

第3章 ■ 再発上皮性悪性卵巣腫瘍

I 概論

上皮性卵巣癌は初回治療によく奏効するものの、半数以上の症例が再発する。再発の時期は治療後2年以内が多く、特に進行癌(Ⅲ・Ⅳ期)では、2年以内にはおよそ55%が、5年以内には70%以上が再発するとされている¹⁾。再発後の生存期間の中央値はおよそ2年であり、再発後は根治が困難であることから治療の目的は初回治療と異なり、生存期間の延長とともにQOLの改善や症状の緩和である²⁾。

再発癌に対しては化学療法が主たる治療法となるが、初回化学療法終了後から再発までの期間(disease-free interval; DFI)と再発癌に対する化学療法の奏効率は相関することが知られている³⁻⁹⁾(表3-1)。DFIが6カ月以上の再発ではプラチナ製剤感受性、6カ月未満の再発症例ではプラチナ製剤抵抗性と判断される^{6, 10)}。タキサン製剤についても同様に評価される¹¹⁾。一方、再発癌に対する化学療法の奏効期間は初回化学療法の奏効期間を超えることはなく、化学療法の限界も認識すべきである⁷⁾。

再発癌の治療法選択においては化学療法の感受性を念頭におくことが肝要である。薬剤抵抗性癌に対しては、初回治療と交差耐性のないものを選択するとともに、毒性を考慮して単剤による治療を選択する必要がある^{12, 13)}。薬剤感受性癌に対しては、プラチナ製剤を含む多剤併用療法が選択される^{8, 9, 14)}。腫瘍の摘出が可能と考えられる症例では、secondary debulking (cytoreductive) surgeryが有効な場合があるものの、その適応の決定に際しては慎重に考慮すべきである¹⁵⁾。また、放射線治療は症状の緩和を主な目的として施行される^{16, 17)}。

再発癌に対しては化学療法が主たる治療となるにもかかわらず、現時点では決め手となる薬剤はなく、新規抗がん剤や分子標的薬の開発(臨床試験)が急がれる。臨床試験は、科学性、倫理性が十分検討されたうえで行われるべきであり、臨床試験に関する倫理指針を遵守し実施することが重要である。国内外の臨床試

表3-1 初回化学療法終了後から再発までの期間と化学療法の効果

	再発までの期間(月)	奏効率(%)	無増悪生存期間(月)
プラチナ製剤抵抗性	< 6	≤ 10	< 6
プラチナ製剤感受性	6 ~ 12	29	6 ~ 13
	> 12	44 ~ 84	

験は再発卵巣癌に対する臨床試験を施行しており、その遂行のためには患者の理解と協力が必要である。

再発癌は難治性であることから治療の限界を十分に認識してその方法や適応を検討する必要がある。新しい治療法の開発のためにも積極的な臨床試験への参加が望まれる。

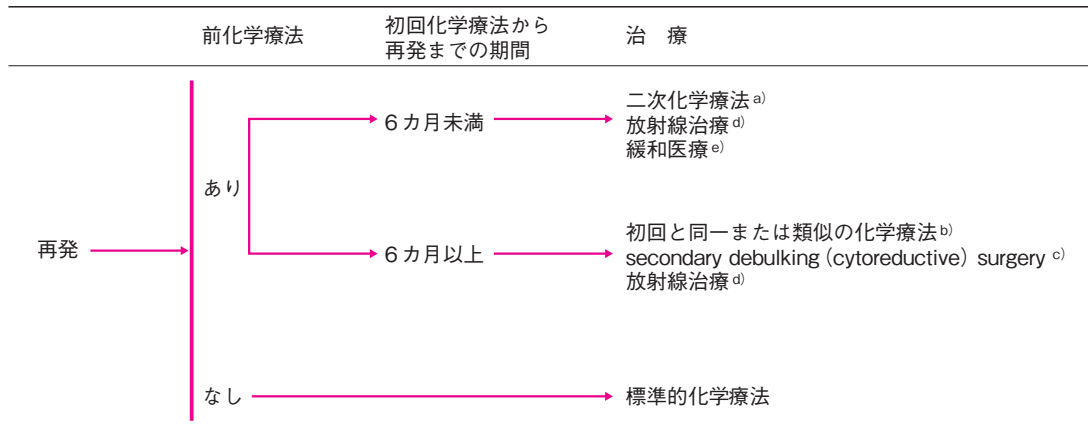
なお、本章で扱う再発癌とは、初回治療により完全寛解となった後、画像診断などで再発腫瘍が確認された場合とし、単にCA125の上昇(いわゆるマーカー再発)のみの症例は含めない。

