

一次研究用フォーム		ポスター発表欄	
基本情報	対象疾患	乳房外 Paget 病	
	タイプ	医学専門情報	
タイトル情報	論文の英語タイトル	Serum carcinoembryonic antigen level in Paget's disease.	
	論文の日本語タイトル		
診療ガイドライン情報	ガイドラインでの引用有無	①有り ②無し ( )	
	ガイドライン上での目次名称	PagetCQ15-1Web	
書誌情報	エビデンスのレベル分類	I. システマティック・レビュー/メタアナリシス II. 1つ以上のランダム化比較試験 III. 非ランダム化比較試験 IV. 分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究） V. 記述研究（症例報告やケースシリーズ） VI. 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見（ V）	
	Pubmed ID		
	医中誌 ID		
	雑誌名	Br J Dermatol	
	雑誌 ID		
	巻	100	
	号	2	
	ページ	211-3	
	ISSN ナンバー		
	雑誌分野	①医学 ②歯学 ③看護 ④その他 ( )	
	原本言語	1.日本語 ②英語 ③ドイツ語 ④その他 ( )	
	発行年月	1984	
	著者情報		氏名
筆頭著者		Oji M	東大皮膚科
その他著者 1		Furue M	東大皮膚科
その他著者 2		Tamaki K	東大皮膚科
その他著者 3			
その他著者 4			
その他著者 5			
その他著者 6			
その他著者 7			
その他著者 8			
その他著者 9			

一次研究の 8 項目	目的	乳房外 Paget 病における血清 CEA 値の意義を明らかにする	
	研究デザイン	症例集積研究	
	セッティング	東大病院皮膚科	
	対象者	乳房外 Paget 病患者	
	対象者情報 (国籍)	①日本人 ②日本人以外 ③国籍別せず ( )	
	対象者情報 (性別)	1.男性 2.女性 ③男女別せず ( )	
	対象者情報 (年齢)	1.乳幼児 2.小児 3.青年 4.中年 5.老人 6.乳幼児・小児 7.乳幼児・小児・青年 8.乳幼児・小児・青年・中年 9.乳幼児・小児・青年・中年・老人 10.小児・青年 11.小児・青年・中年 12.小児・青年・中年・老人 13.青年・中年 14.青年・中年・老人 15.中年・老人 16.乳幼児・青年 17.乳幼児・中年 18.乳幼児・老人 19.小児・中年 20.小児・老人 21.青年・老人 ④年齢別せず ( )	
	介入 (要因曝露)		
	エンドポイント (アウトカム)	エンドポイント	区分
	1		1.主要 2.副次 3.その他 ( )
2		1.主要 2.副次 3.その他 ( )	
3		1.主要 2.副次 3.その他 ( )	
4		1.主要 2.副次 3.その他 ( )	
5		1.主要 2.副次 3.その他 ( )	
6		1.主要 2.副次 3.その他 ( )	
7		1.主要 2.副次 3.その他 ( )	
8		1.主要 2.副次 3.その他 ( )	
9		1.主要 2.副次 3.その他 ( )	
10		1.主要 2.副次 3.その他 ( )	
一次研究の結果	主な結果	血清 CEA 値を測定した 10 例中 3 例で異常高値。全例広範な転移あり。うち 2 例では転移の進行に伴い、CEA 値が上昇。そけいリンパ節の小さな転移 1 例のみの症例および 6 例の転移陰性例では血清 CEA 値は正常。	
	結論	血清 CEA 値は腫瘍マーカーとして有用である。	
	備考	乳房外 Paget 病、CQ14、文献 1	
レビューコメント	レビューワー氏名	高田 実	
	レビューワーコメント	エビデンスのレベル分類 ( V ) 解析対象が少数であり、血清 CEA 値が乳房外 Paget 病の血清腫瘍マーカーとしての真の有用性は評価不能。	

## 厚生労働科学研究費補助金（医療安全・医療技術評価総合研究事業）分担研究報告書

## 卵巣がんの診療ガイドライン作成，web化，普及に関する研究

分担研究者	宇田川康博†	藤田保健衛生大学産婦人科	教授
	蔵本 博行*	（財）神奈川県予防医学協会	部長
研究協力者	八重樫伸生	東北大学医学部産婦人科	教授
	鈴木 光明	自治医科大学産婦人科	教授
	青木 大輔	慶應義塾大学医学部産婦人科	教授
	岡本 愛光	東京慈恵会医科大学産婦人科	講師
	寒河江 悟	札幌鉄道病院産婦人科	副院長
	渡部 洋	近畿大学医学部産婦人科	講師
	葛谷 和夫	くずやクリニック	院長
	伊藤 潔	東北大学医学部産婦人科	助教授
	小林 重光	東京慈恵会医科大学産婦人科	講師
	坂元 秀樹	Tokyo Medical & Surgical Clinic	院長
	上坊 敏子	北里大学医学部産婦人科	助教授
	進 伸幸	慶應義塾大学医学部産婦人科	講師
	杉山 徹	岩手医科大学産婦人科	教授
	喜多 恒和	防衛医科大学産婦人科	講師
	沼 文隆	徳山中央病院産婦人科	部長
	長谷川清志	藤田保健衛生大学産婦人科	助教授
藤原 恵一	埼玉医科大学婦人科	教授	
主任研究者	平田 公一	札幌医科大学第一外科	教授

