

教育講演

卵巣癌の治療とフォローアップ

久留米大学教授 薬師寺道明

Treatment and Follow-up for Ovarian Cancer

Michiaki YAKUSHIJI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine, Kurume

はじめに

卵巣癌の治療が、単に腫瘍の摘出より始まったことは他科領域の癌治療と同様である。その後 X 線照射装置の開発や抗癌剤ナイトロゼンマスタードの登場により、治療成績の向上に応用が試みられた。しかし、抗癌剤による治療は、あくまでも脇役の域を出なかつたと思われる。

一方、近年における麻酔学の進歩は、手術療法に大きな改革をもたらしたが、卵巣癌でも新しい術式の模索が行われ、また super voltage の放射線照射装置やアルキル化剤の登場に伴って、手術、放射線、化学療法の二者あるいは三者併用での臨床試験が進められてきた。とくに最近の卵巣癌治療に大きな変化を与えたのは cisplatin の登場で、手術に加えた全身療法としての化学療法が合理的治療として検討され、好成績を得たとの報告もみられる。しかし、進行癌を中心に行われてきた治療法は、当然のことながら各報告者間で合意に達していない問題も多い。したがって、本稿では国内、外における卵巣癌治療の成果や問題点を整理すると共に、最近 FIGO より提唱された新しい臨床期別分類が、今後の治療法に与える影響についても言及したい。なお、卵巣に発生するすべての悪性腫瘍について触れるのは困難であるから、ここでは比較的腫瘍の性格が明らかで、また発生頻度が最も高い腺癌の成績を中心に述べる。

I. 早期癌の治療

1. 現状と問題点

本来、卵巣の早期癌は卵巣に局限した癌を指すべきものであるから、手術的に curable でなければならない。しかし、従来の FIGO 分類に則した早期癌に該当する I 期癌の予後をみると、FIGO およびわれわれの集計でも満足すべき成果が得られていない。この点については過去より指摘されてきたことであるが、“例え早期癌といえども、その1/3は早晚再発する”という

一般概念を、止むを得ない事実として受け止めてきたきらいがあると思われる。とくに Ic 期の予後は IIa および IIb 期の予後と近接しているため、Ic 期を“癌が卵巣に局限している”という I 期の category のなかに入れるのは問題がある。このことは本邦の多くの研究者が指摘してきた点である。したがって、早期癌とはどのような癌を指すのか？ その criteria をめぐって大きなジレンマが感じられてきた。

また、前述のごとく手術療法は早期癌に対して最も効果的治療法で、腫瘍の摘出のみでよいはずである。しかし、再燃や再発を認める過去の事実から、腫瘍のみの摘出で大丈夫なのか？ との疑問が出発点となり、さらに拡大した術式が検討されている。

早期癌に対する手術術式で、ようやく合意を得つつあるのは両側付属器ならびに子宮全摘術と大網切除術の併施である。なかでも多くの histiocyte を含む大網の切除については論議をされたが、初期の再発を大網に認めることが多いこと、大網切除併施群が非併施群に比べて予後が良好であつたという文献上⁷⁾⁹⁾の根拠から各国の施設で臨床試査が行われ、本邦も例外でない。しかし、大網切除の厳密な意義を認めたその後の報告は少ない。本邦では太田²⁾がやや治療効果を認めつつあるも、有意差を引出すまでに至っていない。われわれの成績も同様に、手術術式や大網切除の意義を早期癌では認めていない(図1)。

化学療法は早期癌に対して必要か否か？ この問題が論じられるのは、従来の早期癌 category では術後に再発を認めることにほかならない。

Young¹¹⁾は正確な staging を行えば術後療法を省略できると述べているが、反論もある。もちろん、手術的に完全に摘出し得たと考えられる癌でも invisible のものもあり、また腫瘍各々の biological behavior を考慮すると必ずしも否定できない。

