

## 第2章 ■ 上皮性卵巣腫瘍

### ① 概 論

本邦の卵巣がん罹患数は毎年約6,000人で、1995年には3,892人が卵巣がん（悪性卵巣腫瘍）で死亡し、さらに近年死亡数が増加傾向にある<sup>1)</sup>。卵巣は腹腔内臓器であるために腫瘍が発生しても自覚症状に乏しく、また適切な検診法がないことから、卵巣がんの約半数の症例がIII, IV期の進行癌で発見される<sup>2) 3)</sup>。

シスプラチンの登場により上皮性卵巣癌（以下、卵巣癌とする）の治療成績には向上がみられたが、進行卵巣癌（III, IV期）の5年生存率はおよそ20%にとどまり、婦人性器悪性腫瘍の中でも最も予後不良とされていた。その後パクリタキセルが導入されたことにより、III, IV期の進行癌患者の5年生存率が明らかに改善していることがSEER (National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results) にて確認された<sup>4)</sup> (表3)。加えてパクリタキセル+シスプラチンの併用療法が以前のシクロフォスホミド+シスプラチン療法よりも完全寛解率や生存率で有意に優れているという結果 (GOG111, OV-10) が報告された<sup>5) 6)</sup>。その結果、卵巣癌に対する初回化学療法の標準レジメンは現在パクリタキセルとプラチナ製剤の組み合わせとされている。しかしながら長期生存率は依然として不良であり、5年生存率が約30%、10年生存率が約10%である<sup>5)</sup>。

以上のように、卵巣癌、特に進行癌の治療成績は現在も決して良好とはいえず、医師、患者ともに当疾患が難治性であることを十分認識する必要がある。今後、より高い抗腫瘍効果を有し、延命に寄与する化学療法のレジメンの開発が待たれる。

表3 期間別、進行期別の5年生存率

FIGO 分類	卵巣癌と診断された症例		
	1983～1987年 パクリタキセルを含まない治療 (2,194例)	1988～1994年 パクリタキセルを含む治療 (2,082例)	p 値
I 期	89.64%	92.55%	0.05
II 期	74.31%	70.12%	NS
III 期	29.89%	37.45%	< 0.01
IV 期	18.05%	25.47%	< 0.01

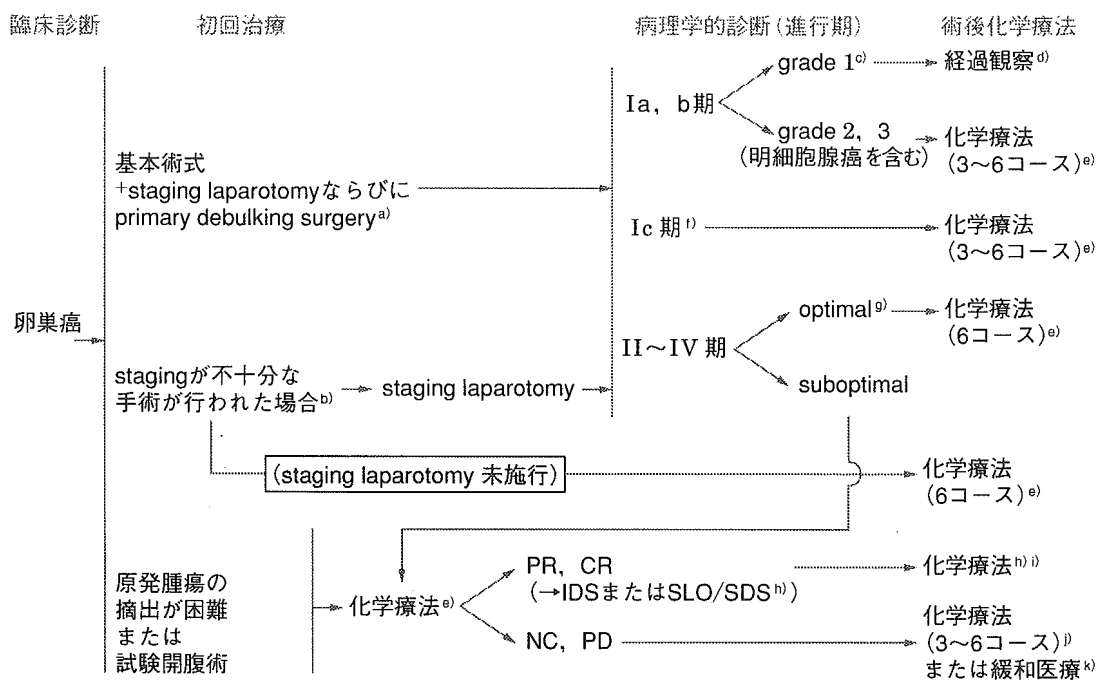
FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics, NS : not significant

12 第2章 上皮性卵巣腫瘍

II 卵巣癌の治療

治療フローチャート

NCCNガイドライン<sup>1)</sup>より引用、一部改変



CR : complete response, PR : partial response, NC : no change, PD : progressive disease

フローチャートの解説 — 進行期別に見た治療法の選択 —

a) 早期癌では、stagingの正確さを期するためだけではなく、後療法を省略できる症例を抽出する観点からも、広範囲に渡る系統的な腹腔内および後腹膜腔の検索を行うことが推奨される (staging laparotomy)<sup>2)~9)</sup> (II, A<sup>3)</sup>).

進行癌においては基本術式ならびに staging laparotomy に加えて腹腔内播種や転移病巣の可及的摘出を行うが、完全摘出ができない場合でもできるだけ小病巣 optimal になるように努める (debulking surgery)<sup>10) 11)</sup> (II, A<sup>3)</sup>).

b) 初回手術で厳密な検索が行われていない場合には再開腹による staging laparotomy の完遂が望ましい (III, C).

