

総説

本邦の卵巣悪性腫瘍は増加傾向にあり、2014年には10,001人と報告されている¹⁾。同腫瘍による死亡者数は横ばいで、2017年は4,745人であり、女性生殖器悪性腫瘍の中で最も死亡者数の多い疾患である¹⁾。本邦の卵巣悪性腫瘍の90%以上は上皮性すなわち卵巣癌である²⁾。卵巣癌は、初期には自覚症状に乏しく、40%以上がⅢ・Ⅳ期症例である³⁾。卵巣癌Ⅲ・Ⅳ期症例の予後は不良で、2011年初回治療例の5年生存率は48.2%、30.5%である³⁾。よって、進行症例における治療成績の向上が卵巣癌治療の重要な課題である。

卵巣癌の組織型は、漿液性癌、明細胞癌、類内膜癌、粘液性癌、悪性ブレンナー腫瘍、漿液粘液性癌、未分化癌に分類される⁴⁾。卵巣癌は単一疾患ではなく、組織学的な特徴、および遺伝子背景や生物学的態度の異なる複数の腫瘍からなる。本邦における卵巣癌の各組織型の割合は漿液性癌33.2%、明細胞癌24.4%、類内膜癌16.6%、粘液性癌9.1%である²⁾。

漿液性癌は、高異型度漿液性癌(high-grade serous carcinoma; HGSC)と低異型度漿液性癌(low-grade serous carcinoma; LGSC)の2つに分けられ、別個の生物学的特性を有し、前者が圧倒的多数を占める。HGSCは多くが進行癌として発見され、抗がん剤感受性が高いものの、再発をきたす頻度が高く予後不良である⁵⁾。TP53変異や高度の遺伝子不安定性を示し、KRASおよびBRAFの変異がみられる頻度は低い⁶⁾。20%程度の症例に生殖細胞系列ないし体細胞のBRCA1ないしBRCA2の変異を認める⁷⁾。

LGSCは、両側性発生の頻度が高く進行癌も稀ではない。卵巣に限局する場合は予後良好であるが、抗がん剤感受性は低く、残存腫瘍径が1cmをこえる場合は、そうでないものに比べて無病生存期間および全生存率が低下する⁸⁾。LGSCは漿液性境界悪性腫瘍を前駆病変として発生し、KRAS、BRAF変異を認める頻度が高いが、通常TP53変異はみられない^{9,10)}。

明細胞癌は、約半数がⅠ期と進行例は少ないが、抗がん剤感受性が低い。高カルシウム血症や血栓症を合併することがある。多くは子宮内膜症を背景に発生し、ほぼ半数にARID1AやPIK3CAの変異がそれぞれみられる^{11,12)}。

類内膜癌の多くは低異型度であり、進行例は少ない¹³⁾。しばしば子宮内膜症を発生母地とするが、類内膜腺線維腫からの進展を示すものがある。ARID1A、PIK3CA、CTNNB1/β-catenin異常のほかマイクロサテライト不安定性がみられる¹⁴⁾。

粘液性癌は、粘液性腺腫から境界悪性腫瘍を経て癌に進展するという腺腫-癌シーケンス説が成り立つと考えられている。高頻度にKRAS変異がみられる¹⁴⁾。片側性で腫瘍径が10cmをこえる大型の多房性嚢胞を形成することが多い。進行例は少ないが、抗がん剤感受性が低い^{14,15)}。

悪性ブレンナー腫瘍は良性・境界悪性からの組織発生を示唆されるものと、それらとの関

1 連が証明できないものに分けられる。漿液粘液性癌は新たに設定された組織型であるが、稀
2 であり、未だその特性は不明である。

3 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組織学的異型度/grade が重
4 要である。grade 分類には FIGO 分類¹⁶⁾、GOG 分類¹⁷⁾などが挙げられるが、世界的に普遍
5 性の高い分類は存在しない。明細胞癌はそれ自体が高異型度であり grade 分類の対象外と
6 される。粘液性癌の多くは grade 1 または grade 2 で、grade 3 は例外的である。類内膜癌
7 は、子宮体部内膜の類内膜癌と同様に構築と核異型によって grade を決定する¹⁷⁾。悪性ブ
8 レンナー腫瘍は膀胱の尿路上皮癌と同様に主に細胞異型によって grade を評価する。未分
9 化癌は grade 4 として取り扱われる。

11 卵管癌と腹膜癌

12 卵管癌の大部分は HGSC で、女性生殖器に発生する悪性腫瘍の約 1% を占めるに過ぎない
13 稀な腫瘍と考えられてきた。しかし、近年、sectioning and extensively examining the
14 fimbriated end (SEE-FIM) protocol による詳細な検索法を含む研究の結果、従来卵巣原発
15 の HGSC とされてきた症例のうち少なくとも約半数は卵管原発と考えられるようになった。
16 したがって、卵管癌の頻度はこれまで過小評価されてきたものと考えられる。なお、卵管
17 HGSC の前駆病変は漿液性卵管上皮内癌 (serous tubal intraepithelial carcinoma ; STIC) で
18 ある¹⁸⁾。

19 従来「腹膜癌」とされてきたものは、ほとんどが HGSC であるが、これらの中にも実際
20 には卵管原発のものが含まれている可能性が論じられている。近年、HGSC の原発巣決定の
21 基準が提案され、卵管および卵巣の詳細な組織学的検索でこれらの臓器に原発巣と考えられ
22 る病変を欠く場合のみ腹膜原発と診断することが主流となりつつある^{19,20)}。

24 手術療法

25 手術の目的は原発巣および病理組織学的診断の確定、surgical staging と最大限の腫瘍減
26 量を行うことである (CQ01, CQ02)。

27 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。進行癌では、術後の残存腫
28 瘍径は予後と相関し、suboptimal surgery より optimal surgery, optimal surgery より
29 complete surgery は予後良好との報告が多い²¹⁾。したがって、手術に際しては病巣の完全
30 摘出を目指した最大限の腫瘍減量 (maximum debulking surgery) を行うのが原則である。
31 Complete surgery 遂行のためには婦人科腫瘍専門医指定修練施設あるいは婦人科腫瘍専門
32 医が常勤し外科、泌尿器科などとの連携が十分に取れる施設での手術を推奨する。一方で、
33 広汎な腹膜播種や転移巣を伴うなど完全摘出が不可能と予想される症例、全身状態不良症
34 例、血栓症などの重篤な合併症がある症例に対しては、術前化学療法 (neoadjuvant
35 chemotherapy ; NAC) を施行後の手術 (interval debulking surgery ; IDS) を考慮する。
36 NAC+IDS と PDS のランダム化比較試験の結果からも、症例により NAC+IDS が推奨さ

表8 遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)の一次検査基準

1. *BRCA1/2* 病的バリエーションのある家族がいる
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)がいる
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 2018 年版より抜粋)

れる^{22,23)}(CQ02, CQ03, CQ14)。必要に応じて腫瘍内科医(自施設外でも可)の意見を求め、集学的治療が行える施設での治療を推奨する。

妊孕性温存手術は、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)。また、本邦で臨床試験が進行中で、その結果が待たれる²⁴⁾。

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は、現在のところ前方視的研究がないこと、後方視的研究も症例数が少ないcase-control studyであること、症例の選択方法が定まっておらずバイアスが大きいことから、一般臨床で奨めるに足るエビデンスがあるとは言えない。また、現時点で保険収載もされておらず、研究的治療に位置づけられる(CQ06-1)。

BRCA1 あるいは *BRCA2*(*BRCA1/2*)病的バリエーションを認める女性は、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/or 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* 病的バリエーションで生涯発症率は40~60%程度、*BRCA2* 病的バリエーションで20%近くといわれる^{25,26)}。欧米ではこれらの病的バリエーション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²⁷⁾(CQ05)。

この *BRCA1/2* 病的バリエーション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 2018 年版では、表 8 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 HBOC における遺伝カウンセリング

BRCA1/2 病的バリエーションを有する卵巣癌患者に PARP 阻害薬を初回治療後のメンテナンスが保険適用となり、産婦人科医が HBOC の遺伝カウンセリングに関わる機会が増えている。施設によりカウンセリングの体制は異なるが、主治医は HBOC の概要として少なくとも① HBOC は *BRCA1/2* の生殖細胞系列における病的バリエーションに起因すること、②常染色体優性遺伝形式を示し、親から子に受け継がれる確率は 50% であること、③乳癌、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌の発症リスクが高いこと、④浸透率は 100% ではないこと、⑤初回治療後のメンテナンスに PARP 阻害薬を用いる場合には *BRCA1/2* 病的バリエーションがあることが保険適用の条件であることを患者が理解できるように説明する。その上で、さらなる説明やカウンセリングを希望する患者には、主治医自身が対応(主治医が臨床遺伝専門医などで対応能力がある場合)するか、認定遺伝カウンセラーや臨床遺伝専門医に引き継ぐ。

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、術期管理には注意が必要である。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 タイマーの測定が血栓塞栓症の予知に有用である^{28,29)}。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、抗凝固療法を行う。抗凝固療法を行うことができない場合や十分な抗凝固療法中での肺塞栓症の増悪・再発例に対し、下大静脈フィルター留置を検討する。

2014 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。術後血栓塞栓症の高リスク因子としては、血栓の既往、運動制限、肥満が挙げられており、このような症例には抗凝固療法を行うことが推奨されている³⁰⁾。本邦で保険適用がある低分子量ヘパリン(エノキサパリン)の添付文書には「国内臨床試験において、15 日間以上投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない」と記載されている点に留意する。

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³¹⁾、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された。その後、パクリタキセルが導入されたことにより、進行卵巣癌の 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³²⁾。

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 (conventional TC ; 以下 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た (CQ09)。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られなかった³³⁾。TC 療法に対して全生存期間 (overall survival ; OS) を延長したレジメンは、腹腔内化学療法 (intraperitoneal chemotherapy ;

IP)とパクリタキセルの毎週投与方法(dose-dense TC療法; ddTC療法)である。 1

シスプラチンによるIP療法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³⁴⁻³⁶⁾とメタアナリシス^{37,38)}の結果が欧米から報告されている。しかし、これらの試験では純粋に投与方法を置き換えただけの比較がされておらず、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TC療法でないという問題点があった。そこでIP療法のベバシズマブ投与下での有効性を検証するために、GOG252試験³⁹⁾が行われた。無増悪生存期間(progression free survival; PFS)、OSともにIP療法の有効性は認められなかった(CQ13)。 8

婦人科悪性腫瘍研究機構(Japanese Gynecologic Oncology Group; JGOG)主導で行われたTC療法とddTC療法のランダム化比較試験(JGOG3016)の結果、ddTC療法群で有意にPFSおよびOSの延長を認めた^{40,41)}。その後ddTC療法に関する追試が2試験行われた(GOG262⁴²⁾、ICON8⁴³⁾)。GOG262試験ではベバシズマブの使用が交絡因子として影響が大きいため、結果の解釈には注意を要する。また、ICON8試験ではddTC療法の優越性は示されなかったため、JGOG3016試験との結果の乖離が特に議論の対象になる。しかし、日本人を対象としたJGOG3016試験でPFSのみならずOSでも大きな有意差がみられており、ddTC療法は本邦では標準治療の一つと考えられる。 16

殺細胞性薬物療法の検討に続き、卵巣癌領域でも分子標的治療薬の導入が進められた。血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)に対する抗体薬であるベバシズマブの有用性が検証された。TC療法+ベバシズマブ併用/維持療法についてGOG218試験⁴⁴⁾とICON7試験⁴⁵⁾が行われ、両試験ともにTC療法+ベバシズマブ併用/維持療法においてTC療法と比較して主要評価項目のPFSの延長が示されたが、OSの有意な延長は認められなかった。これらの結果からⅢ・Ⅳ期症例ではTC療法+ベバシズマブ併用/維持療法も標準治療の一つとなるが、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(CQ09)。 24

続いて初回治療において有用性が示されたのはPoly (ADP ribose) polymerase (PARP) 阻害薬のオラパリブである。TC療法+オラパリブ維持療法の有効性は、SOLO-1試験⁴⁶⁾において検証された。*BRCA1/2*変異を有する患者を対象に、TC療法後のオラパリブ維持療法とプラセボ投与が比較され、3年無増悪生存割合はオラパリブ維持療法で著明に改善された。初回治療におけるオラパリブ使用に際しては*BRCA1/2*の遺伝学的検査が必要となるが、日本婦人科腫瘍学会からの見解(卵巣癌患者に対して*BRCA1*あるいは*BRCA2*の遺伝学的検査を実施する際の考え方、<https://jsgo.or.jp/opinion/01.html>)を十分に理解した上で行うことが必要である。また、他のPARP阻害薬の初回治療における有効性も報告されている(CQ09, CQ15, CQ16)。 33

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、明細胞癌と粘液性癌は、漿液性癌や類内膜癌に比べてTC療法による奏効率が明らかに低いことが報告されている。特に明細胞癌は本邦と欧米においてその発生頻度が大きく異なる。明細胞癌を対 36

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⁴⁷⁾(CQ12)。

粘液性癌に関しては, mEOC trial/GOG241 試験において, TC 療法とオキサリプラチン+カペシタビン併用療法とを比較したランダム化第Ⅲ相比較試験が行われたが, オキサリプラチン+カペシタビン療法の有効性は示されなかった⁴⁸⁾。これらの結果から, 粘液性癌に対し消化器癌で用いられている化学療法の有効性は示されていない(CQ12)。

【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.
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 2) 榎本隆之. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 2017 年度患者年報. 日産婦誌 2019 ; 71 : 669-724
- 3) 榎本隆之. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 第 59 回治療年報. 日産婦誌 2018 ; 70 : 1372-444
- 4) 日本産科婦人科学会・日本病理学会 編. 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約 病理編 第 1 版. 金原出版, 東京, 2016
- 5) 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
- 6) Jones S, Wang TL, Kurman RJ, Nakayama K, Velculescu VE, Vogelstein B, et al. Low-grade serous carcinomas of the ovary contain very few point mutations. *J Pathol* 2012 ; 226 : 413-20
- 7) Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011 ; 474 : 609-15
- 8) Fader AN, Java J, Ueda S, Bristow RE, Armstrong DK, Bookman MA, et al. Survival in women with grade I serous ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 2013 ; 122 : 225-32
- 9) Singer G, Stöhr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao DF, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis : a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol* 2005 ; 29 : 218-24
- 10) Singer G, Oldt R 3rd, Cohen Y, Wang BG, Sidransky D, Kurman RJ, et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 484-6
- 11) Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1532-43
- 12) Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Iwaya K, Tamai S, Matsubara O. PIK3CA mutation is an early event in the development of endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinoma. *J Pathol* 2011 ; 225 : 189-94
- 13) Lim D, Murali R, Murray MP, Veras E, Park KJ, Soslow RA. Morphological and Immunohistochemical Reevaluation of Tumors Initially Diagnosed as Ovarian Endometrioid Carcinoma With Emphasis on High-grade Tumors. *Am J Surg Pathol* 2016 ; 40 : 302-12
- 14) Gurung A, Hung T, Morin J, Gilks CB. Molecular abnormalities in ovarian carcinoma : clinical, morphological and therapeutic correlates. *Histopathology* 2013 ; 62 : 59-70
- 15) Shimada M, Kigawa J, Ohishi Y, Yasuda M, Suzuki M, Hiura M, et al. Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2009 ; 113 : 331-4
- 16) [No authors listed]. Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971 ; 50 : 1-7
- 17) Benda JA, Zaino R. Gynecologic Oncology Group. GOG pathology manual. Buffalo, NY., 1994
- 18) Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, et al. The tubal fimbria is a preferred

- site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006 ; 30 : 230-6
- 19) Singh N, Gilks CB, Hirschowitz L, Kehoe S, McNeish IA, Miller D, et al. Primary site assignment in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma : Consensus statement on unifying practice worldwide. *Gynecol Oncol* 2016 ; 141 : 195-8
- 20) McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, Davidson B, Gilks CB, Hollema H, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma : recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol* 2015 ; 28 : 1101-22
- 21) Hacker NF. State of the art of surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2013 ; 24 (Suppl 10) : x27-x32
- 22) Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group ; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage III C or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 943-53
- 23) Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS) : an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015 ; 386 : 249-57
- 24) Satoh T, Tsuda H, Kanato K, Nakamura K, Shibata T, Takano M, et al. Gynecologic Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. A non-randomized confirmatory study regarding selection of fertility-sparing surgery for patients with epithelial ovarian cancer : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1203). *Jpn J Clin Oncol* 2015 ; 45 : 595-9
- 25) Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017 ; 317 : 2402-16
- 26) Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013 ; 105 : 812-22
- 27) Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg* 2016 ; 212 : 660-9
- 28) 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 : 1053-7
- 29) 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 : 285-8
- 30) Kuderer NM, Lyman GH. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer. *Thromb Res* 2014 ; 133(Suppl 2) : S122-7
- 31) 須川 侑, 梅咲直彦, 矢嶋 聰, 佐藤信二, 寺島芳輝, 落合和徳, 他. 卵巣癌の予後と化学療法の効果- 多施設による共同研究. *日産婦誌* 1992 ; 44 : 1135-41
- 32) Trimble EL, Christan MC, Korsay C. Surgical debulking plus paclitaxel based adjuvant chemotherapy superior to previous ovarian cancer therapies. *Oncology* 1999 ; 13 : 1068
<http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/88153>
- 33) Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer : a phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1419-25
- 34) Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O' Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1950-5
- 35) 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

- 1 Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1001-7
- 2 36) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al : Gynecologic Oncology Group.
3 Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 34-43
- 4 37) Elit L, Oliver TK, Covens A, Kwon J, Fung MF, Hirte HW, et al. Intraperitoneal chemotherapy in the
5 first-line treatment of women with stage III epithelial ovarian cancer : a systematic review with
6 metaanalyses. *Cancer* 2007 ; 109 : 692-702
- 7 38) Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, Hsu CH, Malone DC, Skrepnek GH, et al. A meta-
8 analysis
9 of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol*
10 *Cancer* 2007 ; 17 : 561-70
- 11 39) Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming GF, Huang HQ, DiSilvestro PA, et al. Randomized trial of
12 intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma :
13 An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 : 1280-390
- 14 40) Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a
15 week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer : a phase 3, open-
16 label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ; 374 : 1331-8
- 17 41) Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, et al. Long-term results of
18 dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of
19 advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016) : a randomised,
20 controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 1020-6
- 21 42) Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, et al. Weekly vs. every-3-week
22 paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 738-48
- 23 43) Clamp AR, James EC, McNeish IA, Dean A, Kim JW, O'Donnell DM, et al. Weekly dose-dense
24 chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment
25 (ICON8) : primary progression free survival analysis results from a GCIG phase 3 randomised
26 controlled trial. *Lancet* 2019 ; 394 : 2084-95
- 27 44) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of
28 bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 2473-83
- 29 45) Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3
30 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 2484-96
- 31 46) Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in
32 patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 2495-505
- 33 47) Sugiyama T, Okamoto A, Enomoto T, Hamano T, Aotani E, Terao Y, et al. Randomized phase III trial
34 of irinotecan plus cisplatin compared with paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for
35 ovarian clear cell carcinoma : JGOG3017/GCIG Trial. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 2881-7
- 36 48) Gore M, Hackshaw A, Brady WE, Penson RT, Zaino R, McCluggage WG, et al. An international, phase
III randomized trial in patients with mucinous epithelial ovarian cancer (mEOC/GOG 0241) with long-
term follow-up : and experience of conducting a clinical trial in a rare gynecological tumor. *Gynecol*
Oncol 2019 ; 153 : 541-8

CQ 01

I期からII A期と考えられる患者に対して、どのような staging laparotomy が奨められるか？

推奨

①両側付属器摘出術＋子宮全摘出術＋大網切除術＋腹腔細胞診＋腹腔内各所の生検に加え骨盤・傍大動脈リンパ節郭清(生検)を実施することを推奨する。

推奨の強さ 1(↑↑) エビデンスレベル B

②腹腔内の生検は、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播種が疑われる部位から実施することを提案する。

