

婦人科悪性腫瘍における化学療法の 無病効果と延命効果との関係

久留米大学医学部
産科婦人科教授
薬師寺道明

同・助教授
西田 敬

はじめに

手術のみでは根治性が期待し難い卵巣癌をはじめ、進展形式の理解により最近になって進行期分類が改変された子宮体癌の全身的な術後療法として、あるいは子宮頸癌に対するネオ・アジュバント療法など、婦人科悪性腫瘍の分野でも化学療法の効果が期待されている。

抗癌剤治療効果の評価は治癒率の向上で示されるべきである。しかし、晩期再発の可能性もあり、治癒の判定はしばしば困難である。したがって、その評価は主として奏効性(率)やその奏効期間、あるいは生存期間として表現される。周知のように、測定可能病変に対する奏効性はPR (Partial response: 部分寛解) あるいはCR (complete response: 完全寛解) として表されるが、画像診断や腫瘍マーカーなどの臨床的な病巣探索法の精度の限界もあって、これらによる高い奏効率は必ずしも優れた治癒率には結びつかないのが現状である。

悪性腫瘍の治癒とは無病 (disease free) 状態の永続であり、癌治療の第一の目標は無病状態の獲得であるといえる。しかし実際には、とくに化学療法後における無病状態の判定は必ずしも確実なものではなく、その永続を困難なものにしている。これらの点を踏まえて、本稿では、長期フォローアップが可能であった、卵巣癌患者を例にとり無病状態と生存率の関係を示したい。

症例と方法

1986年から1993年までの期間における教室で取り扱った卵巣癌症例188例のうち、初回ステージング手術の後、予定の化学療法後に臨床的検索(画像診断、腫瘍マーカーの陰性化など)にて無病状態と判定され、その手術的な確認(second-look operation: SLO)を行い得た99例を対象とした。年齢は19~72(49.4±11.3)歳に分布し、I期症例が43、II期17、III期35、IV期4例が含まれる。

検討した臨床的無病群99例のうち、開腹手術で病理学的にも完全寛解(pathological complete response: PCR)が確認できた例をSLO陰性群とし、組織・細胞学的には有病であった例をSLO陽性群とした。SLO陰性群に対しての追加治療は原則的には行われず、陽性群にはいくつかの追加治療が試みられている。生存期間は初回開腹術時より起算し、SLO陰性群と陽性群および臨床的無病群の累積生存率をKaplan-Meier法を用いて算定した。また、陰性群と陽性群、臨床的無病群の生存率の差異につきlog-rank test, Cox-Mantel test および generalized Wilcoxon test により統計学的な検定を試みた。

結 果

臨床的には無病状態であると判断された卵巣癌患者99例(臨床的無病群)を開腹術により病巣を探索すると、75例(75.8%)は無病状態と判断されたが(SLO陰性群)、24例

(24.2%)では依然として有病状態であった(SLO陽性群)。各群の年齢や進行期構成を表1に示すが、SLO陰性群と陽性群ではI期とⅢ期の比率が逆転していた。

(表1) 化学療法により臨床的に完全寛解を得た卵巣癌症例

	全体 (臨床的無病群)	SLO陰性群 (手術的無病群)	SLO陽性群 (手術的有病群)
症例数	99	75	24
年齢分布	19~72(49.4±11.3)	19~72(47.2±11.4)	46~71(56±7.8)
進行期			
I	43(43.4%)	38(50.7%)	5(20.8%)
II	17(17.2%)	13(17.3%)	4(16.7%)
III	35(35.4%)	23(30.7%)	12(50.0%)
IV	4(4.0%)	1(1.3%)	3(12.5%)

