

第3章

再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌

総説

再発卵巣癌の治療において最も重要なことは、症例のバリエーションに応じて治療選択を検討するため、腫瘍内科医、放射線治療医を含む多職種によるカンサーボード等の議論も勘案しつつ、根治的治療・緩和的治療の両面を視野に入れた治療を選択することである。

近年、生物学的製剤の登場や遺伝子検査の実用化により、再発卵巣癌に対する薬物療法にパラダイムシフトが起こりつつある。分子標的治療薬である血管新生阻害薬、PARP阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬が実臨床に導入された。これらの新規薬剤の登場とともに、再発卵巣癌治療においても、再発卵巣癌の生物学的特徴(コンパニオン診断、がん遺伝子パネル検査など)に基づく治療薬が選択され始めている。しかし、現時点までに集積されたエビデンスの多くは「プラチナ製剤感受性再発(platinum-sensitive recurrence; PSR)」「プラチナ製剤抵抗性再発(platinum-resistant recurrence; PRR)」によってカテゴリー化されている。その結果、再発卵巣癌の治療選択は、これらの再発症例ごとに、推奨される治療法が示されている¹⁾。「プラチナ製剤感受性再発: PSR」は、プラチナ製剤による治療終了後から再発までの期間、PFI(platinum free interval)が6カ月以上の場合をいう。「プラチナ製剤抵抗性再発: PRR」は、PFIが6カ月未満の場合をいう¹⁾。

近年、初回治療時に血管新生阻害薬²⁾、PARP阻害薬³⁾を用いた維持療法の登場により、TFI(treatment free interval)とPFIでタイムラグが生じることとなった。そこで、Gynecologic Cancer InterGroup(GCIG)主催の第5回卵巣癌コンセンサスカンファレンス(2015年、東京)では、TFIをTFI_p(プラチナ製剤による治療終了時から再びプラチナ製剤投与までの期間=PFI)とTFI_b(血管新生阻害薬、PARP阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬などの生物学的製剤による治療終了後から再び生物学的製剤投与までの期間)に区別することが提唱された¹⁾(表12)。例えば、PARP阻害薬の有効性は、PFI=TFI_pと関連することになる⁴⁾。なお、DFI(disease free interval)と比較すると、TFIには人為的な要素が含まれる点は注意が必要である。本章の解説文では、引用した論文で用いられた用語(TFI, PFI, DFI)をそのまま用いた。

プラチナ製剤抵抗性再発の薬物療法では、AURELIA試験によって、初回治療と交差耐性のない単剤による化学療法にベバシズマブを併用することでPFSの延長効果が示された(CQ24)。

プラチナ製剤感受性再発の薬物療法では、プラチナ製剤を含む多剤併用療法が推奨される。プラチナ製剤との併用薬としては、パクリタキセル、ゲムシタビン、リボソーム化ドキソルビシンの併用効果が示されていることから、毒性プロファイルに留意して薬剤を決定すべきであろう。さらにベバシズマブの上乗せ効果を検証した2つの試験によって、PFS

表 12 再発卵巣癌に関する用語とその定義

略語	英文	定義
DFI	disease free interval	前回化学療法終了後から再発まで
PFI	platinum free interval	前回プラチナ製剤による治療終了後から再発まで
TFI	treatment free interval	前回化学療法終了後から再発治療開始まで
TFI p	platinum free interval	前回プラチナ製剤による治療終了後から再発まで = PFI
TFI b	biological agent free interval	前回生物学的製剤による治療終了後から再発まで

の有意な延長が示された。また、初回治療でベバシズマブ維持療法を行っていたプラチナ製剤感受性再発、プラチナ製剤抵抗性再発に対し、ベバシズマブを再度投与する bevacizumab beyond progression (BBP) の有効性も検証中であり、結果が待たれる。一方、プラチナ製剤感受性再発の治療選択肢に PARP 阻害薬が加わった。その使い方については、通常診療で *BRCA1/2* 変異を検査できるようになったことから、*BRCA1/2* 変異を有するプラチナ製剤感受性再発と、*BRCA1/2* 変異がないか不明のプラチナ製剤感受性再発を区別して投与する必要がある (CQ25)。

再発卵巣癌の手術療法 (secondary debulking surgery ; SDS) は、プラチナ製剤感受性再発に対しては肯定的な研究やシステマティックレビューが多い (CQ26)。ただし、完全切除可能と判断される場合である。SDS の有用性を検証する第Ⅲ相 RCT が2つ行われている。GOG213 試験では、化学療法単独群に比して、全症例の SDS による OS 延長は認めなかったが、SDS 時に完全切除できた症例の PFS は延長した。DESKTOPⅢ/ENGOT ov20 試験 (中間解析) でも、SDS 時に完全切除できた症例の PFS は延長しており、SDS の有用性が示された。一方、プラチナ製剤抵抗性再発では症状緩和以外には治療的意義はない。放射線治療は、再発卵巣癌に対しては症状緩和を目的とした緩和的治療の範疇である (CQ27)。

再発卵巣癌症例では、しばしば腸閉塞と腹水貯留が問題となる。腸閉塞については、閉塞部位、全身状態、予後を勘案し手術療法が奨められる場合がある。また、腸閉塞に伴う嘔気・嘔吐に対しては、コルチコステロイドやオクトレオチド投与が有用である (CQ28)。腹水貯留に対しては、患者の状態や希望を見極め、症状緩和目的で利尿薬投与、腹水ドレナージ、腹水濾過濃縮再静注法 (cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy ; CART) (CQ29) が考慮される。

再発卵巣癌では、化学療法をいつまで続けるか苦慮する状況がしばしばある。根治が望めないなか、有害事象による不利益とのバランスを考慮した治療選択が求められる。患者によっては、無治療と比して、3rd ライン以降の異なるレジメンによって OS が延長し、clinical benefit rate (disease control rate) が高くなる。化学療法による不利益を勘案し、レジメンを変更した上で化学療法を実施する場合がある。さらに、3rd ライン以降の化学療法では、患者・家族との十分なコミュニケーションスキルと協働意思決定 (shared decision

making)が重要である(CQ30)。

【参考文献】

- 1) Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, Mirza MR, Lorusso D, Oza AM, et al ; participants of the Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup : recurrent disease. Ann Oncol 2017 ; 28 : 727-32
- 2) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al ; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011 ; 365 : 2473-83
- 3) Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2018 ; 379 : 2495-505 NCT01844986
- 4) Fong PC, Yap TA, Boss DS, Carden CP, Mergui-Roelvink M, Gourley C, et al. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition : frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 2512-9

CQ 24

プラチナ製剤抵抗性再発で推奨される薬物療法のレジメンは？

推奨

①前回治療と交差耐性のない単剤治療を提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル B (合意率 100%)

②単剤の化学療法に加え、ベバシズマブの併用療法を提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル B (合意率 100%)

目的

プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌に対する薬物療法において推奨されるレジメンを検討する。

解説

多剤併用療法が単剤療法に優るという報告はなく^{1,2)}、単剤による治療が基本となる。単剤によるいくつかのRCTが実施された³⁻⁵⁾が、薬剤選択の基本は前回治療と交差耐性のない薬剤を選択することである。表13は保険適用のある二次化学療法である³⁻¹³⁾。これらの薬剤をどの順序で用いるかについてのエビデンスは得られていない。薬剤の投与量ならびに投与間隔は海外報告と本邦における用法用量規定に基づいた目安であり、実際の治療では全身状態に応じた変更が必要である。多剤併用療法は単剤療法に比較して高い奏効率が報告されているが、必ずしも延命効果は得られず毒性も強くなることから、現時点ではその実施は臨床試験にとどめるべきである¹⁴⁾。

また、血管新生阻害薬であるベバシズマブの上乗せ効果を検証したAURELIA試験では、単剤化学療法(リポソーム化ドキソルビシン、パクリタキセル毎週投与、トポテカン)+ベバシズマブ併用療法のPFSは6.7カ月であり、単剤化学療法のPFS 3.4カ月に比して有意な延長を示した(HR 0.48)。OSに関して有意差は見られなかった¹⁵⁾。