再開腹が行われなかった場合には残存病変があることを想定して補助化学療法を6コース行う (III, B). 初回手術時所見から Ia 期または Ib 期と考えられ、かつ病理所見が grade 1 であった場合でも、補助化学療法を省略するためには原則として再開腹により進行期を確定する (III, B).

一方、初回手術の所見から明らかな残存病変が疑われ suboptimal 症例と考えられる場合には、再開腹による staging laparotomy に加え debulking surgery を追加する。

## II. 卵巣癌の治療 13

- 再開腹を行わない場合には suboptimal 症例の取り扱いに準じる (III, A').
- c) 組織学的分化度 (grade) は腺癌成分の中に占める充実性増殖の割合によって grade 1 ~ 3 に分類される。grade 1 は充実性増殖の占める割合が 5% 以下, grade 2 は 6 ~ 50%, grade 3 は 50% を越えるものとされている。しかし FIGO<sup>12)</sup> や WHO<sup>13)</sup>, GOG<sup>14)</sup> などから独自の分類が提唱されており, 一定の見解をみるには至っていない<sup>15) 16)</sup>。なお明細胞腺癌については分化度の分類は適応されない。
- d) 目下のところ, Ia, Ib 期かつ grade 1 の症例に対しては後療法なしとして経過観察を推奨する (II, A)。grade 1 だけでなく grade 2 のものでも十分に staging が行われ腫瘍が卵巣にのみ限局していた症例, すなわち Ia, Ib 期では再発のリスクが低く, 後療法を行わなくても良好な予後が得られている<sup>10) 17) ~ 20)</sup>。
- e) 標準的化学療法として, パクリタキセルとカルボプラチンの併用療法が推奨される (II, A)。
- f) 腹腔内細胞診が陽性的の場合 [Ic (1, 2)], 自然被膜破綻の [Ic (a)] が認められる場合が Ia, Ib 期より予後不良といわれる<sup>21)</sup>。一方, 手術操作による被膜破綻 [Ic (b)] が予後に影響するという見解と<sup>22) ~ 24)</sup>, 影響しないとする見解があり<sup>25) ~ 27)</sup>, 一定の結論は得られていない (III, B)。
- g) debulking surgery によって最大残存腫瘍径が 1cm 以下にできた場合を optimal, それ以上の場合には suboptimal とすることが多い。
- h) suboptimal 症例で標準的化学療法により臨床的に CR が得られた場合には, その後の化学療法を省略しうる (III, C)。また PR の場合は secondary debulking surgery (SDS) (16 ページ参照) が考慮される場合もあるが, その後に行われる化学療法は再発卵巣癌の salvage chemotherapy に準じる。
- i) interval debulking surgery (IDS) (16 ページ参照) が行われた場合は, 標準的化学療法を完遂する。臨床的に CR が得られた場合には, 維持化学療法を考慮する場合もある (III, C)。
- j) 再発卵巣癌の salvage chemotherapy に準じる。
- k) 再発卵巣癌の緩和医療に準じる。

## 14 第2章 上皮性卵巣腫瘍

## Ⅲ 手術療法

## A. 手術の適応

内診・超音波などにて臨床的に卵巣腫瘍が認められた場合、まず腫瘍性か非腫瘍性かの鑑別に努める。非腫瘍性の場合には画像診断や月経周期に伴うサイズの変化で鑑別できることが多い。腫瘍性であると判断された場合、手術適応が検討される。手術適応を考える場合には、悪性か良性かの鑑別診断が重要となる。いずれの段階でも、良性・悪性の判定がつかない場合は、術中迅速病理検査を行うことのできる高次の医療機関に紹介することが推奨される(Ⅳ, A')。

## コメント

1. 腫瘍の大きさという観点からみると、腫瘍性の場合には生殖年齢であれば腫瘍径が6～7cmまでは経過観察してよいが、閉経以後の患者では5cmに基準をおく<sup>1)～5)</sup>。
2. 定期的観察で腫瘍の増大傾向の認められる場合には手術を考慮する。
3. 大きさだけでなく、超音波・CT/MRI<sup>6)～8)</sup>(造影検査が望ましい)による画像診断にて腫瘍の性状を観察する。画像診断では、多房性腫瘍、充実部の存在、腹水の存在、両側性腫瘍などの所見が重要である。
4. 腫瘍マーカー値(表4)も参考にして良性・悪性の鑑別を総合的に判断する<sup>9) 10)</sup>。

表4 卵巣腫瘍の組織発生と腫瘍マーカーの選択

コア蛋白関連抗原	CA125, CA130, CA602
母核糖鎖関連抗原	CA546, CA72-4, STN
基幹糖鎖関連抗原	CA19-9, SLX
胎児性蛋白	CEA
その他	GAT
胚細胞腫瘍	AFP, hCG, SCC, LDH
性索間質性腫瘍	estrogen, androgen, inhibin-A <sup>#</sup>

表層上皮性・間質性腫瘍：種類の違うマーカーの組み合わせが推奨される

#：保険適応外

## B. 手術の目的

1. 卵巣腫瘍の確定診断すなわち悪性腫瘍か否かを知ること。
2. 悪性腫瘍ならばその組織型と進行期の確定 (surgical staging)。
3. 病巣の完全摘出または最大限の腫瘍減量 (maximum debulking)。
4. 後療法のための情報を得ること。

