

第2章 ■ 上皮性悪性卵巣腫瘍

I 概論

本邦の卵巣がん罹患数は1999年には7,314人¹⁾、2002年には7,418人²⁾と毎年7,000人以上と報告されている。卵巣がんによる死亡者数は、1996年；4,006人、2005年；4,467人、2006年；4,435人、2007年；4,467人と増加傾向にあり^{2,3)}、女性性器悪性腫瘍のなかで最も死亡数の多い疾患である。

卵巣は骨盤内臓器であるために腫瘍が発生しても初期の段階では自覚症状に乏しく、卵巣がんの進行期分布をみると約40～50%の症例がⅢ・Ⅳ期の進行癌症例である^{4,5)}。

上皮性卵巣癌（以下、卵巣癌とする）では術後の残存腫瘍の有無が予後と相関することから、手術はoptimal surgeryを目指した最大限の腫瘍減量術（debulking surgery）を行うのが原則である^{6,7)}。現時点ではまず初回の完全摘出術（complete cytoreductive surgery）を目指すべきであるが、それが不可能な症例に対して周術期合併症などの観点から化学療法数サイクル施行後のinterval debulking surgery（IDS）の有用性も報告されている^{8,9)}。

シスプラチンの登場により卵巣癌の治療成績は向上した¹⁰⁾が、進行卵巣癌（Ⅲ・Ⅳ期）の5年生存率はおよそ20%にとどまり、女性性器悪性腫瘍のなかでも最も予後不良とされた。その後、パクリタキセルが導入されたことにより、Ⅲ・Ⅳ期の進行癌の5年生存率が明らかに改善していることがSEER（National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results）にて確認された（表2-1）¹¹⁾。

一方、予後改善を目指して標準化学療法であるパクリタキセル＋カルボプラチン（TC）療法に代わる新規化学療法レジメンの開発のために様々な臨床試験が行われている。しかしながらGOG182試験の結果からは、TC療法に代わる新しい組み合わせによる標準化学療法レジメンの開発は難しい状況である¹²⁾。

婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構（JGOG；Japanese Gynecologic Oncology Group）主導で行われたTC療法（conventional-TC）とweeklyパクリタキセル＋カルボプラチンの併用療法（dose dense TC；dd-TC/weekly TC）のランダム化比較試験（JGOG3016）の結果、dd-TC群で有意に無増悪生存期間の延長を認めたことから¹³⁾、今後国際的な標準治療となる可能性のある治療として注目される。

シスプラチンの腹腔内投与が静脈内投与に比べて有意に生存に寄与するとの複数のランダム化比較試験¹⁴⁻¹⁶⁾とメタアナリシス^{17,18)}の結果が欧米からなされているにもかかわらず、標準治療として広く普及するには至っておらず、投与レジメンについてもいまだ確立されていないのが現状である。本邦では、カルボプラ

表2-1 期間別，進行期別の5年生存率

FIGO分類	卵巣癌と診断された症例		p値
	1983～87年	1988～94年	
	パクリタキセルを含まない治療 (2,194例)	パクリタキセルを含む治療 (2,082例)	
I期	89.6%	92.6%	0.05
II期	74.3%	70.1%	NS
III期	29.9%	37.5%	< 0.01
IV期	18.1%	25.4%	< 0.01

FIGO：International Federation of Gynecology and Obstetrics, NS：not significant

表2-2 卵巣癌の組織型発生頻度

組織型	n	%	組織型	n	%
漿液性	1,098	40.1	漿液性	3,085	52.4
粘液性	359	13.1	粘液性	732	12.5
類内膜	483	17.6	類内膜	958	16.3
明細胞	662	24.2	明細胞	494	8.4
未分化型	78	2.8	未分化型	320	5.4
混合型	59	2.2	混合型	294	5.0

〔文献4より引用：2006年度患者年報，日産婦誌，2008〕

〔文献5より引用：1999～2001年患者統計，26th FIGO，2006〕

チン腹腔内投与についての報告^{19, 20)}をもとに，その有用性を検討するランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験が現在計画中である。

組織型により抗がん剤に対する感受性が異なることが注目されてきており^{21, 22)}，特に明細胞腺癌は本邦と欧米においてその発生頻度が大きく異なることがわかる(表2-2)^{4, 5)}。明細胞腺癌を対象としたTC療法とイリノテカン+シスプラチン療法を比較するJGOG主導で行われている初の国際共同臨床試験(GCIG/JGOG3017試験)の結果が大いに注目される場所である。

しかしながら，長期生存率は依然として不良であり，TC療法に分子標的治療薬を組み合わせるなど，分子標的治療の有用性の検証が今後ますます求められる。

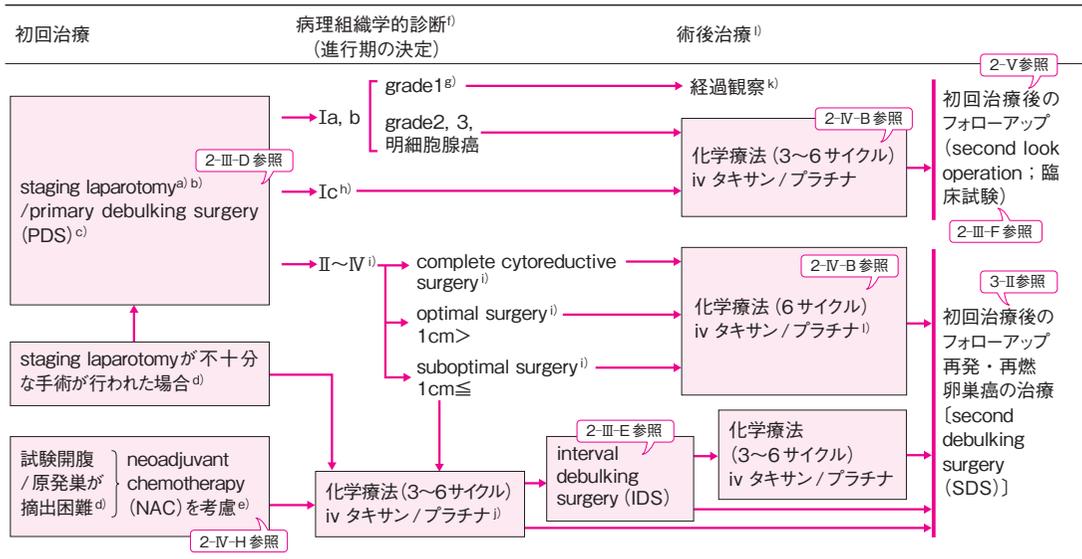
【参考文献】

- 1) 厚生労働省がん助成金「地域がん登録」研究班(津熊秀明，味木和喜子，大島明作成). 日本のがん罹患率と推移. 田島和雄，黒石哲夫，大島明，他編. がん・統計白書—罹患/死亡/予後—，篠原出版新社，2004：97-160 (レベルⅣ)
- 2) 財団法人がん研究振興財団. がん情報 図で見る「がんの統計」. いぶき 2008：8：7-8 (レベルⅣ)

- 3) 厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課. 平成19年人口動態推計(確定数)の概況 (レベルⅣ)
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei07/>
- 4) 婦人科腫瘍委員会報告. 2006年度卵巣腫瘍患者年報. 日産婦誌 2008; 60: 1052-85 (レベルⅣ)
- 5) Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95 (Suppl 1): S161-92 (レベルⅣ)
- 6) Crawford SC, Vasey PA, Paul J, Hay A, Davis JA, Kaye, Davis JA, et al. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. J Clin Oncol 2005; 23: 8802-11 (レベルⅡ)
- 7) Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. Obstet Gynecol 2006; 107: 77-85 (レベルⅢ)
- 8) Morice P, Dubernard G, Rey A, Atallah D, Pautler P, Pomel C, et al. Results of interval debulking surgery compared with primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer. J Am Coll Surg 2003; 197: 955-63 (レベルⅢ)
- 9) Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Sardi JE, Ehlen T, et al. EORTC-GCG/NCIC-CTG randomaized trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy in stage III C-IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer (OVCA). Plenary presentation at 12th Biennial meeting International Gynecologic Cancer Society IGCS, Bangkok, Thailand, October 25-28, 2008 (abstr.) (レベルⅡ)
- 10) 須川 信, 梅咲直彦, 矢嶋 聡, 佐藤信二, 寺島芳輝, 落合和徳, 他. 卵巣癌の予後と化学療法の効果—多施設による共同研究—. 日産婦誌 1992; 44: 1135-41 (レベルⅢ)
- 11) Trimble EL, Christan MC, Korsay C. Surgical debulking plus paclitaxel based adjuvant chemotherapy superior to previous ovarian cancer therapies. Oncology 1999; 13: 1068 (レベルⅡ)
- 12) Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. J Clin Oncol 2009; 27: 1419-25 (レベルⅡ)
- 13) Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009; 374: 1331-8 (レベルⅡ)
- 14) Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N Eng J Med 1996; 335: 1950-5 (レベルⅡ)
- 15) Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2001; 19: 1001-7 (レベルⅡ)
- 16) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Gynecologic

- Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Eng J Med* 2006 ; 354 : 34-43 (レベルⅡ)
- 17) Elit L, Oliver TK, Covens A, Kwon J, Fung MF, Hirte HW, et al. Intraperitoneal chemotherapy in the first-line treatment of women with stage III epithelial ovarian cancer: a systematic review with metaanalyses. *Cancer* 2007 ; 109 : 692-702 (レベルⅠ)
 - 18) Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, Hsu CH, Malone DC, Skrepnek GH, et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 561-70 (レベルⅠ)
 - 19) Fujiwara K, Sakuragi N, Suzuki S, Yoshida N, Maehata K, Nishiya M, et al. First-line intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for 165 patients with epithelial ovarian carcinoma: results of long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 2003 ; 90 : 637-43 (レベルⅢ)
 - 20) Fujiwara K, Nagao S, Kigawa J, Akamatsu N, Miyagi Y, Numa F, et al. Phase II study of intraperitoneal carboplatin with intravenous paclitaxel in patients with suboptimal residual epithelial ovarian or primary peritoneal cancer: a Sankai Gynecologic Cancer Study Group Study. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 834-7 (レベルⅡ)
 - 21) Hess V, A'Hern R, Nasiri N, Blake PR, Barton DP, Shepherd JH, et al. Mucinous epithelial ovarian cancer: a separate entity requiring specific treatment. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1040-4 (レベルⅢ)
 - 22) Pectasides D, Fountzilias G, Aravantinos G, Kalofonos C, Efstathiou H, Farmakis D, et al. Advanced stage clear-cell epithelial ovarian cancer: the Hellenic Cooperative Oncology Group experience. *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 285-91 (レベルⅢ)

II 治療フローチャート



[NCCN ガイドライン¹⁾ より引用, 一部改変]

● フローチャートの解説—進行期別に応じた治療法の選択—

- staging laparotomy とは進行期の決定に必要な手技を含む術式で、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、系統的な腹腔内および後腹膜腔の検索を行った上で、播種病巣の切除や後腹膜リンパ節郭清（生検）を行うことである。
- 早期癌においては、術後治療を省略できる症例を抽出する観点から、広範囲にわたる検索を行うことが推奨される¹⁻⁶⁾。腹腔鏡による staging surgery は、早期癌症例では開腹手術と予後は同等とする報告もあるが^{7, 8)}、現時点では開腹手術に代わる標準手術ではない。
- 進行癌においては、これに加えて腹腔内播種や転移病巣の可及的摘出を行う primary debulking (cytoreductive) surgery (PDS, PCS) を行い、その際には optimal surgery (残存腫瘍径 1cm 未満) を目標に手術を行う。
- 初回手術で十分な staging が行われていない場合には、再開腹による staging laparotomy を行うことが望ましい。初回手術時所見から Ia または Ib 期と考えられ、かつ病理組織所見が grade 1 であった場合でも、術後化学療法を省略するためには原則として再開腹による staging laparotomy を行い進行期を決定する。初回手術所見から明らかな残存病巣が疑われ suboptimal 症例と考えられる場合には、再開腹による staging laparotomy に加え、debulking surgery を行う。

- e) neoadjuvant chemotherapy (NAC) + interval debulking (cytoreductive) surgery (IDS, ICS) の予後については PDS/PCS と同等であるが、手術侵襲および周術期合併症の軽減が図れるとのランダム化比較試験の結果が最近報告された⁹⁾。詳細は NAC の項を参照。
- f) 組織型による化学療法の感受性に差異のあることが近年国内外で報告されてきており¹⁰⁻¹³⁾、粘液性腺癌や明細胞腺癌ではパクリタキセル+カルボプラチンの併用療法とは異なる治療法の必要性に関して国際的なコンセンサスが得られ、明細胞腺癌を対象とした国際共同臨床試験 (GCIG/JGOG3017 試験) が進行中である (第2章-IV-E 参照)。
- g) 病理組織学的 grade の分類として国際的なコンセンサスを得られているものはないが、FIGO¹⁴⁾、従来の WHO¹⁵⁾ の方法、Shimizu & Silverberg の方法¹⁶⁾ などがある。最近提唱された WHO 新分類 (2003)¹⁷⁾ では、漿液性腺癌については、Shimizu & Silverberg の方法¹⁶⁾ を推奨している (表2-3)。類内膜腺癌については、Zaino ら¹⁸⁾ の子宮体癌での方法が取り上げられ、構造異型により grade 1: 充実性に増殖している部分が腫瘍全体の5%未満のもの、grade 2: 充実性に増殖している部分が腫瘍全体の5~50%を占めるもの、grade 3: 充実性に増殖している部分が腫瘍全体の50%を超えるものに分けられ、加えて著明な核異型がみられるときは1段階上げる。明細胞腺癌については、組織構築が多様であることや大部分の症例で核異型が高度であることから、grade 分類は奨めていない。
- h) 腹腔細胞診が陽性の場合の予後に関しては、自然被膜破綻 [Ic (a)] が認められる場合が Ia, b 期より不良といわれる¹⁹⁾。一方、手術操作による被膜破綻 [Ic (b)] は予後に影響するという見解²⁰⁻²³⁾ と、影響しないという見解があり²⁴⁻²⁶⁾、一定の結論は得られていない。
- i) 残存腫瘍径と予後は相関するとされ、PDS/PCS によって最大残存腫瘍径が 1cm 未満にできた場合を optimal surgery、それ以上の場合は suboptimal

表2-3 スコアの3要素

スコア	主たる組織構築	細胞異型	高倍率10視野中の核分裂像の数
1	管状	軽度	0~9
2	乳頭状	中等度	10~24
3	充実性	高度	25以上

[Shimizu & Silverberg の方法]¹⁶⁾

grade 1: スコアの合計 3~5

grade 2: スコアの合計 6, 7

grade 3: スコアの合計 8, 9

surgery とすることが多く、optimal surgery を行うことで予後が改善するとされている²⁷⁻³⁵⁾。さらに、最近ではcomplete cytoreductive surgeryとして、肉眼的残存腫瘍がない状態にできた場合には、1cm未満にできた場合のoptimal surgery より有意に予後は改善するという報告がある³⁶⁾。

- j) 再開腹による staging laparotomy を行わなかった場合には、残存病巣があることを想定して術後化学療法を6サイクル行う。
- k) Ia期, Ib期かつ grade 1 の症例に対しては術後治療なしとして経過観察が可能とされる。grade 2でも stagingが十分に行われ腫瘍が卵巣のみに局限していた症例, すなわちIa期, Ib期では再発のリスクが低く, 術後治療を行わなくとも良好な予後が得られているとの報告がある^{27, 37-40)}。
- l) 標準的術後化学療法として, パクリタキセル+カルボプラチンの併用療法 (conventional-TC ; TC療法) が推奨される。ドセタキセル+カルボプラチンの併用療法 (DC療法) でも予後は同等とされている⁴¹⁾。JGOGで行われたランダム化比較試験 (JGOG3016試験) の結果, weeklyパクリタキセル+カルボプラチンの併用療法 (dose dense TC療法 ; dd-TC/weekly TC) がTC療法に比べて有意に無増悪生存期間を延長したとの報告がなされ⁴²⁾, 国際的に標準治療として検討される可能性がある。また, 腹腔内投与の有効性についても近年報告されているが⁴³⁻⁴⁶⁾, いまだ標準的な投与方法としては確立していない。

【参考文献】

- 1) Ovarian Cancer Guideline (Version 2, 2009) . NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (ガイドライン)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf
- 2) Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindelar WF, Edwards BK, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. JAMA 1983 ; 250 : 3072-6 (レベルⅢ)
- 3) Buchsbaum HJ, Brady MF, Delgado G, Miller A, Hoskins WJ, Manetta A, et al. Surgical staging of carcinoma of the ovaries. Surg Gynecol Obstet 1989 ; 169 : 226-32 (レベルⅢ)
- 4) Helewa ME, Krepart GV, Lotocki R. Staging laparotomy in early epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1986 ; 154 : 282-6 (レベルⅢ)
- 5) Archer JC, Soeters RP, Bloch B, Dehaeck CM, Levin W. Repeat laparotomy in ovarian carcinoma after primary surgery. S Afr Med J 1991 ; 80 : 276-7 (レベルⅢ)
- 6) Soper JT, Johnson P, Johnson V, Berchuck A, ClarkePearson DL. Comprehensive restaging laparotomy in women with apparent early ovarian carcinoma. Obstet Gynecol 1992 ; 80 : 949-53 (レベルⅢ)
- 7) Park JY, Bae J, Lim MC, Lim SY, Seo SS, Kang S, et al. Laparoscopic and laparotomic staging in stage I epithelial ovarian cancer: a comparison of feasibility and safety. Int J Gynecol Cancer 2008 ; 18 : 1202-9 (レベルⅢ)
- 8) Park JY, Kim Dy, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of early-stage ovarian and fallopian tubal cancer.

