

教育講演

1. 難治性卵巣癌（明細胞癌，粘液性癌）の治療戦略

自治医科大学 鈴木 光明

上皮性卵巣癌に対する標準的化学療法としてTC療法が確立されているが、近年の臨床的エビデンスの蓄積により明細胞癌，粘液性癌には奏効しないことが明らかとなった。本講演では上記の難治性卵巣癌の臨床病理学的，分子細胞生物学的特徴を整理し，治療戦略を考えてみたい。

明細胞癌は本邦で近年増加しており上皮性卵巣癌の約25%を占め，もはやrate tumorの範疇ではなくなった。プラチナ製剤，タキサン製剤に低感受性であり，残存腫瘍のある症例は予後不良である。I期癌が比較的多く，リンパ節転移が少ないため完全～optimal手術完遂率は高い。分子細胞生物学的には腫瘍増殖速度が遅く，増殖期細胞比率(LI)が低い。HNF-1 β ，ABCF2，Galectin-3，GPX-3などが高発現している。以上のような臨床病理学的特性から，明細胞癌に対してはまずは完全手術を心掛けることが肝要である。多施設共同研究から，optimal例でも残存腫瘍があると予後は改善されず，われわれの検討では腹腔細胞診陽性例だけでなく被膜破綻例[Ic(a, b)]でも予後不良であるため，系統的リンパ節郭清は無論，術中の破綻にまで気を配った完全手術を心掛ける必要がある。比較的感受性のある既存の抗癌剤としてはin vitroの結果も含め，CPT-11，PTXなどがあげられ，これらを含むレジメンが推奨されよう。分子細胞生物学的性格からは，分割投与，dose dense投与も考慮されよう。分子標的薬剤としては血管新生阻害剤のbevacitumab，EGFR阻害剤であるcetuximab，また将来的にはHNF-1 β ，GPX-3などを標的とした分子標的薬剤の開発が期待される。

粘液性癌は欧米も本邦もその頻度はほぼ一定で10-13%である。LPM，非浸潤癌(intraepithelial

ca.)が多く，他臓器からの転移性癌も多い。明細胞癌と同様にプラチナ，タキサン製剤に低感受性である。I期癌が多くを占め，腹膜播種，リンパ節転移の頻度が少ない。したがって完全～optimal手術例が多く，われわれの施設では進行癌の83%にoptimal以上の手術が完遂できた。分子細胞生物学的にはE-cadherinが強発現し，それが播種・転移し難い原因のひとつと考えられる。インドールアミン酸素素添加酵素(IDO)の発現が弱く，浸潤し難い原因とも考察される。漿液性癌と異なり，CK7，CK20，CEAが強発現し，胃癌・大腸癌等の消化器癌と分子プロファイルが酷似する。明細胞癌と異なり，細胞増殖速度，LIは漿液性癌と差がない。細胞接着能が強いことによるmulticellular mediated resistanceを介した抗癌剤耐性の可能性がある。EGFRの強発現，K-rasの変異が高率にみられる。以上のような臨床病理学的特性から，粘液性癌への治療戦略としてまずはoptimal手術を行う。幸い進行癌でも播種・転移が軽度なことが多いのでoptimal手術完遂率が高く，それによって良好な予後が期待できる。選択すべき抗癌剤としては消化器癌で常用される5-Fu製剤やオキサリプラチンを含んだレジメンが候補となる。分子標的薬剤としてはbevacitumab，cetuximab，ras(MAP系)を標的としたsorafenibなどに期待がかかる。

明細胞癌，粘液性癌に対してはTC療法以外の化学療法レジメンを用いた比較試験がスタートしている。これらの難治性卵巣癌に対しては，分子標的薬剤を含めた至適化学療法の開発が急務であるとともに，卵巣癌治療の原点である完全手術への弛まぬ努力が欠かせない。