

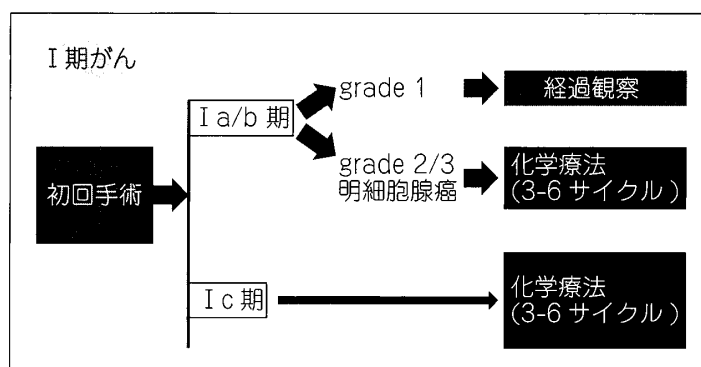
卵巣がん—新たな治療戦略

2012-2014 Standard Treatment for Ovarian Cancer

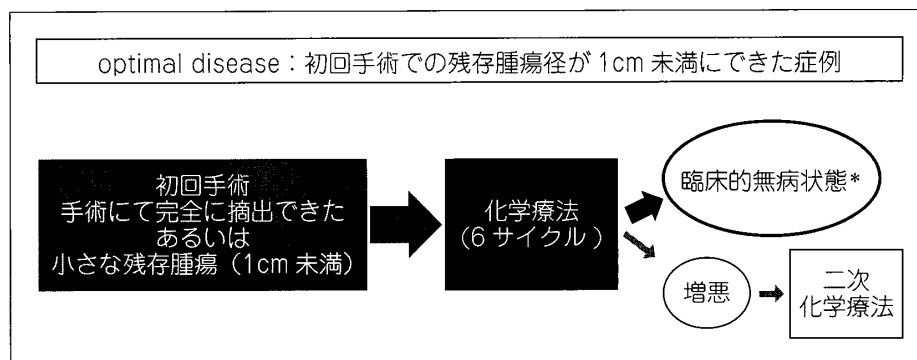
卵巣では Mullerian origin として多種の上皮性悪性卵巣腫瘍(卵巣がん)が発生するが、腺癌がその大半を占める。近年、日本から発信した明細胞腺癌の基礎的・臨床的研究が引き金となり、卵巣腺癌はそれぞれ異なる biology を有することが徐々に明らかになった。臨床的には漿液性腺癌(high-grade)・類内膜腺癌、明細胞腺癌、粘液性腺癌、さらに稀な腫瘍として漿液性腺癌(low-grade)はそれぞれ別個な治療法の検討が行われるようになった。同時に translational study(TR)も進んでおり、将来の分子標的治療への期待が高まっている。

1. 初回治療

卵巣がん治療は手術療法と化学療法による複合療法として行われる。手術療法により病期や組織型が決定され、それに基づき術後化学療法が行われる。60%前後を占める進行がんでは、化学療法効果・予後は初回腫瘍減量術後の残存腫瘍径と相関する。すなわち、残存腫瘍径1cm未満(optimal disease)と1cm以上(suboptimal disease)では生存期間は異なる。手術療法は初回治療として行うことが標準であり、基本手術+surgical staging、さらに進行癌では腫瘍減量術(primary debulking surgery)が重要な手技である。手術結果に基づき、1期がんでは3~6サイクル、進行がん(Ⅱ~Ⅳ期)では6サイクルの初回化学療法が行われ、パクリタキセル(PTX)とカルボプラチン(CBDCA)の併用(TC)療法が標準レジメンである(図1, 2)。初回術後 suboptimal disease 例では化学療法3サイクル後を目安に再度、腫瘍減量術(interval debulking surgery: IDS)が行われる(図3)¹⁾。さらに、初回診断時に切除不能と考えられるⅢc/Ⅳ期がんを対象に PTX/プラチナ製剤を用いた術前化学療法(NAC)のランダム化第Ⅲ相比較試験(RCT)の結果(EORTC 55971), NAC 後に IDS を行う群と標準治療群の無増悪生存期間(PFS)(両群ともに12か月, HR 0.99)と全生存期間(OS)(PDS: 30か月, IDS: 31か月, HR 1.00)であり、両者にまったく差がなく、IDS 群では手術の安全面でも優れていることが示された²⁾。この結果、現時点では、初回手術で optimal にできないと考えられるⅢc/Ⅳ期がんに対しては NAC 後の IDS がひとつのオプションとして選択できる(図4)。本邦でも、臨床的に選別した対象に対する NAC の RCT が行われている(JCOG0602)。