推奨の強さ 2(↑) エビデンスレベル B

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期からII A期と考えられる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I期と予想される卵巣癌に対しては、患側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水細胞診もしくは腹腔内洗浄細胞診に併せ大網切除術、腹腔内各所の腹膜生検が推奨される。

骨盤内に限局した早期卵巣癌に対するRCTは1件のみである。Optimal(最大残存腫瘍径1cm未満)に腫瘍減量できた症例を対象に、系統的リンパ節郭清群とコントロール群(骨盤・傍大動脈リンパ節生検)をリンパ節転移の有無を主要評価項目として比較した¹⁾。郭清群とコントロール群のリンパ節転移率は、I期相当では18%と4%、II期相当では31%と20%で、郭清群ではより多くの転移リンパ節が摘出されていると考えられた。しかし、系統的リンパ節郭清はOS、PFSのいずれの改善にも寄与しなかった(HR 0.85, 0.72)。この試験はRCTであるものの、手術の質が担保されていない、郭清群において片側の腫瘍に対しては片側のみのリンパ節郭清が許容されている、主要評価項目がOSではなくリンパ節転移の有無である、といった問題点が存在する。

pT1, pT2 卵巣癌の14文献のメタアナリシスではリンパ節転移は平均14.2%(6.1~29.6%)に認め、骨盤内リンパ節単独転移を2.9%、傍大動脈リンパ節単独転移を7.1%、骨盤内リンパ節・傍大動脈リンパ節双方への転移を4.3%に認めており²⁾、リンパ節郭清は早期卵巣癌において正確なステージングに寄与する。組織型別・grade別にみた後腹膜リンパ節への転

1 移頻度に関して、組織型では漿液性癌で頻度が高く(23.3%)、粘液性癌で頻度が低く(2.6%)、
 2 grade は高いほど頻度が高いと報告されている²⁾。I 期からII A 期推定の場合は系統的郭清
 3 によりアップステージする可能性があり、治療方針や予後に関する患者への情報提供の内容
 4 に影響する可能性があるために「リンパ節郭清(生検)を実施することを推奨する」とした。

5 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
 6 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
 7 洗浄し採取する。

8 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
 9 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
 10 も推奨されるかを示す文献はない。しかしながら、早期卵巣癌と術中診断された症例の2~
 11 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^{3,4)}。

12 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
 13 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
 14 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
 15 る⁵⁾。卵巣癌 127 例に対して腹膜のランダム生検を行った結果、6 例(5%)がII 期に、3 例
 16 (2%)がIII A2 期にアップステージしたとの報告がある⁴⁾。

17 虫垂は、粘液性癌の場合において虫垂原発癌との鑑別のため切除術を考慮する⁶⁻⁸⁾。卵巣
 18 の粘液性癌では 42 例中 2 例(5%)が虫垂癌からの転移との報告がある⁹⁾。卵巣癌における虫
 19 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
 20 告がある⁶⁾。一方で、肉眼的に虫垂に異常がなければ粘液性癌でも虫垂切除は不要との報告
 21 もある^{9,10)}。また、虫垂切除術が以前に行われていても粘液性卵巣癌の発生頻度の低下には
 22 つながらないとの報告もある¹¹⁾。

23 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、
 24 術後治療の適応となる症例を抽出する観点から奨められる術式であり、staging laparotomy
 25 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にないのが現状である。

26
 27 **付記** 高齢者に対する手術術式 → CQ02 の項、参照

28 **【参考文献】**

- 29
 30 1) Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Randomised
 31 study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically
 32 confined to the pelvis. Br J Cancer 2006 ; 95 : 699-704 (ランダム) 【●】
 33 2) Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, Slangen BF, Kruse AJ, Kruitwagen RF. Lymph node metastasis in
 34 stages I and II ovarian cancer : a review. Gynecol Oncol 2011 ; 123 : 610-4 (メタ) 【●】
 35 3) Arie AB, McNally L, Kapp DS, Teng NN. The omentum and omentectomy in epithelial ovarian cancer :
 36 a reappraisal : part II-The role of omentectomy in the staging and treatment of apparent early stage
 epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2013 ; 131 : 784-90 (メタ) 【●】
 4) Lee JY, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS. The role of omentectomy and random

- peritoneal biopsies as part of comprehensive surgical staging in apparent early-stage epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2014 ; 21 : 2762-6(ケースコントロール) 【●】 1
- 5) Ovarian cancer surgical procedure. *GOG surgical manual* 2010 ; 16-7(ガイドライン) 【●】 2
- 6) Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Salman MC, Celik NY, Yuze K, et al. Routine appendectomy in epithelial ovarian carcinoma : is it necessary? *Obstet Gynecol* 2005 ; 105 : 719-24(ケースコントロール) 【●】 3
- 7) 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 : 602-6(ケースコントロール) 【●】 4
- 8) Rosendahl M, Haueberg Oester LA, Høgdal CK. The importance of appendectomy in surgery for mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2017 ; 27 : 430-6(コホート) 【●】 5
- 9) Cheng A, Li M, Kanis MJ, Xu Y, Zhang Q, Cui B, et al. Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017 ; 144 : 215-22(メタ) 【●】 6
- 10) Lin JE, Seo S, Kushner DM, Rose SL. The role of appendectomy for mucinous ovarian neoplasms. *Am J Obstet Gynecol* 2013 ; 208 : 46. e1-4(ケースコントロール) 【●】 7
- 11) Elias KM, Labidi-Galy SI, Vitonis AF, Hornick JL, Doyle LA, Hirsch MS, et al. Prior appendectomy does not protect against subsequent development of malignant or borderline mucinous ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol* 2014 ; 132 : 328-33(ケースコントロール) 【●】 8

DRAFT

CQ 02

術前に卵巣癌ⅡB期以上と考えられる患者に対して、primary debulking surgery は奨められるか？

推奨

①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手術 (debulking surgery) を実施することを推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル A

②婦人科腫瘍専門医指定修練施設あるいは婦人科腫瘍専門医が常勤し、外科・泌尿器科・腫瘍内科医などとの連携が十分に取れ、集学的治療が行える施設において卵巣癌治療(手術, 化学療法)を実施することを推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B

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。リンパ節郭清(生検)に関してはCQ02-2を参照のこと。

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 debulking surgery である。

最大残存腫瘍径と予後は相関するとされ、primary debulking surgery (PDS) によって最大残存腫瘍径 1 cm 未満にできた場合を optimal surgery, 1 cm 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¹⁻³⁾。さらに、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、1 cm 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⁴⁻⁶⁾。進行卵巣癌において PDS を行う際に complete surgery にできた割合は腫瘍専門施設が 60% であったのに対し、非腫瘍専門施設では 25% と有意な差があることが報告されている⁷⁾。また、多職種で婦人科腫瘍治療を集学的に行うことが予後を改善するとのシステマティックレビューがある⁸⁾。

進行例に対する PDS には定型的な方法・手順というものはない。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⁾。Optimal surgery を達成することにより予後改善が見込めるため、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^{10,11)}。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に説明しておく。また、虫垂は、粘液性癌の場合において虫垂原発癌との鑑別のため切除術を考慮する¹²⁾。

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¹³⁾。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¹⁴⁾。脾臓への浸潤を認めた場合には、脾臓摘出術も考慮する¹⁵⁾。その他、上腹部に播種病巣が進展・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の遂行を目指す^{2,5)}。

Complete surgery 遂行のためには婦人科腫瘍専門医指定修練施設あるいは婦人科腫瘍専門医が常勤し、外科・泌尿器科などとの連携が十分に取れる施設での卵巣癌手術を推奨する。また、必要に応じて腫瘍内科医(自施設外でも可)の意見を求め、集学的治療が行える施設において卵巣癌治療を行うことを推奨する。

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、最大限の腫瘍減量手術(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術後合併症が増加するので注意が必要となる¹⁶⁾。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%)が挙げられる¹⁷⁾。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術後合併症が増加するので、術後管理に注意が必要である¹⁸⁾。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。

進行卵巣癌では、米国のNational Cancer Databaseから抽出した75歳以上(中央値79歳)の卵巣癌患者9,339名のうち、PDSが行われず化学療法単独治療の961名(Ⅲ~Ⅳ期98.3%)と比較しinterval debulking surgery (IDS)を施行した術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy ; NAC)治療の700名(Ⅲ~Ⅳ期91.3%)の予後は有意(HR 0.44)に良好であった。IDSができる全身状態の患者であることが予後を良くしているかもしれないが、IDSができる全身状態の患者に、高齢を理由としてNACを避けるべきでないとは言えよう¹⁹⁾。

全身状態はPerformance Status(PS)(表9)やThe American Society of Anesthesiologists(ASA) physical status classification system(表10)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3.0 g/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^{16,20)}。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²¹⁾。

表9 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10 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 : 1248-59 (メタ) 【●】
- 2) Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer : a randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst 2005 ; 97 : 560-6 (ランダム) 【●】
- 3) Crawford SC, Vasey PA, Paul J, Hay A, Davis JA, Kaye SB. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 8802-11 (ランダム) 【●】
- 4) Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer : a meta-analysis. Gynecol Oncol 2013 ; 130 : 493-8 (メタ) 【●】
- 5) du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer : a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials : by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer 2009 ; 115 : 1234-44 (メタ) 【●】
- 6) Wallace S, Kumar A, Mc Gree M, Weaver A, Mariani A, Langstraat C, et al. Efforts at maximal cytoreduction improve survival in ovarian cancer patients, even when complete gross resection is not feasible. Gynecol Oncol 2017 ; 145 : 21-6 (コホート) 【●】
- 7) Greggi S, Falcone F, Carputo R, Raspagliesi F, Scaffa C, Laurelli G, et al. Primary surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer : An outcome analysis within the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. Gynecol Oncol 2016 ; 140 : 425-9 (コホート) 【●】
- 8) Fung-Kee-Fung M, Kennedy EB, Biagi J, Colgan T, D'Souza D, Elit LM, et al. The optimal organization of gynecologic oncology services : a systematic review. Curr Oncol 2015 ; 22 : e282-93 (メタ) 【●】
- 9) Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Poynor EA, Aghajanian C, et al. The addition

- of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 1083-90 (ケースコントロール) 【●】
- 10) Derlatka P, Sienko J, Grabowska-Derlatka L, Palczewski P, Danska-Bidzinska A, Bidzinski M, et al. Results of optimal debulking surgery with bowel resection in patients with advanced ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2016 ; 14 : 58 (ケースコントロール) 【●】
- 11) Giorda G, Gadducci A, Lucia E, Sorio R, Bounous VE, Sopracordevole F, et al. Prognostic role of bowel involvement in optimally cytoreduced advanced ovarian cancer : a retrospective study. *J Ovarian Res* 2014 ; 7 : 72 (ケースコントロール) 【●】
- 12) Rosendahl M, Haueberg Oester LA, Høgdall CK. The importance of appendectomy in surgery for mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2017 ; 27 : 430-6 (コホート) 【●】
- 13) Dowdy SC, Loewen RT, Aletti G, Feitoza SS, Cliby W. Assessment of outcomes and morbidity following diaphragmatic peritonectomy for women with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008 ; 109 : 303-7 (ケースコントロール) 【●】
- 14) 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 (ケースコントロール) 【●】
- 15) Eisenkop SM, Spirtos NM, Lin WC. Splenectomy in the context of primary cytoreductive operations for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 100 : 344-8 (ケースコントロール) 【●】
- 16) 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 : 187-91 (ケースコントロール) 【●】
- 17) 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 : 2799-803 (ケースコントロール) 【●】
- 18) 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 : 1034-40 (ケースコントロール) 【●】
- 19) Klein DA, Mann AK, Freeman AH, Liao CI, Kapp DS, Chan JK. Chemotherapy alone for patients 75 years and older with epithelial ovarian cancer-is interval cytoreductive surgery still needed? *Am J Obstet Gynecol* 2020 ; 222 : 170. e1-170.e11 (●●●) 【●】
- 20) 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 : 10-4 (ケースコントロール) 【●】
- 21) 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 Stage IIIC and IV). *J Surg Oncol* 2013 ; 107 : 195-200 (ケースコントロール) 【●】

CQ 02-2

II B 期以上と考えられる患者に対する初回手術で、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清(生検)は奨められるか？

推奨

①画像検査および術中の触診と視診により臨床的にリンパ節転移を認めない場合は、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清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 B

②画像検査や術中の触診と視診により臨床的にリンパ節転移を認める場合は、肉眼的完全手術が達成できた場合に、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清(生検)を実施することを提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル B

明日への提言

本邦で頻度の高い明細胞癌に関しては系統的リンパ節郭清の治療的意義は不明であり、II B 期以上の明細胞癌患者を対象とした臨床試験によりその意義を検証する必要がある。

目的

卵巣癌 II B 期以上と考えられる患者には、系統的な骨盤・傍大動脈リンパ節郭清は腫瘍減量および正確なステージングのために行われているが、治療的な意義は確立していない。システマティックレビューを行うことにより系統的リンパ節郭清の意義を明らかにする。

解説

後方視的な進行卵巣癌の観察研究 7 件¹⁻⁷⁾、早期卵巣癌の観察研究 3 件^{2,8,9)}を用いてメタアナリシスを行った。リンパ節郭清が OS を改善するという結果が進行卵巣癌 (HR 0.76)、早期卵巣癌 (HR 0.64) のいずれにおいても示された。これまで、後方視的観察研究の結果に基づき系統的リンパ節郭清が行われてきた。しかし、観察研究には高齢、PS 不良、合併症、重大な既往症などの理由で系統的リンパ節郭清が行われなかったというバイアスが存在するため非郭清群の予後が不良となった可能性がある。

そこで、本 CQ に対する推奨の作成にあたっては 3 つのランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) を主たるエビデンスとして検討した。進行卵巣癌は LION 試験 (NCT00712218)¹⁰⁾、Pacini らの試験¹¹⁾、骨盤内に限局した初期卵巣癌は Maggioni らの試験¹²⁾である。

LION 試験は腫瘍の肉眼的完全切除が達成され、術前および術中所見でリンパ節に転移が疑われない FIGO 分類 II B 期～IV 期を対象とし、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清群の非郭清群

に対する優越性の検証を目的とした RCT である。Pacini らの試験はⅢB～Ⅳ期を対象とし、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清群のコントロール群(直径 1 cm 以上の腫大リンパ節はできるだけ摘出)に対する優越性の検証を目的とした RCT である。進行卵巣癌はこの 2 試験を対象に解析を行った。

進行卵巣癌において系統的リンパ節郭清は全生存期間(overall survival ; OS)を改善させなかった(HR 1.02)。また系統的リンパ節郭清は無増悪生存期間(progression free survival ; PFS)の改善にも寄与しなかった(HR 0.92)。LION 試験は画像上リンパ節腫大がない症例のみが対象であり、腹腔内病変がすべて摘出できたときに初めてランダム化され、手術の質が担保されていることから、系統的リンパ節郭清の意義を評価するにあたりバイアスが小さい。一方、Pacini らの試験には、約 60%の症例において手術時に腹腔内の腫瘍残存がある、コントロール群で腫大リンパ節の摘出が許容されている、手術の質が担保されていない、というバイアスリスクが存在する。LION 試験ではリンパ節郭清群の 55.7%にリンパ節転移が認められ、非郭清群でも同程度の患者にリンパ節転移があったと推測されるにもかかわらず、生存期間中央値は郭清群で 65.5 カ月、非郭清群で 69.2 カ月と差はなく、系統的リンパ節郭清の治療的な意義はないことが示された¹⁰⁾。本邦で頻度が高い明細胞癌は LION 試験では 647 例中 14 例(2.2%)、Pacini らの試験では 427 例中 16 例(3.7%)である。後方視的な 240 例の明細胞癌の解析では早期、進行期ともにリンパ節郭清群は非郭清群に比較して予後がよいとの報告があるが¹³⁾、RCT による進行期明細胞癌に対するリンパ節郭清の治療的意義の検討は不十分である。

進行卵巣癌で臨床的に転移が疑われる腫大リンパ節がある場合のリンパ節摘出・郭清に関して、レベルの高いエビデンスはない。しかし、腫瘍の肉眼的な完全摘出が予後を改善することから¹⁴⁾、腹腔内病変が外科的に制御できたときには最大限の腫瘍減量を目指したリンパ節摘出・郭清が考慮される。一方、肉眼的完全手術が達成できなかった場合は、転移があると考えられるリンパ節の摘出が腫瘍減量になると判断した場合にはリンパ節の摘出を行い、画像や術中所見から転移を疑う腫大リンパ節がない場合には行わないことを考慮する。

3つの RCT を対象として有害事象の検討を行った。LION 試験ではリンパ節郭清群において術後 60 日以内の死亡率が有意に高かったが¹⁰⁾、メタアナリシスではリンパ節郭清による手術に関連した死亡率への影響は認められなかった[risk ratio(RR)0.99]。リンパ節非郭清群は輸血を必要とした症例が有意に少なかった(RR 0.80)。また、LION 試験においてはリンパ節郭清群で有意に感染、リンパ嚢腫、合併症による再開腹の率が高かった¹⁰⁾。

以上より進行卵巣癌で臨床上リンパ節転移が疑われない場合は、系統的リンパ節郭清は予後の改善に寄与せず有意に有害事象が多いことから「実施しないことを提案する」とした。ただし、本邦で頻度の高い明細胞癌に関しては系統的リンパ節郭清の治療的意義は不明であり、この「実施しないことを提案する」には該当しない。

【参考文献】

- 1) 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 phase III multicenter trials. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1733-9(メタ) 【●】
- 2) Abe A, Furumoto H, Irahara M, Ino H, Kamada M, Naka O, et al. The impact of systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy on survival in patients with optimally debulked ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2010 ; 36 : 1023-30(横断) 【●】
- 3) Sakai K, Kajiyama H, Umezumi T, Shibata K, Mizuno M, Suzuki S, et al. Is there any association between retroperitoneal lymphadenectomy and survival benefit in advanced stage epithelial ovarian carcinoma patients? *J Obstet Gynaecol Res* 2012 ; 38 : 1018-23(横断) 【●】
- 4) Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS. Prognostic significance of systematic lymphadenectomy as part of primary debulking surgery in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012 ; 126 : 381-6(横断) 【●】
- 5) Pereira A, Pérez-Medina T, Magrina JF, Magtibay PM, Millan I, Iglesias E. The role of lymphadenectomy in node-positive epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012 ; 22 : 987-92(横断) 【●】
- 6) Paik ES, Shim M, Choi HJ, Lee YY, Kim TJ, Lee JW, et al. Impact of lymphadenectomy on survival after recurrence in patients with advanced ovarian cancer without suspected lymph node metastasis. *Gynecol Oncol* 2016 ; 143 : 252-7(横断) 【●】
- 7) Zhou J, Zhang WW, Zhang QH, He ZY, Sun JY, Chen QH, et al. The effect of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer according to residual tumor status : A population-based study. *Int J Surg* 2018 ; 52 : 11-5(横断) 【●】
- 8) Oshita T, Itamochi H, Nishimura R, Numa F, Takehara K, Hiura M, M, et al. Clinical impact of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer : a retrospective survey by the Sankai Gynecology Study Group. *Int J Clin Oncol* 2013 ; 18 : 1107-13(横断) 【●】
- 9) Svolgaard O, Lidegaard O, Nielsen ML, Nedergaard L, Mosgaard BJ, Lidang M, et al. Lymphadenectomy in surgical stage I epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014 ; 93 : 256-60(横断) 【●】
- 10) Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 822-32(ランダム) 【●】
- 11) Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer : a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 560-6(ランダム) 【●】
- 12) Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006 ; 95 : 699-704(ランダム) 【●】
- 13) Magazzino F, Katsaros D, Ottaiano A, Gadducci A, Pisano C, Sorio R, et al. Surgical and medical treatment of clear cell ovarian cancer : results from the multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO) 9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21 : 1063-70(横断) 【●】
- 14) du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer : a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials : by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom(AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009 ; 115 : 1234-44(メタ) 【●】

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

化学療法中の IDS を実施することを提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル B

明日への提言

IDS に関するランダム化比較試験は古いものしかなく、現在の標準レジメンであるパクリタキセルとカルボプラチン併用化学療法が行われていない。さらに分子標的治療薬によるメンテナンスが実臨床で行われるようになっており、IDS の意義について改めて検討する必要があるかもしれない。

