

Ia 期卵巣癌の取り扱い—術後化学療法省略の試み—

筑波大学臨床医学系産婦人科

角田 肇 西田 正人 有沢ゆう子 佐藤 豊実
 沖 明典 市川 喜仁 久保 武士

Treatment of Stage Ia Ovarian Cancer

Hajime TSUNODA, Masato NISHIDA, Yuuko ARISAWA,
 Toyomi SATO, Akinori OKI, Yoshihito ICHIKAWA
 and Takeshi KUBO

*Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Medicine,
 University of Tsukuba, Ibaraki*

概要 1984年から1992年までの9年間に筑波大学付属病院産婦人科で治療した胚細胞性腫瘍を含んだ卵巣悪性腫瘍96例に対して、卵巣癌基本術式として、腹式単純子宮全摘術、両側付属器切除術等に加え、傍大動脈リンパ節を含む後腹膜リンパ節郭清術を初めとする拡大手術を行い正確な staging に努めた。術前診断が良性腫瘍であり、基本術式が施行されなかったものは、引き続いて re-staging のために再開腹し基本術式の追加を行った。この結果 Ia 期と診断された症例に対しては、術後化学療法を省略することの可否について prospective study を行った。

1. 卵巣悪性腫瘍96例中 Ia 期症例は30例31.3%であった。また、これは I 期症例44例の68.2%に相当した。

2. 術中所見で病巣が片側卵巣に局限し Ia 期と思われた症例36例のうち6例が術後病理診断で up-stage された。その内訳は後腹膜リンパ節(傍大動脈リンパ節を含む)転移のため IIIc 期に分類された症例4例、大網に顕微鏡的播種巣を認めたために IIIa 期に分類された症例1例、腹腔内細胞診陽性のため Ic 期に分類された症例1例であった。

3. Ia 期の組織型は、粘液性嚢胞腺癌が15例50%と最も多かった。また、分化度は LPM, 高分化型腺癌がほとんどであり、低分化型腺癌は30例中1例であった。

4. 観察期間中、1例が10カ月後に再発死亡したが、この症例は Ia 期唯一の低分化型(類内膜)腺癌であった。残りの29例(96.7%)は術後化学療法を省略したが、再発なく生存している。

以上の結果より、後腹膜リンパ節郭清術を含んだ拡大手術により正確な staging に努めることにより、肉眼的に片側卵巣に局限していると思われるような症例でも高頻度に卵巣外に進展していることが明らかとなった。また、正確に staging された Ia 期症例に対しては、組織分化度を十分考慮し、高分化型腺癌に限って術後化学療法を省略すべきと考えられた。

Synopsis Ninety-six patients with primary ovarian cancer were treated at Tsukuba University Hospital between 1984 and 1992. For all of these patients except stage IV, surgical treatment including pelvic and paraaortic lymphadenectomy was employed to confirm the clinical stage exactly. Re-staging laparotomy was performed in cases with an incomplete initial operation.

In thirty cases the primary tumors were truly confined to the unilateral ovary (stage Ia). In six patients, though the tumor appeared to be confined to the unilateral ovary macroscopically at the time of the operation, the stage changed to Ic in one case, IIIa in one case and IIIc in 4 cases as found by postoperative confirmation. The most common tumor in stage Ia was mucinous cystadenocarcinoma. In 23 patients with stage Ia, histological grading could be obtained. Twenty-one cases were low potential malignancy or grade 1, whereas grade 3 was found in only one case. None, except one case diagnosed as stage Ia, has had a recurrence in spite of the absence of adjunct therapy, but one patient with grade 3 endometrioid carcinoma died of the disease 10 months after staging lapar-

otomy.

In conclusion, even though the tumor appears to be confined to one ovary, a staging laparotomy should be conducted in all patients. When the tumor is proved to be limited to only one ovary and is also histologically confirmed to be less than grade 3, it is considered that no further treatment is necessary.

