

第4章 ■ 再発卵巣癌

総説

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年以内には約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、生存期間の延長および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、前回化学療法終了後から再発治療開始までの期間（treatment free interval；TFI）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³⁻⁷⁾（表8）（次頁参照）。TFI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^{4,8)}。タキサン製剤についても同様に評価される⁹⁾。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こえることはなく、化学療法の限界も認識すべきである⁵⁾。

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置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¹⁰⁻¹²⁾（CQ16, CQ26）。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^{6,7,13,14)}（CQ27）。腫瘍の摘出が可能と考えられる症例では、secondary debulking surgery（SDS）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⁾（CQ28）。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)}（CQ29）。

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、新規殺細胞性抗がん剤（トラベクテジンなど）や分子標的治療薬（ペバシズマブなど）を従来の化学療法に追加した上乗せ効果が報告されている^{18,19)}。ただしそれらの効果は、PFSは改善するが、OSの延長にまでは至っていない（CQ18）。

表8 前回化学療法終了後から再発治療開始までの期間と化学療法の効果

	再発治療開始までの期間(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	27～33	6～13
	> 12	44～84	

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の上昇のみの症例は含めない。

化学療法感受性とTFI

再発卵巣癌において化学療法感受性に影響を与える因子として、下記の因子の重要性が示されている³⁻⁵⁾。

- TFI : treatment free interval 前回化学療法終了後から再発治療開始までの期間
- DFI : disease free interval 前回化学療法終了後から再発までの期間
- PFI : platinum free interval 前回プラチナ製剤による治療終了後から再びプラチナ製剤投与までの期間

なかでもTFIの重要性を示したものが多い。治療する立場に立ったときは、DFIが重要で、かつ再発診断から治療開始までのタイムラグはほとんどないことを考慮し、以降DFI ≡ TFIとして用いる。

【参考文献】

- 1) Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet 2006 ; 95 (Suppl 1) : S161-192 (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 : 129-138 (レベルⅣ)
- 4) 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 : 389-393 (レベルⅢ)
- 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 : 3120-3125 (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 : 2099-2106 (レベルⅡ)
- 7) 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)
- 8) Harries M, Gore M. Part II : chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease. Lancet Oncol 2002 ; 3 : 537-545 (レベルⅢ)
- 9) ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA. Long-term survival in a phase III, randomized study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. Ann Oncol 2004 ; 15 : 100-103 (レベルⅢ)
- 10) 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 : 2112-2117 (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 : 3176-3182 (レベルⅡ)
 - 12) Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma : a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 3312-3322 (レベルⅡ)
 - 13) González-Martín 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 : 749-755 (レベルⅡ)
 - 14) 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 ; 28 : 3323-3329 (レベルⅡ)
 - 15) Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer : a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 265-274 (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 : 1256-1263 (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 : 204-209 (レベルⅢ)
 - 18) Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, Kong B, Roy M, Chan S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer : outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 39-48 (レベルⅡ)
 - 19) Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2039-2045 (レベルⅡ)

CQ 26

Disease free interval (DFI)が6カ月未満の再発で推奨される化学療法のレジメンは？

推奨

前回治療と交差耐性のない単剤治療が奨められる (グレードB)。

☞ フローチャート3参照

【目的】

DFIが6カ月未満の再発卵巣癌に対する化学療法において推奨されるレジメンを検討する。

【解説】

多剤併用療法が単剤療法に勝るとい報告はなく^{1,2)}、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³⁻⁵⁾が、薬剤選択の基本は前回治療と交差耐性のない薬剤を選択することである。表9は保険適用のある二次化学療法である³⁻¹³⁾。これらの薬剤をどの順序で用いるかについてのエビデンスは得られていない。薬剤の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¹⁴⁾。

また、化学療法 (毎週パクリタキセル, リポソーム化ドキシソルビシン, トポテカン [ノギテカン]) へのベバシズマブの上乗せ効果を検証する試験¹⁵⁾が最近発表された。化学

表9 再発卵巣癌の化学療法 (薬剤名は五十音順)

