

Ⅱ. クリニカルカンファランス—これだけは知っておきたい—

5. 婦人科悪性腫瘍手術療法の個別化—QOL 向上をめざして
3) 卵巣癌の手術療法の個別化に果たす化学療法の役割

防衛医科大学校
産科婦人科学教授
菊池 義公

座長：東京女子医科大学教授
太田 博明

はじめに

手術療法の個別化に果たす化学療法の役割を知るためには、卵巣癌に対する化学療法の奏効度を知る必要がある。日本ではおよそ毎年約8,000の卵巣癌が発生し、約5,000人が死亡していると考えられている。5年生存率はⅠ期では80%以上、Ⅱ期でも60%を超えているが、Ⅲ、Ⅳ期になると30%以下と予後は極めて悪い。進行期以外にこの予後に最も影響を与えていると考えられているものとして組織型、特に化学療法に対する感受性の差及び術後残存腫瘍の大きさといわれている。したがってこれらのことを考慮して手術療法を個別化するためにはあらかじめ化学療法に対する感受性の予測をしておかなければならない。

卵巣癌の組織型別頻度と臨床進行期

米国と日本では組織型別頻度が大きく異なっていることを知る必要がある。米国では漿液性腺癌が42%と最も多く、次いで未分化癌が17%、類内膜腺癌15%、粘液性腺癌12%で、明細胞腺癌は6%と非常に低い頻度である¹⁾。一方日本では地域によって差があると思われるが、防衛医大での統計では漿液性腺癌は38.7%、明細胞腺癌24.3%、粘液性腺癌20.8%、類内膜腺癌12.7%、次いで未分化癌3.5%であった(表1)。そして漿液性腺癌及び未分化癌は進行した状態で発見される場合が多く、粘液性腺癌及び類内膜腺癌は早期で発見される場合が多い。しかし明細胞腺癌は早期のものと進行期のものが半々であるのが特徴である。組織型別に化学療法(CAP)に対する奏効率をみると表2に示すようになる。すなわち漿液性腺癌及び類内膜腺癌のCAP療法に対する奏効率は62%及び70%であり、粘液性腺癌及び明細胞腺癌に対するそれは43%と21%であり、特に明細胞腺癌の奏効率の悪さが特徴的であった。初回手術で残存腫瘍を2cmを超えて残した場合の奏効率は漿液性腺癌及び類内膜腺癌で59%及び50%と比較的よく、粘液性腺癌及び明細胞腺癌では0%と10%と無残な結果となった。明細胞腺癌や粘液性腺癌のような通常の化学療法に耐

Role of Chemotherapy in Individualization of Surgical Method of Ovarian Carcinoma

Yoshishiro KIKUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, National Defense Medical College, Saitama

Key words : Ovarian cancer · Surgical therapy · Cytoreductive surgery ·

Neoadjuvant chemotherapy · Interval surgery

(表1) 卵巣癌の組織型別頻度と臨床進行期

進行期	漿液性腺癌	粘液性腺癌	類内膜腺癌	明細胞腺癌	未分化
I	12	20	10	14	0
II	8	3	4	8	0
III	34	10	5	15	5
IV	13	3	3	5	1
III + IV / Total number (%)					
	70.1	36.1	36.4	47.6	100
Total (%)	38.7	20.8	12.7	24.3	3.5

防衛医大

(表2) 卵巣癌におけるCAP療法の奏効率

組織型	2cm > 残存腫瘍径	2cm < 残存腫瘍径	合計
漿液性腺癌	8/11(73%)	20/34(59%)	28/45(62%)
類内膜腺癌	6/8(75%)	1/2(50%)	7/10(70%)
粘液性腺癌	6/8(75%)	0/6(0%)	6/14(43%)
明細胞腺癌	3/9(33%)	1/10(10%)	4/19(21%)
Total (%)	23/36(64%)	22/52(42%)	45/88(51%)

防衛医大

性を示す卵巣癌に対してどのような化学療法が有効なのか調べたところ、表3に示す如く、粘液性腺癌に対してはEP、EJ療法の奏効率がよく33%であるのに対して、明細胞腺癌でCPT-Pの奏効率は50%であった。しかし両組織型に対するtaxolの有効性はまったく認められなかった。したがって我々の教室では漿液性及び類内膜腺癌にはCAPまたはTJ療法を選択し、粘液性腺癌にはEPを、明細胞腺癌にはCPT-P療法を選択している。

