

ンの奏効度との関連性を後方視的に検討し、個々の患者に対する化学療法の個別化が前方視的にも可能かどうかを検討した。結果は成績に示したごとく、second-line 以後の化学療法の奏効度にはかなり厳しいものがある。従って初回化学療法の効果に期待するところが大きい、再発後の上皮性卵巣癌も含め、より奏効度の高い化学療法を選択することがその後の患者の予後の改善につながるものと考えられる。

最後に表 7 に上皮性卵巣癌に対する化学療法の組織型別選択順序を示す。当科での経験をもとに後方視的な検討の結果、推奨すべきレジメンとその選択順序をまとめたもので、現在当科で実施しているプロトコルである。上皮性卵巣癌に対するレジメンの選択を first、second、third-line の順に列挙すると以下ようになる。漿液性腺癌および類内膜腺癌には TP(J)、CPT-P(J)、weekly T の順あるいは CAP(J)、TP(J)、CPT-P(J) の順に推奨される。明細胞腺癌には CPT-P(J)か CPT-M、EP(J) の順に推奨され、粘液性腺癌には EP(J)、CPT-M の順かその逆の順が推奨されると考えられた。

#### E. 結論

今後はより多くの症例を対象にした前方視的な臨床研究により、組織型にとどまらず薬剤耐性遺伝子やその関連蛋白などの種々の予後因子を考慮に入れた卵巣癌化学療法の個別化が可能かどうか検討すべきであると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特に報告すべき事象は発生していない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Takano M, Kikuchi Y, Kita T, Suzuki M, Ohwada M, Yamamoto T, Inoue H, Shimizu K: Phase I and

pharmacological study of single paclitaxel administered weekly for heavily pretreated patients with epithelial ovarian cancer.

Anticancer Research, 22: , 2002 (in press)

2. Takano M, Kudo K, Goto T, Yamamoto K, Kita T, Kikuchi Y: Analyses by comparative genomic hybridization of genes relating with cisplatin-resistance in ovarian cancer. Human Cell, 14: 267-271, 2002
3. Kikuchi Y, Hiramatsu H, Seto H, Kita T: A rare case of advanced ovarian carcinoma who developed difficulty walking 25 days after treatment with weekly paclitaxel. Anti-Cancer Drugs 12: 631-633, 2001
4. 後藤友子、平松久和、寺畑信太郎、古谷健一、喜多恒和、菊池義公、永田一郎：妊よう能を温存し得た Gliomatosis peritonei を伴う mature solid teratoma の 1 例。日産婦関東連会報、38: 367-369、2001
5. 喜多恒和、工藤一弥、菊池義公：婦人科癌の薬剤耐性機構（和気徳夫編）。新女性医学大系 41 婦人科腫瘍の分子・細胞生物学、中山書店（東京）、2001、pp313-324
6. 菊池義公、喜多恒和、石井賢治、工藤一弥、平田純子：各薬剤に特異的な耐性機構とその克服（大沼尚夫編集）。プラチナ化合物 癌の薬剤耐性とその克服—基礎と臨床—、宇宙堂八木書店（東京）、2001、pp242-261
7. 山本謙二、高野政志、藤井和之、佐々木直樹、工藤一弥、喜多恒和、菊池義公：私はこうしている シスプラチン耐性卵巣癌に対する化学療法。産婦人科治療、83: 341-345、2001
8. 高野政志、工藤一弥、後藤友子、山本謙二、真野佳典、喜多恒和、菊池義公：

- 卵巣癌の化学療法抵抗性に関わる遺伝子の解析とその展望. *Oncology & Chemotherapy*, 17:268-272, 2001
9. 高野政志、喜多恒和、後藤友子、藤井和之、中田英之、松田秀雄、山本謙二、真野佳典、工藤一弥、石井賢治、菊池義公、永田一郎：上皮性卵巣癌の second-line chemotherapy -Second-line chemotherapy としての Paclitaxel の効果-. *Oncology & Chemotherapy*, 17:122-127, 2001
  10. 安田允、木村英三、落合和徳、多田聖郎、宇田川康博、青木大輔、野沢志郎、菊池義公、喜多恒和、西田正人、角田肇：卵巣癌に対する Paclitaxel と Carboplatin の併用化学療法の Pilot -Phase Study (JKTB) -推奨用量について-. *癌と化学療法*, 28:493-498, 2001
  11. Kita T, Kikuchi Y, Kudoh K, Takano M, Goto T, Hirata J, Tode T, Nagata I: Exploratory study of effective chemotherapy to clear cell carcinoma of the ovary. *Oncology Reports* 7: 327-331, 2000
  12. Domoto H, Mano Y, Kita T, Kikuchi Y, Sato K, Aida S, Tamai S: Chondrosarcomatous differentiation in metastatic deposit of serous papillary cystadenocarcinoma. *Pathology International* 50:497-501, 2000
  13. Sugiyama T, Nishida T, Kamura T, Kigawa J, Minagawa Y, Terakawa N, Kikuchi Y, Kita T, Suzuki M, Sato I: Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: A distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer*, 88: 2584-2589, 2000
  14. Yamamoto K, Kikuchi Y, Kudoh K, Hirata J, Kita T, Nagata I: Treatment with paclitaxel alone rather than combination with paclitaxel and cisplatin may be more effective to cisplatin-resistant ovarian carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 30:446-449, 2000
  15. 高野政志、喜多恒和、工藤一弥、後藤友子、齊藤恵子、菊池義公、永田一郎：卵巣明細胞腺癌に対する適切な化学療法を選択とその順序. *産婦人科の実際*, 49:135-139, 2000
  16. 権丈英理子、山本謙二、工藤一弥、真野佳典、高野政志、喜多恒和、豊泉長、古谷健一、戸出健彦、菊池義公、永田一郎：卵巣卵黄嚢腫瘍5症例の臨床的検討. *日本産科婦人科学会埼玉地方部会誌*, 30:52-55, 2000
2. 学会発表  
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