†は平成17年度は研究協力者，また，\*は平成17年度分担研究者。

## 研究要旨

卵巣がんは、婦人科領域で最も死亡率が高く、しかも増加の一途を辿っているがん種故に、現時点における標準的な治療法を明確にすることは急務であった。卵巣がんに対する治療ガイドラインは、日本婦人科腫瘍学会から2年前に発刊された。これを基に、ガイドラインの主要な部分を選別・抜粋し、全4つのアルゴリズムと主要文献の構造化抄録を加えたものをweb化し、日本癌治療学会ホームページ上で全医師のみならず広く一般国民にも閲覧可能とした。

## A. 研究目的

婦人科がんの中で卵巣がんは罹患数や死亡数が増加傾向にあり、しかも約半数の症例が

進行がんで、最も予後不良とされることから、日本婦人科腫瘍学会では、まず卵巣がん治療ガイドラインを作成した。この完成版をもと

に簡略化し、これを日本癌治療学会ホームページ上に載せ、広く国民に公開することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. ガイドライン作成へのこれまでの取り組み

日本婦人科腫瘍学会は、平成16年に「卵巣がん治療ガイドライン」(卵巣がん治療ガイドライン作成委員会：委員長・宇田川康博，副委員長・八重樫伸生，日婦腫瘍学会編，2004. 金原出版，東京)を発刊し、現在は改訂版の作成に取り組んでいる。

### 2. 本研究での取り組み

本ガイドラインを簡略化した上でweb化し、日本癌治療学会のホームページ上で閲覧可能とする。即ち、全4つのアルゴリズムと本文中の重要な部分を選別するとともに、エビデンスレベルの高い文献を構造化抄録としてリストアップする。なお、ガイドライン本稿にアクセスを希望する向きには、日本婦人科腫瘍学会のホームページに掲載されているガイドライン本文にリンクできるようにする。

(倫理面への配慮)

個別の患者を対象とする研究ではないので倫理面の問題はないと判断される。

## C. 研究結果

既刊「卵巣がん治療ガイドライン」からの主要部分の抜粋とweb化

ガイドラインの記載内容を吟味し、全アルゴリズムとその解説に加え、本文中の重要な部分、主要な図表とコメントを選別・抜粋し、更にエビデンスレベルの高い主要文献(計66)を構造化抄録としweb化した。更に、日本婦人科腫瘍学会のホームページに掲載されているガイドライン本文にもアクセスできるようにした。

## D. 考察

2年前の既刊ガイドラインは“Q&A形式”ではなく、“総説形式”を採用した。卵巣がんの治療は、①国内外での治療法がほぼ共通している、②国内の施設間で治療法に大きな隔たりがない、③治療のエビデンスレベルが高いものが多い、などの理由から、“Q&A形式”を採らなかった。現在作業中の改訂版も同様な手法をとっている。改訂版の出版後に学会員にアンケートをとり、その後の形式を決めようと思っている。

## E. 結論

卵巣がんの治療ガイドライン(簡略版)のweb化に向けて、2年度に亘り所定の成果を上げることが出来た。

## F. 研究発表

### 1. 書籍

- 1) Y. Udagawa, N. Yaegashi, et al.:  
Ovarian Cancer Treatment Guidelines(2004)  
eds. Japan Society of Gynecologic Oncology,  
Kanehara & Co.Ltd., Tokyo, 2004, 1-78

### 2. 論文発表(雑誌)

- 1) 宇田川康博 卵巣がんの標準的治療 日産婦誌 58(9) 435-440, 2006.

### 3. 学会発表

- 1) 宇田川康博, 八重樫伸生 特別企画: 各科領域のがん治療指針—卵巣がん治療ガイドライン— 第42回日癌治 2004.
- 2) 宇田川康博 パネルディスカッション: 卵巣がん治療ガイドライン—ガイドライン作成～刊行の経緯— 第37回日婦腫瘍学会 2004.
- 3) 宇田川康博 講演: 卵巣癌の治療ガイドライン 日産婦医会アワー 2005.
- 4) 宇田川康博 講演: 癌の撲滅を目指して～子宮癌, 卵巣癌の治療の現況—卵巣癌—

日婦腫瘍学会市民公開講座 2005.

- 5) 宇田川康博 セミナー：卵巣悪性腫瘍のガイドライン 第 32 回日産婦医会近畿大会 2005.
- 6) 宇田川康博 卒後研修プログラム：卵巣がんの標準的治療—ガイドラインを作成して— 第 58 回日産婦 2006.
- 7) 宇田川康博 ワークショップ：卵巣がんの診療ガイドライン—今後の課題について— 第 44 回日癌治 2006.

