

第2章 ■ 卵巣癌

総説

本邦の卵巣癌罹患数は増加傾向にあり、2007年には8,631人と報告されている¹⁾。卵巣癌による死亡者数も増加傾向にあり、2011年は4,705人であった¹⁾。卵巣癌は女性性器悪性腫瘍の中で最も死亡者数の多い疾患である。卵巣癌では進行期が重要な予後因子とされており、Ⅲ・Ⅳ期症例の予後は不良である²⁾。また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%の症例が予後不良なⅢ・Ⅳ期症例である^{2,3)}。つまり、進行症例における治療成績の向上が卵巣がん治療の重要な課題である。

病理組織型

卵巣癌は化学療法への反応性が良好な腫瘍であると考えられてきたが、より有効な治療法が現在でも模索されている⁴⁾。組織学的には、漿液性腺癌、粘液性腺癌、類内膜腺癌、明細胞腺癌、悪性プレナー腫瘍・移行上皮癌などに分類されるが、近年の臨床病理学のおよび分子生物学的検討によってこれらの亜型の組織発生、抗がん剤感受性が異なることが明らかになった。なお、本邦の組織型別発生頻度は漿液性腺癌36%、粘液性腺癌11%、類内膜腺癌17%、明細胞腺癌24%である³⁾。

漿液性腺癌はhigh-gradeとlow-gradeに分けられ（下記参照）、前者が圧倒的多数を占める。High-grade serous carcinomaは卵巣がんの中で最も頻度の高い組織型で、その臨床病理学的特徴は進行例が多く、抗がん剤感受性が高いという古典的な卵巣がんの臨床像に反映されている。90%以上の症例でTP53変異が認められ、およそ半数程度は卵管采から発生すると考えられている⁴⁾。一方、low-grade serous adenocarcinomaは漿液性境界悪性腫瘍を背景に発生すると考えられており、進行例が少なくないが、増殖活性は低く、抗がん剤感受性が低い。KRASやBRAFの変異をもつ例が多いと報告されている⁴⁾。エストロゲン受容体が陽性だが、ホルモン療法の有効性については検証されていない⁴⁾。

明細胞腺癌は約半数がⅠ期で診断され、進行例は少ないが、抗がん剤感受性が低い。多くは子宮内膜症を背景に発生し、ARID1AやPIK3CAの変異が認められる例が多い⁴⁾。

類内膜腺癌はlow-gradeの例が多く、進行例は少ない⁴⁾。子宮内膜症に関連する腫瘍で、ARID1Aに加えてPIK3CAの変異が認められることがある⁴⁾。

粘液性腺癌は腸型粘液性境界悪性腫瘍と併存することが多いことから、良性粘液性腫瘍を母地として発生すると考えられている（腺腫-癌シークエンス⁴⁾）。内頸部様境界悪性腫瘍が癌化する例は稀である。粘液性腺癌は肉眼的には多房性嚢胞を形成し、腫瘍径

は10cmをこえることが多いが、進行例や両側発生は少なくKRAS変異が高頻度にみられる⁴⁾。

移行上皮癌の本態はhigh-grade serous carcinomaあるいは低分化型類内膜腺癌であることが示唆されている⁵⁾。

このように卵巣癌はheterogeneousな疾患群で、組織亜型ごとに異なる分子生物学的機序により発生することが明らかとなっている⁴⁾。したがって、組織型ごとに正確な診断のもとに治療を行うとともに、最適な治療戦略を確立する必要があり、現在はその過渡期である。

付記 卵巣癌のgrade

治療方針の決定にあたっては組織型、進行期とともに腫瘍のgradeが重要である。FIGO分類⁶⁾、GOG分類⁷⁾などの様々な分類が存在するが、世界的に広く受け入れられている分類はない。WHO分類では細胞異型と構築に基づいてgrade 1（高分化型）、grade 2（中分化型）、grade 3（低分化型）に分けられるが、それぞれの定義は必ずしも明確ではない。そのため、事実上はFIGO分類、GOG分類などが施設ごとに用いられているのが現状である。

一般的には類内膜腺癌、漿液性腺癌、粘液性腺癌は、子宮体部内膜の類内膜腺癌と同様に充実性成分の量によってgradeが決定される⁷⁾。すなわち、充実性増殖の占める割合が5%以下、6～50%、50%をこえる場合にそれぞれgrade 1、grade 2、grade 3とし、grade 1、grade 2で核異型が高度の場合はgradeを1ランク上げる。しかし近年、漿液性腺癌はlow-gradeとhigh-gradeに分類されている⁸⁾。細胞異型の点ではlow-gradeがgrade 1、high-gradeがgrade 2およびgrade 3にほぼ対応する。一方、類内膜腺癌については、low-gradeがgrade 1、grade 2に、high-gradeはgrade 3に対応するが、前者は子宮内膜症と関連して発生し、後者は*de novo*発生する。粘液性腺癌は多くがgrade 1またはgrade 2で、grade 3は例外的である。予後の観点からは圧排型（expansile type）、侵入型（infiltrating type）のいずれであるかが重要で、侵入型の場合にのみ充実性成分の量に基づいてgradeを評価する。明細胞腺癌と稀な腫瘍である小細胞癌（高カルシウム血症型、肺型）にはgrade分類が適用されない。扁平上皮癌は角化の程度、細胞異型により、悪性プレナー腫瘍・移行上皮癌は膀胱の尿路上皮癌と同様に主に細胞異型によってgradeが評価される。未分化癌はgrade 4として取り扱われる。

手術療法

手術の目的は組織型の確定とsurgical stagingを行うことである（CQ01, CQ02）。

手術の完遂度は治療因子の中でも特に重要な予後因子である。とりわけ進行癌においては術後の残存腫瘍径は予後と相関するといわれており、残存腫瘍径が小さいほど、つまりcomplete surgeryにできたほうが予後良好という報告が多い⁹⁻¹²⁾。よって、手術に際しては病巣の完全摘出を目指した最大限の腫瘍減量（primary debulking surgery；PDS）を行うのが原則である。しかし、進行癌で広汎な腹膜播種や転移巣を伴うために完全摘出が不可能と予想される症例、大量腹水症例、全身状態不良症例、血栓症などの重篤な合併症症例に対しては、術前化学療法（neoadjuvant chemotherapy；NAC）を数サイクル施行後の手術（interval debulking surgery；IDS）を考慮することがある。

近年NAC + IDSとPDSのランダム化比較試験が複数実施され、進行癌におけるNACの有用性が検証されているところである¹³⁾ (CQ02, CQ03, CQ14)。

妊孕性温存における手術は、病理組織学的・臨床的条件を十分に考慮し、病巣の完全摘出や進行期の決定をできるだけ損なうことなく実行される必要がある (CQ04)。

術前評価、術中所見で術式決定が困難な場合は、術中迅速病理組織学的診断が治療方針を決定する上で重要である (CQ07)。しかしながら、術中迅速病理検査で卵巣癌と確定し得ず手術を終了し、術後病理検査において卵巣癌と判明した症例に対しては、再開腹によるstaging laparotomyの施行が推奨される (CQ08)。

卵巣癌に対する腹腔鏡下手術の報告には現在のところランダム化比較試験がなく、科学的根拠に乏しいと言わざるを得ない。また、現時点で保険収載もされておらず、非常に限られた臨床状況での治療選択となる。卵巣癌における腹腔鏡下手術は、現時点では開腹手術に代わる標準手術ではない (CQ06)。

BRCA1 あるいは*BRCA2* (*BRCA1/2*) 遺伝子に変異を認める女性は、乳癌および卵巣癌の発症リスクが高まることが知られており、遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer ; HBOC) と呼ばれ、常染色体優性の遺伝形式をとる。卵巣癌に関しては、*BRCA1* 変異で生涯発症危険率は36～63%、*BRCA2* 変異で10～27%といわれる¹⁴⁾。欧米ではこれらの変異が判明している女性に対しては、risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) を施行することが推奨されている¹⁵⁻¹⁸⁾ (CQ05)。この*BRCA1/2* 遺伝子の検査をどのような人に奨めるべきであるかは、十分な問診と家族歴を聴取した上で決定される。NCCNガイドライン2014年版では、表3のような条件を満たす場合が一次検査基準とされている。

付記 卵巣癌と静脈血栓塞栓症

卵巣癌は、他癌腫と比べて血栓塞栓症の発症リスクが高く、周術期管理には注意が必要である¹⁹⁾。そのため、術前に血栓塞栓症の存在を検索することが重要で、Wells scoreやDダイマーの測定が血栓塞栓症の予知に有用である²⁰⁻²²⁾。また、下肢超音波断層法検査や造影CTで血栓塞栓症が判明した場合には、下大静脈フィルターの留置を検討する。

2013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』では、悪性腫瘍手術を行う際の血栓塞栓症の予防として、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、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を薬物療法と併用して行うことが推奨されている²³⁾。術後血栓塞栓症の高リスク因子としては、血栓の既往、麻酔時間が2時間以上、4日間以上の臥床、進行癌症例、年齢60歳以上が挙げられており、このような症例には4週間の抗凝固療法が推奨されている²⁴⁾。

化学療法

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が²⁵⁾、進行卵巣癌 (Ⅲ・Ⅳ期) の5年生存率はおよそ20% 台にとどまり、女性性器悪性腫瘍の中でも最も予後不良と

表3 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) の一次検査基準

1.	<i>BRCA1/2</i> 遺伝子変異のある家族がいる
2.	乳癌患者のうち、以下の条件を1つ以上満たすもの
1)	45歳以下発症
2)	50歳以下発症で 2つ以上の原発乳癌 年齢を問わず近親者に乳癌患者がいる 家族歴が不明、あるいは限定的にしかわからない
3)	60歳以下発症で トリプルネガティブ (ER PR HER2) 乳癌患者
4)	年齢にかかわらず 1名以上の50歳以下発症の近親者乳癌患者がいる 2名以上 (年齢不問) の近親者乳癌患者がいる 1名以上の近親者上皮性卵巣癌患者がいる 2名以上の膀胱癌または前立腺癌 (Gleason > 7) がある
3.	上皮性卵巣癌/卵管癌/腹膜癌患者
4.	男性乳癌患者
5.	膀胱癌または前立腺癌 (Gleason > 7) のうち 2名以上の近親者乳癌/卵巣癌/膀胱癌/前立腺癌の家族歴がある
6.	家族歴で以下の条件を満たすもの
1)	第1度または第2度近親者が上記基準に合致する
2)	第3度近親者が乳癌または卵巣癌患者であり、さらに2名以上の乳癌および卵巣癌の近親者がいる

(NCCNガイドライン2014年版より抜粋)

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National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) で確認された²⁶⁾ (CQ09)。

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 (CQ10)。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²⁷⁾。

婦人科悪性腫瘍研究機構 (Japanese Gynecologic Oncology Group ; JGOG) 主導で行われたTC療法 (conventional TC療法) とパクリタキセルの毎週投与方法 (dose-dense TC療法) のランダム化比較試験 (JGOG3016) の結果、dose-dense TC療法群で有意に無増悪生存期間 (progression free survival ; PFS) および全生存期間 (overall survival ; OS) の延長を認めたことから^{28,29)}、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 (CQ09)。

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いう複数のランダム化比較試験³⁰⁻³²⁾ とメタアナリシス^{33,34)} の結果が欧米から報告されている。それにもかかわらず、腹腔内投与は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未だ確立されていないのが現状である。本邦では、カルボプラチンの腹腔内投与についての報告^{35,36)}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2010年から開始されている³⁷⁾ (CQ13)。

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^{38,39)}、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^{2,3)}。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 (CPT-P) 療法を比較するJGOG主導による初の国際共同臨床試験 (GCIG/JGOG3017 試験) が実施された。最終解析の結果、TC療法とCPT-P療法の間でPFSならびにOSにおいて有意な差は認められなかった⁴⁰⁾ (CQ12)。

卵巣癌の長期予後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。2013年11月にベバシズマブが卵巣癌に対する効能・効果追加の承認を取得し、その有用性が期待されるが、使用する際には慎重な患者選択と適切な有害事象のモニターが必要である (CQ18)。

なお、2010年のGynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statementでは、臨床試験に関し、進行卵巣癌での化学療法 (維持化学療法を含む) に対する主要評価項目 (エンドポイント) は、OSでは進行再発後の後治療の影響があるため、PFSが妥当であるとしている⁴¹⁾。最近の分子標的治療薬の臨床試験でのエンドポイントはPFSに設定されている場合が多いことにも留意すべきである (CQ18)。

【参考文献】

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター. がん情報サービス. がんの統計 '12 http://ganjoho.jp/professional/statistics/backnumber/2012_jp.html (レベルⅣ)
- 2) 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)
- 3) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 2012年度患者年報. 日産婦誌 2014; 66: 1024-1038 (レベルⅣ)
- 4) Gurung A, Hung T, Morin J, Gilks CB. Molecular abnormalities in ovarian carcinoma: clinical, morphological and therapeutic correlates. Histopathology 2013; 62: 59-70 (レベルⅢ)
- 5) Takeuchi T, Ohishi Y, Imamura H, Aman M, Shida K, Kobayashi H, et al. Ovarian transitional cell carcinoma represents a poorly differentiated form of high-grade serous or endometrioid adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2013; 37: 1091-1099 (レベルⅢ)
- 6) International Federation of Gynecology and Obstetrics. Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. Acta Obstet Gynecol Scand 1971; 50: 1-7 (レベルⅣ)
- 7) Benda JA, Zaino R, Gynecologic Oncology Group. GOG pathology manual. Buffalo, NY. 1994 (レベルⅣ)
- 8) Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. Am J Surg Pathol 2004; 28: 496-504 (レベルⅢ)
- 9) Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2008; 26: 83-89 (レベルⅠ)
- 10) Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007; 25:

- 3621-3627 (レベルⅠ)
- 11) 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: 559-564 (レベルⅢ)
 - 12) Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Aghajanian C, Barakat RR, Chi DS. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 276-281 (レベルⅢ)
 - 13) Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943-953 (レベルⅡ)
 - 14) Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676-689 (レベルⅢ)
 - 15) Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, et al; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA* 2006; 296: 185-192 (レベルⅢ)
 - 16) Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1331-1337 (レベルⅡ)
 - 17) Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans G, Isaacs C, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 223-229 (レベルⅡ)
 - 18) Chang-Claude J, Andrieu N, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, Peock S, et al. Age at menarche and menopause and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 740-746 (レベルⅢ)
 - 19) Iodice SJ, Gandini S, Löhr M, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Venous thromboembolic events and organ-specific occult cancers: a review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 781-788 (レベルⅠ)
 - 20) Satoh T, Oki A, Uno K, Sakurai M, Ochi H, Okada S, et al. High incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer. *Br J Cancer* 2007; 97: 1053-1057 (レベルⅢ)
 - 21) Ljungqvist M, Söderberg M, Moritz P, Ahlgren A, Lärfars G. Evaluation of Wells score and repeated D-dimer in diagnosing venous thromboembolism. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 285-288 (レベルⅢ)
 - 22) Kawaguchi R, Furukawa N, Kobayashi H. Cut-off value of D-dimer for prediction of deep venous thrombosis before treatment in ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2012; 23: 98-102 (レベルⅢ)
 - 23) Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update *J Clin Oncol* 2013; 31: 2189-2204 (ガイドライン)
 - 24) Venous Thromboembolic Disease. VTE2 (Version 1. 2013) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン)
 - 25) 須川 侖, 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: 1135-1141 (レベルⅢ)
 - 26) Trimble EL, Christian MC, Korsay C. Surgical debulking plus paclitaxel based adjuvant chemotherapy superior to previous ovarian cancer therapies. *Oncology* 1999
<http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/88153> (レベルⅡ)
 - 27) 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: 1419-1425 (レベルⅡ)
 - 28) 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: 1331-1338 (レベルⅡ)
 - 29) Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, et al. Long-term

- results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016) : a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 1020-1026 (レベルⅡ)
- 30) 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 : 1950-1955 (レベルⅡ)
- 31) 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 : 1001-1007 (レベルⅡ)
- 32) 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 Engl J Med* 2006 ; 354 : 34-43 (レベルⅡ)
- 33) 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)
- 34) 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 : 561-570 (レベルⅠ)
- 35) 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 : 637-643 (レベルⅢ)
- 36) Fujiwara K, Nagao S, Kigawa J, Noma J, Akamatsu N, Miyagi Y, 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 : 834-837 (レベルⅡ)
- 37) Fujiwara K, Aotani E, Hamano T, Nagao S, Yoshikawa H, Sugiyama T, et al. A randomized Phase II/III trial of 3 weekly intraperitoneal versus intravenous carboplatin in combination with intravenous weekly dose-dense paclitaxel for newly diagnosed ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. *J Clin Oncol* 2011 ; 41 : 278-282 (レベルⅡ)
- 38) 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 : 1040-1044 (レベルⅢ)
- 39) Pectasides D, Fountzilas 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 : 285-291 (レベルⅢ)
- 40) Okamoto A, Sugiyama T, Hamano T, Kim J, Kim B, Enomoto T, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel / carboplatin (PC) versus cisplatin / irinotecan (CPT-P) as first-line chemotherapy in patients with clear cell carcinoma (CCC) of the ovary : a Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG)/GCIG study. 2014 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 5s (suppl ; abstr 5507) (レベルⅡ)
- 41) Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer : report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21 : 750-755 (レベルⅣ)