表1. CAP(J)療法の組織型別・残存腫瘍径別奏効率

組織型	残存腫瘍径 (%)		合計 (%)
	2cm未満	2cm以上	
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)
未分化癌	1/2 (50)	1/4 (25)	2/6 (33)
合計 (%)	24/38 (63)	23/56 (41)	47/94 (50)

表2. CAP (J)療法後のプラチナ耐性例に対するEP・EJ療法の効果

組織型	奏効率			合計 奏効率 (%)	
	PR	NC	PD		
漿液性腺癌	1	5	8	14	7
類内膜腺癌	1	2	0	3	33
粘液性腺癌	1	1	1	3	33
明細胞腺癌	1	1	3	5	20
合計	4	9	12	25	16

表3. 再発上皮性卵巣癌に対するCPT-P(J)療法の効果

組織型	奏 効 度				合計	奏効率 (%)
	CR	PR	NC	PD		
漿液性腺癌	0	3	3	6	12	25
類内膜腺癌	0	1	0	0	1	100
粘液性腺癌	0	0	2	0	2	0
明細胞腺癌	1	3	0	4	8	50
合計	1	7	5	10	23	35

表4. 組織型別パクリタキセル（T）療法の効果

組織型	奏 効 度				合計 奏効率 (%)	
	CR	PR	NC	PD		
漿液性腺癌	3	4	5	4	16	44
類内膜腺癌	1	1	0	0	2	100
粘液性腺癌	0	0	0	1	1	0
明細胞腺癌	0	0	0	0	2	0
合計	4	5	5	5	21	43

表5. 腫瘍径別T療法の効果

腫瘍径	奏 効 度				合計 奏効率 (%)	
	CR	PR	NC	PD		
2cm以上	0	3	4	3	10	30
1-2cm	0	2	1	0	3	67
1cm未満	4	0	0	1	5	80
合計	4	5	5	4	18	50

表6. 初回治療の奏効度別T療法の効果

初回治療の 奏効度	奏 効 度				合計 奏効率 (%)	
	CR	PR	NC	PD		
CR	1	2	1	0	4	75
PR	3	1	3	1	8	50
NC	0	0	1	1	2	20
PD	0	1	0	2	3	33
NE	0	1	0	0	1	100
合計	4	5	5	4	18	50

表7. 組織型に準じたレジメンの個別化

組織型	レジメン		
	first-line	second-line	third-line
漿液性腺癌	TP(J)	CPT-P(J)	weekly T
	CAP(J)	TP(J)	CPT-P(J)
類内膜腺癌	(漿液性腺癌に同じ)		
粘液性腺癌	EP(J)	CPT-M	?
	CPT-M	EP(J)	?
明細胞腺癌	CPT-P(J)	EP(J)	?
	CPT-M	EP(J)	?

卵巣癌に対する weekly PTX 療法と weekly TJ(TXL+CBDCA) 療法の検討

分担研究者 葛谷 和夫 愛知県がんセンター 婦人科部長

研究要旨

weekly PTX(Paclitaxel)療法と weekly TJ(PTX+CBDCA)療法の卵巣癌に対する集学的治療法における役割を考察する目的で、その有効性と安全性を主に再発例を対象として retrospective に検討した。対象は組織学的に上皮性卵巣癌と確認されている症例で、再発ないし粘液性腺癌例等の計19例(TXL療法13例、TJ療法6例)。投与方法は weekly PTX 療法では PTX : 80mg/m<sup>2</sup>、weekly-TJ 療法では PTX : 50~80mg/m<sup>2</sup>、CBDCA : AUC : 1.5~3 である。結果評価し得た症例での奏成功率は weekly PTX 療法12例では16.7% (2/12例)、weekly TJ 療法5例では60% (3/5例)であった。また両療法共、血液毒性や非血液毒性は十分に許容できる範囲であった。

weekly PTX 療法は、諸家の報告に比し奏成功率は若干低かったものの、既往化学療法歴とその有害反応内容および全身状態を考慮して選択すれば、より有効な dormancy therapy となり得ると思われた。一方 weekly TJ 療法は既往化学療法歴を有する例や platinum-based chemotherapy が無効な粘液性腺癌例も含めても、諸家の報告を再確認する非常に高い奏成功率が確認された。これは、TJ 療法が second-line chemotherapy として極めて重要な治療法になり得るのみならず、first-line の化学療法にもなり得る可能性を示唆している。

A. 研究目的：

現在、卵巣癌化学療法の標準選択薬である PTX(Paclitaxel)の標準的投与量・投与時間は175-180mg/m<sup>2</sup>・3時間投与である。

一方、weekly PTX 療法は、in vitro の検討で、用量以上に暴露時間が抗腫瘍効果に大きく影響するとのことより、暴露時間を延長しその抗腫瘍効果をより増強する目的で毎週継続的に投与し、かつ強い血液毒性を回避する目的で1時間投与とする方法である。血液毒性は3週間毎、3時間投与と同等ないしより軽微であり、また最も問題となる末梢神経障害や筋肉・関節痛等の

