

第 62 回日本産科婦人科学会・学術講演会

教育講演

1. 難治性卵巣癌(明細胞癌, 粘液性癌)の治療戦略

自治医科大学医学部産科婦人科学講座

教授 鈴木 光明

Treatment Strategy for Clear Cell Adenocarcinoma and Mucinous Adenocarcinoma

Mitsuaki SUZUKI

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Jichi Medical University, Tochigi

はじめに

上皮性卵巣癌に対する標準的化学療法としてはタキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法, すなわち paclitaxel と carboplatin の併用療法(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から明細胞癌, 粘液性癌には奏効しないことが明らかとなった^{1)~3)}. したがってとくに進行癌においては明細胞癌, 粘液性癌は他の上皮性卵巣癌に比べて予後不良である^{1)~3)}(図 1). 欧米においてはこれらの腫瘍, とくに明細胞癌は発生頻度が少ないため rare tumor として扱われてきており, 明確な治療指針が欠如していた. しかし日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の報告によると, 本邦における明細胞癌の発生頻度は全上皮性卵巣癌の 24.8%, また粘液性癌は 12.6% であり, 両者を合わせると 37.4% を占める⁴⁾. 自治医科大学病院においても両者を合わせると 37% を占めており, これらの腫瘍はもはや rare tumor の範疇に入れるべきではなく, 至適治療戦略の確立が待たれるところである. そこで本稿ではこれらのいわゆる難治性卵巣癌に焦点をあて, これらの腫瘍の臨床病理学

的, 分子細胞生物学的特徴を整理し, 現状における治療戦略と今後の展望について考えてみたい.

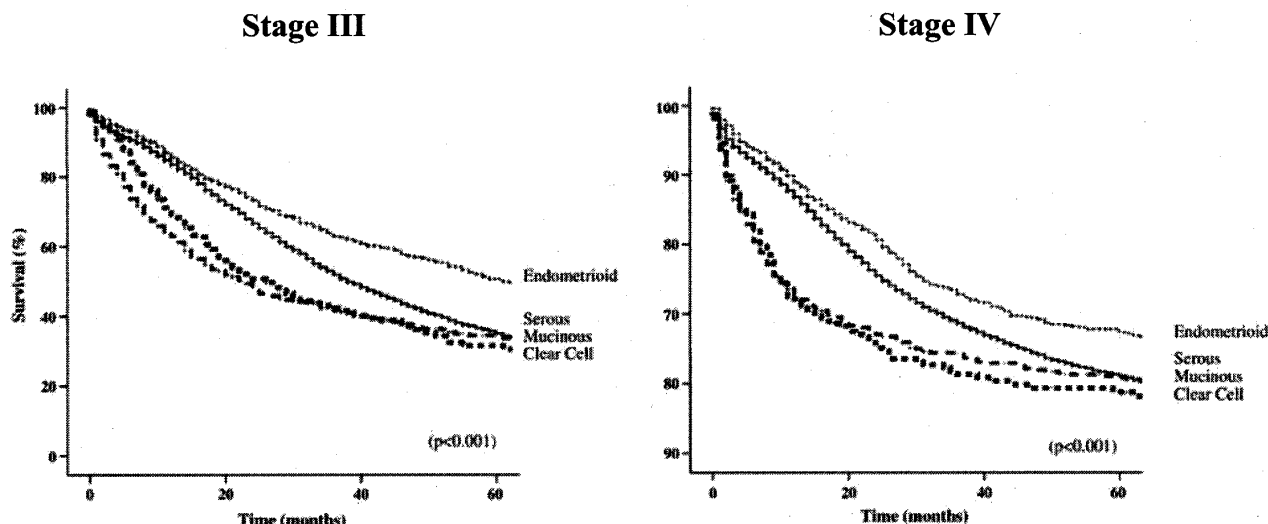
明細胞癌の臨床像

明細胞癌はわが国においては近年発生頻度が増加しており, 婦人科腫瘍委員会の報告では 1999 年は全上皮性卵巣癌の 18.6% であったものが 2007 年には 24.8% に上昇がみられている⁴⁾. FIGO の annual report⁵⁾によれば 6% と本邦に比べ著しく低頻度であり, この腫瘍の発生頻度には人種差があるようである.

自治医大で治療した明細胞癌症例の臨床背景を表 1 に示す. 臨床進行期は I 期が 44% を占め, 比較的早期癌が多いのが特徴である. 血清 CA125 値は異常高値を示すものは少なく, 基準値(35U/mL)以内の症例が 23% を占めた. 腫瘍径が 10cm 以上の比較的大型の腫瘍が多く, 64% を占めた. リンパ節転移頻度は比較的少なく 17% であった.

リンパ節転移と予後の関係を検討すると, リンパ節転移の有無によって予後に差がないことが明らかとなった(図 2). 多施設共同の後方視的検討では, 早期癌(pT1Mo)においては全生存率(OS)

Key Words: Clear cell carcinoma, Mucinous carcinoma, Clinicopathological characteristics, Molecular biologic characteristics, Therapeutic strategy

(Chan et al. *Gynecol Oncol* 2008³⁾)

【図1】 進行卵巣癌組織型別生存曲線

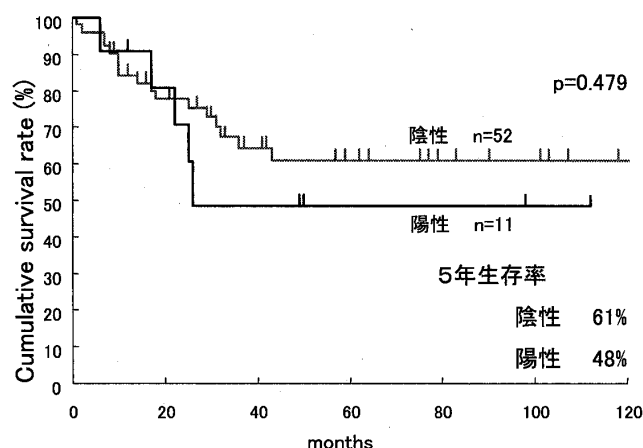
【表1】 明細胞癌の臨床背景(自治医大)

