

原 著 カルボプラチンを含む術後補助化学療法を施行した 卵巣がん患者における増悪因子の検討

1) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

2) 昭和大学藤が丘病院薬剤部

3) 昭和大学藤が丘病院産婦人科

4) 昭和大学薬学部臨床薬学講座薬物治療学部門

内藤 由貴*^{1,2)} 戸村 和希^{1,2)} 須永登美子^{1,2)}

永谷 明子^{1,2)} 内田 展^{1,2)} 田中 広紀^{1,2)}

粟屋真理子^{1,2)} 秋山 菜央^{1,2)} 楠 裕美子^{1,2)}

小川 公一³⁾ 向後 麻里⁴⁾ 佐々木忠徳¹⁾

抄録：パクリタキセルおよびカルボプラチン療法（TC療法）は、卵巣癌の標準治療として広く受け入れられている。われわれは、卵巣がん患者における術後補助化学療法後の増悪に関連する因子の探索を目的に解析を行った。卵巣がんと診断され、カルボプラチンを含む化学療法を施行した患者72名を対象とした。エンドポイントは増悪とした。腫瘍減量術施行時の患者背景に関してCox比例ハザードモデルを用い、増悪因子を抽出した。追跡期間の中央値は22か月（3～96）であった。72人のうち増悪した患者は35人、2年累積増悪率は50.8%であった。また、増悪した患者（n=35）のうち、32人（91.4%）は2年以内に増悪していた。増悪に関連する因子としてAlb, CA125, 病理組織, 残存腫瘍の有無の4因子が抽出された。多変量解析の結果、術後補助化学療法後の増悪に独立して関連する有意な因子として残存腫瘍の有無が抽出され、残存腫瘍のある患者はない患者と比較して2.681倍増悪リスクが高いことが示された（ $p < 0.05$ ）。医療者は本情報を共有し、患者の適正なリスクマネージメントを行うべきである。

キーワード：卵巣がん, 増悪因子, カルボプラチン, 残存腫瘍, 相対治療強度

緒 言

わが国において、悪性新生物による死亡率は男女ともに1位を占め、卵巣がんは女性性器悪性腫瘍の中で最も死亡数の多いがんであり、死亡率・罹患率はともに増加傾向である¹⁾。全病期において5年生存率は約60%であるものの、Ⅲ期では44.7%、Ⅳ期では28.5%と進行期症例における予後は極めて不良である¹⁾。卵巣がんは、術後の残存腫瘍の有無が予後と相関するため、optimal surgeryを目指した腫瘍減量術を行うことが原則であり、術後に補助化学療法を施行することが予後改善に有効とされている²⁾。現在、卵巣がんの術後補助化学療法の第一選択は、タキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法で

あり、パクリタキセル（PTX）+カルボプラチン（CBDCA）の2剤併用療法（TC療法）が推奨されている²⁾。また、ドセタキセル（DOC）+CBDCAの2剤併用療法（DC療法）やdose dense TC療法（ddTC療法）、weekly PTX+CBDCA（weeklyTC療法）も標準治療として検討されており、CBDCAは卵巣がん術後補助化学療法のキードラッグの一つである。しかし、卵巣がん治療ガイドライン上²⁾、CBDCAの投与量は、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）5～6と明確に示されておらず、増悪への影響は十分に検討されていない。

一方、TC療法は、grade 3以上の好中球減少症（37.0%）、白血球減少症（31.9%）、血小板減少症（12.9%）、ヘモグロビン減少症（5.9%）といった血液

*責任著者

毒性や grade 3 以上の末梢神経障害 (7.2%) といった投与規制因子により、治療継続が困難となる³⁾。特に、CBDCA 投与による grade 3 以上の血液毒性の発現は投与期間の延長および減量の要因となり、相対治療強度 (RDI) を低下させる。しかし、CBDCA による RDI と増悪との関連性については十分に検討されていない。

現在までに、Chan JK らにより早期卵巣がんの増悪に影響する因子として、年齢、stage、grade、cytology といった腫瘍関連因子が報告されている³⁾。しかしながら、進行期では多くの症例で術後補助化学療法を施行すること、腫瘍の骨盤内の癒着や転移などにより腫瘍残存のリスクが高いことなどの違いが挙げられるが、進行期において術後補助化学療法施行後の増悪に影響する因子は明らかにされていない。