われわれもこの問題に対して明確な答を出すことが

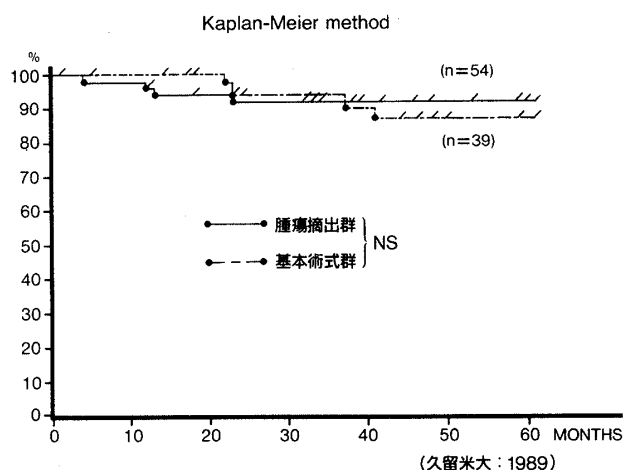


図1 手術術式と予後 (Stage Ia+Ib)

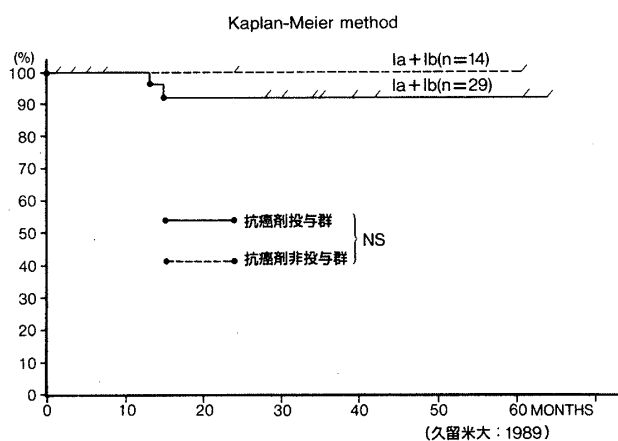


図2 抗癌剤投与の有、無による予後

できないが, Ia, Ib 期症例で術後化学療法の有、無と予後に有意差を認めていない (図2)。

Second-Look Operation (SLO) が卵巣癌管理に導入されて久しい。そしてこの術式の評価に関する報告も極めて多い。また、この名称をめぐっても論議されている。SLO とは clinical, laboratory, imaged examination で no evidence of disease の症例に行うものを指し、その他の症例では second surgery または second laparotomy、最近では extent disease laparotomy 等の名称が提唱されている。早期癌への応用は上述した SLO の意義から必要と考えられる。しかし、①真の negative SLO は、施行の有、無にかかわらず生存している。すなわち、over treatment にならないか？ ② positive SLO では残存腫瘍が microscopic の例を除くと今のところ有効な手段はない。③ SLO 施行例と非施行例との間に、randmized study で予後の差が出ていない、などの疑義が出されている。われわれが、初回完全摘出群で、しかも術前に何ら再発徴

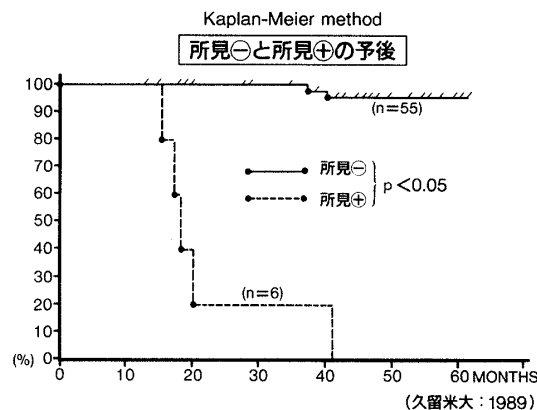


図3 Second-Look Operation 成績 (初回完全摘出群)

候を認められなかつた症例について SLO を行つた成績を図3に示した。61例中6例に再発が確認され、本法の有効性の一面をうかがうことができる。しかし、再発を認めた6例は、化学療法の regimen を変更しながら努力を行つたにもかかわらず、その予後は不良で、positive SLO に対する一つの問題点を浮かび上がらせる。

2. 今後の展望

1985年、西ベルリンで開催された FIGO cancer committee において、新しい臨床期別分類が承認された⁶⁾。本邦においても日本産科婦人科学会卵巣腫瘍登録委員会で討議した結果、新分類を採用することにし、日本産科婦人科学会雑誌に解説を加え報告されている³⁾。とくに従来の分類で勘案されていなかった後腹膜リンパ節への転移の有、無を含めた検索が要求されるなど、より正確な staging が行われるようになった。このリンパ節の転移をめぐる問題は、すでに十数年前より指摘されてきたことで、従来の FIGO 分類の I 期に相当するもののなかにはリンパ節転移を認めたとする報告が多い⁴⁾⁵⁾(表1)。これらの成績は、新分類によると III 期に分類されるべきもので、今後は正確な staging が行われるに伴い早期癌の取り扱いに変革がみられることと思われる。すなわち、早期癌の criteria がより明確になるであろうし、それに伴つて手術的に curable な癌の選択が行われ、lymphadenectomy の評価による合理的術式の確立が期待される。また、リンパ節転移と癌組織の biological behavior についても検討が行われつつあるので、抗癌剤投与の要否や SLO 省略への道が開かれるであろう。