【参考文献】

- 1) 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)
- 2) Ozols RF. Systemic therapy for ovarian cancer: current status and new treatments. *Semin Oncol* 2006 ; 33 (Suppl 6) : S3-11 (レベルⅣ)
- 3) Colombo N, Gore M. Treatment of recurrent ovarian cancer relapsing 6-12 months post platinum-based chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007 ; 64 : 129-38 (レベルⅣ)
- 4) Blackledge G, Lawton F, Redman C, Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. *Br J Cancer* 1989 ; 59 : 650-3 (レベルⅣ)
- 5) Gore ME, Fryatt I, Wiltshaw E, Dawson T. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecol Oncol* 1990 ; 36 : 207-11 (レベルⅢ)
- 6) 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)
- 7) Markman M, Markman J, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, et al. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3120-5 (レベルⅢ)
- 8) Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 2099-106 (レベルⅡ)
- 9) Pfisterer J, Vergote I, Du Bois A, Eisenhauer E. Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005 ; 15 : 36-41 (レベルⅡ)
- 10) Harries M, Gore M. Part II: chemotherapy for epithelial ovarian cancer—treatment of recurrent disease. *Lancet Oncol* 2002 ; 3 : 537-45 (レベルⅣ)
- 11) Gronlund B, Hogdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Results of reinduction therapy with paclitaxel and carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001 ; 83 : 128-34 (レベルⅢ)
- 12) Buda A, Floriani I, Rossi R, Colombo N, Torri V, Conte PF, et al. Randomised controlled trial comparing single agent paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer in early progression after platinum-based chemotherapy: an

- Italian Collaborative Study from the Mario Negri Institute, Milan, G.O.N.O. (Gruppo Oncologico Nord Ovest) group and I.O.R. (Istituto Oncologico Romagnolo) group. Br J Cancer 2004 ; 90 : 2112-7 (レベルⅡ)
- 13) Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 3176-82 (レベルⅡ)
 - 14) Gonzalez-Martin AJ, Calvo E, Bover I, Rubio MJ, Arcusa A, Casado A, et al. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study. Ann Oncol 2005 ; 16 : 749-55 (レベルⅡ)
 - 15) Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol 2009 ; 112 : 265-74 (レベルⅠ)
 - 16) Tinger A, Waldron T, Peluso N, Katin MJ, Dosoretz DE, Blitzer PH, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ; 51 : 1256-63 (レベルⅢ)
 - 17) E C, Quon M, Gallant V, Samant R. Effective palliative radiotherapy for symptomatic recurrent or residual ovarian cancer. Gynecol Oncol 2006 ; 102 : 204-9 (レベルⅢ)

II 治療フローチャート



再発卵巣癌は根治が困難で、治療の目標はQOLの維持・改善、症状の緩和を第一に考え、次に延命効果について考慮されることが多い。そこで、治療の限界を十分に認識してその適応・内容を厳密に検討すべきである。

● フローチャートの解説

a) 薬剤抵抗性癌に対する化学療法

多剤併用療法が単剤療法より勝るという報告はなく¹⁻³⁾、単剤による治療が基本となる。単剤によるいくつかのランダム化比較試験が実施された⁴⁻⁷⁾が、薬剤選択の基本は初回治療と交差耐性のないものを選択することである。多剤併用療法は単剤療法に比較して高い奏効率が報告されているが、必ずしも延命につながるわけではないので、その毒性などを十分に認識して施行すべきである。

b) 薬剤感受性癌に対する化学療法

この群の治療目標は、延命である。単剤療法と多剤併用療法を比較したランダム化比較試験の結果⁸⁻¹⁰⁾、プラチナ製剤を含む併用化学療法が推奨される。

c) secondary debulking (cytoreductive) surgery (SDS, SCS)