非血液毒性も軽微であると報告されている。

一方、weekly PTX 療法に白金製剤を併用することで、より高い抗腫瘍効果が期待され weekly PTX+白金製剤療法が国内外で多数行われ、高い抗腫瘍効果が得られている。中でも weekly TJ(PTX+CBDCA)療法は、吐気・嘔吐等の非血液毒性の軽微な事から最も普及している。以上の背景より、weekly PTX(Paclitaxel)療法と weekly TJ(PTX+CBDCA)療法の卵巣癌に対する集学的治療法における役割を考察する目的で、その有効性と安全性を再発例を主な対象として retrospective に検討した。

## B. 研究方法：

### 1. 対象

組織学的に上皮性卵巣癌と確認されている症例で、再発ないし全身状態不良ないし粘液性腺癌例で、患者本人から IC が得られた計 19 例 (TXL 療法 13 例、TJ 療法 6 例)。患者背景は表 1、2 に示す。

### 2. 投与用量と方法

weekly PTX 療法は PTX : 80mg/m<sup>2</sup>、1 時間投与、weekly-TJ 療法は PTX : 50~80mg/m<sup>2</sup>、1 時間投与、CBDCA : AUC : 1.5~3、1 時間投与。双方とも前投薬として dexamethasone 12mg と ranitidine 50mg を静注、diphenhydramine 50mg を経口投与し、30 分経過観察した後に PTX を投与した。CBDCA は TXL 投与直後に投与。原則的には 6 週連続投与後 2 週休薬で継続投与した。

weekly PTX 療法 13 例の内訳は、通常の TJ 療法、q3W で十分な効果が得られなかった 8 例、原疾患や合併症のため全身状態が不良のため白金製剤投与は不相当と判断した 3 例、通常の化学療法では奏功の可能性が低いと考えられた進行性粘液性腺癌 2 例である。

weekly TJ 療法 6 例は、何れも白金製剤抵抗性と考えられた再発例で、前治療として weekly PTX 療法が施行された粘液性腺癌の 2 例を含む。

効果判定は評価可能病変を有する例では、日本癌治療学会「婦人科がん化学療法直接効果判定基準」に従い判定した。また評価可能病変を有しない例では、腫瘍マーカーの減少程度で正常値への低下を CR、50% 以上の低下を PR、上昇を PD と判定した。

(倫理面への配慮)

標準療法である TJ 療法か、platinum-based chemotherapy ないし TXL 療法に反応不良であった症例に対し、骨髄抑制およびその他の有害反応が軽減し、かつ一定の抗腫瘍効果が期待しうると考えられる治療法であり、患者への基本的不利益はないもと

と考えられる。また retrospective な検討であり、個人を同定しうる情報は一切記載なく、個人のプライバシーは十分に保護されていると考える。

## C. 研究結果：

weekly PTX 療法 13 例のうち、評価し得た 12 例の奏効率は 16.7% (2/12 例) であった (表 3)。PR 2 例の内訳は、1 例は前治療のない再発症例で、心疾患合併のため通常の化学療法は難しいと考え weekly PTX 療法を選択し PR を得た。もう 1 例は、CP (CPA + CDDP) による初回治療後の再発症例で、71 歳という年齢を考慮し、化学療法の第 2 選択として weekly PTX 療法を選択し PR を得た。

weekly TJ 療法 6 例うち評価し得た 5 例の奏効率は 60% (3/5 例) で、CR 2 例、PR 1 例であった (表 4)。CR のうち 1 例は 18 歳の粘液性腺癌例の非根治手術後で、腹腔内残存腫瘍および腰椎転移に対し weekly TJ 療法および腰椎照射を施行したところ、腹腔内腫瘍は消失し、骨シンチ検査にて腰椎陽性所見が消失、かつ腫瘍マーカーも正常値となったため CR と判定した。もう 1 例は、類内膜腺癌の腫瘍マーカー判定による再発例で、腫瘍マーカーの正常値化を認め CR と判定した。PR の 1 例は、漿液性腺癌の癌性腹膜炎例であった。何れの治療例も奏効期間は経過観察が短いため示すことができないが、PR の漿液性腺癌は 5 ケ月程で再燃している。

weekly PTX 療法、weekly TJ 療法は、共に血液毒性や非血液毒性は比較的軽微で十分に許容できる範囲であった。

## D. 考察

weekly PTX 療法は再発症例に対する治療法として考案されたため、用量設定試験は主に再発症例を対象に行われている。再発症例に対する 4 報での推奨投与量は 80~90mg/m<sup>2</sup>/週である。初発症例に対する

weekly PTX 療法の報告は 1 報のみで、推奨投与量は 110mg/m<sup>2</sup>/週とやや多くなっている。一方 weekly PTX 療法の投与日程については 6 週投与 2 週休薬が多い。これも対象が再発腫瘍のためと考えられ、投与日程についても今後十分な検討が必要であろう。再発症例を対象とした奏効率は、投与方法や用量が多少違うにも関わらず、約 30% でほぼ同等である。本研究での奏効率は 17% と諸家の報告に比し低かったが、これは前化学療法に既に PTX を含む化学療法歴を有する症例が多かった為かと推測される。また毒性は 3 週毎・3 時間投与に比し血液毒性、非血液毒性共に一般に軽微であると報告されている。

weekly TJ 療法の最も重要な問題点は CBDCA の投与方法である。多くの報告は PTX との相乗効果を期待して毎週分割投与されている。CBDCA の抗腫瘍効果は一般に用量依存性であり、低用量の白金製剤の持続投与により腫瘍の白金製剤抵抗性をもたらす可能性を考えると、理論的には白金製剤は用量依存性に従い投与すべきと考えられる。あくまでも weekly TJ 療法は再発症例に対する治療であると考えても、PTX と同様に CBDCA も分割して低用量で投与した方が効果があるのか、または用量依存性に従い一括して投与するのかは、今後検討されるべき課題と考えられる。