—以上1～4に対するエビデンスのレベル・推奨の強さはすべて(Ⅲ, A')—

### コメント

卵巣癌の重要な臨床病理学的予後因子には、(1)患者因子<sup>1)~6)</sup>、(2)腫瘍因子、(3)治療因子(手術および化学療法に関係するもの)などがあり、多変量解析の手法を用いて詳細に検討がなされてきた。それら予後因子が手術の目的と密接に関連するので、以下に卵巣癌の予後因子と知られているものを列挙する。

#### 卵巣癌の予後因子

1. 腫瘍因子では、まず進行期が最も予後と相関する<sup>7)~10)</sup>。
2. 手術の完遂度は手術に関連する治療因子のうちでも特に重要な予後因子である。すなわち術後の残存腫瘍径は化学療法に対する反応性や患者のQOL、さらには平均生存期間に影響を与える<sup>11)~16)</sup>。残存腫瘍径が1cm以下の場合を optimal surgery とする報告が多い<sup>17)</sup>。
3. リンパ節転移例では予後不良である。しかし、後腹膜リンパ節(骨盤・傍大動脈)郭清術を施行してリンパ節転移のみによって IIIc 期とされた症例は、腹腔内播種のために IIIc 期とされた症例より予後良好である<sup>15) 18)~22)</sup>。
4. 組織型では、粘液性腺癌や明細胞腺癌が化学療法に低感受性であることなどから、他の組織型に比べると予後不良である<sup>11) 23)~28)</sup>。
5. 組織学的分化度(grade)も重要な予後因子であり、分化が低いほど予後が不良である。I期では特に重要な意義をもつ<sup>25) 26) 29) 30)</sup>。
6. 治療開始時の腹水量および腫瘍量はI期では有意な予後因子である<sup>31)</sup>。

## 16 第2章 上皮性卵巣腫瘍

## C. 手術療法に関する用語の定義

基本術式	両側付属器摘出術・子宮摘出術・大網切除術
staging laparotomy	進行期の確定に必要な手技を含む手術
試験開腹	原発腫瘍の摘出が困難で生検と最小限の進行期確認に留める手術
cytoreductive surgery (腫瘍減量手術)	病巣の完全摘出または可及的に最大限の腫瘍減量に必要な手技を含む手術
・ primary debulking surgery	初回手術時に病巣の完全摘出または可及的に最大限の腫瘍減量を行う手術
・ interval debulking surgery (IDS) (早期腫瘍減量または縮小手術)	残存腫瘍に対し、2～3回の化学療法を行い、奏効が得られた症例に対して、残存する腫瘍を切除する手術 (1) neoadjuvant chemotherapy による cytoreduction 後に行う IDS (2) 初回手術で腫瘍が残存した場合、その後の化学療法による cytoreduction 後に行う IDS
・ secondary debulking surgery (SDS) (二次的腫瘍減量または縮小手術)	計画された初回化学療法終了後に認められる残存、再発腫瘍を切除する手術 (1) 初回手術が行われなかった場合 (2) 初回手術が完全であった場合 (3) 初回手術で腫瘍が残存した場合
second look operation (SLO)	初回手術後、臨床的寛解と判断され術後化学療法の効果判定と化学療法の打ち切りの判断として行われる手技 その際発見された再発腫瘍を切除するものは SLO/SDS と表現

注記 (1) cytoreduction：悪性腫瘍細胞を可及的に除去する概念

i) 抗がん剤や放射線による cytoreduction ii) 手術による cytoreduction

(2) debulking：手術において、完全切除が行い得ず、腫瘍容積を縮小して化学療法や放射線療法による治療効果を高める狭義の手術による cytoreduction の概念

## コメント

本ガイドラインでは手術の目的を遂行するのに不可欠な手術手技を基本術式として表記した。一次のおよび二次的腫瘍減量または縮小を意味する用語として cytoreduction, debulking<sup>1) 2)</sup>が使用されているが、必ずしも定義が一般化していない。混乱を避ける意味でも用語の統一は重要であるため、本ガイドラインで用いる用語の定義を示した。

## D. 具体的手術手技 (IV, A')

基本術式に含まれる手技	両側付属器摘出術・子宮摘出術・大網切除術
staging laparotomy に含まれる手技	腹腔細胞診・腹腔内各所の生検・後腹膜リンパ節(骨盤・傍大動脈)郭清術(または生検)
cytoreductive surgery に含まれる手技	腹腔内各所の播種病巣の切除

## コメント

1. 大網切除術<sup>1)~5)</sup>
  - (1) 大網部分切除術：横行結腸下で切除。
  - (2) 大網垂全切除術：胃大網動静脈直下で切断。
  - (3) 大網全切除術：胃大網動静脈を切除。
    - a. 肉眼的播種・転移がない場合 (I, II 期)：部分切除でよい。  
大網への転移頻度は 10%前後の報告があり、大網の検索は重要である。
    - b. 肉眼的播種・転移が疑われる場合：大網垂全切除術か大網全切除が望ましい。  
腫瘍縮小目的に役立つことがある。
    - c. optimal debulking (1cm 以下)にならない場合：部分切除でよい<sup>6)</sup>。
2. 腹腔細胞診：進行期分類に必要な基本的検査である。
  - (1) 腹水を認める場合は十分量採取する。
  - (2) 腹水を認めない場合は十分量 (200ml 以上) の生理食塩水で腹腔内全体を洗浄し採取する。
  - (3) 骨盤腹膜, 左右傍結腸溝腹膜, 横隔膜下面から洗浄細胞診を行うことが望ましい。
3. 後腹膜リンパ節 (骨盤・傍大動脈) 郭清術 (または生検) の範囲は骨盤リンパ節と左腎静脈の高さまでの傍大動脈リンパ節である。
  - (1) 正確な進行期を知る上で、その診断的意義は確立されている。
  - (2) 後腹膜リンパ節郭清術が予後改善に寄与するとする臨床比較試験の報告はなく、治療の効果に関しては不明である<sup>7)~9)</sup>。
4. 腹腔内各所の生検<sup>1) 2) 5) 10) 11)</sup>  
ダグラス窩, 壁側腹膜, 横隔膜表面のほか, 腸管や腸間膜表面も十分に観察し, 疑わしい病変部の生検を適宜行うことが正しい進行期診断には望ましい。
5. 播種病巣の切除  
播種・転移巣の可及的摘出のために腹膜切除, 腸管部分切除等を施行することもある。
  - (1) 播種・転移巣の可及的摘出。
  - (2) 腹膜切除：膀胱子宮窩, 腸骨窩, 傍結腸溝, 横隔膜下などの腹膜の播種性病変を腹膜とともに切除。
  - (3) 腸管部分切除：ダグラス窩部位での直腸への浸潤, S 状結腸への浸潤, 小腸に浸潤性癒着を認めた場合には積極的に部分切除を考慮する。
6. 虫垂切除術<sup>12)~15)</sup>
  - (1) 肉眼的に異常の場合：切除する。
  - (2) 肉眼的に正常な場合：切除意義は確立していない。

