

卒後研修プログラム

5. 卵巣癌の標準的治療

奈良県立医科大学
教授
小林 浩

座長：和歌山県立医科大学教授
梅咲 直彦

はじめに

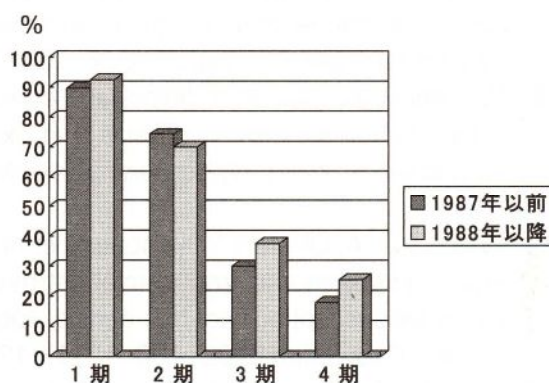
卵巣は腹腔内の臓器であり腫瘍が発生しても自覚症状に乏しく、また適切な検診法がないことから、卵巣癌の約半数の症例がⅢ、Ⅳ期の進行癌で発見される。日本における卵巣癌罹患数は毎年約6,000人で、4,000人が死亡し、近年死亡数が増加傾向にある。

治療に関してはシスプラチンの登場により上皮性卵巣癌の治療成績には向上がみられるが、進行卵巣癌の5年生存率は20%にとどまり、婦人性器悪性腫瘍の中でも最も予後不良とされている。その後、パクリタキセルが導入されたことにより、進行卵巣癌患者の5年生存率が明らかに改善している。加えてパクリタキセル+シスプラチンの併用療法が以前のシクロフォスファミド+シスプラチン療法よりも完全寛解率や生存率で有意に優れているという結果が報告された。その結果、卵巣癌に対する初回化学療法の標準レジメンは現在パクリタキセルとプラチナ製剤の組み合わせとされている。しかしながら長期生存率は依然として不良であり、5年生存率が約30%、10年生存率が約10%である。図1に期間別、進行期別の5年生存率を示す。左側のバーは1987年以前のタキサン製剤を含まない2,194例の進行期別生存率であり、右側のバーは1988年以降のタキサン製剤を含む2,082例の進行期別生存率である。

2期以外は明らかに予後の改善をもたらした。

そこで、本講演では「卵巣癌治療ガイドライン」のフローチャートに従い、①進行期別にみた治療法の選択、②手術療法の具体的手技、③化学療法（補助化学療法・維持化学療法）の実際、④境界悪性腫瘍の治療、⑤再発卵巣癌の治療、⑥胚細胞腫瘍の取り扱い、⑦妊孕性温存法、について質問形式で解説した。

すべて文献1) 2)を参考にした。



(図1)

Standard Therapy for Ovarian Cancer

Hiroshi KOBAYASHI

Nara Medical University, Nara

Key words : Ovarian cancer · Surgery · Chemotherapy

●図2に「治療フローチャート」を示す。

●「基本術式+staging laparotomyならびに Primary debulking surgery」とは、

1. 早期癌では staging の正確さを期するためだけではなく、後療法を省略できる症例を抽出する。

2. 広範囲にわたる系統的な腹腔内および後腹膜腔の検索を行うことが推奨される。

3. 進行癌においては基本術式ならびに Staging laparotomy に加えて腹腔内播種や転移病巣の可及的摘出を行うが、完全摘出できない場合でも、できるだけ小病巣になるように努める。

●「Staging が不十分な手術が行われた場合」は、

1. 初回手術で suboptimal の場合には再開腹による Staging laparotomy に加え、debulking surgery を追加する。

2. 初回手術で、I a, b 期と考えられるが厳密な検索が行われていない場合には、再開腹による Staging laparotomy の完遂が望ましい。

3. 再開腹による Staging laparotomy が行われない場合には補助化学療法を6コース行う。

●「明細胞腺癌」の場合は、

1. 明細胞腺癌以外では I a, b 期で grade 1 なら化学療法を省略できる。
2. 明細胞腺癌は I a, b 期でも化学療法3～6コースを追加する。
3. 明細胞腺癌は分化度の分類は適応されない。

●「腹水細胞診」のときは、

1. 腹水がある場合は十分量採取する。
2. 腹水を認めない場合は十分量の温生食で腹腔内を洗浄し採取する。

●「腹腔内細胞診陽性」の場合は、

1. 自然被膜破綻 I c(a)は I a, b より予後不良である。
2. 手術操作による被膜破綻 I c(b)は予後に及ぼす影響は controversial である。

●「化学療法・手術療法」の場合は、

1. 標準的化学療法はパクリタキセルとカルボプラチンの併用療法が推奨される。
2. Suboptimal 症例で標準的化学療法により臨床的 CR が得られた場合はその後の化学療法を省略できる。