Key words: Ovarian cancer・Stage Ia・Staging laparotomy

はじめに

従来、I 期卵巣癌の予後は必ずしも良好でないことはよく知られた事実であり、その一因として、肉眼的に卵巣に限局しているような早期卵巣癌においてもしばしば後腹膜リンパ節転移を来していることが指摘されている。その結果、1988年より採用された卵巣癌の新臨床進行期分類¹⁾においても、進行期決定にあたっては、後腹膜リンパ節転移を認めた場合 IIIc 期に分類されるようになったため、早期卵巣癌の診断、手術法においても後腹膜リンパ節郭清術は基本術式として必須と考えられる。また、我々はこのように正確に staging された Ia 期症例は術後化学療法の省略が可能と考え、新分類の採用に先立ち1984年より卵巣癌の基本術式として腹式単純子宮全摘術、両側付属器切除術等に加えて、傍大動脈リンパ節を含めた後腹膜リンパ節郭清術を施行している。

さらに、このような正確な staging laparotomy により確定した Ia 期症例に対してのみ術後化学療法、second look operation を省略する prospective study を行い、その成績について検討した。

対象と方法

対象症例は1984年から1992年までの9年間に筑波大学付属病院産婦人科で治療した胚細胞性腫瘍を含んだ卵巣悪性腫瘍96例である。これらの症例に対して、卵巣癌基本術式として腹式単純子宮全摘術、両側付属器切除術、大網切除術、傍大動脈リンパ節を含んだ後腹膜リンパ節郭清術、腹腔内細胞診、1991年以降は虫垂切除術も追加し、正確な staging に努めた。他院より良性卵巣腫瘍として片側付属器切除術を施行したところ、術後病理診断で悪性腫瘍と判明し紹介された症例は、不完全手術例として再開腹し卵巣癌基本術式を完遂した(re-staging laparotomy)。妊孕性温存を必要とする若年者の早期卵巣癌患者に対しては、卵巣癌

基本術式から腹式単純子宮全摘術、対側付属器切除術を省略し、対側卵巣生検でこれを代用したが、後腹膜リンパ節郭清術を含めた他の術式は完遂した。

このような卵巣癌基本術式により診断された I 期症例のうち、Ia 期症例に対しては術後化学療法を省略し、その後外来管理とした。一方、Ib 期以上の症例で完全手術例は、原則として CAP 療法 (Cyclophosphamide 500mg/m², Adriamycin 50 mg/m², Cisplatin 60mg/m²) 5 コースを術後化学療法として施行し、初回治療後一年目を目安に治癒判定のために second look operation を行った。以上の症例の予後をすべての症例で追跡調査し、その生存曲線を Kaplan-Meier 法により求めた。

さらに、臨床進行期と共に予後に関係するといわれている組織型、分化度についても再度、検討解析した。分化度は漿液性・粘液性嚢胞腺癌、類内膜腺癌について再検鏡し、類内膜腺癌は子宮体癌取り扱い規約²⁾に準じて、漿液性・粘液性嚢胞腺癌については、これに加えて Scully の分類³⁾を参考にして low potential malignancy (LPM), grade I~III (GI~III) に分類した。

統計学的検定は組織型、分化度を χ^2 検定により行った。

結 果

9 年間に当院で経験した卵巣悪性腫瘍96例中 Ia 期症例は30例31.3%であった。また、これは I 期症例44例の68.2%に相当した(表1)。術後病理診断により、術中、推定された進行期より up-stage された症例の一覧を表2に示す。術中所見は片側卵巣に限局して Ia 期と思われた症例6例で up-stage された。その内訳は後腹膜リンパ節単独転移のため IIIc 期に分類された症例4例、大網に顕微鏡的播種巣を認めたために IIIa 期に分類