CQ 01

病巣が卵巣に限局していると予想される卵巣癌に対して推奨される手術術式は？

推奨

- ① 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 + 骨盤・傍大動脈リンパ節郭清（生検）+ 腹腔内各所の生検が奨められる（グレードB）。
- ② 腹腔内各所の生検は、ダグラス窩、壁側腹膜、横隔膜表面、腸管や腸間膜表面および疑わしい病変部の生検が考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート1参照

【目的】

病巣が卵巣に限局していると予想される症例でも、staging laparotomyによって腹膜播種や後腹膜リンパ節転移が病理組織学的にわかりⅡ・Ⅲ期となる症例がある。Ⅰ期と考えられる早期卵巣癌に対する適切な術式について検討する。

【解説】

術前・術中に病巣が卵巣に限局していると予想される早期卵巣癌に対しては、患側である付属器摘出術のみではなく、転移や浸潤の有無を確認するため対側付属器摘出術および子宮全摘出術（基本的に単純子宮全摘出術）を施行、また腹腔内播種検索のために腹腔細胞診（腹水もしくは洗浄腹水）にあわせ大網切除術、腹腔内各所の腹膜生検が推奨される。さらに後腹膜リンパ節転移も考慮し、骨盤から傍大動脈までのリンパ節郭清もしくは生検も推奨される。しかし、これら癌の広がりを検索するstaging laparotomyは、病理組織学的に進行期を決定し、術後治療を省略できる症例を抽出する観点から奨められる術式であり、staging laparotomy自体が予後を直接改善するかどうかのエビデンスは未だないのが現状である。

進行期分類に必要な基本的検査である腹腔細胞診は、採取する腹水が十分ある場合は腹水の性状や量を確認し採取する。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。

大網の切除法には、横行結腸下で切除する大網部分切除術、胃大網動静脈直下で切除する大網全切除術、胃大網動静脈を切除する大網全切除術がある。三者のうち、どの術式が最も推奨されるかを示す文献はない。大網切除により炎症防御機構や殺腫瘍性の喪失、大網の豊富な栄養血管の消失による腹部手術後再構築の遅延も報告されている¹⁾。しかしながら、早期卵巣癌と術中診断された症例の2～7%に大網転移があるこ

とから、早期卵巣癌に対しても大網部分切除術は必須である¹⁾。

後腹膜（骨盤・傍大動脈）リンパ節郭清（生検）は、正確な進行期を知る上で診断的意義は確立されているものの、治療的な意義は必ずしも確立されていない。郭清（生検）の範囲は骨盤リンパ節と左腎静脈下縁の高さまでの傍大動脈リンパ節である（28頁図1参照）。

臨床進行期I期6,686人の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I期と診断された群は、リンパ節郭清をしないでI期と診断された群より有意に予後良好であった²⁾。一方、pT1・pT2期422人の後方視的研究では、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清を施行した群と、施行しなかった群での予後に有意差はなかった³⁾。また、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⁴⁾。骨盤・傍大動脈リンパ節転移の頻度をみたとき、骨盤・傍大動脈どちらも同じ程度との報告⁵⁾や傍大動脈リンパ節転移の頻度が最も高いとの報告⁶⁾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ている。

系統的な後腹膜リンパ節郭清を行ったpT1期例でのリンパ節転移率は5～21%、平均13%程度であり、骨盤および傍大動脈リンパ節それぞれの転移率は7.3%、8.1%、pT2期までを含めた14文献のレビューでは、pT1・pT2期での骨盤および傍大動脈リンパ節への転移率はそれぞれ7.2%、11.4%⁷⁾であった。pT1期、亜分類別の後腹膜リンパ節への転移率はIa期11%、Ib期16%、Ic期13%であり、転移率に有意な差はなかった⁸⁻¹⁴⁾。組織型別・grade別にみた後腹膜リンパ節への転移頻度に関して、組織型では漿液性腺癌で頻度が高く、gradeでは高い（分化度が低い）ほど頻度が高いとの報告がある⁷⁾。

腹腔内各所の生検を積極的に行うことは、正しい進行期の決定に際し重要である。開腹時に腹腔内各所を十分に観察し、播種病巣を疑う場合には、ダグラス窩、膀胱腹膜、左右骨盤側壁、左右傍結腸溝、右横隔膜の腹膜生検（右横隔膜腹膜は擦過細胞診でも可）が推奨される¹⁵⁾。

虫垂切除に関しては、粘液性腺癌が疑われる場合には、虫垂原発癌との鑑別のため虫垂切除術を考慮する^{16,17)}。卵巣癌における虫垂切除の意義は確立していないが、2.8%に肉眼的に正常な虫垂への転移を認めたという報告もある¹⁶⁾。

【参考文献】

- 1) Arie AB, McNally L, Kapp DS, Teng NN. The omentum and omentectomy in epithelial ovarian cancer : a reappraisal : part II -The role of omentectomy in the staging and treatment of apparent early stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013 ; 131 : 784-790 (レベルⅢ)
- 2) 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 : 12-19 (レベルⅡ)
- 3) Oshita T, Itamochi H, Nishimura R, Numa F, Takehara K, Hiura M, et al. Clinical impact of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer : a retrospec-

- tive survey by the Sankai Gynecology Study Group. *Int J Clin Oncol* 2013 ; 18 : 1107-1113 (レベルⅢ)
- 4) 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)
 - 5) Pereira A, Magrina JF, Rey V, Cortes M, Magtibay PM. Pelvic and aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 604-608 (レベルⅢ)
 - 6) 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 : 803-808 (レベルⅢ)
 - 7) Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, Slangen BF, Kruse AJ, Kruitwagen RF. Lymph node metastasis in stage I and II ovarian cancer : a review. *Gynecol Oncol* 2011 ; 123 : 610-614 (レベルⅢ)
 - 8) 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 : 251-255 (レベルⅢ)
 - 9) 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 : 305-308 (レベルⅢ)
 - 10) 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)
 - 11) 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 : 427-431 (レベルⅢ)
 - 12) Harter P, Gnauert K, Hils R, Lehmann TG, Fisseler-Eckhoff A, Traut A, et al. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 1238-1244 (レベルⅢ)
 - 13) Fournier M, Stoeckle E, Guyon F, Brouste V, Thomas L, MacGrogan G, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer : sites and risk factors in a series of 355 patients. *Int J Clin Oncol* 2009 ; 19 : 1307-1313 (レベルⅢ)
 - 14) Nomura H, Tsuda H, Susumu N, Fujii T, Banno K, Kataoka F, et al. Lymph node metastasis in grossly apparent stage I and II epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010 ; 20 : 341-345 (レベルⅢ)
 - 15) Ovarian cancer surgical procedure. *GOG surgical manual* 2010 : 16-17 (レベルⅣ)
 - 16) Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Salman MC, Celik NY, Yuce K, et al. Routine appendectomy in epithelial ovarian carcinoma : is it necessary ? *Obstet Gynecol* 2005 ; 105 : 719-724 (レベルⅢ)
 - 17) Dietrich CS 3rd, Desimone CP, Modesitt SC, Depriest PD, Ueland FR, Pavlik EJ, et al. Primary appendiceal cancer : gynecologic manifestations and treatment options. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 602-606 (レベルⅢ)

CQ 02

術前にⅡ期以上と考えられる進行卵巣癌に対して推奨される手術術式は？

推奨

肉眼的残存腫瘍がない状態（complete surgery）を目指した最大限の腫瘍減量術（debulking surgery）が強く奨められる（グレードA）。

☞フローチャート1参照

【目的】

進行卵巣癌に対して推奨される手術術式を検討する。

【解説】

進行癌における手術の基本は、腹腔内播種や転移病巣の可及的摘出を行う primary debulking surgery（PDS）である。

残存腫瘍径と予後は相関するとされ、PDSによって最大残存腫瘍径1cm未満にできた場合を optimal surgery、1cm以上の場合を suboptimal 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¹⁻⁴。さらに、最近では complete surgery として、肉眼的残存腫瘍のない状態にできた場合には、1cm未満にできた場合の optimal surgery より有意に予後が改善することが示されている⁵⁻⁸。

しかし、進行例では基本術式（両側付属器摘出術＋子宮全摘出術＋大網切除術）で対応できる症例は少なく、基本術式のみによる optimal surgery 達成率は、Ⅲ期例では文献的に24～46%である⁵。

進行例に対するPDSには定型的な方法・手順というものは存在しない。播種・転移臓器にかかわらず可能な限りの腫瘍摘出を行い、腫瘍減量を図ることが基本である。播種や転移病巣に対して、膀胱子宮窩、ダグラス窩、傍結腸溝などの各種の腹膜播種病巣を、周辺腹膜とともに切除することを考慮する⁹。ダグラス窩部位での直腸への浸潤、S状結腸への浸潤、大網播種病巣の横行結腸への浸潤進展、小腸への浸潤・転移を認めた場合は、積極的に腸管部分切除・再建術を考慮する必要がある。その場合、切除部位によっては人工肛門造設を要する場合もあることを十分説明しておく^{10,11}。また、虫垂切除に関しては、粘液性腺癌の場合において虫垂原発癌との鑑別のため虫垂切除術を考慮する^{12,13}。

横隔膜への播種病巣を認めた場合には、strippingもしくはfull-thickness resectionを考慮する¹⁴。横隔膜の播種病巣を切除することでcomplete surgeryの達成率が高まる¹⁵。脾臓への浸潤を認めた場合には、脾臓摘出術も考慮する¹⁶。その他、上腹部への播種

病巣が進展・拡大している場合、肉眼的に完全摘出できた例の予後は改善されるため、積極的にcomplete surgeryの遂行を考慮する^{2,5-7)}。

後腹膜リンパ節の郭清や生検は、正確な進行期を知る上での診断的意義は確立されているが、治療的な意義は必ずしも確立されていない。進行卵巣癌症例に対しては、転移播種病巣が外科的に制御できた場合において後腹膜リンパ節郭清を考慮する。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では、後腹膜リンパ節の系統的郭清がPFSを有意に改善していたが、OSには有意差は認めなかった¹⁷⁾。他方、optimal surgeryを完遂し得た症例では、リンパ節郭清はPFSを改善する可能性が示唆された¹⁸⁾。

付記 高齢者に対する手術術式

高齢者の年齢の定義はないが、高齢者においても肉眼的残存腫瘍がない状態(complete surgery)を目指した、最大限の腫瘍減量術(debulking surgery)を行うことが望ましい。全身状態、栄養状態、合併症の状態を加味して手術プランを立てることが重要である。

高齢になると、合併症の増加、心肺機能の低下から周術期合併症が増加するので注意が必要となる¹⁹⁾。卵巣癌術後30日以内の死亡率は、70歳未満で1.5%であるのに対し、70~79歳では6.6%、80歳以上で9.8%と上昇する。死亡の原因として、術後感染、出血(24%)、呼吸不全(18%)、心不全(13%)、血栓・塞栓症(11%)が挙がる²⁰⁾。両側付属器摘出術+子宮全摘出術+大網切除術の基本術式だけではなく、腸管部分切除術、横隔膜切除術、脾臓摘出術など手術の複雑性が増すごとに周術期合併症が増加するので、術後管理に注意が必要である²¹⁾。年齢だけを基準として術式を決定するのではなく、全身状態や栄養状態、診断時のステージを考慮して術式を決定する。

全身状態はPerformance Status (PS) (表4) やThe American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification system (表5) で評価し、ASAのClass 3以上(PS 3以上に相当)の全身状態や血清アルブミン3.0g/dL未満のような低栄養状態およびⅢ・Ⅳ期の進行症例に対しては特に配慮が必要になる^{19,22)}。このような症例には2~3サイクルのNACを行ってから手術を考慮する。全身状態や栄養状態が改善したのち、IDSとしてcomplete surgeryを行う²³⁾。

表4 ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status)

スコア	患者の状態
0	無症状で社会的活動ができ、制限なく発病前と同等にふるまえる
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限をうけるが、歩行・軽労働や座業はできる
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽作業はできないが、日中50%以上は起居している
3	身の回りのことはある程度できるが、しばしば介助が必要で、日中の50%以上は就床している
4	身の回りのこともできず、常に介助が必要で、終日就床している

表5 ASA physical status classification system

Class 1	一般に良好, 合併症なし
Class 2	軽度の全身疾患を有するが, 日常生活動作は正常
Class 3	高度の全身疾患を有するが, 運動不可能ではない
Class 4	生命を脅かす全身疾患を有し, 日常生活は不可能
Class 5	瀕死であり, 手術をしても助かる可能性は少ない
Class 6	脳死状態

【参考文献】

- 1) 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 : 1248-1259 (レベルⅡ)
- 2) Eisenkop SM, Spirtos 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 : 390-396 (レベルⅢ)
- 3) 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 : 560-566 (レベルⅡ)
- 4) 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 : 8802-8811 (レベルⅡ)
- 5) 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 : 559-564 (レベルⅢ)
- 6) 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 IIIc epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2009 ; 35 : 315-319 (レベルⅢ)
- 7) 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)
- 8) 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 : 1234-1244 (レベルⅠ)
- 9) 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 : 1083-1090 (レベルⅢ)
- 10) 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 : 364-369 (レベルⅢ)
- 11) Juretzka MM, Barakat RR. Pelvic cytoreduction with rectosigmoid resection. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 (2 Suppl 1) : 40-44 (レベルⅢ)
- 12) Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Salman MC, Celik NY, et al. Routine appendectomy in epithe-

- lial ovarian carcinoma : is it necessary ? *Obstet Gynecol* 2005 ; 105 : 719-724 (レベルⅢ)
- 13) Dietrich CS 3rd, Desimone CP, Modesitt SC, Depriest PD, Ueland FR, Pavlik EJ, et al. Primary appendiceal cancer : gynecologic manifestations and treatment options. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 602-606 (レベルⅢ)
 - 14) 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 : 303-307 (レベルⅢ)
 - 15) Fanfani F, Fagotti A, Gallotta V, Ercoli A, Pacelli F, Costantini B, et al. Upper abdominal surgery in advanced and recurrent ovarian cancer : role of diaphragmatic surgery. *Gynecol Oncol* 2010 ; 116 : 497-501 (レベルⅢ)
 - 16) Eisenkop SM, Spirtos NM, Lin WC. Splenectomy in the context of primary cytoreductive operations for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 100 : 344-348 (レベルⅢ)
 - 17) 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 : 560-566 (レベルⅡ)
 - 18) du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer : a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phaseⅢ multicenter trials. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1733-1739 (レベルⅡ)
 - 19) Langstraat C, Aletti GD, Cliby WA. Morbidity, mortality and overall survival in elderly women undergoing primary surgical debulking for ovarian cancer : a delicate balance requiring individualization. *Gynecol Oncol* 2011 ; 123 : 187-191 (レベルⅢ)
 - 20) Gerestein CG, Damhuis RA, de Vries M, Reedijk A, Burger CW, Kooi GS. Causes of postoperative mortality after surgery for ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2009 ; 45 : 2799-2803 (レベルⅢ)
 - 21) Lim MC, Kang S, Song YJ, Park SH, Park SY. Feasibility and safety of extensive upper abdominal surgery in elderly patients with advanced epithelial ovarian cancer. *J Korean Med Sci* 2010 ; 25 : 1034-1040 (レベルⅢ)
 - 22) Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012 ; 124 : 10-14 (レベルⅢ)
 - 23) Glasgow MA, Yu H, Rutherford TJ, Azodi M, Silasi DA, Santin AD, et al. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) is an effective way of managing elderly women with advanced stage ovarian cancer (FIGO StageⅢC andⅣ). *J Surg Oncol* 2013 ; 107 : 195-200 (レベルⅢ)

CQ 03

初回手術(PDS)でsuboptimal surgeryとなった進行卵巣癌に対して、interval debulking surgery (IDS)は推奨されるか？

推奨

Suboptimal surgeryとなった進行症例には、化学療法中のIDSは選択肢として考慮される(グレードC1)。

☞ フローチャート1参照

【目的】

初回手術がsuboptimal surgeryとなった場合、その後の化学療法中に再び腫瘍減量術(IDS)を施行することで、予後改善が期待できるかを検討する。

【解説】

進行卵巣癌症例の標準治療は、初回手術時に最大限の腫瘍減量術(debulking surgery)を図った、つまりPDSを行った後に化学療法を行うことである。しかし、初回手術時に最大残存腫瘍径が1cm以下とならなかったsuboptimal症例に対して、化学療法中に再び腫瘍減量術(IDS)を行うことの有用性が検討されている。その意義については、予後の改善が期待できるとする報告¹⁾と、期待できないとする報告²⁾があり、現時点では一定の見解が得られていない。

初回手術時にsuboptimalとなった症例に対して、IDSの予後への有用性を検討したランダム化比較試験には次の2つがある。

EORTC-GCG試験¹⁾は、初回手術で最大残存病巣1cm以上となった425例のⅡb～Ⅳ期の進行卵巣癌症例に対して、シクロホスファミド+シスプラチン併用化学療法を3サイクル施行し、腫瘍縮小(complete response; CR, partial response; PR)を認めた319症例を対象とし、ランダム化比較試験によりIDSの予後への効果を評価した試験である。その結果、IDS施行群は非施行群に対し、OSを33%改善した。

GOG152試験²⁾は、初回手術でsuboptimal debulkingに終わったⅢ・Ⅳ期卵巣癌550例におけるIDSの予後への有用性を検討した試験である。PDS後パクリタキセル+シスプラチン化学療法3サイクル後にランダム化できた448例に対し、その後引き続き化学療法のみを施行した群とIDS施行後に化学療法を施行した群との間で、PFS、OSともに有意差が認められない結果であった。