抗PD-1抗体であるペムブロリズマブが「がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)」に保険適用となった¹⁶⁾。MSI-Highを有する症例においては治療選択肢となりうるが、まだ症例数が少ないことから今後の集積が待たれる。

表 13 再発卵巣癌の化学療法(薬剤名は五十音順)

薬 剤	投与量	投与スケジュール	奏効率(%)
イリノテカン ⁷⁾	100 mg/m ²	静注, day 1, 8, 15 (4 週毎)	29
エトポシド ¹³⁾	50 mg/m ²	経口, day 1~21 (4 週毎)	27
ゲムシタビン ^{5, 6)}	1,000 mg/m ²	静注, day 1, 8, 15 (4 週毎)	6~15
トポテカン(ノギテカン) ^{4, 10)}	1.5 mg/m ²	静注, day 1~5 (3 週毎)	12~18
トポテカン(ノギテカン) ¹⁵⁾	1.25 mg/m ²	静注, day 1~5 (3 週毎)	17*
ドセタキセル ⁸⁾	70 mg/m ²	静注, day 1 (3 週毎)	22
パクリタキセル ^{4, 9)}	180 mg/m ²	静注, day 1 (3 週毎)	10~30
パクリタキセル ^{11, 12)}	80 mg/m ²	静注 (毎週)	25~45**
パクリタキセル ¹⁵⁾	80 mg/m ²	静注 (毎週)	53*, **
リポソーム化ドキシソルビシン ^{3, 5, 6)}	40~50 mg/m ²	静注, day 1 (4 週毎)	10~20
リポソーム化ドキシソルビシン ¹⁵⁾	40 mg/m ²	静注, day 1 (4 週毎)	14*
ベバシズマブ併用 ¹⁵⁾	15 mg/kg	静注, day 1 (3 週毎)	
ベバシズマブ併用 ¹⁵⁾	10 mg/kg	静注, day 1, 15 (4 週毎)**	

*ベバシズマブ併用群の奏効率¹⁷⁾ **国内保険適用外

【参考文献】

- 1) Buda A, Floriani I, Rossi R, Colombo N, Torri V, Conte PF, et al. Randomised controlled trial comparing single agent paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer in early progression after platinum-based chemotherapy : an Italian Collaborative Study from the Mario Negri Institute, Milan, G.O.N.O.(Gruppo Oncologico Nord Ovest)group and I. O. R.(Istituto Oncologico Romagnolo)group. Br J Cancer 2004 ; 90 : 2112-7(ランダム)【旧】
- 2) Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer : results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 3176-82(ランダム)【旧】 NCT00312988
- 3) Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W ; Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004 ; 95 : 1-8(ランダム)【旧】
- 4) ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA ; International Topotecan Study Group. Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. Ann Oncol 2004 ; 15 : 100-3(ランダム)【旧】
- 5) Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 2811-8(ランダム)【旧】 NCT00191607
- 6) Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 890-6(ランダム)【旧】
- 7) Matsumoto K, Katsumata N, Yamanaka Y, Yonemori K, Kohno T, Shimizu C, et al. The safety and efficacy of the weekly dosing of irinotecan for platinum- and taxanes-resistant epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2006 ; 100 : 412-6(ケースコントロール)【旧】
- 8) Katsumata N, Tsunematsu R, Tanaka K, Terashima Y, Ogita S, Hoshiai H, et al. A phase II trial of docetaxel in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer : a Japanese cooperative study. Ann Oncol 2000 ; 11 : 1531-6(非ランダム)【旧】
- 9) Omura GA, Brady MF, Look KY, Averette HE, Delmore JE, Long HJ, et al. Phase III trial of paclitaxel at two dose levels, the higher dose accompanied by filgrastim at two dose levels in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer : an intergroup study. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 2843-8(ランダム)【旧】
- 10) Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian

- carcinoma : a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 3312-22(ランダム)【旧】
- 11) Kita T, Kikuchi Y, Takano M, Suzuki M, Oowada M, Konno R, et al. The effect of single weekly paclitaxel in heavily pretreated patients with recurrent or persistent advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004 ; 92 : 813-8(ケースコントロール)【旧】
 - 12) Markman M, Hall J, Spitz D, Weiner S, Carson L, Van Le L, et al. Phase II trial of weekly single-agent paclitaxel in platinum/paclitaxel-refractory ovarian cancer. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 2365-9(非ランダム)【旧】
 - 13) Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesly HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 405-10(ケースコントロール)【旧】
 - 14) Orlando M, Costanzo MV, Chacon RD, Tajer CD. Randomized trials of combination chemotherapy (combo) versus monotherapy (mono) in relapsed ovarian carcinoma (ROC) : a meta-analysis of published data. J Clin Oncol 2007 ; 25 : S18 (5524)(メタ)【旧】
 - 15) 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 : 1302-8(ランダム)【旧】 CT00976911
 - 16) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer : results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2020 ; 38 : 1-10(非ランダム)【委】 NCT02628067
 - 17) Poveda AM, Selle F, Hilpert F, Reuss A, Savarese A, Vergote I, et al. Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum-resistant recurrent ovarian cancer : analysis by chemotherapy cohort of the randomized phase III AURELIA Trial. J Clin Oncol 2015 ; 33 : 3836-8(ランダム)【委】

CQ 25

プラチナ製剤感受性再発で推奨される薬物療法のレジメンは？

推奨

① プラチナ製剤を含む多剤併用療法を推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル A (合意率 100%)

② 多剤併用化学療法に加え、ベバシズマブの併用 / 維持療法を推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B (合意率 100%)

③ BRCA1/2 変異を有するプラチナ製剤感受性再発症例に対して、プラチナ製剤を含む化学療法で奏効した後にオラパリブの維持療法を推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B (合意率 100%)

④ BRCA1/2 変異のない、もしくは不明なプラチナ製剤感受性再発症例に対して、プラチナ製剤を含む化学療法で奏効した後にオラパリブの維持療法を提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル B (合意率 85%)

推奨④について、「根拠となるデータが第Ⅱ相 RCT のサブグループ解析結果である」、「BRCA 検査を実施していない症例に対する有効性に関してはエビデンスが不足しており、エビデンスの確実性は限定的であり、エビデンスレベルは C が妥当である」との意見が出され、最終的に合意率は 85% となった。

目的

プラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対する薬物療法において推奨されるレジメンを検討する。

解説

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

第Ⅲ相 RCT の結果では、プラチナ製剤の単剤療法よりもプラチナ製剤を含む多剤併用療法 (TC 療法²⁾、GC 療法³⁾、PLD-C 療法⁴⁾ が推奨される (表 14)。また、CALYPSO 試験の結果、PLD-C 療法の TC 療法に対する PFS⁴⁾ での非劣性が示され、OS⁵⁾ でも有意差はなかった。その他のレジメン間での比較試験はない。各レジメンの毒性プロファイルを考慮して選択すべきである。

表 14 再発卵巣癌の化学療法

(プラチナ製剤感受性症例に対する第Ⅲ相ランダム化比較試験)