#### G. 知的財産権の出題・登録状況

- |           |      |
|-----------|------|
| 1. 特許取得   | 該当なし |
| 2. 実用新案登録 | 該当なし |
| 3. その他    | 該当なし |

#### H. 資料

- 1) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会：「卵巣がんの治療の基準化に関する検討小委員会」報告：日産婦誌, 2000;52:1321-1341
- 2) 日本婦人科腫瘍学会：「卵巣がん治療ガイドライン」(卵巣がん治療ガイドライン作成委員会, 委員長・宇田川康博, 副委員長・八重樫伸生), 2004, 金原出版, 東京
- 3) 構造化抄録用文献リスト
- 4) Y. Udagawa, N. Yaegashi, et al.: Ovarian Cancer Treatment Guidelines (2004) eds. Japan Society of Gynecologic Oncology, Kanehara & Co. Ltd., Tokyo, 2004, 1-78
- 5) 卵巣がんの治療アルゴリズム, 治療ガイドライン, 構造化抄録 (日本癌治療学会がん診療ガイドライン公開 website 掲載ページハンドアウト)

分担研究報告書（卵巣がん）資料 1：日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会  
「卵巣がんの治療の基準化に関する検討小委員会報告」（2000 年，日産婦誌）から転載

婦人科腫瘍委員会  
「卵巣がんの治療の基準化に関する検討小委員会」報告

2000年8月

1321

## 報 告

## 婦人科腫瘍委員会 「卵巣がんの治療の基準化に関する検討小委員会」報告

### 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会

委員長：植木 實

前委員長：薬師寺道明

委員：井上正樹，葛谷和男，工藤尚文，蔵本博行，  
関谷宗英，田中憲一，西田 敬，長谷川和男，  
長谷川寿彦

### 「卵巣がんの治療の基準化に関する検討」小委員会

委員長：蔵本博行

委員：池田正典，宇田川康博，落合和徳，上坊敏子，  
鈴木光明，高山雅臣，田中憲一，西田 敬，  
吉川裕之

### Consensus conference 協力者：

青木陽一，金澤浩二，葛谷和夫，工藤隆一，  
寒河江悟，佐藤信二，篠塚孝男，清水敬生，  
鈴木康伸，角田 肇，中島久良，中山裕樹，  
西田正人，長谷川和男，波多江正紀，日浦昌道，  
諸見里秀彦

### 試読婦人科癌専門家：

泉 陸一，利部輝雄，柏村正道，加藤 紘，  
嘉村敏治，工藤隆一，栗原操寿，小西郁生，  
杉森 甫，塚本直樹，天神美夫，永田一郎，  
野澤志朗，野田起一郎，半藤 保，矢嶋 聰

(五十音順)

### 序 言

平成9・10年度に設置された日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会・「卵巣がんの治療の基準化に関する検討」小委員会では，罹患患者が増加しかつ死亡率の上昇している卵巣がんが本邦において適切に治療されるよう，これに対する標準的な治療法は何かについて検討した。

まず，小委員10名にて，卵巣がんに対する診断上不可欠である，進行期の決定法についての具体的指針を作成した。次いで，診断・治療の実際に関する検討項目を選定のうえ，それぞれの項目につき，各委員に加え本邦で卵巣がん治療の第一線で活動している専門家の中から17名の協力を得て調査した。さらに，それぞれの調査内容を発表し協議する，合意に向けての会議（Consensus conference）を平成10年11月に開催した。会議の参加者は卵巣がん治療の専門家61名で，極めて熱心な討議がなされた。本報告は，これらの討議の結果引き出された合意事項を基にしている。さらに，小委員会で作成した報告書に，16名の婦人科がん専門家と腫瘍委員会委員の試読を受けて，修正を加えた。ほぼ，本邦で推奨すべき卵巣がんの基準的な診断・治療法が列挙できたと考える。しかしながら，本邦でのこ

のような合意に関する検討会議はほとんど前例がなく，また十分な討議時間をかけたとは言い難い部分もある。今後，本報告を基にして，さらなる検討がなされ，最新でかつ万人の納得の得られる治療指針が創られる際の資料となれば幸いである。

### 注：討議に当たったの基本姿勢

1. 文献調査により，できるだけ evidence-based medicine (EBM) にのっとった記述を心掛けた。
2. 事項によっては完全な合意を得ることは不可能な場合があるので，合意度を表現できる場合には，次のように三つのカテゴリーに分類した。

カテゴリー1：90%以上の専門家による合意事項

カテゴリー2：90～50%の合意事項

カテゴリー3：50%未満の合意事項

本報告は，本邦における卵巣がんの治療の基準化を目的として，主として Consensus conference の討議に基づいて作成したものである。卵巣がんのよりよい治療のための一つの基準を示したものにすぎない。

## 目次

I. 卵巣癌の進行期決定への指針	1323
II. 卵巣に腫瘍を認めた場合の取扱いと術前診断	1324
・ 卵巣癌と診断するための手順	
・ 手術の適応	
III. 卵巣癌の予後因子	1325
IV. 初期卵巣癌（Ⅰ期，Ⅱ期）の治療法	1327
1. 手術療法	1327
1) 標準的手術療法	1327
2) 保存的手術療法	1327
2. 補助化学療法	1328
1) どのような患者に補助化学療法が必要か	1328
2) 初期卵巣癌に対する補助化学療法を選択	1328
V. 進行卵巣癌（Ⅲ期，Ⅳ期）の治療法	1330
1. 手術療法	1330
1) 基本術式	1330
2) 腫瘍縮小術	1330
3) 試験開腹	1330
2. 化学療法	1330
1) 標準的化学療法	1330
2) 高容量化学療法	1331
3) 造血幹細胞輸血による大量化学療法	1331
4) 腹腔内化学療法	1332
VI. 初回治療後の適切な follow-up	1333
VII. セカンドルック手術	1335
VIII. 再発卵巣癌の治療法	1338
1. 化学療法	1338
1) second line 化学療法全般に関して	1338
2) プラチナ製剤に対する感受性に基づく再発卵巣癌の分類	1338
3) second line 化学療法の各論	1338
2. 手術療法	1338
3. 放射線療法	1338
4. ホルモン療法，免疫療法，遺伝子治療	1338
IX. 胚細胞腫瘍の治療法	1339
1. 手術療法	1339
1) 初回手術術式	1339
2) セカンドルック手術	1339
2. 化学療法	1339
1) 寛解導入および補助化学療法	1339
2) 再発例に対する化学療法	1340
3. 放射線療法	1340