この2つのランダム化比較試験の結果が異なる理由として、EORTC-GCG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に対し、Gynecologic Oncology

Group (GOG) の試験では婦人科腫瘍専門医により 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が挙げられている。すなわち、初回残存腫瘍径が大きい症例では、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。

【参考文献】

- 1) van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska 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 : 629-634 (レベルⅡ)
- 2) 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 : 2489-2497 (レベルⅡ)

CQ 04

妊孕性温存を希望する場合の取り扱いとは？

推奨

- ① 妊孕性温存の適応について、十分なインフォームド・コンセントを行う（グレードA）。
- ② 妊孕性温存における基本的な術式として、患側付属器摘出術＋大網切除術＋腹腔細胞診を行うことが奨められる（グレードB）。
- ③ Staging laparotomyに含まれる術式として、上記に加えて対側卵巣の生検、骨盤・傍大動脈リンパ節の生検（郭清）、腹腔内各所の生検が考慮される（グレードC1）。

【目的】

妊孕性温存における手術は、病巣の完全摘出や進行期の決定をできるだけ損なうことなく実行される必要がある。妊孕性温存症例に対する保存術式について検討する。

【解説】

卵巣癌における妊孕性温存の条件として考慮されるものは、病理組織学的条件と臨床的条件である。

妊孕性温存が適応とされる病理組織学的条件としては、漿液性腺癌、粘液性腺癌および類内膜腺癌で、進行期Ia期および分化度がgrade 1またはgrade 2である。また、妊孕性温存が考慮される病理組織学的条件としては、非特殊型で、進行期Ic期（片側卵巣限局かつ腹水細胞診陰性）および分化度がgrade 1またはgrade 2、あるいは進行期Ia期の明細胞腺癌である。

卵巣癌の妊孕性温存治療後の再発率を算出すると、進行期Ia期のうちgrade 1が5.2%、grade 2が20%、grade 3が50%となる。同様に、進行期Ic期ではgrade 1が8%、grade 2が21%、grade 3が33%となり、上記の妊孕性温存の病理組織学的条件を満たしていると考えられる¹⁻⁷⁾。進行期Ic期29症例の検討では、腹水細胞診陽性例や被膜表面への浸潤例において再発率が高いことが示されており、十分な注意が必要である⁸⁾。すなわち、病理組織学的診断が妊孕性温存を判断する根拠の一つとなることから、その診断や治療に関しては慎重に取り扱わなければならない。術中迅速病理組織学的診断で、組織型や分化度まで全てを判定するという要求に応えることは無理があり、永久標本による正確な病理組織学的診断を待つ必要がある。

病理組織学的条件以外に、下記のような臨床的条件も重視する必要がある。すなわち、①患者本人が妊娠への強い希望をもち、妊娠可能な年齢であること、②患者と家族が卵巣癌や妊孕性温存治療、再発の可能性について十分に理解していること、③治療後の長期にわたる厳重な経過観察に同意していること、④婦人科腫瘍に精通した婦人科医による注意深い腹腔内検索が可能であることなどが重要な臨床的条件である。①については、保存的治療の主目的である妊娠・分娩が見込まれる年齢であることが重要で、40歳未満を妥当とする報告もある⁹⁾。②では、術後の病理組織学的診断の結果によっては妊孕性温存不可と判断し、再手術（二期の手術）もあり得ることも十分に説明しておく必要がある。③では、術後10年目での再発例の報告もあり、出産後に手術の完遂なども話し合う必要がある¹⁰⁾。

具体的な術式について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。妊孕性温存を志向する場合には、患側付属器摘出術、大網切除術という基本的な術式は必須である。また、術前に子宮内膜細胞診や組織診などの評価が行われていない場合は、同時発生の子宮内膜癌を除外するために子宮内膜搔爬を行うことも考慮する^{11,12)}。妊孕性温存手術が考慮できる患者の選択にあたっては、正確なステージングが要求される。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のみ省略を考慮できる。

肉眼的に被膜表面への浸潤や被膜破綻、腹膜播種の認められないgrade 1の卵巣癌症例においては、対側卵巣への顕微鏡的転移は稀とされている^{13,14)}。卵巣予備能低下および術後癒着による不妊症を避けることも考慮すると、肉眼的に正常な対側卵巣生検の省略は許容される。

後腹膜リンパ節郭清に関して、組織型が粘液性腺癌または類内膜腺癌で骨盤内進展や腹膜播種のない場合には、転移の頻度が少ないことが報告されている^{11,15)}。また、リンパ節郭清による術後癒着のために妊孕性が妨げられる可能性があり、転移の確率が低いと臨床的に判断された場合には、生検にとどめることは許容される。

再発した場合の予後は一般的に不良とされていることから¹⁴⁾、取り扱いにあたっては細心の注意と十分な説明が欠かせない。

【参考文献】

- 1) 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 : 1727-1732 (レベルⅢ)
- 2) 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 : 1030-1035 (レベルⅢ)
- 3) 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)
- 4) Morice P, Leblanc E, Rey A, Baron M, Querleu D, Blanchot J, et al ; GCCLCC and SFOG. Conser-

- vative treatment in epithelial ovarian cancer : results of a multicentre study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Société Française d' Oncologie Gynécologique). *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 1379-1385 (レベルⅢ)
- 5) Borgfeldt C, Iosif C, Måsbäck A. Fertility-sparing surgery and outcome in fertile women with ovarian borderline tumors and epithelial invasive ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007 ; 134 : 110-114 (レベルⅢ)
 - 6) Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer : oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol Oncol* 2008 ; 110 : 345-353 (レベルⅢ)
 - 7) Anchezar JP, Sardi J, Soderini A. Long-term follow-up results of fertility sparing surgery in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2009 ; 100 : 55-58 (レベルⅢ)
 - 8) Kajiyama H, Shibata K, Suzuki S, Ino K, Nawa A, Kawai M, et al. Fertility-sparing surgery in young women with invasive epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010 ; 36 : 404-408 (レベルⅢ)
 - 9) Fauvet R, Poncelet C, Boccara J, Descamps P, Fondrinier E, Daraï E. Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors : a French multicenter study. *Fertil Steril* 2005 ; 83 : 284-290 (レベルⅢ)
 - 10) Moore MM, Tewari K, Rose GS, Fruehauf JP, DiSaia PJ. Long-term consequences following conservative management of epithelial ovarian cancer in an infertile patient. *Gynecol Oncol* 1999 ; 73 : 452-454 (レベルⅢ)
 - 11) Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer : analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg* 2003 ; 197 : 198-205 (レベルⅢ)
 - 12) Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, Reed N, Schneider A, Kesic V, et al ; Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21 : 951-963 (レベルⅢ)
 - 13) Benjamin I, Morgan MA, Rubin SC. Occult bilateral involvement in stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999 ; 72 : 288-291 (レベルⅢ)
 - 14) 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 : 478-483 (レベルⅢ)
 - 15) Cho YH, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, et al. Is complete surgical staging necessary in patients with stage I mucinous epithelial ovarian tumors ? *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 878-882 (レベルⅢ)

CQ 05

*BRCA1*あるいは*BRCA2* 遺伝子変異をもつ女性に対する risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) は推奨されるか？

推奨

遺伝カウンセリング体制ならびに病理医の協力体制が整っている施設において、倫理委員会による審査を受けた上で、日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医が臨床遺伝専門医と連携してRRSOを行うことが推奨される（**グレードB**）。

【目的】

*BRCA1*あるいは*BRCA2* (*BRCA1/2*) 遺伝子変異を有する女性における生涯の卵巣癌発症リスクは高率である。RRSOの卵巣癌・卵管癌の発症頻度の減少に及ぼす影響を検討する。

【解説】

遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer ; HBOC) の発症を予防する目的で、予防的乳房切除術 (bilateral risk-reducing mastectomy) やRRSOが欧米では既に行われており、その後の観察でRRSOにより卵巣癌・卵管癌・乳癌の発症リスクが減少している^{1,2)}。2,840名の*BRCA1/2*遺伝子変異を有する女性のデータに基づくメタアナリシスでは、RRSO後の卵巣・卵管癌発症リスクはハザード比0.21に減少した¹⁾。このメタアナリシスで採用された多施設前方視的研究³⁾では、およそ3年の観察期間でRRSOを受けなかった283人 (*BRCA1* 遺伝子変異173名, *BRCA2* 遺伝子変異110名)のうち12名 (*BRCA1* 遺伝子変異10名, *BRCA2* 遺伝子変異2例)に*BRCA*関連婦人科癌の発症が確認されたのに対して、RRSOを施行した509名 (*BRCA1* 遺伝子変異325名, *BRCA2* 遺伝子変異184名)では3名に腹膜癌が発症した。この3例はいずれも*BRCA1* 遺伝子変異をもつ症例であった。すなわち、RRSO後の腹膜癌の発生も十分考慮し、摘出された付属器の詳細な病理組織学的検索が必要である⁴⁾。

1974年から2008年までに*BRCA1/2*遺伝子変異が確認された2,482名を対象に、RRSOがその後の卵巣癌・乳癌の発症リスク低減と総死亡率低下に及ぼす影響に関する前方視的な多施設共同コホート研究結果が報告されている⁵⁾。本研究では、RRSOはその後の卵巣癌発症リスクを、*BRCA1*, *BRCA2*遺伝子変異陽性者のいずれでも乳癌の既往の有無にかかわらず低減し、さらにRRSO後の生存率も卵巣癌・乳癌さらに全ての

原因を問わず死亡率を低下させる（平均観察期間4.6～8.4年）と結論づけている。

RRSOをどの時期に行うべきであるかに関しては、明確な結論は出ていない。一方、卵巣癌・卵管癌のリスク低減の目的では、挙児希望がなければ摘出は40歳までに行うのがよいとされるが、少数例での報告⁶⁾しかない。NCCNガイドライン2014年版では35～40歳の出産終了時または家系で最も早い卵巣癌診断年齢に基づく年齢でのRRSOを推奨している。また、一般的に閉経前での卵巣摘出後にはホルモン補充療法（hormone replacement therapy；HRT）を行うことが望ましいが、HBOCにおいてはHRTの乳癌発症リスク低減効果への影響に関する報告は未だ少数例を対象とした非ランダム化比較試験のみで⁷⁾、今後の症例蓄積が望まれる。

【参考文献】

- 1) Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2009；101：80-87 **(レベルⅠ)**
- 2) Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers：an international case-control study. J Clin Oncol 2005；23：7491-7496 **(レベルⅢ)**
- 3) Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer：a multicenter, prospective study. J Clin Oncol 2008；26：1331-1337 **(レベルⅡ)**
- 4) Casey MJ, Synder C, Bewtra C, Narod SA, Watson P, Lynch HT. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. Gynecol Oncol 2005；97：457-467 **(レベルⅢ)**
- 5) Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA 2010；304：967-975 **(レベルⅡ)**
- 6) Rhiem K, Foth D, Wappenschmidt B, Gevensleben H, Büttner R, Ulrich U, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Arch Gynecol Obstet 2011；283：623-627 **(レベルⅢ)**
- 7) Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al；PROSE Study Group. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers：the PROSE Study Group. J Clin Oncol 2005；23：7804-7810 **(レベルⅢ)**

CQ 06

腹腔鏡下手術は可能か？

推奨

- 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 進行癌の腹腔内観察，組織採取を目的とした腹腔鏡下手術は，開腹手術に代わる可能性がある（グレードC1）。

腹腔鏡下手術を行う場合には，日本産科婦人科内視鏡学会技術認定医または日本内視鏡外科学会技術認定医と日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医を加えたチームまたは指導体制により，研究的治療として行うべきである。

【目的】

卵巣良性腫瘍では腹腔鏡下手術が広く行われているが，卵巣癌においても標準術式となり得るかを検討する。

【解説】

早期卵巣癌に対する腹腔鏡下ステージング手術と開腹手術との比較では，修練を積んだ婦人科腫瘍専門医が行えば生存率に差がないと考えられ，腹腔鏡下手術は，出血量が少なく入院期間も短いとされている¹⁻⁴⁾。また，進行卵巣癌や，不完全な手術が初回になされた症例では，腹腔内病変の観察や進行期の決定において腹腔鏡が有効である⁴⁻⁹⁾。アップステージ率も同等とする報告が多く^{4,5,7-10)}，腹腔内転移を伴う進行卵巣癌症例において，炭酸ガス気腹はその生存率には影響がないとされている¹¹⁾が，開腹手術に比べ，卵巣腫瘍の被膜破綻が高率に起こるとする報告¹²⁻¹⁷⁾や，トロカール挿入部へ転移するという報告¹⁸⁻²⁰⁾があり，開腹手術と比べて明らかに優れているとは言い難い。一方でNCCNガイドライン2013年版では，腹腔鏡下手術は，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その経験が豊富な婦人科腫瘍専門医が行うことが考慮され得るとしている²¹⁾。本邦の『産婦人科内視鏡手術ガイドライン 2013年版』では，日本産科婦人科内視鏡学会技術認定医・日本内視鏡外科学会技術認定医と日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医を加えたチームまたは指導体制により行う早期卵巣癌に対する腹腔鏡下手術は，現時点では推奨するだけの根拠が明確ではないとしている²²⁾。さらに，進行卵巣癌での腹腔内観察・組織採取を目的にした腹腔鏡下手術は開腹手術に代わる選択肢になり得るとするも，腫瘍減量術については現時点では奨められないとしている²²⁾。

いずれにしても、卵巣癌に対する腹腔鏡下手術の報告には現在のところランダム化比較試験がなく、科学的根拠に乏しいと言わざるを得ない。また、現時点で保険収載もされておらず、非常に限られた臨床状況での治療選択となる。

【参考文献】

- 1) Jung US, Lee JH, Kyung MS, Choi JS. Feasibility and efficacy of laparoscopic management of ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2009 ; 35 : 113-118 (レベルⅢ)
- 2) Ghezzi F, Malzoni M, Vizza E, Cromi A, Perone C, Corrado G, et al. Laparoscopic staging of early ovarian cancer : results of a multi-institutional cohort study. *Ann Surg Oncol* 2012 ; 19 : 1589-1594 (レベルⅢ)
- 3) Lee M, Kim SW, Paek J, Lee SH, Yim GW, Kim JH, et al. Comparisons of surgical outcomes, complications, and costs between laparotomy and laparoscopy in early-stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21 : 251-256 (レベルⅢ)
- 4) Nezhat FR, Ezzati M, Chuang L, Shamsheer AA, Rahaman J, Gretz H. Laparoscopic management of early ovarian and fallopian tube cancers : surgical and survival outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2009 ; 200 : 83. e1-6 (レベルⅢ)
- 5) Ghezzi F, Cromi A, Uccella S, Bergamini V, Tomera S, Franchi M, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the surgical management of apparent early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 409-413 (レベルⅢ)
- 6) 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)
- 7) 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 ; 15 : 2012-2019 (レベルⅢ)
- 8) Spirtos 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 : 1645-1649 (レベルⅢ)
- 9) Chereau E, Lavoue V, Ballester M, Coutant C, Selle F, Cortez A, et al. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability for patients with advanced ovarian cancer undergoing interval debulking surgery. *Anticancer Res* 2011 ; 31 : 4469-4474 (レベルⅢ)
- 10) Wu TI, Lee CL, Liao PJ, Huang KG, Chang TC, Chou HH, et al. Survival impact of initial surgical approach in stage I ovarian cancer. *Chang Gung Med J* 2010 ; 33 : 558-567 (レベルⅢ)
- 11) Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Chi DS, Teoman H, Dizon DS, Venkatraman E, et al. The effects of CO2 pneumoperitoneum on the survival of women with persistent metastatic ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003 ; 90 : 431-434 (レベルⅢ)
- 12) Havrilesky LJ, Peterson BL, Dryden DK, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A. Predictors of clinical outcomes in the laparoscopic management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2003 ; 102 : 243-251 (レベルⅢ)
- 13) Romagnolo C, Gadducci A, Sartori E, Zola P, Maggino T. Management of borderline ovarian tumors : results of an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol*. 2006 ; 101 : 255-260 (レベルⅢ)
- 14) Lécure F, Desfeux P, Camatte S, Bissery A, Blanc B, Querleu D. Impact of initial surgical access on staging and survival of patients with stage I ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 : 87-94 (レベルⅢ)
- 15) Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, Poncelet C, Darai E. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors : results of a French multicenter study. *Ann Oncol*. 2005 ; 16 : 403-410 (レベルⅢ)
- 16) Gal D, Lind L, Lovecchio JL, Kohn N. Comparative study of laparoscopy vs. laparotomy for adnexal surgery : efficacy, safety, and cyst rupture. *J Gynecol Surg* 1995 ; 11 : 153-158 (レベルⅢ)
- 17) Smorgick N, Barel O, Halperin R, Schneider D, Pansky M. Laparoscopic removal of adnexal cysts : is it possible to decrease inadvertent intraoperative rupture rate ? *Am J Obstet Gynecol* 2009 ; 200 : 237. e1-3 (レベルⅢ)

- 18) Ramirez PT, Frumovitz M, Wolf JK, Levenback C. Laparoscopic port-site metastases in patients with gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2004 ; 14 : 1070-1077 (レベルⅢ)
- 19) 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 : 776-779 (レベルⅢ)
- 20) 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 : 431-437 (レベルⅢ)
- 21) Ovarian Cancer Guideline (Version 1. 2013). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン)
- 22) 日本産科婦人科内視鏡学会編. 産婦人科内視鏡手術ガイドライン2013年版 (第2版). 金原出版, 東京, 2013 (ガイドライン)