試験名(症例数)	薬 剤	結 果
ICON4/ OVAR 2.2 試験 ²⁾ (802 例)	プラチナ+タキサンを含む化学療法 (80% : TC, 10% : TP)	primary endpoint : OS OS 29 カ月 vs. 24 カ月
	プラチナを含む古典的化学療法 (71% : カルボプラチン単剤, 17% : CAP)	プラチナにタキサンを含む化学療法が良好
OVAR 2.5 試験 ³⁾ (365 例)	カルボプラチン AUC 4 day 1 +ゲムシタビン 1,000 mg/m ² day 1, 8	primary endpoint : PFS PFS 8.6 カ月 vs. 5.8 カ月
	カルボプラチン AUC 5 day 1	併用群で良好
CALYPSO 試験 ⁴⁾ (976 例) (非劣性試験)	カルボプラチン AUC 5 +リボソーム化ドキシソルピシン 30 mg/m ²	primary endpoint : PFS PFS 11.3 カ月 vs. 9.4 カ月
	カルボプラチン AUC 5 +パクリタキセル 175 mg/m ²	PLD-C が TC と同等
OCEANS 試験 ⁶⁾ (543 例)	カルボプラチン AUC 4 day 1 +ゲムシタビン 1,000 mg/m ² day 1, 8	primary endpoint : PFS PFS 12.4 カ月 vs. 8.4 カ月
	カルボプラチン AUC 4 day 1 +ゲムシタビン 1,000 mg/m ² day 1, 8 +ベバシズマブ 15 mg/kg day 1 +維持	GC + Bev 併用群で良好
GOG213 試験 ⁷⁾ (674 例)	カルボプラチン AUC 5 +パクリタキセル 175 mg/m ²	primary endpoint : OS OS 42.2 カ月 vs. 37.3 カ月
	カルボプラチン AUC 5 +パクリタキセル 175 mg/m ² +ベバシズマブ 15 mg/kg +維持	TC + Bev 併用群で良好な傾向 PFS 13.8 カ月 vs. 10.4 カ月 TC + Bev 併用群で良好
OVAR2.21 試験 ⁸⁾ (682 例)	カルボプラチン AUC 4 day 1 +ゲムシタビン 1,000 mg/m ² day 1, 8 +ベバシズマブ 15 mg/kg day 1 +維持	primary endpoint : PFS PFS 13.3 カ月 vs. 11.6 カ月
	カルボプラチン AUC 5 day 1 +リボソーム化ドキシソルピシン 30 mg/m ² day 1 +ベバシズマブ 10 mg/kg day 1, 15 +維持	secondary endpoint : OS OS 31.9 カ月 vs. 27.8 カ月 PLD-C + Bev 併用群で良好
SOLO-2 試験 ⁹⁾ (294 例) BRCA1/2 変異保持者	プラセボ錠 1 日 2 回(99 例)	primary endpoint : PFS
	オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回(196 例)	PFS 19.1 カ月 vs. 5.5 カ月 オラパリブ群で良好
Study19 試験 ¹⁰⁾ (265 例) 第Ⅱ相試験	プラセボカプセル 1 日 2 回(129 例)	primary endpoint : PFS
	オラパリブカプセル 400 mg 1 日 2 回(136 例)	PFS 8.4 カ月 vs. 4.8 カ月 オラパリブ群で良好

プラチナ製剤感受性再発卵巣癌においてもベバシズマブの上乗せ効果を検証した試験が行われた(表 14)。OCEANS 試験では、GC 療法+ベバシズマブ併用/維持療法の PFS は 12.4 カ月であり、GC 療法の 8.4 カ月に比して有意な延長を示した(HR 0.48)⁶⁾。同様にプラチナ製剤感受性再発症例を対象とした GOG213 試験では、OS を主要評価項目としており、TC 療法+ベバシズマブ併用/維持療法の 42.2 カ月、TC 療法の 37.3 カ月で、統計学的には有意差

を示さなかったが(HR 0.83, $p=0.056$)、不適格症例であるプラチナ製剤抵抗性再発 45 例を除外した解析の結果、ベバシズマブ併用により OS の有意な延長を示した(HR 0.82)。なお PFS は 13.8 カ月であり、TC 療法の 10.4 カ月に比して有意な延長を示した(HR 0.62)⁷⁾。

さらに GC 療法+ベバシズマブ併用/維持療法と PLD-C 療法+ベバシズマブ併用/維持療法を比較した AGO-OVAR2.21/ENGOT-OV18 試験では、PLD-C+ベバシズマブの PFS は 13.3 カ月であり、GC+ベバシズマブの 11.6 カ月に比して有意な延長を示した(HR 0.81)。また、OS も GC+ベバシズマブの 27.8 カ月に比して、PLD-C+ベバシズマブにおいて 31.9 カ月(HR 0.81)と良好であった⁸⁾。

一方、生殖細胞系の *BRCA1/2* 変異を有するプラチナ製剤感受性再発卵巣癌(漿液性癌もしくは類内膜癌)を対象とした第Ⅲ相 RCT である SOLO-2 試験は、ベバシズマブを含まない化学療法を直前に 4 サイクル以上行い、完全奏効(CR)あるいは部分奏効(PR)を得た症例に対する維持療法として、オラパリブ群(300 mg/回、1 日 2 回：錠剤経口投与)とプラセボ群に、2:1 にランダム割付した。オラパリブ群の PFS は 19.1 カ月であり、プラセボ群の 5.5 カ月に比して有意な PFS の延長を示した(HR 0.30)⁹⁾。

BRCA1/2 変異の有無を問わず、プラチナ製剤感受性再発漿液性卵巣癌(高悪性度)を対象とした第Ⅱ相 RCT である Study19 試験は、2 レジメン以上のプラチナ製剤を含む化学療法による既治療歴を有し、直前の 4 サイクル以上の化学療法により CR あるいは PR を得た症例に対する維持療法として、オラパリブ群(400 mg/回、1 日 2 回：カプセル経口投与)とプラセボ群にランダム割付した。オラパリブ群の PFS は 8.4 カ月であり、プラセボ群の 4.8 カ月に比して有意な延長を示した(HR 0.35)¹⁰⁾。本試験では、*BRCA1/2* 変異の有無を検討し得た症例(全体の約 95%)についてサブグループ解析を行った。*BRCA1/2* 変異保持者では、PFS がプラセボ群 4.1 カ月に比してオラパリブ群 11.2 カ月(HR 0.17)と著明に延長した。一方、*BRCA1/2* 野生型の症例においても、PFS がプラセボ群 5.5 カ月に比してオラパリブ群 8.3 カ月であり、HR 0.50 という明らかな PFS 延長が示された¹¹⁾。

BRCA1/2 変異がない再発卵巣癌症例においても、腫瘍組織の DNA 解析で相同組換え修復異常(homologous recombination deficiency ; HRD)が認められる場合、HRD がない場合に比して PARP 阻害薬であるニラパリブやルカパリブの効果がより顕著である^{12, 13)}。プラチナ製剤感受性再発の治療における HRD 検査の必要性が増しており、HRD 検査が実臨床で使えるようになることが期待される。

【参考文献】

- 1) Markman M, Markman J, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, et al. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer : implications for patient management and clinical trial design. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 3120-5(ケースコントロール) 【旧】
- 2) Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer : the ICON4 / AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet 2003 ; 361 : 2099-106(ランダム) 【旧】

NCT00002894

- 3) Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer : an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 4699-707(ランダム)【旧】NCT00102414
- 4) Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebiski V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 3323-9(ランダム)【旧】NCT00189553
- 5) Wagner U, Marth C, Largillier R, Kaern J, Brown C, Heywood M, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. Br J Cancer 2012 ; 107 : 588-91(ランダム)【旧】NCT00189553
- 6) Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 2039-45(ランダム)【旧】NCT00434642
- 7) Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Walker JL, Armstrong DK, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group study GOG-213) : a multicenter, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017 ; 18 : 779-91(ランダム)【委】NCT00565851
- 8) Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, Rau J, Harter P, Joly F, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer : a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020 ; 21 : 699-709(ランダム)【委】NCT01837251
- 9) Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebiski V, Penson RT, Oza AM, et al ; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21) : a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017 ; 18 : 1274-84(ランダム)【委】NCT01874353
- 10) Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 2012 ; 366 : 1382-92(ランダム)【旧】NCT00753545
- 11) Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer : a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014 ; 15 : 852-61(ランダム)【委】NCT00753545
- 12) Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med 2016 ; 375 : 2154-64(ランダム)【委】NCT01847274
- 13) Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017 ; 390 : 1949-61(ランダム)【委】NCT01968213

CQ 26

再発患者に対して手術療法は奨められるか？

推奨

①プラチナ製剤感受性再発症例に対しては、完全切除が可能と判断される場合には secondary debulking surgery (SDS) を提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル C (合意率 100%)

