

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

医療 (1994.10) 48巻10号:814~818.

進行卵巣癌(3期)における治療法と予後

西村恒則, 山下幸紀, 兼元敏隆

進行卵巣癌（Ⅲ期）における治療法と予後

西村 恒則 山下 幸紀 兼元 敏隆

要旨 1968年から1992年までの間に国立札幌病院で初回治療を施行したⅢ期上皮性卵巣癌患者73例の治療法と予後の検討を加えた。全例に施行された初回手術において26症例(36.6%)が目的どおり腫瘍の完全摘出が可能であった。2 cm以下の残存腫瘍を認めたものが6例、2 cm以上の残存腫瘍を認めたものが19例、試験開腹に終わったものが22例であった。試験開腹に終わった22例のうち9例が化学療法後の2度目の手術で腫瘍の完全摘出が可能となった。組織型、化学療法の内容を含めた予後の検討により、腫瘍の完全摘出が予後に改善に大きく関与しており、その時期は初回手術に限る必要はない。また、漿液性嚢胞腺癌、類内膜型腺癌の場合はCAPまたはCPをレジメとするNeo adjuvant Chemotherapyにより腫瘍の完全摘出が可能となり得ることが示唆された。(キーワード:Ⅲ期卵巣癌, CDDP, Neo adjuvant chemotherapy)

TREATMENT AND PROGNOSIS OF STAGE Ⅲ OVARIAN CANCER

Tsunenori NISHIMURA, Kohki YAMASHITA and Toshitaka KANEMOTO

Seventy-three patients with stage Ⅲ ovarian cancer (1968~1992) were studied with respect to operation, chemotherapy, histology and prognosis. First operation was performed for all cases. For the 26 cases (36.6%), complete tumor reduction was possible (group A-1). Incomplete operation was performed for 25 cases (residual tumor: 6 cases <2 cm, 19 cases >2 cm) and probe laparotomy was applied for the other 22 cases (30.1% group B). After the first operation, for 66 cases (90.4%), following chemotherapy was performed. Except for the probe laparotomy cases, adjuvant chemotherapy with mainly FAMT or FAMX (majority was the patients before 1986) was applied. Among them, five-year survival of the group A-1 (with a complete tumor reduction by the first operation, followed by adjuvant chemotherapy) was 33.8%. On the other hand, for the 17 probe laparotomy cases of the group B, chemotherapy with CAP or CP as a neoadjuvant chemotherapy was applied (majority was patients after 1986). The other 5 cases of the probe laparotomy died soon after the first operation. As a result, for the 9 cases (40.9%) out of the 22, neoadjuvant chemotherapy was carried out. Five-year survival of the 9 cases was 88.9%. Histology of the 9 cases, 7 were serous cystadenocarcinoma and the other 2 were endometrioid adenocarcinoma. Present data suggest that complete tumor resection was essential for the advanced ovarian cancer regardless of the first or second operation. For the cases of probe laparotomy with serous cystadenocarcinoma or endometrioid adenocarcinoma, neoadjuvant chemotherapy should be tried expecting the second operation for complete tumor reduction. (Key Words: stage Ⅲ ovarian cancer, CDDP, neoadjuvant chemotherapy)

国立札幌病院 Sapporo National Hospital 産婦人科

Address for reprints: Tsunenori Nishimura, Department of Obstetrics and Gynecology, Sapporo National Hospital, 4-2 Kikusui, Shiroishi-ku, Sapporo, 003 JAPAN

Received March 3, 1994

進行卵巣癌に対する治療法として、多くは初回手術に続いて化学療法が行われている。

しかし、実際には初回手術で腫瘍の完全摘出の可能な症例はわずかであり、それに続く化学療法の効果にその予後を期待せざるを得ない場合がほとんどである。もちろん腫瘍の完全摘出が施行できればその予後はよいであろうし、化学療法の効果が高ければやはり予後はよいはずである。それであれば、いかにして完全手術が可能になり、化学療法の効果をあげられるか、いまいちど原点に戻って考えてみたい。

今回、当科で初回治療を施行した、卵巣癌Ⅲ期症例の治療内容と転帰を検討し、予後を改善しうる因子は何であるのかを探った。

研究対象

当科で1968年から1992年までの25年間に初回治療を施行した全卵巣癌患症例は356例で、そのうちⅢ期患者は79例、21.9% (14~72歳、平均50.2歳)であった。このうち73例、92.4%が上皮性腫瘍であり、この73例を研究対象とした。

研究成績

1) 治療内容の概要

73例中全例に初回手術を施行した。いずれの症例も腫瘍の完全摘出を目的に開腹術を施行したが、目的どおり完全摘出可能であったものが26例、35.6% (A-1群) 2 cm以下の残存腫瘍を認めたものが6例、8.2% (A-2群)、2 cm以上の残存腫瘍を認めたものが19例、26.0% (A-3群)、試験開腹に終わったものが22例、30.1% (B群)であった。試験開腹に終わった22例