CQ 07

術中迅速病理検査が奨められる症例は？

推奨

術前評価、術中所見で良性・境界悪性・悪性の判定が困難な症例には、術式決定のために術中迅速病理検査が奨められる（グレードB）。

☞ フローチャート1参照

【目的】

卵巣癌の手術において広く行われてきた術中迅速病理検査の意義と限界について検討する。

【解説】

内診、超音波断層法検査などの画像診断、腫瘍マーカーで術前に境界悪性や悪性が疑われる症例には、術中迅速病理検査を行うことのできる高次医療機関に紹介することが推奨される。また、術前に境界悪性や悪性が疑われなくとも術中に良性・境界悪性・悪性の判定がつかない症例に対しても、可能な限り術中迅速病理検査を考慮する。

卵巣腫瘍における手術術式は、その組織型や悪性度によって決定される。このことから、術前評価、術中所見で術式決定が困難な場合には、治療方針を決定する上で術中迅速病理検査が重要である。卵巣腫瘍の迅速診断の正診率（最終診断との一致率）は91～97%，上皮性境界悪性腫瘍での正診率は65～84%と低く（感度44～87%，特異度64～98%）、過大評価より過小評価される傾向にあることが指摘されている¹⁻⁵⁾。特に、粘液性腫瘍でこの傾向が強い^{6,7)}。

術中迅速病理検査には以下のような限界がある。一つは、時間的制約により作製できる標本数が限られるため、良悪性が混在する巨大な腫瘍においては、サンプリングされた部位が必ずしも最高病変ではない場合がある。特に、巨大な粘液性腫瘍で問題になることが多い。また、凍結標本を用いるためホルマリン固定パラフィン包埋標本に比べて二次的変化（標本の折れ曲がり、核腫大、核不整）をきたしやすく、質的判断が困難な場合がある。これらの術中迅速病理検査の限界に対する策としては、まず、検体を提出する際には原則として卵巣腫瘍全体を提出し、担当病理医が肉眼所見の詳細な観察と標本採取を行うことである。術者が特定部位の検索を望む場合には、インクや縫合糸で印をつけ、その旨を申込書に記載し提出する⁸⁾。また、病理医に必要な臨床情報（年齢、既往歴、家族歴、他臓器癌の有無、腹腔内所見、他臓器転移の有無、血中ホルモン値、腫瘍マーカー）を確実に伝えておくことや、場合によっては術式選択に必要な病理所見

を具体的に病理医に問いかける必要がある。患者に対しては、上記の限界を術前によく説明し、最終診断が変更され得ることへの理解を得ておく。その他、病理組織学的診断での留意点として、腸型粘液性腫瘍が両側性である場合もしくは片側性でも10cm以下である場合は、卵巣原発より転移性腫瘍の可能性が高いことが予想される⁹⁾。

【参考文献】

- 1) Ilvan S, Ramazanoglu R, Ulker Akyildiz E, Calay Z, Bese T, Oruc N. The accuracy of frozen section (intraoperative consultation) in the diagnosis of ovarian masses. *Gynecol Oncol* 2005 ; 97 : 395-399 (レベルⅢ)
- 2) Stewart CJ, Brennan BA, Hammond IG, Leung YC, McCartney AJ. Intraoperative assessment of ovarian tumors : a 5-year review with assessment of discrepant diagnostic cases. *Int J Gynecol Pathol* 2006 ; 25 : 216-222 (レベルⅢ)
- 3) Rakhshan A, Zham H, Kazempour M. Accuracy of frozen section diagnosis in ovarian masses : experience at a tertiary oncology center. *Arch Gynecol Obstet* 2009 ; 280 : 223-228 (レベルⅢ)
- 4) Akrivos N, Thomakos N, Sotiropoulou M, Rodolakis A, Antsaklis A. Intraoperative consultation in ovarian pathology. *Gynecol Obstet Invest* 2010 ; 70 : 193-199 (レベルⅢ)
- 5) 森谷卓也, 赤平純一, 鈴木 貴, 石田和之, 三上芳喜, 藤原恵一, 他. 卵巣腫瘍に対する術中迅速病理診断. *日婦腫瘍会誌* 2003 ; 21 : 328-333 (レベルⅢ)
- 6) Houck K, Nikrui N, Duska L, Chang Y, Fuller AF, Bell D, et al. Borderline tumors of the ovary : correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol* 2000 ; 95 : 839-843 (レベルⅢ)
- 7) Pongsuwareeyakul T, Khunamornpong S, Settakorn J, Sukpan K, Suprasert P, Siriaunkgul S. Accuracy of frozen-section diagnosis of ovarian mucinous tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2012 ; 22 : 400-406 (レベルⅢ)
- 8) 清川貴子. 卵巣腫瘍のトピックス. 卵巣腫瘍の術中迅速診断. *病理と臨床* 2011 ; 29 : 856-860 (レベルⅣ)
- 9) 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 : 985-993 (レベルⅢ)

CQ 08

術後に卵巣癌と判明した症例の取り扱いは？

推奨

再開腹による staging laparotomy が奨められる (グレードB)。

☞ フローチャート1参照

【目的】

術前評価，術中所見もしくは術中迅速病理検査で卵巣癌と確定し得ず手術を終了し，術後病理検査において卵巣癌と判明した症例の取り扱いについて検討する。

【解説】

卵巣癌では，腫瘍因子としての進行期，治療因子としての手術完遂度は重要な予後因子であることから，初回手術においては，進行期の決定に必要な手技を含む術式としての staging laparotomy と，腫瘍の完全切除を目指した最大限の腫瘍減量術 (debulking surgery) を行うことが原則である (CQ01, CQ02 参照)。すなわち，初回治療開始時点での腹腔内病変の診断，進行期の決定，腫瘍の可及的摘出が予後の向上につながる事が示されている。

早期癌においては，術中所見では確認し得ない病巣の存在により，術後の病理組織学的検査において最終的な手術進行期が臨床的診断よりもアップステージされる可能性がある。過去の報告では，不十分なステージングが施行された症例に対し再開腹による staging laparotomy を施行したところ，16～50% の症例でアップステージされた¹⁻⁵⁾。アップステージの根拠となった病巣の部位については，骨盤腹膜，腹腔細胞診，横隔膜，後腹膜リンパ節，卵管および卵管間膜，大網，S状結腸，その他と広範囲にわたる¹⁻⁴⁾。アップステージされた症例については，低分化腺癌や漿液性腺癌が多いとする報告²⁾ や，組織型や grade との相関はなかったとする報告³⁾ もある。アップステージされた症例の中で肉眼的に腫瘍の所見がなかった場合がその1/3～2/3程度を占めるとされ^{2,3,6)}，肉眼的に腫瘍を認めない大網への転移は22% に⁷⁾，肉眼的に正常な虫垂への転移は2.8% に認められたとの報告⁸⁾ もある。また，臨床的にI期と推定された早期癌においての後腹膜 (骨盤・傍大動脈) リンパ節への転移率は10% 前後とされている (CQ01 参照)。

このように，肉眼的に腫瘍が卵巣に限局すると考えられても潜在的な転移病巣が staging laparotomy で確認されるケースは少なくない。潜在的な転移病巣の検出による

正確なステージングの観点から、初回手術で十分なステージングが行われていない場合には、診断的意義において広範囲にわたる検索を目的とした再開腹による staging laparotomy を行う。また、staging laparotomy を施行しなかった症例は施行した症例と比較して再発リスクが高く、正確な staging laparotomy の実施は予後因子の一つである⁹⁻¹¹⁾。前方視的ランダム化比較試験の解析からも、術後化学療法を施行していない群では staging laparotomy の施行により再発および死亡リスクが有意に低下し¹²⁾、正確な staging laparotomy の実施は治療的意義においても重要である。なお、十分な staging laparotomy を行うことができない場合には、婦人科腫瘍専門医のいる高次医療機関でこれを行うことを推奨する^{13,14)}。

NCCN ガイドライン 2014 年版においても同様の取り扱いが示されており¹⁵⁾、一方で再開腹による staging laparotomy を選択し得ない場合には、潜在的な残存病巣があることを想定して術後化学療法を6サイクル行うこととしている。不十分なステージングが行われた症例においては、化学療法の施行が予後の改善につながる可能性がある^{12,16)}。

原則として卵巣癌においては初回手術における腫瘍の完全切除を目指すべきであるが、それが不可能な症例に対して数サイクルの化学療法施行後の IDS の有用性も示されていることから (CQ14 参照)、初回手術後の時点で明らかな残存病巣がある場合には、これに準じた取り扱いとして化学療法施行後の IDS も考慮される。初回手術で十分なステージングが行われず II ~ IV 期と推定される症例に対しては、切除可能と考えられる残存腫瘍がある場合には再開腹による debulking surgery の施行、切除不能と考えられる残存腫瘍がある場合には術後化学療法 6 ~ 8 サイクルの施行または術後化学療法 3 ~ 6 サイクル後の IDS の施行を考慮する¹⁵⁾。

【参考文献】

- 1) Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindelar WF, Edwards BK, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. JAMA 1983 ; 250 : 3072-3076 (レベルⅢ)
- 2) Soper JT, Johnson P, Johnson V, Berchuck A, Clarke-Pearson DL. Comprehensive restaging laparotomy in women with apparent early ovarian carcinoma. Obstet Gynecol 1992 ; 80 : 949-953 (レベルⅢ)
- 3) Stier EA, Barakat RR, Curtin JP, Brown CL, Jones WB, Hoskins WJ. Laparotomy to complete staging of presumed early ovarian cancer. Obstet Gynecol 1996 ; 87 : 737-740 (レベルⅢ)
- 4) Grabowski JP, Harter P, Buhrmann C, Lorenz D, Hils R, Kommos S, et al. Re-operation outcome in patients referred to a gynecologic oncology center with presumed ovarian cancer FIGO I-III A after sub-standard initial surgery. Surg Oncol 2012 ; 21 : 31-35 (レベルⅢ)
- 5) De Palo G, Kenda R, Luini A, Spinelli P, Pilotti S, Musumeci R. Restaging of patients with ovarian carcinoma. Obstet Gynecol 1981 ; 57 : 96-98 (レベルⅢ)
- 6) Garcia-Soto AE, Boren T, Wingo SN, Heffernen T, Miller DS. Is comprehensive surgical staging needed for thorough evaluation of early-stage ovarian carcinoma ? Am J Obstet Gynecol 2012 ; 206 : 242. e1-5 (レベルⅢ)
- 7) Steinberb JJ, Demopoulos RI, Bigelow B. The evaluation of the omentum in ovarian cancer. Gynecol Oncol 1986 ; 24 : 327-330 (レベルⅢ)
- 8) Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Salman MC, Celik NY, Yuce K, et al. Routine appendectomy in epithelial ovarian carcinoma : is it necessary ? Obstet Gynecol 2005 ; 105 : 719-724 (レベルⅢ)

- 9) Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Torri V, et al. The accuracy of staging : an important prognostic determinant in stage I ovarian carcinoma. A multivariate analysis. *Ann Oncol* 1998 ; 9 : 1097-1101 (レベルⅢ)
- 10) Le T, Adolph A, Krepart GV, Lotocki R, Heywood MS. The benefits of comprehensive surgical staging in the management of early-stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002 ; 85 : 351-355 (レベルⅢ)
- 11) Takano M, Sasaki N, Kita T, Kudoh K, Fujii K, Yoshikawa T, et al. Survival analysis of ovarian clear cell carcinoma confined to the ovary with or without comprehensive surgical staging. *Oncol Rep* 2008 ; 19 : 1259-1264 (レベルⅢ)
- 12) 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 : 113-125 (レベルⅡ)
- 13) Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, Aalders JG, de Vries EG, Schaapveld M, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006 ; 106 : 589-598 (レベルⅢ)
- 14) Petignat P, de Weck D, Goffin F, Vlastos G, Obrist R, Luthi JC. Long-term survival of patients with apparent early-stage (FIGO I-II) epithelial ovarian cancer : a population-based study. *Gynecol Obstet Invest* 2007 ; 63 : 132-136 (レベルⅢ)
- 15) Ovarian Cancer Guideline (Version 1. 2014). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン)
- 16) Dizon DS, Restivo A, Lomme M, Charbonneau N, Brard L, Hughes T, et al. For women receiving chemotherapy for clinically apparent early ovarian cancer, is there a benefit to surgical staging ? *Am J Clin Oncol* 2008 ; 31 : 39-42 (レベルⅢ)

CQ 09

推奨される初回化学療法のレジメンは？

推奨

- ① TC療法（conventional TC療法）が強く奨められる（グレードA）。
- ② Dose-dense TC療法も奨められる（グレードB）。

☞ フローチャート1参照

【目的】

初回化学療法で有用な薬剤のレジメンと投与上の注意点について検討する。

【解説】

1980年以降シスプラチンが卵巣癌治療のkey drugとなり、1990年にパクリタキセルが導入されると、GOG111およびOV-10試験によって2剤併用療法（パクリタキセル＋シスプラチン：TP療法）が標準治療となった。カルボプラチンはシスプラチンと比較して毒性が低く投与方法も簡便であるため、GOG158およびAGO試験が行われ、TP療法とconventional TC療法（以下、TC療法）の有効性が同等であることが確認され^{1,2)}、2004年のThe 3rd International Ovarian Cancer Consensus Conferenceを経てTC療法が世界的に標準療法となった。その後、TC療法に新規薬剤を加えた大規模試験（GOG182-ICON5）が実施されたが、TC療法をこえる有効性は認めなかった³⁾。TC療法に対して生存期間を延長したレジメンは、腹腔内化学療法（CQ13参照）とパクリタキセルの毎週投与方法（dose-dense TC療法）である。後者は本邦で施行されたJGOG3016試験で^{4,5)}、TC療法に比して貧血を惹起しやすいがその他の毒性は同等で、QOLの低下も認めなかった⁶⁾。現在追試が行われている。

早期癌に対する初回化学療法についてGOG157試験でTC療法のサイクル数が検討された。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て、6サイクルと3サイクルが比較されたが、前者の5年再発率のほうが約2/3と低かったものの統計学的に有意ではなかった⁷⁾。その後、早期癌に対する大規模な2つのランダム化比較試験（ICON1, EORTC-ACTION）から、化学療法により生存率が有意に改善されることが示されたが⁷⁻⁹⁾、厳密なsurgical stagingを行ったサブグループでは予後の改善は認めなかった。

TC療法は、適切な過敏性反応対策の下でパクリタキセル(175mg/m²または180mg/m²)を3時間かけて静脈投与し、その後にカルボプラチン(area under the concentration × time curve, AUC 5または6)を1時間で静脈投与する。投与間隔は3週間、6サイクル

を目標とするのが標準である。Dose-dense TC療法では、パクリタキセル80mg/m²を1時間かけて毎週静脈投与するが、カルボプラチン（AUC 6）は3週間隔である。

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クリアランスを用いるが、日常診療ではCockcroftやJelliffeの報告に基づく糸球体濾過量（glomerular filtration rate；GFR）算出のための簡便法をもとにAUCを算出する。血清クレアチニン値は測定法により差が出るのが報告されており、自施設での測定法を確認しておくことが奨められる。本邦のほとんどの施設は酵素法で、カルボプラチンの安全性を担保するため、本邦で施行されている初回化学療法の臨床試験（JGOG3016, JGOG3019, JGOG3020）では、いずれもカルボプラチンの最大投与量を1,000mg/bodyに制限している。GOGではNational Cancer Institute's Cancer Therapy Evaluation Program（NCI/CTEP）から出された報告により^{10,11}、2012年よりCalvert式のGFRの上限を125mL/minとし、AUC 4, AUC 5, AUC 6のカルボプラチン投与量を各々最大600mg, 750mg, 900mgに制限した。現在、多くの臨床試験ではカルボプラチン投与量の上限や血清クレアチニン値の最低値（0.6mg/dLまたは0.7mg/dL）が設定されている。臨床試験に限らず、カルボプラチン投与の際は、各施設における投与量上限の基準を検討しておく必要がある。

Cockcroft式 $GFR = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / (72 \times \text{血清クレアチニン値}) \times 0.85$

Jelliffe式 $GFR = \{98 - 0.8 \times (\text{年齢} - 20)\} / \text{血清クレアチニン値} \times \text{体表面積} / 1.73 \times 0.9$

Calvert式 $\text{カルボプラチン投与量} = \text{目標AUC} \times (GFR + 25)$

各サイクルにおける投与開始基準や減量基準に関してエビデンスはないが、本邦で安全に施行されたJGOG3016試験実施要綱¹²では、Grade 2以上の骨髄抑制（好中球数1,000/mm³未満、血小板数75,000/mm³未満、dose-denseレジメンのday 8, 15のパクリタキセル開始時は好中球数500/mm³未満、血小板数50,000/mm³未満）やGrade 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投与を開始した。発熱性好中球減少や発熱を伴わない7日間以上のGrade 4の好中球減少、または

表6 投与量の減量基準

Level	Conventional TC		Dose-dense TC	
	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

JGOG3016試験実施要綱¹²より引用

Grade 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を減量し、Grade 2以上の神経毒性が発生した場合にはパクリタキセルを減量した。投与量減量基準は表6のとおりである（投与開始基準や減量基準の詳細は実施要綱¹²⁾を参照）。また、Grade 3以上の神経毒性が発生し、Grade 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が考慮される。