された症例 1 例, 腹腔内細胞診陽性のため Ic 期に分類された症例 1 例であった。

進行期別に組織型をみると Ia 期症例では, 粘液性嚢胞腺癌 15 例 (50.0%), 漿液性嚢胞腺癌 6 例 (20.0%), 明細胞腺癌 4 例 (13.3%) の順になり, Ib, c 期でも粘液性嚢胞腺癌 6 例 (42.9%), 明細胞腺癌 4 例 (28.6%) であった (表 3)。

進行度, 予後との関係について指摘されている

表 1 臨床進行期分類

I 期	44例 (45.9%)
Ia 期	30例
Ib 期	2例
Ic 期	12例
II 期	8例 (8.3%)
III 期	39例 (40.6%)
IV 期	5例 (5.2%)
合計	96例

表 2 術中 Ia 期と思われたが, 術後 up-stage された症例

年齢	組織型	臨床進行期	up-stage の根拠	転帰	追跡期間
1 49	類皮嚢胞癌	III c	傍大動脈リンパ節転移	生存	105ヵ月
2 45	明細胞腺癌	Ic	腹腔内細胞診陽性	再発生存	72ヵ月
3 38	明細胞腺癌	III c	閉鎖リンパ節転移	再発死亡	41ヵ月
4 66	類皮嚢胞癌	III c	傍大動脈リンパ節転移	生存	31ヵ月
5 25	明細胞腺癌	III c	傍大動脈リンパ節転移	生存	32ヵ月
6 19	未分化胚細胞腫	III a	大網微少転移巣	生存	22ヵ月

表 3 I 期卵巣癌の組織型

組織型\進行期	I 期		
	a	b	c
漿液性嚢胞腺癌	6	0	1
粘液性嚢胞腺癌	15	1	5
類内膜腺癌	2	1	1
明細胞腺癌	4	0	4
未分化癌	0	0	1
類皮嚢胞癌	3	0	0
その他	0	0	0
合計	30	2	12

表 4 I 期卵巣癌の分化度

組織型\進行期	I 期		
	a	b	c
LPM (境界悪性)	10	0	4
G I (高分化)	11	2	3
G II (中分化)	1	0	0
G III (低分化)	1	0	0
合計	23	2	7

(漿液性・粘液性嚢胞腺癌, 類内膜腺癌に限る)

分化度は Ia 期症例では LPM 10 例, GI 11 例なのに対して GIII はわずか 1 例のみであった。Ib, c 期でも LPM 4 例, GI 5 例であった (表 4)。

以上の卵巣癌 I 期症例の生存曲線を Kaplan-

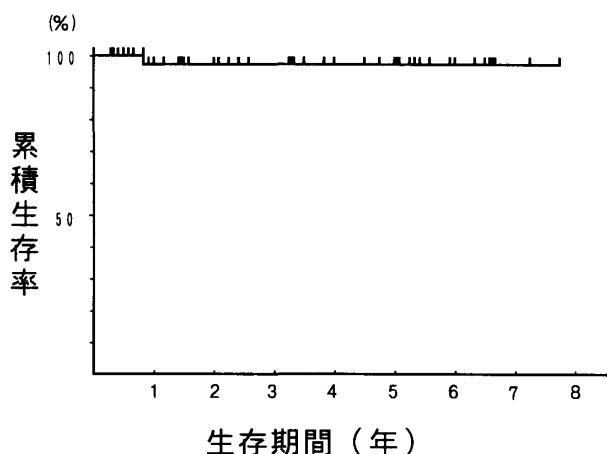


図 1 I 期卵巣癌の予後 (Kaplan-Meier 法)

Meier 法により求めた (図 1)。Ia 期症例 30 例中 1 例が 10 ヶ月後再発死亡したが, この症例は Ia 期唯一の GIII 低分化型腺癌であった (図 2)。その他の Ia 期症例は全例, 再発兆候なく生存していた。Ib, c 期 14 例には死亡例は存在しなかった (I 期 5 年生存率 97.4%; 中間値 40 ヶ月)。

