawa J, Sultana H, et al: Sensitivity to anti-cancer agents and resistance mechanisms in clear cell carcinoma of the ovary. *Jpn J Cancer Res* 93(6): 723-728, 2002.
- 4) Kano Y, Akutsu M, Tsunoda S, et al: In vitro schedule-dependent interaction between paclitaxel and SN-38 (the active metabolite of irinotecan) in human carcinoma cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 42(2): 91-98, 1998.
- 5) Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al: Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 101(3): 436-440, 2006.
- 6) Kaern J, Baekelandt M and Tropé CG, et al: A phase II study of weekly paclitaxel in platinum and paclitaxel-resistant ovarian cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 23(5): 383-389, 2002.

## 卵巣上皮性境界悪性腫瘍の推定にPET/CTは有用か？

小西 晴久・竹原 和宏・大亀 真一・小島 淳美・山本弥寿子・白山 裕子・横山 隆・野河 孝充

国立病院機構 四国がんセンター 婦人科

### Is fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography useful for the diagnosis of borderline ovarian tumors?

Haruhisa Konishi・Kazuhiro Takehara・Shinichi Okame・Atsumi Kojima  
Yasuko Yamamoto・Yuko Shiroyama・Takashi Yokoyama・Takayoshi Nogawa

Department of Gynecologic Oncology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

背景：卵巣腫瘍治療において治療前に良悪性の診断を推定することは治療方針を決定するうえで重要である。近年、FDG-PET/CTは様々な悪性腫瘍に対して臨床応用されてきている診断法であり、婦人科領域では子宮癌および卵巣癌の術前のステージングや再発診断での有用性が報告されている。今回我々は卵巣腫瘍の術前診断、特に卵巣上皮性境界悪性腫瘍の診断におけるFDG-PET/CTの有用性について検討した。

対象と方法：2006年4月から2013年12月に当院で治療前にFDG-PET/CT検査を施行し、原発巣の病理組織診断が確認できた卵巣上皮性境界悪性腫瘍17例を対象とし、術前の悪性度の推定と術後病理学的組織診断について後方視的に検討した。また、同時期に良悪性の鑑別のためにPET/CTが行われた上皮性の良性卵巣腫瘍15例と、卵巣癌I期45例のFDG集積とSUVmaxの比較を行った。

成績：年齢の中央値は53歳（25-89歳）であった。臨床進行期は全てI期、組織型は粘液性腫瘍12例、漿液性腫瘍5例であった。粘液性境界悪性腫瘍の2例はFDG集積が認められず、SUVmaxを計測しえた15例の平均値は $2.60 \pm 1.80$ であった。良性腫瘍のうちSUVmaxを計測しえた7例の平均値は $2.28 \pm 1.40$ で境界悪性腫瘍と有意差はなく、悪性腫瘍45例の平均値は $6.74 \pm 6.29$ で有意に高値であった（ $P < 0.001$ ）。組織型別では、粘液性境界悪性腫瘍のSUVmaxの平均値が $2.02 \pm 0.74$ に対して、漿液性境界悪性腫瘍のSUVmaxの平均値は $3.75 \pm 2.75$ と漿液性腫瘍で高い傾向にあり、良性とunder diagnosisされていた2例は粘液性境界悪性腫瘍であり、逆に、悪性とover diagnosisされていた3症例は全て漿液性境界悪性腫瘍であった。

結論：悪性腫瘍と比較して境界悪性腫瘍はSUVmaxが低く悪性腫瘍との鑑別にはFDG-PET/CTは有用であったが、良性腫瘍と境界悪性腫瘍の鑑別は困難であった。また、漿液性腫瘍は粘液性腫瘍に比べSUVmaxが高い傾向にあり、他の検査により推定される組織型も考慮した総合的な術前診断が必要である。

Background: Accurate characterization of ovarian tumors is important for determining the most appropriate therapy. This study investigated the diagnostic value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) for borderline ovarian epithelial tumors.

Materials and Methods: We enrolled 17 patients with borderline ovarian epithelial tumors who underwent pretreatment PET/CT between January 2006 and December 2013. The maximum standardized uptake value (SUVmax) and histopathology of primary lesions were compared with ovarian epithelial benign tumors ( $n = 15$ ) and stage I cancers ( $n = 45$ ).

Results: Twelve patients had mucinous borderline tumors and 5 had serous borderline tumors. The mean SUVmax of benign, borderline, and malignant tumors was  $2.28 \pm 1.40$ ,  $2.60 \pm 1.80$ , and  $6.74 \pm 6.29$ , respectively. The difference between benign and malignant, and borderline and malignant tumors was significant ( $P < 0.001$ ). The mean SUVmax was lower in mucinous borderline tumors ( $2.02 \pm 0.74$ ) than in serous borderline tumors ( $3.75 \pm 2.75$ ;  $P = 0.37$ ).

Conclusion: FDG-PET/CT has a high diagnostic value in differentiating malignant and borderline tumors, but a low value in differentiating benign and borderline tumors. Given that SUVmax may differ according to histological subtype, it is important that the preoperative diagnosis consider the histological type.