2000年8月

報 告

1323

## I. 卵巣癌の進行期決定への指針

## 1. 基本的事項

1) 卵巣癌の進行期は、開腹手術(staging laparotomy)による手術・病理学的所見により決定されるのが基本である。ただし、腹水や胸水の穿刺吸引細胞診、肺転移や肝実質転移などの画像診断法も用いられる。なお、卵巣癌の診断にあたって、境界悪性腫瘍の鑑別も含めて、術中に凍結迅速病理診断することが望ましい。

2) 骨盤とは、寛骨、仙骨、尾骨からなる骨格であり、上方の大骨盤と下方の小骨盤に分けられる。その境界は分界線と呼ばれ、岬角、弓状線、恥骨櫛、恥骨結合上縁に至る線である。分界線より上方の大骨盤は腹腔の下部に属し、下方の小骨盤は骨盤部とされ、その内部を骨盤腔(pelvic cavity)という。したがって臨床的には、骨盤腔とは岬角、腸腰筋と外腸骨動脈が接する線、恥骨櫛、恥骨結合上縁より下方にある部分を指す。

3) 骨盤臓器とは、具体的には、子宮、卵巣、卵管、膣、直腸、膀胱、尿道を指す。S字状結腸は骨盤外臓器として取扱う(総腸骨血管のレベル以下を骨盤内臓器として取扱う)。

## 2. I 期

## 1) Ia 期の診断法

対側卵巣を温存する場合には、十分な観察のうえ疑わしい所見があれば対側卵巣の楔状切除を行う。卵巣表面の擦過細胞診のみでは不十分である。しかし、肉眼上または触診上、全く正常で生検を必要としないと判断できる場合には、転移がないものとして扱う。

## 2) Ib 期の診断法

被膜表面への浸潤の有無確認には、十分な視・触診を行って決定するが、必要に応じて擦過細胞診、組織診所見を加味する。

3) Ic 期の診断における腹腔細胞診について(IIc 期の場合も同様)

腹水がある場合は腹水細胞診を行う。腹水がない場合には、300~500mlの温生食で骨盤腔ばかりでなく横隔膜下を含む腹腔全体をまんべんなく洗浄した後、できるだけ回収して検体とする。ダグラス窩、左右傍結腸溝、左右横隔膜下、腹部中央部など、分別細胞診も後療法の参考材料になり得る。

I 期の場合、腫瘍表面の擦過細胞診で陽性の場合にはIc 期とする。

## 3. II 期

## 1) IIa 期の診断法

腫瘍が子宮や卵管に癒着している時、これだけでは浸潤としない。組織学的な確認が必要であるが、同部の擦過細胞診で陽性と診断された場合も浸潤と判定する。

## 2) IIb 期の診断法

腫瘍が膀胱や直腸に癒着している時、これだけでは浸潤としない。組織学的な確認が必要であるが、同部の擦過細胞診で陽性と診断された場合も浸潤と判定する。

## 4. III 期

## 1) III 期における腹膜播種の診断法

肉眼的観察と触診での判定が鍵となるので、慎重な観察が望まれる。視・触診で、腹膜表面・肝表面・大網に転移を認めないとしたものでも、病理標本で腹膜播種を認めた場合、すべてIIIa 期とする。

肉眼的に発見された腹膜播種が組織学的にも悪性と診断された場合、腫瘍の大きさは肉眼的に判定しても良い。

転移腫瘍の大きさは、骨盤外の腫瘍で決めることとする(骨盤腔に局在する腫瘍ではない)。また、腹腔内播種の大きさは最大のもの直径で示す。すなわち、2cm 以内であれば、多数認められてもIIIb 期である。なお、直径2cm とは1円玉のサイズである。

## 2) IIIc 期リンパ節転移の診断法

リンパ節転移の正確な評価には、骨盤・傍大動脈リンパ節の系統的郭清あるいは生検が望ましい。

郭清を行わない場合には、注意深い触診を行う。その結果腫大していると判断されたリンパ節では生検が必要である。

鼠径部のリンパ節に関しては、腫大している時のみ生検の対象とする。

リンパ節の組織学的検索が行われなかった場合、触診その他できる限りの検索で知り得た範囲で転移の有無を判断し進行期を決定する。

## 5. IV 期

## 1) 肝実質転移の診断法

組織(細胞)学的に証明されることが望ましいが、画像診断で肝実質転移と診断されたものもIV期とする。肝臓の表在性腫瘍の場合、表面への転移が実質への転移なのかは、術中に視・触診で確認する。