SDSは、前治療から少なくとも6～12カ月以上の無病期間を有し、腫瘍摘出が可能であった症例では、予後改善に寄与する¹¹⁻²³⁾。しかし、化学療法とSDSのどちらかを選択すべきかのエビデンスはなく、現状ではSDSを標準治療として推奨することはできない。

SDSの適応は、再発時期、再発部位、大きさ、個数を十分に評価したうえで慎重に決定する。

d) 放射線治療

放射線治療は、主として薬剤抵抗性癌に対して適応となる¹¹⁾。局所再発で全身状態の良好な症例に限定される。

e) 緩和医療

再発癌では患者のQOLの維持が優先される。特に疼痛を中心とした愁訴には積極的に対応すべきであり²⁴⁾、疼痛緩和を目的とした放射線治療の有用性が報告されている^{25, 26)}。

【参考文献】

- 1) Bolis G, Parazzini F, Scarfone G, Villa A, Amoroso M, Rabaiotti E, et al. Paclitaxel vs epirubicin plus paclitaxel as second-line therapy for platinum-refractory and -resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999 ; 72 : 60-4 (レベルⅡ)
- 2) Buda A, Floriani I, Rossi R, Colombo N, Torri V, Conte PF, et al. Randomised controlled trial comparing single agent paclitaxel vs epirubicin plus paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer in early progression after platinum-based chemotherapy: an Italian Collaborative Study from the Mario Negri Institute, Milan, G.O.N.O. (Gruppo Oncologico Nord Ovest) group and I.O.R. (Istituto Oncologico Romagnolo) group. *Br J Cancer* 2004 ; 90 : 2112-7 (レベルⅡ)
- 3) Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3176-82 (レベルⅡ)
- 4) Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004 ; 95 : 1-8 (レベルⅡ)
- 5) ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA. Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 100-3 (レベルⅡ)
- 6) Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2811-8 (レベルⅡ)
- 7) Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 890-6 (レベルⅡ)
- 8) Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 2099-106 (レベルⅡ)
- 9) Gonzalez-Martin AJ, Calvo E, Bover I, Rubio MJ, Arcusa A, Casado A, et al. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 749-55 (レベルⅡ)
- 10) Pfisterer J, Vergote I, Du Bois A, Eisenhauer E. Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005 ; 15 (Suppl 1) : 36-41 (レベルⅡ)
- 11) Harries M, Gore M. Part II: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease. *Lancet Oncol* 2002 ; 3 : 537-45 (レベルⅣ)

- 12) Tay EH, Grant PT, GebSKI V, Hacker NF. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002 ; 99 : 1008-13 (レベルⅢ)
- 13) Scarabelli C, Gallo A, Carbone A. Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001 ; 83 : 504-12 (レベルⅢ)
- 14) Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. A prospective study. *Cancer* 1995 ; 76 : 1606-14 (レベルⅢ)
- 15) Segna RA, Dottino PR, Mandeli JP, Konesker K, Cohen CJ. Secondary cytoreduction for ovarian cancer following cisplatin therapy. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 434-9 (レベルⅢ)
- 16) Munkarah A, Levenback C, Wolf JK, Bodurka-Bevers D, Tortolero-Luna G, Morris RT, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized intra-abdominal recurrences in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001 ; 81 : 237-41 (レベルⅢ)
- 17) Morris M, Gershenson DM, Wharton JT, Copeland LJ, Edwards CL, Stringer CA. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989 ; 34 : 334-8 (レベルⅢ)
- 18) Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006 ; 106 : 1933-9 (レベルⅢ)
- 19) Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Aksan G, Celik NY, Dursun P, et al. The role of secondary cytoreduction in the treatment of ovarian cancer: Hacettepe University experience. *Am J Obstet Gynecol* 2006 ; 194 : 49-56 (レベルⅢ)
- 20) Güngör M, Ortaç F, Arvas M, Kösebay D, Sönmezer M, Köse K. The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005 ; 97 : 74-9 (レベルⅢ)
- 21) Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005 ; 92 : 1026-32 (レベルⅢ)
- 22) Gronlund B, Lundvall L, Christensen IJ, Knudsen JB, Hogdall C. Surgical cytoreduction in recurrent ovarian carcinoma in patients with complete response to paclitaxel-platinum. *Eur J Surg Oncol* 2005 ; 31 : 67-73 (レベルⅢ)
- 23) Zang RY, Li ZT, Tang J, Cheng X, Cai SM, Zhang ZY, et al. Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma: who benefits? *Cancer* 2004 ; 100 : 1152-61 (レベルⅢ)
- 24) Donovan KA, Greene PG, Shuster JL, Partridge EE, Tucker DC. Treatment preferences in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002 ; 86 : 200-11 (レベルⅢ)
- 25) Tinger A, Waldron T, Peluso N, Katin MJ, Dosoretz DE, Blitzer PH, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 51 : 1256-63 (レベルⅢ)
- 26) E C, Quon M, Gallant V, Samant R. Effective palliative radiotherapy for symptomatic recurrent or residual ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 204-9 (レベルⅢ)