キーワード：卵巣腫瘍, FDG-PET/CT, SUVmax, 境界悪性腫瘍

Key words: ovarian epithelial tumor, FDG-PET/CT, SUVmax, borderline tumor

### 緒言

卵巣腫瘍治療において治療前に良悪性の推定をするこ

とは治療方針を決定するうえで重要である。特に妊孕性の温存など機能温存を考慮しなければならない場合、術前の良悪性の診断情報は患者の病状理解やdecision

makingの大きな情報となりうる。

これまで、超音波やCT、MRIといった形態的画像検査が術前診断に用いられてきたが、近年、悪性腫瘍の糖代謝亢進を利用した機能代謝的画像検査としてFDG-PET/CTが導入され、悪性腫瘍の治療方針を決定するための必須の画像検査の一つとして急速に普及している。しかし、卵巣癌のstagingや再発の診断等に関してFDG-PET/CTの有用性の報告は多数見受けられるが、卵巣腫瘍の鑑別におけるFDG-PET/CTの役割は未だ議論の余地があるところである。今回我々は卵巣上皮性境界悪性腫瘍の術前診断におけるFDG-PET/CTの有用性について検討した。

対象と方法

2006年4月から2013年12月に当院で治療前にFDG-PET/CT検査を施行し、原発巣の病理組織診断が確認できた卵巣上皮性境界悪性腫瘍17例を対象とし、術前の悪性度の推定と術後病理学的組織診断について後方視的に検討した。また、同時期に充実部分の存在など他の検査で悪性の可能性も疑われたためにPET/CTが行われた上皮性良性卵巣腫瘍15例と、卵巣癌I期45例のFDG集積とMaximum Standardized Uptake Value (SUVmax)の

比較を行った。有意差検定には、Mann-Whitney U testを用いて $P < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

卵巣上皮性境界悪性腫瘍17例の年齢の中央値は53歳(25-89歳)であった。臨床進行期はすべてI期、術後病理診断は粘液性腫瘍12例、漿液性腫瘍5例であった(表1)。粘液性境界悪性腫瘍の2例はFDG集積が認められず、SUVmaxを計測しえた15例の平均値は $2.60 \pm 1.80$ であった。

良性卵巣腫瘍は、15例中8例にFDG集積を認めず、FDG集積が確認された7例のSUVmaxの平均値は $2.28 \pm 1.40$ で上皮性境界悪性腫瘍との差は認められなかった( $P = 0.75$ )。上皮性卵巣癌I期45例のSUVmaxの平均値は $7.12 \pm 6.95$ で、上皮性境界悪性腫瘍のSUVmaxより有意に高値であった( $P < 0.001$ )(図1)。

組織型別で検討可能であった、粘液性腫瘍においても同様に、粘液性腺癌I期のSUVmaxの平均値 $5.16 \pm 4.63$ は粘液性境界悪性腫瘍 $2.02 \pm 0.74$ 及び粘液性良性腫瘍 $2.28 \pm 1.69$ より有意に高値であった( $P = 0.01$ )(表2)。

組織型別の比較では、粘液性境界悪性腫瘍のSUVmaxの平均値が $2.02 \pm 0.74$ に対して、漿液性境界悪性腫瘍の

表 1

	良性 (n=15)	境界悪性 (n=16)	悪性 (n=45)
年齢*	60 (24-72)	53 (25-89)	56 (33-73)
組織型			
明細胞	0	0	29
類内膜	0	0	11
粘液性	11	12	5
漿液性	4	5	0

\*年齢は中央値 (範囲)

表 2 組織別の SUVmax

	粘液性	漿液性
良性	$2.28 \pm 1.69$	$2.3 \pm 0.43$
境界悪性	$2.02 \pm 0.74$	$3.75 \pm 2.75$
悪性	$5.16 \pm 4.63$	なし

数字は平均値±標準偏差

統計が可能であった粘液性腫瘍では、悪性腫瘍に比べて良性腫瘍、境界悪性腫瘍では有意にSUVmaxが低かったが、良性腫瘍と境界悪性腫瘍の間にはSUVmaxに有意差は認めなかった。

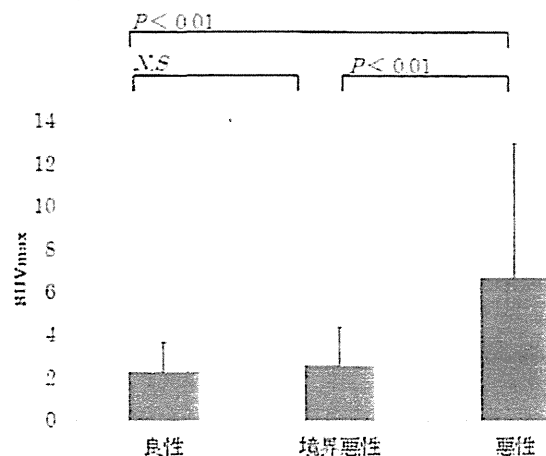


図 1 SUVmax の比較 (平均値±標準偏差)

悪性腫瘍に比べて良性腫瘍、境界悪性腫瘍では有意にSUVmaxが低かったが、良性腫瘍と境界悪性腫瘍の間にはSUVmaxに有意差は認めなかった。

SUVmaxの平均値は $3.75 \pm 2.75$ と漿液性腫瘍が高い傾向にあった ( $P=0.37$ )。境界悪性腫瘍17例のうち、PET/CTで良性とunder diagnosisされていた2例は粘液性境界悪性腫瘍であり、逆に、悪性とover diagnosisされていた症例は3例で、すべて漿液性境界悪性腫瘍であった。