これら治療関連因子や腫瘍残存リスクと増悪との関連性について、術後補助化学療法を施行した進行期も含めて明らかにすることは、初回化学療法を決定する時点から増悪リスクを考慮し、RDI を維持した CBDCA の投与量の選択を可能とし、患者の QOL 向上につながる可能性がある。

そこで、本研究では、治療選択の意志決定を支援することを目的に、CBDCA を含む術後補助化学療法を施行した卵巣がん患者を対象に、増悪に関連する因子の検討を行った。

研究方法

1. 調査期間および対象患者

2008 年 4 月から 2015 年 12 月までに昭和大学藤が丘病院産婦人科に入院し、卵巣がんと診断され、術後補助化学療法として CBDCA の AUC が 5 または 6 のレジメンを施行した患者 72 名を対象とした。

卵巣がんは、腹腔鏡および開腹手術により病理組織学的にがんとして診断された症例とし、病期は内診、直腸診、超音波検査、Computed tomography (CT) 画像、Magnetic resonance imaging (MRI) 画像をもとに The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 分類に従い決定した。

2. 調査項目

増悪に関する因子の検討は、入院診療録に記載されている腫瘍減量術施行時のデータを使用し、以下の項目を後ろ向きに調査した。

患者背景因子は年齢 (歳)、残存腫瘍の有無、腹水の有無、血液検査 (WBC, Hb, Plt, Cre, Alb, AST, CA125, CA19-9)、腫瘍関連因子は FIGO 分類、病理組織、薬剤関連因子はレジメンの種類 [TC, ddTC, DC, CBDCA+PTX+ベバシズマブ (CPB)], AUC, RDI について調査した。なお、RDI は以下の式より算出した。

$$\text{RDI (\%)} = \frac{\text{実際の投与量 (mg/m}^2/\text{週)}}{\text{(計画された投与量 (mg/m}^2/\text{週)} \times 100}$$

3. エンドポイント

エンドポイントは術後補助化学療法施行後の増悪 (再発を含む) とした。増悪は、CT の画像診断により原発巣の増大または腫瘍マーカーの上昇、また、転移巣は CT または MRI の画像診断により確認された腫瘍と定義した。観察期間は腫瘍減量術施行前の術前診察日から増悪までとし、増悪の確認ができなかった患者については最終来院日もしくは 2015 年 12 月 31 日を打ち切り日とし観察終了とした。無増悪生存期間は術後補助化学療法施行後から増悪までとした。全症例について術後補助化学療法施行後の累積増悪率を Kaplan-Meier 法で検討した。

4. 統計解析

術後補助化学療法施行後の患者背景因子・腫瘍関連因子・薬剤関連因子の 16 因子について、単変量および多変量解析を行い増悪と関連のある因子を抽出した。

単変量解析において、連続変数は、各々の基準値の上下限を用いて 2 群とした。従属変数を増悪としログランク検定を用いて個々の因子の関与を検討した。単変量解析で $p < 0.05$ となった因子について、Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析し、術後補助化学療法施行後の増悪に独立して寄与する有意な因子を抽出した。増悪を従属変数とし、単変量解析において有意な差が認められた因子を共変量として強制投入法で解析した。有意差は $p < 0.05$ として判定した。なお、解析は統計ソフト SPSS 23.0J (エス・ピー・エス・エス株式会社、東京、日本) を用いた。

5. 倫理的事項

本研究は既存の情報を用いた後ろ向きコホート研究であり、昭和大学藤が丘病院臨床試験審査委員会

による審査承認を得た（受付番号：2015124）.

結 果

1. 対象患者

患者背景因子を Table 1 に示す. 年齢は 55.6 ± 1.3 歳であった. 残存腫瘍ありは 63.9%, 腹水ありは 80.6%であった.

腫瘍関連因子のうち, FIGO 分類は I a または I b

が 5.6%, I c-IV が 94.4%と進行がんが大部分を占めており, 病理組織は 50.0%が漿液性腺がんであった.

薬剤関連因子のうち, レジメンの種類は TC 療法が 81.9%を占めており, CBDCA の AUC は 5 が 59.7%, 6 が 40.3%であった. RDI 100%の患者は 66.7%と半数以上が治療を完遂した.