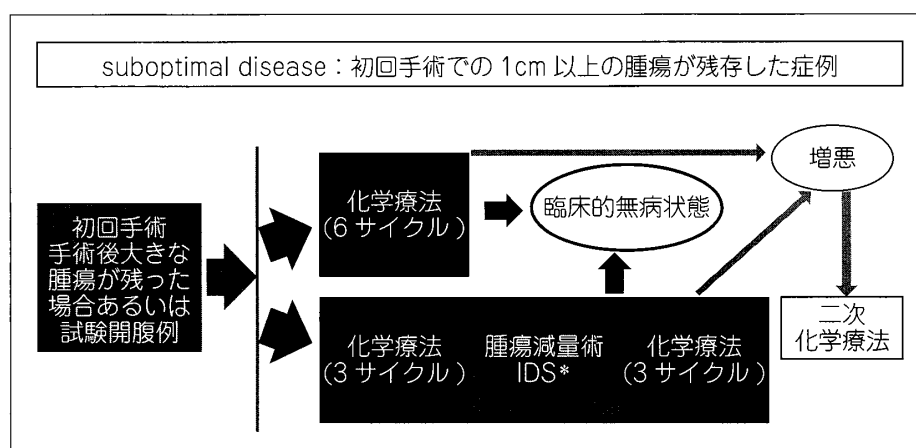
(図1) 卵巣がんの治療フローチャート
—卵巣がん治療ガイドライン(2010年版抜粋・改変)



(図2) 進行がんⅢ/Ⅳ期 optimal 例

*内診・画像・腫瘍マーカーで総合的に判定する。second-look operation での判定は標準的ではない。

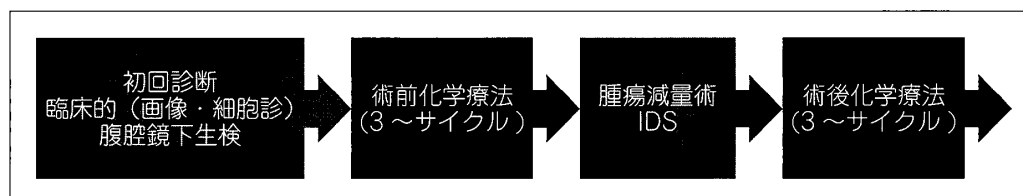
—卵巣がん治療ガイドライン(2010 年版抜粋・改変)



(図3) 進行がんⅢ/Ⅳ期 suboptimal 例

*IDS: 化学療法の間に行われる腫瘍減量術 (interval debulking surgery) である。初回手術で大きな残存腫瘍が残った例に対して行われる

—卵巣がん治療ガイドライン(2010 年版抜粋・改変)