## 考 察

組織の糖代謝機能を反映したFDG-PET/CTは悪性腫瘍の診断に有用で、悪性腫瘍の診断に利用されている。評価方法にSUVを用いた定量的診断がある。投与したFDGが体内に均一に分布した時の放射濃度を1とした時の関心領域の放射濃度が何倍であるかを数値化したもので、一般的にはSUV値2.5～3程度を基準としてそれ以上のSUV値を示す病変は悪性病変の可能性が高いとされる。卵巣癌においては、卵巣癌のstagingや再発の診断、治療効果判定に関してFDG-PET/CTの有用性の報告は多数見受けられるが、卵巣腫瘍の鑑別におけるFDG-PET/CTの役割は未だ議論されているところであり、卵巣腫瘍の良悪性診断では、SUVmaxのcutoff値として2.5-3を用いて、高い感度(71-100%)と特異度(81-100%)が報告<sup>1)-6)</sup>されている。超音波では感度71-96%、特異度23-94%、CTでは感度75-82%、特異度は53-87%、MRIでは感度81-100%、特異度84-98%であり、PET-CTがMRIと比べて術前診断に関して優れているとする報告からそうではないとする報告まである。

その中で、PET/CTでの偽陰性症例は主に境界悪性腫瘍や早期癌の症例とされている<sup>6)</sup>。その原因として、解像度の低いFDG-PET/CTでは、solid partがわずかなものや病変の細胞密度が小さな境界悪性腫瘍病変を描出することが難しいこと、また、臨床進行期と比例してSUVmaxが高くなることから、FDG集積は腫瘍の悪性を反映する可能性も考えられている。これまで卵巣境界悪性腫瘍に関する報告はあまり多くはなされていない<sup>5), 6), 8)</sup>。Kitajima et al<sup>6)</sup>は良性26例(SUVmax平均値 $2.0 \pm 1.02$ )、境界悪性12例(SUVmax平均値 $2.72 \pm 1.04$ )、悪性73例(SUVmax平均値 $7.55 \pm 4.29$ )の検討を行い、良性腫瘍と境界悪性腫瘍との間にSUVmaxに有意差はないが、悪性腫瘍は境界悪性腫瘍に比べてSUVmaxは有意に高いことから、PET/CTは悪性腫瘍の鑑別には有用であるが、良性腫瘍と境界悪性腫瘍の鑑別は難しいと述べており、今回の我々の検討でも同様の結果であった。しかし、今回検討している良性腫瘍症例は、他の検査で悪性の可能性も疑われたためにFDG-PET/CTを施行し、結果的に良性であった症例であり、他の検査で悪性が疑われないような良性腫瘍を含めるとFDG集積を認めない症例の割合がさらに増えることが予想される。

一方、PET/CTの主な偽陽性症例は内膜症性嚢胞や線維種、莢膜細胞腫、成熟嚢胞性奇形腫などの良性腫瘍と

されている<sup>6)</sup>。また、子宮内膜や卵巣には生理的集積があり、卵巣は排卵期ではSUVmax 8程度のFDG集積亢進を認めることがある<sup>7)</sup>とされており、撮影時期にも注意が必要である。

今回の検討では、漿液性腫瘍に比べて粘液性腫瘍で低い傾向を認め、PET/CTでover diagnosisされた3例はすべて漿液性境界悪性腫瘍であった。一般的に卵巣粘液性腺癌は細胞成分が少なく細胞密度が低いという特徴を有しているため上皮性卵巣癌の主な組織型である漿液性腺癌に比べてFDG集積は低くなっていると考えられている。そのことは境界悪性腫瘍においてもあてはまる可能性があり、漿液性腫瘍の場合には悪性との鑑別に注意を要する。逆に、粘液性腫瘍のFDG集積は低く、良悪性の鑑別は他の所見を含め評価する必要がある。つまり、MRI等で質的診断を行った上で必要に応じてPET/CTを施行し、漿液性と粘液性で異なるcut off値を用いる等、組織型も考慮した術前診断が必要と考えられる。

今回我々は上皮性卵巣境界悪性腫瘍の術前診断におけるFDG-PET/CTの有用性について検討した。悪性腫瘍と比較して境界悪性腫瘍はSUVmaxが有意に低く悪性腫瘍との鑑別にはFDG-PET/CTは有用であったが、良性腫瘍と境界悪性腫瘍の鑑別は困難であった。また、漿液性腫瘍は粘液性腫瘍に比べSUVmaxが高い傾向にあり、他の検査により推定される組織型も考慮した総合的な術前診断が必要である。

## 文 献

- 1) Risum S, Høgdall C, Loft A, Berthelsen AK, Høgdall E, Nedergaard L, Lundvall L, Engelholm SA.: The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer—a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007, 105: 145-149.
- 2) Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, Kim JW, Kim JH, Kim S, Jung YW, Kim SW, Kim YT.: Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol* 2010, 116: 389-394.
- 3) Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, Ghi T, Farsad M, Nanni C, Messa C, Meriggiola MC, Pelusi G, Al-Nahhas A, Rubello D, Fazio F, Fanti S.: Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun* 2007, 28: 589-595.
- 4) Iyer VR, Lee SI.: MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol* 2010, 194:

311-321.

- 5) Yamamoto Y, Oguri H, Yamada R, Maeda N, Kohsaki S, Fukaya T.: Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008, 102: 124-127.
- 6) Kitajima K, Suzuki K, Senda M, Kita M, Nakamoto Y, Onishi Y, Maeda T, Yoshikawa T, Ohno Y, Sugimura K.: FDG-PET/CT for diagnosis of primary ovarian cancer. *Nuclear Med Communications* 2012, 32: 549-553.
- 7) Lerman H, Metser U, Grisaru D, Fishman A, Lievshitz G, et al. Normal and abnormal 18F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and postmenopausal patients: assessment by PET/CT. *J Nucl Med.* 2004, 45: 266-271.
- 8) Jung DC, Choi HJ, Ju W, Kim SC, Choi KG.: Discordant MRI/FDG-PET imaging for the diagnosis of borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2008, 18: 637-641.