Ⅲ 化学療法

1. 初回化学療法終了後から再発までの期間 (disease-free interval ; DFI) が6カ月以上の再発では、プラチナ製剤を含む多剤併用療法が推奨される (グレードA)。
2. DFIが6カ月未満の再発では、初回治療と交差耐性のない単剤治療が推奨される (グレードB)。

コメント

再発卵巣癌の化学療法は、初回治療においてプラチナ製剤+タキサン製剤の化学療法が施行された症例が対象になる。DFIと再発癌に対する化学療法の奏効率は相関することが知られており、一般的にDFIが6カ月以上の再発ではプラチナ製剤感受性、6カ月未満の再発ではプラチナ製剤抵抗性と判断される^{1,2)}。タキサン製剤についても同様に評価される³⁾。2009年ASCOで、CA125によるマーカー再発時点での化学療法は生命予後を改善させず、逆にQOLの低下を招いたことが報告され、化学療法開始時期については個々の症例で慎重に検討すべきである⁴⁾。また再発癌に対する化学療法の奏効期間は初回化学療法の奏効期間を超えることはなく、化学療法の限界も認識すべきである⁵⁾。

1. 薬剤感受性再発卵巣癌に対する化学療法

この群の治療目標は、延命である。単剤療法と多剤併用療法を比較する3件のランダム化比較試験が報告されている⁶⁻⁸⁾ (表3-2)。推奨されるのはプラチナ製剤を含む多剤併用療法である。

付記：CALYPSO試験

2009年ASCOにてカルボプラチン+リポソーム化ドキシソルピシンとカルボプラチン+パクリタキセルの比較試験が報告され、PFS 11.3カ月 vs. 9.4カ月 (HR = 0.82) とカルボプラチン+リポソーム化ドキシソルピシンが有意に良好であった⁹⁾が本試験は非劣性試験である。その解釈については慎重を要する。

2. 薬剤抵抗再発性卵巣癌に対する化学療法

多剤併用療法が単剤療法より勝るという報告はなく^{10,11)}、単剤による治療が基本となる。単剤によるいくつかのランダム化比較試験が実施された¹²⁻¹⁴⁾が、薬剤選択の基本は初回治療と交差耐性のない薬剤を選択することである。表3-3は報告されている二次化学療法である¹²⁻³⁰⁾。パクリタキセルやイリノテカン weekly投与で、毒性の低下が得られるとの報告もある^{16,29,30)}。薬剤投与量ならびに投与間隔は海外報告と本邦における用法用量規定に基づいた目安であり、実際の治療では全身状態に応じた変更が必要である。多剤併用療法は単剤療法に比較して高い奏効率が報告されているが、必ずしも延命

表3-2 再発卵巣癌の化学療法(プラチナ感受性症例に対する第Ⅱ～Ⅲ相ランダム化比較試験)