II. 新しい分類をめぐる問題

前述のごとく、新しい分類は後腹膜リンパ節への転

表 1 卵巣癌 I・II期における後腹膜リンパ節転移 (%)

報 告 者	Para-aortic node		Pelvic node		Para+Pelvic node	
	Stage I	Stage II	Stage I	Stage II	Stage I	Stage II
Knapp 1974	(12.5)					
Delgado 1977	(20.0)	(20.0)				
Musumeci 1977	(7.0)	(0.0)				
Piver 1978	(0.0)	(0.0)				
Averett 1983	(9.1)	(33.3)				
Chen 1983	(18.2)	(20.0)	(9.1)	(10.0)		
di Re 1987	(40.0)		(40.0)		(20.0)	
Burghardt 1987			(26.1)	(50.0)		
九州大 1989	(3.0)	(7.7)	(10.5)	(16.7)		
東京大 1989	(0.0)	(75.0)	(10.5)	(50.0)		
久留米大 1989	(0.0)	(10.0)	(7.0)	(10.0)	(0.0)	(10.0)

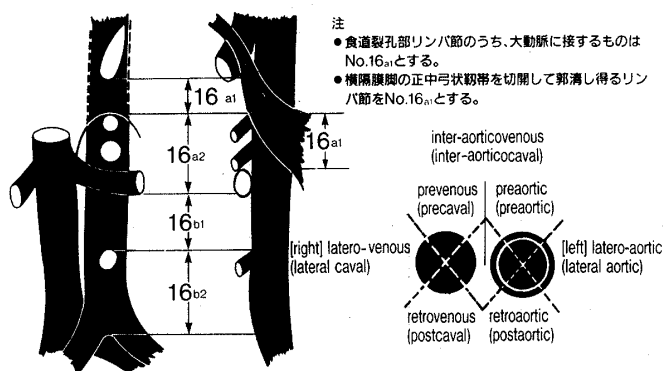


図 4 日本癌治療学会合同リンパ節委員会(1989)(案)

移の有、無が加味されているため、傍大動脈リンパ節を含めたリンパ節の郭清あるいは生検が要求される。この手技は、骨盤内リンパ節郭清のみになじんできた一般臨床医にとっては困難を感じるという意見もある。しかし、系統的にリンパの流れや解剖学的な問題を理解して行えば、さほど困難なことではない。

卵巣癌の進展経路は連続性、播種性に腹腔内を介する経路と、リンパ行性に後腹膜を介する経路が主で、卵巣に局限した癌が直接血行を介して遠隔転移を起こすことはまれである。腹腔を介する小転移巣は手技的に摘出が困難でなく、また近年開発された新しい抗癌剤 (cisplatin など) で、ある程度制御することができる。しかし、後腹膜のリンパ節は抗癌剤での制御が困難であるため、早期癌に対する郭清操作は正確な staging と共に治療的意義をも有することになる。

一方、卵巣癌における後腹膜リンパ節の郭清は“どこまで行か?”ということも関心事の一つであろう。したがって、その点について少し触れておく。図 4 は

日本癌治療学会合同リンパ節委員会より提出された腹部大動脈リンパ節 (No. 16) の分類案である。この案に従えば、腹部大動脈とは横隔膜脚の筋肉に含まれる裂孔部大動脈を含むとされている。すなわち、腹部大動脈リンパ節領域の郭清とは、16a 部の郭清も意味する。しかし、16a 部の郭清を充分に行うとすれば、Kocher 授動術や左腎、脾、脾の脱転が必須となり、また No. 16a2 lateral の完全郭清には左副腎の切除も余儀なくされる。また、No. 16a2 inter-aorticocaval の完全郭清には脾頭部を温存した状態では困難である。