②プラチナ製剤抵抗性再発症例に対しては、切除可能な孤立性病変や症状緩和が期待できる場合を除き、手術療法を実施しないことを提案する。

推奨の強さ 2 (↓) エビデンスレベル C (合意率 92%)

目的

再発卵巣癌に対する手術療法の適応と有効性を検討する。

解説

これまでは、再発に対する腫瘍減量手術が二次化学療法と比較して予後を改善することを証明した報告はなく、十分なエビデンスが不足していた。一方で、多くの後方視的検討や前方視的コホート研究、およびシステマティックレビューにより、プラチナ製剤感受性再発で、SDS 時に腫瘍の完全切除が可能な症例は、SDS によって予後が改善される可能性が示されている¹⁻¹²⁾。

NCCN ガイドライン 2019 年版¹³⁾では、SDS を施行する条件として、DFI が少なくとも 6 カ月あることを挙げている。一方で、DFI は 12~24 カ月以上と長い方が SDS 後の予後が良好であるという報告も多数ある¹⁻⁹⁾。

SDS 後の残存腫瘍径が 0.5 cm 未満、あるいは 1 cm 未満であることが予後と相関するという報告もあるが⁵⁻⁸⁾、腫瘍の完全切除のみが予後と相関するという報告^{1-4, 9, 12)}も多く、2009 年に報告された 2,109 症例によるメタアナリシスでも、完全切除だけが予後と相関していた¹⁰⁾。2013 年に報告された 1,194 症例による Cochrane Library のメタアナリシス¹¹⁾においても同様の結果であり、SDS を行う際には腫瘍の完全切除を目指すべきであり、完全切除が可能と予測される症例が SDS の適応症例となる。

腫瘍の完全切除を予測する因子として、I・II 期の再発、初回手術時での完全切除、良好な PS、500 mL 以下と推定される腹水量、孤発性の再発、10 cm 以下の腫瘍サイズが報告されている^{1-4, 9)}。それらをどのように組み合わせると正確に完全切除を予測できるのかについては検証も行われている¹⁴⁻¹⁶⁾が、結論は出ていない。

近年、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌を対象として化学療法単独群と SDS + 術後化学療

法群とを比較した3つの多施設 RCT¹⁷⁻¹⁹⁾が実施された。SOCceR 試験¹⁷⁾は症例登録が不良のため2015年8月に早期中止となった。AGO DESKTOPⅢ/ENGOT ov20 試験では、AGO スコア陽性(PS=0, 腹水 500 mL 以下, 初回手術で腫瘍の残存なし)のプラチナ製剤感受性再発卵巣癌 408 例を, 化学療法単独群と SDS 後に化学療法を行う手術併用群にランダムに割り付けた。中間解析では, 手術併用群では PFS および TFST (time to first subsequent treatment) においてそれぞれ 5.6 カ月および 7.1 カ月と, 有意な延長を認めた (HR 0.61, $p<0.001$)¹⁸⁾。ただし, 化学療法単独群に比べ SDS による PFS の延長が認められたのは, 完全切除できた群 (SDS 群の 68%) のみであった。GOG213 試験では, PFI が 6 カ月以上の再発卵巣癌のうち手術適応ありと判断された 485 例を, 化学療法単独群と手術併用群にランダムに割り付けた。SDS 群の 67% で完全切除されているが, 完全切除できた症例では化学療法単独群と比べ PFS が延長した (HR 0.62, CI 0.48-0.80, PFS 中央値 22.4 vs. 16.2 カ月)。しかし主要評価項目である OS では, 症例全体でも完全切除例でも, 両群間に有意差がなかった¹⁹⁾。OS に対するベネフィットについては, AGO DESKTOPⅢ/ENGOT ov20 試験の最終解析結果が待たれるが, 少なくとも完全切除できた症例の PFS は, SDS を行うことによって化学療法単独よりも延長することから, 完全切除が可能と判断される場合は SDS を実施することを提案する。

一方, TFI が 6 カ月未満のプラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌は極めて予後不良であり, SDS による利益が得られないことが多いため, ほとんどの研究では解析対象症例としていない。したがって, プラチナ製剤抵抗性再発症例に対しては, 一般的に SDS は奨められない。ただし, 完全切除可能な孤立性の再発であれば, 手術療法が化学療法単独よりも生存率を延長したという報告²⁰⁾もあり, 症状緩和を目的とした場合も含め, 手術療法も考慮する余地がある。

【参考文献】

- 1) Oksefjell H, Sandstad B, Tropé C. The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2009 ; 20 : 286-93 (ケースコントロール) 【旧】
- 2) Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000 ; 88 : 144-53 (コホート) 【旧】
- 3) Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma : proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005 ; 92 : 1026-32 (ケースコントロール) 【旧】
- 4) Scarabelli C, Gallo A, Carbone A. Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001 ; 83 : 504-12 (コホート) 【旧】
- 5) Chi DS, McCaughy K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006 ; 106 : 1933-9 (ケースコントロール) 【旧】
- 6) Park JY, Eom JM, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Secondary cytoreductive surgery in the management of platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010 ; 101 : 418-24 (ケースコントロール) 【旧】
- 7) Zang RY, Harter P, Chi DS, Sehouli J, Jiang R, Tropé CG, et al. Predictors of survival in patients with

- recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort. *Br J Cancer* 2011 ; 105 : 890-6(メタ) 【旧】
- 8) Tian WJ, Jiang R, Cheng X, Tang J, Xing Y, Zang RY. Surgery in recurrent epithelial ovarian cancer : benefits on survival for patients with residual disease of 0.1-1 cm after secondary cytoreduction. *J Surg Oncol* 2010 ; 101 : 244-50(ケースコントロール) 【旧】
 - 9) Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al ; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Committee ; AGO Ovarian Cancer Study Group. Surgery in recurrent ovarian cancer : the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006 ; 13 : 1702-10(ケースコントロール) 【旧】
 - 10) Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer : a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 265-74(メタ) 【旧】
 - 11) Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE, Bryant A, Elattar A, Chattopadhyay S, et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; (2) : CD008765(メタ) 【検】
 - 12) Suh DH, Kim HS, Chang SJ, Bristow RE. Surgical management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2016 ; 142 : 357-67(メタ) 【検】
 - 13) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 1.2019). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (ガイドライン) 【委】
 - 14) Tian WJ, Chi DS, Sehouli J, Tropé CG, Jiang R, Ayhan A, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer : an evidence-based proposal for patient selection. *Ann Surg Oncol* 2012 ; 19 : 597-604(ケースコントロール) 【旧】
 - 15) Van de Laar R, Massuger LF, Van Gorp T, Int'Hout J, Zusterzeel PL, Kruitwagen RF. External validation of two prediction models of complete secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015 ; 137 : 210-5(ケースコントロール) 【検】
 - 16) Muallem MZ, Gasimli K, Richter R, Almuheimid J, Nasser S, Braicu EI, et al. AGO score as a predictor of surgical outcome at secondary cytoreduction in patients with ovarian cancer. *Anticancer Res* 2015 ; 35 : 3423-9(ランダム) 【検】
 - 17) van de Laar R, Zusterzeel PL, Van Gorp T, Buist MR, van Driel WJ, Gaarenstroom KN, et al. Cytoreductive surgery followed by chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer (SOCceR trial) : a multicenter randomised controlled study. *BMC Cancer* 2014 ; 14 : 22(ランダム) 【検】 NTR3337
 - 18) Du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer : AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (Suppl) : 5501(ランダム) 【委】 NCT01166737
 - 19) Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, et al. Secondary surgery cytoreduction for recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 1929-39(ランダム) 【委】 NCT00565851
 - 20) Petrillo M, Pedone Anchora L, Tortorella L, Fanfani F, Gallotta V, Pacciani M, et al. Secondary cytoreductive surgery in patients with isolated platinum-resistant recurrent ovarian cancer : a retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2014 ; 134 : 257-61(ケースコントロール) 【検】