文献として発表された weekly TJ の用量設定試験の報告は少なく、対象症例や投与時間・投与日程等の詳細は不明なのが多い。Ramanath 他は CBDCA の用量を AUC 6 に固定して 3~4 週間毎投与で、PTX の用量を検討し、125mg/m<sup>2</sup>としている。Sehouli 他は PTX 100mg/m<sup>2</sup> と CBDCA AUC 2 で毎週投与し、「CBDCA 単剤を毎週投与して十分な効果が得られた」と述べているが、CBDCA の分割投与に関する根拠は不明である。Onishi 他は CBDCA を AUC 2 に固定して、PTX の用量を増量した検討で 60mg/m<sup>2</sup> と再発症例が対象であるためか、他の報告より投与

推奨量は少ない。

weekly TJ 療法の効果に関する報告はさらに少ないが、栗原他の PTX 80mg/m<sup>2</sup>、CBDCA AUC 1.5~2 と設定しての再発卵巣癌 12 例を対象とした報告では、奏効率は 66.7% (CR 1 例、PR 7 例) であり、前治療に PTX を施行しているものでも 5 例中 2 例に PR を得ている。また Grade 4 の血液毒性も認められていない。非血液毒性は末梢神経障害が 76.5% 認められているが重度な障害は認めず、筋肉・関節痛は認めず、また悪心・嘔吐も 41.2% で軽度であった。Bremer 他は初発卵巣癌 26 例を対象とした報告で、用量は PTX 100mg/m<sup>2</sup>、CBDCA AUC 2 である。この中で 23 例が寛解しており、内 CR 17 例、PR 6 例で、残り 3 例は NC であった。CR 例の内 8 例は 20 ケ月経過しても無再発であること、不完全切除症例 7 例中 4 例に CR が得られたことから、有効性が確認されたとしている。また Grade 4 の血液毒性は認められなく、非血液毒性も末梢神経障害が 30.6%、悪心・嘔吐が 42.3%、Grade 3 の末梢神経障害が 3.8% と何れも比較的軽微であった。

当院での weekly TJ 療法の奏効率は 60% (CR2 例、PR1 例) (表 4) で、本研究にて再発例に対する高い奏効率と、薬物有害反応出現は低率でかつその程度は軽微であることが再確認された。

以上の結果は、将来、今後のさらなる検討を待たなければならないが、この weekly TJ (PTX + CBDCA) 療法は、現在卵巣癌に対する標準化学療法である 3 週毎投与の TJ 療法にとってかわる可能性もある。

## E. 結論

今回 weekly PTX 療法と weekly TJ 療法について、主に再発例を対象として、その有効性と薬物有害反応について検討した。結果、両化学療法は初回治療失敗例にとって、その奏効率と薬物有害反応の軽微さより、少なくとも dormancy therapy として

の有用性は極めて高いと考えられた。weekly PTX 療法は、諸家の報告に比し奏効率は若干低かったものの、既往化学療法歴とその有害反応内容および全身状態を考慮して選択すれば、より有効な dormancy therapy となり得ると思われた。また weekly TJ 療法は、既往化学療法歴を有する例や platinum-based chemotherapy が無効な粘液性腺癌例も含めて諸家の報告を再確認する非常に高い奏効率が確認された。これは TJ 療法が second-line chemotherapy として極めて重要な治療法になり得るのみならず、first-line の化学療法にもなり得る可能性を示唆している。

しかし、今後、化学療法の first-line として weekly TJ 療法を考えるのであれば、現在の 3 時間 3 週間毎の投与方法との比較試験が必要と思われる。また併用する CBDCA の投与方法・投与量については今後の重要な検討課題である。

#### F. 健康危険情報

weekly PTX 療法や weekly TJ 療法では TJ、3hr 投与方法に比し、強度 (Grade 4) の骨髄抑制出現頻度は極めて低率ないし皆無であった。更に患者の QOL 低下に極めて密接な末梢神経障害出現頻度も極めて低く、非常に安全な治療法に成り得ると考えられる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ishikawa, I., Kuzuya, K., et al., 3-Hour infusion of single-agent paclitaxel for recurrent ovarian cancer, *Int J Clin Oncol.*, 6 : 128-131, 2001
2. 鈴木裕香, 葛谷和夫, et al., 巨大卵巣腫瘍の術中・術後の管理, *産科と婦人科*, 68 : 949-953, 2001
3. 葛谷和夫, et al., 卵巣癌に対する weekly PTX 療法と weekly TJ (PTX + CBDCA) 療法, *Oncology & Chemotherapy*,

17 : 214-220, 2001

4. Kuzuya, K., et al., Optimal doses of paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy for ovarian cancer: a phase I modified continual reassessment method study, *Int J Clin Oncol.*, 6 : 271-278, 2001
  5. 葛谷和夫, 基調講演:平成 13 年度日本医師会生涯教育講座「婦人科悪性腫瘍における最近の話題, *東海産科婦人科学会雑誌*, 38 : 17-22, 2002
- ##### 2. 学会発表
1. 那波明宏, 葛谷和夫, et al., HSV1 型変異株を用いた卵巣癌腹膜播種に対する新たな遺伝子治療の可能性に関する基礎的研究, *日本産科婦人科学会*, 2001
  2. 中西透, 葛谷和夫, et al., 正常大卵巣癌の臨床像, 第 73 回日産婦愛知地方部会, 2001.
  3. 葛谷和夫, 婦人科悪性腫瘍における最近の話題: 基調講演, 平成 13 年度日本医師会生涯教育講座, 2001
  4. 葛谷和夫, 癌の告知と治療対応 問題点と対策, 第一回東海サイコオンコロジー研究会, 2001
  5. 葛谷和夫, JGOG3015: Paclitaxel/Carboplatin 併用療法 (TJ 良療法)/Paclitaxel/ Cisplatin 併用療法 (TP 療法) 耐性卵巣癌を対象とした CTP-11/Docetaxel 併用化学療法の有効性と安全性に関する検討. 第 19 回婦人科がん化学療法共同研究会, 2001
  6. 葛谷和夫, 卵巣腫瘍治療における Taxane の役割について, *東海婦人科腫瘍化学療法フォーラム*, 2001
  7. 丹羽慶光, 葛谷和夫, et al., 卵巣腫瘍を契機に発見された非 Hodgkin リンパ腫 (NHL) の一例, 第 74 回日産婦愛知地方部会, 2002