われわれは、卵巣癌手術における合理的な No. 16 リンパ節の郭清は、左腎動、静脈下縁までと考えている。すなわち、腹腔内臓器の大動脈周囲リンパへの流れは、左右の腎動、静脈下リンパ節を terminal node とし、ここから大動脈脊部へと太い輸出管を出し、胸管に連続するからである。とくに、卵巣など下腹部臓器から大動脈周囲を上行するリンパ路は、左腎静脈下縁のリンパ節に直結しているので同部のリンパ節郭清は必要である。しかし、さらに連絡リンパ管を介して累々と転移を示すものは郭清効果の面で期待が持たれない。

III. 進行癌の治療

1. 現状と問題点

初回手術時に可能な限り腫瘍の摘出を行い、残存腫瘍径を小さくすることで予後が改善されたとする報告は多い。この初回手術における aggressive な cytoreduction の必要性を説いたのは Munell⁷⁾であるが、その後集積された治療成績からほぼ定説化しているといえよう。図 5 に初回手術時における cytoreductive surgery の完遂後と予後の関係についてわれわれの成績を示した。この成績は、可能な限り初回手術で腫瘍

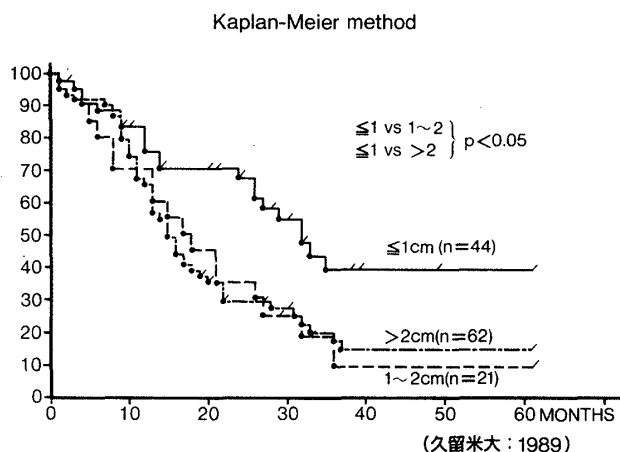


図5 残存腫瘍径と予後 (Stage III・IV)

を縮小する意義を物語っていると思われる。しかし、この定説に疑義を唱える者もあり、Thigpen et al.¹⁰⁾は、二つの疑義について述べている。第一は、cytoreductive surgery で得られた良好な治療成績が手術によるものか？あるいは摘出手術が行われた時点でその症例が less extensive disease の反映ではないのか？第二は、cytoreductive surgery が有効であったとしても III, IV 期の進行癌の場合、optimal cytoreduction を行い得る症例が果たして数多くあるのだろうか？という点についてである。平林¹¹⁾は上述の2点について、いずれも同意的立場をとっている。われわれも第一の疑義について反論すべき明確な答は持っていない。第二の疑義については肯定し得るものと考える。

表2に初回手術時の cytoreductive surgery の成功率を文献上から示した。われわれが残存腫瘍の最大径を2cm以下に縮小し得たのは他の文献に比べて高いが、約半数にすぎなかった。一方、これらの疑義は初回手術時に積極的に cytoreductive surgery を行うか、あるいは試験開腹 (staging laparotomy) に留めて抗癌剤治療を行い、second surgery で cytoreduction を行うかという問題にも関連する。表3に初回手術を試験開腹に留め、抗癌剤治療で PR を得られた症例について、second surgery の残存腫瘍摘出成功率を示した。いずれも second surgery 前の縮小率が高いほど成功率が高かった。また、手術の完遂後と予後との関係を見ると、残存腫瘍の縮小率が高いほど予後が良好であった (図6)。さらに、前述した初回手術で積極的に残存腫瘍を縮小した群と、second surgery で残存腫瘍を縮小した群の予後を比較してみると、後者の方が良好な成績を示していた。この結果は、ASCO で Lawon et al. が報告した neo-adjuvant chemotherapy の提唱を支持する一面を示している。しかし、われわれが second surgery で残存腫瘍を縮小した群は、化学療法に感受性を示したものを対象としているから、予後良好であることは当然の結果といえないだろうか。このことは NC および PD 群で腫瘍を可及的に摘出し得たものが9例あったが、その予後は PR 群の予後に比して不良であったことからうかがえる。いずれにしても、初回手術時に cytoreductive surgery を行なった方がよいのか、second surgery で行なった方がよいのか