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手術 (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

初回手術時に最大残存腫瘍径が 1 cm 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手術 (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^{2,3)}があり、現時点では一定の見解は得られていない。

初回手術時に suboptimal となった症例に対して、IDS の予後改善の意義を検討したランダム化比較試験には次の 3 つがある。

最初の報告である Redman らの多施設共同研究では²⁾、初回手術で最大残存腫瘍径が 2 cm 以上である 86 例の II～IV 期の卵巣癌症例に対して、シスプラチン併用化学療法を 1～4 サイクル施行、IDS 施行群と非施行群にランダム化し予後を比較した。その結果、IDS 施行群と非施行群の OS の中央値はそれぞれ 15 カ月と 12 カ月であり、両群間に有意差を認めなかった。しかし、本研究は全体の登録患者数が少ない上、IDS 群に割り付けられた 37 人中 25 人しか IDS を受けておらず、IDS による予後改善が期待できないとする根拠としては弱い。

EORTC-GCG 試験¹⁾は、初回手術で最大残存腫瘍径が 1 cm 以上となった 425 例の IIb～IV 期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 を有意 (HR 0.67) に改善した。

1 GOG152 試験³⁾は、初回手術で最大残存病巣 1 cm 以上となった 550 例のⅢ・Ⅳ期卵巣癌
2 症例に対する IDS の予後改善への有用性を検討した試験である。PDS 後パクリタキセル＋
3 シスプラチン併用化学療法を 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
4 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
5 もに有意差が認められない結果であった。

6 これらの 3 つの研究を統合した 781 人の患者を対象としたメタアナリシスでは、両群間で
7 死亡リスクの有意差は認めていない⁴⁾。

8 GOG152 試験と EORTC-GCG 試験を比較すると、Ⅳ期症例は 6%と 22%で EORTC-GCG
9 試験の方が多く、PDS 時の残存腫瘍径 2 cm 以下、2.1～5.0 cm、5 cm 超の割合はそれぞれ
10 12%と 5%、43%と 23%、44%と 72%で EORTC-GCG 試験の方が最大残存腫瘍径が大きい
11 傾向にある³⁾。このことから、より進行した患者で PDS 時の残存腫瘍径が大きい症例ほど、
12 予後改善に関する IDS の重症性が高い可能性がある。

13 【参考文献】

- 14
- 15 1) van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of
16 debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian
17 cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and
18 Treatment of Cancer. N Engl J Med 1995 ; 332 : 629-34 (ランダム) 【●】
 - 19 2) Redman CW, Warwick J, Luesley DM, Varma R, Lawton FG, Blackledge GR ; Intervention debulking
20 surgery in advanced epithelial ovarian cancer. Br J Obstet Gynaecol 1994 ; 101 : 142-6 (ランダム) 【●】
 - 21 3) Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, et al ; Gynecologic Oncology
22 Group. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. N Engl J Med 2004 ; 351 :
23 2489-97 (ランダム) 【●】
 - 24 4) Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A. Interval debulking
25 surgery for advanced epithelial ovarian cancer (Review). Cochrane Database Syst Rev 2016 ; (1) :
26 CD006014 (メタ) 【●】
- 27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

CQ 04

妊孕性温存を希望する患者に、温存治療は奨められるか？

推奨

①非明細胞癌で、進行期 I A 期かつ組織学的異型度が Grade 1 または Grade 2 の場合は、妊孕性温存治療を実施することを推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル C

②非明細胞癌で、進行期 I C1 期(片側卵巢限局)および組織学的異型度が Grade 1 または Grade 2, あるいは進行期 I A 期の明細胞癌の場合は、妊孕性温存治療を実施することを提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル C

③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+腹腔細胞診に加えて腹腔内精査を実施することを推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル C

④ Staging laparotomy として、必要に応じ対側卵巢の生検, 骨盤・傍大動脈リンパ節の生検(郭清), 腹腔内各所の生検を行うことを提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル C

⑤術後の初回化学療法は標準術式を行った場合と同様に実施することを推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル C

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。妊孕性温存症例の選択方針と術式について検討する。

解説

卵巢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。

妊孕性温存が適応される病理組織学的条件としては、漿液性癌, 粘液性癌および類内膜癌で、進行期 I A 期かつ組織学的異型度が 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、非明細胞癌で、進行期 I C1 期(片側卵巢限局)かつ組織学的異型度が Grade 1 または Grade 2, あるいは進行期 I A 期の明細胞癌である。

妊孕性温存治療に関する過去 34 報告, のべ 1,092 人の治療患者を解析したレビューによると、再発率は進行期 I A 期のうち Grade 1 が 7%, Grade 2 が 11%, Grade 3 が 29% と算

出されている。同様に、進行期IC期ではGrade 1が11%、Grade 2が11%、Grade 3が23%となる¹⁾。また、進行期IC期の明細胞癌とすべてのI期Grade 3症例では特に予後不良性が示されており²⁾、妊孕性温存術式を上記病理組織学的条件のみに適応する根拠となっている。進行期IC期については、腹水細胞診陽性例や被膜表面への浸潤例では再発率が高いとする報告³⁾と、同じIC期であれば予後に差がないとする報告がある^{2,4)}。組織型は明細胞癌に限らないが、妊孕性温存治療を行ったIA期とIC1期では予後の差がないことが示されている³⁾。同様に明細胞癌に関しても、IA期60例とIC1期31例の予後を比較した検討において、両者の無再発生存期間と全生存期間に有意差を認めなかった⁵⁾。したがって、**慎重な進行期分類がなされた明細胞癌IC1期に対して妊孕性温存手術を適応できるか否かについては議論の余地がある**。これらの報告はすべて様々なバイアスを含んだ後方視的研究であることに留意する必要がある。いずれにせよ病理組織学的診断は妊孕性温存を判断する根拠の一つとなることから慎重に取り扱わなければならない。**腹水細胞診、組織型、組織学的異型度を術中迅速病理診断で判定することに困難がある場合には、二期的手術の可能性を含み、永久標本による正確な病理組織学的診断を待って最終的に妊孕性温存の適否を決定する必要がある**。

次の臨床的条件も重視する。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嚴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や術後の経過観察が可能であること、などである。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ある。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(二期的手術)もあり得ることも十分に説明しておく必要がある。

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。妊孕性温存手術を施行する場合には、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の検索を行う**^{6,7)}。

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に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**^{8,9)}。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、組織型が粘液性癌または類内膜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**^{6,9)}。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**。

再発部位は主に対側卵巣のみと卵巣外にも再発巣がある場合に大別できる。総計545人の

妊孕性温存施行患者を解析した多施設共同研究の結果によると、卵巣のみの再発例の17% (4/24例)が治療後に再々発をきたしたのに対して、卵巣外に再発巣がある例では80% (31/34例)が再々発に至っている¹⁰⁾。すなわち、卵巣外に再発を生じた場合の予後は不良であることから、細心の注意と十分な説明が欠かせない。

術後の補助化学療法は、標準術式を施行した場合と同様の基準で行う。プラチナ製剤を含んだ化学療法により続発性無月経が5%発生したとの報告²⁾はあるが、シクロホスファミドなど卵巣毒性が高度な抗がん剤(46頁表4参照)を併用している患者が含まれている可能性がある。現在の標準療法であるパクリタキセルとカルボプラチン併用療法(CQ09)の卵巣毒性について、高度な危険性を示した報告はない。

【参考文献】

- 1) Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Pautier P, Leary A, Colombo N, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer : a systematic review of oncological issues. *Ann Oncol* 2016 ; 27 : 1994-2004 (メタ) 【●】
- 2) Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer : a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1727-32 (ケースコントロール) 【●】
- 3) 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 : 404-8 (ケースコントロール) 【●】
- 4) Nam JH, Park JY. Fertility-sparing surgery for young women with early-stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2013 ; 76 : 14-24 (横断) 【●】
- 5) Shu CA, Zhou Q, Jotwani AR, Iasonos A, Leitao MM Jr, Konner JA, et al. Ovarian clear cell carcinoma, outcomes by stage : the MSK experience. *Gynecol Oncol* 2015 ; 139 : 236-41 (●●●) 【●】
- 6) 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 (ケースコントロール) 【●】
- 7) 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 : 951-63 (ガイドライン) 【●】
- 8) Benjamin I, Morgan MA, Rubin SC. Occult bilateral involvement in stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999 ; 72 : 288-91 (ケースコントロール) 【●】
- 9) Marpeau O, Schilder J, Zafrani Y, Uzan C, Gouy S, Lhommé C, et al. Prognosis of patients who relapse after fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2008 ; 15 : 478-83 (ケースコントロール) 【●】
- 10) Bentivegna E, Fruscio R, Roussin S, Ceppi L, Satoh T, Kajiyama H, et al. Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer : review of the results of an international multicenter study comprising 545 patients. *Fertil Steril* 2015 ; 104 : 1319-24 (ケースコントロール) 【●】

CQ 05

BRCA1 あるいは BRCA2 病的バリエント保持者に対して、risk-reducing salpingo-oophorectomy(RRSO)は奨められるか？

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 を行うことを推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B

目的

BRCA1 あるいは BRCA2(BRCA1/2)病的バリエント保持者における卵巣癌の累積罹患リスクは、70歳で BRCA1 では40%、BRCA2 では18%と高率である¹⁾。卵巣癌に対する早期発見のための有効なスクリーニング法は現在まで確立されておらず、BRCA1/2 病的バリエント保持者に対する RRSO はその対策の一つとして重要な役割を担っている。そこで、RRSO の卵巣癌・卵管癌の発症頻度の減少に及ぼす影響について検討する。

解説

遺伝性乳癌卵巣癌(hereditary breast and/or 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 による卵巣癌・卵管癌・乳癌の発症リスクの減少が示されている^{2,3)}。2,840例の BRCA1/2 病的バリエント保持者のデータに基づくメタアナリシスでは、RRSO 後の卵巣・卵管癌発症のリスクは減少する(HR 0.21)ことが明らかにされた²⁾。このメタアナリシスで採用された多施設前方視的研究⁴⁾では、RRSO を受けなかった283例の BRCA1/2 病的バリエント保持者のうち12例に BRCA 関連婦人科がんが発症した。一方で、RRSO を施行した509例の BRCA1/2 病的バリエント保持者のうち3例に腹膜癌の発症が確認され、これらの3症例はいずれも BRCA1 病的バリエント保持者であった。すなわち、頻度は高くないものの、RRSO 後の腹膜癌の発生にも留意した経過観察が重要であり、術前に患者への十分な説明を行う必要がある⁵⁾。また、BRCA1/2 病的バリエント保持者2,482例を対象として、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の結果が報告された⁶⁾。その中で、RRSO はその後の卵巣癌発症リスクを、BRCA1, BRCA2 病的バリエント保持者のいずれでも乳癌の既往の有無にかかわらず低減させた。また、RRSO 後には卵巣癌・乳癌さらに全死因死亡率が低下することが示された。さらに、5,783例の BRCA1/2 病的バリエント保持者を対象とした観察研究では、RRSO は卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の発症リスクを80%、

全死亡率を77%低下させることが明らかになった⁷⁾。

近年、BRCA1/2 病的バリエント保持者に対するRRSOによって摘出された卵管の詳細な病理組織学的検討から、骨盤腔内に進展する高異型度漿液性癌が卵管采における漿液性卵管上皮内癌(serous tubal intraepithelial carcinoma ; STIC)を発生源としている可能性が指摘されている^{8,9)}。HBOCに対するRRSOの摘出組織の病理組織学的診断に際しては、STICの好発部位である卵管采を含む卵管全長にわたるSectioning and Extensively Examining the FIMbriated end(SEE-FIM)プロトコールに準じた網羅的な検索を行うことが望ましいと考えられる¹⁰⁾。

以上、BRCA1/2 病的バリエント保持者に対するRRSOは、卵巣癌・卵管癌・乳癌の発症リスクを減少させるだけでなく、その生命予後をも改善させる効果が示されており、対象者の社会的状況を考慮した上で実施を推奨することができる。NCCNガイドライン2019年版では¹¹⁾、BRCA1/2 病的バリエント保持者においては、出産が終了した35~40歳でのRRSOを推奨している。

近年、RRSOを施行したHBOC症例において、その後のホルモン補充療法(hormone replacement therapy ; HRT)と乳癌発症リスク低減効果との関連性についての解析結果が報告されている^{12,13)}。その中で、BRCA1 病的バリエント保持者872例を対象とした前方視的コホート研究では、RRSO後のHRTはその後の乳癌の発症リスクに影響を与えないとする解析結果が示されている(平均観察期間7.6年)¹³⁾。しかしながら、これらの結果はランダム化比較試験によるものではなく、HRTの安全性に関してはランダム化比較試験による検討が望まれる。なお、RRSOの実施に関しては、現時点における本邦の医療制度の中では、乳癌発症者に対してのみ保険適用があり、乳癌の未発症者には保険診療として行えないことにも留意する必要がある。また、RRSOによる摘出組織の病理組織学的検査において、卵管にSTIC病変が認められた場合の対応については、明確なエビデンスに乏しいのが現状である^{11,14,15)}。

付記 RRSOによってSTICが同定された症例の対応について

●●●●●~

【参考文献】

- 1) Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BGCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 1329-33(コホート)【委】
- 2) 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 : 80-7(メタ)【旧】
- 3) 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 : 7491-6(ケースコントロール)【旧】
- 4) Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-

- 1 oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer : a
2 multicenter, prospective study. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 1331-7(コホート) 【旧】
- 3 5) Casey MJ, Synder C, Bewtra C, Narod SA, Watson P, Lynch HT. Intra-abdominal carcinomatosis after
4 prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds
5 associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. Gynecol Oncol 2005 ; 97 : 457-67(ケースコントロール) 【旧】
- 6 6) Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-
7 reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA 2010 ;
8 304 : 967-75(コホート) 【旧】
- 9 7) Finch AP, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer
10 incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol 2014 ; 32 : 1547-53
11 (コホート) 【検】
- 12 8) Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian
13 tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. J
14 Clin Oncol 2007 ; 25 : 3985-90(ケースコントロール) 【委】
- 15 9) Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, Ioffe OB, Ronnett BM, Van Le L, et al. Pathologic findings at risk-
16 reducing salpingo-oophorectomy : primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199.
17 J Clin Oncol 2014 ; 32 : 3275-83(ケースコントロール) 【検】
- 18 10) Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, et al. The tubal fimbria is a preferred
19 site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol 2006 ;
20 30 : 230-6(ケースシリーズ) 【委】
- 21 11) Genetic/Familial High-Risk Assessment : Breast and Ovarian (Version 3, 2019). NCCN Clinical
22 Practice Guidelines in Oncology (ガイドライン) 【委】
23 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf
- 24 12) Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al ; PROSE Study Group. Effect
25 of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral
26 prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : the PROSE Study Group. J Clin
27 Oncol 2005 ; 23 : 7804-10(コホート) 【旧】
- 28 13) Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, Huzarski T, Tung N, Moller P, et al. Hormone replacement
29 therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers. JAMA Oncol
30 2018 ; 4 : 1059-65(コホート) 【委】
- 31 14) Wethington SL, Park KJ, Soslow RA, Kauff ND, Brown CL, Dao F, et al. Clinical outcome of isolated
32 serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC). Int J Gynecol Cancer 2013 ; 23 : 1603-11(ケースコント
33 ロール) 【検】
- 34 15) Patrono MG, Iniesta MD, Malpica A, Lu KH, Fernandez RO, Salvo G, et al. Clinical outcomes in patients
35 with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) : A comprehensive review. Gynecol Oncol
36 2015 ; 139 : 568-72(ケースコントロール) 【検】

CQ 06-1

卵巣癌に対して、開腹手術の代わりに腹腔鏡下手術は奨められるか？

推奨

現時点では腹腔鏡下手術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

腹腔鏡下手術を行う場合には、腹腔鏡下手術手技に十分習熟した日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医により、あるいは日本産科婦人科内視鏡学会技術認定医(腹腔鏡)と日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医の協体制の下で、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

卵巣癌の手術の基本は、基本術式(両側付属器摘出術+子宮全摘出術+大網切除術)に加えて、腹腔内播種や転移病巣の可及的摘出を行う debulking surgery である。最大残存腫瘍径と予後は相関するとされ、optimal surgery や肉眼的残存腫瘍のない complete surgery を行うことで有意に予後が改善するとされている(CQ02 参照)。

進行癌症例に対する腫瘍減量手術としての腹腔鏡下手術と開腹手術を比較した報告は少ない。早期卵巣癌に対する腹腔鏡下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短期生存率に差がなく、腹腔鏡下手術は、出血量が少なく入院期間も短いという報告がある¹⁻⁴⁾。一方、2016年のCochrane reviewでは、経験豊富な婦人科腫瘍医が行う場合には、早期卵巣癌に対する腹腔鏡下手術は可能と考えられるが、早期卵巣癌を対象としたランダム化比較試験やメタアナリシスがない状況や、生存率に関して腹腔鏡下手術が開腹手術よりも劣るとする報告があることなどから、ルーチンに腹腔鏡下手術を行うことを推奨できるだけのエビデンスは存在しないと結論づけている⁵⁾。その他、後方視的研究であるが、11研究3,065例の早期卵巣癌症例(腹腔鏡下手術1,450例、開腹手術1,615例)のメタアナリシスでは、腹腔鏡下手術は出血量は少なく、入院期間は短く、術中合併症の発生頻度や程度には両手術方法で差がなく、術後合併症は腹腔鏡下手術の方が少なかった⁶⁾。また、抗がん剤治療までの期間が5.16日短くなり、手術操作によるアップステージングや腫瘍破裂は両手術間に差はなく、再発率にも差はないことも示されている⁶⁾。

進行卵巣癌に対する腹腔鏡下手術については、後方視的研究がいくつかある⁷⁻⁹⁾。限局した転移巣や限られたリンパ節腫大のような進行卵巣癌に対しては、出血量が少なく入院期間

1 も短い結果で、術中合併症には両手術方法で差がなく、術後合併症は腹腔鏡下手術の方が少
2 ない結果であり、症例の選択をすれば、腹腔鏡下 debulking surgery は可能としている。し
3 かし、前方視的研究でないこと、症例数が少ないケースコントロール研究であること、症例
4 の選択方法が定まっていないことからバイアス存在する可能性が高く、現時点では一般臨床
5 で腹腔鏡下手術を奨めるに足るエビデンスとは言えない。一方、NAC 後の IDS で腹腔鏡に
6 による根治手術を行う前方視的試験の MISSION trial では、NAC で CR を得られた 52 症例の
7 うち、腹腔鏡検査で腹腔内を観察し、腹腔鏡下 IDS が可能と考えられた 30 症例では 96.6%
8 が complete surgery を達成でき、術中の開腹手術への移行はなく、術後 2~3 日で退院した
9 と報告しているが、長期予後への影響については明らかとなっていない¹⁰⁾。また、6 研究(前
10 方視的研究 3, 後方視的研究 3)の 3,231 例(腹腔鏡下手術 567 例, 開腹手術 2,664 例)のメタ
11 アナリシスによる検討では¹¹⁾、腹腔鏡下手術における術中合併症の発症率は 3%で開腹手術
12 との差はなく、術中出血量は 70~107 mL と開腹手術の 532 mL より少なく、入院期間は有
13 意に短い結果であった。開腹手術への移行は、0~16%であった。ほとんどの研究で完全腫
14 瘍摘出手術を完遂するために骨盤外の手術が必要となっていた。Complete surgery は腹腔
15 鏡下手術群の 74.5%、開腹術群の 53.1%に達成され、両群間に差はなかった。観察期間中央
16 値が 32 カ月の時点では再発率に差はなく、以上の結果を踏まえて、症例の選択をすれば、
17 進行卵巣癌で NAC 後に CR になったような症例に対しては、腹腔鏡下 IDS は可能としてい
18 る。