1324

報 告

日産婦誌52巻 8号

2) 副腎, 腎臓, 膵臓は腹膜外臓器である。したがって, これらの臓器に転移を認めた場合には, IV期となる。

### 3) 胸水での診断法

胸水のみで癌細胞が証明されないもの(細胞診疑陽性も含む)は, IV期としない。

卵巣癌国際進行期分類(FIGO 1988): 要旨

#### I 期 卵巣内限局発育

I a: 一側の卵巣に限局

I b: 両側の卵巣に限局

I c\*: 被膜表面への浸潤, 被膜破綻, 腹腔細胞診陽性

#### II 期 骨盤内へ進展

II a: 子宮や卵管に及ぶ

II b: 他の骨盤臓器に及ぶ

II c\*: 膜表面への浸潤, 被膜破綻, 腹腔細胞診陽性

#### III 期 骨盤外の腹膜播種, 後腹膜や鼠径部リンパ節転移, 肝表面への転移

III a: 腹膜表面へ顕微鏡的播種

III b: 直径2cm 以下の腹膜播種

III c: 2cm を越える腹膜播種, 後腹膜・鼠径部のリンパ節転移

#### IV 期 遠隔転移, 肝実質転移, 胸水の細胞診陽性

\*: (a) 自然被膜破綻, (b) 手術操作による被膜破綻  
(1) 腹腔洗浄液細胞診陽性, (2) 腹水細胞診陽性

## II. 卵巣に腫瘍を認めた場合の取扱いと術前診断

### 1. 卵巣癌の危険因子

わが国の調査では, 卵巣癌の家族歴を持つ者, 未婚, 未産, 肥満, 肉食, 喫煙は卵巣癌のリスクを高める<sup>1)2)</sup>ことが報告されている。近年注目されている卵巣癌の家族内集積についてのわが国の調査では, 全卵巣がんの8.5%と報告されている<sup>3)</sup>。わが国の卵巣癌家系でのBRCAの検討は緒についたばかりであり, これを検出できる機関に限られている現状から, BRCAについての言及は慎重にすべきである。

### 2. 卵巣腫瘍の発見

まず内診にて左右付属器の状態を検査し, つぎに超音波検査を行う。小腫瘍の検出には経陰超音波がきわめて有用であるが<sup>4)</sup>, 大きな腫瘍の内部構造の観察には経腹超音波が有用である。経陰超音波では30mm以上の卵巣の腫瘍を陽性とし, 良・悪性鑑別診断に移行する<sup>5)</sup>という報告もあるが, cost-benefitの観点から現状ではスクリーニング法として有用な検査法はないとされる<sup>6)</sup>。

### 3. 腫瘍の悪性診断

内診・超音波にて腫瘍が発見された場合は, 腫瘍の大きさ内容を観察し, 報告されているパターン分類表を参考に良性・悪性の鑑別を行う<sup>4)7)</sup>。悪性腫瘍が疑われる場合は, さらにCTあるいはMRIによる画像診断<sup>8)9)</sup>と腫瘍マーカー検査を行う。腫瘍マーカーはCA125などのコア蛋白関連抗原と, 粘液性腺癌を検出するためのマーカー(CA54/61などの母核糖鎖関連抗原)などから選択する(表1)。なお, 年齢, 超音波所見等を勘案し, 適宜追加する<sup>10)11)</sup>。

悪性腫瘍の可能性があると判断された場合は, 進展度診断のため以下の検査を行う。

直腸診, 外診

単純X線, CT, MRIなどの画像診断

子宮頸部・内膜細胞診

尿路・消化管の造影あるいは内視鏡検査

血液一般, 生化学検査

なお, いずれの段階でも, 良・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望ましい。正常大卵巣癌などでどうしても悪性の診断がつかない場合は, 腹水細胞診や腹腔鏡検査を行うこともある。また, 転移性卵巣癌のことも考慮しておく。

### 4. 高い危険因子を持つ者の取扱い

わが国では欧米に比べ卵巣癌の罹患率はまだ低く, 遺伝性卵巣癌あるいはこのような高危険因子を有する婦人に対する予防的卵巣摘出についての情報が不足しているため, 今後の検討課題である。

表1 卵巣腫瘍の組織発生と腫瘍マーカーの選択

表層上皮性・間質性腫瘍\*

コア蛋白関連抗原: CA125, CA130, CA602

母核糖鎖関連抗原: CA54/61, CA72-4, STN

基幹糖鎖関連抗原: CA19-9, SLX

胎児性蛋白: CEA

胚細胞腫瘍: AFP, hCG, SCC, LDH

性索間質性腫瘍: estrogen, androgen

\*: 種類の違うマーカーの使用が推奨される

2000年8月

報 告

1325

## 5. 手術適応

腫瘍の大きさという観点からみると、生殖年齢であれば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>12)~16)</sup>。両者とも定期的観察で増大傾向の認められる場合には手術を考慮する。また、大きさだけでなく、画像所見および腫瘍マーカー値も参考にして総合的に判断する。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。