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

表1：再発卵巣癌に対するweekly PTX

患者背景

症例数	合計	13
年齢	平均	51.5
	(範囲)	(19-71)
組織型	漿液性	8
	粘液性	2
	類内膜	3
PS	0	4
	1	4
	2	4
	3	1
前治療	なし	1
	あり	12
	PTX投与あり	10
	TJ投与あり	8

1999-2001年 愛知県がんセンター病院婦人科

表2：再発卵巣癌に対するweekly TJ

患者背景

症例数	合計	6
年齢	平均	44.2
	(範囲)	(19-61)
組織型	漿液性	2
	粘液性	2
	類内膜	2
PS	0	0
	1	2
	2	3
	3	1
前治療	なし	3
	あり	3
	PTX投与あり	3
	TJ投与あり	3

1999-2001年 愛知県がんセンター病院婦人科

表3：再発卵巣癌に対するweekly PTX

治療成績

合計	13
CR	0
PR	2
NC	3
PD	7
評価不能	1
奏効率	16.7%

1999-2001年 愛知県がんセンター病院婦人科

表4：再発卵巣癌に対するweekly TJ

治療成績

合計	6
CR	2
PR	1
NC	0
PD	2
評価不能	1
奏効率	60.0%

1999-2001年 愛知県がんセンター病院婦人科

進行卵巣癌に対する初回手術の意義、および neoadjuvant chemotherapy →  
maximal debulking の有用性に関する研究: retrospective study

分担研究者 清水 敬生 癌研究会附属病院 婦人科医長

#### 研究要旨

進行卵巣癌 (T3: TNM 分類) は、手術と化療の組み合わせで治療される。標準治療は、初回治療として maximal debulking (MD) を行い、その後に CDDP 併用化療を 6 コース施行することとされている。しかしながら、この治療システムにおいて、MD に術式が規定されていない。また、T3 腫瘍 (腹腔内に病巣が播種した状態) に於ける初回手術の意義は明確にされていない。本研究の目的は、MD の術式を規定して、初回手術のあり方、及び化療後の第 2 回目の手術の意義を論ずることにある。本研究の結果、以下の結論が得られた。

1. 初回手術と化療の効果との関係: CDDP 感受性腫瘍に於いて、初回 MD (MD1) による化療の効果増強は認められなかった。
2. MD と予後との関係: MD1 自体は独立予後因子となり得なかった。長期生存 (5 生率 50% 以上) を獲得するために重要な点は、MD の時期ではなく、治療経過中の何れかの時期に「残存腫瘍 < 0.5cm」にすることであった。そのためには腸切除を含めた拡大術式が必要であった。そして、その頻度は MD1 よりも、化療後の MD (MD2) の方が有意に高かった。その結果、MD1 と MD2 を比較すると、後者の方が予後良好であった。本研究は retrospective study ではあるが、T3 腫瘍に対しては、初回治療として化学療法を先行 (neoadjuvant chemotherapy) し、その後に MD を施行するという集学的治療が有効である可能性が示唆された。

#### A. 目的

進行卵巣癌 (T3: TNM 分類) は、手術と化療の組み合わせで治療される。標準治療は、初回に maximal debulking (MD) を行い、その後に CDDP 併用化療を 6 コース施行することとされている<sup>1-3)</sup>。この治療システムにおいて、MD に術式が規定されていないため、初回手術、及び化療後の第 2 回目の手術の意義を論ずる際に、混乱を招くことが多い。また、実際には、T3 腫瘍

(腹腔内に病巣が播種した状態) に於ける初回手術の意義は明確にされていない<sup>4-6)</sup>。本研究の目的は、MD の術式を規定して、初回手術のあり方、及び化療後の第 2 回目の手術の意義を論ずることにある。