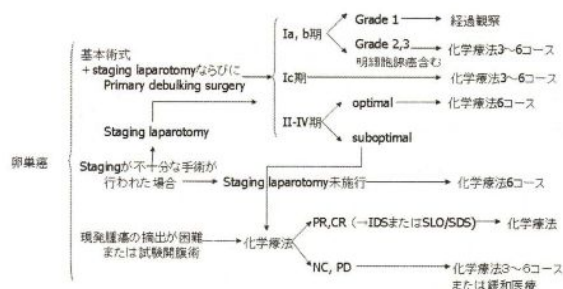
3. PR の場合は secondary debulking surgery が考慮される場合があるが、その後に行われる化学療法は salvage chemotherapy の範疇である。

4. Interval debulking surgery が行われた場合は標準的化学療法を完遂する。

5. 摘出困難で、標準的化学療法後に NC, PD の場合は再発卵巣癌の salvage chemotherapy に準じる。場合により緩和医療を行う。

●「リンパ節郭清術」は、

1. 後腹膜リンパ節郭清術は骨盤リンパ節と左腎静脈の高さまでの傍大動脈リンパ節である。



(図2) 治療フローチャート

2. 正確な進行期を知る.

3. 後腹膜リンパ節郭清術が予後改善に寄与するという臨床比較試験の報告はない.

●図3に「リンパ節郭清術」を示す.

●「化学療法の経過の過程で行う腫瘍減量手術」とは.

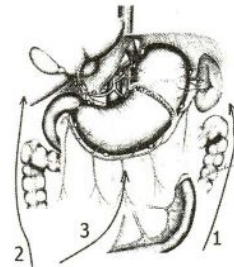
1. 早期腫瘍減量手術または縮小手術(interval debulking surgery)は, 生存期間延長に対する有用性は明確でない.

2. 2次的腫瘍減量手術または縮小手術(secondary debulking surgery)は, optimal debulking が行われた場合は予後改善可能である.

①EORTCのデータ

初回手術で1cm以上の残存腫瘍を有するⅡb~Ⅳ期, 425例を対象に, IDSの効果をみた. 化学療法はシクロフォスファミド+シスプラチン療法を行った. CP療法に反応を示した症例で optimal debulking が可能であれば予後改善が期待するという結果であった. この試験はⅣ期症例が多く, 現在の化学療法の

- 後腹膜を1,2,3の順に切開
- 小腸をアイソレーションバッグに入れて保護
- 両側ケント鉤などをかけて術野を広げる



(図3) リンパ節郭清術(後腹膜展開)

リンパ節郭清術

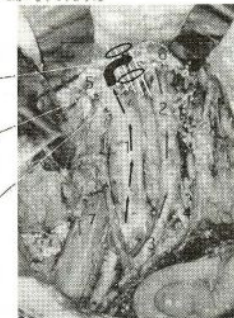
- 右卵巢動静脈を周囲と剥離しながら上方へ向かう
- 尿管を卵巢動静脈と区別して遊離する. 腎周囲の脂肪は残す
- 下大静脈の付着部から5-6mm以上離して切断する
- 下大静脈の皮むきを上方へ向かって行う
- 直角ケリー・弱湾曲ケリーとピンセットと電メスで剥離・凝固・切開を繰り返す



(図3-2-1)

リンパ節郭清術

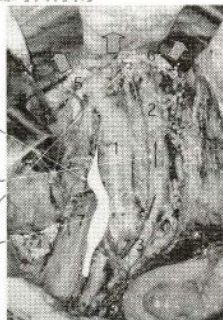
- 下大静脈から左腎静脈に向けて皮むきを行う. このとき, 上下に走るリンパ管が多く目に付く
- これを一括して結紮し lymphoceleを防ぐ
- 下大静脈の皮むきとaortaの皮むきが左腎静脈で出会う



(図3-2-3)

リンパ節郭清術

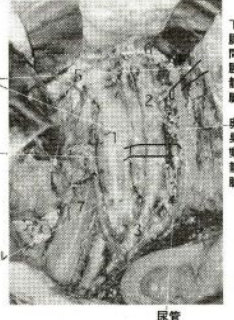
- 下大静脈の右側総腸骨静脈寄りから右側の傍大動脈リンパ節で容易に摘出できる
- 右総腸骨動脈から皮むきを始め上方へ向かう. 下腸管膜動脈を傷つけないように
- 鉤で十二指腸を上方に剥離すると左腎静脈が見える
- この場所が出血しやすい



(図3-2-2)

リンパ節郭清術

- 左卵巢動静脈を上方に剥離しながら尿管を遊離し, 区別しておく
- S状結腸トンネルを通してこの穴から左卵巢動静脈と尿管を引っ張り出す
- 左卵巢動静脈を上方に剥離するときに尿管を安全に操作できる