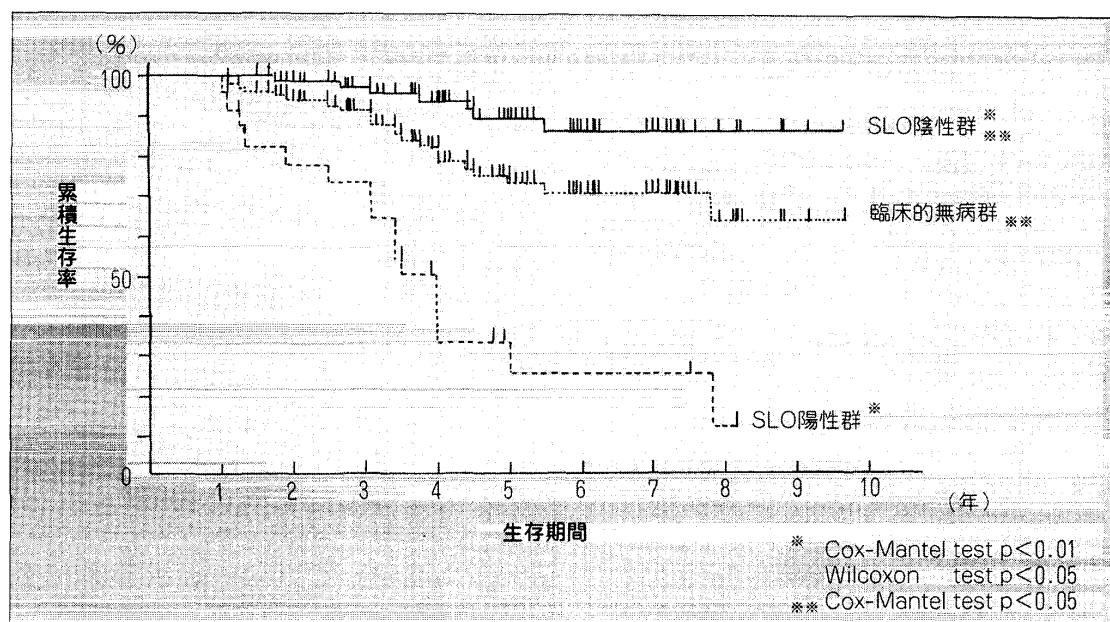
各群の生存率をみると、SLO陰性群では1年目は100%を維持するものの、3年で97.1%、5年目には89.2%、9年過ぎでは85.7%と下降傾向を示し、陽性群では、それぞれ、95.8、73.5、25.3、13.3%とさらに著明な下降を示した(表2)。図1に生存曲線を示す。SLO陰性群では5年目過ぎからプラトーの状態に達しているが、その他の群ではそれ以

(表2) 卵巣癌症例の年次別・累積生存率

症 例	1 年	3 年	5 年	9 年
臨床的無病群	99.0%	91.5%	73.0%	64.0%
SLO陰性群	100.0%	97.1%	89.2%	85.7%*
SLO陽性群	95.8%	73.5%	25.3%	13.3%*

*log-rank test : $p < 0.01$

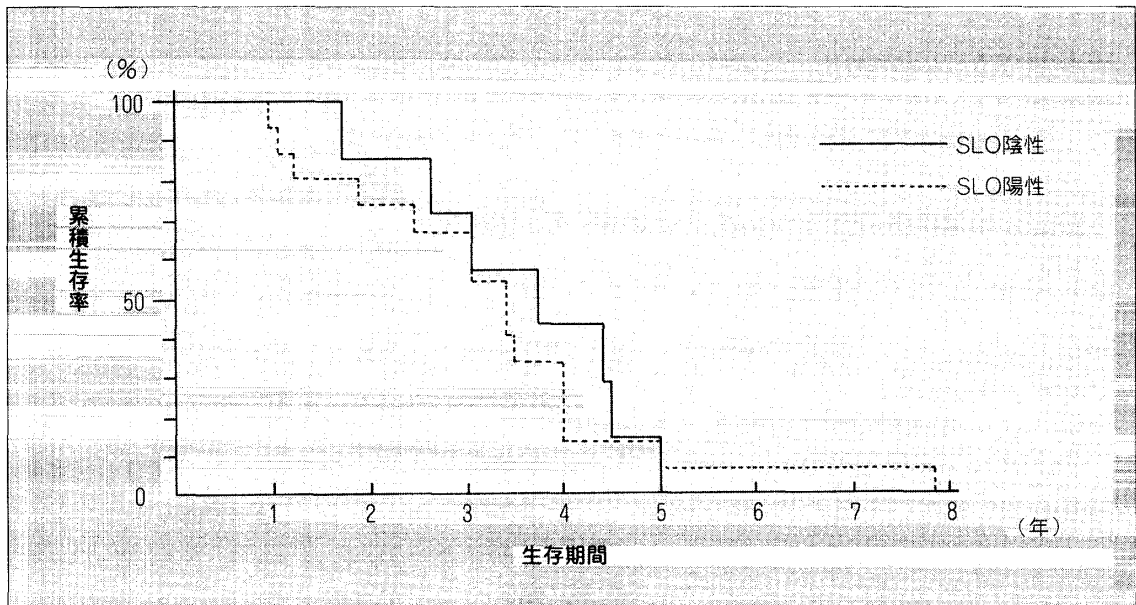
generalized Wilcoxon test : $0.005 < p < 0.01$