## 18 第2章 上皮性卵巣腫瘍

付 記：早期癌における後腹膜リンパ節(骨盤・傍大動脈)転移率<sup>16)~29)</sup>(表5)

- (1) 系統的な骨盤, 傍大動脈リンパ節郭清を行ったI期例でのリンパ節転移率: 5~25%, 平均14%程度.
- (2) substage での後腹膜リンパ節転移率: Ia期(11.7%), Ic期(11.5%), 両者の転移率に大きな差はない.
- (3) 対側リンパ節転移: 頻度は少ないながらも認められる.
- (4) 組織型別・分化度別後腹膜リンパ節転移頻度: 組織型では漿液性腺癌で頻度が高く, 分化度では低分化ほど転移頻度が高い.

表5 卵巣癌 pT1 期でのリンパ節転移頻度(系統的 PALA+PLA)

著者	発表年	症例数	転移陽性率(%)	進行期亜分類陽性率(%)		
				Ia	Ib	Ic
DiRe <sup>17)</sup>	1989	128	12.5			
Pickel <sup>10)</sup>	1989	28	25.0	25.0		20.0
Burghardt <sup>20)</sup>	1991	37	24.0			
Benedetti <sup>18)</sup>	1993	35	14.0			
Petru <sup>21)</sup>	1994	40	23.0			
Onda <sup>22)</sup>	1996	33	21.0			
Baiocchi <sup>30)</sup>	1998	242	13.2	12.0	14.7	13.6
Kanazawa <sup>31)</sup>	1999	44	11.4			
Sakuragi <sup>28)</sup>	2000	78	5.1	3.2		6.4
Suzuki <sup>29)</sup>	2000	47	10.6	5.6		13.8
Total		712	14.1%	11.7% (29/247)		11.5% (13/113)

PALA: para-aortic lymphadenectomy, PLA: pelvic lymphadenectomy



### E. 化学療法の経過の過程で行う腫瘍減量手術

#### 1. 早期腫瘍減量または縮小手術 interval debulking surgery (IDS)

生存期間延長に対する有用性は必ずしも明確ではない<sup>1) 2) ~ 4)</sup> (Ⅱ, C).

#### 2. 二次的腫瘍減量または縮小手術 secondary debulking surgery (SDS)

optimal debulking が行われた場合には予後改善が可能であり、その際最も重要なのは SDS 時の完遂度、すなわち残存腫瘍径を顕微鏡的サイズにまで debulking し得るかどうかである<sup>5) ~ 12)</sup> (Ⅲ, B).

#### 付 記

##### (1) 二つのランダム化比較試験

##### a. EORTC<sup>13)</sup> :

初回手術で 1cm 以上の残存病変を示す 425 例の IIb ~ IV 期症例に対して行われた IDS の効果を評価する報告で、進行卵巣癌に対するシクロホスファミド+シスプラチン、3 コースに反応を示した症例において OS (overall survival) および PFS (progression-free survival) の改善がもたらされた。化学療法に反応性が認められれば optimal debulking が可能である場合は予後の改善が期待し得る。

##### b. GOG152<sup>3)</sup> :

初回手術にて suboptimal debulking に終わった III, IV 期卵巣癌 550 症例における IDS の有用性を PFS と OS で検討した報告で、パクリタキセル+シスプラチン後に引き続き化学療法を施行した群と IDS 群の間で PFS, OS に有意差が認められなかった。

この二つの study の相反する結果の理由としては、EORTC の study では IV 期症例が多く、初回手術後の残存腫瘍径が大きいのに対し、GOG の study では初回に婦人科腫瘍専門医により既に maximum primary cytoreduction effort が行われている率が高く、残存腫瘍径が小さいという点とレジメン内容の 2 点が大きく異なっていることがあげられる。すなわち、EORTC の study では初回残存腫瘍径が大きく化学療法後の IDS の重要性がより予後改善に強く関与している可能性がある。

##### (2) SDS を行う場合の考慮すべき事項<sup>5) ~ 11) 14)</sup>

##### a. 局所的な再発で、完全切除が可能と推定される<sup>10)</sup>.

##### b. 初回治療後の無病期間 DFI (disease-free interval) または PFI (progression-free interval) が 6 カ月以上.

## 20 第2章 上皮性卵巣腫瘍

## F. セカンドルック手術 second look operation (SLO)

## 1. 診断的意義

再発の早期発見に有用な手段である(III, B).

## 2. 予後に対する影響

疑問視する意見が多い(III, B).