薬剤	投与量	投与スケジュール	奏効率 (%)
イリノテカン ⁷⁾	100mg/m ²	静注, day 1, 8, 15, 4週毎	29
ゲムシタビン ^{5,6)}	1,000mg/m ²	静注, day 1, 8, 15, 4週毎	6~15
トポテカン (ノギテカン) ^{4,10)}	1.5mg/m ²	静注, day 1~5, 3週毎	12~18
ドセタキセル ⁸⁾	70mg/m ²	静注, day 1, 3週毎	22
パクリタキセル ^{4,9)}	180mg/m ²	静注, day 1, 3週毎	10~30
リポソーム化ドキシソルビシン ^{3,5,6)}	40~50mg/m ²	静注, day 1, 4週毎	10~20
エトポシド ¹³⁾	50mg/m ²	経口, day 1~21, 4週毎	27
保険適用外 パクリタキセル ^{11,12)}	80mg/m ²	静注, 毎週	25~45

療法単独群とベバシズマブ併用群では客観的奏効率（objective response rate：ORR）で13% vs. 30%，PFSで3.4カ月 vs. 6.7カ月（ハザード比0.48）となり，ベバシズマブ群で有意な効果がみられた。OSの結果が未だ報告されていないため最終的な評価はできないが，今後の動向が注目される（CQ18参照）。

【参考文献】

- 1) Buda A, Floriani I, Rossi R, Colombo N, Torri V, Conte PF, et al. Randomized 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 : 2112-2117 (レベルⅡ)
- 2) 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 : 3176-3182 (レベルⅡ)
- 3) 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)
- 4) ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA ; International Topotecan Study Group. Long-term survival in a phase III, randomized study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 100-103 (レベルⅡ)
- 5) 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 : 2811-2818 (レベルⅡ)
- 6) 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 : 890-896 (レベルⅢ)
- 7) 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 : 412-416 (レベルⅢ)
- 8) Katsumata N, Tsunematsu R, Tanaka K, Terashima Y, Ogita S, Hoshiai 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 : 1531-1536 (レベルⅢ)
- 9) 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 : 2843-2848 (レベルⅡ)
- 10) Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma : a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 3312-3322 (レベルⅡ)
- 11) 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 : 813-818 (レベルⅢ)
- 12) 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 : 2365-2369 (レベルⅢ)
- 13) Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesly 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 : 405-410 (レベルⅢ)

- 14) Orlando M, Costanzo MV, Chacon RD, Tajer CD. Randomized trials of combination chemotherapy (combo) versus monotherapy (mono) in relapsed ovarian carcinoma (ROC) : a meta-analysis of published data. J Clin Oncol 2007 ; 25 : S18 (5524) (レベル I)
- 15) Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. AURELIA : a randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). Proc ASCO 2012 ; 30 : S18 (LBA5002) (レベル II)

CQ 27

Disease free interval (DFI)が6カ月以上の再発で推奨される化学療法のレジメンは？

推奨 プラチナ製剤を含む多剤併用療法が強く奨められる (グレードA)。

☞ フローチャート3参照

【目的】

DFIが6カ月以上の再発卵巣癌に対する化学療法において推奨されるレジメンを検討する。

【解説】

再発卵巣癌の化学療法は、初回治療において主としてタキサン製剤+プラチナ製剤の化学療法が施行された症例が対象になる。再発の治療目標は、症状緩和と延命である。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こえることはなく、化学療法の限界も認識すべきである¹⁾。

第Ⅲ相ランダム化比較試験の結果では、プラチナ製剤の単剤療法よりもプラチナ製剤を含む多剤併用療法 (TC療法²⁾、GC療法³⁾、PLD-C療法⁴⁾) が推奨される (表10)。また、CALYPSO試験の結果、PLD-C療法のTC療法に対するPFS⁴⁾、OS⁵⁾での非劣性が証明されたが、その他のレジメン間での比較試験はない。各レジメンの毒性プロファイルを考慮して選択すべきである。また、GC療法に対して、2013年承認の血管新生阻害薬であるベバシズマブの上乗せ効果を証明したOCEANS試験の報告⁶⁾や、高異型度漿液性腺癌症例に対するPARP阻害薬であるオラパリブの維持療法の有効性を示す報告⁷⁾がある。

