

3. クリニカルカンファランス—境界領域へのチャレンジ—

5) 婦人科癌に対する化学療法の工夫
③ 卵巣癌の補助化学療法

筑波大学臨床医学系
産婦人科助教授
西田 正人

座長：久留米大学教授
嘉村 敏治

補助化学療法の定義

補助化学療法とは、一見完全に癌が取り除かれてはいるけれども、残存の危険性もあり、リスクを抱えた症例の予後改善の目的で行われる化学療法である。

I期の約半数、II期の大部分、III期の一部がその対象となる。このように、補助化学療法は癌が残っていることを前提として行われる治療のため、根本的に寛解導入療法と変わることはない。しかしながらその中には、手術によって治癒している症例も含まれるため、通常、寛解導入療法よりも薬剤の量やコース数を減らして行われることが多い。

NIH コンセンサス・NCCN ガイドライン

1994年 NIH と NCI は共同で卵巣癌に関するコンセンサス・ステイトメントを発表した。その補助化学療法に関する部分を抜粋したのが表1である。

更にその化学療法レジメンに関しては、NCCN が表2のようなガイドラインを示し、現在、このステイトメントやガイドラインが卵巣癌の標準的治療法として広く国際的に受け入れられており、我が国でも支持されつつある。

卵巣癌に対する化学療法の歴史

これらの標準的治療法が確立されるに当たっては、歴史的にいくつもの臨床的事実が積み上げられてきた。

(表1) NIH コンセンサスカンファレンスの卵巣癌の補助化学療法に関する合意

- ・ 高分化型の Ia 期, Ib 期は化学療法が省略できる。
- ・ すべての G3type は補助化学療法が必要である。
- ・ 明細胞腺癌は補助化学療法が必要である。
- ・ すべてではないが、多くの Ic 期症例は補助化学療法が必要である。
- ・ 残りの I 期症例の補助化学療法の必要性は合意が得られていない。

(NIH Consensus conference, JAMA 1995 ; 273 : 491—497)

Adjuvant Chemotherapy for Epithelial Ovarian Cancer

Masato NISHIDA

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

Key words : Epithelial ovarian cancer · Adjuvant chemotherapy

(表2) 卵巣癌化学療法の National Comprehensive Cancer Network(NCCN)のガイドライン

手術進行期	化学療法レジメン
Ia, Ib	化学療法省略
G1	Taxol + CDDP or CBDCA 3~6 コース
G2, G3	Taxol + CDDP or CBDCA 3~6 コース
Ic	Taxol + CDDP or CBDCA 3~6 コース
II	Taxol + CDDP or CBDCA 3~6 コース
III, IV	Taxol + CDDP or CBDCA 6 コース

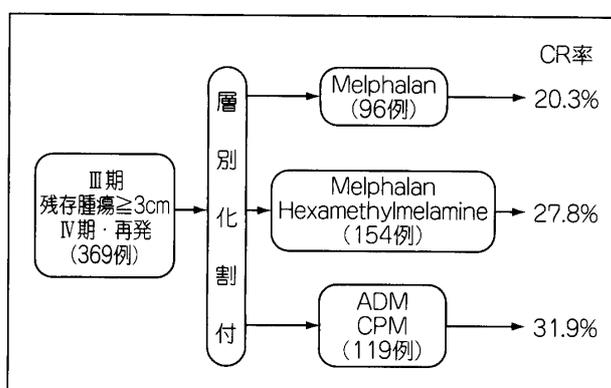
(Update of the NCCN ovarian cancer practice guidelines. NCCN Proceedings : November 1997)

1. 進行癌に対する化学療法

1970年代後半に, Parker et al.¹⁾がそれまでアルキル化剤しか使われていなかった卵巣癌の化学療法にアドリアマイシン (ADM) とサイクロフォスファミド (CPM) の併用療法を導入し, 奏効率80%というすばらしい成績を発表した. この成績は Phase II studyであった. そこで, melphalan 単剤投与群を対照として melphalan と hexamethylmelamine の併用投与群, ADM と CPM の併用投与群の3群間での比較試験が行われた. 結果的にこの3群間で生存期間に有意差はなかったが, CR率は melphalan 単剤群に対して ADM, CPM 併用群で有意に良好であった(図1).