付記 高齢者に対する化学療法

高齢者特有の低栄養状態、認知障害、精神状態などの機能評価に加え、安全に通院できる社会的支援状況なども配慮する必要があるが、一般的に手術可能な症例や臨床試験適格者であれば、標準化学療法を施行することができる^{13,14)}。化学療法施行時は貧血を改善し、腎機能低下に留意する。

【参考文献】

- 1) 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 : 3194-3200 (レベルⅡ)
- 2) du Bois A, Lück 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 : 1320-1329 (レベルⅡ)
- 3) 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 : 1419-1425 (レベルⅡ)
- 4) 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 : 1331-1338 (レベルⅡ)
- 5) Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, et al ; Japanese Gynecologic Oncology Group. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016) : a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 1020-1026 (レベルⅡ)
- 6) Harano K, Terauchi F, Katsumata N, Takahashi F, Yasuda M, Takakura S, et al. Quality-of-life outcomes from a randomized phase III trial of dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin compared with conventional paclitaxel and carboplatin as a first-line treatment for stage II-IV ovarian cancer : Japanese Gynecologic Oncology Group Trial (JGOG3016). *Ann Oncol* 2014 ; 25 : 251-257 (レベルⅡ)
- 7) Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 432-439 (レベルⅡ)
- 8) Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial I 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 : 105-112 (レベルⅡ)
- 9) 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 : 113-125 (レベルⅡ)
- 10) Ivy SP, Zwiebel J, Mooney M. Follow-up for information letter regarding AUC-based dosing of carboplatin. Action letter from NCI, Oct 22, 2010
http://ctep.cancer.gov/content/docs/Carboplatin_Information_Letter.pdf (レベルⅣ)
 - 11) O'Ceirbhail R. New guidelines for carboplatin dosing. Gynecologic Oncology Group Newsletter Spring 2012. 2012 ; 5-6 (レベルⅣ)
 - 12) 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構. 卵巣がん研究 JGOG3016 v-3 実施要項. 平成17年3月改訂
http://www.jgog.gr.jp/kaiin/kaiin2/enforcement_outline/jgog3016_rev040318/jgog3016.html (レベルⅣ)
 - 13) Eisenhauer EL, Tew WP, Levine DA, Lichtman SM, Brown CL, Aghajanian C, et al. Response and outcomes in elderly patients with stages III-C-IV ovarian cancer receiving platinum-taxane chemotherapy. Gynecol Oncol 2007 ; 106 : 381-387 (レベルⅢ)
 - 14) Hilpert F, du Bois A, Greimel ER, Hedderich J, Krause G, Venhoff L, et al. Feasibility, toxicity and quality of life of first-line chemotherapy with platinum/paclitaxel in elderly patients aged \geq 70 years with advanced ovarian cancer—a study by the AGO OVAR Germany. Ann Oncol 2007 ; 18 : 282-287 (レベルⅢ)

CQ 10

TC療法以外に推奨される初回化学療法のレジメンは？

推奨

- ① ドセタキセル＋カルボプラチン（DC療法）が奨められる（グレードB）。
- ② シスプラチン単剤あるいはカルボプラチン単剤が考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート1参照

【目的】

TC療法を施行できない場合の初回化学療法のレジメンを検討する。

【解説】

DC療法（ドセタキセル75mg/m²＋カルボプラチンAUC 5）とTC療法（パクリタキセル175mg/m²＋カルボプラチンAUC 5）を投与間隔3週間で施行したランダム化比較試験（SCOTROC1）において、奏効率、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、アルコール不耐例に対しては、DC療法の選択が考慮される（40頁参照）。ただし、その場合は浮腫対策としてステロイド投与が必要となる。

TC療法やDC療法以外に従来のCAP療法（シクロホスファミド＋ドキソルビシン塩酸塩〔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挙げられるが、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ていない²⁾。よって、タキサン製剤の投与が困難な症例、臨床試験で不適格となるような全身状態不良の症例、および高齢者に対しては、毒性の少ないプラチナ単剤が考慮される（CQ09参照）（41頁参照）。

タキサン製剤の投与が困難な症例に対するその他のオプションとして、PLD-C療法（リポソーム化ドキソルビシン＋カルボプラチン）が挙げられる。MITO-2試験のデータによれば、TC療法（パクリタキセル175mg/m²＋カルボプラチンAUC 5）とPLD-C療法（リポソーム化ドキソルビシン30mg/m²＋カルボプラチンAUC 5）の投与間隔3週間の比較において、奏効率、PFS、OSで差を認めなかった³⁾。PLD-C療法では、神経障害、脱毛はTC療法より頻度が低いが、血液毒性（特に血小板減少）のために投与延期の頻度が30～40%と高くなった。PLD-C療法は生存期間においてTC療法と同等であったが毒性が強いため、必ずしもDC療法もしくはプラチナ単剤を上回るものではない。

【参考文献】

- 1) 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 : 1682-1691 (レベルⅡ)
- 2) International Collaborative Ovarian Neoplasm 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 : 505-515 (レベルⅡ)
- 3) Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer : the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 3628-3635 (レベルⅡ)

CQ 11

術後化学療法が省略できる条件は？

推奨

Staging laparotomyによって確定したIa・Ib期かつgrade 1の症例である(グレードB)。

☞フローチャート1参照

【目的】

術後化学療法が省略できる条件について検討する。

【解説】

早期卵巣癌の予後因子にはFIGO進行期，組織型，組織学的分化度などがある^{1,2)}。なかでも組織学的分化度は早期卵巣癌における最も重要な独立予後因子とされ(50頁参照)^{2,3)}，病期とともに治療方針決定に用いられている^{4,5)}。

術後に化学療法を行っていないIa～IIa期grade 1，67症例の後方視的検討で，再発は不十分なステージングの群からのみの4例であり，staging laparotomyによって診断が確定した場合は腹腔内細胞診陽性のIc期を除いて化学療法が省略できる可能性が示されている⁶⁾。また，staging laparotomyによって確定したIa・Ib期かつgrade 1，2の40例に術後化学療法を施行せずに経過観察した前方視的検討では，再発は明細胞腺癌の1例のみであったことから，この群では明細胞腺癌以外は術後化学療法が省略できるとしている⁷⁾。前方視的なランダム化比較試験⁸⁾でも，staging laparotomyで確定したIa・Ib期かつgrade 1，2の場合，経過観察群と術後化学療法群で予後に差がなかったことから，このサブグループは術後化学療法を省略できる可能性があるとした。このように，早期卵巣癌においてはstaging laparotomyを行った上で病期を正確に診断することが重要とされており，どこまで確実にステージングしたかそのものが再発のリスク因子となる^{2,9)}とされている。

1990年と1991年に早期卵巣癌における術後化学療法の有効性を検討した2つの大きな前方視的ランダム化比較試験^{10,11)}が開始された。ACTION試験¹¹⁾はIa期，grade 1以外のI期を化学療法群と経過観察群に分けて追跡し，化学療法施行群において無再発生存期間が有意に改善したと報告した。特に不十分なステージングで診断された症例においては，OS，無再発生存期間ともに化学療法群で有意に改善していた。ICON1¹⁰⁾はステージングが不十分な症例がACTION試験よりさらに多く含まれるランダム化比較試験であるが，OSと無再発生存期間のいずれも術後化学療法群が有意差をもって改善

しており、術後化学療法の有用性を示した。この2つの試験を合わせた解析¹²⁾で、5年生存率は経過観察群74%に対して術後化学療法群は82%であり(ハザード比0.67)、有意な差をもって術後化学療法群のほうが予後良好であった。

この2つの論文にさらに3つのランダム化比較試験^{8,13,14)}を加えたメタアナリシスでは¹⁵⁾、術後化学療法の予後改善における有用性を認めた上で、staging laparotomyにより診断された場合は、Ia・Ib期かつgrade 1, 2であれば術後化学療法が省略できる可能性があるとしている。また、不十分なステージング例や分化度が低い場合は術後化学療法を推奨するとしているが、不十分なステージング例でも、Ia期でgrade 1の漿液性腺癌や類内膜腺癌であれば術後化学療法が省略できる可能性があるとしている。

NCCNガイドライン2013年版⁵⁾では、staging laparotomyでの確定を前提とし、Ia・Ib期でgrade 1は術後化学療法をせず経過観察、grade 2は化学療法または経過観察としている。ステージングが不十分な場合、原則としてstaging laparotomyを行うことが推奨されているが、Ia・Ib期かつgrade 1は縮小手術や妊孕性温存手術(Ia期に限る)も考慮されるとしている。一方、英国のNICEガイドライン2013年版⁴⁾では、staging laparotomyが行われた場合、Ia・Ib期かつgrade 1, 2まで術後化学療法を推奨しないとしている。

以上のエビデンスから、staging laparotomyによって確定したIa・Ib期かつgrade 1の症例は術後化学療法を省略できる。また、grade 2症例でもstaging laparotomyが行われたIa・Ib期では再発のリスクが低く、術後化学療法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ため、症例によっては省略可能と考えられる。

一方、Ic (b) 期や明細胞腺癌の取り扱いに関しては、一定の見解が得られていない。術中被膜破綻によるIc (b) 期はIa・Ib期と比べて予後に差がないとする報告¹⁶⁾と、予後因子であるとする報告^{17,18)}がある。また、staging laparotomyで確定し、術後化学療法が施行されたIc (b) 期はIa・Ib期と予後に差がないとするメタアナリシスがあるが、ここでも術後化学療法が省略できるかどうかは不明としている¹⁹⁾。明細胞腺癌においては、高悪性度として扱われ、grade分類の対象とならないため、一般的には術後化学療法の省略条件とならない。しかし、Ia期であれば術後化学療法が省略できるとする報告^{20,21)}もある。

現在本邦で進行中のJGOG3020は、staging laparotomyによって確定したIa期 (grade 2, 3と明細胞腺癌)、Ib期 (grade 2, 3と明細胞腺癌)、Ic (b) 期 (全ての分化度および組織型) の症例を対象に、術後化学療法群と経過観察群においてOSをエンドポイントとしてみる第Ⅲ相比較試験である。この試験はstaging laparotomyを義務付けた上で、高悪性度やIc (b) 期症例を対象に含んでおり、この結果によりIc (b) 期や明細胞腺癌の取り扱いに一定の見解が得られることが期待される。

なお、ここで引用した論文における組織学的分化度はWHO分類(2003年)が採用されている(50頁参照)。

【参考文献】

- 1) 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 ; 112 : 2202-2210 (レベルⅢ)
- 2) Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Torri V, et al. The accuracy of staging : an important prognostic determinant in stage I ovarian carcinoma. A multivariate analysis. *Ann Oncol* 1998 ; 9 : 1097-1101 (レベルⅢ)
- 3) 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 I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001 ; 357 : 176-182 (レベルⅢ)
- 4) Ovarian cancer guidelines (April 2011). NICE clinical guidelines 122 <http://publications.nice.org.uk/ovarian-cancer-cg122> (ガイドライン)
- 5) Ovarian Cancer Guidelines (Ver 1. 2013). NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン)
- 6) 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)
- 7) 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 : 195-197 (レベルⅢ)
- 8) 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 : 1021-1027 (レベルⅡ)
- 9) Le T, Adolph A, Krepart GV, Lotocki R, Heywood MS. The benefits of comprehensive surgical staging in the management of early-stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002 ; 85 : 351-355 (レベルⅢ)
- 10) 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 : 125-132 (レベルⅡ)
- 11) 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 : 113-125 (レベルⅡ)
- 12) 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 : 105-112 (レベルⅡ)
- 13) Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, Torri V, Marsoni S, Bonazzi C, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer : results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). G.I.C.O.G. : Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol* 1995 ; 6 : 887-893 (レベルⅡ)
- 14) Tropé C, Kaern J, Hogberg T, Abeler V, Hagen B, Kristensen G, et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000 ; 11 : 281-288 (レベルⅡ)
- 15) Winter-Roach BA, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; (3) : CD004706 (レベルⅠ)
- 16) Goudge CS, Li Z, Downs LS Jr. The influence of intraoperative tumor rupture on recurrence risk in Stage Ic epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009 ; 30 : 25-28 (レベルⅢ)
- 17) Paulsen T, Kaern J, Trope C. Improved 5-year disease-free survival for FIGO stage I epithelial ovarian cancer patients without tumor rupture during surgery. *Gynecol Oncol* 2011 ; 122 : 83-88 (レベルⅢ)
- 18) Bakkum-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 : 11-17 (レベルⅢ)
- 19) Kim HS, Ahn JH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Impact of intraoperative rupture of the ovarian capsule on prognosis in patients with early-stage epithelial ovarian cancer : a meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2013 ; 39 : 279-289 (レベルⅢ)
 - 20) Takada T, Iwase H, Iitsuka C, Nomura H, Sakamoto K, Omatsu K, et al. Adjuvant chemotherapy for stage I clear cell carcinoma of the ovary : an analysis of fully staged patients. Int J Gynecol Cancer 2012 ; 22 : 573-578 (レベルⅢ)
 - 21) Mizuno M, Kajiyama H, Shibata K, Mizuno K, Yamamuro O, Kawai M, et al. Adjuvant chemotherapy for stage i ovarian clear cell carcinoma : is it necessary for stage IA ? Int J Gynecol Cancer 2012 ; 22 : 1143-1149 (レベルⅢ)

CQ 12

組織型を考慮した初回化学療法は推奨されるか？

推奨

組織型によって標準療法を変更するだけのエビデンスは未だなく、奨められない(グレードC2)。

【目的】

組織型を考慮した初回化学療法について検討する。

【解説】

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おり、化学療法の個別化が試みられてきた。

明細胞腺癌は、本邦では卵巣癌の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、組織型を考慮した化学療法はほとんど検討されていなかった。これまで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 vitro*で有効であることが報告され⁹⁾、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^{10,11)}。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期間がやや良好であったが有意な差ではなかった。前方視的ランダム化第Ⅱ相試験であるJGOG3014試験で、卵巣明細胞腺癌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 day 1)の比較を行った結果、PFSはCPT-P療法でやや良好であったが有意差はなかった¹²⁾。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)が実施された¹³⁾。最終解析の結果、TC療法とCPT-P療法の間でPFSならびにOSにおいて有意な差は認められなかった¹⁴⁾。また、明細胞腺癌で高頻度に発現しているmTORを阻害する薬剤であるテムシロリムスをTC療法に上乗せする第Ⅱ相試験が、Ⅲ・Ⅳ期明細胞腺癌の初回治療を検討する国際共同試験として行われている¹⁵⁾。

粘液性腺癌は、本邦において卵巣癌の11%を占めるとされるが¹⁾、特に進行癌では

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¹⁶⁾。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13～26%^{5,17,18)}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相試験が卵巣粘液性腺癌の進行・再発例に対して行われた結果，卵巣粘液性腺癌に対する奏効率は13%，disease-control rateは68%であった¹⁹⁾。また，GOG主導でⅡ～Ⅳ期の初回治療例，ならびにⅠ期の再発例を対象に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Ⅲ相試験が行われている²⁰⁾。

その他の組織型については，癌肉腫を含め²¹⁾，組織型を考慮した初回化学療法の前方視的研究は報告されていない。

【参考文献】

- 1) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 2012年度患者年報. 日産婦誌 2014 ; 66 : 995-1038 (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 stageⅢ disease. *Gynecol Oncol* 1996 ; 60 : 412-417 (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 : 2157-2163 (レベルⅢ)
- 4) Sugiyama T, Yakushiji M, Kamura T, Ikeda M, Umesaki N, Hasegawa K, et al. Irinotecan (CPT-11) and cisplatin as first-line 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 (レベルⅢ)
- 6) Ho CM, Huang YJ, Chen TC, Huang SH, Liu FS, Chang Chien 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 : 1369-1374 (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 multicenter trial. *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 : 52-56 (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 : 723-728 (レベルⅢ)
- 10) 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 : 211-218 (レベルⅢ)
- 11) 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 : 256-260 (レベルⅢ)

- 12) Takakura S, Takano M, Takahashi F, Saito T, Aoki D, Inaba N, et al : Japanese Gynecologic Oncology Group. 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 : 240-247 (レベルⅢ)
- 13) 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構. 卵巣がん研究 GCIG/JGOG3017 実施計画書 http://www.gcig.igcs.org/files/JGOG3017_Protocol.pdf (レベルⅣ)
- 14) Okamoto A, Sugiyama T, Hamada T, Kim J, Kim B, Enomoto T, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel / carboplatin (PC) versus cisplatin / irinotecan (CPT-P) as first-line chemotherapy in patients with clear cell carcinoma (CCC) of the ovary : a Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG)/GCIG study. 2014 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 5s (suppl ; abstr 5507) (レベルⅡ)
- 15) Temsirolimus, Carboplatin, and Paclitaxel as First-Line Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage III-IV Clear Cell Ovarian Cancer (NCT01196429) <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01196429> (レベルⅣ)
- 16) 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 : 985-993 (レベルⅢ)
- 17) 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 : 331-334 (レベルⅢ)
- 18) 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 : 1040-1044 (レベルⅢ)
- 19) 島田宗之, 西尾 真, 石谷 健, 落合和徳, 竹島信宏, 横山良仁, 他. 進行・再発卵巣粘液性腺癌に対するSOX (S-1/Oxaliplatin) 療法の第Ⅱ相試験. *日産婦誌* 2013 ; 65 : 685 (抄録) (レベルⅢ)
- 20) Carboplatin and Paclitaxel or Oxaliplatin and Capecitabine, With or Without Bevacizumab, as First-Line Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II, Stage III, Stage IV, or Recurrent Stage I Epithelial Ovarian Cancer or Fallopian Tube Cancer (NCT01081262) <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01081262> (レベルⅣ)
- 21) Shylasree TS, Bryant A, Athavale R. Chemotherapy and / or radiotherapy in combination with surgery for ovarian carcinosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; (2) : CD006246 (レベルⅣ)