近年、DFIが6カ月以上12カ月未満の群をプラチナ製剤部分感受性として、DFIが12カ月以上の群と分けて考えるべきとの概念も提唱されている⁸⁾。その中で、プラチナ製剤以外の薬剤を使用し、リポソーム化ドキソルビシン単剤に対して、新規殺細胞性抗がん剤であるトラベクテジンの上乗せ効果を証明した試験結果⁹⁾がある。本試験のサブグループ解析¹⁰⁾では、そのプラチナ製剤部分感受性群でのみOSの改善も認められており、今後この群を対象とした臨床試験の動向も注目される。

表10 再発卵巣癌の化学療法

(プラチナ製剤感受性症例に対する第Ⅲ相ランダム化比較試験)

試験名 (症例数)	薬剤	結果
ICON4/ OVAR 2.2 試験 ²⁾ (802例)	プラチナ + タキサンを含む化学療法 (80% : TC療法, 10% : TP)	primary endpoint : OS OS 29カ月 vs. 24カ月でプラチナ + タキサンを含む化学療法が良好
	プラチナを含む古典的的化学療法 (71% : カルボプラチン単剤, 17% : CAP)	
OVAR 2.5 試験 ³⁾ (365例)	カルボプラチン AUC 4 day 1 + ゲムシタビン 1,000mg/m ² day 1, 8	primary endpoint : PFS PFS 8.6カ月 vs. 5.8カ月 併用群で良好
	カルボプラチン AUC 5 day 1	
CALYPSO 試験 ⁴⁾ (976例) (非劣性試験)	カルボプラチン AUC 5 + リポソーム化ドキシソルビシン 30mg/m ²	primary endpoint : PFS PFS 11.3カ月 vs. 9.4カ月で PLD-CがTCと同等
	カルボプラチン AUC 5 + バクリタキセル 175mg/m ²	
OCEANS 試験 ⁶⁾ (543例)	カルボプラチン AUC 4 day 1 + ゲムシタビン 1,000mg/m ² day 1, 8	primary endpoint : PFS PFS 12.4カ月 vs. 8.4カ月 GC + BEV 併用群で良好
	カルボプラチン AUC 4 day 1 + ゲムシタビン 1,000mg/m ² day 1, 8 + ベバシズマブ 15mg/kg day 1 + 維持	
OVA-301 試験 ⁹⁾ (672例) (プラチナ製剤抵抗性を35%含む)	リポソーム化ドキシソルビシン 50mg/m ²	primary endpoint : PFS 全例 : PFS 7.3カ月 vs. 5.8カ月 プラチナ製剤感受性群 : PFS 9.2カ月 vs. 7.5カ月 PLD + トラベクテジン併用群で良好
	リポソーム化ドキシソルビシン 30mg/m ² + トラベクテジン 1.1mg/m ²	

【参考文献】

- 1) 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 : 3120-3125 (レベルⅢ)
- 2) 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 : 2099-2106 (レベルⅡ)
- 3) 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)
- 4) 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 ; 28 : 3323-3329 (レベルⅡ)

- 5) Wagner U, Marth C, Largillier R, Kaern J, Brown C, Heywood M, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 2012 ; 107 : 588-591 (レベルⅡ)
- 6) Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2039-2045 (レベルⅡ)
- 7) Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1382-1392 (レベルⅡ)
- 8) Ledermann JA, Raja F. Management strategies for partially platinum-sensitive ovarian cancer. *Am J Cancer* 2006 ; 5 : 341-354 (レベルⅣ)
- 9) Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3107-3114 (レベルⅡ)
- 10) Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer : overall survival analysis. *Eur J Cancer* 2012 ; 48 : 2361-2368 (レベルⅢ)

CQ 28

再発に対する secondary debulking surgery (SDS) の
適応と手術方針は？

推奨

- ① 再発時期，初回手術の状況，再発部位，病変の個数およびPSなどを総合的に判断して，慎重にSDSの適応を決定する（グレードC1）。
- ② SDSを行う際は，可能な限り腫瘍の完全切除を目指す（グレードC1）。