CQ 27

手術適応のない再発患者に対して放射線治療は奨められるか？

推奨

①疼痛、出血などの症状を有する症例に対しては、症状緩和のために放射線治療を提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル B (合意率 100%)

②脳転移症例に対しては、症状緩和と予後改善のために放射線治療を提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル B (合意率 92%)

目的

再発卵巣癌に対する放射線治療の適応と有効性を検討する。

解説

手術適応のない再発卵巣癌における治療法の選択は、腫瘍内科医、放射線治療医を含む多職種によるカンササーボード等の議論を経て、症例ごとに検討する必要がある。

再発癌に対する放射線治療が化学療法と比較して予後を改善するかどうかを証明したRCTは存在しないが、再発卵巣癌によってもたらされる様々な症状を緩和するのに放射線治療が有効であることを示す後方視的検討は多数報告がある。放射線治療の対象は、骨盤内、腹腔内、リンパ節、膣断端、脳転移や骨転移などの遠隔転移である¹⁻¹³⁾。これらの病変に対する放射線治療の腫瘍縮小効果は一般的に良好で、奏効率は65～73%であった^{3,6)}。また、症状の軽快が得られた症例は50～100%、症状が制御できた期間は中央値で5～11カ月と報告されている¹⁻⁷⁾。特に出血や疼痛の緩和には有効であり、これらの症状に対する奏効率はそれぞれ89～100%、77～100%と報告されている^{1-3,5)}。

さらに、プラチナ製剤またはタキサン製剤など化学療法抵抗性の局所再発例に対する早期からの放射線治療は、予後を改善させる可能性がある^{1-4,8)}。最近の本邦での後方視的研究では、放射線治療を行った再発卵巣癌46例を、すべての再発病変が照射野内に存在した33例(治療照射群)と再発病変が照射野外にも存在した13例(緩和照射群)に分け、放射線治療の有用性を検討している⁸⁾。その結果、治療照射群には前化学療法から6カ月以内に再発した症例が73%含まれていたが、PFS、OSの中央値は10カ月、20カ月、さらに、照射野内の病変の奏効率は66%、病勢コントロール率は100%と良好であった。特に病変が骨盤内に限局している場合のPFSの中央値は17.5カ月と、骨盤外にも病変がある場合の4カ月に比べ有意に良好であった。また、限局性再発卵巣癌症例102例に対して病変限局照射を施行した検討では、全症例の5年全生存率は40%、5年無増悪生存率は24%、照射野内の病勢コ

ントロール率は71%と良好であった。なかでも8例の明細胞癌症例では、5年全生存率88%、5年無増悪生存率75%と、それ以外の組織型に比べ有意に良好であったと報告している¹⁴⁾。

脳転移は稀であるが、発症後の予後は不良であり、脳神経症状や頭蓋内圧亢進症状が現れ、生活レベルの低下のみならず急死に至るリスクも生じるため、原則として治療の適応である。卵巣癌に限らず、手術不能な脳転移に対する放射線治療は有用であり、治療により60～80%で症状の改善がみられる⁹⁾。放射線治療としては全脳照射(whole brain radiotherapy ; WBRT)、定位放射線治療(stereotactic irradiation ; STI)、その併用などが行われている。WBRTは総線量30 Gy/10回/2週が、STIは総線量20 Gy/1回/1日が標準的である。

単発あるいは複数の脳転移病変(癌種を問わず)に対する放射線治療として、WBRT単独、STI単独、STI+WBRT併用のいずれが有用かについて検証するため、5つのRCTから得られた763症例によるメタアナリシスが2017年に報告された¹⁰⁾。その結果、転移が複数個の症例では治療法による予後の差は認めなかった。しかし、単発転移の場合は、STI+WBRT群でWBRT単独群に比べ、局所の腫瘍制御率が有意に高く、予後改善効果を認めた。一方、STI単独群は、STI+WBRT群に比べ、頭蓋内再発が有意に多かったものの、短期間でのQOLの改善には優れて、予後の差は認められなかった。また、3個以下の脳転移を対象に認知機能を主要評価項目としてSTI単独群とSTI+WBRT併用群とを比較した試験で、照射後3カ月のQOLおよび認知機能、12カ月目の認知機能においてSTI単独群が有意に良好であったという報告¹¹⁾もあり、日本脳腫瘍学会の成人脳腫瘍ガイドラインでは、少数個で腫瘍サイズが大きくない場合には、厳重なフォローアップが行えることを前提にSTI単独治療を推奨できるとしている¹²⁾。

卵巣癌の脳転移に限定した報告でも、STIを含む放射線治療の有効性が報告^{13, 15-17)}されており、治療奏効例では長期生存も可能なため、脳転移症例に対しては放射線治療を実施することを提案する。ただし、予後良好群でもmass effectが強い場合は手術が行われる^{18, 19)}。

【参考文献】

- 1) Gelblum D, Mychalczak B, Almadrones L, Spriggs D, Barakat R. Palliative benefit of external-beam radiation in the management of platinum refractory epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998 ; 69 : 36-41 (ケースコントロール) 【旧】
- 2) Firat S, Erickson B. Selective irradiation for the treatment of recurrent ovarian carcinoma involving the vagina or rectum. *Gynecol Oncol* 2001 ; 80 : 213-20 (ケースコントロール) 【旧】
- 3) Tinger A, Waldron T, Peluso N, Katin MJ, Dosoretz DE, Blitzer PH, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 51 : 1256-63 (ケースコントロール) 【旧】
- 4) Fujiwara K, Suzuki S, Yoden E, Ishikawa H, Imajo Y, Kohno I. Local radiation therapy for localized relapsed or refractory ovarian cancer patients with or without symptoms after chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2002 ; 12 : 250-6 (非ランダム) 【旧】
- 5) May LF, Belinson JL, Roland TA. Palliative benefit of radiation therapy in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990 ; 37 : 408-11 (ケースコントロール) 【旧】
- 6) Lee SW, Park SM, Kim YM, Kim YS, Choi EK, Kim DY, et al. Radiation therapy is a treatment to be

- considered for recurrent epithelial ovarian cancer after chemotherapy. Tumori 2011 ; 97 : 590-5(ケースコントロール) 【旧】
- 7) Choan E, Quon M, Gallant V, Samant R. Effective palliative radiotherapy for symptomatic recurrent or residual ovarian cancer. Gynecol Oncol 2006 ; 102 : 204-9(ケースコントロール) 【旧】
 - 8) Machida S, Takei Y, Yoshida C, Takahashi Y, Koyanagi T, Sato N, et al. Radiation therapy for chemotherapy-resistant recurrent epithelial ovarian cancer. Oncology 2014 ; 86 : 232-8(ケースコントロール) 【検】
 - 9) 日本放射線腫瘍学会 編. 脳転移. 放射線治療計画ガイドライン 2016 年版. 金原出版, 東京, 2016, pp355-8(ガイドライン) 【委】
 - 10) Khan M, Lin J, Liao G, Li R, Wang B, Xie G, et al. Comparison of WBRT alone, SRS alone, and their combination in the treatment of one or more brain metastases : Review and meta-analysis. Tumor Biol 2017 ; 39 : 1-14(メタ) 【検】
 - 11) Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases : a randomized clinical trial. JAMA 2016 ; 316 : 401-9(ランダム) 【委】 NCT00377156
 - 12) 日本脳腫瘍学会 編. 脳腫瘍診療ガイドライン. 成人脳腫瘍ガイドライン 3 分野 改訂第 2 版. <https://www.jsn-o.com/guideline3/index1.html>(ガイドライン) 【委】
 - 13) Rather ES, Toy E, O'Malley DM, McAlpine J, Rutherford TJ, Azodi M, et al. Brain metastases in epithelial ovarian and primary peritoneal carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2009 ; 19 : 856-9(ケースコントロール) 【旧】
 - 14) Brown AP, Jhingran A, Klopp AH, Schmeler KM, Ramirez PT, Eifel PJ. Involved-field radiation therapy for locoregionally recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2013 ; 130 : 300-5(ケースコントロール) 【検】
 - 15) Lee YK, Park NH, Kim JW, Song YS, Kang SB, Lee HP. Gamma-knife radiosurgery as an optimal treatment modality for brain metastases from epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2008 ; 108 : 505-9(ケースコントロール) 【旧】
 - 16) Pakneshan S, Safarpour D, Tavassoli F, Jabbari B. Brain metastasis from ovarian cancer : a systematic review. J Neurooncol 2014 ; 119 : 1-6(メタ) 【検】
 - 17) Marchetti C, Ferrandina G, Cormio G, Gambino A, Cecere S, Lorusso D, et al. Brain metastases in patients with EOC : Clinico-pathological and prognostic factors. A multicentric retrospective analysis from the MITO group (MITO 19). Gynecol Oncol 2016 ; 143 : 532-8(ケースコントロール) 【検】
 - 18) Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol 2010 ; 96 : 33-43(ガイドライン) 【検】
 - 19) Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es) : An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. Pract Radiat Oncol 2012 ; 2 : 210-25(ガイドライン) 【委】