19 NCCN ガイドライン 2019 年版では¹²⁾、卵巣癌の手術に関してはあくまで開腹手術が基本
20 であるとし、適切な早期癌患者(定型的な術式を行い得る症例)に対しては熟練した術者が行
21 う腹腔鏡下手術、腫瘍減量手術は考慮され得るとし、腹腔鏡下に optimal surgery が達成で
22 きないと判断される場合には開腹手術へ速やかに移行すべきとしている。さらに、NAC 後
23 の IDS 時においては、選択された患者に腹腔鏡下手術が考慮され得るとしているが、腹腔
24 鏡下手術を用いて最適に減量することができない患者は、開腹手術に移行されるべきとして
25 いる¹²⁾。

26 以上から、卵巣癌に対する腹腔鏡下手術は、現時点で保険収載もされておらず、非常に限
27 られた臨床状況での研究的治療として考えるレベルである。

28 **【参考文献】**

- 29 1) Jung US, Lee JH, Kyung MS, Choi JS. Feasibility and efficacy of laparoscopic management of ovarian
30 cancer. J Obstet Gynaecol Res 2009 ; 35 : 113-8(ケースコントロール) 【●】
31 2) Ghezzi F, Malzoni M, Vizza E, Cromi A, Perone C, Corrado G, et al. Laparoscopic staging of early
32 ovarian cancer : results of a multi-institutional cohort study. Ann Surg Oncol 2012 ; 19 : 1589-94(コ
33 ホート) 【●】
34 3) Lee M, Kim SW, Paek J, Lee SH, Yim GW, Kim JH, et al. Comparisons of surgical outcomes,
35 complications, and costs between laparotomy and laparoscopy in early-stage ovarian cancer. Int J
36 Gynecol Cancer 2011 ; 21 : 251-6(非ランダム) 【●】
4) Nezhat FR, Ezzati M, Chuang L, Shamshirsaz 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(ケースコントロール) 【●】
- 5) Falchetta FS, Lawrie TA, Medeiros LRF, da Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2016 ; (10) : CD005344(メタ) 【●】
- 6) Bogani G, Borghi C, Leone Roberti Maggiore U, Ditto A, Signorelli M, Martinelli F, et al. Minimally invasive surgical staging in early-stage ovarian carcinoma : A systematic review and meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol 2017 ; 24 : 552-62(メタ) 【●】
- 7) Gallotta V, Ghezzi F, Vizza E, Fagotti A, Ceccaroni M, Fanfani F, et al. Laparoscopic management of ovarian cancer patients with localized carcinomatosis and lymph node metastases : results of a retrospective multi-institutional series. J Minim Invasive Gynecol 2016 ; 23 : 590-6(ケースコントロール) 【●】
- 8) Liang H, Guo H, Zhang C, Zhu F, Wu Y, Zhang K, et al. Feasibility and outcome of primary laparoscopic cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer : a comparison to laparotomic surgery in retrospective cohorts. Oncotarget 2017 ; 8 : 113239-47(ケースコントロール) 【●】
- 9) Ceccaroni M, Roviglione G, Bruni F, Clarizia R, Ruffo G, Salgarello M, et al. Laparoscopy for primary cytoreduction with multivisceral resections in advanced ovarian cancer : prospective validation. "The times they are a-changin"? Surg Endosc 2018 ; 32 : 2026-37(コホート) 【●】
- 10) Gueli Alletti S, Bottoni C, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, Costantini B, et al. Minimally invasive interval debulking surgery in ovarian neoplasm (MISSION trial-NCT02324595) : a feasibility study. Am J Obstet Gynecol 2016 ; 214 : 503. e1-6(コホート) 【●】
- 11) Cardenas-Goicoechea J, Wang Y, McGorray S, Saleem MD, Carbajal Mamani SL, Pomputius AF, et al. Minimally invasive interval cytoreductive surgery in ovarian cancer : systematic review and meta-analysis. J Robot Surg 2019 ; 13 : 23-33(メタ) 【●】
- 12) Ovarian Cancer Guideline (Version 1. 2019). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp(ガイドライン) 【●】

CQ 06-2

腹腔内播種を有する卵巣癌と考えられる患者に対して、診断目的の腹腔鏡は奨められるか？

推奨

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を実施することを提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル B

腹腔鏡下手術を行う場合には、腹腔鏡下手術手技に十分習熟した日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医により、あるいは日本産科婦人科内視鏡学会技術認定医(腹腔鏡)と日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医の協力体制の下で、研究的治療として行うべきである。

目的

進行卵巣癌において、生検および腹腔内観察の目的での腹腔鏡が標準術式となり得るかを検討する。

解説

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。

2019年のCochrane review¹⁾では、診断的腹腔鏡下手術によってoptimal surgeryの可能性を判断することについて確固たる結論は導けないと結論づけている。一方、2017年に報告された、初回腫瘍減量手術において1cm以上の残存腫瘍(無益な開腹手術)が予想される患者を同定するための診断的腹腔鏡下手術の有用性に関するランダム化比較試験²⁾では、腹腔鏡施行群の無益な開腹手術の割合は10%で、診断的腹腔鏡下手術を行わず開腹手術によるPDSを行った群の39%より有意に低く、生存率には差がない結果であった。以上から、**進行癌に対して診断的腹腔鏡を行うことで無益な開腹手術を避け、組織学的検査後に、早期に化学療法を施行し、IDSを施行する方針をとることができ、初回開腹手術がsuboptimal surgeryに終わる症例を低減できるメリットがある。**

NCCNガイドライン2019年版では、腹腔鏡下手術について、その経験が豊富な婦人科腫瘍専門医が行うことで、術前にI期と考えられ、定型的な術式を行い得る症例で行う場合と、進行卵巣癌または再発性卵巣癌症例においてoptimal surgeryが可能かを評価するための観察目的では考慮され得るとしている³⁾。

一方、卵巣癌における腹腔鏡下手術では、卵巣腫瘍の被膜破綻のリスク^{4,5)}や、トロカール挿入部への転移のリスク⁶⁾が問題視されてきたが、早期卵巣癌や⁵⁾、進行卵巣癌に対するメタアナリシスによる腹腔鏡下手術の検討では⁷⁻¹⁰⁾、再発率には差はない結果であった。以

上のことから、進行卵巣癌での生検および腹腔内観察の目的での腹腔鏡下手術は、開腹手術に代わる選択肢になり得る。

なお、SCORPION 試験(CQ14)などで用いられた診断的腹腔鏡下手術における optical surgery の可否を判定する predictive index を表 11 に示す。Optical surgery は、6 点以下は「比較的容易」、14 点は「不可能」と予測する。

表 11 診断的腹腔鏡下手術における predictive index

Predictive index parameter	Score 0	Score 2
Omental cake	胃大彎に至る腫瘍形成はない	胃大彎に至る腫瘍形成がある
Peritoneal carcinomatosis	傍結腸溝や骨盤腹膜に沿い限局的で、腹膜摘出術により外科的に切除可能ながん性腹膜炎である	粟粒状で広範囲に拡がり摘出不能ながん性腹膜炎である
Diaphragmatic carcinosis	横隔膜表面の大部分を覆う広範囲の浸潤を伴う腫瘍形成はない	横隔膜表面の大部分を覆う広範囲の浸潤を伴う腫瘍形成がある
Mesenteric retraction	腸間膜根に消化管の動きを制限するような大きな浸潤性結節や腫瘍の侵襲がない	腸間膜根に消化管の動きを制限するような大きな浸潤性結節や腫瘍の侵襲がある
Bowel infiltration	消化管の切除を要せず、粟粒状の腫瘍形成を認めない	消化管の切除を要するか、粟粒状の腫瘍形成を認める
Stomach infiltration	胃壁に明らかな腫瘍形成を認めない	胃壁に明らかな腫瘍形成を認める
Liver metastases	肝臓表面に病変がない	肝臓表面に病変がある

(文献 11 より引用改変)

【参考文献】

- van de Vrie R, Rutten MJ, Asseler JD, Leeftang MM, Kenter GG, Mol BWJ, et al. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in women with advanced ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2019 ; (3) : CD009786(メタ) 【●】
- Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, Gaarenstroom KN, Naaktgeboren CA, van Gorp T, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer : A randomized controlled trial. J Clin Oncol 2017 ; 35 : 613-21(ランダム) 【●】
- Ovarian Cancer Guideline (Version 1. 2019). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp(ガイドライン) 【●】
- Lécuru 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(ケースコントロール) 【●】
- Bogani G, Borghi C, Leone Roberti Maggiore U, Ditto A, Signorelli M, Martinelli F, et al. Minimally invasive surgical staging in early-stage ovarian carcinoma : A systematic review and meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol 2017 ; 24 : 552-62(メタ) 【●】
- Falcetta FS, Lawrie TA, Medeiros LRF, da Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2016 ; (10) : CD005344(メタ) 【●】
- Gallotta V, Ghezzi F, Vizza E, Fagotti A, Ceccaroni M, Fanfani F, et al. Laparoscopic management of ovarian cancer patients with localized carcinomatosis and lymph node metastases : results of a

retrospective multi-institutional series. J Minim Invasive Gynecol 2016 ; 23 : 590-6(ケースコントロール) 【●】

- 8) Liang H, Guo H, Zhang C, Zhu F, Wu Y, Zhang K, et al. Feasibility and outcome of primary laparoscopic cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer : a comparison to laparotomic surgery in retrospective cohorts. Oncotarget 2017 ; 8 : 113239-47(ケースコントロール) 【●】
- 9) Ceccaroni M, Roviglione G, Bruni F, Clarizia R, Ruffo G, Salgarello M, et al. Laparoscopy for primary cytoreduction with multivisceral resections in advanced ovarian cancer : prospective validation. "The times they are a-changin"? Surg Endosc 2018 ; 32 : 2026-37(コホート) 【●】
- 10) Gueli Alletti S, Bottoni C, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, Costantini B, et al. Minimally invasive interval debulking surgery in ovarian neoplasm (MISSION trial-NCT02324595) : a feasibility study. Am J Obstet Gynecol 2016 ; 214 : 503. e1-6(コホート) 【●】
- 11) Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma : a pilot study. Ann Surg Oncol 2006 ; 13 : 1156-61(●●●) 【●】

DRAFT

CQ 07

術式を決定するために、術中迅速診断を行うことは奨められるか？

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を行うことを推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B

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、画像診断(超音波断層法, CT, MRI), 腫瘍マーカーで術前に境界悪性あるいは悪性の卵巣腫瘍が疑われる症例に対しては、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かった症例においても、術中に良性・境界悪性・悪性の判定が困難である場合には、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、良性、境界悪性、そして悪性を含めた腫瘍の組織型や悪性度などによって決定される。このことから、術前評価ならびに術中の腹腔内所見を含め、最適な術式を決定する上で術中迅速病理検査が重要である。卵巣腫瘍全体の迅速診断の正診率(最終診断との一致率)は91~97%であるが、上皮性境界悪性腫瘍での正診率は65~84%と低いことが示されている(感度44~87%, 特異度64~98%)¹⁻⁵⁾。近年、術中迅速病理診断の正診率に関して、748例の良性、境界悪性、そして悪性の卵巣腫瘍を対象とした多変量解析の結果が報告された。その中で、境界悪性腫瘍ならびに腫瘍の大きさが10 cm以上である場合、統計学的な有意差をもって迅速病理診断の精度が低くなることが明らかにされた⁶⁾。特に、上皮性境界悪性腫瘍の中でも粘液性腫瘍においてはその診断精度が低くなる可能性が指摘されており、一般に過大評価より過小評価される傾向にあることが示されている^{7,8)}。

術中迅速病理検査には以下のような限界がある。一つは、時間的制約によって作製できる標本数が限られるため、特に良性・境界悪性・悪性が混在するような腫瘍径が大きい症例においては、標本採取部位が不適切(サンプリングエラー)となる可能性が考えられる。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变化(標本の折れ曲がり, 核腫大, 核不整)をきたしやすく、質的判断が困難となる場合がある。

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

1 として卵巣腫瘍全体を提出し、専門の病理医が肉眼所見の詳細な観察ならびに適切な標本採
 2 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、
 3 その旨を申込書に記載し提出する⁹⁾。また、病理医に必要な臨床情報(年齢、既往歴、家族歴、
 4 他臓器癌の有無、腹腔内所見、他臓器転移の有無、腫瘍マーカー、血中ホルモン値)を确实
 5 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
 6 ける必要がある。患者に対しては、上記の術中迅速病理検査の限界を術前によく説明し、最
 7 終診断が変更される可能性があることについては十分な理解を得ておくことが重要である。

9 【参考文献】

- 10 1) Ilvan S, Ramazanoglu R, Ulker Akyildiz E, Calay Z, Bese T, Oruc N. The accuracy of frozen section
 11 (intraoperative consultation) in the diagnosis of ovarian masses. Gynecol Oncol 2005 ; 97 : 395-9(ケ
 12 スコントロール) 【旧】
- 13 2) Stewart CJ, Brennan BA, Hammond IG, Leung YC, McCartney AJ. Intraoperative assessment of
 14 ovarian tumors : a 5-year review with assessment of discrepant diagnostic cases. Int J Gynecol Pathol
 15 2006 ; 25 : 216-22(ケースコントロール) 【旧】
- 16 3) Rakhshan A, Zham H, Kazempour M. Accuracy of frozen section diagnosis in ovarian masses :
 17 experience at a tertiary oncology center. Arch Gynecol Obstet 2009 ; 280 : 223-8(ケースコントロール)
 18 【旧】
- 19 4) Akrivos N, Thomakos N, Sotiropoulou M, Rodolakis A, Antsaklis A. Intraoperative consultation in
 20 ovarian pathology. Gynecol Obstet Invest 2010 ; 70 : 193-9(●●●) 【旧】
- 21 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.
 22 日婦腫瘍会誌 2003 ; 21 : 328-33(●●●) 【旧】
- 23 6) Basaran D, Salman MC, Boyraz G, Selcuk I, Usubutun A, Ozgul N, et al. Accuracy of intraoperative
 24 frozen section in the evaluation of patients with adnexal mass : retrospective analysis of 748 cases with
 25 multivariate regression analysis. Pathol Oncol Res 2015 ; 21 : 113-8(ケースコントロール) 【検】
- 26 7) Houck K, Nikrui N, Duska L, Chang Y, Fuller AF, Bell D, et al. Borderline tumors of the ovary :
 27 correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. Obstet Gynecol 2000 ; 95 : 839-43(ケ
 28 スコントロール) 【旧】
- 29 8) Pongsuwareeyakul T, Khunamornpong S, Settakorn J, Sukpan K, Suprasert P, Siriaunkgul S. Accuracy
 30 of frozen-section diagnosis of ovarian mucinous tumors. Int J Gynecol Cancer 2012 ; 22 : 400-6(ケ
 31 スコントロール) 【旧】
- 32 9) 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 : 856-60(●●●) 【旧】

CQ 08

術後に卵巣癌と判明した患者に対して、追加治療は奨められるか？

推奨

①再開腹による staging laparotomy を実施することを推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B

②十分な staging laparotomy が行えない場合は化学療法を実施することを推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B

目的

術前評価，術中所見もしくは術中迅速病理診断で卵巣癌と確定し得ずに手術を終了し，術後病理診断において卵巣癌と確定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手術 (maximal debulking surgery) を行うことが原則である (CQ01, CQ02 参照)。

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。術前評価，術中所見で上腹部に病巣がないと判断した症例に施行された腹膜生検の7%，大網の2.7%に播種がみられたとの報告がある¹⁾。肉眼的に病巣が卵巣に局限しても子宮と卵管に6%，リンパ節に6%，腹膜，大網，癒着部位からの生検組織で17%に顕微鏡的病変がみられ²⁾，肉眼的に正常な虫垂への転移は2~2.8%に認められたとの報告³⁾がある。後腹膜リンパ節転移に関しては，pT1では4.4%，pT2では17.5%に病理学的に転移が確認されアップステージされた報告があり⁴⁾，組織学的には，漿液性癌13.5%，類内膜癌2.1~2.7%，粘液性癌1.7~3.4%，高異型度の際に転移率が高いという報告^{5,6)}や，卵巣局限の明細胞癌では6%という報告がある⁷⁾。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，後腹膜リンパ節，卵管および卵管間膜，大網，横隔膜，S状結腸間膜と広範囲にわたるほか，腹腔細胞診が陽性的場合もある^{1,2,8)}。再開腹術によりアップステージした組織型は，漿液性癌や明細胞癌⁸⁾で多い。

このように，肉眼的に腫瘍が卵巣に局限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

1 テーリングの観点から、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
 2 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。
 3 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
 4 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
 5 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
 6 より再発および死亡リスクが有意に低下するほか¹²⁾、不要な化学療法を回避できるため、
 7 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
 8 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
 9 でこれを行うことを推奨する^{12, 13)}。

10 NCCN ガイドライン 2019 年版においても同様の取り扱いが示されており¹⁴⁾、これに沿っ
 11 た治療が良好な予後につながるとする報告がある^{11, 15)}。NCCN ガイドラインでは再開腹に
 12 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
 13 て術後化学療法を 6 サイクル行うことを奨めている。また、ステージングが不十分な症例で
 14 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^{16, 17)}。

15 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、
 16 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
 17 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
 18 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
 19 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
 20 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
 21 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
 22 考慮する¹⁴⁾。

23 【参考文献】

- 24
- 25 1) Lee JY, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS. The role of omentectomy and random
 26 peritoneal biopsies as part of comprehensive surgical staging in apparent early-stage epithelial ovarian
 cancer. *Ann Surg Oncol* 2014 ; 21 : 2762-6 (横断) 【●】
 - 27 2) Grabowski JP, Harter P, Buhrmann C, Lorenz D, Hils R, Kommos S, et al. Re-operation outcome in
 28 patients referred to a gynecologic oncology center with presumed ovarian cancer FIGO I-IIIa after
 sub-standard initial surgery. *Surg Oncol* 2012 ; 21 : 31-5 (横断) 【●】
 - 29 3) Wong LF, Wahab NA, Gleeson N. Appendectomy with cytoreductive surgery for ovarian and type 2
 30 endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014 ; 35 : 143-8 (横断) 【●】
 - 31 4) Oshita T, Itamochi H, Nishimura R, Numa F, Takehara K, Hiura M, et al. Clinical impact of systematic
 32 pelvic and para-aortic lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer : a retrospective survey by
 33 the Sankai Gynecology Study Group. *Int J Clin Oncol* 2013 ; 18 : 1107-13 (横断) 【●】
 - 34 5) Nasioudis D, Mastroyannis SA, Ko EM, Latif NA. Does tumor grade influence the rate of lymph node
 35 metastasis in apparent early stage ovarian cancer? *Arch Gynecol Obstet* 2018 ; 298 : 179-82 (横断) 【●】
 - 36 6) Nasioudis D, Chapman-Davis E, Witkin SS, Holcomb K. Prognostic significance of lymphadenectomy
 and prevalence of lymph node metastasis in clinically-apparent stage I endometrioid and mucinous
 ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2017 ; 144 : 414-9 (横断) 【●】

- 7) Mahdi H, Moslemi-Kebria M, Levinson KL, Gojayev A, Lockhart D, Ali-Fehmi R, et al. Prevalence and prognostic impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis in clinically early-stage ovarian clear cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2013 ; 23 : 1226-30 (横断) 【●】
- 8) 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 (横断) 【●】
- 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 : 351-5 (横断) 【●】
- 10) 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 : 1259-64 (横断) 【●】
- 11) Tu H, Xiong Y, Huang H, Huang Y, Wan T, Deng T, et al. Individualized Treatment of Patients With Early-Stage Epithelial Ovarian Cancer After Incomplete Initial Surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2016 ; 26 : 73-81 (横断) 【●】
- 12) Engelen MJ, Kos HE, Willemsse 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 : 589-98 (横断) 【●】
- 13) Petignat P, de Weck D, Goffin F, Vlastos G, Obrist R, Luthi JC. Long-term survival of patients with apparent early-stage (FIGO I-III) epithelial ovarian cancer : a population-based study. *Gynecol Obstet Invest* 2007 ; 63 : 132-6 (横断) 【●】
- 14) Ovarian Cancer Guideline (Version 1, 2019). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン) 【●】
- 15) Lee JY, Kim TH, Suh DH, Kim JW, Kim HS, Chung HH, et al. Impact of guideline adherence on patient outcomes in early-stage epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015 ; 41 : 585-91 (横断) 【●】
- 16) Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma : European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 113-25 (ランダム) 【●】
- 17) 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 (横断) 【●】