---

**【連絡先】**

小西 晴久

国立病院機構四国がんセンター婦人科

〒791-0280 愛媛県松山市南梅本町甲160

電話：089-999-1111 FAX：089-999-1100

E-mail：haru.konishi@gmail.com

## 上皮性卵巣癌におけるFDG-PET/CTのSUVmaxについて —組織型別での検討—

小西 晴久・竹原 和宏・大亀 真一・小島 淳美・山本弥寿子・白山 裕子・横山 隆・野河 孝充

国立病院機構 四国がんセンター 婦人科

### Correlation between the maximum standardized uptake value in fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and the histological subtype in ovarian epithelial cancers

Haruhisa Konishi・Kazuhiro Takehara・Shinichi Okame・Atsumi Kojima  
Yasuko Yamamoto・Yuko Shiroyama・Takashi Yokoyama・Takayoshi Nogawa

Department of Gynecologic Oncology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

背景：組織の糖代謝機能を反映したFDG-PET/CTは悪性腫瘍の診断に有用で、近年、婦人科領域の悪性腫瘍で利用されている。細胞内へのfluorodeoxyglucose (FDG)の集積をstandardized uptake value (SUV)として判定するため、SUVは腫瘍の特性で異なる。卵巣には病態の異なる様々な組織型の悪性腫瘍が発生し、組織型によりFDG集積に特徴がある可能性が予想される。今回、上皮性卵巣癌における組織型別のSUVmaxの特徴について検討した。

対象と方法：2008年1月から2013年12月の間に治療前にPET/CT検査を施行し手術にて組織診断がなされた上皮性卵巣癌94例を対象とした。組織型によるSUVmaxを検討するため、異なる組織型が混在する混合上皮性腫瘍は検討より除外した。治療前の原発巣のPET/CTのSUVmaxと病理組織診断を比較検討した。

成績：年齢の中央値は56歳(33-76歳)、臨床進行期はI期43例、II期11例、III期26例、IV期14例、組織型は漿液性腺癌38例、明細胞腺癌32例、類内膜腺癌17例、粘液性腺癌7例であった。組織学的異型度は、術前化学療法施行症例などを除く漿液性腺癌と類内膜腺癌の50例でGradingされており、Grade 1が12例、Grade 2が3例、Grade 3が35例であった。組織型別のSUVmaxの平均値は、粘液性腺癌 $4.98 \pm 3.96$ 、明細胞腺癌 $5.33 \pm 2.52$ で漿液性腺癌 $12.2 \pm 4.37$ 、類内膜性腺癌 $11.6 \pm 8.71$ に比べて低かった。臨床進行期別のSUVmaxは、I期 $6.81 \pm 6.42$ がII期以上 $11.2 \pm 4.61$ に比べて低かったが、同一組織型での臨床進行期別の検討が可能であった明細胞腺癌、類内膜腺癌ではともにI期とII期以上での差は認めなかった。また、臨床進行期II期以上での検討では、漿液性腺癌に比べて明細胞腺癌で有意にSUVmaxが低かった。組織学的異型度ではGrade 1  $12.4 \pm 9.99$ とGrade 2+Grade 3  $11.6 \pm 4.35$ では差は認めなかった。

結論：上皮性卵巣癌において、糖代謝は組織型で異なり、明細胞腺癌と粘液性腺癌では漿液性腺癌と類内膜腺癌に比べてFDG-PET/CTのSUVmaxは低値であった。

Background: Ovarian cancer histological subtypes have different pathogeneses. This study investigated the correlation between standardized uptake value (SUVmax) and the ovarian epithelial cancer histological subtype.

Materials and Methods: We included 94 patients with ovarian epithelial cancer who underwent pretreatment fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT); the primary lesion PET/CT SUVmax and histopathology were compared.

Results: There were 43 International Federation of Gynecology and Obstetrics stage I, 11 stage II, 26 stage III, and 14 stage IV tumors. There were 38 serous adenocarcinomas (ACs), 32 clear cell ACs, 18 endometrioid ACs, and 7 mucinous ACs. The mean SUVmax was significantly lower in mucinous ( $4.98 \pm 3.96$ ) and clear cell ( $5.33 \pm 2.52$ ) ACs than in serous ( $12.2 \pm 4.37$ ) and endometrioid ( $11.6 \pm 8.71$ ;  $P < 0.01$ ) ACs. The SUVmax was lower in stage I ( $6.81 \pm 6.42$ ) than in stage  $\geq$  II tumors ( $11.2 \pm 4.61$ ). However, no difference between stage I and stage  $\geq$  II tumors was observed in clear cell and endometrioid ACs, and no difference in SUVmax was seen in different histological tumor grades.

Conclusion: Preoperative FDG-PET/CT SUVmax in ovarian epithelial cancer differs according to histologic type and is lower in clear cell and mucinous ACs.