手術適応を考える場合、悪性か良性かも大切であるが、まず腫瘍性か非腫瘍性かの鑑別に最大努力を払う必要がある。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。閉経後の卵巣腫大は手術適応となる。

The Risk of Malignancy Index (RMI)は、超音波断層像、閉経前後、血清CA125値から腫瘍の良悪性を鑑別しようとするもので手術適応を考える際の参考になる<sup>17)18)</sup>。

## 参考文献

1. 平山 雄. 婦人科悪性腫瘍の疫学. 腹部画像診断 1993; 13: 243—249
2. 森 満, 西村治夫, 西田 敬, 杉山 徹, 駒井 幹, 井手 宏, 薬師寺道明, 福田耕一, 田中智光, 横山正俊, 杉森 甫. リスク要因を解明するための卵巣癌の症例対照研究. 日産婦誌 1996; 48: 875—882
3. 市川喜仁, 西田正人, 杉田匡聡, 有沢ゆう子, 佐藤 豊実, 沖 明典, 河野圭子, 重光貞彦, 角田 肇, 久保武士. 卵巣癌患者における卵巣癌および乳癌の家族内集積の検討. 日産婦誌 1995; 47: 901—906
4. De Priest PD, et al. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. Gynecol Oncol 1993; 51: 7—11
5. 佐藤重美, 他. 経膈超音波断層法による卵巣癌集団 検診—7年間の成績から—, 産婦の実際 1998; 47: 1911—1915
6. Carlson KJ. Screening for ovarian cancer. Ann Intern Med 1994; 121: 124—132
7. 赤松信雄, 他. 卵巣腫瘍のエコーパターン分類と組織診との関連性について(2). 日超医論文集 1993; 62: 579—580
8. 大沼一也, 他. 卵巣腫瘍の画像診断精度—経膈・経膈超音波断層法, CT, MRI 4者画像診断の比較検討—. 日産婦関東連会報 1993; 30: 5—10
9. 虎島みゆき, 他. 卵巣癌の進展範囲 CTとMRIによる検討. 日磁医誌 1995; 15: 275—282
10. 加藤 紘. 腫瘍マーカーとその選び方. 産婦治療 1992; 64: 428—431
11. 伊藤高太郎, 他. 婦人科腫瘍における腫瘍マーカー陽性率. 産と婦 1993; 60: 260—265
12. Conway C, et al. Simple cyst in the postmenopausal patients: detection and management. J Ultrasound Med 1998; 17: 369—372
13. Goldstein SR, et al. The postmenopausal cystic adnexal mass: The potential role of ultrasound in conservative management. Obstet Gynecol 1989; 73: 8—10
14. Wolf SI, et al. Prevalence of simple adnexal cysts in postmenopausal women. Radiol 1991; 180: 65
15. Andolf E, Jorgesen C. Cystic lesion in elderly women, diagnosed by ultrasound. Br J Obstet Gynaecol 1989; 96: 1076—1079
16. 落合和徳, 大村肇夫. 更年期女性における卵巣癌スクリーニング—特に経膈超音波診断の有用性について—. 産婦の世界 1995; 47: 465—470
17. Davies AP, et al. The adnexal mass: benign or malignant? Evaluation of a risk of malignancy index. Br J Obstet Gynecol 1993; 100: 927—931
18. Tingulstad S, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the preoperative diagnosis of pelvic masses. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 826—831

## Ⅲ. 卵巣癌の予後因子

卵巣癌の予後因子は、大きく二つに分けられる。ひとつは、治療方針決定に際し重要で、臨床場において広く受け入れられている臨床病理学的因子である。また他のひとつは、分子生物学の発展とともに現在盛んに研究されている卵巣癌細胞の生物学的因子である。

## 1. 臨床病理学的予後因子

患者因子、腫瘍因子、および治療因子に細分することができ、多変量解析の手法を用いて、詳細に検討がなされてきた。

1) 患者側の予後因子としては、performance status (PS)および年齢があげられる。PSの良好な患者では標準的な治療が施行可能であり、また治療によく反応

し、合併症・副作用も少なく、より良好な予後が期待できると考えられる。年齢もまた予後因子と考えられ、若年者では明らかに予後良好であり、70歳以上の患者では予後不良の傾向を認める。しかし、高齢者ではPSも悪く合併症も多いため不十分な治療の原因となり、予後が不良になると考えられることから、この両因子は治療因子の影響を受けやすい因子である<sup>1)~9)</sup>。

2) 腫瘍因子では、まず進行期が非常によく予後と関連し、治療方針決定に極めて重要である。したがって進行期を正しく決定するための手術の意義が大きい<sup>6)~9)</sup>。

ついで摘出物の組織型では、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とされる<sup>10)~16)</sup>。組織分化度も重要な予後因子であり、臨床進行期I期では特に重要な意義をもつとされる<sup>13)14)17)18)</sup>。しかしながら一般に広く受け入れられた分化度判定基準がなく、より客観的に信頼できる基準の開発が望まれる。

その他、治療開始時の腹水量および腫瘍量は、I期症例では有意な予後因子と考えられている<sup>19)</sup>。

リンパ節転移に関しては、転移例で予後不良とされる。しかし、後腹膜リンパ節郭清を施行した例では、腹腔内播種はないがリンパ節転移によりupstageされたIIIc期は、他の腹腔内播種のIIIc期より予後良好とする報告もある<sup>20)~24)</sup>。