のうち、続く化学療法および2度目の手術を施行し得たのは17例、77.3%であった。施行できなかった5例 (B-0群) 全身状態が悪く早期に死亡したものである。手術施行17例のうち腫瘍の完全摘出可能であったものが9例 (B-1群)、残存腫瘍が2 cm以下であったものが2例 (B-2群)、残存腫瘍が2 cm以上であったものが6例 (B-3群)であった。すなわち、初回手術でまったく手を付けられなかった22例のうち40.9%がその後の化学療法に効果を示し、腫瘍の完全摘出が可能であったことになる (Table 1)。

2) 化学療法の違いと予後との関係

初回手術に続き化学療法を施行した症例は73例中66例、90.4%であり施行できなかった7例のうち5例 (すべてB-0群) は全身状態が悪く短期間に死亡したもので、残り2例 (B-1、B-2群各1例) は化学療法に対する患者の了解が得られなかったものである。

化学療法の内容は時代とともに変化してきているが、当科の推移をCDDPを中心に分けてみると

- ① CDDP 登場以前の時期 (～1980年) : 30例
 - ② CDDP が使われだした時期 (1980年～86年) : 11例
 - ③ CAP, CP 期が中心の時期 (1986年～) : 25例
- の3期に分けられる。

①はCDDP登場前でありFAMT, FAMX療法がその中心である。②はCDDPの投与方法がまだ確立されておらず、単剤としてFAMT, FAMX療法に追加で使用した時期である。③はCDDPを中心としたレジメが確率した時期である (Table 2)。

Table 1 Summary of operations for stage Ⅲ ovarian cancer

first operation			second operation		
complete residual tumor	26	Group A-1			
<2 cm	6	Group A-2			
>2 cm	19	Group A-3			
probe	22		not done	5	Group B-0
			complete	9	Group B-1
			residual tumor		
			<2 cm	2	Group B-2
			>2 cm	6	Group B-3

Table 2 Standard regimen of chemotherapy

FAMT	2×/week		CAP	1×/3 week
5-Fluorouracil	500 mg/body		Cyclophosphamide	500 mg/body
Cyclophosphamide	200 mg/body		Adriamycin	50 mg/body
Mitomycin C	2 mg/body		Cisplatin	100 mg/body
Toyomicin	0.5 mg/body			
FAMX	2×/week		CP	1×/3 week
5-Fluorouracil	500 mg/body		Cyclophosphamide	500 mg/body
Cyclophosphamide	200 mg/body		Cisplatin	100 mg/body
Mitomycin C	2 mg/body			
Methotrexate	10 mg/body			

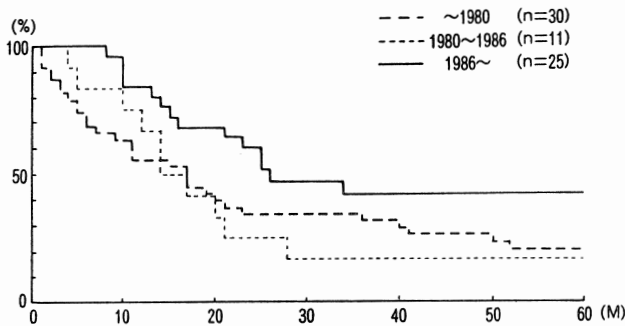


Fig. 1 Survival of stage III ovarian cancer

それぞれの Kaplan-Meier 法による累積5年生存率(以下5生率)をみると ① 20.0% ② 16.7% ③ 41.9%であった (Fig. 1)。

3) 組織型の違いと予後との関係

73例の組織型は漿液性腺癌47例, 粘液性腺癌6例, 類内膜型腺癌7例, 明細胞腺癌4例, 低分化型腺癌5例, 未分化癌4例であった。各群の組織型を Table 3に示す。

組織型と化療法の関係を見ると, 漿液性腺癌47例のうち化学療法を施行した46例全体の5生率は, 29.8%であった。先に述べた化学療法のレジメ別に見ると CDDP 以前の ① 25.9%, CDDP 登場した ② 25.0%, CP, CAP 中心の ③ 40.8%であった。粘液性腺癌では6例中1例のみ, FAMT を施行した症例が5年以上の生存をみた。類内膜型腺癌は7例中2例でいずれも CAP を施行した症例が5年以上の生存をみた。明細胞腺癌は4例中1例で FAMX を施行した症例が5年以上生存した。低分化型腺癌, 未分化癌には長期生存例はなかった。