(図3-2-4)

リンパ節郭清術

- 左卵巣静脈が左腎静脈に入る手前で切断結紮する
- 尿管の内側が左側の傍大動脈リンパ節である
- Aortaの皮むきを上から下方に向かって進めると下腸間膜動脈が見える
- 左総腸骨動脈まででaortaの皮むきを終える

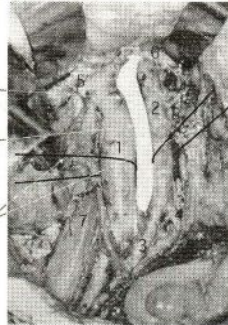


尿管

(図 3-2-5)

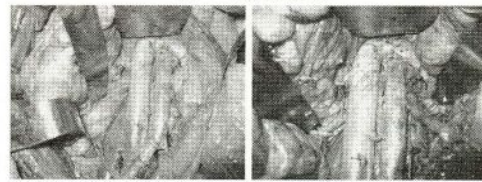
リンパ節郭清術

- 下大静脈とaortaの間にあるリンパ節が真ん中の傍大動脈リンパ節である
- 吸引器を利用して脂肪を吸引してから、傍大動脈リンパ節を郭清する
- Aortaを左側に寄せて、下大静脈を右側に寄せて、中央の傍大動脈リンパ節を郭清する
- この際、下方(背中)に向かう血管に注意する



(図 3-2-6)

リンパ節郭清術



(図 3-2-7)

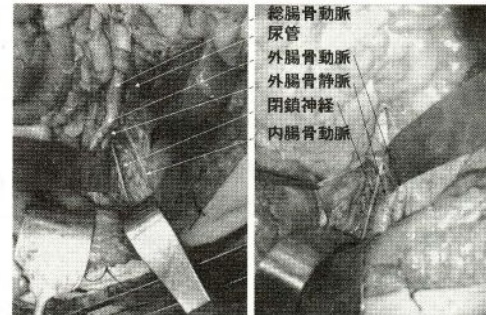
左骨盤リンパ節郭清術

- 左総腸骨リンパ節、外総腸骨リンパ節、ソケイ上リンパ節を郭清する
- 患者を左にローリングするとやりやすい
- 閉鎖リンパ節はまず、腸腰筋側に付着している脂肪・結合線を剥離・開放し、閉鎖神経を見つけて目安にする
- 膀胱側腔を開放し、静脈に気をつけて郭清する



(図 3-2-8)

右骨盤リンパ節郭清術



(図 3-2-9)

スタンダードではないCP療法を行っている。初回手術で残存腫瘍径が大きい場合化学療法後のIDSの重要性が予後改善に与したと考えられる。

②GOG152のデータ

初回手術で suboptimal のⅡ～Ⅳ期、550例を対象にIDSの有用性を検討した論文である。パクリタキセル+シスプラチン後に引き続き化学療法施行した群とIDS群にはPFS、OSに差を認めなかった。初回手術で optimal が多く残存腫瘍径が小さかったことがこの結果に繋がった可能性がある。

●「妊孕性温存を希望する場合の適応」は、

- ①臨床的条件(以下の4点を満たす必要がある)
 1. 患者本人が挙児を強く望む
 2. 患者および家族が疾患をよく理解している
 3. 十分なインフォームドコンセントが得られている
 4. 厳重かつ長期のフォローアップが可能である
- ②病理学的条件(以下の4点を満たす必要がある)

1. Ia期, 高分化型または境界悪性腫瘍であること
 2. 明細胞腺癌は除外する
 3. Ic期(b)期の予後はIa期と差がないというエビデンスがある
 4. 中分化型は一定のコンセンサスが得られていない
- 「妊孕性温存を希望する場合の保存手術術式」は,
1. 基本術式は患側付属器切除術+大網切除術を行う.
 2. Staging laparotomyに含まれる術式は腹腔細胞診, 対側卵巢生検, 腹腔内各所の生検, 後腹膜リンパ節郭清術または生検である.
- 「妊孕性温存を希望する場合の保存手術術式でIa期, 高分化型の場合」は,
1. 後腹膜リンパ節転移は非常にまれである.
 2. 注意深い触診で腫大リンパ節がなければ後腹膜リンパ節郭清術を省略する場合が多い.
 3. 対側卵巢の生検は卵巢に肉眼的異常を認めた場合に行う(14%に転移を認めた論文もある).
- 「標準的寛解導入・補助化学療法」の意義は
1. タキサン製剤とプラチナ製剤である.
 2. 早期癌に対する手術後の補助化学療法の有用性はあると考える.
- 「早期癌の補助化学療法」の意義は,
- ①GOG157の結果
- Ic, II期および低分化または明細胞腺癌のIa, Ib期を対象にしたプロスペクティブ, 第3相ランダム化比較試験である. 完全手術後TJ療法3コース施行した患者と6コース志向した患者を比較したものである. 5年再発率を比較した結果, 3コース群で27%, 6コース群