## 3. SLO/SDS

SLO/SDSの腫瘍縮小が予後を改善するか否かについては、予後に影響を与えないとする報告<sup>1)~8)</sup>と、顕微鏡的サイズにまで debulking し得た症例で予後に改善がみられるとする報告<sup>9)~18)</sup>がある(III, C).

## コメント

NIHの勧告では、SLOは病勢を最も正確に評価できる優れた方法ではあるが、その診断的意義および治療的意義に関する科学的根拠に乏しく、現時点では research protocol 以外には全例には適応できないとしている。

なお本ガイドラインでは、混乱を避けるために初回手術後に臨床的寛解と判断され、術後化学療法の効果判定と化学療法の打ち切りの判断として行われる手技を、セカンドルック手術と定義した(16ページ参照)。さらにその際発見された再発腫瘍を切除するものをSLO/SDSと表現している。

## 付記

予後に対する影響を疑問視する意見をまとめると以下のようになる。

- (1) SLO陽性率は早期癌(I, II期)で平均13.2%であり、進行癌(III, IV期)では59.8%と非常に高率である<sup>2)~5) 12)~15) 18)~26) 31) 32)</sup>。
- (2) SLO陰性例からの再発率が早期癌で20% (15~62%)<sup>3) 7) 11) 18) 20) 21)</sup>、進行癌では39% (17~71%)と高率である<sup>5) 7) 14) 15) 22) 24) 25) 27)~30)</sup>。
- (3) SLO陽性の患者に対する有効な治療法がなく、実際にSLO施行例で明らかな予後の改善がみられていない<sup>2) 3) 31)</sup>。

### G. 内視鏡手術

1. NIH consensus statement<sup>1)</sup>では安全かつ有効な手術とするにはいまだ不明で、少なくとも現時点では開腹手術に代わる標準手術にはなり得ないとしている(Ⅳ, E).
2. ただし腹腔内病変の診断においては開腹手術に代わる可能性がある(Ⅲ, D).

#### コメント

内視鏡手術が開腹手術に比較して不利な点を以下に列挙する。

1. 腹腔内の詳細な観察が困難で、卵巣癌の正確な進行期分類が得られない可能性がある。
2. 術中操作で被膜破綻することもあり得る。
3. 腫瘍内容を吸引除去しない限り、体外へ取り出すことができない。  
この操作は人為的な被膜破綻に等しく、結果的にup stagingにつながる。
4. トロカール挿入部の転移<sup>2)</sup>が報告されている。
5. 気腹による腫瘍細胞の増殖の可能性<sup>3) 4)</sup>が指摘されている。

## 22 第2章 上皮性卵巣腫瘍

## H. 妊孕性温存を希望する症例に対する保存手術術式 conservative surgery (III, C)

基本術式に含まれる手技	患側付属器摘出術・大網切除術
staging laparotomy に含まれる手技	腹腔細胞診, 対側卵巣の生検, 腹腔内各所, 生検, 後腹膜リンパ節(骨盤・傍大動脈)郭清術または生検

## コメント

1. 目的：妊孕性を温存し，進行期を決定し，かつ病巣を完全に摘出すること。
2. 術式の選択：具体的術式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。またIa期や高分化型または境界悪性群という病理所見に関して，術中迅速での確認が困難な場合には，主病変のみ切除していったん手術を終了し，永久標本を確認してから再手術の術式を再検討することも必要である。
3. 適応：
  - (1) 妊孕性温存治療を考慮する臨床的条件
    - a. 患者本人が挙児を強く望んでいること。
    - b. 患者および家族が疾患を深く理解していること。
    - c. 十分なインフォームドコンセントが得られていること。
    - d. 厳重かつ長期的フォローアップが可能であること。
  - (2) 保存的療法を行うことのできる病理学的な必要条件
    - a. Ia期で高分化型または境界悪性腫瘍<sup>1)~8)</sup>であること。  
(ただし明細胞腺癌は除く)<sup>9)</sup>
    - b. 術中被膜破綻によるIc期[Ic(b)]の予後はIa期と差がないという報告がある<sup>10)</sup>。
    - c. 中分化型は一定のコンセンサスは得られていない<sup>11)</sup>。
  - (3) 術後補助化学療法：目下のところ，妊孕性温存を希望する場合には，補助化学療法を不要とする症例についてのコンセンサスは得られていない。NCCNやNIHではIa, Ib期かつ高分化型の症例に対しては後療法なしとして経過観察を推奨している。

## Ⅲ. 手術療法 23

付 記：手術手技

(1) 腹腔細胞診・患側付属器摘出術・大網部分切除術：

具体的手術手技の項参照

(2) 対側卵巣の生検<sup>11)~14)</sup>：

a. 肉眼的に異常を認めた場合は行う。

b. 肉眼的に正常な場合には省略することもできる。

ただし、明らかに正常に見えた対側卵巣への転移率は12%との報告<sup>14)</sup>もあることから、慎重な対応が望ましい。

(3) 後腹膜リンパ節（骨盤・傍大動脈）郭清術もしくは生検：

診断的意義：確立しているが、治療的意義は確立していない。

治療的意義：少数例での報告のみで、後腹膜リンパ節郭清術を省略し得る対象症例に関するプロスペクティブなランダム化比較試験による確固たるエビデンスはない。ただしIa期、高分化型の場合、後腹膜リンパ節転移症例は非常に稀であり<sup>15)~18)</sup>、注意深い触診で腫大リンパ節がない場合、後腹膜リンパ節（骨盤・傍大動脈）郭清術を省略できるという意見が多い。