4) 初回手術が試験開腹であった B群の予後

初回手術が試験開腹に終わった B群全体27例の5生率は44.4%であり, それに対し初回手術で何らかの腫瘍摘出を施行した A群全体51例の5生率は22.6%であった (Fig. 2)。

B-0群5例は初めから全身状態が悪く手術後化学療法も施行できず, 全例1~4カ月で死亡した。

最終的に腫瘍の完全摘出が可能であった B-1群の5生率は88.9%で

あり, 初回手術で腫瘍の完全摘出が可能であった A-1群の5生率は33.8%を大きく上回った (Fig. 3)。

2度の手術でも残存腫瘍を認めた B-2, 3群の予後が悪く, 5年以上の長期生存例はなかった。A-2, 3の5生率はA-2群16.7%, A-3群5.3%であった。

考 察

卵巣癌に対する治療法の根本には完全手術があることは疑う余地はないが, III期卵巣癌において初回手術で遂行し得る例は少なく, 今回の結果でも, 35.6% (26/73) と全体の3分の1に過ぎない。すなわち, 全体の3分の2の症例は不十分な手術を受け, その後の化学療法の効果にその予後を委ねることになる。この数字が進行卵巣癌の予後不良であることをそのまま意味していると考えられる。

時代とともに変化してきた化学療法の流れの中で, 1970年代後半の CDDP の登場は大きく治療内容を変化させた⁵⁾。当科が化学療法を CAP および CP に切

Table 3 Histology of stage III ovarian cancer

Histology	Group							total
	A-1	A-2	A-3	B-0	B-1	B-2	B-3	
Serous	17	5	12	2	7		4	47
Mucinous	3		1	2				6
Endometrioid	4				2	1		7
Clear cell	1		2				1	4
Poorly differentiated undifferentiated	1	1	4	1		1	1	5
	1							4
	26	6	19	5	9	2	6	73

り替えたのは1986年代後半からであり、今回の研究の中からだけでは、その効果をはっきり断言するにはまだ症例が不十分である。しかし、おおよその傾向として、漿液性腺癌や類内膜型腺癌に対しては、それまでのFAMTあるいはFAMXに比べ、治療効果はよく、予後が改善されるといえる。しかし、CAPあるいはCPの粘液性腺癌や明細胞癌に対しては効果は不十分であり¹²⁾、場合によっては、FAMTあるいはFAMXの方が抗腫瘍効果が高い場合もあった。

今回の成績で注目される点は、初回手術が試験開腹に終わり、続いて化学療法を施行したB群の中で、2度目の手術で完全に腫瘍の取り切れたと考えられる症例(B-1群)が40.9%(9/22)も認められたことである。さらにこの数字には全身状態が悪く、手術適応すら疑われるB-0群が含まれている。B群は、初回手術で完全手術を目指したにもかかわらず、手の施しようがなく試験開腹に終わり、当然予後不良と考えられるはずであるが、そのうちの半数近くの症例が化学療法により、完全手術が可能となったわけである。これには、腫瘍の組織型が大きく関わっており、B-1群の組織型のすべてが漿液性腺癌か類内膜型腺癌であったことは重要である。これらの組織型に限って言

えば、初回手術で腫瘍の完全摘除が望めない場合には、無理に腫瘍の摘除を考えず、その後の化学療法に期待することが重要と思われる。このことから初回手術の目的を可及的腫瘍摘出術だけと位置付けるのではなく、場合によっては、組織型検索だけを目的として終わることも充分考慮されてよいと思われる¹³⁾。