#### B. 研究方法

##### 1. 対象

1980 年 1 月から 1997 年 12 月に、当院で初回治療を受け、組織学的に上皮性卵巣

悪性腫瘍と診断された 538 症例 (表 1)。その内の T3 (TNM 分類) に相当する 272 例を今回の主たる研究対象とした。

## 2. 治療方法

当科の治療方針は、基本的に標準治療と同様である。即ち、手術は optimal debulking (OD) 可能と判断された場合、初回 maximal debulking (MD1: 準広範子宮全摘-en bloc Douglas 窩腹膜切除+根治的両側付属器切除術+大網切除+後腹膜リンパ節郭清+他臓器合併切除) を施行。OD 不能と判断された場合、付切 (一側または両側) +生検のみ施行し、化療が有効であった場合、4-6 サイクル後に第二回目の開腹時に maximal debulking (MD2) を施行した。Optimal の基準として 92 年までは残存腫瘍最大径<2cm、それ以降は<0.5cm を採用した。その期間の術者間の開腹時 resectability の判断基準に有意の差は無い。1st line regimen は CP (500/70 mg/m<sup>2</sup>)、または CAP (400/40/70 mg/m<sup>2</sup>) で、5-6 コース以上施行した。尚、MD に規定がないという問題点を克服して、議論し易くするために、MD を「内性器全摘を含めた」それ以上の手術と規定すると、術式の大きさに拘わらず、MD は一人の患者に 1 度しか出来ない。そして、初回治療として MD を行った場合を MD1、化療後の第二回目の開腹時に MD を施行した場合を MD2、最後まで内性器全摘以上の debulking を行わなかった場合を MDX とした。初回開腹時、MD1 を行うかは、optimal に出来るかどうかの判断によった。MD の基準は前述した如くである。当科の MD の実際の術式は、「子宮全摘 en bloc ダグラス窩腹膜切除、根治的両付切、大網切除、腎静脈上縁までの後腹膜リンパ節郭清」という T3 腫瘍に対する基本術式に加え、必要に応じて 3-4 ヶ所までの腸切除、他臓器合併切除を行うことである。

3. 病理組織型の診断及び新分化度診断法  
組織型は WHO の診断基準に従った<sup>7)</sup>。分

化度診断法は著者らが開発した方法<sup>8,9)</sup>に従った。方法の要点は以下の通りである。

- 1) 構造異型: 腫瘍組織中の predominant な構築により、腺管状: 1 点、乳頭状: 2 点、充実性: 3 点;
- 2) 核異型度: 異型の最も強い部分の評価により、軽度: 1 点、中等度: 2 点、高度: 3 点;
- 3) 核分裂数/10HPF: 0-9: 1 点、10-24: 2 点、25 以上: 3 点。以上 3 項目を合計して、3-5 点: G1、6-7 点: G2、8-9 点: G3 と診断。

## 4. 統計

統計解析には SAS software system を用いた。

- 1) 生存期間: 治療開始から死亡または、最終診察日までとした。生存曲線は Kaplan-Meier 法により算出され、有意差検定は log-rank test によった。
- 2) 化療の効果の検定: 各群間の比較の際、カテゴリーのある因子に関しては、Kruskal-Wallis rank test を用いた。
- 3) 多変量解析: Cox's proportional hazards model を用いた。

(倫理面への配慮)

臨床試験実施にあたって、欧米の臨床試験結果を尊重しつつ日本の社会状況に合致するように、研究プロトコル治療による患者に対する不利益、危険性の排除について、説明と理解 (インフォームドコンセント) に関わる説明文章等を作成し、患者本人から文書による同意が得られることを前提とした。患者ないし家族からの中止の申し出があった場合はプロトコル治療を中止し、後治療を患者ないし家族と十分に相談するなど人権擁護上の配慮を明記した。

## C. 研究結果

### 1. 全卵巣癌組織型別進行期の特徴

表 1 に示す如く、漿液性、移行上皮は III、IV 期が多く、類内膜、明細胞、粘液性は約 60% が I、II 期という特徴が認められた。

漿液性は全体の40%、III-IV期の52%を占めた。最近我が国で増加傾向を示す明細胞は全体の約20%を占めた。進行期別5年生存率(5生率)は、I期95%、II期74%、III期38%、IV期19%であった(図1)。III、IV期310例には、腹膜播種の無いT1やT2で、リンパ節転移(N1)、遠隔転移(M1)を有するために、I、II期から、III、IV期にupstagedされた症例が含まれている。当科では、1989年より腎静脈上縁までの後腹膜リンパ節郭清を施行している。その結果、T1:25例(N1:24例、N1+M1:1例)、T2:13例(N1)がIII、IV期にupstagedされた。III、IV期であっても、T1、T2は初回手術で完全摘出可能であり、5生率は約70%で、T3のそれ(25%)と有意差を認める。本研究では、対象の背景因子をそろえるために、III、IV期中T3で、なおかつ表1に示す5つの組織型に診断された症例のみを対象とした。これらT3腫瘍の予後を分化度別に比較した。著者らが開発した新分化度診断法は、図2に示した如く、予後推定因子として機能した。一方、構造異型のみに基づくFIGO分化度は、G1のみ予後良好群(5生率:45%)として選別され、G2とG3(5生率ともに21%)が重なってしまうため、予後推定因子として十分機能しなかった。新分化度別に予後を見ると、5生率はG1(39例):50%、G2(89例):34%、G3(133例):11%。G3はきわだって予後不良であり、しかもG3の頻度がT3腫瘍の半数以上(51%)を占めた。従って、G3腫瘍の予後を改善することは、即、進行卵巣癌の予後改善につながる。

## 2. T3腫瘍に於ける手術(Maximal Debulking:MD)と化療の効果との関連性

1) 初回MDは、残存腫瘍の化療に対する感受性を増強するか?