CQ 09

初回薬物療法を行う場合、どのようなレジメンが奨められるか？

推奨

① TC 療法 (conventional TC 療法) を行うことを推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル A

② Dose-dense TC 療法を行うことを推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B

③ Ⅲ・Ⅳ期症例では TC 療法+ペバシズマブ併用/維持療法を行うことを推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B

明日への提言

高齢化社会の進行とともに、今後はさらに高齢癌患者は増えてくると考えられる。2018年の米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology ; ASCO) の『老年腫瘍学ガイドライン』では、高齢者に対して薬物療法を行う際には、暦年齢だけで判断するのではなく、高齢者総合評価を用いて脆弱性を評価した上で個別に管理していくことが奨められている¹⁾。高齢者進行卵巣癌症例に対してこのような評価を導入したランダム化第Ⅱ相試験である EWOC-1 試験 (NCT02001272) も発表されているが、第Ⅲ相試験での明確な結論は得られていない。以上より、現状では高齢であるというだけで推奨レジメンを変更することは控えたい。また、ASCO ガイドラインに沿った評価を用いて高齢者に対する推奨レジメンを検討する第Ⅲ相試験が望まれる。

目的

初回薬物療法で有用な薬剤のレジメンについて検討する。なお、本 CQ では初回殺細胞性薬物療法とそれに併用して開始される分子標的治療薬を中心に記載する。初回殺細胞性薬物療法終了後に投与を開始する維持療法の詳細に関しては CQ15, CQ16 にて解説する。

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 (TC 療法) の有効性が同等であることが確認され^{2,3)}、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られなかった⁴⁾。

TC療法に対して全生存期間(OS)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: ddTC療法)である。後者は本邦で施行
されたJGOG3016試験で^{5,6)}、TC療法に比して主要評価項目の無増悪生存期間(PFS)を中
央値ddTC療法28.0カ月対TC療法17.2カ月(HR 0.71)と統計学的有意に改善し、OSも中
央値100.5カ月対62.2カ月(HR 0.79)と有意に改善した。毒性としては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⁾。追試が2試験(GOG262⁸⁾、
ICON8⁹⁾行われた。GOG262試験はベバシズマブの使用が主治医判断により任意に行え、
全体の84%がベバシズマブを併用した。試験全体で主要評価項目のPFSは14.7カ月対14.0
カ月(HR 0.89)と有意差は認めなかった。Dose dense治療の効果とベバシズマブの使用に交
絡が認められ(interaction p=0.047)、ベバシズマブを使用していない患者ではPFSの中央値
ddTC療法14.2カ月対TC療法10.3カ月(HR 0.62)と有意にddTC療法で改善した。ICON8
試験はTC療法とddTC療法、カルボプラチンとパクリタキセルの両方を毎週投与する
weekly TC療法の3群を比較した。主要評価項目のPFSについて、TC療法、ddTC療法、
weekly TC療法はそれぞれ中央値で24.4カ月、24.9カ月、25.3カ月と有意差を認めなかつ
た。GOG262試験はベバシズマブの使用が交絡因子として影響が大きいいためJGOG3016試験
とICON8試験との結果の乖離が特に議論の対象になるが、一つの仮説としてパクリタキセル
の有効性や毒性に関する人種間の差が指摘されている¹⁰⁾。また、3試験中、唯一日本人を
対象としたJGOG3016試験では、主要評価項目のPFSのみならずOSでも非常に大きな有
意差がみられており、ddTC療法は本邦では標準治療の一つと考えられる。

TC療法+ベバシズマブ併用/維持療法については、GOG218¹¹⁾試験とICON7¹²⁾試験の両
試験が行われた。GOG218試験ではⅢ・Ⅳ期を対象としてTC療法とTC療法期間中(2~6
サイクル目まで3週毎)のみのベバシズマブ併用、TC療法期間中のベバシズマブ併用およ
びTC療法後のベバシズマブ維持療法(2~22サイクル目まで3週毎)との3群が比較され、
主要評価項目のPFSは10.3カ月、11.2カ月(HR 0.908)、14.1カ月(HR 0.717)とTC療法+
ベバシズマブ併用/維持療法群でのみPFSを有意に延長した。OSでは39.3カ月、38.7カ月
(HR 1.036)、39.7カ月(HR 0.915)と有意差はどちらの群でもみられていない。ICON7試験
ではⅠ~Ⅳ期を対象としてTC療法とTC療法+ベバシズマブ併用/維持療法(TC療法後12
サイクル追加)との2群が比較され、主要評価項目のPFSは中央値17.3カ月対19.0カ月
(HR 0.81)と有意であったが比例ハザード性の崩れがあり、restricted mean survival
(RMST)(付記参照)で解析すると24カ月時点で、20.3カ月対21.8カ月とやはり有意差を認
めた。OSは全体で差を認めないが(5年時点のRMSTで44.6カ月対45.5カ月、p=0.85)、
事前に設定されたハイリスクグループ(Ⅳ期およびⅢc期の残存病変1cm以上)では有意に
延長した(5年時点のRMST34.5カ月対39.3カ月、p=0.03)¹³⁾。毒性としてはGrade 2以上
の高血圧がTC療法+ベバシズマブ併用/維持療法群で有意に増加した。また、TC療法+
ベバシズマブ併用/維持療法群ではGrade 2以上の消化管穿孔が2.6%(TC療法群1.2%)、
治療関連死が2.6%(TC療法群1%)にみられた。

近年、PARP 阻害薬の初回薬物療法における有効性が報告されている。TC 療法+オラパリブ維持療法は SOLO-1 試験¹⁴⁾において、プラチナ併用化学療法+ニラパリブ維持療法は PRIMA 試験¹⁴⁾において検証された(CQ15, CQ16 参照)。また、TC 療法+ベリパリブ併用/維持療法については VELIA/GOG-3005 試験が報告された¹⁶⁾。TC 療法と TC 療法+ベリパリブ併用/維持療法の比較では、主要評価項目である PFS で 17.3 カ月、23.5 カ月(HR 0.68)と有意差を認めた。さらに BRCA 変異陽性群、相同組換え修復異常(homologous recombination deficiency ; HRD)群では、ベリパリブ併用/維持療法の効果がより高いことが示された。さらに、PAOLA-1 試験では TC 療法+ベバシズマブ併用/維持療法に加えて、オラパリブ維持療法併用群とプラセボ併用群の比較が行われた。主要評価項目である PFS が 22.1 カ月、16.6 カ月(HR 0.59)と、ベバシズマブとオラパリブの併用群で有意に延長した。さらに BRCA 変異陽性群、HRD 群では、この効果がより高いことが示された¹⁷⁾。

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。I c・II 期、および低分化または明細胞癌の Ia・I b 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 年再発率の方が約 2/3 と低かったものの、統計学的に有意ではなかった¹⁸⁾。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^{19, 20)}、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られなかった(CQ11 参照)。

付記 RMST について

Restricted mean survival time (RMST) は「ある時点までの生存関数の曲線下面積」に相当する要約指標で、「比例ハザード性」を必要としない解析に用いられる指標の一つである。従来、第Ⅲ相試験では生存期間(PFS や OS)に Cox 回帰を用いてハザード比を推定してきたが、その前提となる「比例ハザード性(観察期間を通じて比較している群間での HR が一定であるという仮定)」が崩れるケースが近年増えてきた。その背景としては、分子標的治療薬の治療効果などで質的に異なる 2 群(特定の遺伝子変異の有無など)や、維持療法などで治療期間が異なる 2 群の比較が増えているケースがあること等が挙げられる。

【参考文献】

- 1) Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy : ASCO Guideline for Geriatric Oncology. J Clin Oncol 2018 ; 36 : 2326-47(ガイドライン)【委】
- 2) Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer : a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 3194-200(ランダム)【旧】
- 3) du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, M?bus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2003 ; 95 : 1320-9(ランダム)【旧】
- 4) Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer : a Phase III Trial of the

- Gynecologic Cancer Intergroup. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 1419-25(ランダム) 【旧】 1
- 5) Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer : a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009 ; 374 : 1331-8(ランダム) 【旧】 2
- 6) 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 : 1020-6(ランダム) 【旧】 3
- 7) 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 : 251-7(ランダム) 【旧】 4
- 8) Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. N Engl J Med 2016 ; 374 : 738-48(ランダム) 【検】 5
- 9) Clamp AR, James EC, McNeish IA, Dean A, Kim JW, O'Donnell DM, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8) : primary progression free survival analysis results from a GCIG phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2019 ; 394 : 2084-95(ランダム) 【委】 6
- 10) Gandara DR, Kawaguchi T, Crowley J, Moon J, Furuse K, Kawahara M, et al. Japanese-US common-arm analysis of paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer : a model for assessing population-related pharmacogenomics. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 3540-6(ランダム) 【委】 7
- 11) 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 : 2473-83(ランダム) 【旧】 8
- 12) 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 : 2484-96(ランダム) 【旧】 9
- 13) Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7) : overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2015 ; 16 : 928-36(ランダム) 【検】 10
- 14) 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(ランダム) 【検】 11
- 15) González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2019 ; 381 : 2391-402(ランダム) 【委】 12
- 16) Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. N Engl J Med 2019 ; 381 : 2403-15(ランダム) 【委】 13
- 17) Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N Engl J Med 2019 ; 381 : 2416-28(ランダム) 【委】 14
- 18) 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 : 432-9(ランダム) 【旧】 15
- 19) Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial : two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst 2003 ; 95 : 105-12(ランダム) 【旧】 16
- 20) 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 17

1 Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. J Natl Cancer
2 Inst 2003 ; 95 : 113-25(ランダム) 【旧】
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

17 DRAFT
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

CQ 15

初回手術とその後の化学療法で完全寛解が得られた場合、維持療法は奨められるか？

推奨

①化学療法剤を用いた維持療法は行わないことを推奨する。

推奨の強さ 1(↓↓) エビデンスレベル A

②Ⅲ・Ⅳ期症例において、ベバシズマブを併用する初回治療で完全寛解が得られた場合、ベバシズマブの維持療法を行うことを推奨する。

推奨の強さ 1(↑↑) エビデンスレベル B

③BRCA1/2 遺伝子変異を有するⅢ・Ⅳ期症例において、初回治療で完全寛解が得られた場合、オラパリブの維持療法を行うことを推奨する。

推奨の強さ 1(↑↑) エビデンスレベル B

目的

卵巣癌初回治療で完全寛解が得られた後の、化学療法薬剤あるいは分子標的治療薬を用いた維持療法について検討する。

解説

2011年以前には、既存の化学療法薬剤を用いた維持療法についての大規模比較試験は、パクリタキセルを用いたGOG175試験¹⁾、GOG178試験²⁾とAfter-6試験³⁾、トポテカンを用いたAGO-GINECO試験⁴⁾とMITO-1試験⁵⁾があった。これらの中でGOG178試験(n=296)のみPFSの改善を認めたが、他の試験ではいずれもPFS、OSともに改善を認めなかった。2013年のCochrane reviewでも、卵巣癌初回治療において、既存の化学療法薬剤を用いた維持療法はPFS、OSとともに改善せず、有害事象の発現頻度は維持療法施行群で有意に高いことが報告された⁶⁾。その後、GOG212試験として、Ⅲ・Ⅳ期卵巣癌1,157人を対象に、経過観察群、パクリタキセルによる維持療法を4週ごとに12サイクル行う群、ポリグルタミン酸塩パクリタキセルによる維持療法を4週ごとに12サイクル行う群の3群でランダム化比較試験が行われ、PFS中央値はそれぞれ13.4カ月、18.9カ月(HR 0.78)、16.3カ月(HR 0.85)と化学療法群において延長を認めたが、主要評価項目であるOSは中央値がそれぞれ54.8カ月、51.3カ月、60.0カ月と有意差はなく、Grade 2以上の有害事象は化学療法群で多いことが報告された⁷⁾。これらの結果から、既存の化学療法剤を用いた維持療法は奨められない。

これまで、卵巣癌初回治療時にベバシズマブ投与が有用であることを示すランダム化比較試験が2つ報告された(CQ09参照)。GOG218試験ではベバシズマブをTC療法と併用後、

維持療法として16サイクル投与された群でPFSの延長を認めた(HR 0.72)が、併用療法のみ
の群ではPFSの延長を認めなかった⁸⁾。ICON7試験ではベバシズマブをTC療法と併用
の後、維持療法として12サイクル投与され、PFSの延長を認めた(HR 0.81)⁹⁾。ICON7試験
で評価可能病変があったのはベバシズマブ群764例中257例、コントロール群764例中263
例のみであったことから、初回化学療法終了後に完全寛解となった状態で維持療法が行われ
た症例が多く含まれていたと考えられる。

2018年には、SOLO-1試験として、BRCA1、BRCA2変異(2例のみ somatic 変異で、残り
は germline 変異)を有するⅢ・Ⅳ期の卵巣癌(高異型度漿液性癌あるいは高異型度類内
膜癌)において、ベバシズマブを用いない初回治療によりCRもしくはPRが得られた388例
を対象に、PARP阻害薬であるオラパリブ600mg/日あるいはプラセボを維持療法として2
年間投与するランダム化比較試験の結果が報告された¹³⁾。結果として、オラパリブ投与に
より、PFSはHR 0.30と著明に改善した。そして、本試験のサブグループ解析では初回化
学療法終了時にCRであった症例のPFSは、オラパリブ投与によりHR 0.35と改善してい
た。なお、初回薬物療法のレジメンがその後の治療にも影響することから、日本婦人科腫
瘍学会は初回治療における早い段階でのBRCA遺伝子変異検査の実施を推奨している
(<https://jsgo.or.jp/opinion/01.html>)。

2019年には、BRCA1/2遺伝子変異の有無を問わず卵巣癌Ⅲ・Ⅳ期の初回治療例を対象
としたPARP阻害薬投与のランダム化比較試験として、PAOLA-1試験；ベバシズマブを
含むレジメン後のオラパリブとベバシズマブ併用の維持療法¹⁴⁾、VELIA/M13-694/
GOG3005試験；TC+ベリパリブ後のベリパリブ維持療法¹⁵⁾、PRIMA/ENGOT-OV26/
GOG3012試験；プラチナ併用化学療法後のニラパリブ維持療法¹⁶⁾、の3試験の結果が報告
された。いずれも、主要評価項目であるPARP阻害薬投与群におけるPFS延長が認められ
(HRはそれぞれ0.59, 0.68, 0.62)、これらの薬剤の保険承認が待たれる。

【参考文献】

- 1) Mannel RS, Brady MF, Kohn EC, Hanjani P, Hiura M, Lee R, et al. A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel ×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(ランダム) 【旧】 NCT00003644
- 2) 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 mg/m²) 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 : 195-8(ランダム) 【旧】 NCT00003120
- 3) 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 I. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4642-8(ランダム) 【旧】
- 4) Pfisterer J, Weber B, Reuss A, Kimmig R, du Bois A, Wagner U, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer : a

- gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. J Natl Cancer Inst 2006 ; 98 : 1036-45(ランダム) 【旧】 NCT00006454
- 5) De Placido S, Scambia G, Di Vagno G, Naglieri E, Lombardi AV, Biamonte R, et al. Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer : Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer(MITO-1) randomized study. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 2635-42(ランダム) 【旧】
- 6) Mei L, Chen H, Wei DM, Fang F, Liu GJ, Xie HY, et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013 ; (6) : CD007414(メタ) 【検】
- 7) Copeland LJ, Brady MF, Burger RA, Rodgers WH, Huang H, Cella D, et al. A phase III trial of maintenance therapy in women with advanced ovarian/fallopian tube/peritoneal cancer after a complete clinical response to first-line therapy : An NRG oncology study. Gynecol Oncol 2017 ; 145 (Supple 1) : 219(ランダム) 【委】 NCT00108745
- 8) 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 : 2473-83(ランダム) 【旧】 NCT00262847
- 9) 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 : 2484-96(ランダム) 【旧】 NCT00483782
- 10) Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Walker JL, et al. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers : an NRG Oncology/GOG study. Gynecol Oncol 2015 ; 139 : 17-22(非ランダム) 【検】
- 11) Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7) : overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2015 ; 16 : 928-36(ランダム) 【検】 NCT00483782
- 12) Komiyama S, Kato K, Inokuchi Y, Takano H, Matsumoto T, Hongo A, et al. Bevacizumab combined with platinum-taxane chemotherapy as first-line treatment for advanced ovarian cancer : a prospective observational study of safety and efficacy in Japanese patients (JGOG3022 trial). Int J Clin Oncol 2019 ; 24 : 103-14(非ランダム) 【委】 UMIN000013164
- 13) 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(ランダム) 【検】 NCT01844986
- 14) Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N Engl J Med 2019 ; 381 : 2416-28(ランダム) 【委】 NCT02477644
- 15) Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. N Engl J Med 2019 ; 381 : 2403-15(ランダム) 【委】 NCT02470585
- 16) González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med 2019 ; 381 : 2391-402(ランダム) 【委】 NCT02655016

CQ 16

初回治療により腫瘍が残存した場合、追加治療は奨められるか？

推奨

①ベバシズマブを用いた初回治療により増悪していない場合、ベバシズマブによる維持療法を推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B

②BRCA 遺伝子変異があり、初回治療により部分奏効となっている場合はオラパリブによる維持療法を推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B

③初回治療が奏効せず、腫瘍が増悪している場合は追加治療(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 を提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル C

目的

初回手術とその後の化学療法で腫瘍が残存した場合の維持療法を含む追加治療について検討する。

解説

GOG218 試験と ICON7 試験では、TC 療法とベバシズマブ同時併用に続くベバシズマブの単剤維持療法が、TC 療法と比較して有意に PFS を改善すると報告された(CQ09, CQ15 参照)^{1,2)}。ICON7 試験では評価可能病変を有する症例での best response は、ベバシズマブ群 257 例中 CR 15%, PR 52%, SD 29%, PD 4%, コントロール群 263 例中 CR 5%, PR 43%, SD 46%, PD 7%であり、初回化学療法終了時点で腫瘍が残存していた症例が多く含まれていたと考えられる。したがって、初回化学療法時にベバシズマブ併用を行い、化学療法終了時に腫瘍が残存している場合、PD になるまではベバシズマブの単剤維持療法が推奨される。なお、このような場合に同一の化学療法剤を長期継続して投与することの有用性を示すエビデンスはない³⁾。

SOLO-1 試験では、BRCA1/2 遺伝子変異陽性の進行卵巣癌で初回治療後に CR/PR となった症例を対象として、PARP 阻害薬であるオラパリブの維持療法が PFS を改善することが報告された(CQ15 参照)⁴⁾。本試験のサブグループ解析では、初回化学療法終了時に PR であった症例の PFS は、オラパリブ投与により HR 0.19 と改善した。したがって、そのような場合はオラパリブ使用が推奨される。なお、BRCA1/2 遺伝子変異の有無を問わず行われた、PAOLA-1 試験(ベバシズマブ併用でのオラパリブ維持療法)⁵⁾、VELIA 試験(TC+

ベリパリブ後にベリパリブ維持療法⁶⁾、PRIMA 試験(ニラパリブ維持療法⁷⁾のいずれも PARP 阻害薬の投与により PFS の延長が認められ(CQ15 参照)、それらの試験でも初回化学療法終了時に PR であった症例を含んでいたことから、今後、保険承認されれば、それらの薬剤も選択される。

一方、化学療法施行中および化学療法終了から1カ月以内に腫瘍が増悪する場合はプラチナ製剤不応性(platinum refractory)に分類され、その PFS 中央値は4カ月未満で OS 中央値は12カ月未満と根治が困難である⁸⁾。NCCN ガイドライン2019年版では、プラチナ製剤不応性に対しては交差耐性のない単剤での薬物治療、緩和・支持療法、臨床試験への参加が推奨されている。薬物治療としては、具体的にはドセタキセル、経口エトポシド、ゲムシタビン、リポソーム化ドキソルビシン、weekly 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⁹⁾。また AURELIA 試験の結果を受けてリポソーム化ドキソルビシン、weekly パクリタキセル、トポテカン(ノギテカン)にはベバシズマブの併用も考慮される¹⁰⁾。プラチナ製剤不応性卵巣癌に対する薬物療法の有効性は、CR と PR に stable disease(SD)を加えた clinical benefit rate (disease control rate) で評価することが多い¹¹⁾。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。