キーワード：上皮性卵巣癌, FDG-PET/CT, SUVmax, 組織型, 明細胞腺癌

Key words: ovarian epithelial cancer, FDG-PET/CT, SUVmax, histologic type, clear cell adenocarcinoma

緒 言

悪性腫瘍は正常組織に比べ細胞増殖能が高く、糖代謝が亢進している。ブドウ糖類似物質である fluorodeoxyglucose (FDG) は、ブドウ糖と同様に糖代謝能の活発な組織に集積し、この性質を利用したFDG-PET/CTは、形態診断とブドウ糖代謝機能診断を同時に行うことができるため悪性腫瘍の診断に有用である。FDG集積の程度はstandardized uptake value (SUV) として表現され、関心領域における1ピクセルあたりの最も大きな値をSUVmaxとして用いられている。婦人科領域では、子宮内膜や卵巣の生理的集積、また良性腫瘍でもFDGの集積を認めることがある一方で、悪性腫瘍でも分化度や細胞分裂速度、増殖能にも影響され、FDGが高集積にならない場合があるなど診断には注意が必要である。

卵巣腫瘍には発育や進行形態が異なる様々な組織型が存在し、細胞増殖能や遺伝子解析の検討からもその生物学的特性の違いが明らかになってきており、FDG集積についても組織型により特徴がある可能性が予想される。

今回上皮性卵巣癌における組織型別のSUVmaxの特徴について検討した。

対象と方法

2008年1月から2013年12月に当院で治療前にFDG-PET/CT検査を施行し、原発巣の病理組織診断が確認できた上皮性卵巣癌94例を対象とした。治療開始前の

表1 患者背景

	症例数 (n=94)	(%)
年齢 (中央値)	56	(33-76)
組織型		
漿液性	38	(40.5%)
明細胞	32	(34%)
類内膜	17	(18%)
粘液性	7	(7.5%)
臨床進行期		
I	43	(45%)
II	11	(12%)
III	26	(28%)
IV	14	(15%)
組織学的異型度*		
Grade1	12	(24%)
Grade2	3	(6%)
Grade3	35	(70%)

\*: 漿液性腺癌 33例 類内膜腺癌 17例

原発巣のSUVmax、病理組織診断を診療録より後方視的に調査し、検討した。今回の検討では、異なる組織型が混在する混合上皮性腫瘍は検討より除外した。有意差検定には、Mann-Whitney U testを用いて $P < 0.05$ を有意差ありとした。

成 績

年齢の中央値は56歳(33-76歳)、組織型は漿液性腺癌38例、明細胞腺癌32例、類内膜腺癌17例、粘液性腺癌7例、臨床進行期はI期43例、II期11例、III期26例、IV期14例であった。組織学的異型度は、漿液性腺癌33例と類内膜腺癌17例でGradingされており、Grade 1が12例、Grade 2が3例、Grade 3が35例であった。(表1、表2)。

対象94例のSUVmaxの平均値は $9.21 \pm 5.91$ であった。組織型別では、漿液性腺癌 $12.2 \pm 4.37$ 、明細胞腺癌 $5.33 \pm 2.52$ 、類内膜腺癌 $11.6 \pm 8.71$ 、粘液性腺癌 $4.98 \pm 3.96$ であり、粘液性腺癌と明細胞腺癌では漿液性腺癌と類内膜腺癌に比べて有意にSUVmaxが低かった( $P < 0.01$ )(図1)。

臨床進行期別のSUVmaxの平均値は、I期 $6.81 \pm 6.42$ に対してII期以上は $11.2 \pm 4.61$ でありI期ではII期以上に比べてSUVmaxが低かった( $P < 0.01$ )が、組織型別の検討が可能であった明細胞腺癌、類内膜腺癌ではともにI期とII期以上での差は認めなかった(図2)。ま

表2 臨床進行期別の組織型の分布

臨床進行期	漿液性	明細胞	類内膜	粘液性
I (n=43)	0	27	11	5
II (n=11)	4	2	3	2
III (n=26)	24	1	1	0
IV (n=14)	10	2	2	0

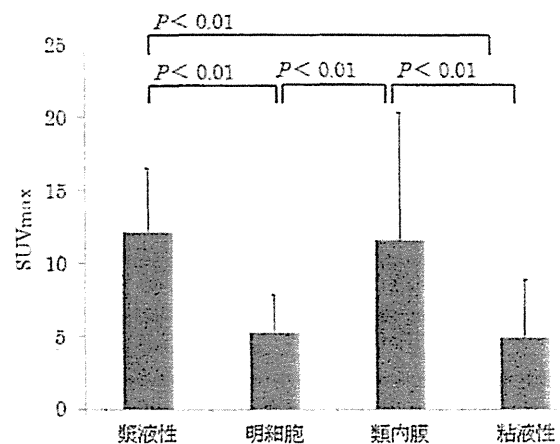


図1 組織型別のSUVmaxの比較(平均値+標準偏差)

粘液性腺癌と明細胞腺癌では漿液性腺癌と類内膜腺癌に比べて有意にSUVmaxが低かった( $P < 0.01$ )



た、I期症例での検討では、明細胞腺癌 I期 (5.04±2.48) は類内膜腺癌 I期 (11.9±10.5) に比べて低値であり、さらに、II期以上においても、漿液性腺癌 II期以上 (12.2±4.37) に比べて明細胞腺癌 II期以上 (6.86±2.45) で有意にSUVmaxが低かった。

組織学異型度別のSUVmaxの中央値は、Grade 1では12.4±9.99、Grade 2+Grade 3では11.6±4.35と組織学的異型度のGradingによって有意差は認めなかった(図3)。

考 察

FDGはブドウ糖のC<sub>2</sub>位の水酸基を<sup>18</sup>Fで置換した化合物であり、グルコーストランスポーター (glucose transporter : GLUT) により細胞内へ取り込まれ、ヘキソキナーゼによりリン酸化され、リン酸化されたFDGはブドウ糖と異なり代謝が停止して細胞内に蓄積する。FDG集積の程度は、画像で計測される放射能濃