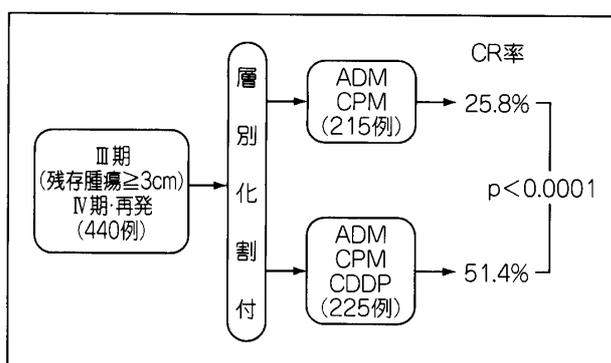
次に, ADM と CPM の併用投与群を対照として, これに CDDP を加えたいわゆる CAP 療法との間で比較試験が行われた. その結果, 奏効率, 生存率共に CAP 療法が有意に良好であり, ここに卵巣癌に対する CAP 療法が確立した(図2).

しかし, CAP 療法に含まれる ADM の強い骨髄抑制, 心毒性がその後問題となり, それを軽減させる目的で, CAP 療法から ADM を抜いた CP 療法と CAP 療法との間で比較試験が行われた. その結果, アメリカでは両者の生存期間に有意差は認められないと



(図1) Melphalanを対照とした比較試験成績
ADMとCPMの併用療法が有意に奏効率が高い。

(Omura GA, et al. Cancer 1983 ; 51 : 783—789)



(図2) CA療法とCAP療法の比較試験成績
CAP療法の奏効率が有意に高い。

(Omura GA, et al. Cancer 1986 ; 57 : 1725—1730)

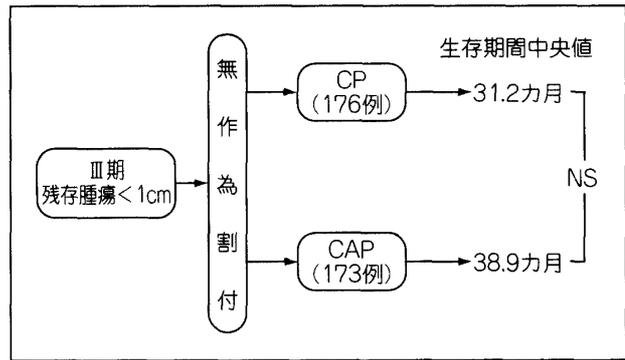
の結果となり(図3), CAP療法に代わってCP療法が標準的治療法となった。しかしながら, 同様のstudyは数多く行われ, ヨーロッパではCAP療法の優位性が指摘され, 今なお結論はでていない。

1990年代に入ってタキサン化合物が開発され, 残存腫瘍1cm以上のⅢ期癌を対象として, CP療法とそのCPMをpaclitaxel(Taxol)に変えたTP療法との間で比較試験が行われた。その結果, 奏効率, 生存率共にTP療法が優れているとの結論が得られ(図4), 卵巣癌の標準的化学療法レジメンとしてTP療法が定着することになった。

2. 早期癌に対する化学療法

Young et al. は, Ia期, Ib期で高分化型, すなわち予後良好な低危険群を対象として, 無治療とmelphalanを服用させる2群に無作為に分け, その予後を比較した。その結果, 両群間に予後の差は認められず, 高分化型のIa期, Ib期には化学療法が省略できることが示された(図5)。

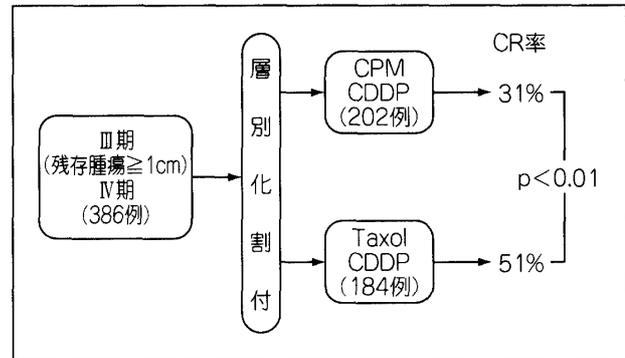
一方, Rubin et al. は grade 2,3のIa期, Ib期とすべてのIc期, すなわちハイリスクなI期癌62例にプラチナベースの化学療法を平均6コース行い, その治療成績を1993年に発表した。62例中15例(24%)が再発し, そのうち14例が明細胞腺癌か低分化癌という結果で, 特にIa期, Ib期の早期癌23例中5例(21.7%)が再発していたため, 明細胞腺癌と低分化型腺癌はリスクが高く, 例えIa期, Ib期の早期であっても化学療法を省略できないことが示された(図6)。



(図3) CP療法とCAP療法の比較試験成績

両者の予後に有意差はなかった。

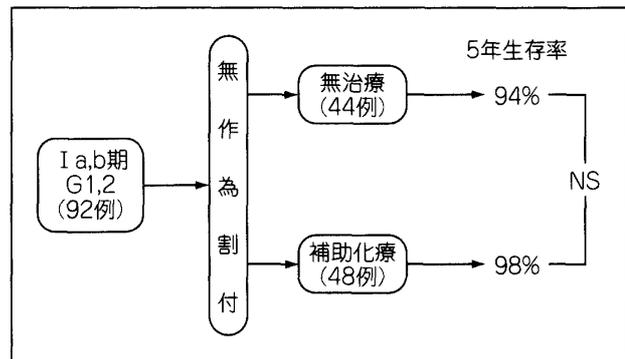
(Omura GA, et al. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 457—465)