- Ann Surg Oncol 2008 ; 75 : 152-8 (レベルⅢ)
- 9) Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Sardi JE, Ehlen T, et al. EORTC-GCG/NCIC-CTG randomaized trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy in stage III C-IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer (OVCA). Plenary presentation at 12th Biennial meeting International Gynecologic Cancer Society IGCS, Bangkok, Thailand, October 25-28, 2008 (abstr.) (レベルⅡ)
 - 10) Hess V, A'Hern R, Nasiri N, King DM, Blake PR, Barton DP, et al. Mucinous epithelial ovarian cancer: a separate entity requiring specific treatment. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 1040-4 (レベルⅢ)
 - 11) Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, Terakawa N, Kikuchi Y, Kita T, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. Cancer 2000 ; 88 : 2584-9 (レベルⅢ)
 - 12) Takano M, Kikuchi Y, Yaegashi N, Kuzuya K, Ueki M, Tsuda H, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging. Br J Cancer 2006 ; 94 : 1369-74 (レベルⅢ)
 - 13) Shimada M, Kigawa J, Ohishi Y, Yasuda M, Suzuki M, Hiura M, et al. Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. Gynecol Oncol 2009 ; 113 : 331-4 (レベルⅢ)
 - 14) International Federation of Gynecology and Obstetrics. Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. Acta Obstet Gynecol Scand 1971 ; 50 : 1-7 (規約)
 - 15) Scully RE, eds. Histological Typing of Ovarian Tumours, 2nd ed, Berlin : Springer, 1999 ; 45-53 (規約)
 - 16) Siverberg SG. Histologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. Int J Gynecol Pathol 2000 ; 19 : 7-15 (レベルⅢ)
 - 17) Tumours of the breast and female genital organs. Tavassoli FA, Devilee P, eds. Pathology & Genetics, Lyon : IARC Press, 2003 ; 117-45 (レベルⅢ)
 - 18) Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading system. A gynecologic oncology group study. Cancer 1995 ; 75 : 81-6 (レベルⅢ)
 - 19) Simojoki M, Santala M, Vuopala S, Kauppila A. The prognostic value of peritoneal cytology in ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol 1999 ; 20 : 357-60 (レベルⅢ)
 - 20) Sainz de la Cuesta R, Goff BA, Fuller AF Jr, Nikrui N, Eichhorn JH, Rice LW. Prognostic importance of intraoperative rupture of malignant ovarian epithelial neoplasms. Obstet Gynecol 1994 ; 84 : 1-7 (レベルⅢ)
 - 21) Mizuno M, Kikkawa F, Shibata K, Kajiyama H, Suzuki T, Ino K, et al. Long-term prognosis of stage I ovarian carcinoma. Prognostic importance of intraoperative rupture. Oncology 2003 ; 65 : 29-36 (レベルⅢ)
 - 22) Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage invasive epithelial ovarian carcinoma. Lancet 2001 ; 357 : 176-82 (レベルⅢ)
 - 23) Bakkus-Gamez JN, Richardson DL, Seamon LG, Aletti GD, Powless CA, Keeney GL, et al. Influence of intraoperative capsule rupture on outcomes in stage I epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2009 ; 113 : 11-7 (レベルⅢ)
 - 24) Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 1990 ; 75 : 263-73 (レベルⅢ)
 - 25) Vergote IB, Kaern J, Abeler VM, Pettersen EO, De Vos LN, Tropé CG. Analysis of

- prognostic factors in stage I epithelial ovarian carcinoma: importance of degree of differentiation and deoxyribonucleic acid ploidy in predicting relapse. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 169 : 40-52 (レベルⅢ)
- 26) Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP, Nicol B, Shepherd J, Blake P, et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 2968-75 (レベルⅢ)
- 27) Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, et al. 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 : 974-9 (レベルⅢ)
- 28) 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 : 1248-59 (レベルⅡ)
- 29) Hoskins WJ. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. *Gynecol Oncol* 1994 ; 55 : S91-6 (レベルⅡ)
- 30) Makar AP, Baekelandt M, Tropé CG, Kristensen GB. The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology, and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995 ; 56 : 175-80 (レベルⅢ)
- 31) Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 1997 ; 67 : 208-14 (レベルⅢ)
- 32) Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1998 ; 69 : 103-8 (レベルⅢ)
- 33) Bristow RE, Montz FJ. Complete surgical cytoreduction of advanced ovarian carcinoma using the argon beam coagulator. *Gynecol Oncol* 2001 ; 83 : 39-48 (レベルⅢ)
- 34) Eisenkop SM, Spiertos NM, Friedman RL, Lin WC, Pisani AL, Peticucci S, et al. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2003 ; 90 : 390-6 (レベルⅢ)
- 35) Benedetti Panici P, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 560-6 (レベルⅡ)
- 36) du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome 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 (GINECO). *Cancer* 2009 ; 115 : 1234-44 (レベルⅠ)
- 37) Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1021-7 (レベルⅡ)
- 38) Monga M, Carmichael JA, Shelley WE, Kirk ME, Krepart GV, Jeffrey JF, et al. Surgery without adjuvant chemotherapy for early epithelial ovarian carcinoma after comprehensive surgical staging. *Gynecol Oncol* 1991 ; 43 : 195-7 (レベルⅢ)
- 39) Trimbos JB, Schueler JA, van der Burg M, Hermans J, van Lent M, Heintz AP, et al. Watch and wait after careful surgical treatment and staging in well-differentiated early

- ovarian cancer. *Cancer* 1991 ; 67 : 597-602 (レベルⅢ)
- 40) Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 113-25 (レベルⅡ)
 - 41) Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 1682-91 (レベルⅡ)
 - 42) Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ; 374 : 1331-8 (レベルⅡ)
 - 43) Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1001-7 (レベルⅡ)
 - 44) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huand HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 34-43 (レベルⅡ)
 - 45) Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, Fowler J, Webster K, Burger RA, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase II trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage II ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2006 ; 100 : 27-32 (レベルⅢ)
 - 46) Miyagi Y, Fujiwara K, Kigawa J, Itamochi H, Nagao S, Aotani E, et al. Intraperitoneal carboplatin infusion may be a pharmacologically more reasonable route than intravenous administration as a systemic chemotherapy. A comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after intraperitoneal vs. intravenous infusion of carboplatin—a Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study. *Gynecol Oncol* 2005 ; 99 : 591-6 (レベルⅢ)

Ⅲ 手術療法

A. 手術の適応

1. 内診・超音波検査などにて臨床的に卵巣腫瘍が認められた場合、まず腫瘍性か類腫瘍性かの鑑別に努める (グレード A)。
2. 腫瘍性であると判断された場合、手術適応が検討される (グレード A)。
3. 手術適応を考える場合には、良性か悪性かの鑑別に努める (グレード A)。
4. 良性・悪性の判定がつかない場合は、術中迅速病理検査を行うことのできる高次の医療機関に紹介することが推奨される (グレード B)。
5. 卵巣癌の手術は婦人科腫瘍専門医が行うことが推奨される (グレード C1)。

コメント

1. 卵巣腫瘍は、大きさにかかわらず、悪性が疑われる場合には積極的に手術を奨めるべきである。
2. 大きさだけでなく、超音波検査・MRI・CTによる画像診断にて腫瘍の性状や病巣の拡がりを観察する。超音波検査・MRIによる悪性腫瘍の診断精度は82～93%と報告されている¹⁻³⁾。画像診断では、充実部(壁在結節、乳頭様増殖部)の存在、腹水の存在などの所見が重要である。PET-CTは再発の診断には有効であるが、術前の良性・悪性かの判断には超音波検査やMRIに比べて優れているという報告はない^{2, 3)}。
3. 大規模な前方視的研究はないが、本邦での報告も参考にすると、卵巣子宮内膜症の癌化率は0.68～0.84%と報告されている⁴⁻⁷⁾。特に、卵巣チョコレート嚢胞内に充実性部分が認められる場合や、閉経前後に増大するものは積極的に手術すべきである⁷⁾。
4. CA125をはじめとする腫瘍マーカーも参考にして良性・悪性の鑑別を総合的に判断する⁸⁻¹²⁾。また、明細胞腺癌や粘液性腺癌では、他の上皮性卵巣癌に比べCA125値が必ずしも高くないという報告がある^{9, 10)}。
5. 卵巣癌の手術は、婦人科腫瘍を専門とする医師が手術を行ったほうが予後が良いという報告がある^{13, 14)}。

【参考文献】

- 1) Togashi K. Ovarian cancer: the clinical role of US, CT, and MRI. Eur Radiol 2003; L87-L104 (レベルⅣ)
- 2) Rieber A, Nüssle K, Stöhr I, Grab D, Fenchel S, Kreienberg R, et al. Preoperative diag-

- nosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. *Am J Roentgenol* 2001 ; 177 : 123-9 (レベルⅢ)
- 3) Grab D, Flock F, Stöhr I, Nüssle K, Rieber A, Fenchel S, et al. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol* 2000 ; 77 : 454-9 (レベルⅢ)
 - 4) Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N, Imai M, Takakura K, Kuromaki T, et al. Risk of developing ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 37-43 (レベルⅢ)
 - 5) Scully RE, Richardson GS, Barlow JF. The development of malignancy in endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1966 ; 9 : 384-411 (レベルⅢ)
 - 6) Nishida M, Watanabe K, Sato N, Ichikawa Y. Malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2000 ; 50 : 18-25 (レベルⅢ)
 - 7) 小畑孝四郎. 卵巣子宮内膜症の癌化とその治療. *日産婦誌* 2003 ; 55 : 890-902 (レベルⅣ)
 - 8) Kudoh K, Kikuchi Y, Kita T, Tode T, Takano M, Hirata J, et al. Preoperative determination of several serum tumor markers in patients with primary epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1999 ; 47 : 52-7 (レベルⅢ)
 - 9) Tian C, Markman M, Zaino R, Ozols RF, McGuire WP, Muggia FM, et al. CA-125 change after chemotherapy in patients of treatment outcome among advanced mucinous and clear cell epithelial ovarian cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2009 ; 115 : 1395-1403 (レベルⅢ)
 - 10) Hogdall EVS, Christensen L, Kjaer SK, Blaakaer J, Kjaerbye-Thygesen A, Gayther S, et al. CA125 expression pattern, prognosis and correlation with serum CA125 in ovarian tumor patients. From the Danish "MALOVA" ovarian cancer study. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 508-15 (レベルⅢ)
 - 11) Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, Gietema JA, ten Hoor KA, de Vries EG, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 365-72 (レベルⅡ)
 - 12) Long WQ, Ranchin V, Pautier P, Belville C, Denizot P, Cailla H Lhommé C, et al. Detection of minimal levels of serum anti-Müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 540-4 (レベルⅢ)
 - 13) Bristow RE, Berek JS. Surgery for ovarian cancer: how to improve survival. *Lancet* 2006 ; 367 : 1558-60 (レベルⅢ)
 - 14) Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR, Topor M, Fahey A, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006 ; 98 : 172-80 (レベルⅢ)

B. 手術の目的

1. 卵巣腫瘍の確定診断を行い、悪性腫瘍ならばその組織型と進行期の確定 (surgical staging) を行う (グレード B)。
2. 病巣の完全摘出を目指した最大限の腫瘍減量 (maximum debulking) を行う (グレード B)。
3. 予後因子に関する情報を得る (グレード B)。

コメント

卵巣癌の重要な臨床病理学的予後因子には、腫瘍因子、治療因子(手術および化学療法に関係するもの)などがあり、多変量解析の手法を用いて詳細に検討がなされてきた。それら予後因子が手術の目的と密接に関連するので、以下に卵巣癌の予後因子として知られているものを列挙する。

卵巣癌の予後因子

1. 腫瘍因子では、進行期が最も予後と相関する¹⁻⁴⁾。
2. 手術の完遂度は、手術に関連する治療因子のうちでも特に重要な予後因子である。すなわち、術後の残存腫瘍径は化学療法に対する反応性やQOL (quality of life), さらには平均生存期間に影響を与える⁵⁻¹⁰⁾。最近では、残存腫瘍径が小さいほど、つまり complete cytoreductive surgery にできたほうが予後が良いという報告が多い¹¹⁻¹³⁾。
3. リンパ節転移例は予後不良である。しかし、後腹膜リンパ節(骨盤・傍大動脈)郭清(生検)を施行してリンパ節転移のみによってⅢc期とされた症例は、腹腔内播種のためにⅢc期とされた症例よりも予後良好である^{9, 14-18)}。
4. 組織型では、粘液性腺癌や明細胞腺癌は化学療法に低感受性であり、suboptimal surgery の症例では漿液性腺癌と比べ明らかに予後不良である^{5, 19-28)}。
5. 組織学的 grade も重要な予後因子であり、grade が低いほど予後が不良である。Ⅰ期では特に重要な意義をもつ^{21, 22, 29, 30)}(第2章-Ⅱの解説, フローチャート参照)。

【参考文献】

- 1) Sainz de la Cuesta R, Goff BA, Fuller AF Jr, Nikrui N, Eichhorn JH, Rice LW. Prognostic importance of intraoperative rupture of malignant ovarian epithelial neoplasms. *Obstet Gynecol* 1994 ; 84 : 1-7 (レベルⅢ)
- 2) Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990 ; 75 : 263-73 (レベルⅢ)

- 3) Partridge EE, Gunter BC, Gelder MS, Alvarez RD, Soong SJ, Austin JM, et al. The validity and significance of substages of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993 ; 48 : 236-41 (レベルⅢ)
- 4) Lund B, Williamson P. Prognostic factors for overall survival in patients with advanced ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 1991 ; 2 : 281-7 (レベルⅢ)
- 5) Makar AP, Baekelandt M, Tropé CG, Kristensen GB. The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology, and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995 ; 56 : 175-80 (レベルⅢ)
- 6) Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983 ; 61 : 413-20 (レベルⅢ)
- 7) Delgado G, Oram DH, Petrilli ES. Stage III epithelial ovarian cancer: the role of maximal surgical reduction. *Gynecol Oncol* 1984 ; 18 : 293-8 (レベルⅢ)
- 8) Baiocchi G, Raspagliesi F, Grosso G, Fontanelli R, Cobellis L, di Re E, et al. Early ovarian cancer: Is there a role for systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy? *Int J Gynecol Cancer* 1998 ; 8 : 103-8 (レベルⅢ)
- 9) Kanazawa K, Suzuki T, Takashiki M. The validity and significance of substage III C by node involvement in epithelial ovarian cancer: impact of nodal metastasis on patient survival. *Gynecol Oncol* 1999 ; 73 : 237-41 (レベルⅢ)
- 10) van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobienska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 629-34 (レベルⅡ)
- 11) Terauchi F, Nishi H, Moritake T, Kobayashi Y, Nagashima T, Onodera T, et al. Prognostic factor on optimal debulking surgery by maximum effort for stage III C epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2009 ; 35 : 315-9 (レベルⅢ)
- 12) du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome 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 (GINECO). *Cancer* 2009 ; 115 : 1234-44 (レベルⅠ)
- 13) Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm *Gynecol Oncol* 2009 ; 114 : 26-31 (レベルⅡ)
- 14) di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F, et al. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol* 1996 ; 62 : 360-5 (レベルⅡ)
- 15) Carnino F, Fuda G, Ciccone G, Iskra L, Guercio E, Dadone D, et al. Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1997 ; 65 : 467-72 (レベルⅢ)
- 16) Tsumura N, Sakuragi N, Hareyama H, Satoh C, Oikawa M, Yamada H, et al. Distribution pattern and risk factors of pelvic and para-aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian carcinoma. *Int J Cancer* 1998 ; 79 : 526-30 (レベルⅢ)
- 17) Baiocchi G, Grosso G, di Re E, Fontanelli R, Raspagliesi F, di Re F. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy at secondlook laparotomy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998 ; 69 : 151-6 (レベルⅢ)
- 18) Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Mishima M, Nakagawa S, Yamada M, et al. Patients

- with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to stage I/II patients and superior survival to other stage III patients. *Cancer* 1998 ; 83 : 1555-60 (レベルⅢ)
- 19) Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1021-7 (レベルⅡ)
 - 20) O'Brien ME, Schofield JB, Tan S, Fryatt I, Fisher C, Wiltshaw E. Clear cell epithelial ovarian cancer (mesonephroid) : bad prognosis only in early stages. *Gynecol Oncol* 1993 ; 49 : 250-4 (レベルⅢ)
 - 21) Brugghe J, Baak JP, Wiltshaw E, Fisher C. Further evaluation of reproducibility and prognostic value of histologic typing and grading in FIGO stage I ovarian cancer patients without systemic locoregional adjuvant treatment. *Int J Gynecol Cancer* 1995 ; 5 : 262-8 (レベルⅢ)
 - 22) Jacobs AJ, Deligdisch L, Deppe G, Cohen CJ. Histologic correlates of virulence in ovarian adenocarcinoma. I. Effect of differentiation. *Am J Obstet Gynecol* 1982 ; 143 : 574-80 (レベルⅢ)
 - 23) Baak JP, Chan KK, Stolk JG, Kenemans P. Prognostic factors in borderline and invasive ovarian tumors of the common epithelial type. *Pathol Res Pract* 1987 ; 182 : 755-74 (レベルⅢ)
 - 24) Silverberg SG. Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma. *Curr Top Pathol* 1989 ; 78 : 85-109 (レベルⅣ)
 - 25) Shimada M, Kigawa J, Ohishi Y, Yasuda M, Suzuki M, Hiura M, et al. Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2009 ; 113 : 331-4 (レベルⅢ)
 - 26) Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, Terakawa N, Kikuchi Y, Kita T, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 2000 ; 88 : 2584-9 (レベルⅢ)
 - 27) Ryu SY, Park SI, Nam BH, Kim I, Yoo CW, Nam JH, et al. Prognostic significance of histological grade in clear-cell carcinoma of the ovary: a retrospective study of Korean Gynecologic Oncology Group. *Ann Oncol* 2009 ; 20 : 1032-6 (レベルⅢ)
 - 28) Gilks CB, Ionescu DN, Kalloger SE, Köbel M, Irving J, Clarke B, et al. Tumor cell type can be reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma. *Hum Pathol* 2008 ; 39 : 1239-51 (レベルⅡ)
 - 29) Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Hasumi K, 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* 1998 ; 70 : 2-12 (レベルⅢ)
 - 30) Vergote IB, Kaern J, Abeler VM, Pettersen EO, De Vos LN, Tropé CG. Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian carcinoma: importance of degree of differentiation and deoxyribonucleic acid ploidy in predicting relapse. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 169 : 40-52 (レベルⅢ)

C. 手術療法に関する用語の定義

基本術式	両側付属器摘出術+子宮全摘出術+大網切除術
staging laparotomy	進行期の確定に必要な手技を含む手術
exploratory laparotomy (試験開腹術)	原発腫瘍の摘出が困難で生検と最小限の進行期確認にとどめる手術
debulking (cytoreductive) surgery (腫瘍減量術)	可及的に最大限の腫瘍減量を行う手術
complete cytoreductive surgery	肉眼的に残存腫瘍が認められない状態にまで摘出できた手術
primary debulking (cytoreductive) surgery (PDS, PCS)	初回治療として可及的に最大限の腫瘍減量を行う手術
interval debulking (cytoreductive) surgery (IDS, ICS)	初回化学療法中に可及的に最大限の腫瘍減量を行う手術
secondary debulking (cytoreductive) surgery (SDS, SCS)	再発腫瘍に対して可及的に最大限の腫瘍減量を行う手術(初回化学療法終了後に認められる残存腫瘍に対する手術も含む)
second look operation (SLO)	初回手術後の臨床的寛解例に対する化学療法の効果判定を目的として行われる手術 その際発見された再発腫瘍を切除するものは SLO/SDS と表現

コメント

- cytoreduction：悪性腫瘍病巣を可及的に除去する概念。
 - 抗がん剤や放射線による cytoreduction
 - 手術による cytoreduction
- debulking^{1, 2)}：手術において、完全切除が行い得ず、腫瘍容積を縮小して化学療法や放射線治療による治療効果を高める狭義の手術による cytoreduction の概念で、以下の3つの場合に分けられる。
 - complete surgery：肉眼的に残存腫瘍が認められない場合。
 - optimal surgery：最大残存腫瘍が1cm未満にできた場合。

- 3) suboptimal surgery : 最大残存腫瘍が1 cm 以上の場合。
3. SDSという用語は再発腫瘍や初回化学療法終了後に認められる残存腫瘍に対して行う手術に用いられる³⁻⁵⁾。