CQ 28

腸閉塞に対して手術療法，薬物療法は奨められるか？

推奨

①手術の適応とリスクを十分に評価した上で，嘔気・嘔吐の改善のため姑息的手術により物理的な閉塞を解除することを提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル C (合意率 100%)

②嘔気・嘔吐の緩和のために，コルチコステロイドやオクトレオチドの投与，もしくはそれらの併用を提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル C (合意率 100%)

目的

腸閉塞に対する治療を検討する。

解説

悪性腫瘍に起因する消化管閉塞は malignant bowel obstruction (MBO) と表記される。卵巣がん患者の 5～42% に認められ¹⁾，再発病変の増大や腹膜播種病変の浸潤や圧排，腸間膜のひきつれ，腸管神経麻痺などによって発症する。完全閉塞の場合に放置すれば，患者は強い腹部膨満感と激しい嘔気・嘔吐や激痛を訴え，予後は数日から数週間と極めて不良である²⁾。原疾患に対する治療効果が期待される状況であれば，手術や放射線治療による局所治療や全身化学療法により MBO の症状改善が検討される。

全身状態が良好で，閉塞部位が 1～2 カ所であり，手術による症状改善で 2～3 カ月以上の予後が期待できる場合には，閉塞部位の切除やバイパス術，ストーマ造設などの姑息的手術が提案される²⁾。外科的治療を行うことで，消化器がんや婦人科がんに起因する消化管閉塞による症状の 32～100% をコントロールすることが可能であり，45～75% が経口摂取を再開できたと報告されている。しかしながら，手術による死亡が 6～32%，重篤な合併症が 7～44% に認められていることから，手術療法のリスクについては十分な説明が必要である³⁻⁵⁾。手術適応のない症例には，中～長期にわたる消化管減圧や QOL 改善を目的として，胃瘻を造設する有用性も報告されている⁶⁻⁸⁾。介入により化学療法が可能となった場合には，限定的ではあるが予後改善が期待できる症例もあり，十分な治療前の評価が望まれる⁹⁾。

コルチコステロイド投与による嘔気・嘔吐の緩和に関しては，2 つのシステマティックレビュー^{10, 11)}と，それに含まれる 2 つの RCT^{12, 13)}がある。これらの研究では，ステロイドの種類や投与量等が異なっているため比較は難しいが，コルチコステロイド投与が症状緩和に有効であったとの結果が示された¹³⁾。ただし，高血糖，消化性潰瘍，せん妄などの有害事

象も予測され、予測される生命予後や全身状態を評価して慎重な投与が望まれる。

オクトレオチドは進行再発癌患者の消化管閉塞に伴う消化器症状に保険適用が認められている。オクトレオチドについては、2本のレビューと6つのRCTがある。プラセボ群とのRCTでは、症状改善の有意差は認められていない¹⁴⁾。一方、抗コリン薬であるブチルスコポラミンとのRCTでは、ブチルスコポラミン群に比してオクトレオチド群にて有意に嘔気・嘔吐の改善がみられた¹⁵⁻¹⁸⁾。そのほかにオクトレオチドとステロイドの併用により、77~100%の患者で改善効果があったと報告されている^{19,20)}。なお、本邦においては、24時間持続皮下投与のみが保険適用であることに留意する必要がある。

【参考文献】

- 1) Ripamonti C, Twycross R, Baines M, Bozzetti F, Capri S, De Conno F, et al ; Working Group of the European Association for Palliative Care. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. *Support Care Cancer* 2001 ; 9 : 223-33(メタ) 【旧】
- 2) Hope JM, Pothuri B. The role of palliative surgery in gynecologic cancer cases. *Oncologist* 2013 ; 18 : 73-9(メタ) 【旧】
- 3) Feuer DJ, Broardley KE, Shepherd JH, Barton DP. Systematic review of surgery in malignant bowel obstruction in advanced gynecological and gastrointestinal cancer. The Systematic Review Steering Committee. *Gynecol Oncol* 1999 ; 75 : 313-22(メタ) 【旧】
- 4) Paul Olson TJ, Pinkerton C, Brasel KJ, Schwarze ML. Palliative surgery for malignant bowel obstruction from carcinomatosis : a systematic review. *JAMA Surg* 2014 ; 149 : 383-92(メタ) 【検】
- 5) Cousins SE, Tempest E, Feuer DJ. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; (2) : CD002764(メタ) 【検】
- 6) Campagnutta E, Cannizzaro R, Gallo A, Zarrelli A, Valentini M, De Cicco M, et al. Palliative treatment of upper intestinal obstruction by gynecological malignancy : the usefulness of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gynecol Oncol* 1996 ; 62 : 103-5(ケースシリーズ) 【旧】
- 7) Zucchi E, Fornasari M, Martella L, Maiero S, Lucia E, Borsatti E, et al. Decompressive percutaneous endoscopic gastrostomy in advanced cancer patients with small-bowel obstruction is feasible and effective : a large prospective study. *Support Care Cancer* 2016 ; 24 : 2877-82(コホート) 【検】
- 8) Kawata N, Kakushima N, Tanaka M, Sawai H, Imai K, Hagiwara T, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy for decompression of malignant bowel obstruction. *Dig Endosc* 2014 ; 26 : 208-13(ケースシリーズ) 【検】
- 9) Suidan RS, He W, Sun CC, Zhao H, Ramondetta LM, Badgwell BD, et al. Treatment patterns, outcomes, and costs for bowel obstruction in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017 ; 27 : 1350-9(コホート) 【検】
- 10) Feuer DJ, Broadley KE. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; (2) : CD001219(メタ) 【旧】
- 11) Mercadante S, Casuccio A, Mangione S. Medical treatment for inoperable malignant bowel obstruction : a qualitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007 ; 33 : 217-23(メタ) 【旧】
- 12) Hardy J, Ling J, Mansi J, Isaacs R, Bliss J, A'Hern R, et al. Pitfalls in placebo-controlled trials in palliative care : dexamethasone for the palliation of malignant bowel obstruction. *Palliat Med* 1998 ; 12 : 437-42(ランダム) 【旧】
- 13) Laval G, Girardier J, Lassaunière JM, Leduc B, Haond C, Schaerer R. The use of steroids in the management of inoperable intestinal obstruction in terminal cancer patients : do they remove the obstruction? *Palliat Med* 2000 ; 14 : 3-10(ランダム) 【旧】
- 14) Currow DC, Quinn S, Agar M, Fazekas B, Hardy J, McCaffrey N, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of octreotide in malignant bowel obstruction. *J Pain Symptom Manage*