プラチナ製剤不応性では患者の QOL の維持が優先される。特に疼痛を中心とした愁訴には積極的に対応すべきであり¹²⁾、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^{13,14)}。また、癌性腹膜炎による腹部膨満、腸閉塞など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する必要がある(CQ30 参照)。

初回治療により腫瘍が残存し、標準療法が困難と考えられる場合、ペムプロリズマブ投与の適応を調べるために MSI 検査を行うこともあるが、MSI 検査で陽性となる頻度は少ない(●●参照)。また、全身状態が良好で生命予後が十分に見込まれる患者では、臨床試験への参加を模索するために、がん遺伝子パネル検査が行われることがある(●●参照)。

【参考文献】

- 1) 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: 2484-96(ランダム) 【旧】 NCT00483782
- 2) 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: 2473-83(ランダム) 【旧】 NCT00262847
- 3) Mei L, Chen H, Wei DM, Fang F, Liu GJ, Xie HY, et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6): CD007414(メタ) 【検】
- 4) 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(ランダム) 【検】 NCT01844986
- 5) Ray-Coquard IL, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Sevela P, et al. Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab as maintenance therapy in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy plus bevacizumab. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl 5): v851-v934(ランダム) 【委】 NCT02477644
- 6) Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with

- 1 first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. N Engl J Med 2019 ; 381 : 2403-
2 15 (ランダム) 【委】 NCT02470585
- 3 7) González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib
4 in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2019 ; 381 : 2391-402 (ラン
5 ダム) 【委】 NCT02655016
- 6 8) Pignata S, Cecere SC, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. Ann Oncol
7 2017 ; 28 (suppl 8) : viii51-viii56 (ガイドライン) 【検】
- 8 9) NCCN ガイドライン 2019 年版
9 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf (ガイドライン) 【委】
- 10 10) Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined
11 with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer : The AURELIA open-label
12 randomized phase III trial. J Clin Oncol 2014 ; 32 : 1302-8 (ランダム) 【旧】 NCT00976911
- 13 11) Rose PG, Tian C, Bookman MA. Assessment of tumor response as a surrogate endpoint of survival in
14 recurrent/platinum-resistant ovarian carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol
15 2010 ; 117 : 324-9 (非ランダム) 【旧】
- 16 12) Donovan KA, Greene PG, Shuster JL, Partridge EE, Tucker DC. Treatment preferences in recurrent
17 ovarian cancer. Gynecol Oncol 2002 ; 86 : 200-11 (非ランダム) 【旧】
- 18 13) Tinger A, Waldron T, Peluso N, Katin MJ, Dosoretz DE, Blitzer PH, et al. Effective palliative radiation
19 therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ; 51 : 1256-63
20 (ケースシリーズ) 【旧】
- 21 14) Choan E, Quon M, Gallant V, Samant R. Effective palliative radiotherapy for symptomatic recurrent or
22 residual ovarian cancer. Gynecol Oncol 2006 ; 102 : 204-9 (非ランダム) 【旧】

23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

DRAFT

CQ 10

初回化学療法としてパクリタキセルとカルボプラチン併用療法以外のレジメンは奨められるか？

推奨

①ドセタキセル+カルボプラチン(DC療法), リポソーム化ドキシソルビシン+カルボプラチン(PLD-C療法)を行うことを推奨する。

推奨の強さ 1(↑↑) エビデンスレベル B

②高齢者など標準治療遂行困難な患者には weekly TC療法を行うことを推奨する。

推奨の強さ 1(↑↑) エビデンスレベル B

③プラチナ併用化学療法が困難な患者には, カルボプラチン単剤を提案する。

推奨の強さ 2(↑) エビデンスレベル C

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 75 mg/m^2 + カルボプラチン AUC 5)と TC療法(パクリタキセル 175 mg/m^2 + 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(SCOTROC-1)において, 奏効率, 無増悪生存期間(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(43頁「基本的な使用薬剤と使用方法」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。

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(リポソーム化ドキシソルビシン+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 175 mg/m^2 + カルボプラチン AUC 5)と PLD-C療法(リポソーム化ドキシソルビシン 30 mg/m^2 + 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, 全生存期間で差を認めなかった²⁾。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。MITO-2試験も SCOTROC-1試験と同様に「有意差を示せなかった優越性試験」であり, 厳密にはDC療法とPLD-C療法はTC療法と同等とは言えず, TC療法が実施困難な場合の代替手段の位置づけである。

Conventional TC療法とカルボプラチンとパクリタキセルの両者を毎週分割投与する weekly TC療法とが MITO-7試験³⁾で比較された。この試験は当初, 高齢者など標準治療

1 が遂行困難な患者への選択肢を確立すべく主要評価項目を QOL 変化として開始されたが、
2 JGOG3016 試験(CQ09 参照)の結果を受けて、主要評価項目に PFS も追加し、登録予定症
3 例数も追加した。結果は PFS については有意差を認めず、QOL の変化は weekly TC 療法
4 の方が軽微(良い)というものであった。高齢者など、標準治療が遂行困難な患者に対しての
5 選択肢として推奨される。

6 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+ドキシソルピシン塩酸塩
7 [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
8 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
9 果に差を認めていない⁴⁾。よって、タキサン製剤の投与が困難な症例、標準治療が遂行困難
10 で臨床試験で不適格となるような全身状態不良の症例に対しては、毒性の少ないプラチナ単
11 剤が考慮される(43 頁「基本的な使用薬剤と使用方法」参照)。

12 【参考文献】

- 14 1) Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of
15 docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. J
16 Natl Cancer Inst 2004 ; 96 : 1682-91(ランダム) 【旧】
- 17 2) Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel
18 versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with
19 ovarian cancer : the MITO-2 randomized phase III trial. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 3628-35(ランダム) 【委】
- 20 3) Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus
21 paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7) : a
22 randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014 ; 15 : 396-405(ランダム) 【検】
- 23 4) International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard
24 chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in
25 women with ovarian cancer : the ICON3 randomised trial. Lancet 2002 ; 360 : 505-15(ランダム) 【旧】

CQ 11

卵巣癌 I 期症例に対して，術後化学療法の省略は奨められるか？

推奨

Staging laparotomy によって確定した I A 期 grade 1~2, I B 期 grade 1 の症例においては，術後補助化学療法を省略することを提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル B

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，組織学的異型度などがある^{1,2)}。なかでも組織学的異型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^{2,3)}，病期とともに治療方針決定に用いられている。

卵巣癌の進行期分類には FIGO 分類が用いられ，外科的検索による病理組織学的診断が重要である。卵巣癌 I 期と思われる症例に対する基本術式は単純子宮全摘出術および両側付属器摘出術，大網切除術とされるが，後腹膜リンパ節転移，腹膜播種の有無を確認する staging laparotomy (骨盤・傍大動脈リンパ節郭清術，腹膜生検)を行い，より詳細・正確な病期診断が非常に重要である。Staging laparotomy による病期診断を行うことが，術後補助化学療法の必要性に影響を及ぼす。術後に化学療法を行っていない I A~II A 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⁴⁾。また，staging laparotomy によって確定した I A・I B 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，再発は明細胞癌の 1 例のみであったことから，この群では明細胞癌以外は術後化学療法が省略できるとしている⁵⁾。前方視的なランダム化比較試験⁶⁾でも，staging laparotomy で確定した I A・I B 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。

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 つの大きなランダム化比較試験が，ACTION 試験と ICON1 試験である。ACTION 試験は I A 期，grade 1 以外の I 期卵

1 巣癌患者を術後補助化学療法群と経過観察群に割り付け、術後補助化学療法の有効性を検討
2 したランダム化第Ⅲ相比較試験である⁷⁾。448名が参加し、staging laparotomyが行われた
3 患者は34%であった。全体として全生存期間(OS)に差はなかったものの、無再発生存期間
4 (recurrence-free survival; RFS)においては術後補助化学療法群が予後を改善することが
5 示された。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、RFS, OSともに化学療
6 法群で有意に改善していた。それに対し、十分な staging laparotomy がなされた症例にお
7 いては、術後補助化学療法の有効性は認められなかった。ICON1は、I期の患者を対象と
8 して、術後補助化学療法群と経過観察群とにランダム化比較した臨床試験である。477名が
9 参加し、ステージングが不十分な症例がACTION試験より多く含まれたが、OSとRFSの
10 いずれにおいても、術後化学療法群が有意差をもって予後を改善した⁸⁾。この2つの試験を
11 合わせた解析で、5年生存率は経過観察群74%に対して術後補助化学療法群は82%であり、
12 術後化学療法群の方が予後良好であった⁹⁾。さらに、ICON1の10年フォローアップ結果が
13 2014年に発表された。I期の卵巣癌を高リスク群(I A期 grade 3, I B~I C期 grade 2
14 または3, すべての明細胞癌), 中リスク群(I A期 grade 2, I B期またはI C期 grade 1),
15 低リスク群(I A期 grade 1)に分類し、高リスク患者においては、RFS, OS いずれにおい
16 ても術後補助化学療法群の方が予後を改善したが、それ以外の患者においては術後補助化学療
17 法の有効性は認められなかった¹⁰⁾。2015年に発表されたCochrane Libraryのメタアナリシ
18 スでは、I期の卵巣癌を上記と同様に高・中・低リスク群に分類し、高リスク群では術後補
19 助化学療法の有効性は認められるものの、中・低リスクにおいては有効性が認められなかつ
20 た¹¹⁾。以上のエビデンスから、staging laparotomyによって確定したI A期 grade 1, 2, I B
21 期かつ grade 1の症例においては、術後補助化学療法を省略することを提案する。

22 一方、I C期や明細胞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
23 破綻によるI C期はI A・I B期と比べて予後に差がないとする報告¹²⁾と、予後因子である
24 とする報告^{13,14)}がある。また、staging laparotomyで確定し、術後化学療法が施行されたI C
25 期はI A・I B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
26 が省略できるかどうかは不明としている¹⁵⁾。明細胞癌においては、高悪性度として扱われ、
27 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。2,325
28 名の米国National Cancer Databaseを用いたI期の明細胞癌患者の後方視的解析では術後
29 補助化学療法により予後を改善したとの報告があるが¹⁶⁾、米国SEERのデータベースを用
30 いた後方視的解析では、I期の明細胞癌に対する術後化学療法の有効性が示されなかった¹⁷⁾。

31 現在本邦で進行中のJGOG3020は、staging laparotomyによって確定したI A期(grade 2,
32 3と明細胞癌), I B期(grade 2, 3と明細胞癌), I C1期(すべての分化度および組織型)の
33 症例を対象に、術後化学療法群と経過観察群とを比較し術後補助化学療法の必要性を問う第
34 Ⅲ相ランダム化比較試験である。この試験は、以前のACTION試験やICON1試験とは異
35 なり、staging laparotomyを義務付けた上で、高悪性度やI C1期症例を対象に含んでおり、
36 この結果によりI C1期や明細胞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。

【参考文献】

- 1) Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, et al ; Gynecologic Oncology Group. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer : a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2008 ; 112 : 2202-10 (コホート) 【旧】
- 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 : 1097-101 (コホート) 【旧】
- 3) Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevela P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001 ; 357 : 176-82 (コホート) 【旧】
- 4) 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 (コホート) 【旧】
- 5) Monga M, Carmichael JA, Shelley WE, Kirk ME, Krepart GV, Jeffrey JF, et al. Surgery without adjuvant chemotherapy for early epithelial ovarian carcinoma after comprehensive surgical staging. *Gynecol Oncol* 1991 ; 43 : 195-7 (コホート) 【旧】
- 6) Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1021-7 (コホート) 【旧】
- 7) Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma : European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 113-25 (ランダム) 【旧】
- 8) Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 : a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 125-32 (ランダム) 【旧】
- 9) Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial : two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 105-12 (ランダム) 【旧】
- 10) Collinson F, Qian W, Fossati R, Lissoni A, Williams C, Parmar M, et al. Optimal treatment of early-stage ovarian cancer. *Ann Oncol* 2014 ; 25 : 1165-71 (ランダム) 【検】
- 11) Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; (12) : CD004706 (メタ) 【検】
- 12) 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 : 25-8 (コホート) 【旧】
- 13) Paulsen T, Kærn J, Tropé C. Improved 5-year disease-free survival for FIGO stage I epithelial ovarian cancer patients without tumor rupture during surgery. *Gynecol Oncol* 2011 ; 122 : 83-8 (コホート) 【旧】
- 14) 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 : 11-7 (コホート) 【旧】
- 15) 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 : 279-89 (コホート) 【旧】
- 16) Nasioudis D, Mastroyannis SA, Albright BB, Haggerty AF, Ko EM, Latif NA. Adjuvant chemotherapy for stage I ovarian clear cell carcinoma : Patterns of use and outcomes. *Gynecol Oncol* 2018 ; 150 : 14-8 (コホート) 【委】
- 17) Oseledchik A, Leitao MM Jr, Konner J, O'Ceirbhail RE, Zamarin D, Sonoda Y, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with stage I endometrioid or clear cell ovarian cancer in the platinum era : a Surveillance, Epidemiology, and End Results Cohort Study, 2000-2013. *Ann Oncol* 2017 ; 28 : 2985-93

(コホート)【委】

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

DRAFT

CQ 12

組織型別に化学療法のレジメンを変更することは奨められるか？

推奨

組織型によって治療法を変更しないことを推奨する。

推奨の強さ 1 (↓↓) エビデンスレベル B

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

明細胞癌と粘液性癌は、漿液性癌や類内膜癌と同様にパクリタキセル+カルボプラチン療法(TC療法)が標準治療であるが、漿液性癌や類内膜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。

卵巣明細胞癌は上皮性卵巣癌のなかでも比較的稀な組織型である。しかしながら、欧米においては明細胞癌の頻度が10%未満であるのに対し、日本では約25%に認められることから、明細胞癌は欧米に比べ日本によく認められる組織型である^{1,2)}。TC療法による奏効率は20~25%と低い。

パクリタキセルを毎週投与するdose-dense TC療法は卵巣癌に対する初回治療における標準治療であるが(CQ09参照)、JGOG3016試験のサブグループ解析において、明細胞癌や粘液性癌の組織型においてはdose-dense TC療法は従来のTC療法と比較して予後を改善することができなかった³⁾。また、初回治療においてTC療法に血管新生阻害薬であるベバシズマブを上乗せする治療法(TC療法+ベバシズマブ併用/維持療法)も標準治療であるが(CQ09参照)、ICON7試験におけるサブグループ解析で、明細胞癌においてベバシズマブの上乗せによる有効性が認められなかった⁴⁾。したがって、**明細胞癌や粘液性癌は新規治療法においても治療抵抗性が高いことが示唆される。**

イリノテカンが明細胞癌に*in vitro*で有効であることが報告され⁵⁾、以降、本邦ではイリノテカン+シスプラチン療法(CPT-P療法)が明細胞癌に対し積極的に施行されてきた。そこで、JGOGにおいて、I~IV期でstaging laparotomyを受けた明細胞癌患者を対象とし、術後CPT-P療法とTC療法とを比較する国際共同第Ⅲ相ランダム化比較試験(JGOG3017/GCIG試験)が実施された。667名の患者が登録され、2年無増悪生存割合がCPT-P療法群、TC療法群それぞれ73.0%、77.6%(HR 1.17)と差を認めず、また2年全生存割合についても、それぞれ85.5%、87.4%(HR 1.13)と差を認めなかった⁶⁾。この試験結果から、**明細胞癌に対しCPT-P療法の有効性は否定され、従来通り、TC療法が明細胞癌に対する標準治療と考**

えられる。

粘液性癌は、本邦において卵巣癌の11%を占め²⁾、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⁷⁾。原発性卵巣粘液性癌と診断された症例の化学療法奏効率は13~26%と極めて低いことが報告されている^{8,9)}。粘液性癌に対しても、これまで高い治療効果を示した臨床試験はない。消化器癌に対して有効性が示されている治療法が卵巣粘液性癌に対して有効か試みられてきた。mEOC trial/GOG241 試験において、II~IV期の初回治療例、ならびにI期の再発例で化学療法の治療歴のない卵巣粘液性癌患者を対象として、TC療法とオキサリプラチン+カペシタビン併用療法とを比較し、さらにベバシズマブの上乗せの有無を加えたランダム化第III相比較試験が行われた。本試験は症例集積が遅滞し少数(n=50)での検討となり、TC療法に対するオキサリプラチン+カペシタビン療法の生存期間の改善はなく(HR 0.78)、またベバシズマブ上乗せでの生存期間の改善も認められなかった(HR 1.04)¹⁰⁾。これらの結果から、卵巣粘液性癌に対し、消化器癌で用いられている化学療法の有効性は示されず、標準治療はTC療法と考えられる。

その他の組織型については、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) Song T, Seong SJ, Bae DS, Kim JH, Suh DH, Lee KH, et al. Prognostic factors in women with synchronous endometrial and ovarian cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2014 ; 24 : 520-7(コホート) 【委】
- 2) Saito T, Takahashi F, Katabuchi H ; 2016 Committee on Gynecologic Oncology of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Annual Report of the Committee on Gynecologic Oncology, Japan Society of Obstetrics and Gynecology : Patient Annual Report for 2014 and Treatment Annual Report for 2009. *J Obstet Gynaecol Res* 2017 ; 43 : 1667-77(コホート) 【委】
- 3) 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 : 1020-6(ランダム) 【検】
- 4) Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7) : overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 928-36(ランダム) 【検】
- 5) Itamochi H, Kigawa J, Sultana H, Iba T, Akeshima R, Kamazawa S, et al. Sensitivity to anticancer agents and resistance mechanisms in clear cell carcinoma of the ovary. *Jpn J Cancer Res* 2002 ; 93 : 723-8(コホート) 【旧】
- 6) Sugiyama T, Okamoto A, Enomoto T, Hamano T, Aotani E, Terao Y, et al. Randomized phase III trial of irinotecan plus cisplatin compared with paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian clear cell carcinoma : JGOG3017/GCIG Trial. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 2881-7(ランダム) 【検】
- 7) Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries : incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2003 ; 27 : 985-93(コホート) 【旧】
- 8) Shimada M, Kigawa J, Ohishi Y, Yasuda M, Suzuki M, Hiura M, et al. Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2009 ; 113 : 331-4(コホート) 【旧】
- 9) Hess V, A'Hern R, Nasiri N, King DM, Blake PR, Barton DP, et al. Mucinous epithelial ovarian cancer :

- a separate entity requiring specific treatment. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 1040-4(コホート)【旧】 1
- 10) Gore M, Hackshaw A, Brady WE, Penson RT, Zaino R, McCluggage WG, et al. An international, phase 2
III randomized trial in patients with mucinous epithelial ovarian cancer (mEOC/GOG 0241) with long- 2
term follow-up : and experience of conducting a clinical trial in a rare gynecological tumor. Gynecol 3
Oncol 2019 ; 153 : 541-8(ランダム)【委】 4

DRAFT

CQ 13

進行例に対して初回化学療法を行う場合、腹腔内化学療法は奨められるか？

推奨

①腹腔内化学療法は、実施可能な体制がある施設において、リスクとベネフィットについての十分な説明と同意のもとに行うことを提案する。

推奨の強さ 2(↑) エビデンスレベル C

②腹腔内温熱化学療法は、臨床研究として実施することを提案する。

推奨の強さ 2(↑) エビデンスレベル C

目的

腹腔内化学療法(intraperitoneal chemotherapy ; IP)あるいは腹腔内温熱化学療法(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy ; HIPEC)が進行卵巣癌の初回化学療法として選択できるかを検討する。