## 24 第2章 上皮性卵巣腫瘍

## IV 化学療法

## A. 目的別化学療法の分類

卵巣癌は化学療法が奏効する腫瘍である。一般に進行癌が多く、早期癌でもしばしば再発することから、多くの症例が化学療法の対象となる。

化学療法の目的とその施行時期別に分類し、下記に列挙した。

術後化学療法	
・寛解導入化学療法 remission induction therapy	初回手術後、評価または測定可能な病変を有する症例に対してすべての病変の消失(寛解 remission)を目的として行う化学療法
・補助化学療法 adjuvant chemotherapy	初回手術時に、完全摘出または optimal reduction 症例に対し、根治手術成績の向上を目的として行う化学療法
術前化学療法 neoadjuvant chemotherapy	初回手術に先立って、または試験開腹後に IDS を前提として根治手術率の向上などを目的として行う化学療法
維持化学療法 maintenance chemotherapy	寛解 remission を長期間維持することを目的として行う化学療法 1. 寛解導入化学療法にて寛解を得た後に行う維持化学療法(地固め療法 consolidation therapy) 2. 補助化学療法後に行う狭義の維持化学療法
salvage chemotherapy	標準化学療法に抵抗を示した場合に、二次的に行う化学療法 試験的的化学療法も含む

## B. 標準的寛解導入・補助化学療法

卵巣癌に対する標準的化学療法はタキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法で、代表的なものとしてパクリタキセルとカルボプラチンの併用療法 (TJ 療法) がある (I, A)。

### TJ 療法

パクリタキセル 175 ~ 180 mg/m<sup>2</sup> 静注, day 1 (3 時間投与)

カルボプラチン AUC = 5 ~ 6 静注, day 1 (1 ~ 2 時間投与)  
3 ~ 4 週間隔で 3 ~ 6 コース\*

※コース数はフローチャート参照

### コメント

#### 標準的寛解導入・補助化学療法の変遷

- 1980 年以降, 化学療法にシスプラチンが導入され, シクロホスファミド + ドキソルビシン + シスプラチンの 3 者併用療法 (CAP) の有用性が確立した (GOG47<sup>1)</sup>). その後 CAP 療法と CP 療法の比較試験が施行されたが, ドキソルビシンとの組み合わせでは, 予後に差がなく副作用のみが高いことにより<sup>2)</sup>, ドキソルビシンを除いた CP 療法の有益性が示され標準治療となった<sup>1) 2)</sup>.
- その後, TP 療法 (パクリタキセル + シスプラチン) と CP 療法の比較試験が施行された. TP 療法が完全寛解率でも生存率でも有意に優り, その有益性が示され, TP 療法が標準治療となった (表 6)<sup>3) 4)</sup>.
- プラチナ製剤としてカルボプラチンとシスプラチンを比較した場合, 抗腫瘍効果は同等<sup>5)</sup>であるが, 毒性の軽減と簡便性によりカルボプラチンが選択されることが多い.

例えば, TJ 療法と TP 療法を比較した臨床試験では両者の奏効率に差がなかったが, 毒性の面で TJ 療法が優れており, それが主流となった<sup>6)~8)</sup> (表 7 ~ 9). 本邦でも日本人における TJ 療法の投与量についての第 1 相試験が施行された<sup>9)~11)</sup>.

- 以上の経緯から, 現在では初回治療の標準治療としての第 1 選択はパクリタキセル (175 ~ 180 mg/m<sup>2</sup>) + カルボプラチン (AUC 5 ~ 6) を 3 ~ 4 週間毎投与で, 計 6 コースである. なおパクリタキセルの投与は 3 時間投与が推奨される<sup>12)</sup>.

#### 付記

- (1) パクリタキセル投与時には, 0.22 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与する. また, 点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に, 可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate: フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含有しているものの使用を避ける.
- (2) AUC は area under the concentration - time curve の略. カルボプラチンの投与量の設定に関しては 30 ページを参照.

## 26 第2章 上皮性卵巣腫瘍

5. 早期癌に対する手術後の補助化学療法としては GOG157 試験<sup>13) 14)</sup>があげられる。これは Ic, II 期, および低分化または明細胞腺癌の Ia, Ib 期症例などを対象としたプロスペクティブな第3相ランダム化比較試験で, 完全手術後 TJ 療法を3コース施行群と6コース施行群間で5年再発率を比較した。3コース群 27%, 6コース群 19%と後者で再発率が約2/3に低下していたが統計学的に有意ではなかった。しかし最近になり大規模な二つのランダム化比較試験 (ICON1, EORTC - ACTION) が報告<sup>15) ~ 17)</sup>され, 早期癌に対する補助化学療法の有用性が示された。すなわちプラチナ製剤を基本とした補助化学療法実施群と非実施群とのプロスペクティブな第3相ランダム化比較試験によって, プラチナ製剤を用いた補助化学療法により生存率が有意に改善されるという結果であった。

ただし厳密な surgical staging を行った subgroup では術後補助化学療法の有無で予後に差がなかったことから, 厳密な staging のもとで再度ランダム化比較試験を施行する必要がある。

表6 シクロホスファミド+シスプラチン (CP 療法) vs. パクリタキセル+シスプラチン (TP 療法)

