

クリニカルカンファレンス(腫瘍領域)：4. がん化学療法に関する最近の考え方

1) Neoadjuvant Chemotherapy

座長：名古屋大学教授

吉川 史隆

兵庫県立がんセンター婦人科

医長

山口 聡

近畿大学堺病院教授

山本嘉一郎

婦人科癌の実地臨床において術前化学療法(NAC)が行われているのは、子宮頸癌と卵巣癌が主である。両者とも化学療法に感受性の高い固形癌であることから、初治療にNACを行い手術療法へ導入する治療過程は集学的治療の観点からも魅力的である。子宮頸癌では、手術適応を目指した局所的な原発病巣の縮小効果を期待して実施することが多く、卵巣癌ではPS不良例や、手術不能と考えられるⅢ期Ⅳ期症例に実施することが多い。今回の研修プログラムでは、子宮頸癌と卵巣癌のNACについて文献的考察を交え、解説する。

子宮頸癌のNAC

現在、子宮頸癌のNACの対象はI b2期～II b期が最も多い。2003年にJGOGで行ったアンケート調査の結果をみても、約6割の施設でNACを行っている。NACの投与方法や投与期間も施設によってまちまちである。NACの臨床的意義を局所効果に求めるなら、手術可能な縮小効果が得られ次第、手術に移行すべきであるが、全身効果をも期待するなら、CRを目指し長期に行われるべきであろう。しかし、NACが主治療たる手術への導入療法である以上、有効でない場合には手術療法や放射線療法への早急な切り替えが必要である。すなわち、NACのレジメンとしては原発局所に対する奏効率が高く、しかも効果発現が迅速であることが望まれる。

NACのレジメン

NACのレジメンとしては、Cisplatin(CDDP)をkey drugとした併用療法が多く用いられ、ほとんどのレジメンにより70%以上の高い奏効率が得られている。どのレジメンが優れているかは必ず議論されることになるが、各研究によって背景因子も異なり、副作用や奏効までの期間等も検討されるべきであり、単純な比較は困難である。現時点で標準と呼べるレジメンは確立されていない。最近では、CPT-11, paclitaxel, docetaxel, gemcitabin, Oxaliplatinなども導入されつつある。

Neoadjuvant Chemotherapy

Satoshi YAMAGUCHI

Hyogo Cancer Center, Department of Gynecologic Oncology, Hyogo

Key words : Neoadjuvant chemotherapy · Cervical cancer · Ovarian cancer ·
Radical hysterectomy · Prognosis

NACはリンパ節転移を減少させるか？

術前のリンパ節転移を正確に知ることは困難であり、化学療法により消失したリンパ節転移巣を病理学的に証明することも困難である。しかし、さまざまな報告よりNACによりリンパ節転移の陽性率を10～20%減少させることは事実である。

NAC後の縮小手術の是非は？

NACにより著明な腫瘍縮小効果が得られた場合には、手術は完遂度を増し、局所制御と根治性を高めることができることは十分なコンセンサスが得られている¹⁾。しかし、現時点でのNACの主たる目的は、手術への適応例を増加させることや、手術の根治性を高めることにあり、縮小手術を可能とすることではないと思われる。

NAC+手術後の補助療法は必要か？

手術後の病理検索により、傍結合織浸潤、高度の間質浸潤や脈管侵襲、切除断端陽性、リンパ節転移などのリスク因子が認められれば、補助療法としての放射線療法あるいは化学療法の追加が通常行われている。しかし、NAC前には存在したと推定されるリスク因子が手術後には確認されなかった場合の補助療法をどうするかは明確な答えはない。Sardi et al.²⁾のプロトコルでは、全例に対して放射線療法が追加されている。一方、Napolitano et al.³⁾のプロトコルでは、リスク因子の認められた症例に対してのみ放射線療法が施行されている。また、NAC奏効例に対しては、術後に同じ化学療法を追加する試みも報告されている。

NACは長期予後を改善させているか？

NACの有効性を評価したrandomized studyは少ない。Sardi et al.²⁾は、扁平上皮癌stage II bを4群(1)RT群、(2)根治術+RT群、(3)NAC+RT群、(4)NAC+根治術群に分けてrandomized studyを行った。その結果、NACにより予後は向上し、手術時のリスク因子である傍結合織浸潤、脈管侵襲、リンパ節転移などを減少させることができたとしている。Chang et al.⁴⁾も扁平上皮癌stage I b2, II aを対象に、NAC群とRT単独群との間でrandomized studyを行ったが、5年生存率はNAC群70%とRT群61%で、有意差を認めなかった。Benedetti-Panici et al.⁵⁾は扁平上皮癌stage I b2～Ⅲに対してCDDPを含むNAC群と、放射線治療群を比較した第Ⅲ相試験を行い、5年生存率はNAC群56.5%とRT群44.4%で有意差を認めた。臨床期別の5年生存率では、stage I b2～II aではNAC群で良好であった。Napolitano et al.³⁾は扁平上皮癌stage I b～Ⅲbに対して、NAC+根治術群と根治術単独群の間でのrandomized studyを行い、5年生存率は有意差なしであったが、5年無病生存率でみると、stage I b～II aでNAC+根治術群の成績が良好であったと報告している。