☞ フローチャート3参照

【目的】

再発卵巣癌は難治性であるが，症例によっては腫瘍減量術が予後を改善し，長期生存や治癒をもたらす可能性がある。その適応と手術方針について検討する。

【解説】

再発に対する腫瘍減量術が，二次化学療法と比較して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く，十分なエビデンスがないため，現状ではSDSを標準治療として推奨することはできず，SDSの明確な適応もない。しかし，後方視的な検討により，一定期間以上のDFIを有する症例で，腫瘍の完全切除が可能な症例は，SDSによって予後が改善される可能性があると考えられており，SDSを考慮してよい。

NCCNガイドライン2013年版では，SDSを施行する条件として，DFIが少なくとも6カ月あることとしている。DFIが6カ月未満の症例は化学療法抵抗性で極めて予後不良であり，SDSの効果も通常は得られないため，過去のほとんどの研究においてその対象症例となっていない。したがって，DFIが6カ月以上であることは，SDSを行うための目安と考えられる。さらに，DFIは12～24カ月以上と長いほうがSDS後の予後が良好である¹⁻¹⁰。

SDS後の残存腫瘍径が1cm未満であることが予後と相関するという報告もあるが¹⁰⁻¹³，腫瘍の完全切除のみが予後と相関するという報告^{2-5, 14, 15}も多く，2,109症例によるメタアナリシスでも，完全切除だけが予後と相関していた¹⁶。したがって，SDSを行う際，まずは腫瘍の完全切除を目指すべきであり，それが可能と予測される症例がSDSの適応症例となる。

腫瘍の完全切除を予測する因子として，I・II期の再発，初回手術時での完全切除，良好なPS，500mL以下と推定される腹水量，孤発性の再発，10cm以下の腫瘍サイズといったことが繰り返し報告されているが^{1-4, 11, 12, 15, 17}，それらをどのように組み合わせると正確に完全切除を予測できるのかは明らかにされていない。

なお、腸管、肝臓、脾臓、膵臓、横隔膜、腎静脈より頭側のリンパ節など、婦人科医が通常扱わない部位に再発を認めた20症例に対して、外科と共同で手術を行うことで良好な予後が得られたという報告がある¹⁸⁾。しかし、SDSに際して、具体的にどのような手術を行うべきかについて検討した報告は少ない。

【参考文献】

- 1) Oksefjell H, Sandstad B, Tropé C. The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2009 ; 20 : 286-293 (レベルⅢ)
- 2) Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. A prospective study. *Cancer* 1995 ; 76 : 1606-1614 (レベルⅢ)
- 3) 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 : 144-153 (レベルⅢ)
- 4) 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 : 1026-1032 (レベルⅢ)
- 5) Tay EH, Grant PT, Gebiski V, Hacker NF. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002 ; 99 : 1008-1013 (レベルⅢ)
- 6) Scarabelli C, Gallo A, Carbone A. Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001 ; 83 : 504-512 (レベルⅢ)
- 7) Chi DS, McCaughy 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 : 1933-1939 (レベルⅢ)
- 8) Segna RA, Dottino PR, Mandeli JP, Konsker K, Cohen CJ. Secondary cytoreduction for ovarian cancer following cisplatin therapy. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 434-439 (レベルⅢ)
- 9) Park JY, Eom JM, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Secondary cytoreductive surgery in the management of platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010 ; 101 : 418-424 (レベルⅢ)
- 10) Zang RY, Harter P, Chi DS, Sehouli J, Jiang R, Tropé CG, et al. Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort. *Br J Cancer* 2011 ; 105 : 890-896 (レベルⅡ)
- 11) 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 : 1152-1161 (レベルⅢ)
- 12) 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)
- 13) Tian WJ, Jiang R, Cheng X, Tang J, Xing Y, Zang RY. Surgery in recurrent epithelial ovarian cancer : benefits on Survival for patients with residual disease of 0.1-1 cm after secondary cytoreduction. *J Surg Oncol* 2010 ; 101 : 244-250 (レベルⅢ)
- 14) 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 : 74-79 (レベルⅢ)
- 15) 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 : 1702-1710 (レベルⅢ)
- 16) Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer : a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 265-274 (レベルⅡ)
- 17) Tian WJ, Chi DS, Sehouli J, Tropé CG, Jiang R, Ayhan A, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer : an evidence-based proposal for patient selection. *Ann Surg Oncol* 2012 ; 19 : 597-604 (レベルⅡ)