著者 (試験名)	症例	薬剤	結果
McGuire <sup>3)</sup> (GOG111)	Stage III ~ IV 410 例 残存腫瘍径 > 1 cm	シクロホスファミド 750mg/m <sup>2</sup>	pCR : 31%
		シスプラチン 75mg/m <sup>2</sup>	PFS : 13 カ月
		3 週毎 × 6	OS : 24 カ月
		パクリタキセル 135mg/m <sup>2</sup> /24時間	pCR : 51%
Piccart <sup>4)</sup> (OV - 10)	Stage IIb ~ IV 680 例	シスプラチン 75mg/m <sup>2</sup>	PFS : 18 カ月
		3 週毎 × 6	OS : 38 カ月
		シクロホスファミド 750mg/m <sup>2</sup>	cCR : 27.3%
		シスプラチン 75mg/m <sup>2</sup>	PFS : 11.5 カ月
		3 週毎 × 6	OS : 25.8 カ月
		パクリタキセル 175mg/m <sup>2</sup> /3時間	cCR : 40.7%
シスプラチン 75mg/m <sup>2</sup>	PFS : 15.5 カ月		
3 週毎 × 6	OS : 35.6 カ月		

pCR : pathological complete response, cCR : clinical complete response

PFS : progression-free survival, OS : overall survival



## IV. 化学療法 27

付 記：プラチナ製剤

シクロホスファミド 600mg/m<sup>2</sup> + カルボプラチン 300mg/m<sup>2</sup> + ドキソルビシン 50mg /m<sup>2</sup> またはイホスファミド 5g/m<sup>2</sup> の4週間隔6サイクル群 vs. その半量を4週間隔12サイクル投与した群とのランダム化比較試験がある。dose-intensive chemotherapy 群で臨床的奏効率が有意に高かった<sup>18)</sup>。またシクロホスファミド 750mg/m<sup>2</sup> + シスプラチン 50mg/m<sup>2</sup> vs. 100mg/m<sup>2</sup> を6サイクル投与するランダム化比較試験では、後者で有意に奏効率が高かった<sup>19)</sup>。しかしその後の報告で<sup>20)</sup>、長期予後で比較すると両群間に有意差がみられなかったことから、シスプラチンの推奨投与量は75mg/m<sup>2</sup>、3週間ごとであると述べている。

1995年以後もプラチナ製剤をdose upしたランダム化比較試験がなされているが、有意差を認めたとする報告はみられない<sup>21)~25)</sup>。Thigpen<sup>26)</sup>は、シスプラチンの投与量が25mg/m<sup>2</sup>/週に達するまでは投与量の増量に伴い治療効果の上昇がみられるが、これを越えるとその結果はプラトーになるのではないかと述べている。

表7 シスプラチンとカルボプラチンの毒性などの比較

	シスプラチン	カルボプラチン
血小板減少	<	
神経毒性	>	
腎毒性	>	
消化器症状	>	
前処置の簡便性	<	
Compliance	<	
抗腫瘍効果	≒	

表8 パクリタキセル投与時間による毒性の比較

投与時間	24時間	3時間
過敏反応		≒
好中球減少		>
神経毒性		<

meta-analysis (卵巣癌症例 n = 5,667)

表9 パクリタキセル+シスプラチン (TP) vs. パクリタキセル+カルボプラチン (TJ)

著者/試験名	症例	薬剤	結果
Bois (AGO) <sup>7) 8)</sup>	Stage II ~ IV 798例	パクリタキセル 185mg/m <sup>2</sup> /3時間	PFS: 19.1カ月
		シスプラチン 75mg/m <sup>2</sup>	OS: 44.1カ月
Ozols (GOG158) <sup>6)</sup>	Stage III 840例 optimal	パクリタキセル 185mg/m <sup>2</sup> /3時間	PFS: 17.2カ月
		カルボプラチン AUC = 6	OS: 33.3カ月
		パクリタキセル 135mg/m <sup>2</sup> /24時間	PFS: 19.4カ月
		シスプラチン 75mg/m <sup>2</sup>	OS: 48.7カ月
		パクリタキセル 175mg/m <sup>2</sup> /3時間	PFS: 20.7カ月
		カルボプラチン AUC = 7.5	OS: 57.4カ月

PFS: progression-free survival, OS: overall survival

両試験とも生存率には差がないが、毒性はTPが高い。

## 28 第2章 上皮性卵巣腫瘍

## C. 標準的寛解導入・補助化学療法のオプション (II/III, B)

ドセタキセル＋ カルボプラチン (DJ療法)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ドセタキセル：60～75 mg/m<sup>2</sup></li> <li>・カルボプラチン：AUC＝5～6</li> </ul> 静注， day 1, 3～4週間隔で6コース
シクロホスファミド＋ ドキソルビシン＋シスプラチン (CAP療法)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・シクロホスファミド：500 mg/m<sup>2</sup></li> <li>・ドキソルビシン：30～50 mg/m<sup>2</sup> (ピラルビシン：30mg/m<sup>2</sup>, エピルビシン：50 mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>・シスプラチン：50～75 mg/m<sup>2</sup></li> </ul> 静注， day 1, 3～4週間隔で6コース
シクロホスファミド＋ シスプラチン (CP療法)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・シクロホスファミド：800～900 mg/m<sup>2</sup></li> <li>・シスプラチン：60～75 mg/m<sup>2</sup></li> </ul> 静注， day 1, 3～4週間隔で6コース
パクリタキセル＋ カルボプラチン毎週投与法 (weekly-TJ療法)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・パクリタキセル：60～80 mg/m<sup>2</sup>, day 1, 8, 15</li> <li>・カルボプラチン：AUC＝6, day 1, または AUC＝2, day 1, 8, 15</li> </ul>
シクロホスファミド＋ カルボプラチン (CJ療法)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・シクロホスファミド：800～900 mg/m<sup>2</sup></li> <li>・カルボプラチン：AUC＝5～6</li> </ul> 静注， day 1, 3～4週間隔で6コース
シスプラチン または カルボプラチン単剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・シスプラチン：75～100 mg/m<sup>2</sup></li> <li>または</li> <li>・カルボプラチン：AUC＝5～6,</li> </ul> 静注， day 1, 3～4週間隔で6コース
シスプラチン＋ カルボプラチン併用 (JP療法)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・カルボプラチン：AUC＝5～6, day 1</li> <li>・シスプラチン：60～75 mg/m<sup>2</sup>, day 3</li> </ul> 静注， 3～4週間隔で6コース
イリノテカン＋ シスプラチン	<ul style="list-style-type: none"> <li>・イリノテカン：60 mg/m<sup>2</sup>, day 1, 8, 15</li> <li>・シスプラチン：60 mg/m<sup>2</sup>, day 1</li> </ul> 静注， 4週間隔で6コース