CDDP抵抗性の明細胞、粘液性を除いた組織型で比較した(表2)。205例中75例でMD1を行い、CR率は33%、奏効率は86%で、MD1を受けなかった130例(MD2+MDX)

とCR率(25%)、奏効率(85%)ともに有意差を認めなかった。

2) 生存期間とMDのタイミングとの関係(図3):

MDX群22例の予後は不良(生存期間中央値:13ヶ月、5生率:0%)であった。MDX群22例の予後は不良(生存期間中央値:13ヶ月、5生率:0%)であった。この事は、長期生存のためには、一度はMDを行う必要があることを示唆する。

MD1施行75例は5生率:27%(生存期間中央値:27ヶ月)、MD2群108例は38%(生存期間中央値:45ヶ月)でMD2の方が有意に予後良好であった。その理由を調べるために、MD1及びMD2後の残存腫瘍径が、0.5cm未満か以上かで比較した。図4の如く、MD1でもMD2でも、残存腫瘍径<0.5cmにすれば、5生率50%以上を達成可能で、両者に有意差は認められなかった。一方、残存腫瘍径 $\geq 0.5$ cmであると、MD1、MD2共に5生率は10%前後と予後不良で、両群間に有意差は認められなかった。残存腫瘍径<0.5cmになる頻度はMD2がMD1より有意に高く、その結果、MD2の方がMD1より予後良好になる。実際、腫瘍の浸潤が強度(拡散型)で、MD1を施行し得なかった群(MDX+MD2)の130例中86例(66%)が、MD2でoptimalを達成した。さらに、重要な事は、MDを最後まで施行出来なかったMDXとMD2を合わせて、MD1と比較しても、両群間に有意差は認められなかった。

## D. 考察

腹腔内に播種したT3腫瘍卵巣癌の標準治療は、初回治療としてmaximal Debulking(MD)を行い、その後にCDDP併用化療を6コース投与することとされている<sup>1-3)</sup>。MDは便利な言葉であるが、術式に規定がなく科学的ではない。各施設に於けるMDの術式は異なると思われる。初回MDを施行した場合、T3腫瘍の約1/3が、一般的なoptimalの基準である、残存腫瘍<1cmにな

り、それらの予後は、生存期間中央値：39ヶ月になると報告されている<sup>10)</sup>。一方、残り 2/3 の予後は生存期間中央値：17ヶ月と不良である。即ち、初回に MD を施行した場合、標準治療を受けた 2/3 の患者が予後不良となってしまふことになる。それら 2/3 の症例の予後は後に如何なる治療を行っても、1/3 の群の予後を上回ることは無いとされている。その様な治療を標準治療とすることに疑問を持たざるを得ない。

初回に MD を行う妥当性の一つとして、残存腫瘍の化療への効果が改善・増強されるかの考え方がある<sup>11-13)</sup>。そこで、この理論が事実であるか、臨床的に検討した。表 2 に示す様に MD1 による残存腫瘍の化療に対する効果は増強されなかった。MD1 を推奨している米国のデータを注意深く解析してみても、残存腫瘍が小さい程、化療の奏効率が高いという証拠は得られていない。実際、残存腫瘍径が 2cm あるいは 3cm 以上か以下かで、奏効率に有意差は認められなかった (表 3)<sup>14)</sup>。何れにしても、MD1 が手術で摘出されなかった残存腫瘍の化療に対する効果を増強するという証拠は無い。

Debulking 前後の状態をシェーマにした (図 5)。MD1 での腫瘍の摘出の程度は、担当医の技術・意欲による。ここで注意すべき事は、debulking とは標的とした腫瘍を摘出することであって、残存腫瘍は debulked されないことである。従って、MD1 で摘出されなかった腫瘍に関しては、debulking 前後で大きな環境の変化は無い。debulking による環境の変化は、摘出範囲の血流が低下すること、また術式によっては全身状態が改善・悪化いずれかに変化することであろう。実際、当科で腸切除 3-4ヶ所土他臓器合併切除施行例の中には、手術侵襲が大き過ぎて、後の化療が計画通り行えなかった症例も認められた。いずれにしても、原発巣である卵巣を含めた内性器全摘により、転移巣の薬剤感受性が改善するとは考えられない。従って、前述した

成績は妥当と考えられる。

次に、MD と T3 卵巣癌患者の予後との関係について考えてみたい。標準治療システムに従うと、全ての T3 卵巣癌に対して初回に MD を行うべきであると、世界中の婦人科医が受け止めているようである。この考え方は Griffiths の報告<sup>15)</sup>に由来している。彼による初回手術後の残存腫瘍径と生存期間との関係についての retrospective study の結果から、残存腫瘍径が小さい程患者の予後が良好であることが明らかにされた。それは事実としても、残存腫瘍径が手術の摘出範囲 (aggressiveness of surgery) のみに依存すると解釈されたようである。その結果、進行卵巣癌に対する初回治療の最大目的は、初回手術で "maximal debulking" を行い、術後の残存腫瘍径を小さくすることとされた。ところが、maximal debulking は、術式の規定のない非科学的述語であり、初回術式は各施設、各術者により異なっている。また、術後残存腫瘍径が術式の大きさ (aggressiveness of surgery) のみに依存するか疑問であった。もし残存腫瘍径が唯一の重要な予後因子であるとすれば、開腹時に最大腫瘍径が optimal (<1cm) である患者と、開腹時 suboptimal で手術により optimal になし得た患者の予後は同等であるはずである (図 6)。しかしながら、Hoskins et al による GOG 52 臨床試験<sup>6)</sup>の結果から、後者の方が有意に予後不良であった。この試験の結果から、残存腫瘍径により定義される、optimal か suboptimal かは、手術の大きさにのみ依存するのではなく、腫瘍の biological factor にも依存することが明らかになった。そして、GOG 97 の研究結果<sup>16)</sup>から、optimal (GOG 97 では optimal <2cm と定義されている) にならない場合、maximal debulking (aggressive surgical cytoreduction) は予後改善効果をもたらしきないことが明らかになった。

即ち、GOG 52、97<sup>16)</sup>は Griffiths の報告<sup>15)</sup>を否定する重要な試験であった。しかしながら、一般的には optimal/suboptimal を意識することなく、初回には aggressive surgery を行うべきであると受け止められているようであり、GOG 52、97 の結果が今日の臨床に必ずしも反映されていないような気がする。