【参考文献】

- 1) Silberman AW. Surgical debulking of tumors. Surg Gynecol Obstet 1982 ; 155 : 577-85 (レベルⅢ)
- 2) Berek JS. Interval debulking of ovarian cancer—an interim measure. N Engl J Med 1995 ; 332 : 675-7 (レベルⅢ)
- 3) Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. Ann Surg Oncol 2006 ; 13 : 1702-10 (レベルⅡ)
- 4) McCreath WA, Chi DS. Surgical cytoreduction in ovarian cancer. Oncology (Williston Park). 2004 ; 18 : 645-53, discussion 653-4, 656, 658 (レベルⅣ)
- 5) Whitney CW. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. Revised July 2005 (レベルⅣ)

D. staging laparotomyの手技

1. 手術は最大限の腫瘍減量術 (maximum debulking surgery) を行う (グレード B)。
2. 具体的手術手技としては両側付属器摘出術＋子宮全摘出術＋大網切除術に加え、腹腔細胞診＋腹腔内各所の生検＋骨盤・傍大動脈リンパ節郭清 (生検) ＋腹腔内各所の播種病巣の切除を目標とする (グレード B)。

コメント

卵巣癌では、術後の残存腫瘍が予後と相関することから、手術は完全切除を目指した、最大限の腫瘍減量術 (maximum debulking surgery) を行うべきである¹⁻³⁾。しかし、進行癌では腫瘍の可及的摘出に終わる場合もあるため、腹腔内腫瘍の状態および全身状態を確認したうえで、腫瘍減量術の程度を考慮する。

1. 大網切除術

- 1) 大網部分切除術：横行結腸下で切除。
- 2) 大網亜全切除術：胃大網動静脈直下で切断。
- 3) 大網全切除術：胃大網動静脈を切除。
 - a. 肉眼的播種・転移がない場合 (I・II期)：部分切除でよい。大網への転移頻度は10%前後の報告があり、大網の検索が重要である⁴⁾。
 - b. 肉眼的播種・転移が疑われる場合：大網亜全切除術か大網全切除が望ましい。

2. 腹腔細胞診：進行期分類に必要な基本的検査である。

- 1) 腹水を認め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生理食塩水で腹腔内全体を洗浄し採取する。
- 3) 骨盤腹膜、左右傍結腸溝腹膜、横隔膜下面から洗浄細胞診を行うことが望ましい。

3. 後腹膜リンパ節 (骨盤・傍大動脈) 郭清 (生検) の範囲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2-1)⁵⁾。

- 1) 正確な進行期を知るうえで、その診断的意義は確立されている。
- 2) 治療的な意義は必ずしも確立されていない。

臨床進行期 I 期 6,686 人のリンパ節郭清による予後を調査した後方視的研究では、リンパ節郭清を施行したほうが有意に予後良好であった⁶⁾。一方、初期卵巣癌に対するリンパ節郭清の有無によるランダム化比較試験も行われているが、症例数不足のため明確な結論は得られていない⁷⁾。また、進行卵巣癌 (IIIb・IIIc・IV期) を対象として、「後腹膜リンパ節の系統的郭清群」と「腫大リンパ節のみを摘出する群」にランダム化した比較試験の結

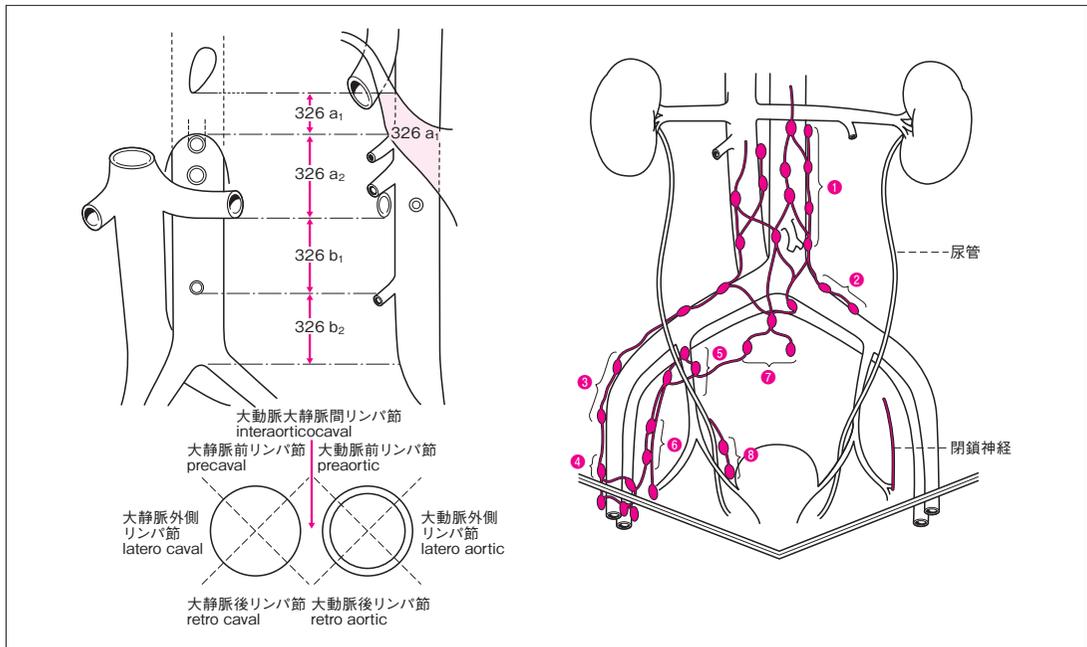


図2-1 卵巣悪性腫瘍治療に関係のある所属リンパ節と名称⁵⁾

- ①傍大動脈リンパ節(左腎静脈から下腸間膜動脈根部までを326b₁, 下腸間膜動脈根部から大動脈分岐部の高さまでを326b₂),
 ②総腸骨リンパ節, ③外腸骨リンパ節, ④鼠径リンパ節, ⑤内腸骨リンパ節, ⑥閉鎖リンパ節, ⑦仙骨リンパ節, ⑧基靭帯リンパ節

果が報告された。結果は後腹膜リンパ節の系統的郭清が無増悪生存期間 (progression-free survival ; PFS) を有意に改善していたが, 全生存期間には差がないことが報告された⁸⁾。一方, 他の報告では, optimal surgery の行い得た症例では, リンパ節郭清は PFS を改善するとされている^{9, 10)}。

- 3) 骨盤・傍大動脈リンパ節転移の頻度をみたとき, 骨盤・傍大動脈とも同じ程度との報告¹¹⁾や326b₁傍大動脈リンパ節の頻度が最も高いとの報告¹²⁾があり, 卵巣癌における傍大動脈リンパ節郭清の重要性が認識された。

4. 腹腔内各所の生検

ダグラス窩, 壁側腹膜, 横隔膜表面のほか, 腸管や腸間膜表面も十分に観察し, 疑わしい病変部の生検を適宜行うことが正しい進行期決定には望ましい。

5. 播種病巣の切除(可能な状態であれば目標とする)

播種・転移巣の可及的摘出のために腹膜切除術, 腸管部分切除術などを必要とする場合もある。

- 1) 腹膜切除術: 膀胱子宮窩, 腸骨窩, 傍結腸溝, 横隔膜下¹³⁻¹⁵⁾などの腹膜の播種性病変を腹膜とともに切除することを考慮する。
- 2) 腸管部分切除術: ダグラス窩部位での直腸への浸潤, S状結腸への浸潤, 小

腸に浸潤性癒着を認めた場合には、積極的に部分切除を考慮する¹⁶⁻¹⁹⁾。

3) 脾臓摘出：脾臓への浸潤を認めた場合は脾臓摘出も考慮する²⁰⁾。

6. 虫垂切除術^{21, 22)}

1) 粘液性腺癌の場合には、虫垂原発癌との鑑別のため虫垂切除を考慮する²³⁾。

2) 卵巣癌における虫垂の切除意義は確立していない²⁴⁾が、5%に肉眼的に正常な虫垂に転移を認めたという報告²²⁾もある。

付 記：早期癌における後腹膜リンパ節(骨盤・傍大動脈)への転移率^{12, 25-30)}(表2-4)

- 1) 系統的な後腹膜リンパ節(骨盤・傍大動脈)郭清を行ったpTI期例でのリンパ節転移率：5～21%，平均12.5%程度であり，骨盤・傍大動脈リンパ節の転移率はそれぞれ7.3%，8.1%である。
- 2) pTI期 substage別の後腹膜リンパ節(骨盤・傍大動脈)転移率はIa期(10.6%)，Ib期(16.2%)，Ic期(12.5%)であり，転移率に有意な差はない。
- 3) 組織型別・grade別後腹膜リンパ節(骨盤・傍大動脈)転移頻度：組織型では漿液性腺癌で頻度が高く，gradeではgrade 3ほど転移頻度が高い。

付 記：卵巣癌と血栓塞栓症

卵巣癌は血栓症を合併することが多く，他癌腫と比べてもその合併率が高い³¹⁾。特に明細胞腺癌では，他の組織型に比して血栓症のリスクが高く³²⁾周術期の管理が重要である。2007年の米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology；ASCO)の静脈血栓塞栓症予防ガイドライン³³⁾では，悪性腫瘍にて手術を行う場合には，血栓塞栓症に対する予防を推奨している。その予防方法としては，低用量未分画ヘパリンまたは低分子量ヘパリンを早期から用いるべきであり，弾性ストッキングや間欠的空気圧迫法などの理学的予防法は，薬物療法と併用して用いるように記載されている。

表2-4 卵巣癌 pTI 期でのリンパ節転移頻度(系統的骨盤・傍大動脈リンパ節郭清)

著 者	発表年	症例数	転移陽性率 (%)	進行期亜分類陽性率 (%)			転移部位 (%)	
				Ia	Ib	Ic	骨盤	傍大動脈
Onda, et al ¹²⁾	1996	33	21				18.2	15.2
Baiocchi, et al ²⁵⁾	1998	242	13.2	12.9	14.7	13.6		
Kanazawa, et al ²⁶⁾	1999	44	11.4				6.9	9.1
Sakuragi, et al ²⁷⁾	2000	78	5.1	3.2	—	6.4	0	5.1
Suzuki, et al ²⁸⁾	2000	47	10.6	5.6	—	13.8	8.5	4.3
Cass, et al ²⁹⁾	2001	96	14.5				9.4	7.3
Takeshima, et al ³⁰⁾	2005	156	12.8	9.3	33.3	15.4	7.1	9.6
計			87/696 (12.5%)	33/310 (10.6%)	6/37 (16.2%)	22/176 (12.5%)	33/454 (7.3%)	37/454 (8.1%)

【参考文献】

- 1) Crawford SC, Vasey PA, Paul J, Hay A, Davis JA, Kaye SB. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8802-11 (レベルⅡ)
- 2) Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006 ; 107 : 77-85 (レベルⅢ)
- 3) Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC) ? *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 559-64 (レベルⅢ)
- 4) Steinberb JJ, Demopoulos RI, Bigelow B. The evaluation of the omentum in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1986 ; 24 : 327-30 (レベルⅢ)
- 5) 日本産科婦人科学会編. 卵巣腫瘍取扱い規約第2部, 改訂第2版, 東京: 金原出版, 1997 ; 9-14 (規約)
- 6) Chan JK, Munro EG, Cheung MK, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 2007 ; 109 : 12-9 (レベルⅡ)
- 7) Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006 ; 95 : 699-704 (レベルⅡ)
- 8) Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 560-6 (レベルⅡ)
- 9) Aletti GD, Dowdy S, Podratz KC, Cliby WA. Role of lymphadenectomy in the management of grossly apparent advanced stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2006 ; 195 : 1862-8 (レベルⅢ)
- 10) du Bois A, Reuss A, Harter P, Lauraine EP, Coquard IR, Pfisterer J. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *JCO* 2010 ; 28 : 1733-9 (レベルⅡ)
- 11) Pereira A, Magrina JF, Rey V, Cortes M, Magtibay PM. Pelvic and aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 604-8 (レベルⅢ)
- 12) Onda T, Yoshikawa H, Yokota H, Yasugi T, Taketani Y. Assessment of metastases to aortic and pelvic lymph nodes in epithelial ovarian carcinoma. A proposal for essential sites for lymph node biopsy. *Cancer* 1996 ; 78 : 8038 (レベルⅢ)
- 13) Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Poyner EA, Aghajanian C, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIc-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 1083-90 (レベルⅢ)
- 14) Kehoe SM, Eisenhauer EL, Chi DS. Upper abdominal surgical procedures: liver mobilization and diaphragm peritonectomy/resection, splenectomy, and distal pancreatectomy. *Gynecol Oncol* 2008 ; 111 : S51-5 (レベルⅣ)
- 15) Dowdy SC, Loewen RT, Aletti G, Feitoza SS, Cliby W. Assessment of outcomes and morbidity following diaphragmatic peritonectomy for women with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008 ; 109 : 303-7 (レベルⅢ)
- 16) Tebes SJ, Cardosi R, Hoffman MS. Colorectal resection in patients with ovarian and primary peritoneal carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2006 ; 195 : 585-9 (レベルⅢ)

- 17) Mourton SM, Temple LK, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Sonoda Y, Bochner BH, et al. Morbidity of rectosigmoid resection and primary anastomosis in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005 ; 99 : 608-14 (レベルⅢ)
- 18) Bristow RE, Peiretti M, Zanagnolo V, Salani R, Giuntoli RL 2nd, Maggioni A. Transverse colectomy in ovarian cancer surgical cytoreduction: operative technique and clinical outcome. *Gynecol Oncol* 2008 ; 109 : 364-9 (レベルⅢ)
- 19) Juretzka MM, Barakat RR. Pelvic cytoreduction with rectosigmoid resection. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 40-4 (レベルⅢ)
- 20) Eisenkop SM, Spirtos NM, Lin WC. Splenectomy in the context of primary cytoreductive operations for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 100 : 344-8 (レベルⅢ)
- 21) Fontanelli R, Paladini D, Raspagliesi F, di Re E. The role of appendectomy in surgical procedures for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992 ; 46 : 42-4 (レベルⅢ)
- 22) Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Salman MC, Celik NY, et al. Routine appendectomy in epithelial ovarian carcinoma: is it necessary? *Obstet Gynecol* 2005 ; 105 : 719-24 (レベルⅢ)
- 23) Dietrich CS, DeSimone CP, Modesitt SC, DePriest PD, Ueland FR, Pavlik EJ, et al. Primary appendiceal cancer: gynecologic manifestations and treatment options. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 602-6 (レベルⅢ)
- 24) Ramirez PT, Slomovitz BM, McQuinn L, Levenback C, Coleman RL. Role of appendectomy at the time of primary surgery in patients with early-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 888-90 (レベルⅢ)
- 25) Baiocchi G, Raspagliesi F, Grosso G, Fontanelli R, Cobellis L, di Re E, et al. Early ovarian cancer: Is there a role for systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy? *Int J Gynecol Cancer* 1998 ; 8 : 103-8 (レベルⅢ)
- 26) Kanazawa K, Suzuki T, Takashiki M. The validity and significance of substage IIIc by node involvement in epithelial ovarian cancer: Impact of nodal metastasis on patient survival. *Gynecol Oncol* 1999 ; 73 : 237-41 (レベルⅢ)
- 27) Sakuragi N, Yamada H, Oikawa M, Okuyama K, Fujino T, Sagawa T, et al. Prognostic significance of lymph node metastasis and clear cell histology in ovarian carcinoma limited to the pelvis (pT1M0 and pT2M0). *Gynecol Oncol* 2000 ; 79 : 251-5 (レベルⅢ)
- 28) Suzuki M, Ohwada M, Yamada T, Kohno T, Sekiguchi I, Sato I. Lymph node metastasis in stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000 ; 79 : 305-8 (レベルⅢ)
- 29) Cass I, Li AJ, Runowicz CD, Fields AL, Goldberg GL, Leuchter RS, et al. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 2001 ; 80 : 56-61 (レベルⅢ)
- 30) Takeshima N, Hirai Y, Umayahara K, Fujiwara K, Takizawa K, Hasumi K. Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumors. *Gynecol Oncol* 2005 ; 99 : 427-31 (レベルⅢ)
- 31) Idice S, Gandini S, Lohr M, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Venous thrombotic events and organ-specific occult cancers: a review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008 ; 6 : 781-8 (レベルⅠ)
- 32) Matsuura Y, Robertson G, Marsden DE, Kim SN, GebSKI V, Hacker NF. Thromboembolic complications in patients with clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 406-10 (レベルⅢ)
- 33) Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology. guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5490-505 (レベルⅠ)

E. interval debulking (cytoreductive) surgery (IDS, ICS)

1. 生存期間延長に対する有用性は明らかでないが、症例によっては周術期の合併症を改善させる (グレード C1)。
2. primary debulking (cytoreductive) surgery (PDS, PCS) が不可能な場合、interval debulking (cytoreductive) surgery (IDS, ICS) で complete debulking surgery を目指す (グレード C1)。

コメント

現時点ではまず PDS/PCS を目指すべきであるが、それが不可能な症例に対して周術期合併症などの面で IDS/ICS の有用性が報告されている¹⁻⁵⁾。

IDS/ICS に関する3つのランダム化比較試験

1. EORTC-GCG 試験⁶⁾

初回手術で1cm以上の残存病巣を示す425例のⅡb～Ⅳ期症例に対して行われたIDSの効果の評価する報告で、進行卵巣癌に対するシクロホスファミド+シスプラチン、3サイクルに反応を示した症例において全生存期間 (overall survival ; OS) および無増悪生存期間 (progression-free survival ; PFS) の改善がもたらされた。化学療法に反応性が認められ、optimal debulking が可能である場合は予後の改善が期待し得る。

2. GOG152 試験³⁾

初回手術にて suboptimal debulking に終わったⅢ・Ⅳ期卵巣癌550症例におけるIDSの有用性をPFSとOSで検討した報告で、パクリタキセル+シスプラチン後に引き続き化学療法を施行した群とIDS群の間でPFS、OSに有意差が認められなかった。

この2つのstudyの異なる結果の理由としては、European Organization Research of Treatment of Cancer (EORTC) の試験ではⅣ期症例が多く、初回手術後の残存腫瘍径が大きいのに対し、Gynecologic Oncology Group (GOG) の試験では初回到婦人科腫瘍専門医によりすでにPDSが行われている率が高く、残存腫瘍径が小さいという点とレジメン内容の2点が異なっていることがあげられる。すなわち、EORTCの試験では、初回残存腫瘍径が大きく化学療法後のIDSの重要性がより予後改善に強く関与している可能性がある。

3. EORTC55971/NCIC OV13 試験⁵⁾

2008年10月のInternational Gynecologic Cancer Society (IGCS)にてPDS vs. IDSのランダム化比較試験が報告された。Ⅲc～Ⅳ期卵巣癌718症例にお

いて primary endpoint として OS, secondary endpoint として PFS, QOL, 合併症を検討し, ① OS および PFS に差はなく, ② IDS 群に合併症は少なく, ③ 手術時の残存腫瘍径が最も有意な独立予後因子である, との結果であった。以上より, ① IDS は PDS が不可能と予想されるグループに考慮される治療法であり, ② 手術のタイミングにかかわらず肉眼的に残存腫瘍が認められない状態を目指した手術の可否が予後因子として最も重要であると結論づけている。