(図1) SLOにより判定した無病群と有病群の生存曲線

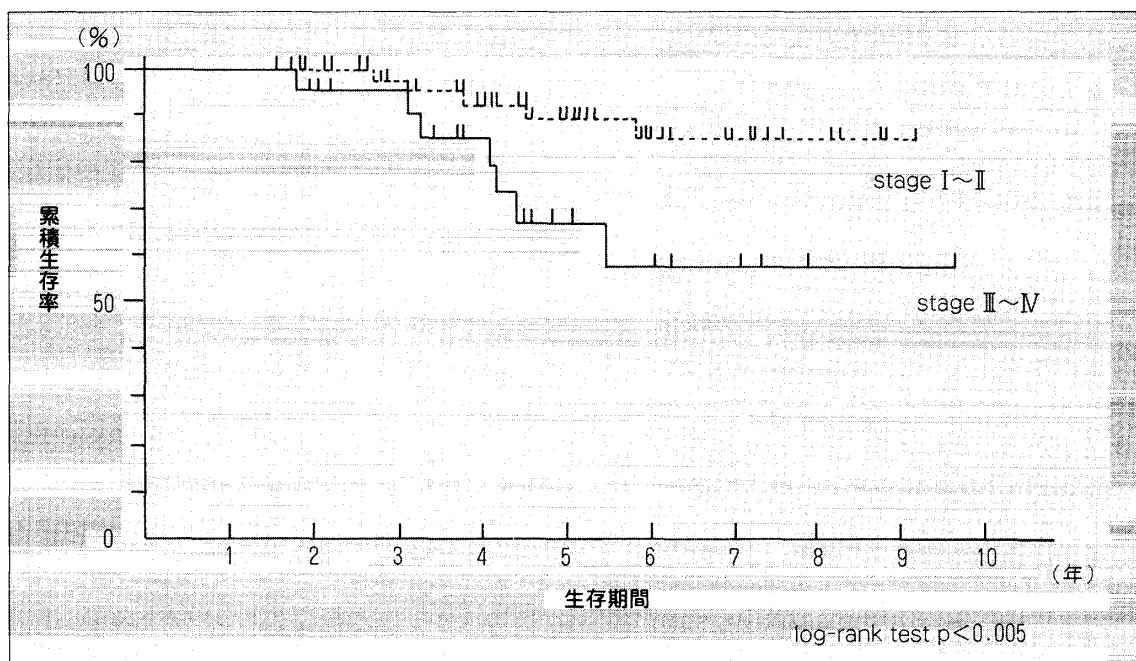
後にも下降が認められている。統計学的には SLO 陰性群と陽性群 (log-rank test: $p < 0.01$, Wilcoxon test: $p < 0.01$), 臨床的無病群 (Cox-Mantel test: $p < 0.05$) との間にそれぞれ有意差を認めた。

不幸の転帰をとった症例のみでは, 生存期間は SLO の結果には影響されていないが (図 2), これには陰性例では再発が顕性化するまで何ら治療が行われていなかった為と考えられる。



(図 2) SLO 陰性と陽性の生存曲線の比較(死亡例における検討)

図 3 に示すように, SLO 陰性例において早期症例 (I ~ II 期) と進行症例 (III ~ IV 期) の累積生存率を比較すると前者は 89.6% (110 カ月), 後者は 75.2% (116 カ月) であり, 差異は明らかであった (log-rank test: $p < 0.005$).



(図 3) SLO 陰性例における無病生存曲線の比較(stage I~II vs stage III~IV)

考 察

真の無病状態は治癒である。しかし、無病であることの判定は容易ではない。化学療法後に臨床的には無病状態に至った卵巢癌症例をさらに手術的検索にて無病状態と有病状態に分け、その後の経過を比較検討した。結果的に、臨床的に無病状態と判定されていた症例でも約25%の有病例を含んでいた。また、SLO陰性例でも既に10%以上の原病死が観察されていることから、系統的に手術的な探索を行っても1割以上の頻度で癌の潜伏は見逃されたと考えられる。

手術的手段を用いても完全な病巣検出が不可能である以上、病理学的完全寛解 (pathological CR) は治療の到達目標としての gold standard であり得ず、SLO陰性が必ずしも治癒を意味しないことはしばしば指摘される通りである¹⁾²⁾。しかし、手術的手段による無病の判定法が臨床的判定法より正確であることは、SLO陰性群と臨床的無病群との生存曲線の差異からも明らかである。しかし、SLO陰性群における再発・原病死は無視できるものではなく、とくにⅢ～Ⅳ期といった進行症例において再発のリスクは高い。こうしたハイリスク群をSLO陰性症例の中から選別し、適当な追加治療を施行すべきと考えられる。

逆に、SLO陽性は確実な有病状態を意味し、しかも一連の化学療法をも耐えた薬剤抵抗性を有する腫瘍残存の可能性が強い。こうした症例の10年生存率は、たかだか1割程度と見込まれ、早急に対策の改革を検討する必要がある。

《参考文献》

- 1) Ho AG, Beller U, Speyer JL, Colombo N, Wenz J, Beckman EM. A reassessment of the role of second-look laparotomy in advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 1987; 5 : 1316—1321
- 2) Berek JS. Surgery for ovarian cancer. In: ASCO Educational book. California: Amgen Inc, 1995; 356—357