(図4) 切除不能な進行がんⅢc/Ⅳ期例

2. 再発卵巣がんの治療

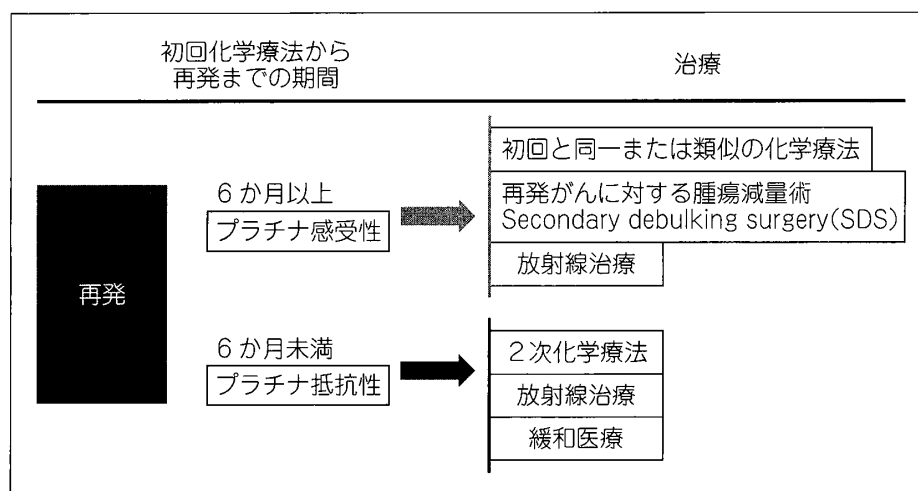
I/II期がん30%, III/IV期がん80%程度が再発する。画像的あるいは症状の出現などで再発が確認されてから治療開始することが推奨され, CA125値の上昇のみでの早期治療開始は生存の改善に繋がらず, QOLの低下が報告された。再発がん治療で考慮すべき事項として, 初回化学療法終了後から再発までの期間 treatment-free interval(TFI), 初回治療から持続する毒性, 再発時の腫瘍径, CA125の上昇が挙げられる。実際, レジメンを決めるうえで最も重要なのは TFI であり, TFI が長い程奏効率は上昇する。通常, TFI $\geq$ 6か月の場合, プラチナ(タキサン)感受性, TFI<6か月ではプラチナ(タキサン)抵抗性として治療法を選択する(図5)¹⁾。治療の基本はプラチナ(タキサン)感受性再発に対してはプラチナ併用療法, 抵抗性再発に対してはプラチナ製剤とタキサン製剤に交差耐性を有さない薬剤を選択する。また, 十分な TFI を有する例では secondary debulking surgery(SDS)により, 再発腫瘍が optimal に切除された場合は生存期間の延長効果が得られることが経験されているが, エビデンス確立へ向けて GOG での RCT が行われている(GOG213)。SDS 後には化学療法が必要である。感受性再発での奏効率/PFS/OS は60%/12か月/30か月, 抵抗性再発での奏効率/PFS/OS は20%/3~4か月/12か月前後と報告されている。治療のゴールは, 初回治療が cure を目指すのに対し, 二次化学療法では palliation が primary goal となる。すなわち, 毒性と効果のバランスを重視し, 初回治療後の毒性や患者の希望も考慮し, より利便性の良いレジメンを選択せねばならない。感受性再発がんでは60%以上の奏効と24~30か月程度の生存が期待できるため, 単に緩和レベルに留まらず, QOL が保たれれば生存期間の延長を目指す。一方, 抵抗性再発がんでは stable disease でも毒性が問題なく, 新たな症状の出現がなく, 患者の QOL 維持される場合は効果的と考えられる(clinical benefit)。

3. 化学療法薬

卵巣がんは化学療法が奏効するがん種に位置づけられる。進行がんの割合が高く, 早期がんでもしばしば再発することより, 多くの症例が化学療法の対象となる。

(1) 初回化学療法

用いられる標準薬はパクリタキセル(PTX)とカルボプラチン(CBDCA)であり, TC 療法



(図5) 再発卵巣がんの治療フローチャート
—卵巣がん治療ガイドライン(2010年版抜粋・改変)