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についてランダム化比較試験結果が行われてきた。SWOG8501/GOG104試験ではⅢ期(残存腫瘍径2 cm 以下)546例において、シスプラチンiv+シクロホスファミドiv群と、シスプラチンip+シクロホスファミドiv群を比較し、IP群でOSの有意な延長を認めた(HR 0.76, 中央値41カ月 vs. 49カ月)²⁾。GOG114/SWOG9227試験ではⅢ期(残存腫瘍径1 cm 以下)462例において、パクリタキセルiv+シスプラチンiv群と、カルボプラチンiv+パクリタキセルiv+シスプラチンip群を比較し、IP群でPFS(HR 0.78, 中央値22カ月 vs. 28カ月)とOS(HR 0.81, 中央値52カ月 vs. 63カ月)の有意な延長を認めたが、有害事象も高度であった³⁾。GOG172試験ではⅢ期(残存腫瘍径1 cm 未満)415例において、パクリタキセルiv+シスプラチンiv群と、パクリタキセルiv+シスプラチンip+パクリタキセルip群を比較し、IP群でPFS(HR 0.80, 中央値18カ月 vs. 24カ月)とOS(HR 0.75, 中央値50カ月 vs. 66カ月)の有意な延長を認めた⁴⁾。しかし、上記3試験に関しては、純粋に投与方法を置き換えただけの比較がなされていない試験が含まれること、IP群の毒性が過剰なこと、現在の標準治療であるパクリタキセル+カルボプラチンで行われた試験ではなく、さらにベパシズマブの投与もされていないことが問題点として挙げられる。

これらの問題点を解決すべく、Ⅱ～Ⅲ期でPDSにより肉眼的残存腫瘍が1 cm 以下となった1,560例を対象としたGOG252試験が行われた。本試験では、dose-denseパクリタキセルiv+カルボプラチンiv+ベパシズマブiv群、dose-denseパクリタキセルiv+カルボプラ

チン ip + ベバシズマブ iv 群, dose-dense パクリタキセル iv + シスプラチン ip + ベバシズマブ iv 群の3群を比較したが, 生存期間は同等であった(PFS中央値: 27カ月 vs. 29カ月 vs. 28カ月, OS中央値: 76カ月 vs. 79カ月 vs. 73カ月)⁵⁾。したがって, ベバシズマブ投与の条件下ではIP療法の有用性は否定的である。なお, 本邦では抗腫瘍薬のIP療法は保険承認されておらず, カルボプラチン ip はパクリタキセル iv との併用療法として, 先進医療により実施可能である。したがって, IP療法を行う際は, この実施体制のある施設において, リスクとベネフィットについての十分な説明と同意のもとに行うことが妥当と考えられる。現在, 日本人を中心として, II~IV期の卵巣がん(初回手術時の残存腫瘍径を問わない)を対象とし, ベバシズマブ投与なしのdose-dense TCレジメンを用いて, カルボプラチン腹腔内化学療法(intraperitoneal chemotherapy; IP)の有用性の有無を調べるGOTIC-001/JGOG3019試験が行われており¹⁾, 本試験の結果が待たれる。

一方, 腹腔内温熱化学療法(HIPEC)の有効性を検証したOVHIPEC試験では, III期でNAC後IDSによる残存腫瘍が1cm以下の245例において, IDS時に腹腔内40度でシスプラチン100mg/m²を90分灌流で投与するHIPEC群と, HIPECなし群を比較し, HIPEC群では有意にPFS(HR 0.66, 中央値14カ月 vs. 11カ月), OS(HR 0.67, 中央値46カ月 vs. 34カ月)ともに改善した⁶⁾。しかし本臨床試験は比較的小規模であること, 化学療法抵抗性の組織型がHIPECなし群に多かったこと, 施設間でHIPEC群の治療成績に差があったこと, ランダム化が手術開始時になされていたこと, HIPEC群では術中にPDと判断されて3例が除外されていたことなど, 多くの問題点が指摘されており⁷⁾, HIPECは海外のガイドラインでも推奨されていない⁸⁾。なお, 本邦ではHIPECは保険承認されておらず, 現段階では十分に計画した臨床試験としてのみ行い得る。

【参考文献】

- 1) 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: 278-82(ランダム)【委】NCT01506856
- 2) Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335: 1950-5(ランダム)【II】
- 3) Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1001-7(ランダム)【II】
- 4) 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(ランダム)【II】
- 5) Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming GF, Huang HQ, DiSilvestro PA, et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1380-90(ランダム)【委】NCT00951496

- 1 6) van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al.
2 Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. N Engl J Med 2018 ; 378 : 230-40(ラ
3 ダム)【検】NCT00426257
4 7) Vergote I, Harter P, Chiva L. Is there a role for intraperitoneal chemotherapy, including HIPEC, in the
5 management of ovarian cancer? J Clin Oncol 2019 ; 37 : 2420-3【委】
6 8) Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO
7 consensus conference recommendations on ovarian cancer : pathology and molecular biology, early and
8 advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Ann Oncol 2019 ; 30 : 672-705(ガイドライ
9 ン)【委】
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

DRAFT

CQ 14

進行例に対して、術前化学療法 neoadjuvant chemotherapy (NAC) + interval debulking surgery (IDS) は奨められるか？

推奨

Optimal surgery が困難あるいは不可能と予測される進行卵巣癌に対して、NAC/IDS を行うことを推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B

明日への提言

今後、本邦でも predictive index スコア¹⁾など、客観的な評価方法を日常診療に導入した上で、PDS の手術完遂率、NAC/IDS の選択基準、患者予後などを施設ごとに検証すべきである。

また、昨今のがんゲノム診療の進歩を考慮すると、NAC/IDS を行う場合であっても化学療法前の腫瘍組織を採取しておくことは、将来、適切な分子標的治療薬を用いたり、臨床試験に参加したりする上で必要である。

目的

進行卵巣癌の初回治療において、NAC 後に IDS を施行することは、PDS と比べて推奨できるかを検討する。

解説

2010～2018年のPDSとNAC/IDSを比較した前方視的試験は、EORTC55971/NCIC-OV13試験²⁾、CHORUS試験³⁾、JCOG0602試験^{4,5)}、SCORPION試験^{6,7)}の4試験である⁸⁾。EORTC55971/NCIC-OV13試験はⅢC/Ⅳ期²⁾、CHORUS試験³⁾およびJCOG0602試験⁴⁾はⅢ/Ⅳ期を対象とし、NAC/IDS群はPDS群に比してPFS (HRはそれぞれ1.01, 0.91, 0.99)、OS (HRはそれぞれ0.98, 0.87, 1.05)とも同等で、Grade 3/4の重篤な有害事象のリスク (ORはそれぞれ0.30, 0.49, 0.29)および手術28日以内の死亡リスク (ORはそれぞれ0.24, 0.08, 0.31)は低かった⁸⁾。しかしこれら3試験において、PDS群でoptimal surgery (残存腫瘍1 cm以下)であった率はそれぞれ41%, 41%, 38%、またcomplete surgery (肉眼的残存腫瘍なし)であった率は19%, 17%, 12%と低かった。したがって、これら3試験では、PDSによってoptimalあるいはcomplete surgeryが達成可能な症例において、PDSを行わずにNAC/IDSを行った場合に生存期間の点で劣っていないか否かを評価することは困難である。

一方、SCORPION試験^{6,7)}は、staging laparoscopy (S-LPS)によるpredictive index (PI)¹⁾ (CQ06-2参照)で8～12点の症例をPDS群 (n=84)とNAC/IDS群 (n=74)にランダム化しており、optimalあるいはcomplete surgeryが容易と予測されるPI 6点以下の症例や、

1 optimal surgery が不可能と予測される PI 14 点以上の症例は最初から除外されている。そ
2 の結果、PDS 群における optimal surgery の割合は 93% (完全切除は 48%) と高かったが、
3 PDS の生存期間は NAC/IDS と同等 (PFS : HR 1.06, OS : HR 1.12) であり、PDS 群では、
4 Grade 3 以上の手術合併症は、早期 48% (40 例、うち死亡 3 例)、晚期 12% (10 例、うち死
5 亡 4 例) で認められたのに比し、NAC/IDS 群では早期 10% (7 例、うち死亡 0 例)、晚期 1%
6 (1 例、うち死亡 0 例) と有意に少なかった。なお、この試験において、PDS 群における手術
7 合併症による死亡が 8% (7/84) で認められたことは、PI 8~12 の症例で高い optimal
8 surgery 率を達成するのがいかに困難であることを示している。以上の結果より、PI 8 点以上
9 に相当する、optimal surgery が困難あるいは不可能と予測される症例では、NAC/IDS は
10 PDS と比較して予後に差はないが手術合併症リスクが低いいため、行うことを推奨する。ま
11 た、高齢や、腹水・胸水貯留などにより全身状態が不良の症例にも NAC/IDS を行うことが
12 考慮される。しかし、PI 6 点以下に相当する、PDS により optimal あるいは complete
13 surgery が容易であると予測される症例では、やはり PDS が標準治療であると考えられる
14 (CQ03 参照)。

15 現時点で、S-LPS による PI スコアは optimal surgery の可否を判断するために最も客観
16 性が高い指標である^{1,9)}が、本邦ではまだ一般的ではない(CQ06-2 参照)。NCCN ガイドラ
17 イン 2019 年版において、PDS が妥当か NAC/IDS が妥当であるかは、習熟した婦人科腫瘍
18 医による判断を推奨している¹⁰⁾。本邦では、卵巣癌治療は、婦人科腫瘍修練施設あるいは
19 外科、泌尿器科、腫瘍内科医などの連携が十分に取れ、集学的治療が行える施設において
20 行うべきであり(CQ02 参照)、PDS が妥当であるか NAC/IDS が妥当であるかの判断は、
21 そのような施設に在籍しており卵巣癌に対する豊富な診療経験を有する婦人科腫瘍専門医が
22 行うべきである。なお、施設の質は手術成績や患者の予後に影響を及ぼす可能性があり、登
23 録施設を進行卵巣癌の完全切除率が 50% をこえているなどの条件を満たす施設に限定して
24 PDS と NAC/IDS を比較する TRUST 試験¹¹⁾や SUNNY 試験¹²⁾が行われつつある。

25 NAC/IDS を行う場合であっても、治療開始時点で腫瘍組織を採取し、正確な病理診断を
26 行うことが望ましい。上記の 4 試験は、主に高異型度漿液性癌を対象としており、本邦に多
27 い化学療法抵抗性の明細胞癌は 2~3% 含まれるに過ぎない。組織型を考慮した治療選択を
28 行うべきであるかは今後の課題である。

29 【参考文献】

- 31 1) Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, Surico D, Buda A, Mandato VD, et al. A multicentric trial (Olympia-
32 MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. Am J Obstet
33 Gynecol 2013 ; 209 : 462.e1-11 (ランダム) 【検】 NCT01595204
34 2) Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al ; European Organization for
35 Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group ; NCIC Clinical Trials Group.
36 Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. N Engl J Med 2010 ;
363 : 943-53 (ランダム) 【検】 NCT00003636
3) Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus

- primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS) : an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015 ; 386 : 249-57 (ランダム) 【検】 ISRCTN74802813
- 4) Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer* 2016 ; 64 : 22-31 (ランダム) 【検】 UMIN000000523
- 5) Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, et al. Comparison of survival between upfront primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomized trial : JCOG0602. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 15_suppl 5500 (ランダム) 【委】 UMIN000000523
- 6) Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial) : Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer* 2016 ; 59 : 22-33 (ランダム) 【検】 NCT01461850
- 7) Fagotti A, Vizzielli G, Ferrandina G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Survival analyses from a randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial cancer with high tumor load (SCORPION trial). *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 15_suppl 5516 (ランダム) 【委】 NCT01461850
- 8) Machida H, Tokunaga H, Matsuo K, Matsumura N, Kobayashi Y, Tabata T, et al. Survival outcome and perioperative complication related to neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and paclitaxel for advanced ovarian cancer : A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2019 Dec 4. [Epub ahead of print] (メタ) 【委】
- 9) Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, Gaarenstroom KN, Naaktgeboren CA, van Gorp T, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer : a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 : 613-21 (ランダム) 【検】 NTR2644
- 10) NCCN ガイドライン 2019 年版
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf (ガイドライン) 【委】
- 11) Reuss A, du Bois A, Harter P, Fotopoulou C, Sehouli J, Aletti G, et al. TRUST : Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer* 2019 ; 29 : 1327-31 (ランダム) 【委】 NCT02828618
- 12) Chang HK, Kim BG, Shi TY, Zang R. The 5th Shanghai Gynecologic Oncology Group (SGOG)-Korean Gynecologic Oncology Group (KGOG) joint meeting and 2016 Asia-Pacific Ovarian cancer Laparotomy and Laparoscopic Operation (APOLLO) symposium in Shanghai. *J Gynecol Oncol* 2016 ; 27 : e64 (ランダム) 【委】 NCT02859038

CQ 17

化学療法による過敏性反応(HSR)が生じた場合、同一あるいは同系統の薬剤の投与は可能か？

推奨

①非プラチナ系薬剤により軽度の HSR が発生した患者では、投与を中止して症状が消失したことを確認後、慎重に同一薬の投与を行うことを提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル C

②プラチナ系薬剤により軽度の HSR が発生した患者では、心肺停止を含む重篤な合併症に即座に対応できる状況を整えた上で、同一薬の脱感作療法や、他のプラチナ製剤への変更を行うことを提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル C

③化学療法により重度の HSR が発生した患者では、同一あるいは同系統の薬剤の投与は行わないことを推奨する。

推奨の強さ 1 (↓↓) エビデンスレベル B

目的

化学療法による過敏性反応(hypersensitivity reaction；HSR)が発生した後で、引き続き同一あるいは同系統の薬剤の投与を行えるかについて検討する。

解説

HSR は重大な有害事象の一つであり、すべての抗腫瘍薬により生じ得る。HSR は薬剤の投与中あるいは終了直後に生じることが多いが、数日後に生じることがあり、患者や家族に説明しておく必要がある。HSR は infusion reaction (IR) と allergic reaction (AR) に分類される。IR はタキサン製剤、リポソーム化ドキソルビシン、抗体薬等の非プラチナ製剤で生じることが多く、最初の数サイクルのうちに生じ、発赤や発疹等の軽度な症状を生じるが、投与速度を下げると軽快し、投与を中止すると消失することが多い。パクリタキセルによる HSR の予防には前投薬が必須とされ、投与 30 分前にデキサメタゾン 20 mg、ラニチジン 50 mg を静注しジフェンヒドラミン 50 mg を経口投与する short-course premedication¹⁾による HSR の頻度は、以前の後方視的検討では 4.7%²⁾、最近の前方視的検討では 18.5%と報告されている³⁾(ラニチジンから発がん性物質である N - ニトロソジメチルアミンが検出され、2019 年 10 月より使用中止となった。代わりにファモチジン 20 mg が用いられる)。またドセタキセルに関する前方視的検討では、ステロイドを前投薬として投与して 11.5%に HSR が生じていた⁴⁾。パクリタキセルの前投薬に関する前方視的試験において IR と考えられる軽度の HSR が発生した際、投与中断による症状消失後、51 例全例³⁾や 10 例全例⁵⁾で再

投与が可能であったと報告されている。

一方、ARは、軽度な症状で終わるものもあるが、呼吸困難、全身性の蕁麻疹、嘔吐、腹痛、下痢、血圧の変化、胸部痛、背部痛、腰痛など、IRよりも重篤かつ多彩な症状をきたしやすく、その症状は投与を中止した後も持続することが多い。プラチナ製剤によるHSRの多くはARであり、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く(6~21回、平均8回)、12~19%でみられる^{6,7)}。プラチナ製剤によるHSRを生じた際、単純な再投与ではHSRが再発する可能性が高く⁶⁾、プラチナ製剤を用いる際は脱感作療法あるいは別のプラチナ製剤への変更を行う。脱感作療法のための投与方法は定まっておらず、施設ごとに様々なプロトコールで行われている。カルボプラチンによるHSR 56例(うちGrade 1, 2は53例)あるいは皮膚試験陽性73例の計129例における後方視的検討で、ステロイド薬と抗ヒスタミン薬の前投薬を行った上で4段階希釈による脱感作療法(30 mL生食に1/1,000希釈で30分間で投与→50 mL生食に1/100希釈で30分間で投与→100 mL生食に1/10希釈で30分間で投与→250 mL生食に残りを入れて90分以上かけて投与)を行ったところ、**脱感作療法中に35例(27%)でHSRが認められ、うちGrade 3, 4は3例、死亡は1例**であった⁸⁾。また、カルボプラチンによる軽度のHSRの後に他のプラチナ製剤への変更を試みたケースシリーズでは、HSRの再発はネダプラチン投与15例中4例(27%) (うちGrade 3は2例)⁹⁾、シスプラチンでは38例中5例(13%)¹⁰⁾や24例中6例(25%)¹¹⁾で認められ、また、**シスプラチンへの変更で重篤なHSRが生じて死亡した例**も報告されている¹²⁾。このように、プラチナ製剤の再投与は重篤なHSRを生じ得るため、その必要性の有無について十分に検討した上で、再投与する際は救命処置の体制を整えた上で行うべきである。

重度のHSRが生じた場合、同一あるいは同系統の薬剤の再投与のエビデンスは限られているが、タキサン製剤による重度のHSRに関してはアレルギーや脱感作療法の専門家のグループから報告がある。パクリタキセルによる重度のHSRを認めた22例で10段階脱感作療法を行い、1例で重度のHSRが認められたと報告された¹³⁾。一方、パクリタキセルによる重度のHSRを認めた10例でドセタキセルへ変更したところ、9例で重度のHSRが認められた¹⁴⁾。また、重度のHSRのために、パクリタキセルからドセタキセルへ変更した8例中3例、ドセタキセルからパクリタキセルへ変更した9例中4例で重度のHSRが再発した¹⁵⁾。Grade 3以上のHSRが生じた場合の同一あるいは同系統の薬剤の投与は、NCCNガイドライン2019年版ではアレルギーの専門家に相談せずに行うべきではないとされ¹⁶⁾、ESMOガイドラインでは行うべきではないとされている¹⁷⁾。Grade 3以上のHSRを認めた場合の再投与は、産婦人科専門医や婦人科腫瘍専門医が標準医療として行うものではなく、本ガイドラインの範疇をこえていると考えられる。

付記 HSRのグレード分類(CTCAE v5.0)

• Infusion reaction

Grade 1 軽度で一過性の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない

Grade 2 治療または点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療(例：抗ヒスタミン薬, NSAIDs, 麻薬性薬剤, 静脈内輸液)には速やかに反応する；≤24時間の予防的投薬を要する

Grade 3 遷延(例：症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない)；一度改善しても再発する；続発症により入院を要する

Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する

• Allergic reaction

Grade 1 全身の治療を要さない

Grade 2 内服治療を要する

Grade 3 気管支痙攣；続発症により入院を要する；静脈内投与による治療を要する

Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する

【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 : 1263-8(ケースシリーズ) 【旧】
- 2) Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, Smolinski S, Ozols RF. Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. Ann Oncol 1997 ; 8 : 611-4(ケースシリーズ) 【旧】
- 3) Yanaranop M, Chaithongwongwatthana S. Intravenous versus oral dexamethasone for prophylaxis of paclitaxel-associated hypersensitivity reaction in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer : A double-blind randomized controlled trial. Asia Pac J Clin Oncol 2016 ; 12 : 289-99(ランダム) 【検】 NCT02349763
- 4) Mackey JR, Ramos-Vazquez M, Lipatov O, McCarthy N, Krasnozhan D, Semiglazov V, et al. Primary results of ROSE/TRIO-12, a randomized placebo-controlled phase III trial evaluating the addition of ramucirumab to first-line docetaxel chemotherapy in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2015 ; 33 : 141-8(ランダム) 【検】 NCT00703326
- 5) Jeerakornpassawat D, Suprasert P. Randomized, controlled trial of dexamethasone versus dexamethasone plus hydrocortisone as prophylaxis for hypersensitivity reactions due to paclitaxel treatment for gynecologic cancer. Int J Gynecol Cancer 2017 ; 27 : 1794-801(ランダム) 【検】 TCTR20151122001 in the Thai Clinical Trials Registry
- 6) 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(ケースシリーズ) 【旧】
- 7) Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, Arnaouti T, Kalahanis N, Tsigris C, et al. Hypersensitivity reactions to carboplatin administration are common but not always severe : a 10-year experience. Oncology 2001 ; 61 : 129-33(ケースシリーズ) 【旧】
- 8) Altwerger G, Gressel GM, English DP, Nelson WK, Carusillo N, Silasi DA, et al. Platinum desensitization in patients with carboplatin hypersensitivity : A single-institution retrospective study. Gynecol Oncol 2017 ; 144 : 77-82(ケースシリーズ) 【検】
- 9) 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 : 336-40(ケースシリーズ) 【旧】
- 10) Bergamini A, Pisano C, Di Napoli M, Arenare L, Della Pepa C, Tambaro R, et al. Cisplatin can be safely administered to ovarian cancer patients with hypersensitivity to carboplatin. Gynecol Oncol 2017 ; 144 : 72-6(ケースシリーズ) 【検】
- 11) Callahan MB, Lachance JA, Stone RL, Kelsey J, Rice LW, Jazaeri AA. Use of cisplatin without desensitization after carboplatin hypersensitivity reaction in epithelial ovarian and primary peritoneal