考 察

患者の生命予後をできるだけ正確に予測するために決定される悪性腫瘍の臨床進行期分類では, I 期は罹患臓器に病変が限局していることを意味している。したがって, 早期癌に相当する Ia 期症

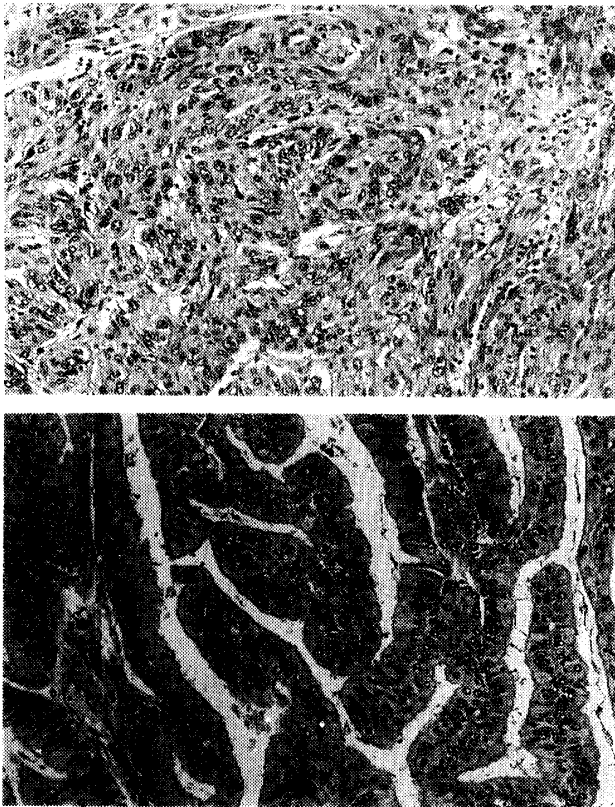


図2 Ia 期再発死亡症例の組織像(類内膜腺癌)。腫瘍の大部分は低分化型腺癌(上段)であったが、高分化の部分(下段)を一部に認めたことから類内膜腺癌と診断した。

例は、罹患臓器を摘出することで根治性が保障されるものでなければならない。例えば、婦人科腫瘍の中でも子宮頸癌、子宮体癌においては、Ia 期の手術単独の根治性は極めて高い。しかしながら、卵巣癌においては、従来の報告をみても Ia 期(旧分類)の 5 年生存率は FIGO の統計⁴⁾では 70%、本邦の全国統計⁵⁾でも 90% 程度であることから分かるように、術中所見が片側卵巣に局限していると判断された症例においても、しばしば、再発死亡することが知られている。いい換えれば、これらの症例の中で手術時すでに卵巣外に micro の level での悪性腫瘍の進展があり、これを術中発見できない症例の存在を意味している。その原因について 1970 年代後半から、早期卵巣癌症例の腹腔内や傍大動脈リンパ節を含んだ後腹膜リンパ節に転移を認める症例の多数存在することが報告され、これらの症例が I 期卵巣癌の予後を不良とする大きな要因と考えられるようになり、早期癌に

おいても後腹膜リンパ節への転移の有無の検索を含んだ正確な術中 staging の重要性が指摘されるようになった⁶⁾⁷⁾。この考え方は 1988 年より本邦においても採用されている卵巣癌の新臨床進行期別分類(FIGO 新分類)¹⁾にも強く反映されており、顕微鏡的な腹膜播種を認めたものを IIIa 期、後腹膜リンパ節転移を認めたものを IIIc 期に分類するようになった。これらの症例は従来の卵巣癌の術式と考えられてきた両側付属器切除術+腹式単純子宮全摘術だけで治療された場合 I 期に分類されていた可能性が高い。したがって、現在では正確な staging に努めるため、卵巣癌基本術式としてさらに腹腔内細胞診、傍大動脈リンパ節を含んだ後腹膜リンパ節郭清術(最近では虫垂切除術)を採用している施設が増加している⁸⁾。我々の施設も新分類の採用に先立ち、1984 年よりこのような拡大手術を採用してきている。