(PTX/CBDCA(PTX 175mg/m²/3h, day1+CBDC AUC6, day1, 3週間ごと, 6サイクル)が標準的に投与される¹⁾. 漿液性腺癌(high-grade)・類内膜腺癌では75~80%の奏効率が得られる. 一方, 明細胞腺癌や粘液性腺癌への効果は低く, プラチナ製剤とタキサン製剤の併用療法での効果として, Ho らは56%, Utsunomiya らは53%を示している. 一方, Enomoto らは前方視的試験で明細胞腺癌での TC 療法の奏効率は有意に不良な18%と報告している(漿液性腺癌81%). 上記のいずれの報告でも増悪率は共通して高い. このように3週ごとの TC 療法が標準であるが, PTXを毎週3回投与する dose-dense(dd) TC 療法(PTX 80mg/m², day1, 8, 15+CBDC AUC 6, day1, 3週間隔 6サイクル)も漿液性・類内膜腺癌に有効性が高い投与方法として推奨できる. II~IV期がんを対象に3週ごとの TC 療法と dd-TC 療法との RCT の結果(JGOG 3016), dd-TC 療法において有意に PFS が優れ(17か月 vs 28か月), 2年生存率でも有意に dd-TC 療法が優れていた(77.7% VS 83.6%)³⁾. これまでの試験の中で最長の PFS であり, 卵巣がん治療ガイドライン(2010年版)に記載された¹⁾. 貧血以外の毒性の有意な差は認められなかった. さらに長期経過観察を行った結果, 3週ごとの TC 療法と dd-TC 療法での PFS はそれぞれ17.5か月と28.2か月であり(HR 0.76), OS も62.2か月と100.5か月と有意に改善された(HR 0.79)(Lancet Oncology 2013 in press). 他の治療オプションとして, RCT 結果に基づく, ドセタキセル(DTX)/CBDC(DC)療法(DTX 60~70mg/m²+CBDC AUC 5~6, day1, 3~4週間隔)を用いることもできる. リポソーマルドキソルピシン(PLD)/CBDC療法(PLD 30mg/m²+CBDC AUC 5, day1, 3週間隔)も今後, 臨床応用が進むであろう(MITO-2). さらに, CDDP 単剤(75~100mg/m², day1, 3~4週間隔)や CBDC 単剤(AUC 5~6, day1, 3~4週間隔)も用いることができる. 大まかな PFS は optimal disease 24か月/sub-optimal disease 18か月, OS は optimal disease 60か月/sub-optimal disease 40か月前後である. 抗がん薬を用いた維持化学療法はこれまで行われた5つの RCT にて全生存期間の延長効果は認められておらず, 現時点で標準的に推奨されない.

(2) 二次化学療法(表1)

プラチナ(タキサン)感受性再発がんに対するプラチナ併用療法として TC 療法を含め PLD やゲムシタピン(GEM)との CBDC 併用療法が推奨される¹⁾. 特に PTX による遷延する神経毒性・関節痛がある時, また, それぞれの投与方法による脱毛などの毒性をきちんと患者に提示して選択する. 抵抗性腫瘍では PLD, イリノテカン(CPT-11), トポテカン

(表 1) 再発卵巣がんを用いられる薬剤

プラチナ感受性がん	
TC 療法:	PTX 175mg/m ² /CBDC AUC 5 ~ 6 day1(3-4 週間隔)
GEM/CBDC 療法:	GEM 1,000mg/m ² , days1, 8/CBDC AUC4, day1(3 週間隔)
PLD/CBDC 療法:	PLD 30mg/m ² /CBDC AUC5, day1(4 週間隔)
プラチナ抵抗性がん	
イリノテカン:	100mg/m ² days 1, 8, 15(4 週間隔)
PLD:	40 ~ 50mg/m ² (4 週間隔)
トポテカン:	1.2 ~ 1.5mg/m ² days1 ~ 5(3 週間隔)
GEM:	800 ~ 1,000mg/m ² days 1, 8, 15(4 週間隔), days1, 8(3 週間隔)
ドセタキセル:	70mg/m ² , day1(3 週間隔)
パクリタキセル:	80mg/m ² , weekly
内服薬エトボシド:	50mg/body, days1 ~ 21(4 週間隔)

注)投与量, 投与間隔はそれぞれ大規模試験結果から引用

(topotecan), GEM, weeklyPTX, DTX, 経口エトポシドの単剤が選択できる¹⁾. これら薬剤はそれぞれ特有の毒性を有しているので, 前治療から持続する毒性の種類・推移をみて薬剤を選択することが原則である. CPT-11(100mg/m²)を用いる場合は, 下痢の発現に留意が必要で UGT1A1 遺伝子多型の測定に関して確実に患者ヘインフォームド・コンセントを行い, 必要に応じて検査を行う. 毒性の観点から単剤での投与が標準であるが, CPT-11やPLD(手足症候群・口内炎)など特有の非血液毒性を有する薬剤では併用療法も検討されている. 症状の緩和が主目的であり, 毒性と効果のバランスを図る.