- 2015 ; 49 : 814-21 (ランダム) 【検】 ACTRN12608000211369
- 15) Mystakidou K, Tsilika E, Kalaidopoulou O, Chondros K, Georgaki S, Papadimitriou L. Comparison of octreotide administration vs conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer : a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Anticancer Res* 2002 ; 22 : 1187-92 (ランダム) 【旧】
 - 16) Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, Zecca E, De Conno F, Casuccio A. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes : a prospective randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2000 ; 19 : 23-34 (ランダム) 【旧】
 - 17) Mercadante S, Ripamonti C, Casuccio A, Zecca E, Groff L. Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. *Support Care Cancer* 2000 ; 8 : 188-91 (ランダム) 【旧】
 - 18) Peng X, Wang P, Li S, Zhang G, Hu S. Randomized clinical trial comparing octreotide and scopolamine butylbromide in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction due to advanced ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2015 ; 13 : 50 (ランダム) 【検】
 - 19) Murakami H, Matsumoto H, Nakamura M, Hirai T, Yamaguchi Y. Octreotide acetate-steroid combination therapy for malignant gastrointestinal obstruction. *Anticancer Res* 2013 ; 33 : 5557-60 (ケースシリーズ) 【委】
 - 20) Berger J, Lester P, Rodrigues L. Medical therapy of malignant bowel obstruction with octreotide, dexamethasone, and metoclopramide. *Am J Hosp Palliat Care* 2016 ; 33 : 407-10 (ケースシリーズ) 【委】

CQ 29

腹水貯留に対して薬物療法、腹水ドレナージは奨められるか？

推奨

苦痛の緩和目的に、病態を考慮した上で、利尿薬の投与、腹水ドレナージ、腹水濾過濃縮再静注法(CART)を提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル C (合意率 92%)

目的

腹水貯留に対する治療を検討する。

解説

腹水症の10%程度が悪性疾患に伴うものといわれ、なかでも卵巣がんをはじめとした、癌性腹膜炎による腹水が過半数を占める¹⁾。肝硬変やネフローゼによる非炎症性の漏出性腹水は水分の漏出主体の病態であるが、癌性腹膜炎や細菌性腹膜炎による滲出性腹水は混濁し血性を示すことが多い。その鑑別診断には血清腹水アルブミン勾配(serum-ascites albumin gradient; SAAG)が有用であり、SAAG(g/dL) = 血清アルブミン(g/dL) - 腹水アルブミン(g/dL)が1.1(g/dL)以上であれば門脈圧亢進に伴う腹水、1.1(g/dL)未満であれば癌性腹膜炎等が原因と考えられる(診断精度97%)²⁾。

腹水貯留に対する利尿薬の効果について、比較試験などは行われていない。スピロノラクトンやフロセミド、それらの併用による観察研究では、平均43%に効果が認められ、症状緩和の有効性が示された^{3,4)}。ただし、電解質異常や腎機能低下、血圧低下などの有害事象も予測され、患者の全身状態を考慮して投与するべきである。腹水ドレナージの効果を検討した比較試験はないが、観察研究においては94~100%に腹部症状の改善効果が認められている^{4,5)}。単回穿刺による症状改善は一時的であるため頻回の実施が必要となり、Cochran reviewにおいては明確なエビデンスは提示されていない⁶⁾。欧米では、腹腔内留置カテーテルやポートを留置して間欠的または持続ドレナージを行う有効性を示した観察研究がみられる^{7,8)}。一方、本邦では、腹水貯留に対する腹水濾過濃縮再静注法(CART)に関する観察研究が複数報告されている。診療報酬加算も可能で、症状緩和と腹水中自己蛋白の再利用効果が報告されている^{9,10)}。再静注の際には、エンドトキシンやサイトカインによる一過性の発熱に注意を要する。腹水ドレナージの回数を減らす可能性やQOLを改善する可能性が示唆されており、CARTの実施は提案される。

一方、腹腔静脈シャント(Denver シャント)は、症状緩和の効果が平均78%で認められており、90%以上で腹水穿刺が不要になったとの報告が1つある¹¹⁾。しかし、シャント閉塞

の発生率が40～50%と比較的高く、腹腔静脈シャントに伴う肺水腫、血栓塞栓症、播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation：DIC)などの重篤な有害事象の発生率が5～33%^{8, 11, 12)}と他の治療法より高い可能性があることから、さらなる検証が必要である。

【参考文献】

- 1) Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 1988 ; 8 : 1104-9(ケースコントロール) 【旧】
- 2) Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992 ; 117 : 215-20(コホート) 【旧】
- 3) Pockros PJ, Esrason KT, Nguyen C, Duque J, Woods S. Mobilization of malignant ascites with diuretics is dependent on ascitic fluid characteristics. *Gastroenterology* 1992 ; 103 : 1302-6(ケースシリーズ) 【委】
- 4) Becker G, Galandi D, Blum HE. Malignant ascites : systematic review and guideline for treatment. *Eur J Cancer* 2006 ; 42 : 589-97(メタ) 【旧】
- 5) McNamara P. Paracentesis-an effective method of symptom control in the palliative care setting? *Palliat Med* 2000 ; 14 : 62-5(コホート) 【委】
- 6) Keen A, Fitzgerald D, Bryant A, Dickinson HO. Management of drainage for malignant ascites in gynaecological cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; (1) : CD007794(メタ) 【検】
- 7) Mercadante S, Intravaia G, Ferrera P, Villari P, David F. Peritoneal catheter for continuous drainage of ascites in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2008 ; 16 : 975-8(ケースシリーズ) 【委】
- 8) Stukan M. Drainage of malignant ascites : patient selection and perspectives. *Cancer Manag Res* 2017 ; 9 : 115-30(メタ) 【検】
- 9) Japanese CART Study Group, Matsusaki K, Ohta K, Yoshizawa A, Gyoda Y. Novel cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (KM-CART) for refractory ascites associated with cancerous peritonitis : its effect and future perspectives. *Int J Clin Oncol* 2011 ; 16 : 395-400(ケースシリーズ) 【旧】
- 10) Ito T, Hanafusa N, Iwase S, Noiri E, Nangaku M, Nakagawa K, et al. Effects of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) on symptom relief of malignancy-related ascites. *Int J Clin Oncol* 2015 ; 20 : 623-8(ケースシリーズ) 【検】
- 11) Sugawara S, Sone M, Arai Y, Sakamoto N, Aramaki T, Sato Y, et al. Radiological insertion of Denver peritoneovenous shunts for malignant refractory ascites : a retrospective multicenter study (JIVROSG-0809). *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011 ; 34 : 980-8(コホート) 【旧】
- 12) Zanon C, Grosso M, Aprà F, Clara R, Bortolini M, Quaglini F, et al. Palliative treatment of malignant refractory ascites by positioning of Denver peritoneovenous shunt. *Tomori* 2002 ; 88 : 123-7(ケースシリーズ) 【委】

CQ 30

3rd ライン以降の化学療法が検討される患者に対して、化学療法をさらに行うことは奨められるか？

推奨

慎重な病状評価および患者との十分な話し合いの後に、有害事象による不利益が少ないと判断された場合には、異なるレジメンによる化学療法の実施を提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル C (合意率 100%)

目的

3rd ライン以降の化学療法が検討される再発卵巣癌に対して、異なるレジメンの化学療法をさらに行うことの有用性を検討する。

解説

プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌に対する治療の奏効率は低く、既に使用した治療ライン数が多いほど有益な可能性は低くなる¹⁾。一般に、死亡数カ月以内の化学療法は患者の終末期ケアの質を低下させることから^{2,3)}、複数レジメンの化学療法を施行しても治療効果が認められなかった症例に対し、さらに異なるレジメンの化学療法を奨めることには慎重でなければならない。NCCN ガイドライン 2017 年版では、プラチナ製剤不応性再発 274 例について詳細に検討した報告⁴⁾を根拠に、2 回連続して化学療法不応であった症例には臨床試験以外の化学療法を奨めないことを提案している⁵⁾。一方で、3rd ライン以降の化学療法(異なるレジメン)を実施した化学療法群と未実施の未治療群の比較では、化学療法群において有意に生存期間が延長する場合がある⁶⁻⁸⁾。そのうち最も大規模な多施設共同の観察研究⁸⁾において、化学療法群では未治療群に比較して生存期間が 3rd ラインで 10.1 カ月、4th ラインで 7.3 カ月、5th ラインで 4.3 カ月延長した。また、未治療群との比較はないが、3rd ライン以降の化学療法の clinical benefit rate (disease control rate) (付記 1 参照)を検討した後方視的観察研究^{4,9-13)}のうち最も大規模な (n=274) 単施設後方視的観察研究⁴⁾では、プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌への化学療法の clinical benefit rate は 3rd ライン 30.6%, 4th ライン 18.1%, 5th ライン 17.7%, 6th ライン 3.3%であった。他の報告も一部の患者に対しては有益性があることを示している。しかし、これら非ランダム化試験では、患者選択のバイアスがあり、化学療法の有効性が過剰評価されている可能性がある。