2003年に報告された局所進行頸癌に対するNACの有効性を調べたメタアナリシス⁶⁾によると、放射線治療の前に行うNACの有効性は乏しいが、化学療法の種類、期間、dose-intensityなどの違いにより十分な比較は不可能である。NAC→根治手術は放射線単独治療に比べ、癌死リスクを35%低下させ、5年生存率を14%向上させている。どの報告においても問題点があり、NACの優位性を示唆しているものの現時点でNACが長期予後を改善させているかどうかについては、まだ確固たる結論が出ていないと考えるべきであろう。

日本婦人科腫瘍学会頸癌ガイドライン案(2006.12.16)のCQ201に「I期やII期に対して、術前化学療法は有用か？」との問いに対しても、術前化学療法の予後改善効果は示されていない(グレードC)と示されており、侵襲を伴う術前化学療法+手術療法の手術単独あるいはCCRTを上回るエビデンスはいまだ示されておらず、一般診療での安易な施

行は慎むべきと考えられる。との解説が付いている。術前化学療法はまだエビデンスレベルが低いかもしれないが、実際に CCRT vs. NAC+手術の比較試験が行われたわけではなく、手術を実際に行う外科医の立場からは、やはり有効な集学的治療の一つになりうると思う。

兵庫県立がんセンターにおける3年生存率は、randomized study ではないが、最も症例の多いⅡb期で histological に比較してみると、扁平上皮癌では NAC あり(41例) 84.39%に対し、NAC なし(288例)74.68%と、NAC ありで良好な成績である。

NAC の臨床試験

日本では、JCOG で Bulky I /Ⅱ期の子宮頸癌に対する NAC+手術 vs. 手術のランダム化比較試験(JCOG0102)が実施されたが、中間解析において NAC+手術群の優位性が示される可能性が低いとの解析結果で、試験が中止された。しかしこの研究では NAC のレジメンが BOMP4コースと、腫瘍の縮小だけでなく CR を目的とした設定であり、実際に我々が行っている PR になれば手術に移行するという治療計画とはコンセプトが違う研究デザインであった。

卵巣癌の NAC

卵巣癌では PS 不良例や、手術不能と考えられるⅢ期Ⅳ期症例に、まず NAC(CBDCA/PTX など)3~4コース実施した後、手術(Interval Debulking Surgery)を行い、術後化学療法3~4コースへと移行する新しい治療方法が行われている。

卵巣癌 NAC の利点

- 1) 早い時期に全身的化学療法を開始できる。
- 2) 全身状態の改善、腫瘍の縮小、胸水・腹水の減量により、より安全に手術ができる。
- 3) 他臓器合併切除の頻度・程度が減じ、腫瘍縮小手術が容易となり、手術合併症の減少が期待できる。
- 4) 術式を拡大しなくても optimal surgery が達成できる可能性が高い。
- 5) 腫瘍縮小手術が1回で済む可能性が高い。NAC によって進行卵巣癌の治療成績の改善が期待され、また、同時に術後の重篤な合併症や他臓器合併切除の減少から、患者 QOL の改善も期待される。

卵巣癌 NAC の欠点

- 1) 手術先行に比べ、原発診断/進行期診断/組織診断が不正確になるため、卵巣癌以外の患者または、卵巣癌でも異なった化学療法が必要な患者、化学療法が不要な患者に対して上皮性卵巣癌に対する化学療法が行われる可能性がある。
- 2) 化学療法が奏効せず増悪した場合、手術不能あるいは optimal surgery が達成困難になる可能性がある。
- 3) 化学療法後の IDS において、切除範囲を縮小することで、術中に肉眼でみえない微小残存腫瘍を残す可能性がある。

化学療法先行治療(NAC)vs.手術先行治療(標準治療)比較の報告

進行卵巣癌における NAC と標準治療を比較した報告は、ほとんどがレトロスペクティブな研究である。Kuhn et al.⁷⁾は、群では標準療法群に比して、高率に optimal surgery が達成でき(84%vs. 63%)、生存期間(中央値)の延長(42カ月 vs. 23カ月)を認めたと報告している。Jacob et al.⁸⁾は、生存率には有意差は認められなかったが、NAC 群において有意に optimal surgery の割合が高かった(77%vs. 39%)と報告している。Onnis et al.⁹⁾の報告では、腫瘍縮小手術において、NAC 群ではより高率に optimal surgery が可