度を投与量と体重で補正した定量値であるSUVとして表現される。SUVは正常組織へのFDG集積の平均を1とした時に腫瘍部の集積がその何倍であるかを定めた無名数で、通常は、関心領域における1ピクセルあたりの最も大きな値であるSUVmaxが用いられる。つまり腫瘍部のSUVmaxは腫瘍細胞の糖代謝を反映しており、FDG-PET/CTは腫瘍と正常部位の糖代謝の違いを反映した画像を得ることができる。一般的に悪性腫瘍はGLUTが過剰発現し糖代謝が亢進しており、これらの性質を利用したFDG-PET/CTは悪性腫瘍の診断に利用され有用性が認められている。FDGの集積には臓器特異性があり、卵巣腫瘍の良悪性の診断では、FDG-PET/CTは高い感度 (87-100%) と特異度 (74-100%) が報告されている<sup>1)-3)</sup>。また、US、CT、MRIと比較して、良悪性の診断だけでなく術前のstagingにも有用で<sup>2)-4)</sup>、治療方針の決定にも実臨床で用いられている。最近では、SUVmaxは予後や治療効果予測のバイオマーカーとしての役割も期待されている<sup>5)</sup>。

一般に悪性腫瘍は組織型により発育形態や予後など生物学的特性が異なることが知られており、組織型によりFDGの集積が異なることが示唆される。しかし、これまでに卵巣癌においてそうした報告はほとんどない。Karantanis et al<sup>6)</sup>は組織型による違いはなかったと報告しているが、対象としている組織型は漿液性腺癌が32例、明細胞腺癌2例、類内膜腺癌3例、他混合性腫瘍であり、漿液性腺癌に偏った症例での検討であった。本邦では明細胞腺癌が上皮性卵巣癌の26.6%<sup>7)</sup>と外国に比べて発生頻度が高く、これまでに卵巣明細胞腺癌に関する研究が多くなされてきた。今回我々は術後病理診断で組織型が確認された、混合性腫瘍を除外した上皮性卵巣癌94例のSUVmaxについて検討した。その結果、明細胞腺癌と粘液性腺癌は漿液性腺癌と類内膜腺癌に比べてSUVmaxが低いという結果であった。

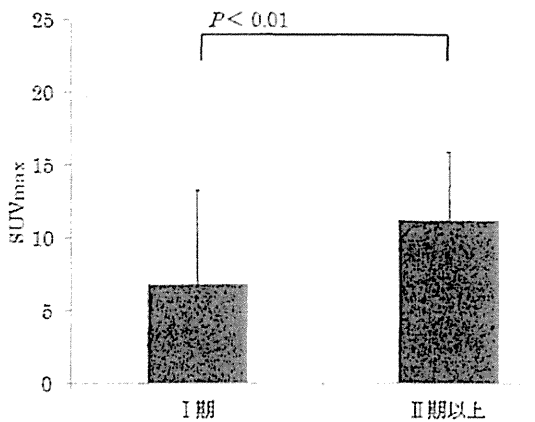


図2-1 臨床進行期別のSUVmaxの比較 (全体 n=80) (平均値+標準偏差)  
I期がII期以上に比べてSUVmaxが低かった (P<0.01)

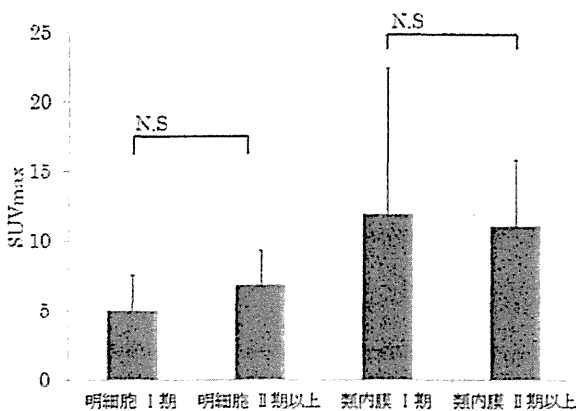


図2-2 臨床進行期別のSUVmaxの比較 (明細胞 n=27, 類内膜 n=15) (平均値+標準偏差)  
明細胞, 類内膜ともに差は認めなかった。

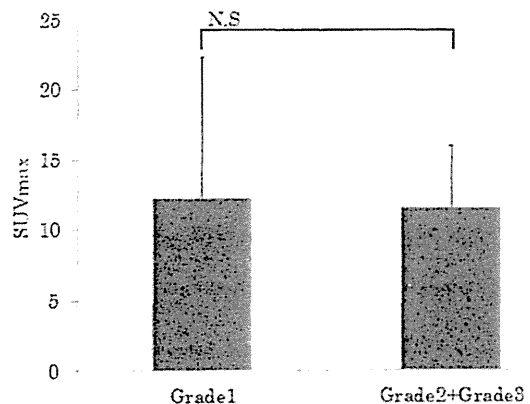


図3 漿液性腺癌と類内膜腺癌における組織学異型度別のSUVmaxの比較 (平均値+標準偏差)  
Grade 1とGrade 2+Grade 3でSUVmaxに差は認めなかった。

これまでに進行期とSUVmaxの相関について正の相関関係があるとするKitajima et alからの報告<sup>8)</sup>があるが、組織型別の検討はなされていない。一般に明細胞腺癌、粘液性腺癌は診断時に卵巣に限局したI期が多く、漿液性腺癌は卵巣外に進展しているII期以上の進行癌が多いため、組織型の偏りで臨床進行期により違いが生じている可能性も考えられる。今回、組織型別で臨床進行期について検討が可能であった明細胞腺癌、類内膜腺癌では、SUVmaxの間に差は認めなかった。また、臨床進行期II期以上の症例の中で、統計学的に検討可能であった漿液性腺癌と明細胞腺癌の間では、漿液性腺癌に比べて明細胞腺癌は有意にSUVmaxが低かった。組織型によりSUVmaxが異なっていることを考慮すると、これまで報告されている臨床進行期によるSUVmaxの違いは、各臨床進行期における組織型の割合の偏りを反映している可能性が考えられる<sup>6)</sup>。