- cancer. Am J Obstet Gynecol 2007 ; 197 : 199.e1-4(ケースシリーズ) 【委】 1
- 12) Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, Hensley ML, Spriggs DR. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. Gynecol Oncol 2002 ; 84 : 378-82(ケースシリーズ) 【旧】 2
- 13) Lopez-Gonzalez P, Madrigal-Burgaleta R, Carpio-Escalona LV, Bernal-Rubio L, Guerra E, Berges-Gimeno MP, et al. Assessment of antihistamines and corticosteroids as premedication in rapid drug desensitization to paclitaxel : outcomes in 155 procedures. J Allergy Clin Immunol Pract 2018 ; 6 : 1356-62(非ランダム) 【検】 3
- 14) Dizon DS, Schwartz J, Rojan A, Miller J, Pires L, Disilvestro P, et al. Cross-sensitivity between paclitaxel and docetaxel in a women's cancers program. Gynecol Oncol 2006 ; 100 : 149-51(ケースシリーズ) 【委】 4
- 15) Sánchez-Muñoz A, Jiménez B, García-Tapiador A, Romero-García G, Medina L, Navarro V, et al. Cross-sensitivity between taxanes in patients with breast cancer. Clin Transl Oncol 2011 ; 13 : 904-6(ケースシリーズ) 【委】 5
- 16) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. 2019(ガイドライン) 【委】 6
- 17) Roselló S, Blasco I, García Fabregat L, Cervantes A, Jordan K, ESMO Guidelines Committee. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy : ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2017 ; 28 (suppl_4) : iv100-iv118(ガイドライン) 【委】 7

DRAFT

CQ 19

治療後の経過観察で推奨される間隔は？

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

を提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル C

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 2018 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 年ごとの受診が推奨されており¹⁾、ESMO-ESGO ガイドライン 2019 年版では最初の 2 年間は 3～4 カ月ごと、その後 3 年間は 6 カ月ごとの受診が推奨されている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り³⁾、逆に頻回の受診は再発の不安を増幅させる結果となり QOL の低下につながる可能性が指摘されている⁴⁾。

比較的サンプル数の多い臨床試験の成績をみると、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^{5,6)}、進行卵巣癌では 17～21 カ月程度であることから^{7,8)}、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⁹⁾、5 年以上の長期的な経過観察は必要である。

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¹⁰⁾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¹¹⁾がある。一方、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¹²⁾に加え、再発時の手術で完全切除が可能であった症例での予後が改善されるとの報告¹³⁻¹⁵⁾もある (CQ28 参照)。

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。また上記の受診間隔にかかわらず、腹痛や腹部膨満感といった再発を疑う症状を患者に伝えておき、有症状時に受診できる環境を整えておくことも重要である¹⁾。

【参考文献】

- 1) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 2. 2018). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp(ガイドライン)【委】
- 2) Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer : pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumors and recurrent disease. Ann Oncol 2019 ; 30 : 672-705(ガイドライン)【委】
- 3) NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. JAMA 1995 ; 273 : 491-7(ガイドライン)【旧】
- 4) Le T, Kennedy EB, Dodge J, Elit L. Follow-up of patients who are clinically disease-free after primary treatment for fallopian tube, primary peritoneal or epithelial ovarian cancer : a program in evidence-based care guideline adaptation. Curr Oncol 2016 ; 23 : 343-50(ガイドライン)【検】
- 5) Rubin SC, Wong GY, Curtin JP, Barakat RR, Hakes TB, Hoskins WJ. Platinum-based chemotherapy of high-risk stage I epithelial ovarian cancer following comprehensive surgical staging. Obstet Gynecol 1993 ; 82 : 143-7(ケースコントロール)【旧】
- 6) Gadducci A, Sartori E, Maggino T, Zola P, Landoni F, Fanucchi A, et al. Analysis of failures in patients with stage I ovarian cancer : an Italian multicenter study. Int J Gynecol Cancer 1997 ; 7 : 445-50(ケースコントロール)【旧】
- 7) 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 : 1320-9(ランダム)【旧】
- 8) Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer : a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 3194-200(ランダム)【旧】
- 9) Dembo AJ. Controversy over combination chemotherapy in advanced ovarian cancer : what we learn from reports of matured data. J Clin Oncol 1986 ; 4 : 1573-6(メタ)【●】
- 10) 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 : 1155-63(ランダム)【旧】
- 11) 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 : 367-74(ケースコントロール)【旧】
- 12) 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 : 336-40(ケースコントロール)【旧】
- 13) Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer : the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. Ann Surg Oncol 2006 ; 13 : 1702-10(ケースコントロール)【委】
- 14) Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer : The multicenter intergroup study DESKTOP II. A project of the AGO kommission OVAR, AGO study group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. Int J Gynecol Cancer 2011 ; 21 : 289-95(コホート)【委】

1 15) du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Gregg S, et al. Randomized cotrolled phase III
2 study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer : AGO
3 DESKTOP III/ENGOT ov20. J Clin Oncol 2017 ; 35(Suppl) : 5501 (ランダム) 【委】
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

DRAFT

CQ 20

治療後の問診，内診，腫瘍マーカー測定，画像検査は奨められるか？

推奨

①問診，内診，経腔超音波断層法検査は毎回行うことを推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル C

②腫瘍マーカー測定，CT 検査は必要に応じて適宜行うことを推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル C

明日への提言

治療後の経過観察の最大の目的は，再発の早期発見・早期治療により予後を改善させることにある。CA125をはじめとする腫瘍マーカーの測定やCTなどの画像検索を定期的に行うことにより再発治療の選択肢が広がり，予後が改善されるというエビデンスの蓄積が今後必要になってくる。

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を測定することを推奨している¹⁾。また，ESMOのconsensus conference recommendationでは，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の上昇により再発を疑った時のみに実施することを推奨している²⁾。NCCNガイドライン2018年版では，問診，内診のほか，治療前にCA125や他の腫瘍マーカーが上昇していた患者に対しては腫瘍マーカーの測定を推奨し，画像診断(CT，MRI，PET/CT)は必要に応じて実施するとしている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，および内診時の経腔超音波断層法検査，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，すべての症例でCA125の上昇もしくは再発に関連する自覚症状を有してお

1 り、理学的所見が発見の契機であったものは3例(3.8%)のみであった⁵⁾。しかし、骨盤内に
2 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
3 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と
4 考えられる。

5 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
6 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)}。

7 CA125は卵巣癌では最も陽性率の高い腫瘍マーカーであり、35 U/mLをカットオフ値と
8 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
9 所見の出現する3~5カ月前から上昇し^{9,10)}、症状の出現する4~5カ月前から上昇してくる
10 との報告もある¹¹⁾。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
11 なされているので、閉経後女性と同様に考えて15~20 U/mLとすべきとの意見がある^{8,12)}。
12 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
13 ある¹³⁾。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
14 性を否定できない¹⁴⁾。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
15 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¹⁵⁾、1カ月に25 U/mL
16 以上の上昇がみられる場合¹²⁾、経過中に倍化する場合¹⁶⁾、正常範囲であっても10 U/mL以
17 上増加する場合¹⁷⁾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される。
18 組織型や治療前の進行期の影響で治療開始時にCA125が正常値であっても、再発時に腹水
19 貯留や腹腔内播種を伴った場合にCA125が上昇してくることが多いため、定期的なCA125
20 の測定は有用であると考えられる。

21 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
22 ニングとして汎用されているが、欠点として、1 cm以下の微細な病巣やリンパ節転移の検出
23 感度が低いことに留意すべきである^{14,18)}。具体的な検査の間隔や時期についてのエビデ
24 ンスはなく、NCCNガイドライン2018年版では臨床的に適応がある場合、すなわち再発が疑
25 われた時に施行すべきとされ、ルーチンでの撮影は推奨されていない³⁾。一方、ESMO-
26 ESGOガイドライン2019年版では、治療開始前のCA125が正常値であった症例に対して
27 は、定期的な画像検索を推奨している²⁾。早期再発の発見に際して画像検査が最初の所見と
28 なることもあり、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
29 することが望ましい。

30 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
31 値を示している(MRI, CT感度0.75, 0.79, 特異度0.78, 0.84)¹⁴⁾。しかしながら、メタアナ
32 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
33 では検出困難である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
34 0.89)¹⁹⁾、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²⁰⁾。

35 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(感度0.94,
36 特異度0.94)²¹⁾。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 : 491-7(ガイドライン) 【旧】
- 2) Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumors and recurrent disease. Ann Oncol 2019 ; 30 : 672-705(ガイドライン) 【委】
- 3) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 2. 2018). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp(ガイドライン) 【委】
- 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 : 205-8(ケースコントロール) 【旧】
- 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 : 158-61(ケースコントロール) 【旧】
- 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 : 1551-4(ケースコントロール) 【旧】
- 7) Kainz C, Prayer L, Gitsch G, Stiglbauer R, Kramer J, Reinhaller A, et al. The diagnostic value of magnetic resonance imaging for the detection of tumor recurrence in patients with carcinoma of the ovaries. J Am Coll Surg 1994 ; 178 : 239-44(コホート) 【旧】
- 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 : 251-6(ケースコントロール) 【旧】
- 9) Tuxen MK, Sölétormos G, Dombernowsky P. Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. Cancer Treat Rev 1995 ; 21 : 215-45(メタ) 【旧】
- 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(メタ) 【旧】
- 11) Rustin GJ. What surveillance plan should be advised for patients in remission after completion of first-line therapy for advanced ovarian cancer? Int J Gynecol Cancer 2010 ; 20 : S27-8(ケースコントロール) 【委】
- 12) Meier W, Baumgartner L, Stieber P, Hasholzner U, Fateh-Moghadam A. CA125 based diagnosis and therapy in recurrent ovarian cancer. Anticancer Res 1997 ; 17 : 3019-20(ケースコントロール) 【旧】
- 13) Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125 : a North Thames Ovary Group Study. Ann Oncol 1996 ; 7 : 361-4(ケースコントロール) 【旧】
- 14) 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 : 164-74(メタ) 【旧】
- 15) 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 : 233-5(ケースシリーズ) 【旧】
- 16) Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, Mahmoudi M, Meyer T. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 4054-7(ケースコン

トロール)【旧】

- 1
2 17) Santillan A, Garg R, Zahurak ML, Gardner GJ, Giuntoli RL 2nd, Armstrong DK, et al. Risk of epithelial
3 ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. J Clin
4 Oncol 2005 ; 23 : 9338-43 (ケースコントロール)【旧】
- 5 18) Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, Pothuri B, Venkatraman E, Chi D, et al. Peritoneal metastases:
6 detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. Radiology 2002 ; 223 : 495-9 (ケースコントロー
7 ル)【旧】
- 8 19) Kim CK, Park BK, Choi JY, Kim BG, Han H. Detection of recurrent ovarian cancer at MRI : comparison
9 with integrated PET/CT. J Comput Assist Tomogr 2007 ; 31 : 868-75 (ケースコントロール)【旧】
- 10 20) Satoh Y, Ichikawa T, Motosugi U, Kimura K, Sou H, Sano K, et al. Diagnosis of peritoneal dissem
11 ination : comparison of 18F-FDG PET/CT, diffusion-weighted MRI, and contrast-enhanced MDCT.
12 Am J Roentgenol 2011 ; 196 : 447-53 (ケースコントロール)【旧】
- 13 21) Suppiah S, Chang WL, Hassan HA, Kaewput C, Asri AAA, Saad FFA, et al. Systematic Review on the
14 accuracy of positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography/
15 magnetic resonance imaging in the management of ovarian cancer: Is functional information really
16 needed? World J Nucl Med 2017 ; 16 : 176-85 (メタ)【検】
- 17 22) Fulham MJ, Carter J, Baldey A, Hicks RJ, Ramshaw JE, Gibson M. The impact of PET-CT in
18 suspected recurrent ovarian cancer : A prospective multi-centre study as part of the Australian PET
19 Data Collection Project. Gynecol Oncol 2009 ; 112 : 462-8 (コホート)【旧】
- 20 23) Risum S, Høgdall C, Markova E, Berthelsen AK, Loft A, Jensen F, et al. Influence of 2-(18F) fluoro-2-
21 deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography on recurrent ovarian cancer
22 diagnosis and on selection of patients for secondary cytoreductive surgery. Int J Gynecol Cancer 2009 ;
23 19 : 600-4 (ケースコントロール)【旧】

DRAFT

CQ 21

経過観察中に無症状でCA125が上昇した場合、治療は奨められるか？

推奨

CA125 上昇のみに基づく早期治療介入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

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言えない。

再発卵巣癌に対する早期治療にメリットがあるかどうか、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。結果として、一次登録された1,442人のうちCA125 が上昇した529例(37%)が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ものの、早期治療群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カ月と両群間で差を認めなかった。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測定の数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。²⁹
 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的腫瘍減量手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、本結果が必ずしもすべての組織型に当てはまるとは言えない。例えば、粘液性癌ではCA19-9やCEA値がしばしば上昇するが、現状ではすべ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、CA125 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ものである¹⁾。さらに最近でも³⁶

1 CA125 上昇のみでの治療介入は全生存期間に寄与していないことが示された⁶⁾。しかしな
2 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
3 り、それ自体を否定するものではない。

4 **【参考文献】**

- 5
- 6 1) Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al ; MRC OV05 ; EORTC
7 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC
8 55955) : a randomised trial. Lancet 2010 ; 376 : 1155-63(ランダム) **【旧】**
- 9 2) Morris RT, Monk BJ. Ovarian cancer : relevant therapy, not timing, is paramount. Lancet 2010 ; 376 :
10 1120-2(横断) **【旧】**
- 11 3) Chitale R. Monitoring ovarian cancer : CA125 trial stirs controversy. J Natl Cancer Inst 2009 ; 101 :
12 1233-5(横断) **【旧】**
- 13 4) Guarneri V, Barbieri E, Dieci MV, Piacentini F, Conte P. Timing for starting second-line therapy in
14 recurrent ovarian cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2011 ; 11 : 49-55(メタ) **【旧】**
- 15 5) Verheijen RH, Cibula D, Zola P, Reed N ; Council of the European Society of Gynaecologic Oncology.
16 Cancer antigen 125 : lost to follow-up? : a European society of gynaecological oncology consensus
17 statement. Int J Gynecol Cancer 2012 ; 22 : 170-4(メタ) **【旧】**
- 18 6) Lindemann K, Kristensen G, Mirza MR, Davies L, Hilpert F, Romero I, et al. Poor concordance between
19 CA-125 and RECIST at the time of disease progression in patients with platinum-resistant ovarian
20 cancer : analysis of the AURELIA trial. Ann Oncol 2016 ; 27 : 1505-10(ランダム) **【検】**
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36

DRAFT

CQ 22

卵巣癌治療中や治療終了後にホルモン補充療法(HRT)は奨められるか？

推奨

卵巣癌術後早期からHRTを行うことを推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B

明日への提言

がんサバイバーのQOLの維持・向上においてHRTによるベネフィットが大きいことは明らかである。しかし、明細胞癌の多い日本人における卵巣癌治療後のHRTのデータはなく、メタアナリシスやRCTには日本人のデータが含まれていないため、今後、本邦からの進行卵巣癌治療中および治療後におけるHRTの有効性、安全性を検証する臨床試験の構築およびエビデンスの蓄積が必要である。

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いるため、閉経前女性では治療に伴う急激なエストロゲンレベルの低下から更年期障害様症状、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考慮することが必要となる。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。現時点で、卵巣癌術後のHRTにより再発率が上昇するという報告はみられない³⁾。2015年に報告された2つのRCTと4つのコホート研究を含む2件のメタアナリシスでは、いずれも上皮性卵巣癌術後のHRTは再発率への影響はなく、また全生存率(overall survival; OS)を向上させていた^{4,5)}。また、漿液性癌を除いた後方視的コホートの検討では、55歳未満の女性においては術後にHRTを施行した症例で無病生存期間(disease free survival; DFS)が延長しており、いずれの年齢層でもHRT施行者と未施行者の間でOSには差はなかった⁶⁾。さらに、約19年間追跡されたRCTでは、卵巣癌術後にHRTを行った症例群でOSが有意に延長していたと報告されている⁷⁾。開始時期としては、術後6~8週間でHRTを開始しているRCTの報告があり⁸⁾、それ以外にも報告されている多くの研究は、Ⅲ期およびⅣ期の進行卵巣癌症

例を含め、初回術後早期にHRTを開始している⁴⁾。組織型別では、漿液性癌、粘液性癌、類内膜癌およびその他に分類し、卵巣癌治療後のHRTによる死亡リスクをみた検討では、漿液性癌で有意に低く(HR=0.69, 95%CI 0.48-0.98)、他の組織型では有意差はみられなかった(HR=0.83, 95%CI 0.65-1.08)⁹⁾。

これらの報告から、**卵巣癌患者に対するHRTは少なくとも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、術後早期からHRTの施行は奨められる。**ただし、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、投与期間、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、個々の患者の状態を勘案し¹⁰⁾、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必要である(HRTの施行に際しては、HRTガイドライン¹⁰⁾を参照)。

ベパシズマブ併用療法で卵巣癌治療が長期に及ぶ症例が増えている。卵巣癌治療中のHRTが治療効果や血栓症等の合併症発症に影響するかどうかのエビデンスは得られていない。ベパシズマブ併用療法を行う症例においては、卵巣癌治療終了後にHRTを施行することが現時点では妥当と思われる。一方、顆粒膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫などに対する術後HRTについては、施行を懸念する意見もあるが、再発リスクが上昇するというエビデンスは乏しい。ただし、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の施行は避けた方がよいという意見がある^{3,10)}。

【参考文献】

- 1) Saito T, Takahashi F, Katabuchi H; 2016 Committee on Gynecologic Oncology of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Annual Report of the Committee on Gynecologic Oncology, Japan Society of Obstetrics and Gynecology: Patient Annual Report for 2014 and Treatment Annual Report for 2009. J Obstet Gynaecol Res 2017; 43: 1667-77(横断)【委】
- 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: 821-8(コホート)【旧】
- 3) The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2017; 24: 728-53(ガイドライン)【検】
- 4) Li D, Ding CY, Qiu LH. Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol; 2015; 139: 355-62(メタアナリシス)【検】
- 5) Pergialiotis V, Pitsouni E, Prodromidou A, Frountzas M, Perrea DN, Vlachos GD. Hormone therapy for ovarian cancer survivors: systematic review and meta-analysis. Menopause 2016; 23: 335-42(メタアナリシス)【検】
- 6) Power L, Lefas G, Lambert P, Kim D, Evaniuk D, Lotocki R, et al. Hormone use after nonserous epithelial ovarian cancer: overall and disease-free survival. Obstet Gynecol 2016; 127: 837-47(コホート)【検】
- 7) Eeles RA, Morden JP, Gore M, Mansi J, Glees J, Wenzl M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. J Clin Oncol 2015; 33: 4138-44(ランダム)【検】

- 8) Guiozzi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors : A randomized controlled trial. Cancer 1999 ; 86 : 1013-8(ランダム)【委】
- 9) 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 : 2907-15(コホート)【委】
- 10) 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 2017 年度版. 日本産科婦人科学会, 東京, 2017(ガイドライン)【委】

DRAFT