CQ 13

腹腔内化学療法は初回化学療法として推奨されるか？

推奨

Optimal surgeryができた進行症例に対しては、腹腔内化学療法を選択することは考慮される（グレードC1）。

【目的】

腹腔内化学療法（intraperitoneal chemotherapy：IP療法）が初回化学療法として選択でき得るかを検討する。

【解説】

卵巣癌の腹腔内病変に対して高濃度の抗がん剤を直接接触させることが可能なIP療法の、より大分子量で非親水性のタキサン製剤が本来は有利である¹⁾が、腹痛などの有害事象から、以前よりシスプラチンを中心に検討されてきた。1994年以降、米国を中心にIP療法についていくつかのランダム化比較試験結果が報告され²⁻⁸⁾、症例数の多い米国で行われた3つの試験で生存の有意な改善がみられている。SWOG8501/GOG104試験では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を投与し検討している。生存期間中央値（41カ月vs. 49カ月）、死亡リスク（ハザード比0.76）ともにIP群のほうが有意に良好であり、有害反応に関してもIP群が軽微で、腹腔内投与法の優位性が報告されている³⁾。GOG114/SWOG9227試験では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を投与し検討している⁷⁾。IP群でPFSの有意な延長（22カ月vs. 28カ月）と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された。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両群間の毒性に差が生じたと考えられ、これがIP群のPFS、OSの改善につながった可能性もある。GOG172試験では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（day 8）を投与し検討している⁸⁾。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されている。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考えられる。

米国国立癌研究所 (National Cancer Institute ; NCI) は2006年にこれらの試験につきメタアナリシスを行い、IP療法が従来の静脈内投与方法に比し死亡のリスクを22%減少させたことが明らかになった。これより「適切な腫瘍減量術が施行されたⅢ期の卵巣癌患者に対し、シスプラチン腹腔内投与およびタキサン製剤の静脈内投与単独あるいは腹腔内/静脈内併用投与について考慮すべきである」と提言された。しかし、うち2つの試験については純粹に投与方法を置き換えただけの比較がなされておらず、これらの試験の解釈をめぐっては海外の専門家の間でも依然として議論があり、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。さらにこの勧告については、IP群の毒性が過剰な点や、標準治療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。なお、IP療法薬剤としてのカルボプラチンの安全性と有用性については現時点で後方的研究⁹⁻¹¹⁾、本邦の第Ⅱ相試験¹²⁾において示され、パクリタキセル175mg/m²の静脈内投与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AUC 6であることが示されている。このようにIP療法の有用性は認められるものの、毒性の問題などIP療法を疑問視する意見が国内外に根強く、また、最適な薬剤や用量などの決定がされておらず、さらに薬剤投与方法も保険収載されていないため、実地臨床では選択肢の一つにとどまると考えられる。

IP療法に関するこれらの問題点を解決すべく、現在3つの大規模な第Ⅲ相試験が行われている。本邦では、高度医療評価制度を利用したGOTIC001/JGOG3019 (iPocc Trial) 試験¹³⁾として、Ⅱ～Ⅳ期のPDS症例に対し、dose-dense TC療法 (パクリタキセル80mg/m² iv [day 1, 8, 15] + カルボプラチンAUC 6 iv [day 1]) と、同量のカルボプラチン腹腔内投与とを比較する第Ⅱ/Ⅲ相試験が2010年から開始されている。米国GOGではGOG252試験として、Ⅱ～Ⅲ期のPDS症例を対象に3アームの1,100例をこえる大規模な第Ⅲ相試験が既に登録を完了した。全てのアームにペバシズマブが併用および維持療法として用いられ、標準療法群はdose-dense TC療法、試験的療法群はカルボプラチンのみ腹腔内投与した群、そしてGOG172の試験的療法群である。カナダのNCICとGCIGは、Ⅱ～Ⅲ期のNACとしてTC療法 (conventional TC療法) を3～4サイクル施行後にIDSでoptimal surgeryとなった症例に、GOG172の試験的療法群と、カルボプラチンip (day 1) + パクリタキセルiv (day 1, day 8) を第Ⅱ相部分として比較し、その勝者と標準療法群のカルボプラチンiv (day 1) + パクリタキセルiv (day 1, 8) を第Ⅲ相部分で比較する第Ⅱ/Ⅲ相のNCIC OV21/GCIG試験¹⁴⁾を行っている。

IP療法は実際の運用において、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、稀に腸管穿孔など腹腔内投与方法特有の合併症¹⁵⁾も存在し、カテーテルの材質選択など¹⁶⁾の特別な注意も必要である。

なお、再発卵巣癌に対するIP療法は多施設研究もなく、現時点では奨められない。

【参考文献】

- 1) Markman M. Strategies to examine new compounds for intraperitoneal use in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008 ; 18 (Suppl.1) : 33-35 (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 : 338-344 (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 : 1950-1955 (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 : 291-296 (レベルⅡ)
- 5) Gadducci A, Carnino 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 : 157-162 (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 Gynaecol 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 : 1001-1007 (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) 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 : 591-596 (レベルⅢ)
- 10) 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 : 637-643 (レベルⅢ)
- 11) 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 : 426-431 (レベルⅢ)
- 12) 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 (レベルⅢ)
- 13) Fujiwara K, Aotani E, Hamano T, Nagao S, Yoshikawa H, Sugiyama T, et al. A randomized Phase II/III trial of 3 weekly intraperitoneal versus intravenous carboplatin in combination with intravenous weekly dose-dense paclitaxel for newly diagnosed ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2011 ; 41 : 278-282 (レベルⅡ)
- 14) Mackay HJ, Provencher D, Heywood M, Tu D, Eisenhauer EA, Oza AM, et al. Phase ii/iii study of intraperitoneal chemotherapy after neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer : ncic ctg ov.21. *Curr Oncol* 2011 ; 18 : 84-90 (レベルⅡ)
- 15) Fujiwara K, Armstrong D, Morgan M, Markman M. Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 1-20 (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)

CQ 14

Optimal surgeryが不可能と予想される進行卵巣癌に対して、術前化学療法(NAC)+ interval debulking surgery (IDS)は推奨されるか？

推奨

初回手術でoptimal surgeryが不可能と予想される進行症例に、化学療法先行後の腫瘍減量術（NAC + IDS）は選択肢として奨められる（**グレードB**）。

☞ フローチャート1参照

【目的】

初回手術（PDS）でoptimal surgeryが不可能と予想される症例、また全身状態や合併症などによりPDSが十分に行えない症例に対して、化学療法を先行するNAC後にIDSを施行することが、予後やQOLなどに関して治療選択肢の一つとして妥当であるかを検討する。

【解説】

進行卵巣癌症例に対して、初回手術時に最大限の腫瘍減量術（debulking surgery）を行い、その後化学療法を行うことが標準治療とされる。しかし、初回手術時にoptimal surgeryが不可能と予想される症例に対するNAC + IDSの有用性が現在検討されている。すなわち、初回手術でoptimal surgeryが困難と思われるほど進行しているⅢ・Ⅳ期症例、また合併症や高齢、腹水・胸水貯留などにより全身状態が不良で初回手術が安全もしくは十分に行えない症例に対しては、周術期合併症などの面でNAC + IDSとする治療法が妥当ではないかという考え方である。組織学的診断が不十分なため、正しく進行卵巣癌と診断できるか否かの問題点はあるが、これまでNAC + IDSの有用性が多く示され¹⁻⁶⁾、既に2つのランダム化比較試験の結果が報告されている。その結果より、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 + IDSは妥当な治療選択肢として考慮される。

NAC + IDSが予後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 + IDS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が報告され²⁻⁶⁾、NAC + IDSによってoptimal surgery率の上昇^{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。NAC + IDSに関するメタアナリシスによる予後解析は2つの報告があり、NAC + IDSに否定的な見解を示しているもの⁷⁾と、NAC + IDSによりsubop-

timal surgeryとなる症例が減少し optimal surgery率が上昇するため有用であると報告しているもの⁸⁾とがある。近年の2つのランダム化比較試験では、Ⅲc・Ⅳ期症例を対象としてTC療法などのプラチナ製剤を含む化学療法による前方視的な試験が報告され、NAC + IDS群とPDS後に初回化学療法を行う群でのPFS, OSは同等であり、安全面では優れていたとの結果であった^{1,9)}。

EORTC55971/NCIC OV13試験¹⁾は、Ⅲc・Ⅳ期の卵巣癌、卵管癌、腹膜癌を対象とした前方視的なランダム化比較試験である。この試験は、670名を対象に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った。NAC群をPDS群と比較したところ、①OSおよびPFSに差はなく同等の成績であり、②IDS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、①IDS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、②PDSまたはIDSのどちらの手術のタイミングにおいても、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。

CHORUS試験⁹⁾は、Ⅲ・Ⅳ期の卵巣癌と予想されCA125/CEA比が25以上である552症例に対して、PDS群と比しNAC（プラチナ併用レジメン）+IDS群の予後を比較した試験で、OSのハザード比が0.87と非劣性を立証できた結果が報告されている。周術期合併症や optimal surgery率も高いことよりEORTS55971/NCIC OV13試験と同様にNAC + IDSの妥当性を示している。しかしながら、PDS群もNAC + IDS群も手術時間の中央値が120分であり、短すぎるとの指摘がある。

本邦でもNAC + IDSと現在の標準治療であるPDSを比較した同様のランダム化比較試験JCOG0602¹⁰⁾が登録終了し、現在解析中である。今後、この結果も合わせNAC + IDSが標準治療の一つの選択肢として容認されていく可能性がある。

【参考文献】

- 1) Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage ⅢC or Ⅳ ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 943-953 (レベルⅡ)
- 2) Kuhn W, Rutke S, Späthe K, Schmalfeldt B, Florack G, von Hundelshausen B, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patientst with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage Ⅲc ovarian carcinoma. *Cancer* 2001 ; 92 : 2585-2591 (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 : 25-28 (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) Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer : a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 1070-1076 (レベルⅢ)
- 8) Kang S, Nam BH. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer ? Meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol* 2009 ; 16 : 2315-2320 (レベルⅢ)
- 9) Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener HC, Lopes T, et al. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer : results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 (supple : abstr 5500) (レベルⅡ)
- 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 : 74-77 (レベルⅣ)

CQ 15

完全寛解が得られた後の維持化学療法は推奨されるか？

推奨

維持化学療法の有用性は証明されておらず、奨められない (グレードC2)。

【目的】

初回手術と化学療法で完全寛解が得られた後の維持化学療法の有用性について検討する。

【解説】

これまでに報告された卵巣癌に対する維持化学療法についての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つがある。

GOG178 試験¹⁾ はGOGと Southwest Oncology Group (SWOG) との共同試験で、Ⅲ・Ⅳ期を対象とし、パクリタキセル (135mg/m², 4週毎) による維持療法を3サイクル投与する群と12サイクル投与する群にランダム化した試験である。予定の半数 (277例) が集積された時点での中間解析においてPFSに明らかな差 (3サイクル群21カ月 vs. 12サイクル群28カ月) が判明し、SWOGの効果・安全性評価委員会より勧告があり途中で中止となった。しかし、OSには有意差がみられず、Grade 2以上の神経毒性が3サイクル群15% vs. 12サイクル群23% と増加することもあり、結果の解釈に関しては議論が分かれる状態であった。なお、2009年に報告された追跡調査結果⁵⁾ においてもPFSでは3サイクル群14カ月 vs. 12サイクル群22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。

AGO-GINECO 試験²⁾ ではⅡb～Ⅳ期1,308例を対象とし、トポテカン (ノギテカン) による維持療法4サイクルを行う群と行わない群にランダム化したが、PFS (対照群18.5カ月 vs. 維持療法群18.2カ月) にもOS (44.5カ月 vs. 43.1カ月) にも有意差はみられなかった。

MITO-1 試験³⁾ ではⅠc～Ⅳ期273例を対象とし、トポテカン (ノギテカン) による維持療法4サイクルを行う群と行わない群にランダム化したが、PFS (対照群28.4カ月 vs. 維持療法群18.2カ月) にもOSにも有意差はみられなかった。

After-6 試験⁴⁾ ではⅡb～Ⅳ期200例を対象とし、パクリタキセル (175mg/m², 3週毎) による維持療法6サイクルを行う群と行わない群にランダム化したが、PFS (対照群30カ月 vs. 維持療法群34カ月) にも3年OS (86% vs. 78%) にも有意差はみられなかった。

さらに近年、早期卵巣癌のみを対象とした維持化学療法についてのランダム化比較試

験の結果も報告された。この試験ではI～II期542例を対象とし、TC療法3サイクルの後、パクリタキセル ($40\text{mg}/\text{m}^2$, weekly) による維持療法を24サイクル行う群と行わない群にランダム化したが、5年以内の再発率 (対照群23% vs. 維持療法群20%) にも5年OS (86% vs. 85%) にも有意差はみられなかった上、維持療法群では有意にGrade 2以上の神経毒性 (対照群6% vs. 維持療法群16%)、感染 (8.7% vs. 20%)、皮膚障害 (52% vs. 70%) が多かったと報告され、有用性はないとされている⁶⁾。

なお、GOG178試験¹⁾でPFSの延長を示したパクリタキセルについては、現在III・IV期卵巣癌を対象として、パクリタキセルあるいはpolyglutamate (ポリグルタミン酸塩) パクリタキセルによる維持療法12サイクルを行う群と行わない群とにランダム化する、OSを主要評価項目とした第III相試験が行われており (GOG212)⁷⁾、その結果が待たれるところである。

現時点では上記のように、5試験全てでOSの改善は示されず、GOG178試験以外の4試験ではPFSすら改善効果が示されなかったため、殺細胞性抗がん剤を用いた維持化学療法の意義は否定的と考えられ、推奨されない。しかし近年、分子標的治療薬による維持療法の有用性が報告されている (CQ18参照)。

【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 : 2460-2465 (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 : 1036-1045 (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 : 2635-2642 (レベルII)
- 4) Pecorelli S, Favalli G, Gadducci A, Katsaros D, Panici PB, Carpi A, et al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel / platinum-based chemotherapy : final results of the After-6 protocol 1. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4642-4648 (レベルII)
- 5) Markman M, Liu PY, Moon J, Monk BJ, Copeland L, Wilczynski S, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel ($175\text{mg}/\text{m}^2$) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel : follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *Gynecol Oncol* 2009 ; 114 : 195-198 (レベルII)
- 6) Mannel RS, Brady MF, Kohn EC, Hanjani P, Hiura M, Lee R, et al. A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel \times 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma : a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2011 ; 122 : 89-94 (レベルII)
- 7) Paclitaxel or Polyglutamate Paclitaxel or Observation in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian Epithelial or Peritoneal Cancer or Fallopian Tube Cancer (NCT00108745) <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00108745> (レベルIV)

CQ 16

初回治療で完全寛解が得られなかった場合の対応は？

推奨

追加治療（二次化学療法や放射線治療）や臨床試験への参加，あるいは best supportive care (BSC) が考慮される（グレードC1）。

【目的】

初回治療で完全寛解が得られなかった場合の対応について検討する。

【解説】

初回治療で完全寛解が得られない場合（プラチナ製剤不応性 platinum refractory）は根治が困難である^{1,2)}。NCCNガイドライン2013年版では，初回化学療法中に癌が進行，不変，または持続する症例には，臨床試験への参加，BSC，あるいは再発治療を推奨している³⁾。治療の目標としては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。治療の限界を十分に認識し⁴⁾，その方法や適応を検討する必要があり，分子標的治療薬を含めた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⁵⁻⁷⁾。臨床試験，BSCのみ，あるいは追加治療（再発治療）を行う判断は，患者のPS，病巣部位，症状などに基づいて個別的に下すべきであり，患者の理解と協力が必要である。

追加治療の際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^{8,9)}。したがって，有害事象が軽度で，短時間で外来治療可能なレジメンが推奨される。NCCNガイドライン2013年版では，プラチナ製剤抵抗性である場合の非プラチナ製剤を含む単剤治療薬としてドセタキセル，エトポシド内服，ゲムシタビン，リポソーム化ドキソルビシン，毎週パクリタキセル，トポテカン（ノギテカン）の6剤を推奨しているが，薬剤の奏効率はいずれも同等と考えられる（CQ26参照）。また，分子標的治療薬では唯一ベバシズマブを推奨している³⁾。プラチナ製剤不応性・抵抗性症例に対する第一選択薬は未確定であるため，個々の症例ごとに効果と有害事象を勘案しながら種々の治療法を用いて延命を図ることも重要である。プラチナ製剤不応性卵巣癌に対する化学療法の有効性は，CRとPRにstable disease (SD)を加えたdisease control rate (DCR)で評価すべきことも多い¹⁰⁾。SDで十分であることを患者に納得してもらうことも重要であり，SDの状態を可能な限り長期に維持することが，結果的に生存の延長につながると考えられる。

初回治療で完全寛解が得られない場合には、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¹¹⁾、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^{12,13)}。また、癌性腹膜炎による腹部膨満、その後の腸閉塞などの転移巣による症状にも保存的治療や外科的治療などにより積極的に対応し、患者のQOLを損なうことのないように注意する必要がある（CQ30参照）。効果的な治療が残されていない場合には、QOLを高めることを目的としたBSCが考慮される¹⁴⁾。