因子			n (%)	因子			n (%)
年齢	< 50 歳	28	(36)	腹腔細胞診	陰性	32	(42)
	≥ 50 歳	49	(64)		陽性	44	(58)
血清 CA125 値	< 35U/mL	16	(23)	リンパ節転移	無	52	(83)
	≥ 35U/mL	54	(77)		有	11	(17)
臨床進行期	I 期	34	(44)	残存腫瘍	無	48	(62)
	II 期	9	(12)		≤ 1cm	12	(16)
	III 期	19	(25)		> 1cm	17	(22)
	IV 期	15	(19)	血栓症合併	無	60	(78)
腫瘍径	≤ 10cm	26	(36)		有	17	(22)
	> 10cm	47	(64)	子宮内膜症合併	無	42	(58)
					有	31	(42)

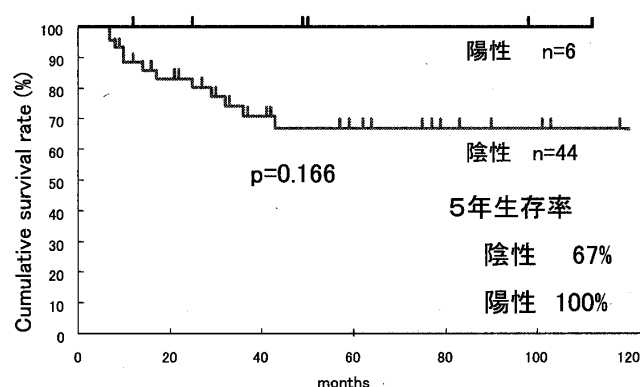
には差がなかったものの無増悪生存(PFS)はリンパ節転移陽性例で有意に予後不良という結果であった⁶⁾。しかしわれわれの検討ではpT1,2 MO症例に限った場合でもリンパ節転移は全く予後因子とはならなかった(図3)。すなわち明細胞癌においては、リンパ節転移は予後因子とはならない可能性があり、このことは系統的リンパ節郭清の治療的意義を間接的に示唆するものと解釈されよう^{7,8)}。また明細胞癌では転移陽性例であっても概して転移個数が少ないという特徴がみられた。われわれの検討では11例の陽性症例の転移個数の中央値は2(range 1~10)であり、漿液性癌(中央値6: range 1~48)に比べ有意に少なかった(p=

0.033, 表2)。

血栓症の合併症例が多く、22%に認められた。Duska et al.⁹⁾は42%, またUno et al.¹⁰⁾は45%の高率に血栓症合併をみたという。静脈血栓ばかりでなく動脈血栓がみられるのも明細胞癌の特徴のようだ。静脈血栓の形成にはtissue factorの関与が指摘されているが、とくに明細胞癌ではtissue factorの発現が顕著な例が多く、そのため血栓症の合併頻度が高いと考えられている^{9,10)}。血栓症の合併した明細胞癌症例の予後は極めて不良である(図4)。合併例ではやや進行癌が多いというバイアスはあるものの、tissue factorなどの血栓形成を促すなんらかの因子が明細胞癌の予後も規定し



【図2】 明細胞癌症例(I～IV期)におけるリンパ節転移の有無(陽性, 陰性)による生存曲線(自治医大)



【図3】 明細胞癌 pT 1/2 症例におけるリンパ節転移の有無(陽性, 陰性)による生存曲線(自治医大)

ている可能性がある。

また明細胞癌に子宮内膜症が合併することはよく知られているが、42%に合併が認められた。われわれの検討では子宮内膜症の合併の有無によって予後に差はみられなかったが、合併例の方が予後良好であるという報告もあり¹¹⁾¹²⁾、一定の見解は得られていない。

残存腫瘍と予後の関係を図5に示す。完全手術がなされ残存腫瘍がみられない症例の予後が、残存腫瘍>1cmの suboptimal 症例に比べて良好であるのは明細胞癌でも同様であった。しかしながら残存腫瘍<1cmの optimal 症例の予後は、suboptimal 例と変わらないという結果であった。多施設共同の後方視的検討でも全く同様の結果であり¹³⁾、明細胞癌に関しては残存腫瘍<1cmは op-

【表2】 明細胞癌のリンパ節転移頻度と転移リンパ節個数

	明細胞癌 (n=63)	漿液性癌 (n=132)	
リンパ節転移陽性症例数 (%)	11 (17%)	62 (47%)	p=0.001
転移リンパ節個数中央値 (範囲)	2 (1～10)	6 (1～48)	p=0.033

timal 手術の範疇に入れることはできない。すなわち手術にあたっては完全手術を目指す必要がある。

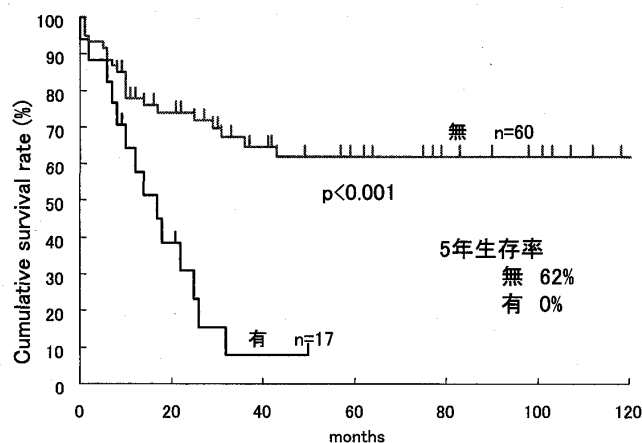
I期の亜分類別の予後を図6に示す。Ia期に比べ腹膜細胞診陽性Ic期(1c(1,2)+Ic(a))の予後が不良であることはうなずけるが、術中被膜破綻症例(Ic(b))も予後不良であったことが注目される¹⁴⁾。ちなみに非明細胞癌症例ではIc(b)の予後はIaと全く変わらない。Ic(b)は予後良好であるとの報告¹⁵⁾もあるが、とくに明細胞癌の手術にあたっては被膜破綻にも配慮したていねいな手術が望まれよう。

明細胞癌の分子細胞生物学

明細胞癌は細胞の増殖速度が遅い腫瘍である。図7に in vitro の細胞株における細胞倍加時間を示す。明細胞癌9株の細胞倍加時間の平均は60.5時間であり、漿液性癌(5株:平均倍加時間20.4時間)に比べ明らかに長く、細胞増殖速度が遅いことが分かる。また臨床例を対象にKi-67免疫染色を行い、labeling index(LI:G2M期+S期細胞比率)を算出すると、明細胞癌症例ではLI低値例が多いことが示されている¹⁶⁾。これらの in vitro および臨床例の検討から、明細胞癌は概して増殖の遅い腫瘍であるといえ、これが本腫瘍の抗癌剤低感受性の機序のひとつと考えられる¹⁶⁾。