(表1) シスプラチンとカルボプラチンの毒性

	シスプラチン vs カルボプラチン
血小板減少	<
神経毒性	>
腎毒性	>
消化器症状	>
前処置の簡便性	<
コンプライアンス	<
抗腫瘍効果	=

(表2) パクリタキセル投与時間による毒性

	24時間 vs 3時間
過敏反応	=
好中球減少	>
神経毒性	<

(表3) パクリタキセルとカルボプラチンによる急性過敏反応

	パクリタキセル	カルボプラチン
頻度	4%	12%
発症時期	初回か2回目	中央値は8回目
症状	全身の紅斑, 頻脈, 胸部苦悶感, 呼吸困難, 高血圧, 低血圧	全身の紅斑, 頻脈, 胸部苦悶感, 呼吸困難, 高血圧, 低血圧
再投与前処置	ステロイド投与後 12時間, 6時間前にデキサメタゾン20mg 静注 30分前ラニチジン50mg 静注 ジフェンヒドラミン50mg 経口投与	不可

で19%で有意差は認めなかった。

②ICON1 有用性あり

③EORTC-ACTION 有用性あり

以上、3つの大型臨床試験の結果から推定すると早期癌に対する手術後の補助化学療法の有用性はあると考える。

●「シスプラチンとカルボプラチンの毒性」比較を表1に示す。

●「パクリタキセル投与時間による毒性」比較を表2に示す。

●「パクリタキセルとカルボプラチンによる急性過敏反応」比較を表3に示す。

●「術前化学療法」の意義は、

1. 術前化学療法を行うことにより、IDS および SDS 施行時に腫瘍摘出率が向上し、PFS の延長および QOL が改善する。

2. 下大静脈に転移リンパ節の壊死組織など結合組織が diffuse に癒着して剥がしにくいことがある。

3. 長期生存の改善については意見が分かれている。

●「維持化学療法」の意義は、

1. 早期卵巣癌に対する維持化学療法の有用性は示されていない。

2. 進行癌の維持化学療法ではその有用性を示す報告が散見されるが、長期生存率の改善を示すには至っていない。

●表4に「再発卵巣癌の治療フローチャート」を示す。

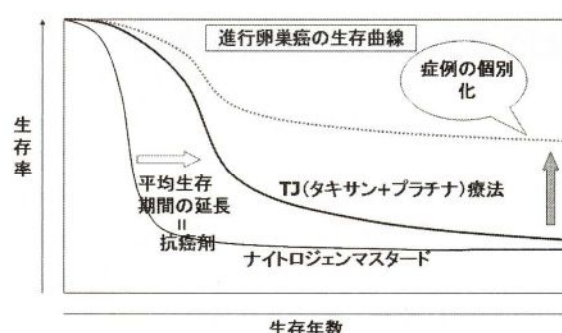
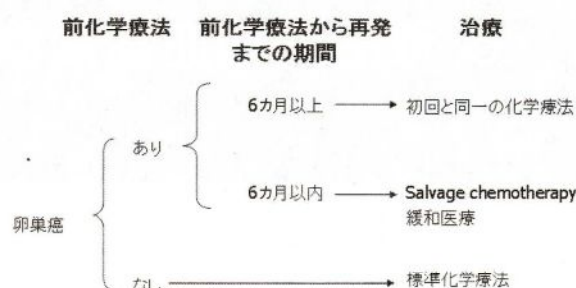
●「抗癌剤の効果」とは、

50年以上前の抗癌剤であるナイトロジェンマスタードによる卵巣癌治療では平均生存期間が約1年と短い、10年生存率は10%弱であった。TJ療法が開発され平均生存期間が3年以上に延長したが、10年生存率は相変わらず10%のままである。これが意味するところは、進行癌では抗癌剤治療により、平均生存期間の延長は認めようになったが、長期予後は改善していないことを示すものである。おそらく進行卵巣癌患者の約10%の患者は宿主の免疫系が活性化しており、mass reduction さえ行えば抗癌剤に頼らなくても治癒する可能性があると考えられる。したがって、予後を改善するためには、症例の個別化を行う必要がある。これには「新規分子標的治療薬」の登場が待たれるところである。

《参考文献》

1. 卵巣がん治療ガイドライン、2004年版 日本婦人科腫瘍学会編 東京：金原出版
2. 卵巣腫瘍取扱い規約、第2部、日本産科婦人科学会編 東京：金原出版 1997年8月

(表4) 再発卵巣癌 治療フローチャート



(図4) 抗癌剤の効果 卵巣癌