著者	症例数	薬剤	結果
Parmar, et al ⁶⁾ ICON4/AGO 試験	802例(第Ⅲ相)	プラチナ+タキサンを含む化学療法 6サイクル(80%:TC療法, 10%:TP) プラチナ含む古典的化学療法6サイクル (71%:カルボプラチン単剤, 17%:CAP)	primary endpoint: OS OS 29カ月 vs. 24カ月 (HR=0.82, p=0.02)で プラチナ+タキサンを含む 化学療法が良好
Gonzalez- Martin, et al ⁷⁾	81例(第Ⅱ相)	カルボプラチン AUC5 +パクリタキセル 175mg/m ² カルボプラチン AUC5	primary endpoint: 奏効率 奏効率 75.6% vs. 50% 併用療法群が良好
Pfisterer, et al ⁸⁾	365例(第Ⅲ相)	カルボプラチン AUC4 day1 +ゲムシタピン 1,000mg/m ² day1, 8 カルボプラチン AUC5 day1	primary endpoint: PFS 奏効率 47.2% vs. 30.9% PFS 8.6カ月 vs. 5.8カ月 (HR=0.72, p=0.003) 併用群で良好
Pujade, et al ⁹⁾	976例(第Ⅲ相, 非劣性試験)	カルボプラチン AUC5 +リポソーム化ドキシソルビシン 30mg/m ² カルボプラチン AUC5 +パルリタキセル 175mg/m ²	primary endpoint: PFS PFS 11.3カ月 vs. 9.4カ月 (HR=0.82, p<0.005)でカ ルボプラチン+リポソーム 化ドキシソルビシンが良好

表3-3 再発卵巣癌の化学療法

薬剤	投与量	投与スケジュール
保険適用		
イリノテカン ¹⁶⁾	100mg/m ²	静注, day 1, 8, 15, 4週毎
ドセタキセル ^{20, 21)}	70mg/m ²	静注, day 1, 3週毎
パクリタキセル ^{13, 22, 23)}	180mg/m ²	静注, day 1, 3週毎
リポソーム化ドキシソルビシン ^{12, 14, 15, 17-19)}	40~50mg/m ²	静注, day 1, 4週毎
保険適用外		
エトポシド内服 ²⁴⁾	50mg/body	経口, day1-21, 4週毎
ゲムシタピン ^{14, 15, 25)}	800~1,000mg/m ²	静注, day1, 8, 15, 4週毎
トポテカン ^{13, 26-28)}	1.5mg/m ²	静注, day1-5, 3週毎
パクリタキセル ^{29, 30)}	80mg/m ²	静注, 毎週

(薬剤名は五十音順)

効果は得られず毒性も強くなることから、現時点ではその実施は臨床試験にとどめるべきである³¹⁾。

【参考文献】

- 1) Gore M. The treatment of relapsed epithelial ovarian cancer. ASCO Educational Book Spring: 2001: 468-76 (レベルⅡ)
- 2) 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)
- 3) Gronlund B, Hogdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Results of reinduction therapy with

- paclitaxel and carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001 ; 83 : 128-34 (レベルⅢ)
- 4) 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)
 - 5) Markman M, Markman J, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, et al. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3120-5 (レベルⅢ)
 - 6) Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2. 2 trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 2099-106 (レベルⅡ)
 - 7) Gonzalez-Martin AJ, Calvo E, Bover I, et al. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 749-55 (レベルⅡ)
 - 8) Pfisterer J, Vergote I, Du Bois A, Eisenhauer E : AGO-OVAR, NCIC CTG, et al. Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005 ; 15 (Suppl 1) : 36-41 (レベルⅡ)
 - 9) Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010 10 ; 28 : 3323-9 (レベルⅡ)
 - 10) Buda A, Floriani I, Rossi R, Torri V, Conte PF, Fossati R, et al. Randomised controlled trial comparing single agent paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer in early progression after platinum-based chemotherapy: an Italian Collaborative Study from the Mario Negri Institute, Milan, G.O.N.O. (Gruppo Oncologico Nord Ovest) group and I.O.R. (Istituto Oncologico Romagnolo) group. *Br J Cancer* 2004 ; 90 : 2112-7 (レベルⅡ)
 - 11) Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3176-82 (レベルⅡ)
 - 12) Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W : Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004 ; 95 : 1-8 (レベルⅡ)
 - 13) ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA : International Topotecan Study Group. Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 100-3 (レベルⅡ)
 - 14) Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2811-8 (レベルⅡ)
 - 15) Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 890-6 (レベルⅢ)