【参考文献】

- 1) Kanazawa K, Suzuki T, Takashiki M. The validity and significance of substage IIIc by node involvement in epithelial ovarian cancer: Impact of nodal metastasis on patient survival. *Gynecol Oncol* 1999 ; 73 : 237-41 (レベルⅢ)
- 2) Jacob JH, Gershenson DM, Morris M, Copeland LJ, Burke TW, Wharton JT. Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991 ; 42 : 146-50 (レベルⅢ)
- 3) Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, et al : Gynecologic Oncology Group. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2489-97 (レベルⅡ)
- 4) Morice P, Dubernard G, Rey A, Atallah D, Pautier P, Pomel C, et al. Results of interval debulking surgery compared with primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer. *J Am Coll Surg* 2003 ; 197 : 955-63 (レベルⅢ)
- 5) Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Sardi JE, Ehlen T, et al. EORTC-GCG/NCIC-CTG randomized trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIc-IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer (OVCA). Plenary presentation at 12th Biennial meeting International Gynecologic Cancer Society IGCS, Bangkok, Thailand, October 25-28, 2008 (abstr.) (レベルⅡ)
<http://www.multiwebcast.com/igcs/2008/12th/2717/ignace.b.vergote.eortc-gcg.ncic-ctg.randomised.trial.comparing.primary.html> (accessed May 6, 2009) (レベルⅡ)
- 6) van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobienska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 629-34 (レベルⅡ)

F. second look operation (SLO)

初回化学療法の効果判定に有用な手段であるが、実地医療で治療としては奨められない(グレードC2)。

コメント

1. SLOは治療後の病変の有無を最も正確に評価できる方法であるが、その治療的意義に関する科学的根拠に乏しく、現時点では臨床試験以外には適応されない。
2. SLOの際に発見された再発腫瘍を切除するものをSLO/SDSと表現している(第2章-Ⅲ-C参照)が、SLO/SDSの腫瘍縮小が予後を改善するか否かについては、影響を与えないとする報告¹⁻³⁾と、初回手術で残存腫瘍径1cm以上の症例に対して、肉眼的に残存腫瘍が認められない状態にまでdebulkingし得た症例では予後を改善する可能性がある⁴⁻⁹⁾。
3. 分子標的治療薬を用いた臨床試験では、検体採取と正確な病理診断を目的に腹腔鏡も取り入れたSLOが組み込まれている臨床試験が増えている^{10, 11)}。

【参考文献】

- 1) Obermai A, Sevelde P. Impact of second look laparotomy and secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in ovarian cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 ; 80 : 432-6 (レベルⅢ)
- 2) Tuxen MK, Strauss G, Lund B, Hansen M. The role of second-look laparotomy in the long-term survival in ovarian cancer. *Ann Oncol* 1997 ; 8 : 643-8 (レベルⅢ)
- 3) Nicoletto MO, Tumolo S, Talamini R, Salvagno L, Franceschi S, Visona E, et al. Surgical second-look in ovarian cancer: a randomized study in patients with laparoscopic complete remission—a Northeastern Oncology Cooperative Group-Ovarian Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 994-9 (レベルⅡ)
- 4) Williams L, Brunetto VL, Yordan E, DiSaia PJ, Creasman WT. Secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1997 ; 66 : 171-8 (レベルⅢ)
- 5) Friedman RL, Eisenkop SM, Wang HJ. Second-look laparotomy for ovarian cancer provides reliable prognostic information and improves survival. *Gynecol Oncol* 1997 ; 67 : 88-94 (レベルⅢ)
- 6) Janicke F, Hölscher M, Kuhn W, von Hugo R, Pache L, Siewert JR, et al. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer* 1992 ; 72 : 2129-36 (レベルⅢ)
- 7) Sato N, Akahira J, Kitamura T, Aoki M, Yoshinaga K, Yaegashi N, et al. Prognostic significance of second-look laparotomy for surgically confirmed early-stage epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study. *Int J Clin Oncol* 2003 ; 8 : 40-4 (レベルⅢ)
- 8) Rahaman J, Dottino P, Jennigs TS, Holland J, Cohen J. The second-look operation im-

- proves survival in suboptimally debulked stage III ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2005 ; 15 : 19-25 (レベルⅢ)
- 9) McCreath WA, Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Venkatraman ES, Caceres A, Bier R, et al. Identification of prognostic factors after positive second-look surgery in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 8-14 (レベルⅢ)
 - 10) Littell RD, Hallonquist H, Matulonis U, Seiden MV, Berkowitz RS, Duska LR. Negative laparoscopy is highly predictive of negative second-look laparotomy following chemotherapy for ovarian, tubal, and primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 570-4 (レベルⅢ)
 - 11) Matulonis UA, Campos S, Krasner CN, Duska LR, Penson RT, Falke R, et al. Three sequential chemotherapy doublets for the treatment of newly diagnosed advanced müllerian malignancies: the modified triple doublet regimen. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 575-80 (レベルⅢ)

G. 腹腔鏡下手術

1. 現時点では開腹手術に代わる標準手術ではない(グレードC2)。
2. 腹腔内病変の診断においては開腹手術に代わる可能性がある(グレードC1)。

コメント

1. 腹腔鏡下手術が開腹手術に比較して不利な点を以下に列挙する。
 - 1) 腹腔内全体の観察が困難で、卵巣癌の正確な進行期分類が得られない可能性がある。
 - 2) 術中操作で被膜破綻することもあり得る。
 - 3) 腫瘍内容を吸引しない限り、体外へ取り出すことができない。この操作は人為的な被膜破綻に等しく、結果的に up stage につながる。
 - 4) トロカール挿入部の転移が報告¹⁻³⁾されている。
 - 5) 炭酸ガス気腹による腫瘍細胞の増殖の可能性^{4,5)}が指摘されている。
2. NCCNのガイドラインでは、腹腔鏡下手術は、その経験が豊富な婦人科腫瘍専門医が術前にI期と考えられ、定型的な術式を行い得る症例に対しては、行うことが考慮され得るとしている⁶⁾。
3. 進行卵巣癌や、不完全な手術が初回になされた症例では、腹腔内病変の診断や進行期の決定において腹腔鏡が有効であるとする報告がある⁷⁻¹³⁾。

【参考文献】

- 1) Ramirez PT, Frumovitz M, Wolf JK, Levenback C. Laparoscopic port-site metastases in patients with gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2004 ; 14 : 1070-7 (レベルⅢ)
- 2) Vergote I, Marquette S, Amant F, Berteloot P, Neven P. Port-site metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005 ; 15 : 776-9 (レベルⅢ)
- 3) Zivanovic O, Sonoda Y, Diaz JP, Levine DA, Brown CL, Chi DS, et al. The rate of port-site metastases after 2251 laparoscopic procedures in women with underlying malignant disease. *Gynecol Oncol* 2008 ; 111 : 431-7 (レベルⅢ)
- 4) Hopkins MP, Dulai RM, Occhino A, Holda S. The effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on seeding of tumor in port sites in a rat model. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 181 : 1329-33 (レベルⅢ)
- 5) Watson DI, Mathew G, Ellis T, Baigrie CF, Rofe AM, Jamieson GG. Gasless laparoscopy may reduce the risk of port-site metastases following laparoscopic tumor surgery. *Arch Surg* 1997 ; 132 : 166-8 (レベルⅢ)
- 6) Ovarian Cancer Guideline (Version 1. 2008). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (ガイドライン)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

- 7) Leblanc E, Querleu D, Narducci F, Occelli B, Papageorgiou T, Sonoda Y. Laparoscopic restaging of early stage invasive adnexal tumors: a 10-year experience. *Gynecol Oncol* 2004 ; 94 : 624-9 (レベルⅢ)
- 8) Spiratos NM, Eisekop SM, Boike G, Schlaerth JB, Cappellari JO. Laparoscopic staging in patients with incompletely staged cancers of the uterus, ovary, fallopian tube, and primary peritoneum: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 193 : 1645-9 (レベルⅢ)
- 9) Angioli R, Palaia I, Zullo MA, Muzii L, Mancini N, Calcagno M, et al. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 100 : 455-61 (レベルⅢ)
- 10) Deffieux X, Castaigne D, Pomel C. Role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction in advanced stages of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 (Suppl 1) : 35-40 (レベルⅢ)
- 11) Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006 ; 13 : 1156-61 (レベルⅢ)
- 12) Brun JL, Rouzier R, Uzan S, Daraï E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. *Gynecol Oncol* 2008 ; 110 : 354-9 (レベルⅢ)
- 13) Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 199 : 642, e1-6 (レベルⅢ)

H. 妊孕性温存を希望する症例に対する保存手術術式

1. 基本術式に含まれる手技

患側付属器摘出術＋大網切除術＋腹腔細胞診 (グレードB)

2. staging laparotomyに含まれる手技

対側卵巣の生検，腹腔内各所の生検，後腹膜リンパ節（骨盤・傍大動脈）郭清（生検）
(グレードC1)

コメント

目的：進行期を決定し，病巣を完全に摘出し，かつ妊孕性を温存する。

1. 術式の選択：具体的術式は症例ごとに異なるので，より慎重なインフォームドコンセントを得ることが必要である。また，Ia期や grade 1または境界悪性群という病理所見に関して，術中迅速診断での確認が困難な場合には，主病変のみ切除していったん手術を終了し，永久標本を確認してから再手術の術式を検討することも必要である。基本術式は妊孕性温存治療に際し必須である。妊孕性温存手術が考慮できる患者の選択にあたっては正確な staging を要する。staging laparotomyに含まれる手技は肉眼と触診による注意深い観察で正常と確信できる場合にのみ省略を考慮し得る。
2. 適応：
 - 1) 妊孕性温存手術が考慮される患者背景
 - a. 患者本人が挙児を強く望んでいること。
 - b. 患者および家族が疾患を深く理解していること。
 - c. 妊孕性温存手術は標準的な治療法ではなく，慎重にその適応を検討する必要があることに関し，十分なインフォームドコンセントが得られていること。
 - d. 嚴重かつ長期的フォローアップが可能であること。
 - 2) 妊孕性温存手術を行うことのできる臨床病理学的な必要条件
Ia期で grade 1または境界悪性であること¹⁻⁸⁾。
 - 3) 妊孕性温存手術を行うことのできる臨床病理学的条件としてコンセンサスが得られていない条件
 - a. grade 2は一定のコンセンサスは得られていない^{3, 5)}が，許容する報告がある^{6, 9-13)}。
 - b. 明細胞腺癌は，Ia期に限れば予後不良ではない報告があり¹⁴⁻¹⁸⁾，許容を示唆する報告^{11, 13, 19)}がある。
 - c. Ic期は一定のコンセンサスは得られていない^{3, 5, 8, 20)}が，grade 3と明

細胞腺癌を除くと許容できる意見がある^{6-13, 21)}。Ic期と診断された根拠が自然破綻，術中破綻，腹腔内洗浄もしくは腹水細胞診陽性のいずれかによる妊孕性温存手術の可否の検討はほとんど行われていない。

- d. 患側卵巣の強固な癒着がある場合には適応にならないとする意見がある^{15, 21)}。
3. 術後化学療法：現時点では，妊孕性温存手術を行った患者のなかで，補助化学療法を不要とする症例についてのコンセンサスは得られていないが，プラチナ製剤を含む化学療法施行例の5%が続発性無月経となった報告¹³⁾があり不要な化学療法は避けるべきである。「第2章-II. 卵巣癌の治療フローチャート」に基づき，Ia期 grade 1は術後化学療法をせず経過観察できる。
4. 標準術式および妊孕性温存手術術式での予後：I期で保存手術を行った場合の予後は標準術式を施行した場合と差がないという報告がある^{9, 10)}。
5. 対側卵巣の生検：肉眼的に異常を認めた場合は行う。明らかに正常に見えた対側卵巣への転移率は12%との報告²²⁾もあるが，対側卵巣のみの再発は，他の再発様式より生命予後は良好であり^{5, 9-13, 23)}，肉眼的に正常な場合には省略することができる。
6. 対象となる患者の年齢：卵巣癌妊孕性温存手術に関する報告^{1, 3, 5, 6, 9-13, 19)}の対象年齢は40歳未満ないし以下で，40歳を超える年齢層に関するエビデンスはない。

【参考文献】

- 1) Jobo T, Yonaha H, Iwaya H, Kanai T, Kuramoto H. Conservative surgery for malignant ovarian tumor in women of childbearing age. *Int J Clin Oncol* 2000 ; 5 : 41-7 (レベルⅢ)
- 2) Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 2658-64 (レベルⅢ)
- 3) Morice P, Wicart-Poquet F, Rey A, El-Hassan J, Pautier P, Lhomme C, et al. Results of conservative treatment in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2001 ; 92 : 2412-8 (レベルⅢ)
- 4) DiSaia PJ, Creasman WT. Management of early ovarian cancer in women. In : DiSaia PJ, Creasman WT, eds. *Clinical Gynecologic Oncology*, 7th ed, St. Louis : Mosby, 2007 ; 302-5 (レベルⅣ)
- 5) Morice P, Leblanc E, Rey A, Baron M, Querleu D, Blanchot J, et al. Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCCLCC (Groupe des Chirugiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Société Française d'Oncologie Gynécologique). *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 1379-85 (レベルⅢ)
- 6) Colombo N, Parma G, Lapresa MT, Maggi F, Piantanida P, Maggioni A. Role of conservative surgery in ovarian cancer: the European experience. *Int J Gynecol Cancer* 2005 ; 15 (Suppl 3) : 206-11 (レベルⅢ)
- 7) Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2928-37 (レベルⅢ)

- 8) Ovarian Cancer Guideline (Version 1. 2009). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (ガイドライン)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf
- 9) Colombo N, Chiari S, Maggioni A, Bocciolone L, Torri V, Mangioni C. Controversial issues in the management of early epithelial ovarian cancer: conservative surgery and role of adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 1994 ; 55 : S47-51 (レベルⅢ)
- 10) Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 ; 104 : 1030-5 (レベルⅢ)
- 11) Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002 ; 87 : 1-7 (レベルⅢ)
- 12) Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol Oncol* 2008 ; 110 : 345-53 (レベルⅢ)
- 13) Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1727-32 (レベルⅢ)
- 14) Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, Terakawa N, Kikuchi Y, Kita T, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 2000 ; 88 : 2584-9 (レベルⅢ)
- 15) Monk BJ, Disaia PJ. What is the role of conservative primary surgical management of epithelial ovarian cancer: the United States experience and debate. *Int J Gynecol Cancer* 2005 ; 15 (Suppl 3) : 199-205 (レベルⅣ)
- 16) Takano M, Kikuchi Y, Yaegashi N, Kuzuya K, Ueki M, Tsuda H, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging. *Br J Cancer* 2006 ; 94 : 1369-74 (レベルⅢ)
- 17) Chan JK, Teoh D, Hu JM, Shin JY, Osann K, Kapp DS. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 2008 ; 109 : 370-6 (レベルⅢ)
- 18) Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2008 ; 15 : 112 : 2202-10 (レベルⅢ)
- 19) Kajiyama H, Shibata K, Suzuki S, Ino K, Yamamoto E, Mizuno K, et al. Is there any possibility of fertility-sparing surgery in patients with clear-cell carcinoma of the ovary? *Gynecol Oncol* 2008 ; 111 : 523-6 (レベルⅢ)
- 20) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2007 ; 110 : 201-14 (レベルⅣ)
- 21) Aebi S, Castiglione M ; ESMO Guidelines Working Group. Epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008 ; 19 (Suppl 2) : ii14-6 (レベルⅣ)
- 22) Munnell EW. Is conservative therapy ever justified in stage I (IA) cancer of the ovary? *Am J Obstet Gynecol* 1969 ; 103 : 641-53 (レベルⅣ)
- 23) Marpeau O, Schilder J, Zafrani Y, Uzan C, Gouy S, Lhommé C, et al. Prognosis of patients who relapse after fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2008 ; 15 : 478-83 (レベルⅢ)

IV) 化学療法

A. 化学療法に関する用語の定義

卵巣癌は化学療法が奏効する腫瘍である。一般に進行癌の割合が高く、早期癌でもしばしば再発することから、多くの症例が化学療法の対象となる。化学療法の目的とその施行時期別に分類し、下記に列挙した。

初回化学療法 first-line chemotherapy	治療成績の向上を目的として行う初回化学療法
術前化学療法 neoadjuvant chemotherapy (NAC)	初回手術に先立って、または試験開腹後に根治手術完遂率の向上などを目的として行う化学療法
維持化学療法 maintenance chemotherapy/ consolidation chemotherapy	寛解後に長期生存を目的として行う化学療法
二次化学療法 second-line chemotherapy (salvage chemotherapy)	再発時や初回化学療法に抵抗を示した場合に行う化学療法

B. 初回化学療法 first-line chemotherapy

卵巣癌に対する標準的化学療法はタキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法で、代表的なものとしてパクリタキセル (T) とカルボプラチン (C) の併用療法 (TC 療法) がある。

TC 療法 (グレード A)	<ul style="list-style-type: none"> ・パクリタキセル：175～180mg/m² 静注，day 1 (3時間投与) ・カルボプラチン：AUC 5～6 静注，day 1 (1時間投与) 上記を3～4週間隔で3～6サイクル
dose dense TC 療法 (グレード B)	<ul style="list-style-type: none"> ・パクリタキセル：80mg/m² 静注，day 1, 8, 15 (1時間投与) ・カルボプラチン：AUC 6 静注，day 1 (1時間投与) 上記を3週間隔で6～9サイクル

コメント

初回化学療法の変遷 (図2-2)

1. 1980年以降，化学療法にシスプラチンが導入され，シクロホスファミド+ドキソルビシン (アドリアマイシン) +シスプラチンの3剤併用療法 (CAP療法) の有用性が確立した (GOG47)¹⁾。その後 CAP療法と CP療法 (シクロホスファミド+シスプラチン) のランダム化比較試験が施行されたが，ドキソルビシンとの組み合わせでは，予後に差がなく有害事象のみが高いことにより²⁾，ドキソルビシンを除いた CP療法の有益性が示され標準治療となった^{1, 2)}。
2. その後，TP療法 (パクリタキセル+シスプラチン) と CP療法のランダム化比較試験が施行された。TP療法が完全寛解率でも生存率でも有意に優り，その有益性が示され，TP療法が標準治療となった^{3, 4)}。
3. プラチナ製剤としてカルボプラチンとシスプラチンを比較した場合，抗腫瘍効果は同等⁵⁾であるが，毒性の軽減と簡便性によりカルボプラチンが選択されることが多い。例えば，TC療法と TP療法を比較した臨床試験では両者の効果に差がなかったが，毒性の面で TC療法が優れており，それが主流となった^{6, 7)}。本邦でも，日本人における TC療法での効果・安全性を確認するため臨床第 I 相試験が施行された⁸⁻¹⁰⁾。
4. 以上の経緯から，現在では初回標準治療としての第一選択はパクリタキセル (175～180mg/m²) +カルボプラチン (AUC 5～6) の3～4週間毎投与で，計6サイクルである。ただし，interval debulking surgery (IDS) 施行などの場合はさらに数サイクル追加することもある。なお，パクリタキセルの投与