進行卵巣癌の治療法については、寺島らの全国的な調査⁹⁾から、上記の拡大手術と Cisplatin の dose intensity の高い施設が、いずれも採用していない施設に比べ、高い生存率を示していることが明らかにされたことから、本邦においても、その術式に関しては、リンパ節郭清と腸管切除を含んだ拡大手術(debulking surgery)が重要であるという一応の結論がでたと考えてよいであろう。

しかしながら、早期卵巣癌に対してもこのような拡大手術を採用することに抵抗感をもつ施設が本邦ではいまだに多くみられる。その一方で、Ia 期に対しても術後化学療法を施行している施設も多い。このように早期卵巣癌に対する治療方針には、一見相反する考え方が混在している。前者の考え方が卵巣癌に関しては非常に危険であることはすでに述べた。ただし、初回手術時、良性腫瘍の判断のもとに片側付属器切除術のみが施行され、術後病理診断で初めて悪性腫瘍と判明した症例の場合、これをどのように取り扱うべきかは結論が出されていない。従来ならば、術中所見から Ia 期として取り扱う場合が多かったと思われる。しかし、初回手術が不完全手術で、かつ、臨床進行期決定が不正確であることは明白であることから、我々は正確な staging のために、すみやかに再

手術を施行し卵巢癌基本術式を完遂すると共に、staging を改めて確定するべきである (re-staging laparotomy) と考えている。

一方、早期卵巢癌に拡大手術を施行したうえに、さらに進行癌と同様の CAP 療法を中心とした化学療法を予防的に追加する必要があるかどうかとも議論の分かれるところである。文献的には正確な staging を行えば術後化学療法を省略できるとした報告⁶⁾、I 期症例の予後は術後化学療法の有無によって差がないという報告などが認められる¹⁰⁾。また、冒頭にも触れたように、診断法の信頼性が高ければ、治療法は手術のみで十分と考えるべきで、これらの症例に対しては副作用を有し、長期間を要する Cisplatin を主体とした化学療法は省略すべきであろう。

そこで我々は、①卵巢癌基本術式により診断が確定した Ia 期に対してのみ、真に片側卵巢に局限していると考えて、術後化学療法を省略すること。②卵巢癌基本術式が施行されていない早期卵巢癌症例に対しては化学療法に先立ち、引き続き再手術により卵巢癌基本術式を完遂し診断を確定すること (re-staging) を当科の基本的な治療方針とし 1984 年より prospective に検討してきた。

この結果、術中所見は片側卵巢に局限していると思われた症例 36 例中 6 例 (16.7%) という高頻度で、術後病理診断により up-stage された。その内訳はリンパ節転移により IIIc 期となった例 4 例、大網に顕微鏡的播種巣を認め IIIa 期となった例、腹腔内細胞診陽性により Ic 期となった例、各 1 例である (表 2)。

リンパ節転移を来した 4 例の組織型は悪性奇形腫が 2 例、明細胞腺癌が 2 例と、一定の傾向は認められなかったが、興味深いことに、4 例中 3 例で傍大動脈リンパ節に単独転移していた。

I 期癌とそれ以上の進行癌との組織型を比較してみると I 期では粘液性囊胞腺癌が 21 例 (47.7%) と約半数を示していた (表 3)。これに対して、II 期以上の症例では漿液性囊胞腺癌 18 例 (34.6%)、明細胞腺癌 10 例 (19.2%) の順であり、I 期では、組織型として粘液性囊胞腺癌が多い傾向を認めた ($p < 0.02$)。

次に、漿液性・粘液性囊胞腺癌、類内膜腺癌に限って分化度と臨床進行期との関係を調べてみると、I 期では境界悪性 (LPM) 14 例、高分化型 (GI) 16 例と大半を示し、低分化型 (GIII) は 1 例のみであり、初期癌では高分化の傾向のあることが改めて確認された (表 4)。