一方、化学療法中の QOL を評価した多施設共同の前方視的観察研究^{1,14,15)}のうち、Beesley らの研究では、172 人のプラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌の化学療法中の QOL は約 1/4 の症例で改善するが、1/3 の症例では悪化すると報告している¹⁾。したがって、化学療法の実施を検討することは妥当であるが、化学療法が患者に不利益を与える場合も想定され

るため、適切な症例選択が重要となる。

再発卵巣癌に対する追加の化学療法で不利益を被る可能性のある患者の背景因子を後方視的に検討した報告では、化学療法無効、1～2カ月以内での治療中止あるいは化学療法後1～2カ月以内に死亡した患者の背景因子として、不良なPS^{4,6,7,16)}またはQOL^{17,18)}、2回連続する化学療法不応^{4,6)}、腹部症状あり^{17,18)}、前回治療終了からのTFI 3カ月未満^{10,11)}、遠隔転移⁴⁾、CA125高値⁴⁾、白血球数やCRPの上昇¹⁶⁾、前々回の治療からのTFI 6カ月未満⁸⁾が挙げられている。逆に3rdライン以降の化学療法が有効であった患者の因子として、前回化学療法が部分寛解以上¹¹⁾、初回治療から初回再発までの期間6カ月以上⁷⁾、初回手術の完遂度⁶⁾が報告されている。化学療法による利益・不利益を明確に予測する方法はないのが現状であり、上記の因子に配慮して総合的に判断する必要がある(付記2参照)。

付記1 Clinical benefit rate(Disease control rate)

治療によりRECISTでCR (complete response), PR (partial response) に加えSD (stable disease) であった場合も臨床的に有益であると考えられる場合に用いられる評価。

付記2 Shared decision making(協働意思決定)

科学的根拠が少ない不確かな状況での治療方針決定には、医療者の経験による判断と患者の価値観に重きが置かれる。治療方針の決定には時間をかけて繰り返し話し合い、医療者が利用可能な情報を的確に伝えた上で患者の価値観を導き出し、患者や家族の希望に添いつつ医学的にも妥当な方法を見出す“shared decision making(協働意思決定)”を行うことが奨められる¹⁹⁾。さらに、生命に関わる深刻な情報を伝えつつ患者や家族の意思決定を促すには、医療者のコミュニケーションスキル²⁰⁾と多職種スタッフによる多面的なサポート(チーム医療)が必要である。個々の医療者が厚生労働省委託事業であるPEACE projectによる緩和ケア研修会などを通してコミュニケーションスキルを学ぶとともに、施設において必要に応じ、がん患者と家族を支援するチーム医療の体制を整備しておくことが重要である。

【参考文献】

- 1) Beesley VL, Green AC, Wyld DK, O'Rourke P, Wockner LF, de Fazio A, et al. Quality of life and treatment response among women with platinum-resistant versus platinum-sensitive ovarian cancer treated for progression : a prospective analysis. *Gynecol Oncol* 2014 ; 132 : 130-6(コホート) 【委】
- 2) Näppä U, Lindqvist O, Rasmussen BH, Axelsson B. Palliative chemotherapy during the last month of life. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 2375-80(コホート) 【検】
- 3) Wright AA, Zhang B, Keating NL, Weeks JC, Prigerson HG. Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death : prospective cohort study. *BMJ* 2014 ; 348 : g1219(コホート) 【委】
- 4) 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(コホート) 【検】
- 5) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 4.2017). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx(ガイドライン) 【委】
- 6) Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based

- therapy. *Ann Oncol* 2012 ; 23 : 2605-12(ケースコントロール) 【検】
- 7) Nishio S, Katsumata N, Matsumoto K, Tanabe H, Yonemori K, Kouno T, et al. Usefulness of third-line chemotherapy for women with recurrent ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer who receive platinum/taxane regimens as first-line therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009 ; 135 : 551-7(コホート) 【検】
 - 8) Hoskins PJ, Le N. Identifying patients unlikely to benefit from further chemotherapy : a descriptive study of outcome at each relapse in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005 ; 97 : 862-9(ケースコントロール) 【検】
 - 9) Tangjitgamol S, See HT, Manusirivithaya S, Levenback CF, Gershenson DM, Kavanagh JJ. Third-line chemotherapy in platinum- and paclitaxel-resistant ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma patients. *Int J Gynecol Cancer* 2004 ; 14 : 804-14(ケースシリーズ) 【委】
 - 10) Yoshihama T, Chiyoda T, Kataoka F, Nomura H, Iguchi Y, Hashimoto S, et al. Effectiveness of third-line chemotherapy in recurrent ovarian cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015 ; 36 : 424-7(ケースシリーズ) 【委】
 - 11) Villa A, Parazzini F, Scarfone G, Guarnerio P, Bolis G. Survival and determinants of response to third-line chemotherapy in sensitive recurrent ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 1999 ; 79 : 373-4(ケースシリーズ) 【検】
 - 12) Chiyoda T, Tsuda H, Nomura H, Kataoka F, Tominaga E, Suzuki A, et al. Effects of third-line chemotherapy for women with recurrent ovarian cancer who received platinum/taxane regimens as first-line chemotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010 ; 31 : 364-8(ケースシリーズ) 【検】
 - 13) Bruchim I, Jarchowsky-Dolberg O, Fishman A. Advanced (>second) line chemotherapy in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013 ; 166 : 94-8(ケースシリーズ) 【検】
 - 14) Friedlander ML, Stockler M, O'Connell R, Voysey M, Oza A, Gillies K, et al. Symptom burden and outcomes of patients with platinum resistant/refractory recurrent ovarian cancer : a reality check : results of stage 1 of the gynecologic cancer intergroup symptom benefit study. *Int J Gynecol Cancer* 2014 ; 24 : 857-64(非ランダム) 【検】 ACTRN12607000603415
 - 15) Doyle C, Crump M, Pintilie M, Oza AM. Does palliative chemotherapy palliate? Evaluation of expectations, outcomes, and costs in women receiving chemotherapy for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1266-74(非ランダム) 【検】
 - 16) Utsumi F, Kajiyama H, Niimi K, Sekiya R, Sakata J, Suzuki S, et al. Clinical significance and predicting indicators of post-cancer-treatment survival in terminally ill patients with ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2017 ; 43 : 365-70(ケースシリーズ) 【委】
 - 17) Roncolato FT, Joly F, O'Connell R, Lanceley A, Hilpert F, Buizen L, et al. Reducing uncertainty : predictors of stopping chemotherapy early and shortened survival time in platinum resistant/refractory ovarian cancer-the GCIG symptom benefit study. *Oncologist* 2017 ; 22 : 1117-24(コホート) 【検】
 - 18) Walczak A, Butow PN, Tattersall MH, Davidson PM, Young J, Epstein RM, et al. Encouraging early discussion of life expectancy and end-of-life care : A randomised controlled trial of a nurse-led communication support program for patients and caregivers. *Int J Nurs Stud* 2017 ; 67 : 31-40(コホート) 【検】
 - 19) Hoffmann TC, Montori VM, Del Mar C. The connection between evidence-based medicine and shared decision making. *JAMA* 2014 ; 312 : 1295-6(レビュー) 【委】
 - 20) 内富庸介, 藤森麻衣子. がん医療におけるコミュニケーション・スキル-悪い知らせをどう伝えるか. 医学書院, 東京, 2007(レビュー) 【委】