- 16) Matsumoto K, Katsumata N, Yamanaka Y, Yonemori K, Kohno T, Shimizu C, et al. The safety and efficacy of the weekly dosing of irinotecan for platinum- and taxanes-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 100 : 412-6 (レベルⅢ)
- 17) Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, Miller P, Groshen S, Tan M, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 987-93 (レベルⅢ)
- 18) Arcuri C, Sorio R, Tognon G, Gambino A, Scalone S, Lucenti A, et al. A phase II study of liposomal doxorubicin in recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Tumori* 2004 ; 90 : 556-61 (レベルⅢ)
- 19) Gordon AN, Granai CO, Rose PG, Hainsworth J, Lopez A, Weissman C, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3093-100 (レベルⅢ)
- 20) Verschraegen CF, Sittisomwong T, Kudelka AP, Guedes E, Steger M, Nelson-Taylor T, et al. Docetaxel for patients with paclitaxel-resistant Müllerian carcinoma. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2733-9 (レベルⅢ)
- 21) Katsumata N, Tsunematsu R, Tanaka K, Terashima Y, Ogita S, Hoshi ai H, et al. A phase II trial of docetaxel in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer: a Japanese cooperative study. *Ann Oncol* 2000 ; 11 : 1531-6 (レベルⅢ)
- 22) 野田 起一郎, 池田 正, 工藤 隆, 西谷 巖, 矢嶋 聰, 田中 憲. Paclitaxel (BMS-181339) の卵巣癌患者に対する臨床第Ⅱ相試験(3時間点滴静注). *癌と化学療法* 1996 ; 23 : 317-25 (レベルⅢ)
- 23) Omura GA, Brady MF, Look KY, Averette HE, Delmore JE, Long HJ, et al. Phase III trial of paclitaxel at two dose levels, the higher dose accompanied by filgrastim at two dose levels in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2843-8 (レベルⅡ)
- 24) Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 405-10 (レベルⅢ)
- 25) Markman M. Second-line treatment of ovarian cancer with single-agent gemcitabine. *Semin Oncol* 2002 ; 29 : 9-10 (レベルⅢ)
- 26) Kobayashi K, Hino M, Fukuoka M, Takeuchi K, Furuse K, Yoneda S, et al. Phase I studies of nogitecan hydrochloride for Japanese. *Int J Clin Oncol* 2002 ; 7 : 177-86 (レベルⅢ)
- 27) Bookman MA, Malmstrom H, Bolis G, Gordon A, Lissoni A, Krebs JB, et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 3345-52 (レベルⅢ)
- 28) Kudelka AP, Tresukosol D, Edwards CL, Freedman RS, Levenback C, Chantarawiroj P, et al. Phase II study of intravenous topotecan as a 5-day infusion for refractory epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1552-7 (レベルⅢ)
- 29) Kita T, Kikuchi Y, Takano M, Suzuki M, Oowada M, Konno R, et al. The effect of single weekly paclitaxel in heavily pretreated patients with recurrent or persistent advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004 ; 92 : 813-8 (レベルⅢ)
- 30) Markman M, Hall J, Spitz D, Weiner S, Carson L, Van Le L, et al. Phase II trial of weekly single-agent paclitaxel in platinum/paclitaxel-refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 2365-9 (レベルⅢ)
- 31) Orland M, Costanzo M, Chacon R, Tajer C. Randomized trials of combination chemotherapy (combo) versus monotherapy (mono) in relapsed ovarian carcinoma (ROC): a meta-analysis of published data. *Proc ASCO* 2007 ; 25 : 18S (5524) (レベルⅠ)

IV secondary debulking (cytoreductive) surgery (SDS, SCS)

再発時期 (化学療法感受性と相関), 初回手術の状況, 再発部位, 病変の個数および PS (切除可能性と相関)などを総合的に判断して, 慎重に SDS の適応を決定すべきである (グレード C1)。

コメント

再発癌に対する腫瘍減量術が予後を改善することを証明したランダム化比較試験はない。従来 of 報告より, ①前治療から6~12カ月以上の disease-free interval (DFI) を有する症例で, ② SDS にて腫瘍摘出が可能な症例では, 予後の改善がみられるという報告が多い¹⁻⁸⁾。切除が成し得る条件として, PS が良好, 500mL 以上の腹水を認めない, 孤立性の局所再発である, I・II期の再発である, 初回手術で完全切除などが報告されている^{4, 5, 8)}。しかしながら, 二次化学療法と SDS のどちらを選択すべきかのエビデンスはなく, SDS の実地臨床でのルーチン化は推奨できない。