SUVmaxは糖代謝だけでなく、腫瘍の分化度や増殖能、また、粘液や繊維成分の有無、細胞密度等にも影響される。Karantanis et al<sup>6)</sup>は組織学的異型度のGradingによるSUVmaxの差はないと報告し、我々の検討でも同様の結果であった。粘液性腺癌は細胞成分が少なく細胞密度が低いという特徴を有しているためFDG集積は低くなっていると考えられるが、明細胞腺癌でSUVmaxが低い原因については明確な報告はされていない。これまでの研究で、糖輸送担体であるGLUTの1から12までである分子種のうち、血液脳関門や腫瘍に関与するとされているGLUT-1、また横紋筋や脂肪に関与するGLUT-4の発現が漿液性腺癌に比べて明細胞腺癌で低いことが報告されている<sup>9)</sup>。また、明細胞腺癌では、腫瘍細胞の増殖能を反映するKi67 Labelling indexが漿液性腺癌に比べて低いこと<sup>10)</sup>もわかっており、明細胞腺癌でSUVmaxが低値である原因は、そうした生物学的特性を反映している可能性がある。

以上より、上皮性卵巣癌のFDG集積は組織型により異なり、明細胞腺癌と粘液性腺癌では漿液性腺癌と類内膜腺癌に比べてFDG-PET/CTのSUVmaxは低かった。今後、SUVmaxが予後や治療効果予測のバイオマーカーとして利用される際には、上皮性卵巣癌においては組織型も考慮することが必要となるかもしれない。

## 文 献

- 1) Risum S, Høgdall C, Loft A, Berthelsen AK, Høgdall E, Nedergaard L, Lundvall L, Engelholm SA.: The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer—a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007, 105: 145-149.
- 2) Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, Kim JW, Kim JH, Kim S, Jung YW, Kim SW, Kim YT.: Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol* 2010, 116: 389-394.
- 3) Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, Ghi T, Farsad M, Nanni C, Messa C, Meriggiola MC, Pelusi G, Al-Nahhas A, Rubello D, Fazio F, Fanti S.: Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun* 2007, 28: 589-595.
- 4) Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Fukasawa I, Inaba N, Sugimura K.: Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008, 35: 1912-1920.
- 5) Nishiyama Y, Yamamoto Y, Kanenishi K, Ohno M, Hata T, Kushida Y, Haba R, Ohkawa M: Monitoring the neoadjuvant therapy response in gynecological cancer patients using FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008, 35: 287-295.
- 6) Karantanis D, Allen-Auerbach M, Czernin J.: Relationship Among Glycolytic Phenotype, Grade, and Histologic Subtype in Ovarian Carcinoma. *Clin Nuclear Med*, 37: 49-53.
- 7) 婦人科腫瘍委員会：2011年度患者年報. 日本産科婦人科学会誌, 64 : 2340-2388.
- 8) Kitajima K, Suzuki K, Senda M, Kita M, Nakamoto Y.: FDG-PET/CT for diagnosis of primary ovarian cancer. *Nuclear Med Communications* 2012, 32: 549-553.
- 9) Tsukioka M, Matsumoto Y, Noriyuki M, Yoshida C, Nobeyama H, Yoshida H, Yasui T, Sumi T, Honda K, Ishiko O.: Expression of glucose transporters in epithelial ovarian carcinoma: correlation with clinical characteristics and tumor angiogenesis. *Oncol Rep* 2007, 18: 361-367.
- 10) Itamochi H, Kigawa J, Terakawa N.: Mechanisms of chemoresistance and poor prognosis in ovarian clear cell carcinoma. *Cancer Sci* 2008, 99: 653-65.

### 【連絡先】

小西 晴久  
 国立病院機構四国がんセンター婦人科  
 〒791-0280 愛媛県松山市南梅本町甲160  
 電話：089-999-1111 FAX：089-999-1100  
 E-mail：haru.konishi@gmail.com

# Immunophenotype and Human Papillomavirus Status of Serous Adenocarcinoma of the Uterine Cervix

Shinichi Togami · Yuko Sasajima · Takahiro Kasamatsu ·  
Rie Oda-Otomo · Satoshi Okada · Mitsuya Ishikawa ·  
Shun-ichi Ikeda · Tomoyasu Kato · Hitoshi Tsuda

Received: 22 November 2013 / Accepted: 14 October 2014  
© Arányi Lajos Foundation 2014

**Abstract** Serous adenocarcinoma of the cervix (SACC) is a very rare tumor. Our study aimed to characterize the immune profile and human papillomavirus (HPV) status of SACC, in comparison with other serous adenocarcinomas arising in the female genital tract. The pathological specimens obtained from 81 patients with serous carcinoma of the uterine cervix ( $n=12$ ), 29 endometrium, 20 ovary and 20 patients with mucinous carcinoma of the uterine cervix were reviewed. We assessed the expression of WT-1, p53, p16, HER2, CEA, and CA125 by immunohistochemistry and HPV DNA by PCR in 12 SACC samples. Their immune profile was compared with that of uterine papillary serous carcinoma (UPSC), ovarian serous adenocarcinoma (OSA), and mucinous endocervical adenocarcinoma (MEA). WT-1 and HER2 were expressed in very few SACC samples (0 and 0 %, respectively), but p16, CA125, CEA and p53 were present in 100, 92, 58 and 50 %, respectively. The difference in WT-1 expression between SACC and UPSC, MEA is not significant, but SACC differ significantly from OSA ( $p<0.01$ ). HPV DNA (type 16 or 18) was detected in 4 of the 12 SACC. The

immunophenotype of SACC was similar to UPSC, whereas the frequency of expression of WT-1 was significantly lower in SACC than OSA. It appeared that p53 expression was associated with worse clinical outcome in patients with SACC, and that HPV infection was related to its occurrence.