- 18) Burton E, Chase D, Yamamoto M, de Guzman J, Imagawa D, Berman ML. Surgical management of recurrent ovarian cancer : the advantage of collaborative surgical management and a multi-disciplinary approach. *Gynecol Oncol* 2011 ; 120 : 29-32 (レベルⅢ)

CQ 29

再発に対する放射線治療の適応は？

推奨

- ① 疼痛、出血などの症状を緩和するために考慮される（グレードC1）。
- ② 脳転移に対しては症状緩和だけでなく、予後改善のために考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート3参照

【目的】

再発癌に対する放射線治療の適応と有効性を検討する。

【解説】

再発癌に対する放射線治療の予後改善効果は、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、脳転移などの遠隔転移である¹⁻⁹⁾。再発癌に対する放射線治療は、プラチナ製剤またはタキサン製剤抵抗性の腫瘍に対しても有効であり、適応となり得る。さらに、放射線治療の腫瘍縮小効果は一般的に良好で、奏効率は65～73%と報告されている^{3,6)}。症状の軽快が得られた症例は50～100%、症状が制御できた期間は中央値で5～11カ月と報告されている^{1,3,7)}。これらの結果から放射線治療は、再発癌によってもたらされる様々な症状、特に出血や痛みの緩和に有効である^{1,5)}。また、化学療法抵抗性の局所再発例への早期からの放射線治療は、予後を改善させる可能性が示唆されている¹⁻⁴⁾。脳転移に対する放射線治療は、通常分割照射に加えて⁸⁾ 定位手術的照射の有効性も報告されている⁹⁾。脳転移例の放射線治療奏効例は長期生存も可能なために、積極的に適応を検討する。

【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 : 213-220 (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 : 1256-1263 (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 : 250-256 (レベルⅢ)

- 5) May LF, Belinson JL, Roland TA. Palliative benefit of radiation therapy in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990 ; 37 : 408-411 (レベルⅢ)
- 6) Lee SW, Park SM, Kim YM, Kim YS, Choi EK, Kim DY, et al. Radiation therapy is a treatment to be considered for recurrent epithelial ovarian cancer after chemotherapy. *Tumori* 2011 ; 97 : 590-595 (レベルⅢ)
- 7) E C, Quon M, Gallant V, Samant R. Effective palliative radiotherapy for symptomatic recurrent or residual ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 204-209 (レベルⅢ)
- 8) Rather ES, Toy E, O' Malley DM, McAlpine J, Rutherford TJ, Azodi M, et al. Brain metastases in epithelial ovarian and primary peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 856-859 (レベルⅢ)
- 9) Lee YK, Park NH, Kim JW, Song YS, Kang SB, Lee HP. Gamma-knife radiosurgery as an optimal treatment modality for brain metastases from epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008 ; 108 : 505-509 (レベルⅢ)

CQ 30

腸閉塞，腹水貯留にどのように対応するか？

推奨

腸閉塞

- ① オクトレオチドの投与は、嘔気・嘔吐に対して強く奨められる（グレードA）。
- ② 姑息的手術により物理的な閉塞を解除することは、嘔気・嘔吐の改善のために奨められる（グレードB）。
- ③ コルチコステロイドの投与は、嘔気・嘔吐の緩和のために考慮される（グレードC1）。

腹水貯留

- ① 生命予後が1～2カ月以内と予想される終末期がん患者において、腹水による苦痛がある場合には、輸液量を1,000mL/日以下にする（グレードC1）。
- ② 腹水による苦痛の緩和目的に、病態を考慮した上で利尿薬の投与、腹水ドレナージ、腹腔静脈シャント、腹水濾過濃縮再静注法（cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy ; CART）が考慮される（グレードC1）。

📄 フローチャート3参照

【目的】

腸閉塞，腹水貯留に対する治療を検討する。

【解説】

悪性腫瘍に起因する消化管閉塞はmalignant bowel obstruction（MBO）と表記される。卵巣がん患者の5～42%に認められ¹⁾，再発病変の増大や腹膜播種病変の浸潤や圧排，腸間膜のひきつれ，腸管神経麻痺などによって発症する。完全閉塞の場合に放置すれば，患者は強い腹部膨満感と激しい嘔気・嘔吐や激痛を訴え，予後は数日から数週間と極めて不良である²⁾。