3) 治療因子には手術に関係するもの、化学療法に関係するものがある。

手術に関係するものでは、手術の完遂度すなわち術後の残存腫瘍径は、化学療法に対する反応性、患者のQOL、さらには平均生存期間に影響を与え、すでに確立された最も重要な予後因子である<sup>10)25)~29)</sup>。セカンドルック手術(second look operation : SLO)に関しては、診断的意義はあるものの予後に対する影響を疑問視する意見が多い<sup>30)</sup>。Interval debulking surgery(二次的腫瘍縮小術)は症例の選択により延命に寄与するという報告がある<sup>31)</sup>が、明確ではない。

化学療法に関係するものでは、使用する薬剤、投与量(dose intensity, total dose)、投与方法などが予後に関連すると報告されている(V. 進行卵巣癌の治療法参照)

## 2. 生物学的予後因子

CA125, CSF-1, CA54/61, LDHなどの腫瘍マーカー、PCNA, Ki67などの増殖マーカー、HER-2/neu, p53などの分子遺伝マーカー、MRP, MDRL, GSTπ

などの薬剤耐性マーカー、DNA ploidyなどに分けられる。

しかしながら、生物学的因子は、臨床病理学的因子と比較すると検討症例も少なく、未だ研究段階にあると言わざるを得ない。今後さらに厳密な検討および評価のちに臨床の場に導入されることが望ましい。

## 参考文献(化学療法に関してはIV, V参照)

1. Pecorelli S, et al. Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. J Epidemiol Biostat 1998; 3: 75—102
2. Massi D, et al. Epithelial ovarian tumors in the reproductive age group. Age is not an independent prognostic factor. Cancer 1996; 77: 1131—1136
3. Thigpen T, et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. Cancer 1993; 71: 606—614
4. Hogberg T, et al. Treatment results and prognostic factors in a population-based study of epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1993; 43: 38—49
5. Nguen HN, et al. National survey of ovarian carcinoma IV. Cancer 1993; 72: 3007—3011
6. Sainz de la Cuesta R, et al. Prognostic importance of intraoperative rupture of malignant ovarian epithelial neoplasms. Obstet Gynecol 1994; 84: 1—7
7. Dembo AJ, et al. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 1990; 75: 263—272
8. Partridge EE, et al. The validity and significance of substages of advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 1993; 48: 236—241
9. Lund B, Williamson P. Prognostic factors for overall survival in patients with advanced ovarian carcinoma. Ann Oncol 1991; 2: 281—287
10. Maker AP, et al. The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology and grade with FIGO stage III ovarian cancer. Gynecol Oncol 1995; 56: 175—180
11. Young RC, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer, results of two prospective randomized trials. N Engl J Med 1990; 322: 1021—1027
12. O'Brien MER, et al. Clear cell epithelial ovarian cancer (mesonephroid): bad prognosis only in early stages. Gynecol Oncol 1993; 49: 250—254
13. Brugghe J, et al. Further evaluation of reproducibility and prognostic value of histologic typing and grading in FIGO stage I ovarian cancer patients without systemic locoregional adjuvant treatment. Int J Gynecol Cancer 1995; 5: 262—268
14. Jacob AJ, et al. Histologic correlations of viru-

2000年8月

報 告

1327

- lence in ovarian adenocarcinoma. Effects of differentiation. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 574—580
15. *Baak JP, et al.* Prognostic factors in borderline and invasive ovarian tumors on the common epithelial type. *Pathol Res Pract* 1987; 182: 755—774
  16. *Silverberg SG, et al.* Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma. *Cur Top Pathol* 1989; 78: 85—109
  17. *Shimizu Y, et al.* Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 2—7
  18. *Vergote IB, et al.* Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 40—52
  19. *Yazdi GP, et al.* High mortality after abdominal operation in patients with large volume malignant ascites. *J Surg Oncol* 1996; 62: 93—96
  20. *di Re F, et al.* Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 360—365
  21. *Carnino F, et al.* Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 467—472
  22. *Tsumura N, et al.* Distribution pattern and risk factors of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in epithelial ovarian carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 79: 526—530
  23. *Baiocchi G, et al.* Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy at second-look laparotomy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 151—156
  24. *Onda T, et al.* Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to stage I / II patients and superior survival to other stage III patients. *Cancer* 1998; 83: 1555—1560
  25. *Hackner NF, et al.* Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 413—420
  26. *Delgado G, et al.* Stage III ovarian cancer. The role of maximal surgical reduction. *Gynecol Oncol* 1992; 18: 290—297
  27. *van der Burg MEL, et al.* The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Eng J Med* 1995; 332: 629—634
  28. *Eisenkop SM, et al.* Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 103—108
  29. *Omura GA, et al.* Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1138—1150
  30. *Friedman RL, et al.* Second-look laparotomy for ovarian cancer provides reliable prognostic information and improves survival. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 88—94
  31. *Jacob JH, et al.* Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 146—150