表2 Cytoreductive surgery の成功率 (Stage III・IV)
(残存腫瘍の最大径2cm以下)

Author	Year published	Number of patients	Optimal (%)
Hacker et al.	1983	47	(66)
Neijt et al.	1984	186	(31)
Wharton and Edwards	1984	395	(39)
Redman et al.	1986	86	(40)
Neijt et al.	1987	191	(49)
di Re et al.	1987	182	(21)
久留米大	1989	127	(51)

表3 Second surgery (SS)前の腫瘍縮小率と摘出成功率

SS 前縮小率	症例数	可及的摘出可能	摘出不可能	摘出成功率
50%未満	6	1	5	17%
50%以上75%未満	25	23	2	92%
75%以上	4	4	0	100%

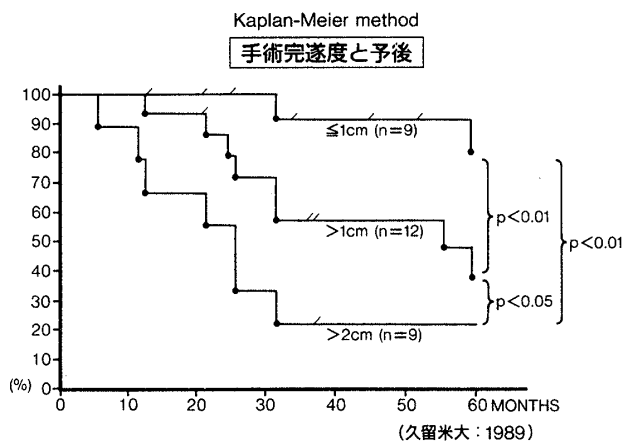


図6 Second surgery による残存腫瘍の縮小率と予後

かについては厳密な control study がないので結論を出し得ない。

進行癌の予後を改善させるために最も期待がかけられているのは化学療法である。とくに近年では、cis-platin を基剤とした多剤併用療法の一次効果は、従来みられなかった成績を挙げつつある。しかし、化学療法の成績が集積されるに伴って、必ずしも良い結果のみではなく、むしろ悲観的見解を述べるものもある。Neijt⁹⁾は、化学療法で組織学的にも完全に叩き得たと思われる症例でも、生存曲線は72カ月後を経てプラトーに達せず下降を続けることから、結局化学療法では治癒し得ないのではないかと述べている。その他化学療法の効果と延命効果について疑問を持った報告も少なくない。図7に同一 regimen で化学療法を行つた進行癌の予後を示した。われわれのこの成績は cis-platin による化学療法の進歩の一面を示していると思われ、悲観的材料のみとは考えられない。しかし、手術的手段 (cytoreductive surgery) と化学療法との組合せが、どのように有効に結びついているのかについては明確な回答ができない。ただ現時点でいえることは、可能な限り腫瘍を摘出することにより化学療法の効果を有利にし、延命効果に結びつきつつあることは疑いない。

2. 今後の展望

化学療法のみで癌を完治できない現時は、初回手術時に aggressive に cytoreductive surgery を行うべきか、second surgery で行うべきか、という問題への解答が迫られる。それには randomized study が必要であるが、必ずしも容易ではない。したがって、以下われわれが現在進行癌について行っている臨床試験の要点を参考までに示しておく。

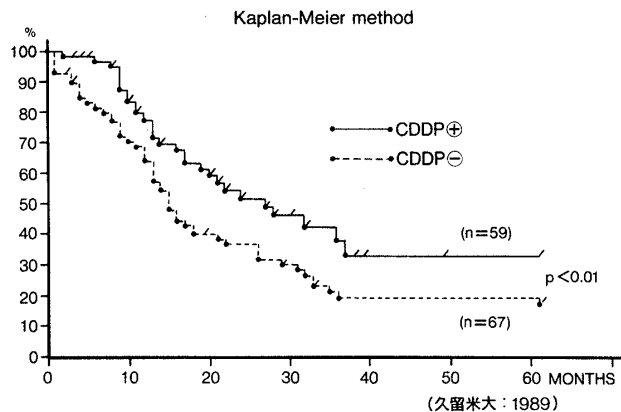


図7 化学療法別予後 (腺癌 III・IV 期)