明細胞癌で特異的に発現増強がみられる遺伝子としては、HNF-1 β ¹⁷⁾、ABCF2¹⁸⁾、Galectin-3¹⁹⁾、GPX 3²⁰⁾などが報告されている。HNF-1 β は転写調節因子であり、アポトーシス抑制作用を有している¹⁷⁾。ABCF2も同様に転写調節因子であるが、明細胞癌のうち化学療法不応例で強発現するとされ

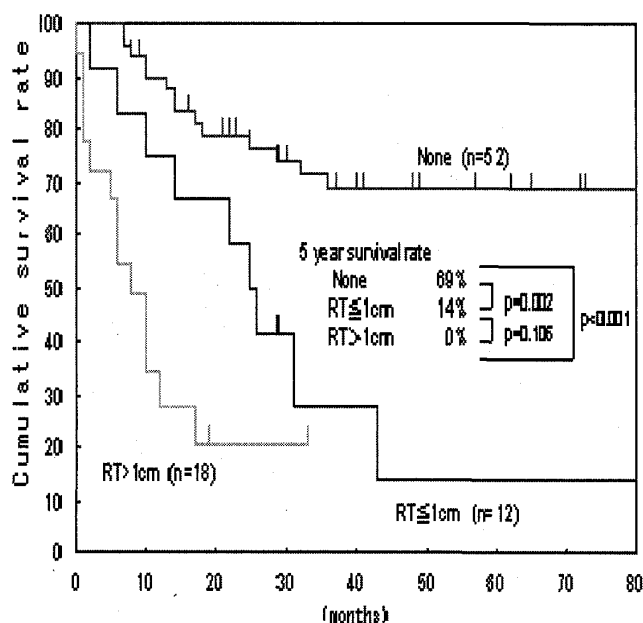
ている¹⁸⁾。また Galectin-3 は糖鎖結合蛋白であり、細胞周期を制御しているといわれている¹⁹⁾。われわれは過酸化物質の解毒酵素である GPX3 に注目している。複数の明細胞癌細胞からマイクロアレイと、RT-PCR によって GPX3 を拾いあげた。GPX3 の明細胞癌の抗癌剤抵抗性への関与を検証するために、細胞株を対象に siRNA によるノックダウン実験を行ったところ、明細胞癌 4 株中 3 株でシスプラチンに対する感受性の増強が認められた(図 8)²⁰⁾。すなわち GPX3 が明細胞癌の抗癌剤抵抗性に関与していることを示唆するとともに、GPX3 が治療の分子標的になる可能性を示すものと期待される。



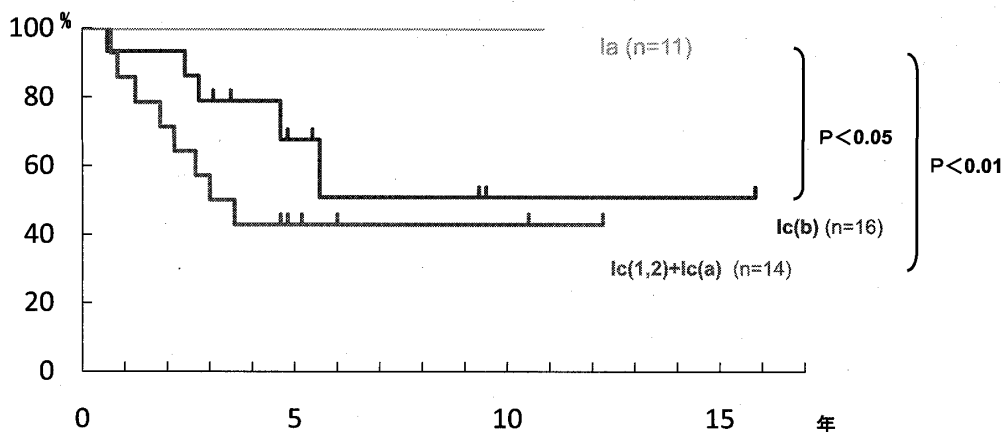
【図 4】明細胞癌症例(I～IV期)における血栓症合併の有無による生存曲線(自治医大)

明細胞癌に対する化学療法、分子標的治療

既存の抗癌剤のうち、明細胞癌に比較的感受性のあるものとしては Itamochi et al.²¹⁾ の in vitro の研究からは、パクリタキセルとイリノテカンがあげられる。すでに臨床的にもイリノテカンとシスプラチンの併用療法(CPT-11/CDDP)が広く使われるようになっている。多施設共同の CPT-11/CDDP と TC との比較を行った後方視的研究においては、PFS, OS ともに前者がやや良好であった



【図 5】明細胞癌症例における残存腫瘍別生存曲線(自治医大) RT= 残存腫瘍

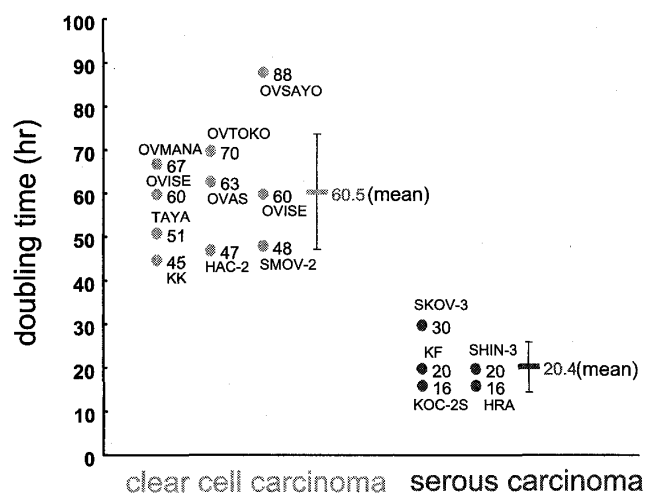


【図 6】明細胞癌 I 期亜分類別生存曲線(自治医大)

