

腫瘍 クリニカルレビュー

「進行上皮性卵巣癌に対する治療」一次腫瘍減量手術 vs ネオアジュヴァント化学療法

1) 一次腫瘍減量手術

東京医科大学
寺内 文敏座長：久留米大学
嘉村 敏治

はじめに

2010年度版卵巣がん治療ガイドラインに基づくと、卵巣癌の初回治療はまず手術療法である。基本術式(両側付属器摘出術+子宮全摘出術+大網切除術)に加えて進行期決定に必要な staging laparotomy として腹腔内細胞診、腹腔内各所の生検、後腹膜リンパ節(骨盤および傍大動脈節)郭清術(生検)が行われ、さらに進行例においては、腹腔内の播種・転移病巣を可及的に摘出する一次腫瘍減量手術 primary debulking surgery(PDS)が行われる。

この際の残存腫瘍径と予後は密接に相関しており、特に残存腫瘍径1cm未満の腫瘍減量術は、有意に予後が改善されることより optimal surgery(OS)とされ、手術療法の目指すべきゴールとされている¹⁾²⁾。さらに最近の検討では、残存腫瘍なしの complete surgery(CS)群においてのみに最も良好な予後が認められることより、「真のOSはCSである」という方向にシフトしてきている³⁾。

しかし、腹腔内に広範囲に播種をきたした進行例に対してPDSによるOS、特にCSを達成するのは容易ではなく、高侵襲な手術となる場合が多い。

それを打開すべく検討されているのが、ネオアジュヴァント化学療法(NAC)+interval debulking surgery(IDS)である。NAC+IDSが支持される理由は、1)腫瘍縮小によるOS達成率の向上、2)それに伴う予後の改善、3)QOLの維持などである。

クリニカルレビューとして、PDS支持の立場より初回治療としてのNAC+IDSを考察した。

PDSの意義と現状

1994年 Hoskins WJ et al.¹⁾が初回開腹手術における残存腫瘍径と予後との関係を報告して以来、初回開腹手術の重要性が議論され、そして2002年、Bristow RE et al.は meta-analysisにより、platinum製剤が多用される現在においても、Ⅲ/Ⅳ期患者に対する腫瘍減量手術は生存期間における強力な決定因子であると結論づけた²⁾。これは進行卵巣癌

—Primary Debulking Surgery for Advanced Ovarian Cancer—

Fumitoshi TERAUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Medical University, Tokyo

Key words : Advanced Ovarian Cancer · Primary Debulking Surgery · Neoadjuvant
Chemotherapy · Interval Debulking Surgery

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

における手術療法の唯一の確立されたエビデンスであり、特に残存腫瘍径1cm未満は有意に予後が良好なことよりOS(最善の手術, 最適な手術)とされ、卵巣癌手術療法の目標となった。

また近年の検討では、予後の点より「残存腫瘍なし」のCSをPDSのゴールとすべきという報告が多いのが現状である。

そのため、横隔膜を含む上腹部病変の切除・摘出や腸管合併切除などが術式に加わるが多くなり、PDSが高侵襲化する傾向にあるのが現状である。

NAC+IDSの意義と変遷

当初、卵巣癌治療にNAC+IDSという概念はなかったが、卵巣癌自体が比較的chemo-sensitiveな腫瘍であること、診断時には播種病変を広範囲に認める進行例が多いこと、などを理由に後方視的な検討を中心にNAC+IDSの報告が増えていった。しかし、2006年、Bristow REらは22のstudyのmeta-analysisにて進行卵巣癌におけるNAC+IDSを解析し、PDSの代わりにNACを行うとoverall survivalの短縮を来す、具体的にはNACを1コース増やすと平均生存期間が4.1カ月短縮することを報告した。そして、なるべく早くPDSによる腫瘍減量術を行うべきであると結論づけた⁴⁾。

このように、卵巣癌治療におけるNAC+IDSは否定的な見解が大勢であった。

それを一変させたのが、2008年にInternational Gynecologic Cancer Societyにて報告され、2010年に論文として発表されたEuropean Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group and NCIC(EORTC-GCG/NCIC)による全670例による前方視的ランダム化比較試験の結果である⁵⁾。

PDS群およびNAC+IDS群の生存期間中央値は、それぞれ29カ月と30カ月であり有意差を認めなかった。

この結果を受け、NAC+IDSも進行卵巣癌治療のオプションとして考慮されるようになり、本邦における「卵巣がん治療ガイドライン2010年版」にも記載されるに至っている。

NAC+IDSの問題点

NAC+IDSの非劣性を示した本臨床試験の結果にはいくつかの問題点が含まれている。本試験のoverall survivalが悪い点やPDSのOS率が低い点を除けば、いずれもNAC+IDS自体の問題点と考えられる。

まず、NAC+IDSのメリットとされる「腫瘍縮小によるOS達成率の向上」であるが、残存腫瘍径1cm以下(本studyでは「未満」ではなく、「以下」)の症例の割合は、PDS群で41.6%、NAC+IDS群で80.6%と倍近くNAC+IDS群においてOS達成率が上回る結果であった。これにより「腫瘍縮小によるOS達成率の向上」の目的は達成できているが、問題なのはそれに伴う「予後の改善」がなされていない点である。