2. エンドポイント

本研究における追跡期間中央値は 22 (3 ~ 96)

Table 1 Characteristics of the patients (n=72)

| Variable | Category | n (%) or mean \pm SD, median (min-max) |
|-------------------------|-----------------------|--|
| Age (years) | | 55.6 \pm 1.3 |
| FIGO | I a, I b | 4 (5.6) |
| | I c-IV | 68 (94.4) |
| regimen | TC | 59 (81.9) |
| | others ^a | 13 (18.1) |
| RDI (%) | 100% | 48 (66.7) |
| | < 100% | 24 (33.3) |
| AUC | 5 | 43 (59.7) |
| | 6 | 29 (40.3) |
| WBC (/ μ l) | | 7300 \pm 307 |
| Hb (g/dl) | | 12.0 \pm 0.2 |
| Plt (10^4 / μ l) | | 30.4 \pm 1.2 |
| Cre (mg/dl) | | 0.62 \pm 0.02 |
| Alb (g/dl) | | 3.90 \pm 0.07 |
| AST (U/l) | | 20.5 \pm 0.9 |
| CA125 (U/ml) | | 226.3 (8.6-11400) |
| CA19-9 (U/ml) | | 14.4 (1.2- 9080) |
| ascites | (+) | 58 (80.6) |
| | (-) | 14 (19.4) |
| Pathology | serous adenocarcinoma | 36 (50.0) |
| | others ^b | 36 (50.0) |
| Residual tumor | (+) | 46 (63.9) |
| | (-) | 26 (36.1) |

^addTC: dose dense paclitaxel and carboplatin, DC: docetaxel and carboplatin,

CPB: carboplatin and paclitaxel and bevacizumab

^bendometrioid adenocarcinoma, clear cell, granularosa, mucinous

FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics

TC: paclitaxel and carboplatin; RDI: relative dose intensity

AUC: area under the blood concentration time curve

か月であり、追跡期間中 35 例 (48.6%) に増悪を認めた。増悪期間中央値は 23 (3~54) か月であった。

術後補助化学療法施行後の累積増悪率は、6 か月が 12.9%、1 年が 34.0%、2 年が 50.8% であった (Fig. 1)。

3. 単変量解析

単変量解析の結果を Table 2 に示す。調査因子 16 因子の中から単変量解析では Alb, CA125, 病理組織, 残存腫瘍の有無の 4 因子が増悪因子として抽出された ($p < 0.05$)。それぞれの 1 年増悪率は、Alb < 3.8 g/dl は Alb ≥ 3.8 g/dl と比較して有意に増悪率が高かった (56.1% vs 24.3%, $p=0.016$)。CA125 > 226.25 U/ml は CA125 ≤ 226.25 U/ml と比較して有意に増悪率が高かった (42.8% vs 24.7%, $p=0.008$)。病理組織は漿液性腺がんがその他と比較して有意に増悪率が高かった (38.6% vs 29.3%, $p=0.045$)。残存腫瘍ありはなしと比較して有意に増悪率が高かった (44.5% vs 13.6%, $p=0.004$, Fig. 2)。卵巣がんによく認める腹水に関しては、腹水ありはなしと比較して増悪率が高い傾向にあったが、有意差はみられなかった (36.7% vs 18.7%, $p=0.724$)。

4. 多変量解析

多変量解析の結果を Table 3 に示す。術後補助化学療法施行後の増悪に独立して寄与する因子として残存腫瘍の有無が抽出された ($p < 0.05$)。個々のハザード比と 95% 信頼区間を Table 3 に示す。残存腫瘍のハザード比は 2.681 であり、残存腫瘍ありはなしと比較して 2.681 倍増悪リスクが増加する。

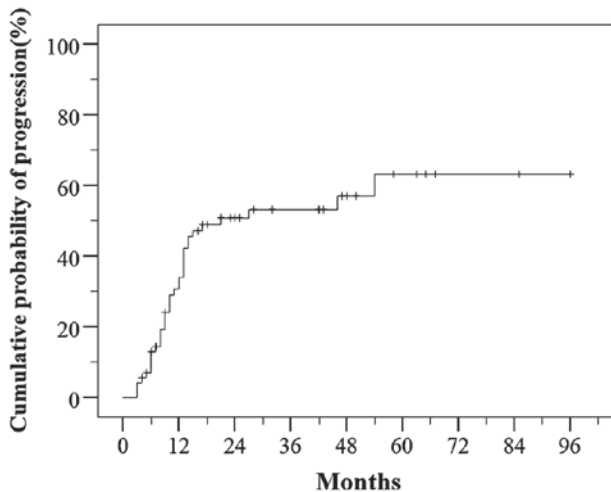


Fig. 1 Cumulative progression curve for all patients (n=72)