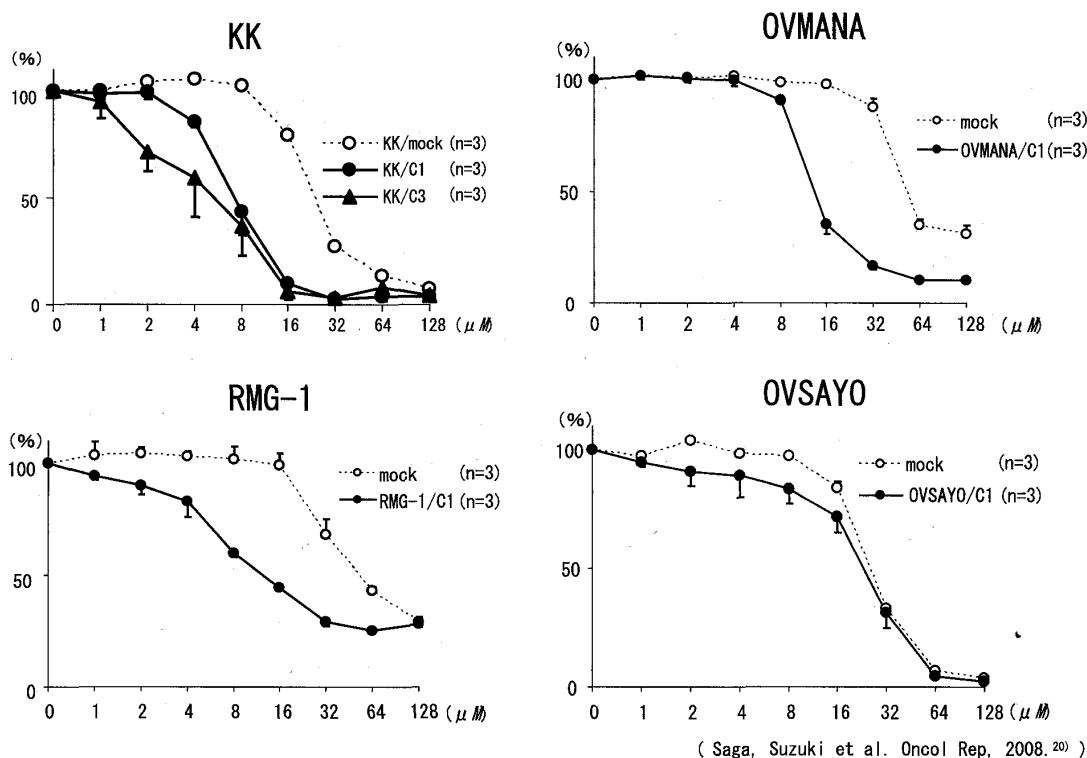
が有意差はみられなかった²²⁾. JGOG3014 第Ⅱ相比較試験における残存腫瘍<2cm(0cmを除く)症例を対象としたサブセット解析では, CPT-11/CDDP 群が良好な傾向を示している($p=0.056$). 現在 CPT-11/CDDP 療法と TC との第Ⅲ相比較試験(JGOG3017(GCIG Study))がスタートしてお

り, この結果が待たれるところである.

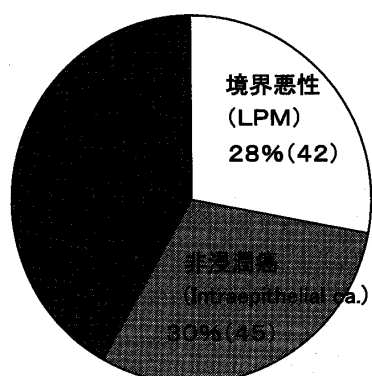
分子標的薬剤としては, まずは血管新生阻害剤であるベバシツマブ(アバスタ)があげられる. 菊池がんクリニックでは6例の再発明細胞癌症例に対してベバシツマブとドキシルの併用療法を行い, 2例のPRと1例のSD症例を報告している. GOGでは明細胞癌を含む再発上皮性卵巣癌を対象にベバシツマブ単剤投与による第Ⅱ相試験を行い, 21%の奏効率を得ている²³⁾. さらにGOGはTC療法にベバシツマブを加えた臨床試験をスタートしており, その結果が待たれるところである. またGOGでは腎細胞癌で用いられているスニチニブの第Ⅱ相試験を計画している. 腎細胞癌は明細胞癌が多く, 腎癌で得られたエビデンスを卵巣明細胞癌に応用しようという試みである²⁴⁾. この観点からはスニチニブ以外にもソラフェニブ, あるいはAKT-PI3K経路阻害剤であるテムシロリムスなども候補になるかもしれない. また将来的にはメルカプトコハク酸などのGPX3阻害剤の開発も期待されるところである.



【図7】明細胞癌株および漿液性癌株の細胞倍加時間



【図8】GPX3ノックダウン明細胞癌株(実線)のシスプラチン(CDDP)感受性の変化(XTT assay) KK, OVMANA, RMG-1, OVSAYO = 明細胞癌株



【図9】悪性粘液性腫瘍のWHO分類(2003年)別頻度(多施設共同研究)

【表3】進行粘液性癌症例(Ⅱ～Ⅳ期)の手術完遂度(自治医大, n=24)

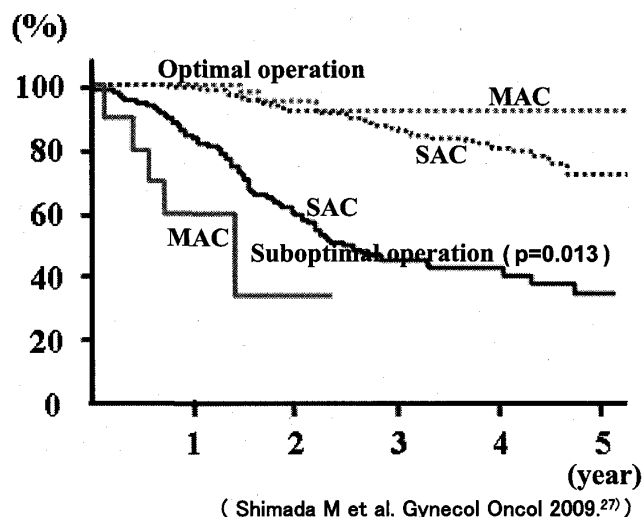
手術完遂度	症例数 (%)
complete (残存病変なし)	15 例 (62%)
optimal (残存腫瘍径≤1cm)	5 例 (21%)
suboptimal (残存腫瘍径>1cm)	4 例 (17%)

明細胞癌に対する化学療法に関しては、細胞増殖速度が遅いという細胞生物学的特性を考慮すると、抗癌剤投与方法において bolus 投与よりも分割投与、あるいは metronomic 投与の方が理にかなっているかもしれない。至適化学療法、分子標的治療の確立とともに投与法の工夫も考慮すべきと考える。