### コメント

- ドセタキセルとカルボプラチン (DJ 療法)<sup>1)</sup> が長期生存に寄与するかどうかはまだ結論が出ておらず、したがってその評価はまだ確定していない。すなわち卵巣癌の標準初期治療とするには時期尚早である。ただし合併症として末梢神経障害が危惧される患者に対しては、DJ 療法を選択し施行することも十分に想定される。

SCOTROC 試験<sup>1)</sup> プロトコール：

DJ 療法：ドセタキセル (75mg/m<sup>2</sup> 1 時間投与) + カルボプラチン (AUC=5) vs.

TJ 療法：パクリタキセル (175mg/m<sup>2</sup> 3 時間投与) + カルボプラチン (AUC=5)

3 週間毎, 計 6 回

研究デザイン：ランダム化比較試験。

対象：1077 名。

結果 (DJ 療法 vs TJ 療法)：奏効率：65% と 62% で同等。

PFS：15.1 カ月 vs. 15.4 カ月,

2 年生存率：65.5% vs. 69.8% で有意差なし。

DJ 療法で筋肉痛の発生が少ない

神経毒性：11% vs. 30%, 骨髄抑制：92% vs. 84%,

過敏症反応は改善されていない。

問題点：長期予後不明

- 症例の個別化に応じた選択肢としては、標準的な TJ 療法や DJ 療法以外にも TJ 毎週投与方法<sup>2)</sup>、従来の CAP 療法や CP 療法、またはプラチナ単剤<sup>3) 4)</sup> または併用 (JP) 療法<sup>5)</sup>、タキサン単剤、イリノテカン + シスプラチン<sup>7)</sup> などがあげられる。

### 付 記

(1) パクリタキセルとカルボプラチン併用療法の毎週投与は、以下の点より注目されている。

TJ 毎週投与 (weekly-TJ) 療法

- 標準的な投与に比べて骨髄抑制が有意に低い。
- その他の副作用では有意差はみられない。
- 標準的な投与に比べて奏効率は差がない。

投与量は、パクリタキセル 60mg/m<sup>2</sup>、カルボプラチン AUC 2 程度である<sup>2)</sup>。

ただしカルボプラチンの投与方法については、一括投与か毎週分割投与かについての根拠はない。

(2) ダブルプラチナ (JP) 療法

カルボプラチンとシスプラチンの併用療法 (4 週毎) も進行卵巣癌に対する治療法として評価されている。ただし比較的高度な骨髄抑制に加えて、聴力障害が副作用として問題になる<sup>5)</sup>。本邦での第 1 相臨床試験を踏まえての投与スケジュールは、カルボプラチン AUC = 5~6, day1 + シスプラチン 60~70mg/m<sup>2</sup>, day2 で報告されている<sup>6)</sup>。

## D. 化学療法実施時の留意事項

### 1. TJ療法の薬剤投与順序

パクリタキセル→カルボプラチンの順で投与する(III, A')。

#### コメント

パクリタキセルのクリアランスはシスプラチン後に投与すると25%低下する。このためパクリタキセルに起因するより高度な骨髄抑制が起こるが、パクリタキセル後にシスプラチンを投与するとそれを避けることができる<sup>1)</sup>。したがって通常はパクリタキセルを投与した後にシスプラチンまたはカルボプラチンを投与する。

### 2. カルボプラチンの投与量

カルボプラチンの投与量算出には mg/m<sup>2</sup> ではなく AUC を用いる(III, A')。

#### コメント

カルボプラチンの予定 AUC の正確な算出は 51Cr EDTA クリアランスで行うべきであるが<sup>2)</sup>、日常診療では Cockcroft<sup>3)</sup> や Jelliffe<sup>4)</sup> の報告に基づく GFR 算出のための簡便法をもとに AUC を算出することが多い。

#### Calvert によるカルボプラチン投与量=目標 AUC×(GFR+25)

$$GFR = \{98 - 0.8 \times (\text{年齢} - 20)\} / \text{血清クレアチニン} \times \text{体表面積} / 1.73 \times 0.9 \quad \text{Jelliffe (1973)}^4)$$

$$GFR = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / (72 \times \text{血清クレアチニン}) \times 0.85 (\text{女性}) \quad \text{Cockcroft (1976)}^3)$$

$$GFR = \{98 - 0.8 \times (\text{年齢} - 20)\} / \text{血清クレアチニン} \times 0.9 \quad \text{GOG (2002)}^5)$$

#### 付 記

- (1) AUC = 7 以上では奏効率が頭打ちになる<sup>6)</sup>。
- (2) カルボプラチンと他剤の併用時：血液毒性や奏効率は AUC とのみ相関する<sup>7)</sup>。現在までカルボプラチン投与において、mg/m<sup>2</sup> と AUC のランダム化比較試験は存在しないが、上記の理由でカルボプラチンの投与量の算出には AUC が推奨される。
- (3) 上記の簡便法で実際に得られる AUC が計算上の目標 AUC を 20% も下回る可能性が指摘されている<sup>2)</sup>。
- (4) パクリタキセルとの併用時のカルボプラチンの至適 AUC の算定法は確立されていない。