**Keywords** Serous adenocarcinoma · Uterine cervix · Immunohistochemical features · Human papillomavirus

## Introduction

Serous adenocarcinomas are one of the most aggressive gynecological cancer types, very rare in the uterine cervix, but common in the ovary, fallopian tube, and peritoneum. It represents <10 % of endometrial carcinomas [1]. Zhou et al. [2] reported the first detailed clinicopathological features of 17 cases of serous adenocarcinoma of the uterine cervix (SACC). Our previous retrospective study assessed the clinicopathological features and prognosis of 12 patients with SACC who underwent hysterectomy [3]. However, little is known about the immunoprofile and human papillomavirus (HPV) involvement in SACC.

In the present study, we characterized the immunohistochemical features of 12 SACCs, using seven antibodies against WT-1, p53, p16, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), carcinoembryonic antigen (CEA), and CA125 and compared the immunoprofile with uterine papillary serous carcinoma (UPSC), ovarian serous adenocarcinoma (OSA) and mucinous endocervical adenocarcinoma (MEA). In this way, we aimed to characterize the immunoprofile and HPV status of SACC, in comparison with other serous adenocarcinomas arising in the female genital tract and MEA.

S. Togami (✉) · T. Kasamatsu · S. Okada · M. Ishikawa ·  
S.-i. Ikeda · T. Kato

Department of Gynecology, National Cancer Center Hospital,  
5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan  
e-mail: togami@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp

S. Togami  
Department of Obstetrics and Gynecology Department of Molecular  
and Cellular Pathology, Field of Oncology, Faculty of Medicine,  
Kagoshima University, Kagoshima, Japan

Y. Sasajima · R. Oda-Otomo · H. Tsuda  
Department of Pathology and Clinical Laboratories, National Cancer  
Center Hospital, Chuo-ku, Tokyo, Japan

Y. Sasajima  
Department of Pathology, Teikyo University School of Medicine,  
Itabashi-ku, Tokyo, Japan

## Materials and Methods

### Patients and Tissue Samples

We reviewed the medical records and pathological specimens obtained from 81 patients with serous carcinoma of the uterine cervix ( $n=12$ ), 29 endometrium, 20 ovary and 20 patients with mucinous carcinoma of the uterine cervix. All 81 patients were treated in the Department of Gynecology and diagnosed in the Department of Pathology and Clinical Laboratories, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan, between 1985 and 2005 and underwent surgical staging according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) system. All patients with serous carcinomas of the cervix had radical hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy in order to exclude a primary neoplasm in the corpus, ovary or tube. All hematoxylin-eosin-stained slides were reviewed in all cases, and final diagnoses were confirmed by two observers (S.T. and Y.S.).

The diagnosis of SACC was made only when an invasive endocervical adenocarcinoma exhibited a prominent papillary structure and/or slit-like glandular spaces, and usually moderate to marked cytologic atypia (Fig. 1a) without either intra- or extra-cytoplasmic mucin. Absence of concurrent or previous primary endometrial, ovarian, fallopian tubal or peritoneum serous carcinoma was a prerequisite for the diagnosis of SACC. At least 10 % of the tumor area had to be of papillary serous type for inclusion as a SACC in this study. Seven of 12 SACC cases were classified as pure serous adenocarcinomas, and the other 5 were mixed serous adenocarcinoma. Uterine and ovarian serous adenocarcinoma and mucinous

endocervical adenocarcinoma were diagnosed according to the World Health Organization International Histological Classification of Tumors [4]. Eleven cases of mixed types were included among the 29 UPSCs, but mixed serous adenocarcinoma and mucinous adenocarcinomas were excluded from this study among the cases of OSA. All cases were included only when destructive or frank stromal invasion was observed.

### Immunohistochemistry

All tumor tissue specimens having been fixed in formalin and embedded in paraffin were cut into 4- $\mu$ m-thick serial sections for immunohistochemical staining, in addition to the usual hematoxylin and eosin staining. This study was performed with the approval of the Internal Review Board on ethical issues. Antibodies used for immunohistochemistry were WT-1 (clone 6 F-H2, 1:50, Dako, Glostrup, Denmark), p53 (clone DO-7, 1:100, Dako), p16 (clone 16P07, 1:100, Neomarkers Inc., Fremont, CA), HercepTest (Dako), CEA (polyclonal, 1:5,000, Dako), and CA125(clone M11, 1:20, Dako). Immunohistochemical staining for WT-1, p53, p16, HER2, CEA, and CA125 products was performed with an autoimmunostainer (Autostainer Link 48, Dako) according to the manufacturers' instructions.

### Scoring of the Results

The results of the immunohistochemical staining were evaluated as the percentage of positively stained neoplastic cells. In mixed type tumors, only the serous component was evaluated

**Fig. 1** Histopathological presentation of SACC. **a** H&E staining. (x100). **b** Immunohistochemical staining showing lack of WT-1 expression (x200). **c** Immunohistochemical staining showing expression of p53 (x200). **d** Immunohistochemical staining showing expression of p16 (x200)