本研究の主な目的である Ia 期症例に対する術後化学療法の省略の結果を生存曲線として Kaplan-Meier 法により求めたところ、Ia 期症例 30 例中、29 例 (96.7%) は再発徴候なく生存している。Ib, c 期症例 (術後化学療法を施行) に死亡例はなく、I 期全体では 97.4% という極めて良好な 5 年生存率を得ている (図 1)。

I 期症例の予後良好な原因の一つとして術中所見からは肉眼的には卵巢に局限していると思われる、従来 Ia 期に分類されていた症例 6 例で拡大手術により up-stage されたことが大きな要因となっていることは間違いない。また、このことは III 期に up-stage された症例は、術中の腹腔内所見のみで III 期とされた進行卵巢癌症例に比べ、予後は良好であることが予想され、結果的に III 期症例全体の予後を引き上げている可能性も否定できない。実際、今回の検討で III 期に up-stage された 5 例中 4 例は現在も生存している。また、寺島らの全国調査⁹⁾においても拡大手術を採用している施設とそうでない施設とで、予後に著しい差が生じている一因として、最初の進行期決定の段階でリンパ節転移を来している片側局限卵巢癌症例を前者では IIIc 期に、後者では Ia 期に分類している可能性が本研究の結果から推測される。

諸家の報告⁵⁾⁶⁾と同様、今回の検討でも早期卵巢癌といえども、傍大動脈リンパ節郭清術を含んだ拡大手術が必要であることは明らかにされた。一方、Ia 期に対する術後化学療法の省略の可否については、1 例の再発死亡例を経験したことから、卵巢癌基本術式により病理組織学的に診断された Ia 期といえども完全なものとはいえず、その省略は慎重になされなければならないことも明らかとなった。しかしながら、不幸な転帰をとった症例は、予後因子として重要視されている分化度が Ia 期症例の中で唯一の GIII であった。分化度が重要

な予後因子であることも明らかにされていることから⁶⁾, Ia 期症例の中でも多くを占める LPM, 高分化型 (GI) の症例には, 術後化学療法, それに引き続き行われる second look operation の省略は可能であると考えている。このような検討は, 一施設では限界があり, 多施設による全国的な規模の検討が必要である。本邦においても平成3年より開始された日本婦人科悪性腫瘍化学療法学会の卵巣癌第四次特定研究の研究結果が待ち望まれるところである。

文 献

1. 卵巣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 1988; 40: 121—122
2. 野田起一郎. 病理学的取扱い. 日本産科婦人科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編. 子宮体癌取扱い規約 東京: 金原出版, 1987; 35—42
3. Scully RE. Common "Epithelial" Tumors. In: Hartmann WH, ed. Tumors of the Ovary and Maldeveloped Gonads. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1979; 55—110
4. Petterson F. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Int J Gynecol Obstet 1991; 36: 243—255
5. 寺島芳輝. 全国卵巣悪性腫瘍調査成績. 第2報. 東京: 日本産科婦人科学会腫瘍委員会, 1992; 116—125
6. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindelar WF, Edeards BK, Smith JP. Staging laparotomy in early ovarian cancer. JAMA 1983; 250: 3072—3076
7. Helewa ME, Krepart GV, Lotocki R. Staging laparotomy in early epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 282—286
8. 落合和徳. 卵巣癌の治療. 最近の動向. 産婦治療 1993; 66: 455—460
9. 寺島芳輝, 佐々木寛, 横山志郎, 落合和徳, 植田国昭, ほか. 21施設による進行卵巣癌の治療成績—とくに治療法の相違による生存率の差異を中心に—. 日産婦誌 1993; 45: 363—370
10. Young RC. Initial therapy for early ovarian carcinoma. Cancer 1987; 60: 2042—2049
(No. 7514 平6・6・10受付)