粘液性癌の臨床像

粘液性癌は比較的稀な疾患であり、上皮性卵巣癌のおよそ10～13%を占める。人種差はほとんどみられず全世界的にはほぼ頻度は一定である。進行癌が少なく、早期癌が多い²⁵⁾²⁶⁾。また非浸潤癌である intraepithelial carcinoma, 境界悪性腫瘍(low malignant potential)の頻度が高い²⁵⁾²⁶⁾。central review を行った多施設共同研究では悪性粘液性腫瘍のうち浸潤癌は42%であり、他は intraepithelial carcinoma(30%)、境界悪性腫瘍(28%)であった²⁷⁾(図9)。

リンパ節転移が少なく、われわれの検討では浸潤癌の9%、非浸潤癌も含めた場合は7%の低率であった²⁶⁾。また転移陽性例でも転移個数が少な



【図10】粘液性癌の残存腫瘍別(optimal operation vs. suboptimal operation)生存曲線(多施設共同研究)
MAC= 粘液性癌症例, SAC= 漿液性癌症例

いのが特徴で、1個ないし2個の例が多かった。

漿液性癌でよくみられる腹膜播種も概して目立たず、浸潤癌の22%であった²⁶⁾。

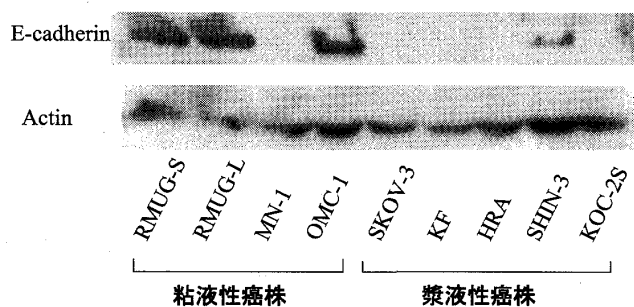
また播種のみられた症例においてもおよそ40%が孤発性であった²⁶⁾。したがって optimal 手術の完遂率が高く、Ⅱ期以上の進行癌に対して残存腫瘍≤1cmの optimal 手術が83%(残存病変なし:62%)に達成できている(表3)。

多施設共同研究によって得られた残存腫瘍と予後の関係を図10に示す²⁷⁾。optimal 手術が成された症例の予後は良好で漿液性癌を上回る結果であったが、suboptimal 症例では漿液性癌に比べて有意に予後不良であった($p=0.013$)。われわれの施設での検討でも suboptimal 症例の予後は悪く、5年生存例は1例もみられていない。

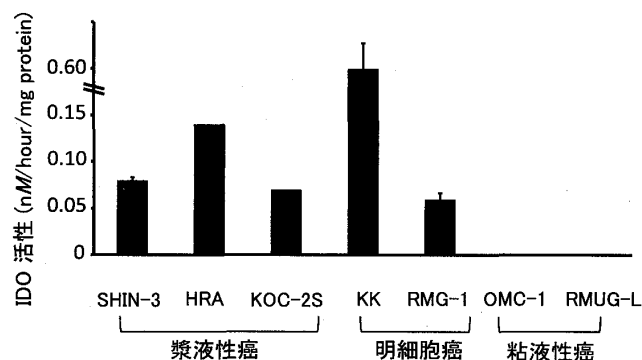
粘液性癌の分子細胞生物学

1. E-カドヘリン発現

細胞接着因子である E-カドヘリンの発現を in vitro の cell line を対象にウエスタンブロットで検討したところ、粘液性癌4株中3株で顕著な発現が認められた(図11)。一方、漿液性癌株ではほとんど発現がみられなかった。また、臨床例を対象とした免疫組織化学による発現検討でも、同様に粘液性癌で高発現症例が目立った。これらの結



【図 11】 粘液性癌株および漿液性癌株の E-cadherin 発現



【図 12】 卵巣癌株(漿液性, 明細胞, 粘液性)のインドールアミノ酸素添加酵素(IDO)活性

果から, 粘液性癌が播種・転移し難い一因として, E-カドヘリンの強発現に伴う強固な細胞間接着が考えられる。

2. インドールアミノ酸素添加酵素(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)の発現

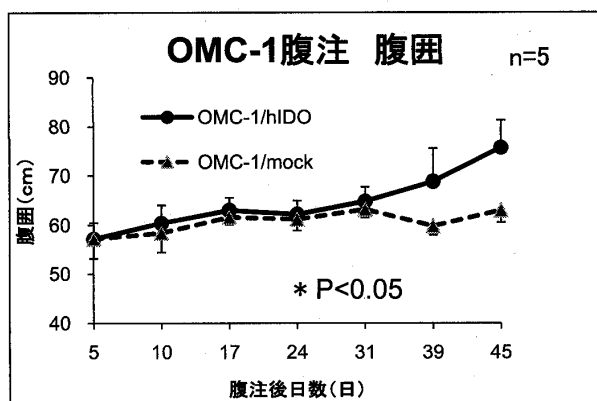
IDO は必須アミノ酸であるトリプトファンの代謝酵素であり, 細胞傷害性 T 細胞や NK 細胞を介した免疫監視機構からの回避と強い関連があるといわれている。IDO は前立腺癌, 胃癌, 肺癌, 子宮頸癌, 子宮体癌などで発現がみられており²⁸⁾, また癌の浸潤への関与も注目されている²⁹⁾。卵巣癌(漿液性癌)症例でその発現をみると, とくに癌の間質への浸潤先端部位に強い発現がみられる³⁰⁾。一方, 粘液性癌症例では IDO は概して低発現であった。In vitro の細胞株での検討では, 漿液性癌, 明細胞癌では活性の強さに差はあるものの, ほとんどの株で IDO 活性がみられたが, 粘液性癌細胞では 2 株とも活性がみられなかった(図 12)。そこで IDO 活性のみられない粘液性癌細胞 OMC-1 に IDO 遺伝子を導入し, IDO 強発現株(OMC-1/IDO)を作成し, in vivo 下で実験を行った。その結果, OMC-1/IDO はヌードマウス可移植性となるとともに, これをマウスに腹注すると, 著明な腹水貯留と, 顕著な腹膜播種が形成された(図 13)。以上のような in vivo の研究結果から, IDO 発現の弱い症例が多くを占める粘液性癌においては, 臨床的に腹膜播種を形成し難いのではないかと推測される。粘液性癌が播種, 浸潤し難い一因として IDO の低発現(低活性)が示唆される。