今回の治療内容別の成績を比較すると、手術により

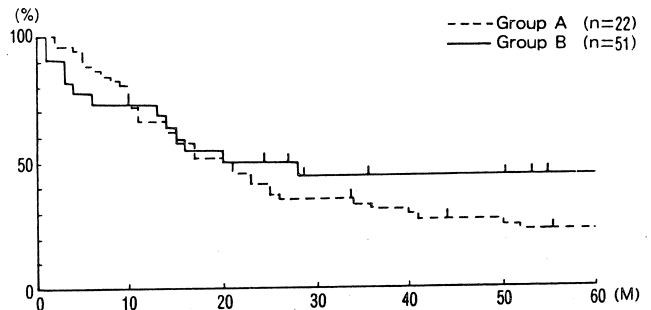


Fig. 2 Survival of Group A and B

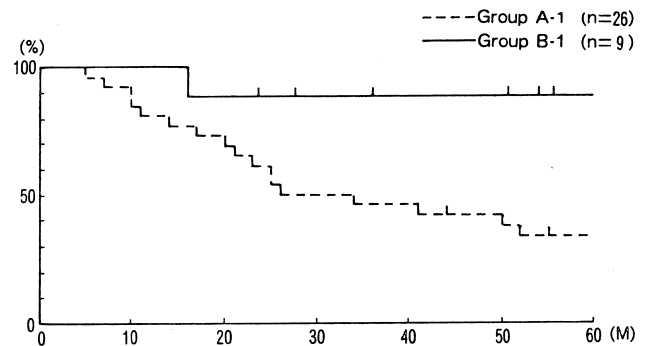


Fig. 3 Survival of Group A-1 and B-1

腫瘍の完全摘出をなし得なかった症例の生存率はA群、B群いずれの場合にも低い。すなわち、残存腫瘍が認められれば、その時期が初回手術時であっても、2回目であっても予後が悪いのは同じであり、従来Optimal⁴⁾といわれていた残存腫瘍の大きさが2cmより小さくても、肉眼的に腫瘍が残っていれば予後は悪いといえる。

腫瘍の完全摘出が可能であったA-1群とB-1群の成績を比較すると、B-1群の予後の方がきわめて高い。その理由を考えるのにそれぞれの背景をみると、第一に化学療法の内容では、前者は比較的以前の症例が多くFAMTやFAMXが主体であるのに対し、後者は最近の症例が多くCAPやCPが主体となっている。第二には、化学療法の施行された時期が前者は腫瘍摘出後であり、後者は手術によって血管やリンパ管などへの侵襲が加えられる以前である。A-1群、B-1群を同次元で単純に比較できない点は考慮する必要がある。

初回手術で完全手術を常に目指す場合、時に手術が無理がかり、尿管、小腸、大腸、その他に種々の操作を加える場合のあることには異論はないと思われるが、続く化学療法の効果に期待がもたれるならば、初回手術を試験開腹にとどめることも充分考えられることになる。

従来行われてきた初回手術後の化学療法がAdjuvant Chemotherapyに対して、最近、手術の遂行率を高めるために術前に施行するNeoadjuvant Chemotherapy(以下N. A. C.)の有用性が報告されている¹³⁾。今回の研究対象となった症例のうち、初回手術が試験開腹に終わったB群は結果的にN. A. C.を受けたことになる。そして、摘出不可能と思われた腫瘍が結果的に完全摘出され、良好な予後が期待されている。

卵巣癌の場合、今回の成績からみると、N. A. C.の対象となる症例は、漿液性腺癌、類内膜型腺癌の組織型を示すものに限られると思われ、同様の報告も認められる¹³⁾。

しかし、このようなN. A. C.は必ずしも万能の治療法とはいえず、化学療法に反応を示さない腫瘍には何の効果もないばかりか、効果のある初治療の時期を失する恐れもある。そこで、初回手術において得られた組織型が粘液性腺癌や明細胞腺癌であった場合に

は、N. A. C.に対する期待は小さいのであるから、時間をおかず早急に可及的腫瘍摘出を行うべきであり、漿液性腺癌や類内膜型腺癌の場合においても、N. A. C.の効果が不十分と判断されれば、その時点で腫瘍摘出を急ぐべきであろう。

ま と め

1) 進行卵巣癌の予後を左右する第1の因子は腫瘍の完全摘出術を施行しうるか否かである。そしてその手術の時期は何も初回手術にこだわる必要はなく、化学療法後の2度目以降の手術においてもよいが肉眼的に完全に摘出されなくてはならず、一般にoptimalと言われる2cm以下であっても腫瘍が残存する以上不十分であると考えられる。

2) 腫瘍の組織型によって化学療法の薬剤に対する感受性が大きく異なる。例えば漿液性腺癌や類内膜型腺癌はCDDP中心の化学療法に高い感受性を持ち、その結果いわゆるNeoadjuvant Chemotherapyが高い治療効果をあげるうる。よってこれらの腫瘍の場合には、初回手術では確実に完全摘出できると判断される場合以外は試験開腹にとどめ、化学療法施行後に完全手術を試みるほうがその遂行率も高く予後もよい。

3) 粘液性腺癌や明細胞癌などは化学療法の薬剤に対する感受性が低くNeoadjuvantとしての化学療法の効果は望めず、従来どおり早期の手術的腫瘍縮小が望ましい。

文 献

- 1) 平林光司：進行卵巣癌におけるNeoadjuvant chemotherapyの有用性と問題点，KARKI-NOS. 51, 1992
- 2) 中野 隆他：原発性卵巣癌の組織学的検討と予後との関係について，Oncology & Chemotherapy, 4:4, 1987
- 3) 清水敬生：進行卵巣癌(Ⅲ・Ⅳ期)に対するNeoadjuvant 化学療法，産婦の世界, 45:3, 1993
- 4) 波多江正紀：卵巣癌の化学療法—最近の動向について—，癌と化学, 19:12, 1982
- 5) 寺島芳輝：予後改善への対策と展望，卵巣癌，癌の臨, 205:1991

(平成6年3月3日受付)