考 察

本研究では、進行期を含めた卵巣がん患者に対して、術後補助化学療法施行後の増悪に関連する因子が残存腫瘍の有無であることを明らかにした。これまでに、早期卵巣がんを対象とした増悪に影響する因子は報告されているが³⁾、進行期を含めた卵巣がん患者に対して、術後補助化学療法施行後の増悪に影響する因子の報告は初めてであり、本研究結果は、手術および術後補助化学療法を施行する際の重要な情報となり得るであろう。寄与度を示すハザード比は 2.681 であり、術後に残存腫瘍がある患者は残存のない患者と比較して 2.681 倍、増悪のリスクが高いことが示された。卵巣がんは術後の残存腫瘍の有無が予後に関与すると言われており⁴⁾、進行卵巣がんの患者の 5 年生存率は低い。本研究における 2 年増悪率は残存腫瘍ありが 64.3%、なしが 23.8% であり、腫瘍減量術において腫瘍が完全に摘出されなかった患者では増悪リスクが高いことが示された。これらは予後因子の報告と矛盾しない結果であり、残存腫瘍の有無が術後卵巣がん患者の増悪に深く寄与していることを示しており、増悪後の予後にも関連していることが示唆された。

われわれは、72 例の卵巣がん患者を平均追跡期間 22.2 か月、最長で 96 か月経過観察した。これまでに、長期的に観察した研究はほとんど報告されておらず、本研究結果は卵巣がん患者の長期経過を示す信頼性の高い調査結果と考えられた。また、術後補助化学療法施行後の累積増悪率は 2 年時点で 50.8% と高かった。全患者 (n=72) のうち 49% (n=35) が増悪しており、そのうち 82% (n=29) は残存腫瘍のある患者であった。増悪した患者のうち、32 人 (91.4%) は 2 年以内の増悪であり、2 年以内に増悪しやすいことが示唆された。以上のことから、残存腫瘍がある患者においては、術後 2 年間は腫瘍マーカーや画像診断などを含めたフォローアップをより慎重に行う必要があると考えられた。

これまでに RDI および CBDCA の目標 AUC と増悪との関連を示す報告が少ないことから、本研究において RDI や CBDCA の AUC と増悪との関連性を検討した。しかしながら、RDI や CBDCA の AUC と増悪との関連性は認められなかった。RDI の平均が 94.9% と、多くの患者で RDI が保たれて

卵巣がん患者の増悪因子

Table 2 Univariate analysis of predictive factor in the progression to chemotherapy (n=72)

| Variable | | n | the 1-year progression rate (%) | P value |
|---------------------------|-----------------------|----|------------------------------------|---------|
| Age (years old) | ≤ 56 | 40 | 34.3 | 0.913 |
| | > 56 | 32 | 33.9 | |
| FIGO | I a, I b | 4 | 33.3 | 0.453 |
| | I c-IV | 68 | 35.8 | |
| regimen | TC | 59 | 35.1 | 0.815 |
| | others ^a | 13 | 28.2 | |
| RDI (%) | < 100% | 24 | 44.1 | 0.155 |
| | 100% | 48 | 28.5 | |
| AUC | 5 | 43 | 31.5 | 0.617 |
| | 6 | 29 | 38.8 | |
| WBC (/μl) | ≤ 9100 | 64 | 32.5 | 0.638 |
| | > 9100 | 8 | 47.5 | |
| Hb (g/dl) | ≥ 11.3 | 55 | 33.9 | 0.553 |
| | < 11.3 | 17 | 35.0 | |
| Plt (10 ⁴ /μl) | ≤ 36.9 | 58 | 30.7 | 0.436 |
| | > 36.9 | 14 | 48.1 | |
| Cre (mg/dl) | ≤ 0.79 | 67 | 33.4 | 0.830 |
| | > 0.79 | 5 | 40.0 | |
| Alb (g/dl) | ≥ 3.8 | 50 | 24.3 | 0.016* |
| | < 3.8 | 22 | 56.1 | |
| AST (U/l) | ≤ 40 | 70 | 33.6 | 0.090 |
| | > 40 | 2 | 50.0 | |
| CA125 (U/ml) | ≤ 226.25 | 36 | 24.7 | 0.008* |
| | > 226.25 | 36 | 42.8 | |
| CA19-9 (U/ml) | ≤ 14.4 | 39 | 35.4 | 0.869 |
| | > 14.4 | 33 | 32.7 | |
| ascites | (-) | 14 | 18.7 | 0.724 |
| | (+) | 58 | 36.7 | |
| Pathology | others ^b | 36 | 29.3 | 0.045* |
| | serous adenocarcinoma | 36 | 38.6 | |
| Residual tumor | (-) | 26 | 13.6 | 0.004* |
| | (+) | 46 | 44.5 | |