全身状態が良好で，閉塞部位が1～2カ所であり，手術による症状改善で2～3カ月以上の予後が期待できる場合には，閉塞部位の切除やバイパス術，ストーマ造設などの姑息的手術を考慮する²⁾。外科的治療を行うことで，消化器がんや婦人科がんに起因する消化管閉塞による症状のうち，42～80%をコントロールすることが可能であったというメタアナリシスがある³⁾。手術適応のない症例には，中～長期にわたる消化管減圧を

目的として、胃瘻を造設して間欠的に減圧することの有用性も報告されている^{4,5)}。MBOの際には、腸管内圧が上昇して腸管壁が伸展するため、局所の循環不全により腸管粘膜からの電解質や水分の吸収能が低下し、さらに消化液が貯留して、より拡張するという悪循環が生じる⁶⁾。

コルチコステロイド投与による嘔気・嘔吐の緩和に関しては、2つの系統的レビュー^{7,8)}と、それに含まれる2つのランダム化比較試験^{9,10)}があるが、未だ効果を示す科学的根拠は十分ではない。

オクトレオチドは、胃、十二指腸、小腸などの消化管内皮のソマトスタチンレセプター (somatostatin receptor type 2; SSTR2) を介して消化管ホルモンの分泌を抑制し、消化液の分泌抑制、電解質や水分の吸収促進により腸管内の減圧に寄与する可能性がある。プラセボ群との比較研究はないが、抗コリン剤であるブチルスコポラミンとのランダム化比較試験が3つ¹¹⁻¹³⁾と、その系統的レビューが1つ⁸⁾ある。いずれのランダム化比較試験でも、ブチルスコポラミン群に比してオクトレオチド群に、統計学的有意差をもって嘔気・嘔吐の改善がみられた。

全腹水中の10%程度が悪性疾患に伴ったものといわれ、なかでも卵巣がんをはじめとした、癌性腹膜炎による腹水が過半数を占める¹⁴⁾。肝硬変やネフローゼによる非炎症性の漏出性腹水は水分の漏出主体の病態であるが、癌性腹膜炎や細菌性腹膜炎による滲出性腹水は混濁し血性を示すことが多い。血清腹水アルブミン勾配 (serum-ascites albumin gradient; SAAG) は門脈圧亢進を診断するのに有用であり、SAAGが1.1g/dL以上であれば、門脈圧亢進に伴う腹水であると考えられる (診断精度97%)¹⁵⁾。

現在までに、腹水による患者の苦痛と輸液治療についての介入研究はない。腹部原発悪性腫瘍症例を対象に行われた多施設前方視的観察的研究では、死亡3週間前と1週間前に輸液を1,000mL/日以上行っていた群では、1,000mL/日未満の群に比して、腹水による苦痛スコアが有意に増悪した¹⁶⁾。また、腹水に対する利尿薬の効果を検討した比較試験はないが、スピロラクトンやフロセミドなどの利尿薬の観察研究では、平均43%に効果が認められている¹⁷⁾。

腹水に対する腹腔穿刺の効果を検討した比較試験はないが、観察研究などの結果から、腹腔穿刺では平均94%に効果が認められている¹⁷⁾。Denver シャントに代表される腹腔静脈シヤントと他の治療法の効果を比較した研究はないが、これまでのケースシリーズの結果では、腹腔静脈シヤントの効果は平均78%で認められている¹⁷⁾。シヤント閉塞の発生率は40~50%と比較的高いが、出血や血栓塞栓症、腹膜炎など、その他の合併症の発生率は10~25%程度と報告されている^{17,18)}。腹水濾過濃縮再静注法 (CART) は、診療報酬加算も可能で、症状緩和と腹水中自己蛋白の再利用効果が報告されているが、エンドトキシンやサイトカインによる一過性の発熱に注意を要する¹⁹⁾。