【参考文献】

- 1) Ozols RF. Systemic therapy for ovarian cancer : current status and new treatments. *Semin Oncol* 2006 ; 33 (2 Suppl 6) : S3-11 (レベルⅣ)
- 2) Griffiths RW, Zee YK, Evans S, Mitchell CL, Kumaran GC, Welch RS, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21 : 58-65 (レベルⅢ)
- 3) Ovarian Cancer Guideline (Version 1. 2013). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン)
- 4) 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)
- 5) Harries M, Gore M. Part II : chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease. *Lancet Oncol* 2002 ; 3 : 537-545 (レベルⅣ)
- 6) Ledermann JA, Kristeleit RS. Optimal treatment for relapsing ovarian cancer. *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 218-222 (レベルⅣ)
- 7) Friedlander M, Butow P, Stockler M, Gainford C, Martyn J, Oza A, et al. Symptom control in patients with recurrent ovarian cancer : measuring the benefit of palliative chemotherapy in women with platinum refractory / resistant ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; (Suppl 2) : S44-48 (レベルⅣ)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) Rose PG, Tian C, Bookman MA. Assessment of tumor response as a surrogate endpoint of survival in recurrent / platinum-resistant ovarian carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010 ; 117 : 324-329 (レベルⅢ)
- 11) Donovan KA, Greene PG, Shuster JL, Partridge EE, Tucker DC. Treatment preferences in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002 ; 86 : 200-211 (レベルⅢ)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) Fauci J, Schneider K, Walters C, Boone J, Whitworth J, Killian E, et al. The utilization of palliative care in gynecologic oncology patients near the end of life. *Gynecol Oncol* 2012 ; 127 : 175-179 (レベルⅢ)

CQ 17

化学療法の重篤な有害事象の対策は？

推奨

過敏性反応（hypersensitivity reaction；HSR）

- ① パクリタキセルなどのタキサン製剤にはHSRのリスクがあるため、前投薬処置を行う（グレードA）。
- ② カルボプラチンによりHSRを発症した場合には前投薬処置だけでは再発のリスクが高く、他剤への変更や脱感作療法などが考慮される（グレードC1）。

消化器症状（嘔気、下痢）

- ① 嘔気に対しては対応するガイドラインを参照の上、制吐剤を適切に使用する（グレードA）。
- ② 軽症の下痢には止痢剤の内服治療を行う。他に合併症を伴う重症例では輸液、抗菌薬投与など早期の積極的な治療を行う（グレードA）。

骨髄抑制・発熱性好中球減少症

対応するガイドラインを参照の上、抗菌薬やG-CSF製剤を適切に使用する（グレードA）。

【目的】

化学療法を行う際に注意すべき有害事象と対策について検討する。

【解説】

化学療法による有害事象の主なものとして過敏性反応（HSR）、消化器症状（嘔気、下痢）、そして骨髄抑制・発熱性好中球減少症が挙げられる。

HSRは重大な有害事象の一つであり、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る。パクリタキセルの過敏反応は初回または2回目の投与に多く、全身の紅斑、頻脈、胸部苦悶感、呼吸困難、高血圧、低血圧などが出現する。予防には前投薬が必須とされ、最近では投与30分前にデキサメタゾン20mg、ラニチジン50mgを静注しジフェンヒドラミン50mgを経口投与するshort-course premedicationが一般的になっており¹⁾、これによるHSRの頻度は軽症も含め4.7%、重症は0.7%と報告されている²⁾。ドセタキセルにおいても転移性乳癌に対する第Ⅱ相試験で前投薬なしでは19人中14人にHSRが発症したとの報告もあり³⁾、ドセタキセルにHSRの可能性

があることは認識しておく必要がある。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、反復投与を行った場合に生じることが多い（6～21回、平均8回）。前述したパクリタキセルによるHSRの症状に加えて、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。大規模なケースシリーズによると、カルボプラチンを反復投与された症例の約10%に生じるとされる^{4,5)}。注意すべき点は、プラチナ製剤では単純な再投与でHSRが再発する可能性が高い⁴⁾と考えられることである。前投薬の強化により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、非プラチナ製剤への変更、他のプラチナ製剤への変更⁶⁻⁸⁾、脱感作療法⁹⁻¹¹⁾などが行われる。非プラチナ製剤への変更は、プラチナ製剤感受性再発の場合に有効性の面で問題となる。他のプラチナ製剤への変更はシスプラチン⁷⁾、ネダプラチン⁸⁾で高い成功率の報告もあるが、いずれも症例数が少なくエビデンスレベルは低い。シスプラチンへの変更で重篤なHSRが再発し死亡した例や⁶⁾、ネダプラチンへの変更が推奨できないとする報告¹²⁾も本邦からなされている。脱感作療法は海外では最も多く採用されている方法であるが、溶液の調製、投与方法、HSR出現時の対応など、標準とされる方法は全く定まっておらず、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。本邦では非プラチナ製剤あるいは他のプラチナ製剤に変更されることが多いが、有効性・安全性に関する注意とインフォームド・コンセントが必要である。また最近になってCALYPSO試験において、パクリタキセルとの組み合わせよりも70歳以上でリポソーム化ドキシソルビシンとの組み合わせにカルボプラチンのHSRが少ないとする報告¹³⁾や、適切な前投薬のもとカルボプラチンをごく少量から投与することでHSRを著明に抑制できたとする報告¹⁴⁾がなされている。

嘔気に関しては既にガイドラインが刊行されており、抗がん剤の種類により高度・中等度・軽度・最少度（催吐性）リスクに分類される。それぞれのリスクに応じて適切に制吐剤などを使用する¹⁵⁾。

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、適切な副作用対策が必要である。合併症のない下痢に対してはロペラミド投与が標準治療である。下痢に加えて、嘔吐、PSの悪化、発熱、敗血症、好中球減少、出血、脱水などを合併している症例は、入院の上、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¹⁶⁾。イリノテカンによる下痢は時に重症化することもあり、下痢への対応は重要である。イリノテカンには早発性と遅発性の下痢があり、早発性の下痢はコリン作動性でアトロピンが効果的である。ASCOのガイドライン¹⁶⁾ではオクトレオチドがロペラミド無効例に対する二次化学療法とされているが、本邦では保険適用がない。

骨髄抑制・発熱性好中球減少症対策に関してもガイドライン^{17,18)}が既に刊行されており、抗菌薬やG-CSF製剤を適切に使用し治療を行う。

そのほかの有害事象として、リポソーム化ドキシソルビシンは手足症候群や口内炎などの特徴的な有害事象が出現するために注意が必要である。

【参考文献】

- 1) Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 1263-1268 (レベルⅢ)
- 2) Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, Smolinski S, Ozols RF. Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Ann Oncol* 1997 ; 8 : 611-614 (レベルⅢ)
- 3) 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 : 422-428 (レベルⅢ)
- 4) 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)
- 5) 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 : 129-133 (レベルⅢ)
- 6) 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 : 378-382 (レベルⅣ)
- 7) Kandel MJ, Loehr A, Harter P, Traut A, Gnauert K, du Bois A. Cisplatinum rechallenge in relapsed ovarian cancer patients with platinum reinduction therapy and carboplatin hypersensitivity. *Int J Gynecol Cancer* 2005 ; 15 : 780-784 (レベルⅣ)
- 8) Michikami H, Minaguchi T, Ochi H, Onuki M, Okada S, Matsumoto K, et al. Safety and efficacy of substituting nedaplatin after carboplatin hypersensitivity reactions in gynecologic malignancies. *J Obstet Gynaecol Res* 2013 ; 39 : 330-335 (レベルⅣ)
- 9) Robinson JB, Singh D, Bodurka-Bevers DC, Wharton JT, Gershenson DM, Wolf JK. Hypersensitivity reactions and the utility of oral and intravenous desensitization in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2001 ; 82 : 550-558 (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 : 429-433 (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 : 393-399 (レベルⅢ)
- 12) Arimoto T, Oda K, Nakagawa S, Kawana K, Tsukazaki T, Adachi K, et al. Retreatment with nedaplatin in patients with recurrent gynecological cancer after the development of hypersensitivity reaction to carboplatin. *J Obstet Gynaecol Res* 2013 ; 39 : 336-340 (レベルⅢ)
- 13) Joly F, Ray-Coquard I, Fabbro M, Donoghoe M, Boman K, Sugimoto A, et al. Decreased hypersensitivity reactions with carboplatin-pegylated liposomal doxorubicin compared to carboplatin-paclitaxel combination : Analysis from the GCIG CALYPSO relapsing ovarian cancer trial. *Gynecol Oncol* 2011 ; 122 : 226-232 (レベルⅡ)
- 14) O'Ceirbhail R, Zhou Q, Iasonos A, Hensley ML, Tew WP, Aghajanian C, et al. The prophylactic conversion to an extended infusion schedule and use of premedication to prevent hypersensitivity reactions in ovarian cancer patients during carboplatin retreatment. *Gynecol Oncol* 2010 ; 116 : 326-331 (レベルⅢ)
- 15) 日本癌治療学会編. 制吐薬適正使用ガイドライン2010年5月 (第1版). 金原出版, 東京, 2010 (ガイドライン)
- 16) 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 : 2918-2926 (レベルⅠ)
- 17) 日本癌治療学会編. G-CSF 適正使用ガイドライン2013年版 (第1版). 金原出版, 東京, 2013 (ガイドライン)
- 18) 日本臨床腫瘍学会編. 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン. 南江堂, 東京, 2012 (ガイドライン)

CQ 18

初回化学療法もしくは再発症例に対する治療薬として推奨される分子標的治療薬はあるか？

推奨

化学療法と併用して、またその後維持療法としてのベバシズマブが考慮されるが、使用する際には、慎重な患者選択と適切な有害事象のモニターが必要である（グレードC1）。

【目的】

卵巣癌治療薬としての分子標的治療薬の有用性を検討する。

【解説】

卵巣癌で最も期待されている分子標的治療薬はベバシズマブである。ベバシズマブは、血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor；VEGF）に対する抗体薬であり、本邦でも大腸癌、肺癌、乳癌などで承認されている薬剤である。2013年11月には卵巣癌に対する効能・効果追加の承認が取得された。

これまでに、卵巣癌に対するランダム化比較試験は4つ行われている。

初回化学療法におけるベバシズマブの代表的な臨床試験は、GOG218試験¹⁾とICON7試験²⁾である。GOG218試験¹⁾はⅢ・Ⅳ期を対象とし、アーム1はコントロール群としてTC療法（conventional TC療法）6サイクルに加えてプラセボをTC療法2サイクル目より治療開始15カ月目まで投与、アーム2はTC療法6サイクルに加えてベバシズマブ15mg/kg、3週毎をTC療法2サイクル目からTC療法終了後まで投与、アーム3はTC療法6サイクルに加えてベバシズマブを2サイクル目より治療開始15カ月目まで投与する、という3アームのデザインであった。結果はアーム3がコントロール群（アーム1）に対して、有意にPFSの3.8カ月の延長をもたらしたが、OSは差を認めなかった。ICON7試験²⁾はGCIGにより行われたランダム化比較試験であり、Ⅰ～Ⅳ期を対象として行われた。プラセボを用いない2アームのデザインで、コントロール群のTC療法と、TC療法＋ベバシズマブ群（TC療法にベバシズマブ7.5mg/kgを3週毎に併用し、TC療法終了後ベバシズマブを同量で3週毎に36週間〔12サイクル〕投与するというレジメン）で行われた。結果はTC療法＋ベバシズマブ群がPFSを1.7カ月延長した。再発卵巣癌でも、プラチナ製剤感受性再発症例に、GC療法（ゲムシタビン＋カルボプラチン）に対してのベバシズマブの上乗せ効果が確認され³⁾、プラチナ製剤抵抗性再発症例でも、化学療法にベバシズマブの上乗せ効果が確認された⁴⁾。

以上より、卵巣癌の初回治療、プラチナ製剤感受性再発³⁾、プラチナ製剤抵抗性⁴⁾再発と、どの状況においてもベバシズマブの上乗せ効果が示されたこととなるが、有効性を示しているのはPFSの延長のみであり、OS延長をもたらした結果は未だ報告されていない。また、本邦からは、国際共同医師主導治験としてGOG218試験に参加したが、実際にTC療法＋ベバシズマブ維持療法に登録された症例はわずか12例で、本邦でのベバシズマブ投与例の経験は極めて限られていることを認識しておく必要がある。

ベバシズマブは卵巣癌に有効な薬剤といえるが、特徴的な重大な有害事象として消化管穿孔、血栓塞栓症、高血圧、創傷治癒遅延、出血、蛋白尿、瘻孔、骨髄抑制、感染症、うっ血性心不全、可逆性後白質脳症症候群、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、血栓性微小血管症などが報告されており（表7）、使用する際には、慎重な患者選択と適切な有害事象のモニターが必要である。消化管穿孔の発現率は、海外で行われた卵巣癌に対する第Ⅱ相試験で11%（5/44例）であり、他癌腫と比べて高頻度に認められたため、試験が中止とされた。後方視的な解析の結果、消化管穿孔の有意なリスク因子は3レジメンの治療歴と報告されている⁵⁾。GOG218では、腸閉塞のある患者、腹部・骨盤への放射線治療歴のある患者は除外基準に設定されていたが、それでも消化管に関する有害事象（穿孔・瘻孔・出血）の頻度はベバシズマブ群で3.4%と、プラセボ群（1.7%）

表7 GOG218試験におけるベバシズマブに特徴的な有害事象

投与群		TC療法＋ベバシズマブ15mg/kg→ベバシズマブ維持投与群			
		全症例		国内症例	
安全性評価対象例数		608		12	
有害事象名		全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
消化管穿孔		12(2.0%)	10(1.6%)	0	0
血栓塞栓症	動脈血栓塞栓症	19(3.1%)	18(3.0%)	0	0
	静脈血栓塞栓症	25(4.1%)	14(2.3%)	0	0
高血圧		196(32%)	60(9.9%)	3(25%)	0
創傷治癒遅延		22(3.6%)	10(1.6%)	0	0
出血	中枢神経系以外の出血	223(37%)	12(2.0%)	6(50%)	0
	中枢神経系出血	3(0.5%)	1(0.2%)	0	0
蛋白尿		51(8.4%)	10(1.6%)	2(17%)	0
瘻孔		12(2.0%)	8(1.3%)	0	0
骨髄抑制	好中球減少症	580(95%)	528(87%)	12(100%)	12(100%)
	発熱性好中球減少症	27(4.4%)	27(4.4%)	2(17%)	2(17%)
感染症		225(37%)	55(9.0%)	4(33%)	0
うっ血性心不全		3(0.5%)	3(0.5%)	0	0
ショック、アナフィラキシー		2(0.3%)	0	0	0

よりも頻度が高く、炎症性腸疾患の治療歴、初回手術時の腸管切除が消化管穿孔のリスク因子になったと報告されている⁶⁾。ベバシズマブを臨床現場で使用する際には、これまでの臨床試験での選択基準（適格条件〔PS 0～2、適切な骨髄・肝・腎機能を有する〕、除外条件〔腸閉塞症状がある、腹部・骨盤への放射線治療歴がある、膿瘍がある、28日以内の手術施行、出血傾向がある、コントロール不良の高血圧、6カ月以内の心筋梗塞、不安定狭心症の既往、NYHA Grade 2以上の心不全、6カ月以内の脳血管障害、臨床的に有意な蛋白尿〕を満たす患者、前治療歴の少ない患者、消化管合併症のない患者を慎重に選択することが大切である。また、卵巣癌患者は静脈血栓症を潜在的に有する場合が多いことにも留意が必要である。

ベバシズマブ以外の分子標的治療薬で期待されている薬剤は、オラパリブ、トレバナニブ（AMG386）、パゾパニブなどである。Poly ADP ribose polymerase（PARP）阻害薬のオラパリブは現在、第Ⅲ相試験の準備中である。トレバナニブはアンギオポエチン阻害薬であり、プラチナ製剤部分感受性（最終プラチナまでの期間が6～12カ月）、プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌に対して、毎週投与のバクリタキセルへの上乗せ効果をプラセボと比較した第Ⅲ相試験が示された⁷⁾。PFSで、トレバナニブ群7.2カ月、プラセボ群5.4カ月と有意にトレバナニブ群が優っていた。パゾパニブは、マルチターゲットのチロシンキナーゼ阻害薬であり、Ⅱ～Ⅳ期卵巣癌の初回化学療法後、維持療法として、2年間のパゾパニブ内服群とプラセボ群を比較した第Ⅲ相試験の結果が報告された⁸⁾。PFSで、パゾパニブ群17.9カ月 vs. プラセボ群12.3カ月と有意にパゾパニブ群が優っていた。OSの結果は未だ出ていないが期待される薬剤である。

【参考文献】

- 1) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 2473-2483 (レベルⅡ)
- 2) Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 2484-2496 (レベルⅡ)
- 3) 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)
- 4) Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer : The AURELIA open-label randomized phase Ⅲ trial. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 1302-1308 (レベルⅡ)
- 5) Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, Hambleton J, Dupont J, Mackey H, et al. Phase Ⅱ study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5180-5186 (レベルⅢ)
- 6) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Monk BJ, Walker JL, Homesley HD, et al. Risk factors for GI adverse events in a phase Ⅲ randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced ovarian cancer : A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 1210-1217 (レベルⅢ)
- 7) Monk BJ, Poveda A, Vergote I, Raspagliesi F, Fujiwara K, Bae DS, et al. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1) : a randomised, multicentre, double-

blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2014 ; 15 : 799-808 (レベルⅡ)