* $p < 0.05$

^addTC: dose dense paclitaxel and carboplatin, DC: docetaxel and carboplatin,

CPB: carboplatin and paclitaxel and bevacizumab

^bendometrioid adenocarcinoma, clear cell, granarosa, mucinous

FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics

TC: paclitaxel and carboplatin; RDI: relative dose intensity

AUC: area under the blood concentration time curve

いたことがその原因の一つと考えられた。本研究を進めるうえでG-CSF製剤の使用率を含めた検討を行っていないが、RDIの維持にG-CSF製剤の使用の有無が影響していた可能性が考えられた⁵⁾。また、CBDCAの投与量と増悪との関連性も認められなかった。CBDCAのAUCは、理論上のAUCであり、実測のAUCとの間に解離が生じた可能性が考えられた。したがって、本研究からは、術後補助化学療法施行後の卵巣がんの増悪には、薬物治療因子よりも残存腫瘍の影響が強いことが明らかとなった。

単変量解析において、病理組織の有無が増悪に関連する因子として抽出され、漿液性腺がんであった患者の2年増悪率は58.0%、その他は36.0%であった。多変量解析では有意な増悪因子として抽出されなかったが、漿液性腺がんにおいて増悪率が高くな

る傾向が示唆された。本邦における組織型別発生頻度は、漿液性腺がんが36.0%と最も多い割合を占めており²⁾、本結果は本邦の卵巣がん患者においても残存腫瘍のある漿液性腺がん患者で増悪率が高くなる傾向を示すのではないかと考えられる。

卵巣がんに多い合併症の一つとして挙げられる腹水に関しても調査を行ったが、本研究においては増悪との相関は認められなかった。したがって、本研究からは、卵巣がんの増悪には腹水よりも残存腫瘍の影響が強いことが考えられた。

一方、いくつかの研究において、卵巣がんの増悪因子としてさまざまな生物学的因子が研究されている。漿液性腺がんのうちhigh-gradeの患者は進行例が多く、抗がん剤の感受性が高いとされている。low-gradeの患者では進行例が少なく、抗がん剤の感受性が低いとされており、その多くはKRASやBRAF遺伝子変異との関連が示唆されている⁶⁾。このように卵巣がんの増悪には遺伝子変異などの生物学的要因も関与しており、それぞれに適した治療戦略を立てることも重要であると考えられる。しかしながら、遺伝子変異の検査は日常診療ではルーチンには行われていない。それに対し、本研究で抽出されたりリスク因子である残存腫瘍の有無は、腫瘍減量術を施行されているすべての患者において得られる情報であり、増悪のリスクを予測するうえで重要な臨床的指標となるであろう。また、医療スタッフ間で本研究結果を共有することで、医療者が患者の術後補助化学療法後の増悪について共通の理解を得ることができ、適正な医療ケアや教育、患者のQOLの向上をもたらすことができるであろう。それゆえに、治療を選択する際には、増悪因子や予後因子を

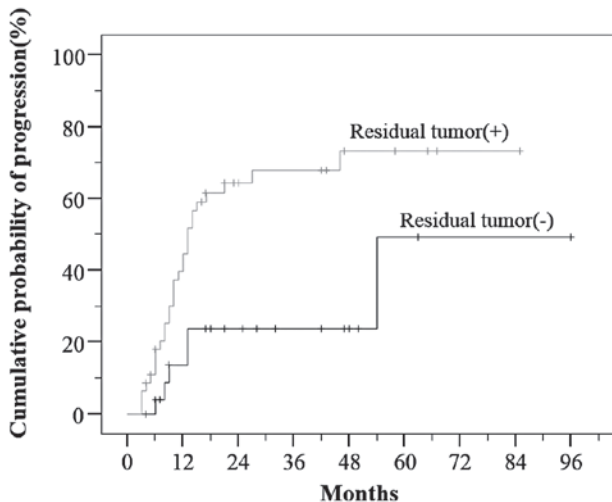


Fig. 2 Cumulative progression curve for all patients with or without Residual tumor (n = 72)