- は3時間投与が推奨される¹¹⁾。
- TC療法より有効な初回化学療法の新しいレジメンの検討のために、TC療法に異なる作用機序を有する新規の第3の薬剤を加えた、3剤併用療法、ならびに新規の薬剤を含んだ2剤併用療法の5アームにて4,312症例を集積したランダム化比較試験 GOG182-ICON5が施行されたが、標準治療であるTC療法を上回る生存率の改善はどのレジメンにおいても認められておらず、世界的にもTC療法が標準療法であることに変わりはない¹²⁾。
 - 早期癌に対する初回化学療法としてはGOG157試験¹³⁾があげられる。これはIc, II期, および低分化または明細胞腺癌のIa, Ib期症例などを対象としたランダム化比較試験で、完全手術後TC療法を3サイクル施行群と6サイクル施行群間で5年再発率を比較した。3サイクル群27%, 6サイクル群19%と後者で再発率が約2/3に低下していたが統計学的に有意ではなかった。その後、大規模な2つのランダム化比較試験 (ICON1, EORTC, ACTION) が報告¹⁴⁻¹⁶⁾され、早期癌に対する初回化学療法の有用性が示された。すなわち、プラチナ製剤を基本とした初回化学療法実施群と非実施群とのランダム化比較試験によって、プラチナ製剤を用いた化学療法により生存率が有意に改善されるという結果であった。ただし、厳密なsurgical stagingを行ったsubgroupでは初回化学療法の有無で予後に差がなかったことから、厳密なstagingのもとで再度ランダム化比較試験を施行する必要がある。
 - TC療法を標準療法とした第Ⅲ相ランダム化比較試験の報告はJGOG3016試験が初回であり、これによるとdose dense TC (dd-TC/weekly TC) 療法は貧血を惹起しやすいが、その他の毒性は標準療法のTC療法と同等であった。奏効率は両群ともに55%内外で有意差を認めなかったが、無増悪生存期間は

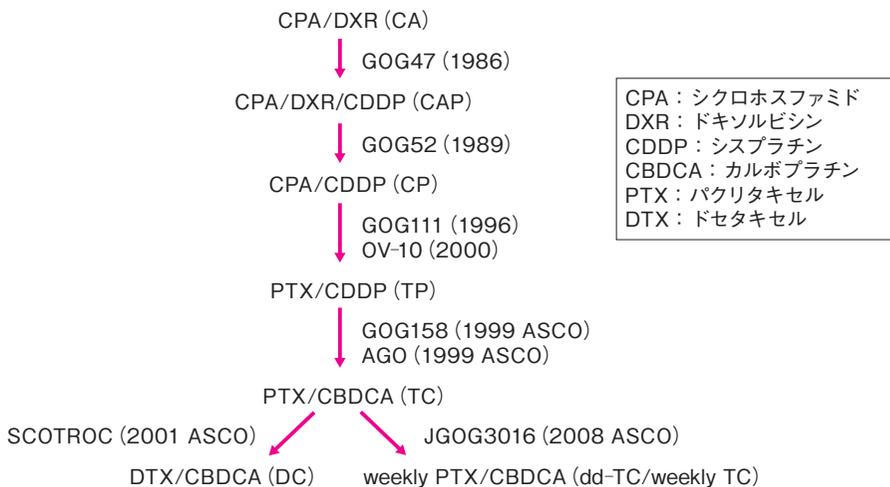


図2-2 エビデンスに基づく初回化学療法の変遷

dd-TC群で10カ月以上の有意な延長を認め¹⁷⁾、少なくとも最重要のオプションとして推奨される。今後、dd-TC療法を第一選択の標準療法として確立するためには、エビデンスレベル向上のための大規模臨床試験による追試データが必要である。パクリタキセルのweekly投与法は保険収載されていないが、現時点では最も有効な化学療法であると考えられる。

【参考文献】

- 1) Omura G, Blessing JA, Ehrlich CE, Miller A, Yordan E, Creasman WT, et al. A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1986 ; 57 : 1725-30 (レベルⅡ)
- 2) West RJ, Zweig SF. Meta-analysis of chemotherapy regimens for ovarian carcinoma: a reassessment of cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin versus cisplatin and cyclophosphamide. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997 ; 18 : 343-8 (レベルⅡ)
- 3) McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1-6 (レベルⅡ)
- 4) Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 699-708 (レベルⅡ)
- 5) Aabo K, Adams M, Adnitt P, Alberts DS, Athanazziou A, Barley V, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. *Br J Cancer* 1998 ; 78 : 1479-87 (レベルⅠ)
- 6) Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowley JM, ClarkePearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 3194-200 (レベルⅡ)
- 7) du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 1320-9 (レベルⅡ)
- 8) 安田 允, 木村英三, 落合和徳, 多田聖郎, 宇田川康博, 青木大輔, 他, 卵巣癌に対する Paclitaxel と Carboplatin の併用化学療法の Pilot Phase I Study (JKTB) 推奨用量について. *癌と化学療法* 2001 ; 28 : 493-8 (レベルⅢ)
- 9) Kuzuya K, Ishikawa H, Nakanishi T, Kikkawa F, Nawa A, Fujimura H, 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* 2001 ; 6 : 271-8 (レベルⅢ)
- 10) 波多江正紀, 大西義孝, 中村俊昭, 中島久良, 森山伸吾, 高尾直大, 他, 卵巣癌に対するパクリタキセル (TAX) とカルボプラチン (CBDCA) の Phase I Study 会議録. *日本癌治療学会誌* 1998 ; 33 : 274 (レベルⅢ)
- 11) Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, Gianni L, Myles J, van der Burg ME, et al. European Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 2654-66 (レベルⅡ)

- 12) Bookman MA, for the Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg). GOG0182-ICON5 : 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel (P) and carboplatin (C) vs combinations with gemcitabine (G), PEG-liposomal doxorubicin (D), or topotecan (T) in patients (pts) with advanced-stage epithelial ovarian (EOC) or primary peritoneal (PPC) carcinoma. Proc ASCO 2006 ; 24 : 18S (5002) (レベル II)
- 13) Young RC. Three cycles versus six cycles of adjuvant paclitaxel (Taxol) /carboplatin in early stage ovarian cancer. Semin Oncol 2000 ; 27 : 8-10 (レベル II)
- 14) Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst 2003 ; 95 : 105-12 (レベル II)
- 15) Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM, et al. International collaborative ovarian neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2003 ; 95 : 125-32 (レベル II)
- 16) Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm trial. J Natl Cancer Inst 2003 ; 95 : 113-25 (レベル II)
- 17) Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Japanese Gynecologic Oncology Group. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009 ; 374 : 1331-8 (レベル II)

C. TC療法の実際

1. TC療法の薬剤投与順序

パクリタキセル→カルボプラチンの順で投与する（グレードB）。

2. カルボプラチンの投与量

カルボプラチンの投与量算出には mg/m^2 ではなく AUC (area under the concentration × time curve) を用いる（グレードB）。

3. パクリタキセルやカルボプラチンには過敏性反応 (hypersensitivity reaction ; HSR) があるため、前投薬処置が必要である（グレードA）。

コメント

1. パクリタキセルのクリアランスはシスプラチン後に投与すると25%低下する。このため、パクリタキセルに起因するより高度な骨髄抑制が起こるが、パクリタキセル後にシスプラチンを投与するとそれを避けることができる¹⁾。したがって、通常はパクリタキセルを投与した後にシスプラチンまたはカルボプラチンを投与する。
2. カルボプラチンの目標 AUC に対する正確な投与量の算出は⁵¹Cr-EDTA クリアランスで行うべきであるが²⁾、日常診療では Cockcroft³⁾ や Jelliffe⁴⁾ の報告に基づく糸球体濾過量 (GFR) 算出のための簡便法をもとに AUC を算出することが多い。

Calvert によるカルボプラチン投与量 = 目標 AUC × (GFR + 25)

GFR 算出のための簡便法

Jelliffe (1973) ⁴⁾	$\text{GFR} = \{98 - 0.8 \times (\text{年齢} - 20)\} / \text{血清クレアチニン} \times \text{体表面積} / 1.73 \times 0.9$
Cockcroft (1976) ³⁾	$\text{GFR} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / (72 \times \text{血清クレアチニン}) \times 0.85$

3. 「前処置および急性過敏反応」に関しては2章-IV-F. 副作用対策の1) 過敏性反応対策を参照。

付 記：TC療法の留意点

- 1) AUC = 7 以上では奏効率が頭打ちになる⁵⁾。
- 2) カルボプラチンと他剤の併用時：血液毒性や奏効率は AUC とのみ相関する⁶⁾。現在までカルボプラチン投与において、 mg/m^2 と AUC のランダム化比較試験は存在しないが、

上記の理由でカルボプラチン投与量の算出には AUC が推奨される。

- 3) 上記の簡便法で実際に得られる AUC が計算上の目標 AUC を 20% も下回る可能性が指摘されている²⁾。
- 4) パクリタキセルとの併用時のカルボプラチンの至適 AUC の算定法は確立されていない。
- 5) 血清クレアチニンの測定法によりクレアチニン値に差が出ることが報告されている。自施設でのクレアチニン測定法を確認しておくことが望ましい⁷⁾。
- 6) 投与開始基準 (各サイクル毎) に関しては統一的な基準はないが、多くの臨床試験ではグレード 2 以上の骨髄抑制 (好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 未満, 血小板数 $75,000/\text{mm}^3$ 未満) やグレード 3 以上の非血液毒性がある場合には投与を延期して、改善が認められてからの投与開始が奨められる。
- 7) 投与量の変更や投与薬の変更に対してもエビデンスに基づいた基準はないが、TC 療法が標準治療となった欧米での臨床試験の減量基準^{6,7)}や、それに準じて施行された本邦での臨床試験 (JGOG3016 試験: tri-weekly TC vs. dose dense TC) のプロトコルに基づく減量基準が安全に施行された点からも参考となる。JGOG3016 試験では、好中球減少性発熱や発熱を伴わない 7 日間以上のグレード 4 の好中球減少, またはグレード 3 の出血傾向を伴う血小板減少もしくは $10,000/\text{mm}^3$ 未満の血小板減少が認められた際にはカルボプラチンの減量の対象とし、グレード 2 以上の神経毒性が発生した場合にはパクリタキセルの減量対象としている。JGOG3016 試験投与量減量基準は下表のとおりである。またグレード 3 以上の神経毒性が発生し、グレード 2 以下に改善しない神経毒性の症例には、パクリタキセルを中断し回復を待つか、あるいはドセタキセルへの投与薬変更なども考慮される。

減量基準

Level	JGOG3016 tri-weekly *		JGOG3016 weekly* (dose dense)	
	カルボプラチン (AUC)	パクリタキセル (mg/m^2)	カルボプラチン (AUC)	パクリタキセル (mg/m^2)
0	6.0	180	6.0	80
1	5.0	135	5.0	70
2	4.0	110	4.0	60

本邦でのランダム化比較試験プロトコルより引用

* JGOG3016 試験実施要綱 p. 34 より引用

【参考文献】

- 1) Rowinsky EK, Gilbert MR, McGuire WP, Noe DA, Grochow LB, Forastiere AA, et al. Sequences of taxol and cisplatin: a phase I and pharmacologic study. J Clin Oncol 1991 ; 9 : 1692-703 (レベルⅢ)
- 2) Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 1748-56 (レベルⅢ)
- 3) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976 ; 16 : 31-41 (レベルⅢ)
- 4) Jelliffe RW. Letter: Creatinine clearance: bedside estimate. Ann Intern Med 1973 ; 79 : 604-5 (レベルⅢ)

- 5) Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, Langenberg P, Goldboom EP, Burroughs JN, et al. Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 520-8 (レベルⅢ)
- 6) Sculier JP, Paesmans M, Thiriaux J, Lecomte J, Bureau G, Giner V, et al. A comparison of methods of calculation for estimating carboplatin AUC with a retrospective pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. European Lung Cancer Working Party. *Eur J Cancer* 1999 ; 35 : 1314-9 (レベルⅢ)
- 7) Ando Y, Minami H, Saka H, Ando M, Sugiura S, Sakai S, et al. Pharmacokinetic study of carboplatin given on a 5-day intravenous schedule. *Jpn J Cancer Res* 1997 ; 88 : 517-21 (レベルⅢ)

D. 標準的初回化学療法のアプション

ランダム化比較試験の結果に基づいて、以下の治療法がオプションとしてあげられる。

ドセタキセル+カルボプラチン (DC療法) (グレード B)	<ul style="list-style-type: none"> ドセタキセル：60～70 mg/m² カルボプラチン：AUC 5～6 静注， day 1， 上記を3～4週間隔で投与
シスプラチン単剤 (グレード C1) または カルボプラチン単剤 (グレード C1)	<ul style="list-style-type: none"> シスプラチン：75～100 mg/m² または カルボプラチン：AUC 5～6 静注， day 1， 上記を3～4週間隔で投与

コメント

- DC療法(ドセタキセル+カルボプラチン)とTC療法(パクリタキセル+カルボプラチン)とを比較するランダム化比較試験(SCOTROC：Scottish Randomized Trial in Ovarian Cancer)で、奏効率、無増悪生存期間(progression-free survival；PFS)で両者に差を認めなかった¹⁾。DC療法の長期予後への寄与は確定していないが、末梢神経障害の合併症が危惧される症例に対しては、DC療法の選択が考慮される。
- 標準的なTC療法やDC療法以外にも従来のCAP療法〔シクロホスファミド+ドキシソルビシン(アドリアマイシン)+シスプラチン〕、CP療法(シクロホスファミド+シスプラチン)、またはプラチナ単剤があげられるがICON3試験のデータによればいずれも生存率への効果に差を認めないことから²⁾、本書としては毒性の少ないプラチナ単剤のみを代表的オプションとして提示した。

【参考文献】

- Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst 2004；96：1682-91 (レベルⅡ)
- ICON Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomized trial. Lancet 2002；360：505-15 (レベルⅡ)

E. 組織型を考慮した初回化学療法のオプション

組織型別の化学療法の個別化は必要であるが、明細胞腺癌や粘液性腺癌に対して、上皮性卵巣腫瘍に対する標準治療を差し替えるだけの十分なエビデンスはまだ得られていない（グレードC1）。

コメント

明細胞腺癌と粘液性腺癌は漿液性腺癌や類内膜腺癌に比べて抗がん剤による奏効率が明らかに低いことが報告されている。明細胞腺癌は本邦では24%¹⁾を占めるとされ漿液性腺癌に次ぐ頻度を占めているが、欧米の臨床試験における明細胞腺癌の頻度は約8%程度と低く、標準療法のすべての組織型において最も有効であるか不明である。明細胞腺癌に対する化学療法の奏効率はCAP/CP療法で11～45%²⁻⁴⁾、TC療法で22～56%⁵⁻⁸⁾と報告されている。TC療法でより奏効率が高いとの報告が蓄積されており、現段階では明細胞腺癌に対してTC療法が推奨される。一方、イリノテカンが明細胞腺癌に*in vivo*, *in vitro*で有効であることが報告され⁹⁻¹¹⁾、本邦ではイリノテカン+シスプラチン(CPT-P)の併用療法が積極的に実施されてきた^{4, 12, 13)}。これまでに行われた最も大規模な後方視的研究でCPT-P療法群がTC療法群に比べ無病生存がやや良好であり¹⁴⁾、optimalに減量できたⅡ～Ⅳ期症例に限るとCPT-P療法群はTC療法群に比し、無病生存が有意に良好であった¹⁵⁾。前方視的ランダム化第Ⅱ相試験であるJGOG3014試験で卵巣癌Ⅰc～Ⅳ期を対象に初回化学療法としてTC療法(パクリタキセル180mg/m²カルボプラチンAUC=6)とCPT-P療法(イリノテカン60mg/m² day1, 8, 15+シスプラチン60mg/m² day1)の比較を行った結果、無増悪生存期間はCPT-P療法でやや良好であったが有意差はなかった¹⁶⁾。この結果を踏まえ、第Ⅲ相試験としてTC療法とCPT-P療法を比較する国際的ランダム化比較試験(GCIG/JGOG3017試験)が現在実施されている¹⁷⁾。

卵巣粘液性腺癌は、本邦において上皮性卵巣癌の約13%を占めるとされるが¹⁾、特に進行卵巣粘液性腺癌では原発と転移との鑑別は困難であり、大腸癌をはじめとする消化器癌からの転移が多いことが示唆されている¹⁸⁾。原発性卵巣粘液性腺癌と診断された症例の化学療法奏効率は12.5～26%^{5, 19, 20)}と極めて低いことが報告されている。現状では全組織型での結果に従いTC療法が推奨されるが、新たな治療法が模索されている。本邦において、消化器癌に有効とされるオキサリプラチンおよびS-1併用療法の第Ⅱ相試験²¹⁾が卵巣粘液性腺癌に対して行われている。また、GOG主導でTC療法とオキサリプラチン、カペシタビン併用療法とこの両者にベバシズマブを加えた4群を比較する国際的の第Ⅲ相試験が行われている²²⁾。

【参考文献】

- 1) 婦人科腫瘍委員会報告. 2006年度卵巣腫瘍患者年報. 日産婦誌 2008 ; 60 : 1052-85 (レベルⅣ)
- 2) Goff BA, Sainz de la Cuesta R, Muntz HG, Fleischhacker D, Ek M, Rice LW, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy in stage III disease. *Gynecol Oncol* 1996 ; 60 : 412-7 (レベルⅢ)
- 3) Recio FO, Piver MS, Hempling RE, Driscoll DL. Lack of improved survival plus increase in thromboembolic complications in patients with clear cell carcinoma of the ovary treated with platinum versus nonplatinum-based chemotherapy. *Cancer* 1996 ; 78 : 2157-63 (レベルⅢ)
- 4) Sugiyama T, Yakushiji M, Kamura T, Ikeda M, Umesaki N, Hasegawa K, et al. Irinotecan (CPT11) and cisplatin as firstline chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Oncology* 2002 ; 63 : 16-22 (レベルⅢ)
- 5) Enomoto T, Kuragaki C, Yamasaki M, Sugita N, Ohtsuki Y, Ikegami H, et al. Is clear cell carcinoma and mucinous carcinoma of the ovary sensitive to combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin? *Proc ASCO* 2003 ; 22 : 447 (1797) (レベルⅢ)
- 6) Ho CM, Huang YJ, Chen TC, Huang SH, Liu FS, ChangChien CC, et al. Pure-type clear cell carcinoma of the ovary as a distinct histological type and improved survival in patients treated with paclitaxel-platinum-based chemotherapy in pure-type advanced disease. *Gynecol Oncol* 2004 ; 94 : 197-203 (レベルⅢ)
- 7) Takano M, Kikuchi Y, Yaegashi N, Kuzuya K, Ueki M, Tsuda H, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging. *Br J Cancer* 2006 ; 94 : 1369-74 (レベルⅢ)
- 8) Utsunomiya H, Akahira J, Tanno S, Moriya T, Toyoshima M, Niikura H, et al. Paclitaxel-platinum combination chemotherapy for advanced or recurrent ovarian clear cell adenocarcinoma: a multiple trial. *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 : 52-6 (レベルⅢ)
- 9) Itamochi H, Kigawa J, Sultana H, Iba T, Akeshima R, Kamazawa S, et al. Sensitivity to anticancer agents and resistance mechanisms in clear cell carcinoma of the ovary. *Jpn J Cancer Res* 2002 ; 93 : 723-8 (レベルⅢ)
- 10) Kita T, Kikuchi Y, Kudoh K, Takano M, Goto T, Hirata J, et al. Exploratory study of effective chemotherapy to clear cell carcinoma of the ovary. *Oncol Rep* 2000 ; 7 : 327-31 (レベルⅢ)
- 11) Adachi S, Ogasawara T, Yamasaki N, Shibahara H, Kanazawa R, Tsuji Y, et al. A pilot study of CPT-11 and cisplatin for ovarian clear cell adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1999 ; 29 : 434-7 (レベルⅢ)
- 12) Sugiyama T, Yakushiji M, Nishida T, Ushijima K, Okura N, Kigawa J, et al. Irinotecan (CPT-11) combined with cisplatin in patients with refractory or recurrent ovarian cancer. *Cancer Lett* 1998 ; 128 : 211-8 (レベルⅢ)
- 13) Takakura S, Saito M, Ueda K, Motegi M, Takao M, Yamada K, et al. Irinotecan hydrochloride (CPT-11) and cisplatin as first-line chemotherapy after initial surgery for ovarian clear cell adenocarcinoma. *Int Surg* 2007 ; 92 : 202-8 (レベルⅢ)
- 14) Takano M, Kikuchi Y, Yaegashi N, Suzuki M, Tsuda H, Sagae S, et al. Adjuvant chemotherapy with irinotecan hydrochloride and cisplatin for clear cell carcinoma of the ovary. *Oncol Rep* 2006 ; 16 : 1301-6 (レベルⅢ)
- 15) Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, Suzuki M, Tsuda H, Sagae S, et al. Progression-free survival and overall survival of patients with clear cell carcinoma of the ovary treated