分子標的治療薬の動向: 初回 TC 療法に Bevacizumab(BEV)の上乗せ効果があるかについて, 独立した2つの RCT が行われ, 2010年相次いでその結果が報告された(GOG218, ICON7). GOG218は卵巣がん領域で分子標的治療薬を用いた初の大規模 RCT であり, 日本(JGOG)からも医師主導治験(厚労科研費)として参加した. 対象は可視できる残存病巣を有するⅢ/Ⅳ期で, TC 療法群と TC+BEV 併用療法群に比べ, TC+BEV 併用療法+BEV 維持療法群でのみ有意な PFS の改善が報告された(3.8か月の延長). ICON7は, I~Ⅳ期に対する類似の試験で, TC+BEV 併用療法+BEV 維持療法が TC 療法群より PFS が有意に延長したことが示された(1.7か月). GOG218と ICON7では対象や BEV の投与量が異なるが, ICON7でのⅢ/Ⅳ期 sub-optimal 症例でみると, PFS の差は5.4か月と大きくなり, GOG218結果も加味すると, 残存病変を有するⅢ/Ⅳ期で BEV はより効果的かもしれない. 有害事象についても大きな問題はなく, ICON7は GOG218 を追認する試験となった. 以上, VEGF は卵巣がん重要なターゲットであり, BEV は有効かつ許容できる毒性を有する薬剤であり, 欧州規制当局(EMA)は認可したが(15mg/kg), FDA では未承認である. 今後, 投与対象や投与期間を含めた費用対効果も重要な課題となる. 日本でも2013年11月に PMDA は卵巣がんへの適応追加を承認する見通しである. 日本人では GOG218に登録された44例のデータしかないことを踏まえ, 腸管穿孔・高血圧, さらに長期投与に伴う有害事象に十分な注意を払い, GOG218の選択基準に準じてⅢ/Ⅳ期症例へ初回治療として慎重に投与すべきであると考ええる. さらに感受性再発癌を対象にした GEM/CBDCA を対照とした GEM/CBDCA+BEV では有意な PFS 改善効果(8.4か月 vs 12.4か月, HR 0.48)が報告された(OCEANS). 抵抗性再発癌に対する化学療法(weeklyPTX, PLD トポテカン)に BEV を加える AURELIA 試験でも PFS は3.3か月の延長効果が示された(HR 0.48). BEV の投与対象・タイミングの議論は前向きに進めねばならない. さらに, 血管新生に関与する薬剤として, パゾパニブでの維持化学療法 RCT でも有意な PFS/OS の改善が示された(2013ASCO). しかしながら, アジア人に限ると差がみられず, 現在, 詳細な解析および今後の試験について議論されている. 一方, Angiopoietin-1/2をターゲットにした AMG386の RCT は進行中である. また, 国際的に最も期待されている薬剤としてポリ ADP リボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤があげられる. 卵巣がん BRCA1/2 germline mutation 患者での試験が始まる. 一方, 葉酸をターゲットにしたフォレツズマブの RCT では生存の改善はみられなかった.

《参考文献》

1. 日本婦人科腫瘍学会編: 卵巣がん治療ガイドライン2010年版. 東京: 金原出版. 2010
2. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. N Engl J 2010; 363: 943—953
3. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian

cancer : a phase 3, open-label, randomized controlled trial. Lancet 2009 ;
374 : 1331—1338

〈杉山 徹〉

Toru SUGIYAMA

Obstetrics and Gynecology, Iwate Medical University

Key Words : Ovarian Cancer · Primary debulking Surgery · Chemotherapy · Bevacizumab

索引語 : 卵巣がん, 初回腫瘍減量術, 化学療法, ベバシズマブ

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.

.....