3. 細胞増殖能

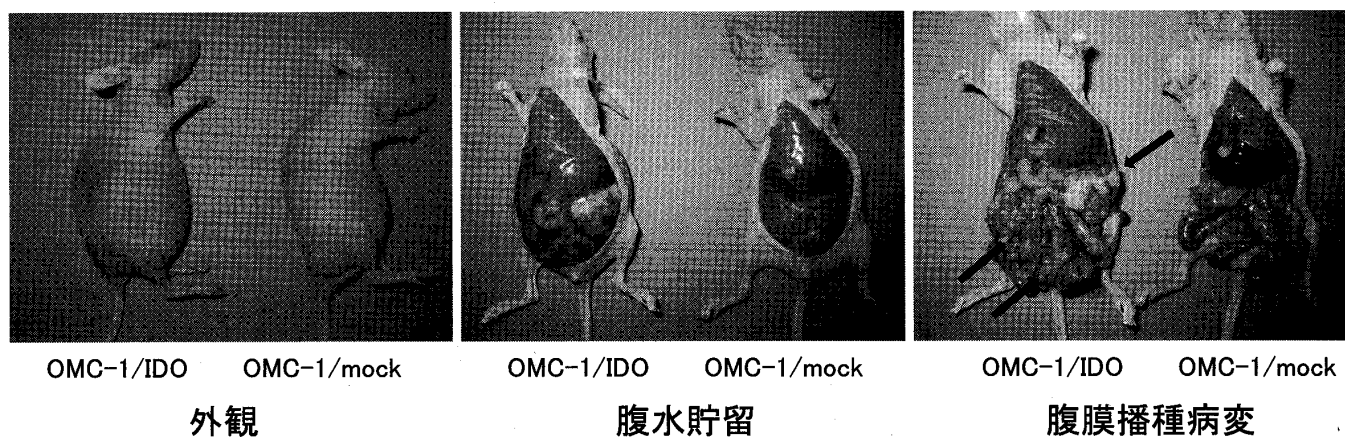
粘液性癌 5 株を対象に細胞倍加時間を検討すると, その平均は 27.5 時間であり, 明細胞癌(平均 60.5 時間)に比べ明らかに速く, 漿液性癌(平均 20.4 時間)に類似することが判明した。また臨床例を対象に MIB-1 染色を行い labeling index(LI)を算出すると平均 35.0% で, 明細胞癌(平均 LI: 18.4%)とは大きく異なり, 漿液性癌(平均 LI: 38.8%)に類似した。以上の in vitro および臨床例の検討から, 粘液性癌は明細胞癌とは異なり細胞増殖は旺盛であり, 抗癌剤抵抗性の機序は明細胞癌とは異なると考えられた。

4. multicellular mediated resistance

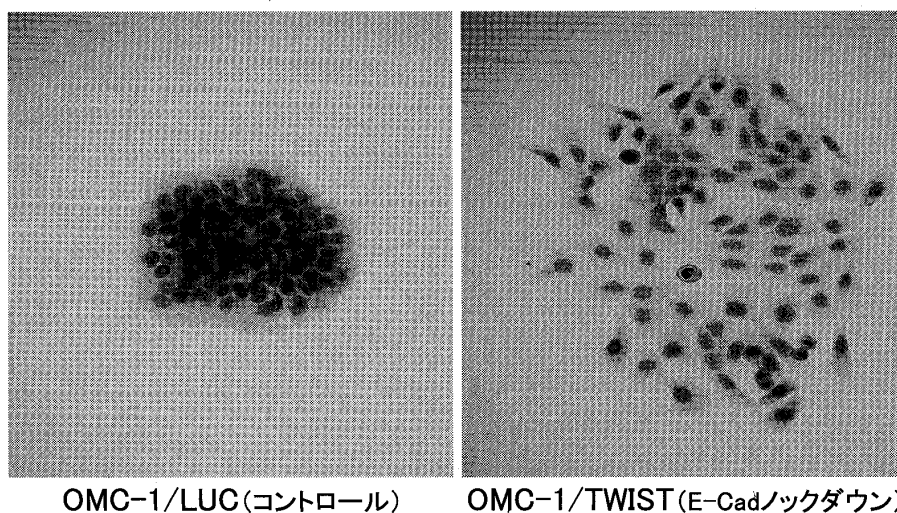
Kobayashi et al.³¹⁾は, in vivo 下で作成されたシスプラチンをはじめとするアルキル化剤耐性細胞株を用いて興味深い知見を報告している。この耐性細胞株を in vitro 下(monolayer)でアルキル化剤に曝露させると感受性を示すようになり, 一方, 三次元培養により in vivo の再現実験を行うと再び本来の抗癌剤耐性となることを示した。すなわち細胞間結合が強固な三次元(in vivo)下では抗癌剤抵抗性を示すが, 細胞間結合が疎な状況(二次元: in vitro)では感受性になるという現象である。細胞間結合が強固な状況では細胞間のシグナル伝達が活発となり, 耐性のシグナルが伝わりやすと考えられる。われわれは E-カドヘリンを強発現し, 細胞間接着が強固な粘液性癌 OMC-1 株を用いて in vitro 下で実験を行った。E-カドヘリン阻害作用を有する TWIST 遺伝子³²⁾を OMC-1 株に遺伝子導入し, E-カドヘリンノックダウン細



OMC-1株腹注 45日目



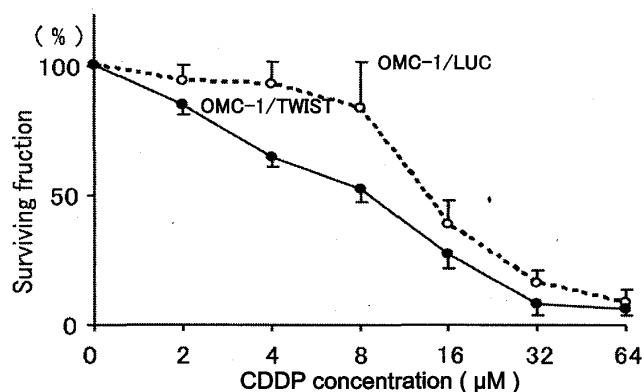
【図13】IDO 強発現粘液性癌株 OMC-1/IDO のマウス腹注による腹膜播種形成