- with paclitaxel-carboplatin or irinotecan-cisplatin: retrospective analysis. *Int J Clin Oncol* 2007 ; 12 : 256-60 (レベルⅢ)
- 16) Takakura S, Takano M, Takahashi F, Saito T, Aoki D, Inaba N, et al : on behalf of the Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG). Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin therapy versus irinotecan plus cisplatin therapy as first-line chemotherapy for clear cell adenocarcinoma of the ovary: a JGOG study. *Int J Gynecol Cancer* 2010 ; 20 : 240-7 (レベルⅢ)
- 17) 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構. GCIG/JGOG 3017. 卵巣がん研究. 実施計画書.
http://www.jgog.gr.jp/clinical_testing/pdf/JGOG_3017.pdf (accessed July 14, 2010) (レベルⅣ)
- 18) Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries. incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2003 ; 27 : 985-93 (レベルⅢ)
- 19) Shimada M, Kigawa J, Ohishi Y, Yasuda M, Suzuki M, Hiura M, et al. Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2009 ; 113 : 331-4 (レベルⅢ)
- 20) Hess V, A'Hern R, Nasiri N, King DM, Blake PR, Barton DP, et al. Mucinous epithelial ovarian cancer: a separate entity requiring specific treatment. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1040-4 (レベルⅢ)
- 21) UMIN 臨床試験登録システム.
<http://www.umin.ac.jp/ctr/listj/> (accessed July 14, 2009) (レベルⅣ)
- 22) NCI 臨床試験登録システム.
<http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT01091267> (accessed May 12, 2010) (レベルⅣ)

F. 副作用対策

副作用対策（支持療法）としては、化学療法の有害事象に対応するものと卵巣癌の症状に対応するものとに分けられる。卵巣癌化学療法を実施するときは、必要な場合に支持療法を行う。

1) 過敏性反応対策

1. パクリタキセルなどのタキサン製剤には過敏性反応（hypersensitivity reaction；HSR）のリスクがあるため、前投薬処置が必要である（グレードA）。
2. カルボプラチンなどのプラチナ製剤を反復投与するとHSRのリスクがあり、発症後は前投薬処置だけでは再発のリスクが高く、脱感作投与や他剤への変更などが必要である（グレードA）。

コメント

HSRは稀な化学療法による有害事象の一つであり、薬剤別に発症しやすいタイミングが初回、または反復投与の後、と分かれており、大きく早期発症型、後期発症型と区別して理解されることが多い。パクリタキセルは早期発症型、カルボプラチンは後期発症型に分類され、臨床上の異なる特徴を有する（表2-5）。

付 記：薬剤別の留意点

1) タキサン製剤

パクリタキセルは第I相試験において前投薬なしの場合、13サイクル中4サイクルでグレード3または4のHSRが出現した。その後はデキサメタゾン、ジフェンヒドラミン、シメチジンによる前投薬を行うようにプロトコルを改訂したところ、70サイクル中グレード2が2サイクルのみと、重症度、頻度ともに改善された¹⁾。

当初の前投薬は12時間前と6時間前にデキサメタゾン20mgとジフェンヒドラミン50mgを内服させ、投与直前にデキサメタゾン20mgとジフェンヒドラミン50mgを静注するというものであった²⁾が、簡便性に欠けるため徐々に簡略化され、直前の静注だけで行う前投薬が一般的になってきた。厳密な比較試験は行われていないが、直前の静注のみでHSRの頻度は軽症も含め4.7%、重症は0.7%という283例のケースシリーズ³⁾が報告されており、卵巣癌以外に乳癌や非小細胞性肺癌も含めて、その後の大規模臨床試験では直前の静注のみで行う前投薬が一般的になった。

ドセタキセルにおいても、カナダで行われた転移性乳癌に対する第II相試験で当初前投薬を一切しなかったところ19人中14人にHSRが発症した⁴⁾。この試験ではドセタキセルは当初100mg/m²で行われていることや、現在では嘔吐対策や浮腫対策としてステロイドがルーチンで前投与されていることが多いため、このデータをそのまま当てはめることはできないが、ド

セタキセルが原因の HSR に遭遇する機会は少ないものの、可能性があることは認識しておく必要がある。

2) プラチナ製剤

プラチナ製剤が原因の HSR としては、カルボプラチンによるものが代表的である。プラチナ感受性再発に対して反復投与を行った場合に生じることが多く、大規模なケースシリーズによると、再発後カルボプラチンを投与された症例の10%程度^{5,6)}に生じるとされる。

注意すべき点としては、タキサン製剤による HSR と違い、プラチナ製剤で HSR が発症した場合、単純な再投与では HSR が再発する可能性が高い⁵⁾と考えられる。前投薬を強化することで再投与可能な例もあるが、多くは数サイクル以内に再び HSR が発症してしまうため、①非プラチナ製剤への変更、②カルボプラチンによる HSR の場合、シスプラチンへの変更^{7,8)}、③脱感作投与⁹⁻¹¹⁾などが行われる。①は、再発卵巣癌の場合、プラチナ感受性再発であれば、プラチナ製剤の再投与で奏効率が最大(プラチナ製剤を投与していない期間が2年以上の場合)60%以上¹²⁾期待され、ランダム化比較試験においても、プラチナ製剤の再投与が非プラチナ製剤に比べ無増悪生存期間(progression-free survival; PFS)が倍近くに改善されるとされる¹³⁾ため、腫瘍への有効性の面では②や③に劣る可能性がある点が問題になる。②では補液

表2-5 パクリタキセルおよびカルボプラチンによる過敏性反応

	パクリタキセル	カルボプラチン
頻度	約4%	約12%
発症時期	・初回または2回目の投与に多い	・長期治療後に発症する ・中央値は8回目(範囲:6~21回) ・必ずしも点滴開始後すぐではなく、30分以降で発症することも多い(50%)
症 状	・全身の紅斑、頻脈、胸部苦悶感、呼吸困難、高血圧、低血圧など	・同左に加えて、胸部痛、背部痛、腰痛、嘔気、腹痛、下痢など多彩な症状がみられる
再投与	・ステロイド投与を行ったうえでの再投与が可能である ・重篤な急性過敏反応を起こした症例では、ドセタキセルでも急性過敏反応を起こす危険性が高い	・多くの場合ステロイド投与などの処置を行ったのちの再投与でも発症するので、再投与は不可である ・脱感作療法で再投与が可能であるとの報告がある ・カルボプラチンをシスプラチンに変更して投与可能であるとの報告があるが、一方で死亡例も報告されている
前処置	・ long-course premedication: 投与前12~14時間および6~7時間前にデキサメタゾン20mgおよびジフェンヒドラミン50mg内服、30分前にラニチジン50mg、ジフェンヒドラミン50mg、デキサメタゾン20mg 静注または ・ short-course premedication: 投与30分前にデキサメタゾン20mg 静注、ラニチジン50mg 静注とジフェンヒドラミン50mg 経口投与 ・ 上記 premedication に加えて、投与2時間前にペミロラスト10mgの内服が有用であるとの報告がある*	

*ペミロラストカリウム: アレルギー性鼻炎、気管支喘息の治療薬

のために入院が必要になる場合が多く、消化器毒性や神経毒性が増強される懸念がある。文献によると再投与の成功率は88%と高い⁸⁾が、重篤なHSRが再発し死亡した例も少数だが報告されている⁷⁾。③は4～5段階の濃度の異なる溶液を準備し、4～12段階の流速調整を行いつつ投与する方法で、前投薬の強化と組み合わせて行われることが多い。海外のがん専門病院では現時点では最も多く採用されている方法である。施設によっては外来で施行していることもあるが、溶液の調製、投与方法、HSR出現時の対応など、全く標準とされる方法は定まっておらず、施設ごとに様々なプロトコルで行われているのが現状である。本邦では脱感作はまだあまり行われておらず、①や②が症例ごとに患者と相談しつつ行われているのが現状のようである。国内で行われている脱感作レジメンの一例を示す(表2-6)。

表2-6 カルボプラチン脱感作投与の一例

- | | |
|---|---|
| ① | デキサメタゾン 20mg + 5-HT ₃ 受容体拮抗薬 1A + 生理食塩水 50mL/15分 |
| ② | クロルフェニラミン 1A + 生理食塩水 50mL/15分 |
| ③ | 投与予定量の1/1,000のカルボプラチン + 生理食塩水 計250mL/1時間 |
| ④ | 投与予定量の1/100のカルボプラチン + 生理食塩水 計250mL/1時間 |
| ⑤ | 投与予定量の1/10のカルボプラチン + 生理食塩水 計250mL/1時間 |
| ⑥ | ③～⑤の残りのカルボプラチン + 生理食塩水 計250mL/1時間 |
| ⑦ | 生理食塩水 50mL |

③⇒④, ④⇒⑤, ⑤⇒⑥に際しては毎回バイタルをチェックし、症状がないことを確認のうえステップアップする。

2) 消化器症状対策

消化器症状（嘔気，下痢）の緩和も重要な支持療法の一つである（グレードA）。

コメント

1. 嘔気

各種抗がん剤により惹起される嘔気の程度と推奨される制吐薬を表2-7，表2-8に示す。

付 記：嘔気対策の実際

- 1) 現在国内で販売されているデキサメタゾンの静注薬には，製剤8mgあたりデキサメタゾンは6.6mgしか含まれておらず，デキサメタゾン20mgを投与するには製剤は24mg処方する必要がある。なお，内服薬にはこの調整は不要である。
- 2) 化学療法初日の制吐薬は，化学療法開始前に投与する。
- 3) 現在日本で認可されている5-HT₃セロトニン受容体アンタゴニストは，化学療法後24時間以上経過した遅発性の嘔気対策としては効果が低いとされ，デキサメタゾンを用いる。high riskにはデキサメタゾン8mgを2～4日目まで，intermediate riskにはデキサメタゾン8mgを2～3日目まで投与する。なお，次世代のセロトニン受容体アンタゴニストであるパロノセトロンは，国内で行われたオンダンセトロンとの二重盲検化無作為比較試験において，遅延性嘔気の完全制御率で56.8% vs. 44.5%と有意差を示した¹⁵⁾。なお，このグラニセトロンとの比較試験の結果に基づき，パロノセロンの国内承認用量は0.75mgだが，海外では0.25mgと0.75mgの比較試験の結果を元に0.25mgで承認されている。
- 4) グラニセトロン静注の投与量に関して，海外では0.01mg/kgと0.02mg/kgと0.04mg/kgとの用量比較試験で差が認められなかったこと，6つの臨床試験のメタアナリシスでも差が認められなかったことから，各種ガイドラインでは1mg/bodyが推奨されている。国内では治験が嘔吐予防ではなく嘔吐が生じた際に投与するというデザインで行われ，承認用量が3mgとなったこと，上述の6つの試験ではステロイドが併用されており，ステロイド併用下での投与量に関するエビデンスがなかったこともあり，3mg/bodyが使用されてきた。2009年になって国内でステロイドを併用して行われた3mg/bodyに対する非劣性デザインの臨床試験の結果が2報報告^{16, 17)}され，グラニセロンの推奨投与量は国内でも1mg/bodyとしてよい状況になった。
- 5) アプレピタントは薬剤代謝酵素に影響するため，day1のデキサメタゾンの投与量は20mgから12mgに変更する必要がある。
- 6) 予期性嘔気対策，および上記薬剤の補助薬として，アルプラゾラムまたはロラゼパムがASCOのガイドライン¹⁴⁾で推奨されている。

2. 下痢

下痢もしばしば患者を苦しめる抗がん剤の有害事象であり，ときに致命的であることから，適切な支持療法が必要である。特にイリノテカンを投与するときに

表2-7 卵巣癌化学療法時の嘔気のリスクと制吐薬の投与法

嘔気のリスク (制吐薬非使用時の嘔気の頻度)	抗がん剤	制吐療法
High (>90%)	シスプラチン 50mg 以上 シクロホスファミド 1,500mg 以上	アプレピタント, 1, 2, 3 日目 5-HT ₃ セロトニン受容体アンタゴニスト, 1 日目 デキサメタゾン, 1, 2, 3, 4 日目
Moderate (30 to 90%)	カルボプラチン シスプラチン 50mg 以下 イホスファミド シクロホスファミド 1,500mg 未満 ドキシソルピシン(アドリアマイシン) エビルピシン イリノテカン	5-HT ₃ セロトニン受容体アンタゴニスト, 1 日目 デキサメタゾン, 1, 2, 3 日目
Low (10 to 30%)	パクリタキセル ドセタキセル エトポシド	デキサメタゾン, 1 日目
Minimal (<10%)	ブレオマイシン	必要に応じて処方

[American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology : Update 2006, Practice Guidelines in Oncology, version 2. 2006, Ovarian Cancer Guideline¹⁴⁾, より改変]

表2-8 制吐薬の種類と用法

制吐薬	化学療法前の投与
アプレピタント 5-HT ₃ セロトニン受容体アンタゴニスト グラニセトロン オンダンセトロン アザセトロン ラモセトロン パロノセトロン	経口 : day1 125mg, day2, 3 80mg 静注 : 3mg *または経口 : 2mg 静注 : 4mg または経口 : 4mg 静注 : 10mg または経口 : 10mg 静注 : 0.3mg または経口 : 0.1mg 静注 : 0.75mg
デキサメタゾン	静注または経口で, 中リスク = 8mg, 高リスク = 12mg

*本文付記4) 参照

は、下痢に対する対応は重要である。

合併症のない下痢に対してはロペラミドが標準治療であり、1回2～4カプセルを用いる¹⁸⁾。

下痢に加えて、嘔吐、PSの悪化、発熱、敗血症、好中球減少、出血、脱水を合併している症例は入院のうえ、輸液、抗菌薬投与など早期の積極的な治療が必要とされる。

ASCOのガイドライン¹⁸⁾ではオクトレオチドがロペラミド無効例に対するsecond lineとされているが、本邦では保険適用が得られていない。

3) 骨髄抑制対策

1. colony stimulating factor (CSF) のルーチンの使用は推奨されず、症例を個別化したうえでの使用が原則である (グレード A)。
2. granulocyte-CSF (G-CSF) は日本癌治療学会臨床試験委員会 2001 の G-CSF 適正使用ガイドラインに従って使用する (グレード A)。
3. 発熱性好中球減少 (febrile neutropenia ; FN) に対しては、速やかにリスク判定を行ったうえで適切な抗菌薬治療を開始する必要がある (グレード A)。

コメント

1. 日本癌治療学会では、2001年に米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の CSF 使用ガイドライン¹⁹⁻²¹⁾を基準とした新たな G-CSF 適正使用ガイドラインを示している (日本癌治療学会臨床試験委員会 2001)。これらのガイドラインはエビデンスレベルの高い臨床研究を中心に集めて作成したものであるため、個々の文献のエビデンスレベルを勘案して I, A とした。
2. 発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia ; FN) は、次のように定義される。
 - ・発熱：口腔内温が 38.3℃ 以上、または 38℃ 以上が 1 時間以上持続。
 - ・好中球減少：絶対的好中球数が 500/mm³ 未満、または 1,000/mm³ 未満で今後 500/mm³ 未満が予想される。
 FN は oncologic emergency の一つであり、速やかにリスクを判定したうえで適切な抗菌薬治療を開始することが重要である²²⁾。

付 記：CSF の治療的投与と予防的投与

CSF の使用は治療的投与、一次予防的投与、二次予防的投与に分けられる。

- 1) 治療的投与
 - a. 化学療法時の FN と重症感染症のリスクは絶対的好中球数に逆相関する²³⁾。
 - b. 絶対的好中球数が 100/mm³ 以下の状態が 2 週間持続すると、重症感染症を併発するリスクが有意に上昇する²⁴⁾。
 - c. 複数のランダム化比較試験 (placebo vs. CSF) の結果では、FN に対する CSF 投与は入院期間を短縮し好中球数を中央値で 1 日早く回復 (> 500/mm³) させたが、感染による死亡には有意差がみられていない。このことから ASCO の CSF 使用ガイドライン (2006 年) は、無熱の場合にはルーチンに CSF を使用すべきではなく、FN の場合でも CSF をルーチンに抗菌薬と併用すべきではないとしている。長く (10 日以上続く) と予想される) かつ重篤な (< 100/mm³) 好中球減少、65 歳以上の症例、原疾患のコントロール不良、肺炎、血圧低下・多臓器不全 (敗血症)、真菌感染、発熱時にすでに他の理由で入院していた、などの合併症の危険因子を有する FN 症例に対して、CSF と抗菌薬の併用投与を考慮する。
 - d. 本邦では保険制度による適用として、化学療法による好中球減少症で好中球 1,000/mm³

未満で38℃以上の発熱が4～5日続く場合や、好中球500/mm³未満の場合を認めている。

2) 予防的投与

一次予防を目的とした投与は原則的には推奨されない。FNのリスクが20%以上見込まれるようなハイリスクな化学療法を予定している場合には一次予防投与を考慮する。以下に示す、好中球減少が遷延した場合に感染症由来の合併症のリスクが高いと考えられる条件を有する症例の場合、例外的に一次予防投与が正当化され得るが有効性は示されていない。そのような条件には、65歳以上の高齢者、performance status (PS) 不良、FNの既往、広範囲の照射野での放射線治療の既往、がんの骨髄浸潤による血球減少、低栄養、開放創、またはすでに感染症を有している、非常に進行したがん、および他の重篤な合併症、が含まれる。

二次予防(化学療法2サイクル目以降でのCSFの使用)としてのCSF投与もルーチンには推奨されない。CSFの投与で入院期間、好中球減少症の期間、抗菌薬の使用期間はいずれも短縮されるが、CSFを投与して化学療法のスケジュールをこなしても生存期間は改善しない²⁵⁾。治療の目標が治癒である胚細胞腫瘍などの場合を除き、多くの場合では化学療法剤の減量や休薬の延長がまず考慮されるべきである。