能であり(42%vs. 29%), NAC 群では, より進行し全身状態不良の患者が多かったにもかかわらず3年5年生存率に差は認められなかった. Schwartz et al.¹⁰⁾の報告では, NAC 群では, 標準治療群に比較して, 有意に高齢でPS不良であったが, 生存率に有意な差は認められず, NAC 群でのIDSと標準治療でのPDSの比較においては, NAC 群で出血量, ICU 滞在日数, 入院日数などが有意に標準治療群に比して少なかった. Vergote et al.¹¹⁾の報告では, 進行卵巣癌患者を対象として, 切除可能性を試験開腹あるいは腹腔鏡により判断し, 切除可能例には標準治療を, 不能例にはNACを行うという治療方針の1989~1997年の治療成績と, NAC 導入以前の全例に標準治療を行うという治療方針の1980~1988年の治療成績を比較した結果, 3年生存率は42%vs. 26%でありNAC 群で良好な成績であった. Kayicioglu et al.¹²⁾は, NAC でのIDSと標準治療でのPDSの比較において, 結腸切除や脾摘を要した割合は, NAC 群において有意に低かったが, 肉眼的完全切除はNAC 群でより高率に達成され(49%vs. 14%), NAC 群では, 標準治療群に比べて, 有意に高齢でPS不良であったにもかかわらず, 両者の間に5年生存率および生存期間(中央値)で有意差は認められなかったと報告している. June et al.¹³⁾の報告でも, Optimal surgery の達成率は, NAC 群でより高率で(95%vs. 71%), IV期症例においては, NAC 後IDSでPFS15%, OS31%に対して標準治療PDSではPFS9%, OS20%とNAC 群で良好であった.

現在進行中のランダム化比較試験

EORTC 55971

(European Organization for Research and Treatment of Cancer)

ランダム化第Ⅲ相比較試験

卵巣癌(+卵管癌・腹膜癌)ⅢC/Ⅳ期を対象に, 診断的腹腔鏡, 試験開腹, 穿刺組織診のいずれかの方法で原発診断, 組織診断, 進行期診断し, 手術先行治療 vs. 化学療法先行治療にランダム化する.

JCOG 0602

CT/MRI および腹水/胸水/腫瘍穿刺検体の細胞診により診断されたⅢ/Ⅳ期の卵巣, 卵管, 腹膜原発の表層上皮性間質性悪性腫瘍に対する手術先行治療 vs. 化学療法先行治療のランダム化比較試験

謝 辞

座長の労をお執りいただきました名古屋大学教授 吉川史隆先生, 近畿大学堺病院教授 山本嘉一郎先生, 本プログラム担当の機会を与えていただきました第59回日本産婦人科学会学術集会長 丸尾 猛教授に感謝いたします.

《参考文献》

1. Scambia G, ferrandina G, Distefano M, et al. Is there a place for less extensive radical surgery in locally advanced cervical cancer patients? *Gynecol Oncol* 2001; 83: 319—324
2. Sardi J, Gialoli A, Sananes C, et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage II B: a randomized control trial. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 441—450
3. Napolitano C, Imperato F, Mossa B, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical cancer(I b- III b): a long-term randomized trial.

- Eur J Gynaec Oncol 2002 ; 14 : 51—59
4. Chang TC, Lai CH, Hong JH, et al. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage I B and II A cervical cancer. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 1740—1747
 5. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer : results from the Italian multicenter randomized study. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 179—188
 6. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer : a systemic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomized trials Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA) Eur J Cancer 2003 ; 39 : 2470—2486
 7. Kuhn W, Rutke S, Spathe K, Schmalfeldt B, Florack G, von Hundelshausen B, Pachyn D, Ulm K, Graeff H, Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage III C ovarian carcinoma. Cancer 2001 ; 92 : 2585—2591
 8. Jacob JH, Gershenson DM, Morris M, Copeland LJ, Burke TW, Wharton JT. Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking for advanced epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1991 ; 42 : 146—150
 9. Onnis A, Marchetti M, Padovan P, Castellan L, Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol 1996 ; 17 : 393—396
 10. Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, Kohorn EI, Thiel RP. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer : long-term survival. Gynecol Oncol 1999 ; 72 : 93—99
 11. Vergote I, De Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma : a retrospective analysis of 285 patients. Gynecol Oncol 1998 ; 71 : 431—436
 12. Kayikcioglu F, Kose MF, Boran N, Caliskan E, Tulunay G. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in advanced epithelial ovarian carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2001 ; 11 : 466—470
 13. June Y. Hou, Michael G Kelly, Herbert Yu, Jessica N McAipine, Masoud Azodi, Thomas J Rutherford, Peter E Schwartz. Neoadjuvant chemotherapy iessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to Improved survival in stage IV disease. Gynecol Oncology 2007