倍近くOS達成率で上回るにもかかわらず予後は同等ということは、「OS達成率」だけでは解決できない問題点が潜在する可能性が示唆される。

その代表的なひとつの考えが、「薬剤耐性クローン」である。

プラチナ製剤によるDNAのダメージからの修復、タキサン製剤による微小管構造変化からの修復、これらによるアポトーシスの抑制が耐性獲得機構であり、感受性を有する抗腫瘍剤に耐性を持つようになることである。耐性獲得機序は腫瘍細胞数と相関関係を示すことも報告されており、腫瘍細胞が「まるまる残っている状態」での化学療法すなわちNAC

(表 1) 横隔膜外科 82 例の患者背景

Characteristics	Category	n	%(/82)
Age group	~ 45	18	22.0
	46 ~ 65	57	69.5
	66 ~	7	8.5
Primary cancer	Ovary	71	86.6
	Peritoneal	9	11.0
	Fallopian tube	2	2.4
Histological type	Serous	72	87.8
	Endometrioid	5	6.1
	Mucinous	1	1.2
	Clear cell	4	4.9
Stage	Ⅱb	2	2.4
	Ⅲc	74	90.2
	Ⅳ	6	7.3
Surgical method	Stripping	56	68.3
	Full-thickness resection	12	14.6
	both	14	17.0
Surgical time	PDS	63	76.8
	IDS	13	15.9
	SDS	6	7.3

PDS=primary debulking surgery ; IDS=interval debulking surgery ; SDS=secondary debulking surgery

(表 2) 手術時期別偶発・合併症発生率

Clinical event	PDS(n=63)		IDS(n=13)		SDS(n=6)	
	n	%	n	%	n	%
Unexpected open chest*	1	1.6	4	30.8	0	0.0
Pleural effusion	33	52.3	8	61.5	2	33.3

PDS=primary debulking surgery ; IDS=interval debulking surgery ; SDS=secondary debulking surgery

* $p < 0.001$

は「耐性獲得」のリスクが極めて高く、それが OS 達成率の高さの割に予後が改善できない、最大の理由と考えられている。

また筆者は NAC+IDS の OS 自体に問題点が存在する可能性を考えている。すなわち、OS と考えられても、実際は viable な残存腫瘍が存在する可能性である。

NAC がなされた播種病変を認める症例の IDS 時の所見で、病変部と健常部の境界不明瞭な部位を認める場合がある。このような部位は腫瘍組織の抗癌剤による線維化をきたしている場合が多い。

我々は、卵巣癌・横隔膜病変に対する横隔膜外科を行った82例において、術中・術後の偶発・合併症に関して検討を行ったが、横隔膜播種病変に対する stripping にて有意に

NAC 後の IDS において「予期せぬ開胸」を認めている(表1, 2)⁹⁾.

通常、腹側横隔膜を横隔膜筋層から剥離する同手技において、病巣部の線維化による剥離困難が生じたものと考えられる。

あとは、正確な病理組織診断・病期診断の精度や NAC 不応であった場合に適切な治療時期のタイミングを逸してしまうリスクなど、NAC+IDS には解決しなくてはならない問題点が多く存在するのが現状である。

PDS と NAC 後 IDS のゴール

NAC+IDS の非劣性を示した本試験では、PDS および IDS の結果にて per-protocol 解析を行っている。結果は、PDS 群、NAC+IDS 群それぞれ、「残存腫瘍なし」にて45カ月と38カ月、「残存腫瘍径1~10mm」にて32カ月と27カ月、そして「残存腫瘍径10mm以上」にて26カ月と25カ月であった。

Overall survival 同様に両群にて有意差は認めなかった(NSAC+IDS 群の HR1.00, 90%CI 0.85~1.16; 非劣性に関する Log-rank test $p=0.01$)が、最も予後が良好であったのは PDS 群の「残存腫瘍なし」グループであった。

特にこの結果で注目すべきは、いわゆる OS とされる「残存腫瘍径1~10mm」である NAC+IDS 群の予後と、Suboptimal とされる「残存腫瘍径10mm 以上」の PDS 群とでは、予後に差がないという点である。

ここに NAC+IDS の検討すべき問題点が網羅されていると考える。

おわりに

現実的には、播種を著明に認めるために PDS を断念し NAC+IDS の方針を取らざるをえない症例が存在するのも事実であるが、あくまでも現時点では PDS にて「根治」を目指すのが第一であると考えます。

そのためになにをすべきか？

術式の開発や高侵襲の軽減策など検討すべき項目は多数ある。

そしてなにより、PDS であれ NAC 後の IDS であれ、残存腫瘍なしの complete debulking surgery 以外は予後の改善は望めないということをまず理解すべきである。

謝 辞

本講演の機会を授けてくださいました第64回日本産科婦人科学会学術集会会長・平松祐司先生および座長の労をお執りくださいました嘉村敏治先生に深甚なる謝意を表します。

《参考文献》

1. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS. 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
2. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248—1259
3. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E. Role of surgical outcomes as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer; a combined exploratory

-
- analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINNECO). *Cancer* 2009 ; 115 : 1234—1244
4. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer : A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 1070—1076
 5. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RHM, Burg MEL, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GCE, Pecorelli S, Reed NS. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage III C or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 943—953
 6. Terauchi F, Okamoto A, Wada Y, Hasegawa E, Sasaki T, Akutagawa O, Sogawa Y, Nishi H, Isaka K. Incidental events of diaphragmatic surgery in 82 patients with advanced ovarian, primary peritoneal and fallopian tubal cancer. *Oncol Let* 2010 ; 1 : 861—864