(表3) シスプラチン耐性卵巣癌に対する治療法別奏効率

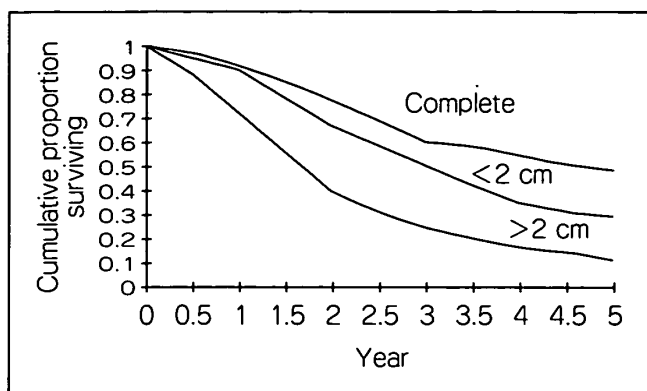
化学療法	粘液性腺癌	明細胞腺癌
EP, EJ	33%*	20%
CPT-P	0%	50%
T単剤	0%	0%
(TJ)	(10%)	(10%)

EP ; etoposide, cisplatin. EJ ; etoposide, carboplatin. CPT-P ; irinotecan(CPT-11), cisplatin. T ; paclitaxel. TJ ; paclitaxel, carboplatin. *奏効率

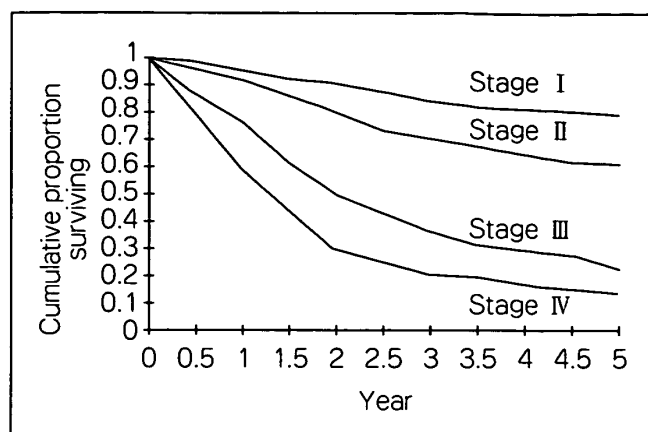
卵巣癌の治療に果たす手術療法の役割

現在、卵巣癌に対する標準的療法は単純子宮全摘出術＋両側付属器切除＋大網切除＋骨盤及び傍大動脈リンパ節郭清と思われるが、最大限手術努力が行われた場合の5年生存率に及ぼす効果をみると表4に示すごとく、最大限努力した結果腫瘍が完全に取りきれた場合の5年生存率は28%であるが、部分切除や試験開腹に終わった場合の5年生存率は9%、3%と悲惨な結果であった。

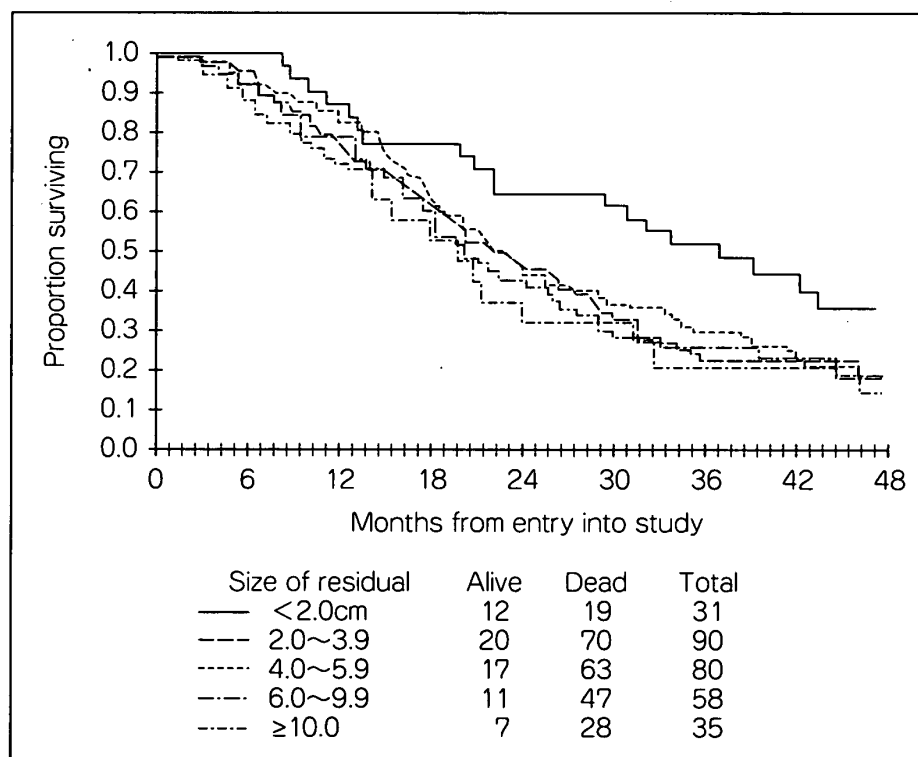
次にⅢc期卵巣癌患者で初回手術の完遂度による生存曲線を図1に示す。初回手術で腫瘍が完全摘出されればその予後は最もよく5年生存率は50%、2cm以下の腫瘍を残した