【図14】粘液性癌株 OMC-1 の E-カドヘリン(E-Cad)ノックダウン(OMC-1/TWIST)によるコロニーの形態の変化

胞(OMC-1/TWIST)を作成した. OMC-1/TWIST は OMC-1/LUC(コントロール)とは異なり, 蜜な集塊をつくらずに細胞はバラバラな状態で増殖した(図14). この OMC-1/TWIST 細胞にシスプラ

チンを曝露させるとコントロール株(OMC-1/LUC)に比べシスプラチンに対する感受性が増強することが判明した(図15)³³⁾. すなわち粘液性癌の抗癌剤抵抗性の機序のひとつとして, E-カドヘ



【図15】 E-カドヘリン(E-Cad)ノックダウン OMC-1細胞(OMC-1/TWIST)のシスプラチン(CDDP)感受性の変化(XTT assay)

リン強発現に伴う強固な細胞間結合性に由来する multicellular mediated resistance が示唆された。

粘液性癌に対する化学療法, 分子標的治療

Sato et al.³⁴⁾は既存の抗癌剤の粘液性癌への感受性を in vitro で検討した。その結果, 比較的感受性のある抗癌剤としては, 5-フルオロウラシル(5-Fu), オキサリプラチン, エトポシドがあげられ, 一方, 上皮性卵巣癌(漿液性癌)の key drug であるシスプラチン, パクリタキセルには低感受性であった。また Gore²⁵⁾は粘液性癌においては, サイトケラチンなどの分子マーカーの発現パターンが漿液性癌とは異なり, むしろ大腸癌や胃癌などの消化器癌に類似するとしている(図16)。Sato et al.³⁴⁾は, 粘液性癌に対して5-Fuとオキサリプラチンの併用効果を in vivo で検討した。その結果, 両者の併用により相加もしくは相乗効果が確認され, 担瘤マウスの生存も延長することを示した。このような研究結果をもとに, 現在本邦においては5-Fu製剤であるS-1とオキサリプラチンの併用療法(SOX療法)の第Ⅱ相試験がスタートしている。またGOGではカペシタビンとオキサリプラチンの併用療法(CAPOX)の第Ⅲ相比較試験がスタートしている。これらの試験結果が待たれるところである。

粘液性癌に対する分子標的治療については, 血管新生阻害剤であるベバシツマブや, 粘液性癌で発現亢進のみられるRas³⁵⁾, MAP経路, あるいは

	粘液性 腺癌	漿液性 腺癌	大腸癌	虫垂癌	胃癌	肺癌
CK 7	+	+	-	(-)	+	+
CK 20	(+)	-	+	+	(+)	+
CA125	(-)	+	-	-	-	-
CEA	+	(-)	+	+	+	+
ER/PR	-	+	-	-	-	-
WT	-	+	-	-	-	-

(Gore M, ASCO 2007²⁵⁾)

【図16】 粘液性癌の分子プロファイル

EGFを標的とした分子標的薬剤が候補と考えられる。すなわちK-rasの下流を阻害するソラフェニブ, EGFR抗体であるセツキシマブなどである。これらはすでに大腸癌では一部使用されているが, 卵巣粘液性癌における評価は今後の課題である。

まとめ

既存の抗癌剤に抵抗性を示す明細胞癌, 粘液性癌に対しては, conventionalなTC療法とは異なる化学療法の導入をはじめとして, 治療の個別化が必要である。各々の腫瘍のもつ分子細胞生物学的特性を理解し, 抗癌剤の投与法も含め, 新たな化学療法レジメンの開発が望まれる。さらに有効な分子標的薬剤をスクリーニングし, それと抗癌剤の併用により活路を見出したいものである。またとくに抗癌剤抵抗性の難治性癌の治療にあたっては, われわれ外科医は卵巣癌治療の原点に立ち帰り, 播種・転移病巣に真正面から対峙し, 完全手術達成に向けてdebulking surgeryを宗とすべきである。

謝 辞

本講演の機会をお与え戴きました本学会会長稲葉憲之教授ならびに座長の労をお取り戴きました小西郁生教授に心からお礼申し上げます。また講座ならびに国内の共同研究者の先生方に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, Terakawa N, Kikuchi Y, Kita T, Suzuki M, Sato I, Taguchi K.

- Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: A distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 2000; 88: 2584—2589
- 2) Hess V, A'Hern R, Nasiri N, King DM, Blake PR, Barton DPJ, Shepherd JH, Ind T, Bridges J, Harrington K, Kaye SB, Gore ME. Mucinous epithelial ovarian cancer: A separate entity requiring specific treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1040—1044
 - 3) Chan JK, Teoh D, Hu JM, Shin JY, Osann K, Kapp DS. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell type? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 370—376
 - 4) 婦人科腫瘍委員会報告[2007年度患者年報]. 日産婦誌 2009; 61: 913—997
 - 5) Pecorelli S, Odicino F, Maisonneuve P, Creasman W, Shepherd J, Sideri M, Benedet J. Carcinoma of ovary: Annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. *J Epidemiol Biostat* 1998; 3: 75—102
 - 6) Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, Suzuki M, Tsuda H, Sagae S, Udagawa Y, Kuzuya K, Kigawa J, Takeuchi S, Tsuda H, Moriya T, Kikuchi Y. The impact of complete surgical staging upon survival in early-stage ovarian clear cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 1353—1357
 - 7) Suzuki M, Ohwada M, Yamada T, Kohno T, Sekiguchi I, Satao I. Lymphnode metastasis in stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 305—308
 - 8) Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Mishima M, Nakagawa S, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systemic lymphadenectomy have similar survival to stage I / II patients and superior survival to other stage III patients. *Cancer* 1998; 83: 1555—1560
 - 9) Duska LR, Garrett L, Henretta M, Ferriss JS, Lee L, Harowitz N. When 'never-events' occur despite adherence to clinical guidelines: The case of venous thromboembolism in clear cell cancer of the ovary compared with other epithelial histologic subtypes. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 374—377
 - 10) Uno K, Homma S, Satoh T, Nakanishi K, Abe D, Matsumoto K, Oki A, Tsunoda H, Yamaguchi I, Nagasawa T, Yoshikawa H, Aonuma K. Tissue factor expression as a possible determinant of thromboembolism in ovarian cancer. *Brit J Cancer* 2007; 96: 290—295
 - 11) 鶴賀哲史, 川名 敬, 有本貴英, 土谷 聡, 織田克利, 中川俊介, 矢野 哲, 上妻志郎, 武谷雄二. 卵巣明細胞癌I期における子宮内膜症合併は予後良好因子である. 日産婦誌 2010; 62: 699, (S-565)
 - 12) Eržen M, Rakar S, Klančar, Syrjänen K. Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAO): An entity distinct from other ovarian carcinoma as suggested by a nested case-control study. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 100—108
 - 13) Takano M, Kikuchi Y, Yaegashi N, Kuzuya K, Ueki M, Tsuda H, Suzuki M, Kigawa J, Takeuchi S, Tsuda H, Moriya T, Sugiyama T. Clear cell carcinoma of the ovary: A retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging. *Brit J Cancer* 2006; 94: 1369—1374
 - 14) 藤原寛行, 嵯峨 泰, 竹井裕二, 町田静生, 種市明代, 佐藤尚人, 高橋寿々代, 森澤宏行, 鈴木光明. 上皮性卵巣癌I期亜分類は予後因子となるか? 日産婦誌 2010; 62: 560(S-426)
 - 15) 梶山広明. いま改めて上皮性卵巣癌における妊孕性温存について考える—どこまでが適応可能か?— 日産婦誌 2010; 62: 314—315
 - 16) Itamachi H, Kigawa J, Sugiyama T, Kikuchi Y, Suzuki M, Terakawa N. Low proliferation activity may be associated with chemoresistance in clear cell carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 281—287
 - 17) Tsuchiya A, Sakamoto M, Yasuda J, Chuma M, Ohta T, Ohki M, Yasugi T, Taketani Y, Hirohashi S. Expression profiling in ovarian clear cell carcinoma. Identification of hepatocyte nuclear factor-1 β as a molecular marker and a possible molecular target for therapy of ovarian clear cell carcinoma. *Am J Pathol* 2003; 163: 2503—2512
 - 18) Tsuda H, Ito YM, Ohashi Y, Wong K-K, Hashiguchi Y, Welch WR, Berkowitz RS, Birrer MJ, Mok SC. Identification of overexpression and amplification of ABCF2 in clear cell ovarian adenocarcinoma by cDNA microarray analyses. *Clin*