Cytoreductive surgery を行う場合は、可能な限り腫瘍を縮小するよう努力し、残存腫瘍の最大径を1cm 以下にすることを目標にする。その理由は、前述した過去の実績に立脚する。また、リンパ節の郭清は腫瘍の maximam reduction が可能例では徹底し、術後は化学療法による耐性獲得を避けるため、短期集中療法とする。また、SLO で所見がなかった group については、組織型や組織の分化度、年齢等を考慮した慎重なフォローアップで high risk group が選択できる資料を得るよう努める。positive SLO 例では再燃巣をできるだけ摘出し化学療法の regimen を変更するが、化学療法は negative, positive いずれの場合も統一した regimen 下で行い、今後の参考資料となるよう心掛けていく。

試験開腹に留める例では staging laparotomy の意味をよく理解し、病勢を正確に把握しておく。術後に neo-adjuvant chemotherapy を行うが、現段階では chemotherapy で CR に持つていくのが困難なため、second surgery の時期決定を誤らないようにする。通常2コースを目途とするが、PR を得られつつある例では追加治療を行い、それ以上の効果が認められなければ second surgery に踏み切る。一方、これらの症例は化学療法の効果を直接観察できる最も適切な in vivo 試験であるから、詳細な検討を行い今後の資料とする。second surgery でも残存腫瘍の摘出を図るが、可能な限り腫瘍の摘出に努力することはいうまでもない。

おわりに

卵巣癌の治療とフォローアップというテーマで、現状と問題点を中心に述べてみた。早期癌についての疑義は次第に明らかにされつつあるので将来の見通しは

明るいが、進行癌についてはなお厳しいものがある。したがって、卵巢癌の予後を改善するためには早期発見につぎるといえよう。しかし、卵巢癌の特殊性から早期発見法の開発は容易ではなく、一方では進行癌への対処を迫られているのが現実である。幸いにして日本産科婦人科学会卵巢腫瘍登録委員会では取り扱い規約もまとまり本格的な研究が再スタートしたし、婦人科癌化学療法研究会や各地区での研究会も活発な動きをみせているので、近い将来には日本独自の治療法が確立されることを期待したい。

文 献

1. 平林光司：手術療法の実施時期—Neoadjuvant chemotherapy を中心に—。産婦の実際, 38: 679, 1989.
2. 太田正博：早期癌の手術療法。産婦の実際, 38: 697, 1989.
3. 卵巢腫瘍登録委員会報告：新臨床期別分類の提案について。日産婦誌, 40: 121, 1988.
4. 吉川裕之：卵巢癌における後腹膜リンパ節郭清の意義。産婦の実際, 38: 715, 1989.
5. *di Re, F., Fontanelli, R. and Raspaliest, F.* : Ovarian cancer—Extended radical and debulking surgery Urology. Proc. 3rd. Int. Symposium, 69, 1987.
6. FIGO announcement: Changes in definitions of clinical staging for carcinoma of the ovary. Am. J. Obstet. Gynecol., 156: 263, 1987.
7. *Munnell, E.W.* : The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. Am. J. Obstet. Gynecol., 100: 790, 1968.
8. *Neijt, J.P.* : Complete remission at laparotomy: Stille a gold standard in ovarian cancer? Lancet, 3: 1028, 1986.
9. *Rembertom, F.A.* : Carcinoma of the ovary. Am. J. Obstet. Gynecol., 40: 751, 1940.
10. *Thigpen, T., Vance, R., Lambuth, B., Balducci, L., Khansur, T., Blessing, J. and McGehee, R.* : Chemotherapy for advanced or recurrent gynecologic cancer. Cancer, 60: 2104, 1987.
11. *Young, R.C.* : Initial therapy for early ovarian carcinoma. Cancer, 60: 2042, 1987.

Synopsis

Current status and problems concerning the theme of the treatment and follow-up against ovarian cancer were presented. In the early stage tumors, a newly proposed staging criteria by FIGO will help to resolve the problems. Accurate staging operation may clarify the definite criteria of 'early' cancer and allows to select out subgroup of curable patients by surgery alone. Systematic lymph adenectomy may also define how extensive the initial operation should be.

Considering the situations surrounding the progressive disease, however, much remains to be resolved. Which should we take as the primary treatment, surgical or chemical cytoreduction? Since neither surgery nor chemotherapy has curative potential as a monotreatment, indeed, it is important to realize to know the best timing of sequencing or combining of these treatment modalities.

To define the optimal management for patients with ovarian cancer, a randomized clinical trial should be designed using various treatment protocols.