(図1) 卵巣癌Ⅲ期における手術完遂度別予後
(Annual Report Gynecologic Cancer FIGO, vol 22, 1994より引用)



(図2) 卵巣癌の進行期別予後 (Annual Report Gynecologic Cancer FIGO, vol 22, 1994より引用)



(図3) 卵巣癌における術後残存腫瘍別予後 (文献2より引用)

場合は2cmより大きい腫瘍を残した場合の丁度間の予後約30%を示し、2cmより大きい腫瘍を残した場合の5年生存率は10%以下であった。次に進行期別の予後を図2に示す。図に示す通り、stage I, IIとⅢ, IVとの間にはっきりとした生存曲線の差がある。そしてⅢ期での手術完遂度は予後に大きな差があることが分かった(図1)。いわゆる debulking surgery の目的は adjuvant chemotherapy の効果を最大限に引き出すために行う手術であって、残存腫瘍を2cm以下にできなければ初回 debulking の生存率に及ぼす効

(表4) 5年生存率に及ぼす maximal surgical effort の効果

Surgery	5 year survival rate
Complete surgery	28%
Partial resection	9%
Biopsy only	3%

(表5) 生存率に及ぼす手術療法の効果

4 year survival	
microscopic	60%
≤2cm	35%
> 2cm	less than 20%

(表6) 腫瘍縮小手術の時期

1. before any chemotherapy
2. after 1 to 3 cycles of induction chemotherapy
3. after completion of a full dose of induction chemotherapy

果は少ない。初回手術で腫瘍が完全に摘出された場合の negative second look operation (SLO) の確率は81%であり、初回手術で2cm以下の腫瘍を残した場合は52%が negative SLO であり、2cmより大きい腫瘍を残した場合の negative SLO の確率はわずかに23%であった²⁾³⁾。一般に初回手術で残存腫瘍が0であればその2年生存率は70%、残存腫瘍が1cmであれば50%といわれている。さらに腹腔内病変が1cmを超えている患者に初回手術で1cm以下の残存腫瘍にできたとしても、同じ手術療法を受けた最初から1cm以下の腹腔内病変をもっている患者の生存期間にはかなわないことが分かっている。このことは手術療法が生存率に及ぼす重要な因子ではないことを示している。すなわち FIGO stage III a, b と c の差となる。次に残存腫瘍の大きさによる生存曲線をみたところ、2cm以下の残存腫瘍患者の予後は2cmより大きい残存腫瘍患者のそれより有意に予後はよいが、2cmを超えて腫瘍を残した場合2.0~3.9cm, 4.0~5.9cm, 6.0~9.9cm, >10cmで比べてみても予後の差はなかった(図3)。すなわち2cmが生存率に及ぼす critical point であることが分かった。さらに残存腫瘍を1cmと2cmで区切ってみても有意差は認められなかった。しかも驚くべきことに2cm以下に残存腫瘍を縮小できなければ手術療法の役割は期待できないということである。表5に示すように、手術療法で肉眼的レベルで残存腫瘍をなくせればその4年生存率は60%で、2cm以下となれば35%であるが、2cmより大きい腫瘍を残してしまえば、2cmを超えた範囲でいくら腫瘍を縮小してもその予後は4年生存率でみると20%以下であった。腫瘍縮小手術が治療的価値があるかどうかは論争のあるところであるが、bulky disease に伴う poor prognosis は腫瘍負荷の増加によっているのか、化学療法に対する感受性の差によるのかははっきりしていない。もし腫瘍の性格及び化学療法に対する感受性の差によるのであれば、腫瘍縮小手術は予後に及ぼす

(表7) 二次的腫瘍縮小手術の意義

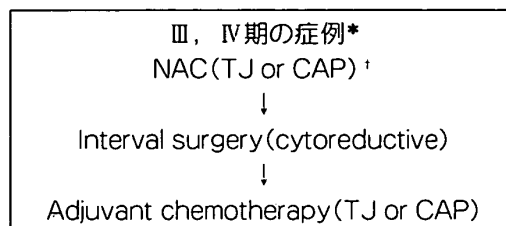
初回手術後 1cm 以上の残存腫瘍のある患者	
↓	
3 cycles of chemotherapy	
↓	↓
conventional debulking	no surgery
↓	↓
chemotherapy	chemotherapy
2 year survival	
56%	46%
median survival	
26%	20%
risk reduction of surgery	33%

(表8) 手術療法の個別化

1. 理想的には開腹しないで化学療法で治す.
2. 可及的侵襲の少ない手術後に化学療法を行う.
3. 初回より腫瘍をできる限り小さくしてから化学療法を行う.
4. 初回より腸切, 尿路変更等を含めた積極的な手術を行う.