付 記 : UGT1A1 (uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1)

イリノテカンの投与後の好中球減少について、UGT1A1の遺伝子変異がホモでみられる症例の場合、リスクが増加するという報告があり、国内でも測定キットが認可され使用可能である。ただし、メタアナリシスではイリノテカンの1回投与量が多い(250mg/m²以上)場合は明らかにリスクが高くなるが、日本で通常卵巣癌に対して用いられる、少なめの1回投与量(150mg/m²以下)ではリスクに有意差はみられていない²⁶⁾。UGT1A1遺伝子変異を検索する場合、治療効果を前向きに確認した具体的な減量の基準はないこともしておく必要がある。

【参考文献】

- 1) Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, Dutcher JP, Lipton RB, Paietta E. Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. *Cancer Res* 1987 ; 47 : 2486-93 (レベルⅢ)
- 2) Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 1263-8 (レベルⅢ)
- 3) Bookman MA, Klothe DD, Kover PE, Smolinski S, Ozols RF. Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Ann Oncol* 1997 ; 8 : 611-4 (レベルⅢ)
- 4) Trudeau ME, Eisenhauer EA, Higgins BP, Letendre F, Lofters WS, Norris BD, et al. Docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 422-8 (レベルⅢ)
- 5) Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1141 (レベルⅢ)
- 6) Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, Arnaouti T, Kalahanis N, Tsigris C, et al. Hypersensitivity reactions to carboplatin administration are common but not always severe: a 10-year experience. *Oncology* 2001 ; 61 : 129-33 (レベルⅢ)
- 7) Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, Hensley ML, Spriggs DR. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. *Gynecol Oncol* 2002 ; 84 : 378-82 (レベルⅣ)
- 8) Kandel MJ, Loehr A, Harter P, Traut A, Gnauert K, du Bois A. Cisplatin rechallenge in relapsed ovarian cancer patients with platinum reinduction therapy and carboplatin hypersensitivity. *Int J Gynecol Cancer* 2005 ; 15 : 780-4 (レベルⅣ)
- 9) Robinson JB, Singh D, Bodurka-Bevers DC, Wharton JT, Gershenson DM, Wolf JK. Hy-

- persensitivity reactions and the utility of oral and intravenous desensitization in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2001 ; 82 : 550-8 (レベルⅢ)
- 10) Rose PG, Fusco N, Smrekar M, Mossbrugger K, Rodriguez M. Successful administration of carboplatin in patients with clinically documented carboplatin hypersensitivity. *Gynecol Oncol* 2003 ; 89 : 429-33 (レベルⅢ)
 - 11) Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005 ; 99 : 393-9 (レベルⅢ)
 - 12) Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 389-93 (レベルⅢ)
 - 13) Cantu MG, Buda A, Parma G, Rossi R, Floriani I, Bonazzi C, et al. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1232-7 (レベルⅡ)
 - 14) Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2932-47 (レベルⅠ)
 - 15) Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 115-24 (レベルⅡ)
 - 16) Yonemura M, Katsumata N, Hashimoto H, Satake S, Kaneko M, Kobayashi Y, et al. Randomized controlled study comparing two doses of intravenous granisetron (1 and 3 mg) for acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients: a non-inferiority trial. *Jpn J Clin Oncol* 2009 ; 39 : 443-8 (レベルⅡ)
 - 17) Nakagaki S, Tsuji D, Daimon T, Ikematsu Y, Maeda M, Kimura M, et al. A double-blind randomized controlled trial comparing 3 mg and 1 mg of Granisetron for the control of chemotherapy-induced acute emesis. *Eur J Cancer Supplements* 2009 ; 7 : 198-9 (レベルⅡ)
 - 18) Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA Jr, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2918-26 (レベルⅠ)
 - 19) American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 2471-508 (レベルⅠ)
 - 20) Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1957-60 (レベルⅠ)
 - 21) Bennett CL, Weeks JA, Somerfield MR, Feinglass J, Smith TJ. Use of hematopoietic colony-stimulating factors: comparison of the 1994 and 1997 American Society of Clinical Oncology surveys regarding ASCO clinical practice guidelines. Health Services Research Committee of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 3676-81 (レベルⅠ)
 - 22) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 730-51 (レベルⅠ)
 - 23) Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966 ;

- 64 : 328-40 (レベルⅢ)
- 24) Gaviria JM, Garrido SM, Root RK. Clinical use of granulocyte colony-stimulating factor in infectious diseases. *Curr Clin Top Infect Dis* 2001 ; 21 : 302-22 (レベルⅢ)
 - 25) Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3558-85 (レベルⅠ)
 - 26) Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, Ibrahim JG, McLeod HL. *UGT1A1**28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J Natl Cancer Inst* 2007 ; 99 : 1290-5 (レベルⅠ)

G. 腹腔内化学療法 intraperitoneal chemotherapy (IP療法)

optimalに減量手術ができた進行卵巣癌症例(Ⅲ期)に対しては、腹腔内化学療法の選択肢を示すことを推奨する。

コメント

エビデンスレベルはIであり、それから判断すると推奨はグレードAとなるべきである。しかし、腹腔内投与そのものの有用性は認められるが、毒性の問題などIP療法を疑問視する意見が内外に根強いこと、また、最適な薬剤や用量などの決定が未解決なため、推奨をあえて記載しなかった。上記問題を解決するための臨床試験の実施が望まれる。

卵巣癌の腹腔内病変に対して直接高濃度の抗がん剤を接触させることが可能なIP療法の、以前よりシスプラチンを中心に検討されてきた¹⁾。静脈内投与方法と腹腔内投与方法との最初のランダム化比較試験の結果が報告された1994年以降、米国を中心にIP療法を検討する目的で7つのランダム化比較試験結果が報告された²⁻⁸⁾。そのうち1つの試験をのぞいてIP療法群の生存が良好であり、症例数の多い米国で行われた3つの試験(付記参照, 表2-9)では生存の有意な改善がみられている。一方、これらの試験の解釈を巡っては海外の専門家の間でも依然として議論が続いており、明確な標準療法として特定のレジメンを提示することが困難な状況であると考えられる。しかしながら、複数のランダム化比較試験と米国立癌研究所(NCI)で行われたメタアナリシスの結果は尊重すべきである。

付記：卵巣癌に対するIP療法の重要な試験

1) GOG・SWOG・ECOGの共同臨床試験³⁾

卵巣癌Ⅲ期(残存腫瘍径2cm以下)546例に対してシスプラチン(iv) + シクロホスファミド(iv) とシスプラチン(ip) + シクロホスファミド(iv) を投与し検討した。この結果、生存期間中央値(41カ月 vs. 49カ月)、死亡リスク(1 vs. 0.76)ともIP群のほうが有意に良好であった。有害反応に関してもIP群が軽微で、聴力障害、顆粒球減少症などは有意に発生頻度が少なく、腹腔内投与方法の優位性を報告している。

2) GOG・SWOG・ECOGの共同臨床試験⁷⁾

卵巣癌Ⅲ期(残存腫瘍径1cm以下)462例に対してパクリタキセル(iv) + シスプラチン(iv) とカルボプラチン(iv) 2サイクル + パクリタキセル(iv) + シスプラチン(ip) を投与し検討した。IP群で無増悪生存期間(PFS)の有意な延長(22カ月 vs. 28カ月)と全生存期間(OS)の延長(52カ月 vs. 63カ月)を認めたが、毒性も強く、標準的治療としては推奨できないとしている。IP群に高用量のカルボプラチンが付加投与され、シスプラチンの投与量も多いため、IP群とIV群の両群間の毒性に差が生じるのは当然の結果であり、これがIP群のPFS、OSの改善につながった可能性もある。

表2-9 腹腔内投与法 (IP 療法) と静脈内投与法 (IV 療法) のランダム化比較試験

臨床試験	標準療法群	試験的療法群	対象症例	症例数	生存期間中央値(カ月)	
					静注内投与群	腹腔内投与群
SWOG8501/ GOG104 ³⁾	シスプラチン 100mg/m ² iv ; シクロホスファミド 600mg/m ² iv 3週間毎 6サイクル	シスプラチン 100mg/m ² ip ; シクロホスファミド 600mg/m ² iv 3週間毎 6サイクル	Ⅲ期, 残存腫瘍径 ≤ 2 cm	546	41	49 P = 0.02
GOG114/ SWOG9227 ⁷⁾	シスプラチン 75mg/m ² iv ; パクリタキセル 135mg/m ² (24hr) iv 3週間毎 6サイクル	カルボプラチン (AUC9)iv 28日毎×2 シスプラチン 100mg/m ² ip ; パクリタキセル 135mg/m ² (24hr) iv 3週間毎 6サイクル	Ⅲ期, 残存腫瘍径 ≤ 1 cm	462	52	63 P = 0.05
GOG172 ⁸⁾	シスプラチン 75mg/m ² iv ; パクリタキセル 135mg/m ² (24hr) iv 3週間毎 6サイクル	パクリタキセル 135mg/m ² (24hr) iv ; シスプラチン 100mg/m ² ip ; パクリタキセル 60mg/m ² ip day 8 3週間毎 6サイクル	Ⅲ期, 残存腫瘍径 ≤ 1 cm	415	49	67 P = 0.03

3) GOG172 試験⁸⁾

卵巣癌Ⅲ期(残存腫瘍径1cm未満)415例に対し、パクリタキセル(iv) + シスプラチン(iv) とパクリタキセル(iv) + シスプラチン(ip) + パクリタキセル(ip)(day8)を投与し検討した。IP群でPFS(19カ月 vs. 24カ月)およびOS(49カ月 vs. 67カ月)が有意に延長したと報告している。ただしこの研究でも投与薬剤のシスプラチンの用量がIP群において高く設定され、またパクリタキセルの腹腔内投与が追加されているなど、結果を単純に比較して両者の優劣を比較することは困難と思われる。

このように、臨床試験デザインの問題点とGOG114試験とGOG172試験におけるIP療法群の毒性の問題点から、2006年にGOG172試験の生存成績が明らかになる以前はIP療法の有用性を疑問視する意見が強く、標準療法としては認められていなかった。しかし、GOG172試験での有意なOSの延長は無視すべきでないという考えから、NCIとGOGではこれまでに発表されたランダム化比較試験についてメタアナリシスを行った。その結果、IP療法は死亡のリスクを22%軽減することが示されたのである(ハザード比0.78)。これは、対象の卵巣癌例に対してIV療法を行った場合の生存期間中央値が約4年であることから、これを約12カ月延長したことによる。以上の結果をもって、NCIは、optimalに減量手術ができた進行卵巣癌例に対しては、IP療法を推奨すべきであると勧告している。

しかし、この勧告については反対意見も多い。その主な理由はIP群の毒性が過剰な点である。また、これら比較試験に対してコントロール群が現在の標準治療であるパクリタキセル + カルボプラチンでないということも指摘されている。GOG158試験、AGO試験におけるパクリタキセル + カルボプラチン群の生存曲線はGOG172試験におけるIP群のものと差がないという意見もある。

より毒性の少ないIP療法薬剤としてカルボプラチンを用いる研究が本邦を中心として進んでいる。カルボプラチンを腹腔内に投与した場合の有用性は薬理学的に示されている⁹⁾。また、臨床的な安全性と有用性については現時点で後方視的研究¹⁰⁻¹²⁾、本邦で行われた第Ⅱ相試験¹³⁾において示されている。これらの試験によると、パクリタキセル175mg/m²の静注を併用しカルボプラチンを腹腔内に反復投与する場合の安全投与量はAUC6であることが示されている。今後ランダム化比較試験を遂行し確認する必要がある。

これらを目的として、本邦、ヨーロッパ、米国で一斉にIP療法の第Ⅲ相比較試験が行われる。いずれの試験でも標準療法はパクリタキセルとカルボプラチンの静脈内投与である。本邦ではカルボプラチンの腹腔内投与の意義を検証するシンプルな比較試験を計画している。GOGではカルボプラチンの腹腔内投与の用量確認試験が終了し、カルボプラチン腹腔内投与およびGOG172試験の腹腔内投与レジメンを検証する目的でランダム化第Ⅲ相試験を開始する予定である。ヨーロッパ・カナダで計画されている試験はやはりGOG172試験のIP療法を含んだ第Ⅱ/Ⅲ相試験となっている。

その他、IP療法は腹膜刺激による腹痛や注入カテーテルの閉塞、局所の炎症、頻度は少ないながらも腸管穿孔など腹腔内投与法特有の合併症^{14, 15)}も存在するため、カテーテルの材質選択など¹⁶⁾、IP療法を継続していくには特別な注意も必要である。また、投与薬剤の至適投与量、腫瘍細胞との接触という点で薬剤の均一な拡散が得られるのかなど今後解決すべき問題も残されている。

以上のように、卵巣癌においてはIP療法の有用性は認められているが、より安全で有効なIP療法の開発のためにより一層の努力が求められている。問題解決のために臨床試験への参加が推奨される。

【参考文献】

- 1) Howell SB, Pfeifle CL, Wung WE, Olshen RA, Lucas WE, Yon JL, et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann Intern Med* 1982 ; 97 : 845-51 (レベルⅢ)
- 2) Kirmani S, Braly PS, McClay EF, Saltzstein SL, Plaxe SC, Kim S, et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994 ; 54 : 338-44 (レベルⅢ)
- 3) Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1950-5 (レベルⅡ)
- 4) Polyzos A, Tasvaris N, Kosmas C, Giannikos L, Katsikas M, Kalahanis N, et al. A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer. *Oncology* 1999 ; 56 : 291-6 (レベルⅡ)
- 5) Gadducci A, Carnini F, Chiara S, Brunetti I, Tanganelli L, Romanini A, et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologica Nord Ovest. *Gynecol Oncol* 2000 ; 76 : 157-62 (レベルⅡ)
- 6) Yen MS, Juang CM, Lai CR, Chao GC, Ng HT, Yuan CC. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2001 ; 72 : 55-60 (レベルⅡ)

- 7) Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1001-7 (レベルⅡ)
- 8) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 34-43 (レベルⅡ)
- 9) Piccart MJ, Floquet A, Scarfone G, Willemse PH, Emerich J, Vergote I, et al. Intraperitoneal cisplatin versus no further treatment: 8-year results of EORTC 55875, a randomized phase III study in ovarian cancer patients with a pathologically complete remission after platinum-based intravenous chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003 ; 13 (Suppl 12) : 196-203 (レベルⅡ)
- 10) Miyagi Y, Fujiwara K, Kigawa J, Itamochi H, Nagao S, Aotani E, et al. Intraperitoneal carboplatin infusion may be a pharmacologically more reasonable route than intravenous administration as a systemic chemotherapy. A comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after intraperitoneal vs. intravenous infusion of carboplatin— a Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study. *Gynecol Oncol* 2005 ; 99 : 591-6 (レベルⅢ)
- 11) Fujiwara K, Sakuragi N, Suzuki S, Yoshida N, Maehata K, Nishiya M, et al. First-line intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for 165 patients with epithelial ovarian carcinoma: results of long term follow up. *Gynecol Oncol* 2003 ; 90 : 637-43 (レベルⅢ)
- 12) Fujiwara K, Suzuki S, Ishikawa H, Oda T, Aotani E, Kohno I. Preliminary toxicity analysis of intraperitoneal carboplatin in combination with intravenous paclitaxel chemotherapy for patients with carcinoma of the ovary, peritoneum, or fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer* 2005 ; 15 : 426-31 (レベルⅢ)
- 13) Fujiwara K, Nagao S, Kigawa J, Noma J, Akamatsu N, Miyagi Y, et al. Comparative phase II study of intraperitoneal (IP) versus intravenous (IV) carboplatin administration with IV paclitaxel in patients with bulky residual disease after primary debulking surgery for epithelial ovarian or primary peritoneal cancer: A Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study. *Proc ASCO* 2007 ; 25 : 18S (5584) (レベルⅢ)
- 14) Rubin SC, Hoskins WJ, Markman M, Hakes T, Lewis JL Jr. Long term access to the peritoneal cavity in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 1989 ; 33 : 46-8 (レベルⅢ)
- 15) Adachi S, Noda T, Ito K, Kiyozuka Y, Itani Y, Shintani M, et al. Complications associated with CDDP intraperitoneal chemotherapy. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1994 ; 20 : 7-12 (レベルⅢ)
- 16) Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, Fowler J, Webster K, Burger RA, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2006 ; 100 : 27-32 (レベルⅡ)

H. 術前化学療法 neoadjuvant chemotherapy (NAC)

術前化学療法を行うことにより、interval debulking (cytoreductive) surgery (IDS, ICS) 施行時に、周術期合併症の減少と腫瘍摘出率が向上し、無増悪生存期間 (PFS) と全生存期間 (OS) は primary debulking (cytoreductive) surgery (PDS, PCS) と同等の可能性がある。初回完全手術が不可能と予想される症例には NAC 後の IDS/ICS は推奨される (グレード C1)。

コメント

進行卵巣癌症例の標準治療は、初回手術時に maximum debulking を図った後に化学療法を行うことである。しかし、初回手術時に完全摘出が不可能と予想される症例に対して NAC の有用性が検討されている。近年、Ⅲc 期とⅣ期症例を対象として TC 療法 (パクリタキセル+カルボプラチン) による前方視的なランダム化比較試験が報告され、NAC 後に IDS を行う群と PDS 後に初回化学療法を行う群での無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) が同等であることが示された。この研究では IDS または PDS のどちらの手術のタイミングにおいても、optimal debulking を目指すことに最大の努力をはらうべきであると述べている¹⁾。現時点では、初回完全手術が不可能と予想される症例には NAC 後の IDS は妥当な治療戦略であると考えられる。

付 記：NAC に関する臨床試験

- 1) NAC が PFS, OS の改善に寄与するかどうかに関しては、後方視的な研究が多く NAC 群と PDS 群との間で PS や年齢など患者背景に差を認めていた。近年、非ランダム化試験ではあるもののいくつかの前方視的な研究も報告されており²⁻⁸⁾、NAC によって optimal rate の上昇^{2,3)}、周術期合併症の減少³⁻⁵⁾、QOL の改善⁶⁾、OS の改善²⁾ が確認されている。
- 2) 近年、前方視的なランダム化比較試験 (EORTC55971/NCIC OV13) が行われた¹⁾。この試験は、NAC 3 サイクル後に IDS を行う群が、標準治療である PDS 後に初回化学療法を行う群に対して効果の点で劣らないことを検証する非劣性試験であり、Ⅲc・Ⅳ期に対しての NAC 後に IDS を行う群は、標準治療群と同等の PFS と OS を有していることが確認された。現時点では、初回完全手術が不可能と予想される症例のみに NAC 後の IDS を推奨するが、Ⅲc・Ⅳ期のなかでも初回完全手術可能と予想される症例では NAC は推奨されない。後者に関しては EORTC55971/NCIC OV13 の他に、英国の CHORUS 試験⁹⁾ や本邦での JCOG0602 試験¹⁰⁾ も現在進行中であり、複数のランダム化比較試験の結果を待つ必要があると思われる。
- 3) 本邦で行われた JCOG0206 試験⁸⁾ では、NAC 前の診断的開腹や腹腔鏡による検索は必ずしも必須でないことが報告され、それを受けて現在 JCOG0602 試験¹⁰⁾ が進行中である。この試験の適格基準では、画像診断 (胸部 X 線, CT, MRI) と細胞診・組織診に基づいて卵巣癌