また, リンパ節への孤立性転移は手術による切除が有効であるとの報告もあるが⁹⁻¹²⁾, いずれの報告も後方視的研究の結果であり症例数も少なく, 大半の症例で化学療法が併用されており, 手術の有効性については不明である。また, 無症状で進行の遅い症例では直ちに治療を実施する必要がないとの報告もある¹³⁾。

付 記 : SDS の適応

SDS の適応決定には DFI が重要とする報告が多いが, その期間については6~24カ月とばらつきがある。NCCN ガイドラインでは, 6カ月を採用している。また予後と関連する SDS 後の最大残存腫瘍についても完全切除から1cm未滿と様々な報告があり, 一定の見解が得られていない。Bristow らによる2,019例を対象にしたメタアナリシスでは, 完全切除だけが予後と相関していた⁶⁾。

【参考文献】

- 1) Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000 ; 88 : 144-53 (レベル III)
- 2) Scarabelli C, Gallo A, Carbone A. Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001 ; 83 : 504-12 (レベル III)
- 3) Zang RY, Li ZT, Tang J, Cheng X, Cai SM, Zhang ZY, et al. Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma: who benefits? *Cancer* 2004 ; 100 : 1152-61 (レベル III)
- 4) Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in re-

current ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006 ; 13 : 1702-10 (レベルⅢ)

- 5) Oksefjell H, Sandstad B, Trope C. The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2009 ; 20 : 286-93 (レベルⅢ)
- 6) Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 265-74 (レベルⅡ)
- 7) Chi DS, McCaughey K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006 ; 106 : 1933-9 (レベルⅢ)
- 8) Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005 ; 92 : 1026-32 (レベルⅢ)
- 9) Santillan A, Karam AK, Li AJ, Giuntoli R 2nd, Gardner GJ, Cass I, et al. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 686-90 (レベルⅢ)
- 10) Benedetti Panici P, Perniola G, Angioli R, Zullo MA, Mancini N, Palaia I, et al. Bulky lymph node resection in patients with recurrent epithelial ovarian cancer: impact of surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 1245-51 (レベルⅢ)
- 11) Uzan C, Morice P, Rey A, Pautier P, Camatte S, Lhommé C, et al. Outcomes after combined therapy including surgical resection in patients with epithelial ovarian cancer recurrence (s) exclusively in lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2004 ; 11 : 658-64 (レベルⅢ)
- 12) Legge F, Petrillo M, Adamo V, Pisconti S, Scambia G, Ferrandina G. Epithelial ovarian cancer relapsing as isolated lymph node disease : natural history and clinical outcome. *BMC Cancer* 2008 ; 8 : 367 (レベルⅢ)
- 13) Blanchard P, Plantade A, Pages C, Afchain P, Louvet C, Tournigand C, et al. Isolated lymph node relapse of epithelial ovarian carcinoma: outcomes and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 41-5 (レベルⅢ)

V 放射線治療

放射線治療は、症状を緩和するために使用する（グレードC1）。

コメント

再発癌の予後に対する放射線治療の有効性は、化学療法とのランダム化比較試験が存在しないため不明である。その対象は、骨盤内、腹腔内、リンパ節、膣断端などの再発例に限定される¹⁻⁴⁾。再発癌に対する放射線治療は、主としてプラチナまたはタキサン製剤抵抗性腫瘍に対しても有効であり適応となりえる。さらに、放射線治療の腫瘍縮小効果は中央値で9～11カ月と報告されている^{1,3)}。再発癌に対する放射線治療は緩和医療の手段として用いられることが第一義的であるが、化学療法抵抗性の局所再発例への早期からの照射は、予後を改善させる可能性が示唆されている¹⁻⁴⁾。

【参考文献】

- 1) Gelblum D, Mychalczak B, Almadrones L, Spriggs D, Barakat R. Palliative benefit of external-beam radiation in the management of platinum refractory epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998 ; 69 : 36-41 (レベルⅢ)
- 2) Firat S, Erickson B. Selective irradiation for the treatment of recurrent ovarian carcinoma involving the vagina or rectum. *Gynecol Oncol* 2001 ; 80 : 213-20 (レベルⅢ)
- 3) Tinger A, Waldron T, Peluso N, Katin MJ, Dosoretz DE, Blitzer PH, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 51 : 1256-63 (レベルⅢ)
- 4) Fujiwara K, Suzuki S, Yoden E, Ishikawa H, Imajo Y, Kohno I. Local radiation therapy for localized relapsed or refractory ovarian cancer patients with or without symptoms after chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2002 ; 12 : 250-6 (レベルⅢ)

