

MW-3-1 全エクソームシーケンスによる卵巣明細胞腺癌の single nucleotide variants と copy number variants の統合解析京都大¹, 近畿大²村上隆介¹, 松村謙臣¹, Abou-Taleb Hisham¹, 濱西潤三¹, 安彦 郁¹, 山口 建¹, 馬場 長¹, 越山雅文¹, 小西郁生¹, 万代昌紀²

【目的】卵巣明細胞腺癌(OCCC)は卵巣癌の中で化学療法抵抗性を示し予後不良である。本研究は全エクソーム解析を用いてOCCCのsingle nucleotide variants (SNVs) 解析と copy number variants (CNVs) 解析を統合してOCCCのゲノム異常を解明することを目的とした。【方法】倫理委員会による承認と文書による患者の同意を得て、OCCCの腫瘍凍結標本40例(うち16例は採血によるリンパ球あり)よりDNAを抽出し、Agilent SureSelect, Illumina HiSeqを用いて全エクソームシーケンスを行った。SNVs解析にはBWA, Samtools, GATKを用いた。また1208人の健常日本人のエクソームデータベースもコントロールとして用いた。CNVs解析には腫瘍と正常のリード数の差を用いた。【成績】SNVs解析では92170個のSNVsから2つの基準(正常人に存在しない, アミノ酸変異を伴う)でsomatic mutationの候補を絞りこみ、PIK3CAは49%, ARID1Aは38%, PPP2R1は10%, PTEN, KRAS, ARID1Bに8%の頻度で変異を認めた。CNVs解析では8番染色体長腕(MYC)に67%, 20番染色体長腕(ZNF217)に54%, 17番染色体長腕(ERBB2)に46%の頻度で増幅を認めた。また13番染色体長腕(RB1)に28%, 9番染色体長腕(CDKN2A/CDKN2B)に21%, 18番染色体長腕(SMAD4)に21%の頻度で欠失を認めた。SNVsとCNVsの統合解析よりKRAS-PIK3CA-AKT-PTEN経路は85%, MYC-CDK2-CDK4-RB1経路は79%, SWI/SNF複合体を形成するARID1A-ARID1B-SMARCA2-SMARCA4には59%の頻度で変異を認めた。【結論】OCCCにおける全エクソームシーケンスのSNVsとCNVsは高頻度に特定の経路に異常を認め、これらの経路にOCCCに特徴的な変異パターンを見出した。今後それらを標的とした治療の開発が望まれる。

MW-3-2 卵巣チョコレート嚢胞における遺伝子変異の解析日本医大¹, 国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門²山本晃人¹, 明樂重夫¹, 黒瀬圭輔¹, 米山剛一¹, 川瀬里衣子¹, 井ノ上逸朗², 竹下俊行¹

【目的】近年クロマチン再構築に関与するARID1A遺伝子変異が子宮内膜症関連卵巣癌(類内膜腺癌や明細胞腺癌)の約半数に証明された。また、PIK3CA遺伝子変異に関しても卵巣癌の約50%に認め、type1発癌に関係していると従来から報告されている。本研究では、子宮内膜症関連卵巣癌の発生母地のひとつである卵巣チョコレート嚢胞において上記遺伝子変異の有無を自験例で解析する事を目的とした。【方法】対象は2012年11月から2013年4月、当院で卵巣チョコレート嚢胞に対する摘出手術を施行した21例とした。本研究は事前に当院倫理委員会の承認を得ており、全対象患者からは口頭での説明と紙面での同意を得た。手術時に採取した卵巣チョコレート嚢胞は新鮮凍結組織切片として保存し検体とした。解析は次世代シーケンサー(MiSeq)を用いて、採取組織からDNAディープシーケンシングを行い遺伝子変異の解析・同定を行った。【結果】対象の平均年齢は37.7歳(27-46歳)、卵巣チョコレート嚢胞の平均腫瘍径は6.1cm(2.3-11.7cm)であった。ディープシーケンシングの結果、21例中1例にPIK3CAの遺伝子変異(1633G>A, p.E545K)を認めた。当該検体における変異アレルの割合は3.9%であった。ヘテロ接合体で有すると仮定すると全体の7.8%の細胞に変異を認める事となる。ARID1Aの体細胞変異は確認されなかった。【結論】本研究では21例中1例にPIK3CAの遺伝子変異を認め、卵巣チョコレート嚢胞の癌化における初期的な変化であると考えられる。これら遺伝子変異の解析は卵巣チョコレート嚢胞に対する治療および術後管理の個別化に寄与する可能性があると思われる。今後は更に症例を重ね、検討を行いたいと考えている。

MW-3-3 卵巣明細胞腺癌に対する術後初回化学療法としてのパクリタキセル・カルボプラチン(TC)療法とイリノテカン・シスプラチン(CPT-P)療法のランダム化第III相比較試験:GCIG/JGOG3017試験

特定非営利活動法人婦人科悪性腫瘍研究機構

西野幸治, 杉山 徹, 岡本愛光, 榎本隆之, 青木大輔, 寺尾泰久, 鈴木 直, 三上幹男, 八重樫伸生, 加藤聖子, 吉川裕之, 横山良仁, 藤原恵一, 落合和徳

【目的】卵巣明細胞腺癌に対するTC療法とCPT-P療法の有効性および安全性を比較検討すること。【方法】本試験は婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)が主導し、Gynecologic Oncology Intergroup(GCIG)との国際共同インターグループ試験として行われた。参加各機関での倫理委員会承認ならびに患者からのインフォームドコンセントを取得後、FIGO I~IV期の卵巣明細胞腺癌患者を登録し、標準治療:TC群(paclitaxel 175mg/m²・carboplatin AUC6, day1, 3週毎)と試験治療:CPT-P群(irinotecan 60mg/m² days 1, 8, 15・cisplatin 60mg/m², day 1, 4週毎)にランダム割付した。主要評価項目は無増悪生存期間(PFS)、副次評価項目は全生存期間(OS)・奏効率・有害事象とし、それぞれRESIST1.0ならびにCTC-AE ver.3.0にて評価した。【成績】2006年9月~2011年2月に667例が登録され、うち619例が臨床病理学的に適格とされた。TC群に305例、CPT-P群に314例が割り付けられた。年齢中央値は53歳、両群間で患者背景に差は見られなかった。中央値44.3か月の観察期間において、2年PFS(TC;77.6%, 95%CI:72.4-81.9 vs CPT-P;73.0%, 95%CI:67.7-77.5), 2年OS(TC;87.4%, 95%CI:83.1-90.7 vs CPT-P;85.5%, 95%CI:81.1-89.0)はともに両群間で差は見られなかった。グレード3/4の有害事象は、白血球/好中球/血小板減少・末梢性感覚神経障害・関節痛がTC群で、下痢・嘔気/嘔吐・発熱性好中球減少がCPT-P群で高頻度に見られた。【結論】卵巣明細胞腺癌に対するCPT-P療法は、TC療法に対して生存期間の優越性は示されなかった一方で異なる有害事象プロファイルを有しており、TC療法に替わる治療選択肢となりうる事が示された。