効果はあまり大きくないと考えられる. したがって完全手術が遂行できた患者の多くは腫瘍縮小手術とは別の因子によって予後良好なものとして選択されてくる可能性がある. Bulky disease を有する患者のどのくらいが実際2cm 以下まで腫瘍を縮小できるのか, 積極的手術がどのくらいの患者に禁忌であるのかよく分かっていない. さらに腫瘍縮小手術による合併症により化学療法の開始が遅れた場合予後に悪い影響を与えると考えられる. したがって最終的には腫瘍縮小手術を行う時期はいつがよいのか決めるべきである.

(表9) NAC 療法の実際



* NAC の効果が期待でき, 初回よりの optimal surgery が期待できない.

† 組織型等によっては EP or CPT-P

手術療法の個別化に果たす化学療法の役割

表6に示す如く, 腫瘍縮小手術の時期として化学療法の前, 寛解導入化学療法の1~3コース後, 寛解導入化学療法終了後などが考えられる. Bulky disease をもった患者に初回から腫瘍縮小手術を行った場合どの程度の optimal surgery(2cm 以下の残存腫瘍)を行えるか, 文献的にみると43~87%である⁴⁾. それでは二次手術ではどのくらいの確率で optimal surgery が行えるかというところと約51%であるが, 長期生存に結びつかないといわれている. 初回手術後1cm 以上の残存腫瘍を有する患者に化学療法3コース行った後に通常の debulking surgery を行い, その後さらに化学療法を行った場合と通常の debulking surgery を行わずに化学療法を続けた場合を比較したところ, 表7に示すごとく, second debulking surgery を行った方が2年生存率も中間生存率も明らかによかった. 次に手術療法の個別化とは具体的に示すと表8のようになる. 固形癌で外科的手術を行わないで化学療法のみで治癒可能な癌は絨毛癌に限られる. もし化学療法だけで治癒が期待できれば理想的であるが, 現在はまだそこまで到っていない. さらに手術をするとしても可及的侵襲の少ない治療法で治癒が期待できればと思われるが, 卵巣癌で化学療法が有効と考えられる場合には neoadjuvant chemotherapy(NAC)を行ってから, 残りの腫瘍を摘出するという方法が Phase trials に入ろうとしている. 次に初回よりできる限り腫瘍を縮小させてから化学療法を行うといった従来より行われてきた方法がある. しかし初回から optimal surgery の期待できる確率は約43~87%といわれており, もし初回手術が suboptimal surgery で終わった場合の予後はその後の二次的手術で optimal surgery が行われたとしても芳しくない. さらに adjuvant chemotherapy の効果が期待できない場合, 初回より aggressive surgery を行うが, この際患者への十分な informed consent と術後合併症に対する十分な care が必要となる. 場合によっては palliative な治療も考慮に入れる必要がある. 表8に示した手術療法の個別化に果た

す役割の中で最も大きな意味をもつのは2. と考えられる. NAC が効果があると予想され, 初回より optimal surgery の期待できない症例には表 9 に示すように, まず NAC を行い, 2~4コースの化学療法を施行後に腫瘍縮小手術(interval surgery)を行い, さらに化学療法を追加する方法が, 日本でも行われようとしている. NAC を行う前提条件を提示すると, まず NAC の効果が見込まれること, さらに初回よりの腫瘍縮小手術が suboptimal に終わることが予想される症例であることが必要と考えられる.

終わりに

現在のところ NAC の効果を正確に予測し, 術前に optimal surgery の可能性を予測することはかなり困難である. したがって, 術前に開腹せず腫瘍組織の生検を行い, 組織型を診断し, また画像や血清腫瘍マーカーなどから腫瘍の拡がりを推定し, optimal surgery が可能かどうかを推定し, NAC を行うかどうかを決定する. 卵巣癌における NAC 療法は上述のように多くの課題を残しているが, 化学療法のみで治癒の期待できない現状では, 次善の策として追求すべき課題であると考ええる.

《参考文献》

1. DiSaia PJ, Creasman WT. Chapter 11. Epithelial ovarian cancer. In Clinical Gynecologic Oncology, 5th ed., Mosby-Year Book Inc., 1997 ; 282—350
2. Hoskins WJ. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 170 : 974—980
3. Guidozi F, Ball JFS. Extensive primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1994 ; 53 : 326—330
4. Potter ME. Secondary cytoreduction in ovarian cancer : Pro or Con? Gynecolo Oncol 1993 ; 51 : 131—133