- Cancer Res 2005; 11: 6880—6888
- 19) Oishi T, Itamochi H, Kigawa J, Kanamori Y, Shimada M, Takahashi M, Shimogai R, Kawaguchi W, Sato S, Terakawa N. Galectin-3 may contribute to cisplatin resistance in clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 1040—1046
 - 20) Saga Y, Ohwada M, Suzuki M, Konno K, Kigawa J, Ueno S, Mano H. Glutathione peroxidase 3 is a candidate mechanism of anticancer drug resistance of ovarian clear cell adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2008; 20: 1299—1303
 - 21) Itamochi H, Kigawa J, Sultana H, Iba T, Akeshima R, Kamazawa S, Kanamori Y, Terakawa N. Sensitivity to anticancer agents and resistance mechanisms in clear cell carcinoma of the ovary. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 723—728
 - 22) Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, Suzuki M, Tsuda H, Sagae S, Udagawa Y, Kuzuya K, Kigawa J, Takeuchi S, Tsuda H, Moriya T, Kikuchi Y. Progression-free survival and overall survival of patients with clear cell carcinoma of the ovary treated with paclitaxel-carboplatin or irinotecan-cisplatin: Retrospective analysis. *Int J Clin Oncol* 2007; 12: 256—260
 - 23) Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JI. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5165—5171
 - 24) Rini BI. New strategies in kidney cancer: Therapeutic advances through understanding the molecular basis of response and resistance. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1348—1354
 - 25) Gore M. Rare subtype of ovarian cancer: mucinous carcinoma of the ovary. *ASCO education session* 2007
 - 26) 竹井裕二, 野中宏亮, 嵯峨 泰, 町田静生, 種市明代, 佐藤尚人, 藤原寛行, 大和田倫孝, 鈴木光明. 卵巣粘液性腺癌は腹膜播種・リンパ節転移が少なく, 手術完遂度が高い. *日産婦誌* 2010; 62: 701(S-567)
 - 27) Shimada M, Kigawa J, Ohishi Y, Yasuda M, Suzuki M, Hiura M, Nishimura R, Tabata T, Sugiyama T, Kaku T. Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 331—334
 - 28) Uyttenhove C, Pilotte L, Théate I, Stroobant V, Colau D, Parmentier N, Boon T, Van den Eynde BJ. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med* 2003; 9: 1269—1274
 - 29) Ino K, Yoshida N, Kajiyama H, Shibata K, Yamamoto E, Kidokoro K, Takahashi N, Terauchi M, Nawa A, Nomura S, Nagasaka T, Takikawa O, Kikkawa F. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a novel prognostic indicator for endometrial cancer. *Brit J Cancer* 2006; 95: 1555—1561
 - 30) 野中宏亮, 藤原寛行, 嵯峨 泰, 竹井裕二, 町田静生, 高橋佳容子, 高橋詳史, 滝川 修, 鈴木光明. 免疫寛容に関与する Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) 蛋白の卵巣癌の進展並びに腹膜播種促進作用. *日産婦誌* 2009; 61: 433(S-209)
 - 31) Kobayashi H, Man S, Graham CH, Kapitan SJ, Teicher BA, Kerbel RS. Acquired multicellular-mediated resistance to alkylating agents in cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3294—3298
 - 32) Yang J, Mani SA, Donaher JL, Ramaswamy S, Itzykson RA, Come C, Savagner P, Gitelman I, Richardson A, Weinberg RA. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. *Cell* 2004; 117: 927—939
 - 33) 嵯峨 泰, 野中宏亮, 佐藤尚人, 竹井裕二, 町田静生, 種市明代, 藤原寛行, 鈴木光明. 卵巣粘液性癌の抗癌剤耐性には E-カドヘリンを介した細胞間結合が関与する. *日産婦誌* 2010; 62: 691(S-557)
 - 34) Sato S, Itamochi H, Kigawa J, Oishi T, Shimada M, Sato S, Naniwa J, Uegaki K, Nonaka M, Terakawa N. Combination chemotherapy of oxaliplatin and 5-fluorouracil may be an effective regimen for mucinous adenocarcinoma of the ovary: a potential treatment strategy. *Cancer Sci* 2009; 100: 546—551
 - 35) Suzuki M, Saito S, Saga Y, Ohwada M, Sato I. Mutation of k-ras protooncogene and loss of heterozygosity on 6q27 in serous and mucinous ovarian carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet* 2000; 118: 132—135