Table 3 Multivariate analysis of predictive factors in the progression to chemotherapy (n = 72)

| Variable | Category | β | HR | 95%CI | P value |
|----------------|--|---------|-------|-------------|---------|
| Alb (g/dl) | ≥ 3.8 vs < 3.8 | 0.608 | 1.837 | 0.874-3.864 | 0.109 |
| CA125 (U/ml) | ≤ 226.25 vs > 226.25 | 0.268 | 1.307 | 0.534-3.200 | 0.558 |
| Pathology | others ^a vs serous adenocarcinoma | 0.307 | 1.359 | 0.614-3.010 | 0.450 |
| Residual tumor | (-) vs (+) | 0.986 | 2.681 | 1.035-6.945 | 0.042* |

* $p < 0.05$

HR: hazard ratio = $\exp(\beta)$; CI: Confidence interval

^aendometrioid adenocarcinoma, clear cell, granular, mucinous

含めた効果や、副作用を総合的に考慮し、化学療法の投与を決定すべきである。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス. 最新がん統計. 2019年01月21日. (2017年3月21日アクセス) http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 2) 日本癌治療学会. がん診療ガイドライン. 卵巣がん. (2017年3月21日アクセス) <http://www.jsco-cpg.jp/item/22/index.html>
- 3) Chan JK, Tian C, Monk BJ, *et al.* Prognostic

factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2008;10:2202-2210.

- 4) Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, *et al.* Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2007;24:3621-3627.
- 5) Perez-Fidalgo JA, Bermejo B, Chirivella I, *et al.* Retrospective analysis of the use of G-CSF and its impact on dose response for anthracycline plus taxane-based schedules in early breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2014;9:814-822.
- 6) Gurung A, Hung T, Morin J, *et al.* Molecular abnormalities in ovarian carcinoma: clinical, morphological and therapeutic correlates. *Histopathology*. 2013;62:59-70.

ANALYSIS OF THE RISK FACTORS FOR PROGRESSION IN OVARIAN CANCER PATIENTS AFTER ADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH CARBOPLATIN

Yuki NAITO^{1,2)}, Kazuki TOMURA^{1,2)}, Tomiko SUNAGA^{1,2)},
Akiko NAGATANI^{1,2)}, Noberu UCHIDA^{1,2)}, Hironori TANAKA^{1,2)},
Mariko AWAYA^{1,2)}, Nao AKIYAMA^{1,2)}, Yumiko KUSUNOKI^{1,2)},
Koichi OGAWA³⁾, Mari KOGO⁴⁾ and Tadanori SASAKI¹⁾

¹⁾ Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University

²⁾ Department of Pharmacy, Showa University Fujigaoka Hospital

³⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University Fujigaoka Hospital

⁴⁾ Division of Pharmacotherapeutics, Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Showa University

Abstract — Paclitaxel and carboplatin (TC) is widely accepted as the standard treatment for ovarian cancer. We retrospectively evaluated the clinical data of patients with ovarian cancer to develop a reliable method for predicting progression after adjuvant chemotherapy. We analyzed the data of 72 patients who received carboplatin-containing regimens, and the endpoint was cancer progression. Factors significantly related to progression were identified using univariate and multivariate analyses. The median follow-up interval was 22 (3–96) months, 35 of the 72 patients showed progression, and the cumulative progression rate at two years was 50.8%. In 32 of the 35 patients who showed progression it occurred within 2 years after adjuvant chemotherapy. In the univariate analysis, progression was associated with Alb, CA-125, pathology, and residual tumor. In the multivariate analysis, residual tumor independently contributed to the progression after adjuvant chemotherapy for ovarian cancer. Patients with residual tumor had 2.681-fold increased progression compared to patients without residual tumor ($p < 0.05$). Therefore, medical professionals should anticipate appropriate risk managements.

Key words: ovarian cancer, risk factor of progression, carboplatin, residual tumor, relative dose intensity

[受付：6月14日，受理：10月24日，2018]