【参考文献】

- 1) Ripamonti C, Twycross R, Baines M, Bozzetti F, Capri S, De Conno F, et al : Working Group of the European Association for Palliative Care. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. *Support Care Cancer* 2001 ; 9 : 223-233 (レベルⅣ)
- 2) Hope JM, Pothuri B. The role of palliative surgery in gynecologic cancer cases. *Oncologist* 2013 ; 18 : 73-79 (レベルⅣ)
- 3) Feuer DJ, Broadley KE, Shepherd JH, Barton DP. Systematic review of surgery in malignant bowel obstruction in advanced gynecological and gastrointestinal cancer. The Systematic Review Steering Committee. *Gynecol Oncol* 1999 ; 75 : 313-322 (レベルⅠ)
- 4) Campagnutta E, Cannizzaro R, Gallo A, Zarrelli A, Valentini M, De Cicco M, et al. Palliative treatment of upper intestinal obstruction by gynecological malignancy : the usefulness of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gynecol Oncol* 1996 ; 62 : 103-105 (レベルⅣ)
- 5) Herman LL, Hoskins WJ, Shike M. Percutaneous endoscopic gastrostomy for decompression of the stomach and small bowel. *Gastrointest Endosc* 1992 ; 38 : 314-318 (レベルⅣ)
- 6) Fallon MT. The physiology of somatostatin and its synthetic analogue, octreotide. *Eur J Palliat Care* 1994 ; 1 : 20-22 (レベルⅣ)
- 7) Feuer DJ, Broadley KE. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database of Syst Rev* 2000 ; (2) : CD001219 (レベルⅠ)
- 8) Mercadante S, Casuccio A, Mangione S. Medical treatment for inoperable malignant bowel obstruction : a qualitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007 ; 33 : 217-223 (レベルⅠ)
- 9) Hardy J, Ling J, Mansi J, Isaacs R, Bliss J, A' Hern R, et al. Pitfalls in placebo-controlled trials in palliative care : dexamethasone for the palliation of malignant bowel obstruction. *Palliat Med* 1998 ; 12 : 437-442 (レベルⅡ)
- 10) Laval G, Girardier J, Lassaunière JM, Leduc B, Haond C, Schaerer R. The use of steroids in the management of inoperable intestinal obstruction in terminal cancer patients : do they remove the obstruction ? *Palliat Med* 2000 ; 14 : 3-10 (レベルⅡ)
- 11) Mystakidou K, Tsilika E, Kalaidopoulou O, Chondros K, Georgaki S, Papadimitriou L. Comparison of octreotide administration vs conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer : a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Anticancer Res* 2002 ; 22 : 1187-1192 (レベルⅡ)
- 12) Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, Zecca E, De Conno F, Casuccio A. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes : a prospective randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2000 ; 19 : 23-34 (レベルⅡ)
- 13) Mercadante S, Ripamonti C, Casuccio A, Zecca E, Groff L. Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. *Support Care Cancer* 2000 ; 8 : 188-191 (レベルⅡ)
- 14) Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 1988 ; 8 : 1104-1109 (レベルⅣ)
- 15) Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992 ; 117 : 215-220 (レベルⅣ)
- 16) Morita T, Hyodo I, Yoshimi T, Ikenaga M, Tamura Y, Yoshizawa A, et al. Association between hydration volume and symptoms in terminally ill cancer patients with abdominal malignancies. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 640-647 (レベルⅢ)
- 17) Becker G, Galandi D, Blum HE. Malignant ascites : systematic review and guideline for treatment. *Eur J Cancer* 2006 ; 42 : 589-597 (レベルⅠ)
- 18) Sugawara S, Sone M, Arai Y, Sakamoto N, Aramaki T, Sato Y, et al. Radiological insertion of Denver peritoneovenous shunts for malignant refractory ascites : a retrospective multicenter study (JIVROSG-0809) *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011 ; 34 : 980-988 (レベルⅢ)
- 19) Japanese CART Study Group, Matsusaki K, Ohta K, Yoshizawa A, Gyoda Y. Novel cell-free and

concentrated ascites reinfusion therapy (KM-CART) for refractory ascites associated with cancerous peritonitis : its effect and future perspectives. Int J Clin Oncol 2011 ; 16 : 395-400 (レビューⅢ)