- 8) du Bois A, Floquet A, Kim JW. Randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (AEOC) : results of an international Intergroup trial (AGO-OVAR16). J Clin Oncol 2013 (suppl ; abstr LBA5503) (レベルⅡ)

CQ 19

治療後の経過観察の間隔は？

推奨

初回治療開始から

1～2年目：1～3カ月ごと

3～5年目：3～6カ月ごと

6年目以降：1年ごと

を目安とする（グレードC1）。

☞ フローチャート1参照

【目的】

治療後の経過観察の間隔について検討する。なお、経過観察の間隔は初回治療開始からの期間としている。

【解説】

NCCNガイドライン2013年版では最初の2年間は2～4カ月ごと、その後3年間は3～6カ月ごと、5年目以降は1年ごとに受診としており¹⁾、ESMOガイドラインでは最初の2年間は3カ月ごと、3年目は4カ月ごと、4～5年目は6カ月ごとに受診としている²⁾。その他のガイドラインでも、最初の2年間は3～4カ月ごと、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年間は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考えられる。

近年、CA125上昇のみによる早期治療は、卵巣癌再発の生存率を改善しないという報告⁹⁾や、再発時点において有症状の症例と無症状の症例間で生存率に差がなかったため、定期的な経過観察では患者の臨床転帰を改善しないという報告¹⁰⁾がある。しかし、定期的な経過観察により無症状で再発を見つけ手術施行することで生存率を改善するという報告¹¹⁾もある。定期的な経過観察により予後を改善できるかどうかは未だ明らかではなく、今後のエビデンスの蓄積が必要である（CQ21参照）。

【参考文献】

- 1) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 1. 2013). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン)
- 2) Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al : ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010 ; 21 (Suppl 5) : v23-30 (ガイドライン)
- 3) NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. JAMA 1995 ; 273 : 491-497 (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 : 143-147 (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 : 445-450 (レベルⅢ)
- 6) du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus 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 : 1320-1329 (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 : 3194-3200 (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 : 1573-1576 (レベルⅣ)
- 9) Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955) : a randomised trial. Lancet 2010 ; 376 : 1155-1163 (レベルⅡ)
- 10) Gadducci A, Fuso L, Cosio S, Landoni F, Maggino T, Perotto S, et al. Are surveillance procedures of clinical benefit for patients treated for ovarian cancer ? : A retrospective Italian multicentric study. Int J Gynecol Cancer 2009 ; 19 : 367-374 (レベルⅢ)
- 11) Tanner EJ, Chi DS, Eisenhauer EL, Diaz-Montes TP, Santillan A, Bristow RE. Surveillance for the detection of recurrent ovarian cancer : survival impact or lead-time bias ? Gynecol Oncol. 2010 ; 117 : 336-340 (レベルⅢ)

CQ 20

治療後の経過観察で実施すべき診察・検査項目は何か？

推奨

- ① 問診，内診は，毎回行うことが考慮される（グレードC1）。
- ② CA125測定，経膈超音波断層法検査，CT検査は必要に応じて適宜考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート1参照

【目的】

再発の早期発見に役立つ検査項目について検討する。

【解説】

卵巣癌初回治療後の経過観察で，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（National Institutes of Health；NIH）consensus statementでは，問診，理学的所見，内診，直腸診を実施し，CA125測定を測定することと記載されているのみである¹⁾。また，ESMOのclinical recommendationには，問診，内診を含めた理学的所見とCA125測定を毎回実施し，CT検査は臨床的もしくはCA125により再発を疑った時のみに実施すると記載されている²⁾。NCCNガイドライン2013年版によると，問診，内診のほか，CA125の測定を毎回の必須事項とし，画像診断（CT，MRI，PET/CT）は必要に応じて実施と記載されている³⁾。実際に，米国Society of Gynecologic Oncology（SGO）メンバーへのアンケートでは，問診，内診とCA125測定が行われることが多く，画像検査はほとんど実施されないことが示されている⁴⁾。一方，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，および内診時の経膈超音波断層法検査，そしてCT検査などが実施されてきた。

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⁵⁾。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。再発卵巣癌80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⁵⁾。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認めるとの報告⁶⁾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。

内診と同時に行うことのできる経膈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、腹水やダグラス窩播種の検出に有用である^{7,8)}。

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カ月前から上昇する^{9,10)}。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術がなされているので、閉経後女性と同様に考えて15～20U/mLとすべきとの意見もある^{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¹³⁾。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3回連続して上昇する場合¹⁴⁾、1カ月に25U/mL以上の上昇がみられる場合¹¹⁾、経過中に倍化する場合¹⁵⁾、正常範囲であっても10U/mL以上増加する場合¹⁶⁾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、最低値から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¹⁵⁾。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¹⁷⁾。

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り、再発のスクリーニングとして汎用されている。現時点では同目的での使用は推奨されるが、具体的な検査の間隔や時期についてのエビデンスはない。再発のリスクに応じて、そのリスクが高い時期に適宜実施することを検討する。欠点として、1cm以下の微細な病巣やリンパ節転移の検出感度が低いことに留意すべきである^{13,18)}。また、撮影範囲に胸部を含めることは、肺転移が稀であるため、腹腔・骨盤内に病変が明らかでない場合のスクリーニングとしては不要であるという報告がある¹⁹⁾。NCCNガイドライン2013年版でも胸部のCT検査は必要な場合とされており、一次スクリーニングには含まれていない³⁾。

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）¹³⁾。しかしながら、メタアナリシスに含まれる7つの文献のうち6つは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巣の検出に優れた成績を示しており（感度0.91、特異度0.89）²⁰⁾、拡散強調画像を用いた場合に感度の上昇が報告されている²¹⁾。

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¹³⁾。その特性を生かして、再発が疑われた場合の治療方針を決める上で重要な検査になりつつある^{22,23)}。しかし、現時点では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、一次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 : 491-497 (ガイドライン)
- 2) 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) : i114-6 (ガイドライン)
- 3) Ovarian Cancer (Version 1. 2013). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン)
- 4) Harmandayan GZ, Gao F, Mutch DG, Virgo KS, Gibb RK, Johnson FE. Ovarian cancer patient surveillance after curative-intent initial treatment. Gynecol Oncol 2011 ; 120 : 205-208 (レベルⅢ)
- 5) 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 : 158-161 (レベルⅢ)
- 6) Fehm T, Heller F, Krämer S, Jäger W, Gebauer G. Evaluation of CA125, physical and radiological findings in follow-up of ovarian cancer patients. Anticancer Res 2005 ; 25 : 1551-1554 (レベルⅢ)
- 7) 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 : 239-244 (レベルⅢ)
- 8) Sugiyama T, Nishida T, Komai K, Nishimura H, Yakushiji M, Nishimura H. Comparison of CA 125 assays with abdominopelvic computed tomography and transvaginal ultrasound in monitoring of ovarian cancer. Int J Gynaecol Obstet 1996 ; 54 : 251-256 (レベルⅢ)
- 9) Tuxen MK, Sölétormos G, Dombrowsky P. Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. Cancer Treat Rev 1995 ; 21 : 215-245 (レベルⅢ)
- 10) 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)
- 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 : 3019-3020 (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 : 361-364 (レベルⅢ)
- 13) Gu P, Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma : a systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol 2009 ; 71 : 164-174 (レベルⅠ)
- 14) Wilder JL, Pavlik E, Straughn JM, Kirby T, Higgins RV, DePriest PD, et al. Clinical implications of a rising serum CA-125 within the normal range in patients with epithelial ovarian cancer : a preliminary investigation. Gynecol Oncol 2003 ; 89 : 233-235 (レベルⅢ)
- 15) 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 : 4054-4057 (レベルⅢ)
- 16) 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 : 9338-9343 (レベルⅢ)
- 17) 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)
- 18) 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 : 495-499 (レベルⅢ)
- 19) Sella T, Rosenbaum E, Edelmann DZ, Agid R, Bloom AI, Libson E. Value of chest CT scans in routine ovarian carcinoma follow-up. Am J Roentgenol 2001 ; 177 : 857-859 (レベルⅢ)
- 20) 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 : 868-875 (レベルⅢ)
- 21) Satoh Y, Ichikawa T, Motosugi U, Kimura K, Sou H, Sano K, et al. Diagnosis of peritoneal dissem-

- ination : comparison of ^{18}F -FDG PET / CT, diffusion-weighted MRI, and contrast-enhanced MDCT. *Am J Roentgenol* 2011 ; 196 : 447-453 (レベルⅢ)
- 22) Fulham MJ, Carter J, Baldey A, Hicks RJ, Ramshaw JE, Gibson M. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer : A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 462-468 (レベルⅢ)
- 23) Risum S, Høgdall C, Markova E, Berthelsen AK, Loft A, Jensen F, et al. Influence of 2-(^{18}F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography / computed tomography on recurrent ovarian cancer diagnosis and on selection of patients for secondary cytoreductive surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 600-604 (レベルⅢ)

CQ 21

無症状でCA125上昇のみに基づく再発治療の介入は推奨されるか？

推奨

CA125上昇のみに基づく早期治療介入は、必ずしも奨められない(グレードC2)。

【目的】

CA125上昇のみに基づく治療介入が予後に与える影響を検討する。

【解説】

無症状の症例におけるCA125の再上昇に対する化学療法に関しては、未だ十分なコンセンサスが得られているとはいえない。

再発卵巣癌に対する早期治療のメリットに関して、2010年に大規模なランダム化比較試験(MRC OV5/EORTC55955試験)の結果が報告された¹⁾。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)と臨床症状や徴候の出現をもって治療開始する群(待機治療群)にランダム化された。早期治療群に割り付けられた患者にはその結果が知らされ、28日以内に二次化学療法が開始された。一方、待機治療群では主治医、患者ともに結果は知らされずに再発による症状、徴候出現まで治療は行わず、臨床的診断に基づく再発が確認されてから初めて治療が開始された。結果として、一次登録された1,442人のうちCA125の上昇が529例(37%)にみられ、それらは2群に割り付けられた。追跡期間の中央値は56.9カ月で、370例(早期治療群186例、待機治療群184例)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。主要評価項目はOSであったが、早期治療群のランダム化からの生存期間の中央値は25.7カ月であったのに対し待機治療群は27.1カ月と両群間の差を認めなかった。また、早期治療群ではより長期間、化学療法が行われたことを反映して、待機治療群と比較して有意なQOLの低下が報告された。

以上より、CA125上昇のみに基づく化学療法の早期開始は、否定的な結果が示されただけでなく、経過観察におけるCA125測定の価値も懐疑的であると結論づけた。しかし、この臨床研究については以下のような問題点が指摘されていることも念頭に置く必要がある。① 予後因子として重要な位置づけにある残存腫瘍の評価がなされていな

い^{2,3)}, ② 化学療法が必ずしも現在の薬剤選択のスタンダードに基づく最適なものでない²⁻⁴⁾, ③ 化学療法以外に二次腫瘍減量術などの外科的治療の考慮される割合が極めて少ない^{2,4)}。さらに, 本結果が必ずしも全ての組織型に当てはまるとはいえない。例えば, 粘液性腺癌ではCA19-9やCEA値がしばしば上昇するが, 現状では全ての腫瘍マーカーに本結果が反映されるわけではない⁵⁾。これらのいくつかの問題点はあるものの, 本研究は高いエビデンスレベルをもって, マーカー上昇のみに頼った早期治療介入が必ずしも予後改善に結び付かないことを示した唯一の報告である。このエビデンスから導かれることは, マーカー上昇症例に対する早期治療介入が, 必ずしも推奨されないということである。しかしながら, CA125の定期的測定は再発腫瘍発見のきっかけとなり得る有用な経過観察手段であり, それ自体を否定するものではない。

【参考文献】

- 1) Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al ; MRC OV05 ; EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955) : a randomised trial. Lancet 2010 ; 376 : 1155-1163 (レベルⅡ)
- 2) Morris RT, Monk BJ. Ovarian cancer : relevant therapy, not timing, is paramount. Lancet 2010 ; 376 : 1120-1122 (レベルⅢ)
- 3) Chitale R. Monitoring ovarian cancer : CA125 trial stirs controversy. J Natl Cancer Inst 2009 ; 101 : 1233-1235 (レベルⅢ)
- 4) Guarneri V, Barbieri E, Dieci MV, Piacentini F, Conte P. Timing for starting second-line therapy in recurrent ovarian cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2011 ; 11 : 49-55 (レベルⅢ)
- 5) Verheijen RH, Cibula D, Zola P, Reed N ; Council of the European Society of Gynaecologic Oncology. Cancer antigen 125 : lost to follow-up ? : a European society of gynaecological oncology consensus statement. Int J Gynecol Cancer 2012 ; 22 : 170-174 (レベルⅢ)

CQ 22

ホルモン補充療法(HRT)は推奨されるか？

推奨

ホルモン補充療法 (hormone replacement therapy ; HRT) は、個々の症例において、そのメリット・デメリットを十分に説明した上で慎重に考慮する (グレードC1)。

【目的】

上皮性境界悪性腫瘍や卵巣癌症例における卵巣摘出後のHRTの適応について検討する。

【解説】

卵巣癌の基本術式には両側卵巣摘出術が含まれており、閉経前女性では治療に伴う急激なエストロゲンの消退は更年期障害、脂質異常症、骨粗鬆症などによりQOLを低下させる可能性がある。卵巣癌の25%以上は50歳未満であり¹⁾、治療的卵巣摘出によるエストロゲン欠落症状を懸念する対象となる。さらに、非担癌女性に対する検討で、45歳以下で両側卵巣を摘出しエストロゲン補充されなかった群では、非摘出群または卵巣摘出後エストロゲン補充群に比して生存率が低いと報告されている²⁾。卵巣摘出後のエストロゲン欠落症状への対応は、QOLの維持改善に重要であり、生存率にも寄与する可能性がある。

卵巣摘出後のエストロゲン欠落症状には、HRTが選択肢の一つとなる。上皮性境界悪性腫瘍を含む卵巣癌症例799例を対象とした最も大きなコホート研究³⁾では、HRT施行群は未施行群に比して5年生存率が有意に良好であったと報告している。この研究はランダム化比較試験ではないため、予後良好な症例ほどHRTを希望する選択バイアスが影響している懸念があり、HRTが卵巣癌の予後に良い影響を与えると結論づけることはできない。しかし、その他の報告でも、HRT施行群と未施行群の間で、再発率、無病生存率、全生存率に有意な差は認められていない³⁻⁷⁾。また、報告では一部に担癌状態や化学療法中の症例が含まれていた。

これらの報告から、卵巣癌患者に対するHRTは再発のリスクを高めないと考えられ、エストロゲン投与によりQOL改善が期待される場合にはHRTの施行が考慮され得る。しかし、大規模なランダム化比較試験が存在しないため、再発に及ぼす影響のみならず、HRTを施行した場合の血栓症リスクなどを含めた安全性の検証も未だ十分ではない。また、HRTを施行する場合に投与するホルモン剤の種類、投与量、投与経路、投与時期、

そして投与開始時期についてのコンセンサスが得られていない。施行にあたっては、個々の患者の状態（子宮残存の有無，肝機能障害や血栓症リスクなど）を勘案し⁸⁾，メリットとデメリットを十分に説明した上で同意を得ることが重要である（HRTの施行に際しては，HRTガイドライン⁸⁾を参照）。

卵巣癌以外の腫瘍では，胚細胞腫瘍は多くが若年者に発症し，この場合は健側卵巣を温存することが一般的となっていることから，自然閉経に伴うHRTは一般的な適応で施行できると考えられる。性索間質性腫瘍は稀であり，HRTの疾患への影響を示すエビデンスがない。そのなかで，顆粒膜細胞腫では，エストロゲン産生性であり血中エストロゲン値が再発マーカーとなり得ることから，HRTの施行は避けたほうがよいという意見もある⁹⁾。

【参考文献】

- 1) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 2012年度患者年報. 日産婦誌 2014 ; 66 : 995-1038 (レベルⅣ)
- 2) Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ 3rd. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women : a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006 ; 7 : 821-828 (レベルⅡ)
- 3) Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, Bergfeldt K, Riman T, Persson I, et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer* 2006 ; 119 : 2907-2915 (レベルⅢ)
- 4) Guidozi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors : A randomized controlled trial. *Cancer* 1999 ; 86 : 1013-1018 (レベルⅡ)
- 5) Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, Fryatt I, A'Hern RP, Shepherd JH, et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *BMJ* 1991 ; 302 : 259-262 (レベルⅢ)
- 6) Ursic-Vrscaj M, Bebar S, Zakej MP. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment : the effect on survival. *Menopause* 2001 ; 8 : 70-75 (レベルⅢ)
- 7) Li L, Pan Z, Gao K, Zhang W, Luo Y, Yao Z, et al. Impact of post-operative hormone replacement therapy on life quality and prognosis in patients with ovarian malignancy. *Oncol Lett* 2012 ; 3 : 244-249 (レベルⅢ)
- 8) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会編. ホルモン補充療法ガイドライン2012年度版. 日本産科婦人科学会, 東京, 2012 (ガイドライン)
- 9) Singh P, Oehler MK. Hormone replacement after gynaecological cancer. *Maturitas*. 2010 ; 65 : 190-197 (レベルⅢ)