(図4) CP療法とTP療法の比較試験成績

奏効率, 生存率共にTP療法が優っていた。

(McGuire WP, et al. N Engl J Med 1996 ; 334 : 1—6)



(図5) 高分化型早期癌に対する補助化療の是非の比較試験成績

予後に差がなく, 補助化療が不要であることが示された。

(Young RG, et al. N Engl J Med 1990 ; 322 : 1021—1027)

化学療法レジメン決定に当たっての問題点

以上のような確かな事実によって裏打ちされた NIH のコンセンサスと NCCN のガイドラインは一見全く問題がないように思える。しかし、その拠り所としている成績には幾つかの問題点がある。表3は GOG111と GOG132²⁾の登録症例の詳細を示したものである。GOG111は TP 療法が CP 療法に勝ることを示した study であり、GOG132は Taxol, CDDP それぞれ単独療法と TP 療法を比較し、Taxol はプラチナ製剤と併用する必要があることを示した study である。この両者の症例の分布は驚くほどよく似ており、組織型ではその70%が漿液性腺癌、分化度では50%以上が G3 type となっている。つまり、

これらの成績は漿液性腺癌と G3 type に対する成績と見なすことができ、すべての卵巣癌にあてはめられるかどうかはわからないという点である。早期癌ハイリスクの2大要因である明細胞腺癌と低分化型腺癌に注目すると、低分化型腺癌症例数は十分であるが、明細胞腺癌はわずか2%しか含まれていない。すなわち、この成績から TP 療法が明細胞腺癌の標準的的化学療法として妥当であるとの結論は得られない点である。ちなみに本邦では明細胞腺癌の増加が

	再発数 / 症例数	再発率 (%)
進行期		
Ia	3/19	16
Ib	2/4	50
Ic	10/39	26
組織型		
漿液性	1/8	13
粘液性	2/11	18
類内膜	1/15	7
明細胞	9/22	41
その他	2/6	33
分化度		
G1	1/12	8
G2	2/24	8
G3	12/26	46

(図6) ハイリスクの早期癌の治療成績
明細胞腺癌、G3タイプの再発率が高い。(Rubin SC, et al. Obstet Gynecol 1993; 82: 143-147)

	症例数	再発例	死亡例
明細胞腺癌	14	5	4
その他	20	1	0

p<0.05

(図7) Ic期の予後
有意に明細胞腺癌の再発率が高い。

(表3) 登録症例数に占める明細胞腺癌の割合

	GOG 111		GOG 132		筑波大	
	登録例数	(%)	登録例数	(%)	症例数	(%)
組織型						
漿液性	270	69.9	430	70.0	42	52.5
粘液性	14	3.6	16	2.6	10	12.5
類内膜	31	8.0	50	8.1	11	13.8
明細胞	8	2.1	12	2.0	13	16.2
その他	53	13.7	106	17.2	4	5.0
分化度						
G1	22	5.7	48	7.8		
G2	164	42.5	240	39.1		
G3	198	51.3	326	53.1		
	386		614		80	

指摘されており,右端に筑波大学のⅢ期癌80例の組織型分布を示したが,明細胞腺癌は16.2%を占めている.

明細胞腺癌に対する補助化学療法

図7は筑波大学における補助化学療法が最も有効と思われるIc期の予後を示したものである.明細胞腺癌以外の20例では1例が再発し,死亡例がないのに対し,明細胞腺癌14例では5例が再発し4例が死亡している.この結果は従来の補助化学療法(大部分がCAP療法)が,明細胞腺癌以外には奏効しており,明細胞腺癌に対しては不十分なことを示したものと解釈される.

明細胞腺癌を標的とした新しい化学療法レジメンは現在我々をはじめとして,いくつか提唱されている.しかし,いまだに十分な臨床的事実は得られていない.関係者の努力により,批判に耐えうる臨床事実を重ね,明細胞腺癌に有効なレジメンとして確立されることが望まれる.

《参考文献》

1. Parker LM, Griffiths T, Yankee RA, Canellos GP, Gelman R, Knapp RC, Richman CM, Tobias JS, Weiner RS, Frei E III. Cancer 46; 1980: 669—674
2. Maggia FM, Braly PS, Brady MF, Sulton G, Niemann TH, Lentz SL, Alvarez RD, Kucere PR, Small JM. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: A gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2000; 18: 106—115