VI 緩和医療

1. 緩和目的に化学療法，放射線治療，手術療法を行うことが推奨される（グレード C1）。
2. 疼痛の原因となっている再発病巣には放射線治療が有用である（グレード C1）。
3. 再発病巣による腸閉塞に対して全身状態が良ければ手術による外科的アプローチが有用である（グレード C1）。

コメント

再発癌では患者の QOL の維持が優先されるべきである。特に疼痛を中心とした愁訴には積極的に対応すべきである。疼痛などの症状が出現すれば早期から麻薬鎮痛剤を投与し，その原因となっている病巣を化学療法，放射線治療，手術などで治療していくことが緩和医療の基本的な考え方となっている。その中でも特に再発癌に対して，疼痛緩和を目的とした放射線治療の有用性が多数報告されている¹⁻³⁾。また，再発癌によってもたらされる様々な症状，呼吸困難をきたす肺転移，腸閉塞，下腿浮腫，性器出血，めまいや精神症状の変化をきたす中枢神経症状に対しても放射線治療は有効であり，これらの症状軽減は生存期間中しばしば維持される⁴⁾。

さらに，再発卵巣癌の特徴として，癌性腹膜炎による腹部膨満，その後重症化すると腸閉塞をきたし，しばしば対応に苦慮することがあげられる。腸閉塞に対しては手術の外科的アプローチと水分管理，ステロイド，オクトレオチド（サンドスタチン[®]）による保存的治療がある。全身状態のよい患者に限定すれば，予後や生活の質の点において腸閉塞に対する外科的治療は有意に高い効果が得られることが報告されている⁵⁾。しかし，手術後も腸閉塞が発生する場合には，再手術の有用性は否定的である⁶⁾。

再発癌治療の目的の一つは症状の緩和である。しかし，緩和医療としての化学療法も放射線治療も手術療法も適応に限界がある。その適応，内容を厳密に検討し患者の QOL を損なうことのないように特に注意が必要である。

付 記：患者の視点

患者側の視点からみると，salvage therapy を受けて QOL よりもできるだけ生命予後を優先したいという報告もある⁷⁾。また，palliative chemotherapy であってもその治療を受けることにより再発患者の 65% は生存期間が長くなると信じ，再発患者の 42% は治癒を期待しているという事実がある⁸⁾。再発癌では治療方針が治癒ではなく緩和的な医療であることを理解してもらう必要がある。

【参考文献】

- 1) Corn BW, Lanciano RM, Boente M, Hunter WM, Ladazack J, Ozols RF. Recurrent ovarian cancer. Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer* 1994 ; 74 : 2979-83 (レベルⅢ)
- 2) Tinger A, Waldron T, Peluso N, Katin MJ, Dosoretz DE, Blitzer PH, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 51 : 1256-63 (レベルⅢ)
- 3) E C, Quon M, Gallant V, Samant R. Effective palliative radiotherapy for symptomatic recurrent or residual ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 204-9 (レベルⅢ)
- 4) May LF, Belinson JL, Roland TA. Palliative benefit of radiation therapy in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990 ; 37 : 408-11 (レベルⅢ)
- 5) Mangili G, Aletti G, Frigerio L, Franchi M, Panacci N, Vigano R, et al. Palliative care for intestinal obstruction in recurrent ovarian cancer: a multivariate analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2005 ; 15 : 830-5 (レベルⅢ)
- 6) Pothuri B, Meyer L, Gerardi M, Gerardi M, Barakat RR, Chi DS. Reoperation for palliation of recurrent malignant bowel obstruction in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004 ; 95 : 193-5 (レベルⅢ)
- 7) Donovan KA, Greene PG, Shuster JL, Partridge EE, Tucker DC. Treatment preferences in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002 ; 86 : 200-11 (レベルⅢ)
- 8) Doyle C, Crump M, Pintile M, Oza AM. Does palliative chemotherapy palliate? Evaluation of expectations, outcomes, and costs in women receiving chemotherapy for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1266-74 (レベルⅢ)