今回の retrospective study によっても、CDDP 感受性腫瘍に於いて、MD1 による化療の効果増強は認められなかった。さらに重要な事は、MD を最後まで施行出来なかった MDX と MD2 を合わせて、MD1 と比較しても、両群間に有意差は認められなかった。この事実は、T3 腫瘍に於ける MD1 の妥当性を否定する。生存期間をエンドポイントにした場合、重要なことは MD の時期ではなく、一度は「残存腫瘍径<0.5cm」にすることであった。そうすれば、T3 腫瘍で 5 生率 50% 以上を達成可能である。そして、「残存腫瘍径<0.5cm」の頻度は、MD1 よりも化療後の MD2 の方が高かった。以上、当科に於ける成績から、CDDP 感受性腫瘍に於いて、初回に MD を行う妥当性は認められなかった。

GOG 52、97 の成績、および本研究の結果から、T3 腫瘍に対する「neoadjuvant chemotherapy->MD」という治療法の有用性が示唆された。

#### E. 結論

1. 初回手術と化療の効果との関係：CDDP 感受性腫瘍に於いて、MD1 による化療の効果増強は認められなかった。
2. MD と予後との関係：MD1 自体は独立予後因子となり得なかった。長期生存 (5 生率 50% 以上) を獲得するために重要な点は、MD の時期ではなく、治療経過中の何れかの時期に「残存腫瘍<0.5cm」にすることであった。そして、その頻度は MD2 の方が有意に高かった。その結果、MD1 と MD2 を比較すると、

後者の方が予後良好であった。

本研究は retrospective study ではあるが、上記の結論から、T3 腫瘍に対しては、初回治療として化学療法を先行 (neoadjuvant chemotherapy) し、その後 MD を施行するという集学的治療の有用性が示唆された。

#### 参考文献

1. Averette HE, Hoskins W, Nguyen HN, Boike G, Flessa HC, Chmiel JS, Zuber K, Karnell LK: National survey of ovarian carcinoma: 1. A patient care evaluation study of the American College of Surgeons. *Cancer* 71: 629-638, 1993.
2. Allen DG, Baak J, Belpomme D, et al: Advanced epithelial ovarian cancer: 1993 consensus statements. *Ann Oncol* 4: 83-88, 1993.
3. National Institute of Health Issues Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. *Gynecol Oncol* 55: 4-14, 1994.
4. Hunter RW, Alexander NDE, Soutter WP: Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: Is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol* 166:504-511, 1992.
5. Goodman HM, Harlow BL, Sheets EE, et al: The role of cytoreductive surgery in the management of stage IV epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 46:367-371, 1992.
6. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA: The influence of cytoreductive surgery on

- recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 47: 159-166, 1992
6. Serov SF, Scully RE, Sobin LH: Histological typing of ovarian tumours (International histological classification of tumours. No 9) World Health Organization, Geneva, pp 17-54, 1973
  7. Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg SG: Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. Testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. *Cancer* 82:893-901, 1998
  8. Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg SG: Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. I. Prognostic significance of histopathologic features – Problems involved in the architectural grading system. *Gynecol Oncol* 70: 2-12, 1998
  9. Hoskins WJ, Rubin SC: Surgery in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 18: 213-221, 1991
  10. Skipper HE: Thoughts on cancer chemotherapy and combination modality therapy. *JAMA* 230: 1033-1035, 1974.
  11. Goldie JH, Coldman AJ: A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 63:1727-1733, 1979.
  12. Hoskins, WJ: Primary cytoreduction, in Markman M, Hoskins WJ (eds) : *Cancer of the Ovary*. New York, Raven Press, 1993, pp 163-173
  13. Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ: The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol* 25: 326-334, 1998.
  14. Griffiths CT: Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Monogr Natl Cancer Inst* 42:101-104, 1975
  15. Hoskins WJ, McGuire WJ, Brady MF, et al: The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with sub optimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstetr Gynecol* 170: 974-980, 1994.
- F. 健康危険情報  
特に無し
- G. 研究発表
1. 論文発表
    1. Shimizu Y, Utsugi K, Manawa S, Shimizu K, Hasumi K, Suzuki M, Takaku F: Effect of human urinary macrophage colony-stimulating factor on the immune functions and the blood cell counts in patients with ovarian carcinoma receiving cytotoxic chemotherapy. *Oncology Reports* 2001
    2. 清水敬生: 卵巣癌の標準治療. 進行卵巣癌の化学療法を中心に. *カレントセラピー*. 20: 59-69, 2002

2. 学会発表

1. Recent management of ovarian carcinoma - in consideration of histopathologic variables. 日本産婦人科学会誌. 53: 171, 2001

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

**Histologic Type of Ovarian Carcinoma  
by FIGO Stage (1980 - 1998 yr)**

Histologic subtype	FIGO stage				All
	I	II	III	IV	
Serous	28	15	108	60	211
Transitional	2	2	27	8	39
Endometrioid	48	11	21	12	92
Clear cell	60	8	31	7	106
Mucinous	45	6	23	8	82
Others	3	0	2	3	8
<b>All</b>	<b>186</b>	<b>42</b>	<b>212</b>	<b>98</b>	<b>538</b>

**T3 Ovarian Carcinoma (Ser/End/TCC)  
MD1 did not augment the response to CTX**

MD1	No. Cases		CTX (CAP/CP)	
	All	Evaluable	CR %	Response %
Yes	75	73	33	86.0
No	130	130	25	85.4

Response:  $\chi^2=0.753$ ,  $p=0.385$ , CR rate:  $\chi^2=1.293$ ,  $p=0.255$