に相当する組織型が推定されること、臨床進行期Ⅲ期あるいはⅣ期と診断し得ること、乳腺や消化管などの他臓器癌を除外してあること、および腫瘍マーカーがCA125 > 200 U/mL かつ CEA < 20 ng/mL であることなど、厳格な基準を用いて NAC を行うこととしている。

【参考文献】

- 1) Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Sardi JE, Ehlen T, et al. EORTC-GCG/NCIC-CTG randomized trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy in stage III C-IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer (OVCA). Plenary presentation at 12th Biennial meeting International Gynecologic Cancer Society IGCS, Bangkok, Thailand, October 25-28, 2008 (abstr.) (レベルⅡ)
- 2) Kuhn W, Rutke S, Spathe K, Schmalfeldt B, Florack G, von Hundelshausen B, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patient with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage IIIc ovarian carcinoma. *Cancer* 2001 ; 92 : 2585-91 (レベルⅢ)
- 3) Lee SJ, Kim BG, Lee JW, Park CS, Lee JH, Bae DS. Preliminary results of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in patients with advanced epithelial ovarian cancer who are inadequate for optimum primary surgery. *J Obstet Gynaecol Res* 2006 ; 32 : 99-106 (レベルⅢ)
- 4) Hegazy MA, Hegazi RA, Elshafei MA, Setit AE, Elshamy MR, Eltatoongy M, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in advanced ovarian carcinoma. *World J Surg Oncol* 2005 ; 3 : 57 (レベルⅢ)
- 5) Giannopoulos T, Butler-Manuel S, Taylor A, Ngeh N, Thomas H. Clinical outcomes of neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006 ; 27 : 25-8 (レベルⅢ)
- 6) Chan YM, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Quality of life in women treated with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective longitudinal study. *Gynecol Oncol* 2003 ; 88 : 9-16 (レベルⅢ)
- 7) Tiersten AD, Liu PY, Smith HO, Wilczynski SP, Robinson WR 3rd, Markman M, et al. Phase II evaluation of neoadjuvant chemotherapy and debulking followed by intraperitoneal chemotherapy in women with stage III and IV epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: Southwest Oncology Group Study S0009. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 444-9 (レベルⅢ)
- 8) Onda T, Kobayashi H, Nakanishi T, Hatae M, Iwasaka T, Konishi I, et al. Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. *Gynecol Oncol* 2009 ; 113 : 57-62 (レベルⅢ)
- 9) Kehoe S, Wheeler S. CHORUS (Chemotherapy or Upfront Surgery). A randomised feasibility trial to determine the impact of timing of surgery and chemotherapy in newly diagnosed patients with advanced epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube carcinoma.
<http://www.ctu.mrc.ac.uk/plugins/StudyDisplay/protocols/CHORUS%20protocol%20Version%202.0%20-%202005%20June%202008.pdf> (レベルⅣ)
- 10) Onda T, Matsumoto K, Shibata T, Sato A, Fukuda H, Konishi I, et al. Phase III trial of upfront debulking surgery versus Neoadjuvant Chemotherapy for Stage III/IV Ovarian, Tubal and Peritoneal Cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Jpn J Clin Oncol* 2008 ; 38 : 74-7 (レベルⅣ)

I. 維持化学療法 maintenance chemotherapy/consolidation chemotherapy

維持化学療法の有用性は証明されておらず、臨床試験以外では推奨しない(グレードC2)。

コメント

卵巣癌では、標準的な初回手術と化学療法を行って肉眼的には完全寛解を達成できても、微小転移が残存していることがあり、多くはその後再発するため、維持化学療法の有用性が検討されてきた。近年発表された大規模臨床試験としてGOG178試験¹⁾、AGO-GINECO試験²⁾、MITO-1試験³⁾、After-6試験⁴⁾の4試験があげられるが、そのすべてで全生存期間(OS)の改善は示されず、GOG178試験以外の3試験では無増悪生存期間(PFS)すら改善効果が示されなかったため、現時点では、実地臨床としての抗がん剤を用いた維持化学療法の意義はほぼ否定されている。2010年にGOG218試験⁵⁾とICON7試験⁶⁾の両試験において、ペバシズマブをTC療法と併用後に、約1年間維持療法として投与することで主要評価項目のPFSが有意に改善したとの結果が明らかになった。OSへの効果や最適投与量、投与期間など、まだ未解決な点があるため標準治療とはいえないが有望な成績であり、分子標的治療薬での維持療法の意義は今後明らかになるとと思われる。

付 記：維持化学療法に関する臨床試験

1) GOG178試験

Ⅲ・Ⅳ期の卵巣癌で初回手術と化学療法で完全寛解になった症例を対象にパクリタキセル135mg/m²を4週毎に3サイクル投与する群と12サイクル投与する群を比較し、予定の半数(277人)が集積された時点での中間解析で後者が前者に対してPFSで28カ月と21カ月と有意に勝ったため、効果・安全性評価委員会より勧告があり途中中止となり、結果が公表された。その時点のデータではOSの有意差がみられず、グレード2以上の神経毒性が23% vs. 15%と増加することもあり、試験の結果の解釈に関しては議論が分かれる状態であった。2006年のASCOで発表された追跡調査結果でもPFSは22カ月 vs. 14カ月と有意差がみられたが、OSには有意差がみられなかった。

2) AGO-GINECO試験

Ⅱb～Ⅳ期の未治療の卵巣癌例1,308人をTC療法6サイクル後のトポテカン4サイクルの有り無しにランダム化したが、PFS(試験治療群18.2カ月、対照群18.5カ月)もOS(43.1カ月 vs. 44.5カ月)も有意差はみられなかった。

3) MITO-1試験

Ic期からⅣ期の273人をTC療法6サイクル後のトポテカン4サイクルの有り無しにランダム化したが、PFS(試験治療群18.2カ月、対照群28.4カ月)もOSも有意差はみられなかった。

4) After-6 試験

手術とプラチナ+パクリタキセル併用療法6サイクルで完全寛解を達成した200人をパクリタキセル175mg/m²を3週毎に6サイクル追加する治療の有り無しにランダム化したが、PFS(試験治療群34.5カ月, 対照群34カ月)も3年全生存割合(試験治療群78%, 対照群88%)も有意差はみられなかった。

【参考文献】

- 1) Markman M, Liu PY, Wilczynski S, Monk B, Copeland LJ, Alvarez RD, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2460-5 (レベルII)
- 2) Pfisterer J, Weber B, Reuss A, Kimmig R, du Bois A, Wagner U, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006 ; 98 : 1036-45 (レベルII)
- 3) De Placido S, Scambia G, Di Vagno G, Naglieri E, Lombardi AV, Biamonte R, et al. Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer: Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-1) randomized study. *J Clin Oncol*. 2004 ; 22 : 2635-42 (レベルII)
- 4) Conte PF, Favalli G, Gadducci A, Katsaros D, Benedetti Panici PL, Carpi A, et al. Final results of After-6 protocol 1: A phase III trial of observation versus 6 courses of paclitaxel (Pac) in advanced ovarian cancer patients in complete response (CR) after platinum-paclitaxel chemotherapy (CT). *Proc ASCO* 2007 ; 25 : 5505 (レベルII)
- 5) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Walker JL, Homesley HD, Fowler J, et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2010 ; 28 (suppl) : LBA1 (レベルII)
- 6) ICON7-A randomised, two arm, multi-centre Gynaecologic Cancer InterGroup phase III trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) in first line treatment of patients with epithelial ovarian cancer. (レベルIV)
<http://www.icon7trial.org/> (accessed July 20, 2010)

V) 初回治療後のフォローアップ

A. 受診間隔

治療後2年まで	1～3カ月毎
5年まで	3～6カ月毎
5年以降	12カ月毎

(グレードC1)

コメント

卵巣癌初回治療後の適切なフォローアップの間隔については定説がない。最近改訂されたNCCNのガイドラインでは最初の2年を2～4カ月毎、次の3年を3～6カ月毎、そして5年以降は1年毎としており¹⁾、その他のガイドラインでも、最初の2年は3カ月毎、それ以降はそれより長い間隔でよいとの緩やかな記載である^{2,3)}。比較的サンプル数の多い臨床試験などの成績をみると、無再発生存期間中央値は、I・II期の高リスク症例で22～29カ月^{4,5)}、進行卵巣癌では17～21カ月程度であることから^{6,7)}、最初の2年は3カ月程度の比較的短い間隔での観察が必要と考えられる。再発の95%は4年以内に発生し、ほとんどの再発が8年以内に認められるので⁸⁾、5年程度無再発で経過した後は、観察間隔をあけることも可能と思われる。

【参考文献】

- 1) Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer (Version 2. 2009). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (ガイドライン)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf
- 2) NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. JAMA 1995 ; 273 : 491-7 (レベルIV)
- 3) Aebi S, Castiglione M. Epithelial ovarian carcinoma : ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2008 ; 19 (Suppl 2) : ii14-6 (レベルIV)
- 4) Rubin SC, Wong GY, Curtin JP, Barakat RR, Hakes TB, Hoskins WJ. Platinum-based chemotherapy of high-risk stage I epithelial ovarian cancer following comprehensive surgical staging. Obstet Gynecol 1993 ; 82 : 143-7 (レベルIII)
- 5) Gadducci A, Sartori E, Maggino P, Zola P, Landoni F, Fanucchi A, et al. Analysis of failures in patients with stage I ovarian cancer: an Italian multicenter study. Int J Gynecol Cancer 1997 ; 7 : 445-50 (レベルIII)
- 6) du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2003 ; 95 : 1320-9 (レベルII)
- 7) Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase

- III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 3194-200 (レベルⅡ)
- 8) Dembo AJ. Controversy over combination chemotherapy in advanced ovarian cancer: what we learn from reports of matured data. J Clin Oncol 1986 ; 4 : 1573-6 (レベルⅣ)

B. 診察・検査項目

問診・内診	毎回
経膣超音波断層法検査	適宜
CA125測定	適宜
CT撮影	6～12カ月毎

(グレードC1)

コメント

卵巣癌初回治療後のフォローアップで、ルーチンとして行うべき診察・検査項目については、米国国立衛生研究所 (NIH) コンセンサスステートメントでは、問診、理学所見、内診、直腸診を実施し、CA125を測定することと記載されているのみである¹⁾。本邦における一般臨床では、問診、内診、CA125などの腫瘍マーカー測定、および内診時の経膣超音波断層法検査、CT撮影などが実施されている。それぞれについてその根拠を検討した。また、最近のメタアナリシスで各種検査の特徴が示されており、併せて示す(表2-10)²⁾。

1. 問診・内診

問診では再発に伴う腸閉塞、腹水貯留、胸水貯留などによる症状である、腹痛、嘔気・嘔吐、腹部膨満感、腹部腫瘤感、息切れなどの有無を確認することが重要である³⁾。内診は基本的な診療手技であるが、再発卵巣癌を理学的所見のみで発見できることは非常に少ない。Chanらは80人の再発卵巣癌例を後方視的に検討したところ、再発時点では51%が何らかの理学的所見を有していたが、理学的所見が発見の契機であったものは3例(3.8%)しかなかった³⁾。しかし、骨盤内に再発した場合は内診で89%の症例が腫瘤触知、腹水、腫大したリンパ節そして直腸浸潤などの所見をもつとの報告⁴⁾もあり、非侵襲的な手技として実施することには意義がある。

2. 経膣超音波断層法検査

内診と同時に行うことのできる経膣超音波断層法検査は非侵襲的検査で容易に実施できるメリットがあり、腹水の検出やダグラス窩播種の検出に有用である⁵⁾。

3. CA125測定

1) 診断的価値

CA125は卵巣癌では最も陽性率の高い腫瘍マーカーであり、35U/mLをカットオフ値とすると80～85%が陽性を示す。再発卵巣癌では80%以上が陽性を示し、理学的所見や画像所見の出現する3～5カ月前から上昇

表2-10 メタアナリシスによる各種検査手段の感度、特異度

検査項目	感度 (95%信頼区間)	特異度 (95%信頼区間)
CA125	0.69 (0.65～0.72)	0.93 (0.89～0.95)
CT	0.79 (0.74～0.84)	0.84 (0.76～0.90)
MRI	0.75 (0.69～0.84)	0.78 (0.70～0.85)
PET-CT	0.91 (0.88～0.94)	0.88 (0.81～0.93)

〔文献2を改変〕

する^{6,7)}。カットオフ値については、治療後では原則として両側付属器摘出がなされているので、閉経後女性と同様に考えて15～20U/mLとすべき意見もある⁸⁻¹¹⁾。再発検出におけるCA125の特徴は陽性反応的中度が非常に高いことと感度が低いことにある¹²⁾。すなわち、陽性であるときには再発である可能性が高いが、単回の測定では偽陰性を否定できない²⁾。そのため、絶対値ではなく、その経時的な変化により早期診断をしようとする試みもある。正常範囲内でも連続して上昇する場合⁸⁾、1カ月に25U/mL以上上昇がみられる場合¹¹⁾、経過中に倍化する場合¹³⁾、正常範囲であっても10U/mL以上増加する場合¹⁴⁾などを陽性とする、感度および陰性反応的中度の上昇が期待できる。また、初回治療後にCA125が陰性化しなかった場合は、最低値の倍増した時点を再発もしくは増悪とするという基準もある¹³⁾。再発スクリーニング手段としてのCA125は上記のように再発の早期発見に有効な手段であるが、陽性である場合の絶対値は予後と相関しないことが示されている¹⁵⁾。

2) マーカー再発に対する治療の意義

今まで無症状の症例に対して、CA125上昇(いわゆるマーカー再発)からただちに治療(特に緩和的化学療法)をすべきかどうかは一定の見解はなかった。2009年5月に開かれたASCOにおいて、英国Medical Research CouncilとEuropean Organization for Research and Treatment on Cancerが共同で行った臨床試験(MRC OV5/EORTC 55955試験)の中間評価が報告された。本試験では、CA125が陰性化した卵巣癌治療後の症例を経過観察し、CA125が正常上限の2倍を超過した時点で、CA125上昇のみで治療開始する群(早期治療群)と臨床症状、徴候出現をもって治療開始する群(待機治療群)にランダム化され、前者にはその結果が知らされ、後者は主治医、患者ともに知らされずに再発による症状、兆候出現まで治療は行わない。1996～2005年の間に登録された1,442人のうちCA125の上昇が529例(37%)にみられ、2群にランダム化された。追跡期間中央値は57カ月で、379例(72%)が死亡した。早期治療群は待機治療

群より二次化学療法が中央値で4.8カ月、三次化学療法が同じく4.6カ月早く開始されたものの、全生存では有意差を認めなかったばかりか早期治療群に有意なQOLの低下が報告された¹⁶⁾。以上よりマーカー再発に対する化学療法の早期開始は、否定的な結果が示された。

4. CT撮影

CTは広い範囲を一度にスクリーニングすることができる利点があるが、欠点として1cm以下の微細な病変の検出感度やリンパ節転移の検出感度が低い^{2, 17)}。

付 記：MRIとPET-CT

- 1) MRIはCTに比べて報告が少なく、メタアナリシスではCTより感度、特異度ともに低い値を示している(感度0.75, 特異度0.78)²⁾。しかしながら、メタアナリシスに含まれる7編の文献のうち6編は2002年までの発表であり、最近の報告ではCTの不得意な微細な腹膜病変の検出に優れた成績を示している(感度0.91, 特異度0.89)¹⁸⁾。
- 2) PET-CTはメタアナリシスによると、非常に高い感度と特異度を示しているが²⁾、現時点で実施できる施設が少ないこと、検査自体が高価であることからスクリーニング検査としては推奨できない。

【参考文献】

- 1) NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. JAMA 1995 ; 273 : 491-7 (レベルⅣ)
- 2) Gu P, Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G. CA125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol 2009 ; 71 : 164-74 (レベルⅠ)
- 3) Chan KK, Tam KF, Tse KY, Ngan HY. The role of regular physical examination in the detection of ovarian cancer recurrence. Gynecol Oncol 2008 ; 110 : 158-61 (レベルⅢ)
- 4) Fehm T, Heller F, Kramer S, Jager W, Gebauer G. Evaluation of CA125, physical and radiological findings in follow-up of ovarian cancer patients. Anticancer Res 2005 ; 25 : 1551-4 (レベルⅢ)
- 5) Kainz C, Prayer L, Gitsch G, Stiglbauer R, Kramer J, Reinthaller A, et al. The diagnostic value of magnetic resonance imaging for the detection of tumor recurrence in patients with carcinoma of the ovaries. J Am Coll Surg 1994 ; 178 : 239-44 (レベルⅢ)
- 6) Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. Cancer Treat Rev 1995 ; 21 : 215-45 (レベルⅢ)
- 7) Gadducci A, Cosio S, Zola P, Landoni F, Maggino T, Sartori E. Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature. Int J Gynecol Cancer 2007 ; 17 : 21-31 (レベルⅢ)
- 8) 三好 端, 薬師寺道明. 各種腫瘍マーカーのカット・オフ値—血清CA125を中心に. Oncology & Chemotherapy 1989 ; 5 : 301-5 (レベルⅢ)
- 9) 津村宣彦, 桜木範明, 田中俊誠, 藤本征一郎. 原発性上皮性卵巣癌再燃における血中CA125値の正常範囲内変動の意義について. 産婦人科治療 1990 ; 61 : 854-9 (レベルⅢ)
- 10) Sugiyama T, Nishida T, Komai K, Nishimura H, Yakushiji M, Nishimura H. Comparison of

- CA125 assays with abdominopelvic computed tomography and transvaginal ultrasound in monitoring of ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1996 ; 54 : 251-6 (レベルⅢ)
- 11) Meier W, Baumgartner L, Stieber P, Hasholzner U, Fateh-Moghadam A. CA125 based diagnosis and therapy in recurrent ovarian cancer. *Anticancer Res* 1997 ; 17 : 3019-20 (レベルⅢ)
 - 12) Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996 ; 7 : 361-4 (レベルⅢ)
 - 13) Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, Mahmoudi M, Meyer T. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 4054-7 (レベルⅢ)
 - 14) Santillan A, Garg R, Zahurak ML, Gardner GJ, Giuntoli RL 2nd, Armstrong DK, et al. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 9338-43 (レベルⅢ)
 - 15) Gadducci A, Landoni F, Maggino T, Sartori E, Zola P, Ferdeghini M, et al. Serum CA125 assay at the time of relapse has no prognostic relevance in patients undergoing chemotherapy for recurrent ovarian cancer: a multicenter Italian study. *Int J Gynecol Cancer* 1997 ; 7 : 78-83 (レベルⅢ)
 - 16) Rustin GJ, van der Burge ME. A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *Proc ASCO* 2009 ; 27 : 18S (1) (レベルⅡ)
 - 17) Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, Pothuri B, Venkatraman E, Chi D, et al. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology* 2002 ; 223 : 495-9 (レベルⅢ)
 - 18) Kim CK, Park BK, Choi JY, Kim BG, Han H. Detection of recurrent ovarian cancer at MRI: comparison with integrated PET/CT. *J Comput Assist Tomogr* 2007 ; 31 : 868-75 (レベルⅢ)