#### IV. 初期卵巣癌 (I期, II期) の治療法

##### 1. 手術療法

妊孕能温存を希望しない症例に対する標準的手術療法と、妊孕能温存を希望する症例に対する保存的手術療法とに大別される。

1) 標準的手術療法：その目的は、進行期の決定<sup>1)2)</sup>、病巣の完全摘出、および後療法のための情報を得ることである。

標準的手術に含まれる手技は、

- ・両側付属器摘出、
- ・子宮摘出、
- ・大網切除<sup>1)~5)</sup>：肉眼的にI期、II期と思われる卵巣癌で大網に転移している頻度は10%であるとする報告がある。したがって、大網の検索は重要であるが、切除範囲は部分切除(横行結腸下切除)でよい。
- ・虫垂切除<sup>6)~9)</sup>：肉眼的に異常と判断した場合のみ切

除する。

・後腹膜リンパ節の摘出<sup>2)3)10)~20)</sup>：腹腔内所見がI期、II期の卵巣癌における後腹膜リンパ節への転移率は10~20%とされ、その診断的意義は確立されている。骨盤リンパ節と腎静脈の高さまでの傍大動脈リンパ節の郭清または生検が実施される。ただし、これらの操作は正確な進行期を知るうえで必要であるが、治療的効果は確立していない。

・腹腔内各所の生検<sup>1)2)5)21)</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、適宜生検を行うことが望ましい。

2) 保存的手術療法：その目的は、妊孕能を温存し、進行期を決定、かつ病巣を完全に摘出することにある。Ia期で高分化型であること(一般に明細胞腺癌は除く)が、妊孕能を温存できる症例の必要条件として一般

に認められている。術中被膜破綻によるIc期の予後はIa期と差がないという報告<sup>22)</sup>があり、このような症例でも妊孕能の温存が可能であると考ええる。

保存的手術では、

- ・患側付属器摘出。
- ・対側卵巣の生検<sup>23)~25)</sup>：肉眼的に異常を認めた場合のみ行い、正常な場合には生検を省略することもできる。
- ・大網切除を行う。
- ・後腹膜リンパ節摘出を加えることもある。

Ia期、高分化型という病理所見に関して術中迅速病理での確認が困難な場合には、主病変のみ切除して一旦手術を終了し、永久標本を確認して術式を再検討することが必要である。

## 2. 補助化学療法

### 1) どのような患者に補助化学療法が必要か

GOG(アメリカ Gynecologic Oncology Group 研究)をはじめとする大規模研究によって、術後再発の危険性が低いもの、すなわち補助化学療法を必要としないものが明らかにされてきている。

- ・病変が片側あるいは両側卵巣に局限しているもの。
- ・組織学的に高分化型のもの(ただし明細胞腺癌を除く)。
- ・卵巣腫瘍の被膜破綻がないもの。
- ・癒着や罹患卵巣以外に腫瘍がないもの。
- ・腹水が認められないもの。
- ・腹腔洗浄細胞診が陰性のもの。

では、長期生存率が90%を越えていることから、このような症例には補助化学療法は必要がないと、多くの研究者が報告している<sup>26)~28)</sup>。NIH(National Institute of Health) Consensus Statement(1995)やNCCN(National Comprehensive Cancer Network) Guidelines(1997)では、Ia・Ib期の高分化型卵巣癌に対しては、術後の補助化学療法をしないことを推奨している。

一方、30~40%の再発率と25~30%の5年以内死亡を来すハイリスクグループも明らかにされている。

すなわち、

- ・罹患卵巣外への浸潤がみられるもの。
- ・組織学的に分化度の低いもの(G3)または明細胞腺癌。
- ・卵巣腫瘍の被膜破綻がみられるもの。
- ・高度の癒着や罹患卵巣以外に腫瘍が認められるもの。
- ・腹水や腹腔洗浄細胞診が陽性のもの。

以上の一項目でも含むものでは、術後の補助化学療法が必要である<sup>29)</sup>。しかし、Ia・Ib期のG2腺癌に対する補助化学療法の是非に関しては、統一された見解は得られていない。

### 2) 初期卵巣癌に対する補助化学療法の選択

補助化学療法の第一選択投与薬剤(first line regimen)としては、1980年から現在に至るまで、進行期に無関係にプラチナ製剤が基本に選択されてきた。GOGでも欧州でも、初期卵巣癌に対するプラチナ製剤をベースにした補助化学療法の有効性が評価されている。cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicinの併用(CAP), doxorubicinを抜いたCP療法<sup>30)</sup>, cisplatinをcarboplatinに置き換えたもの、が汎用されてきた。1996年のMcGuire et al.<sup>31)</sup>の報告以来、米国ではcisplatinとpaclitaxelの併用が進行期に関係なくfirst lineとして用いられ、さらにcisplatinをcarboplatinに置き換えたregimenも検討されている。投与コース数に関して、1995年3月から現在も進行中のGOG#157研究では、Ic期・II期、予後不良と考えられるIa・Ib期症例などを対象に、完全手術後carboplatin(AUC: 7.5)とpaclitaxel(175mg/m<sup>2</sup>, 3時間点滴)を3週間ごと・3コース行う群と6コース行う群との無作為比較試験が行われている。

NCCNガイドライン(1997)では、補助化学療法が必要であると判定された早期卵巣癌症例には、paclitaxel(135mg/m<sup>2</sup>, 24時間投与)とcisplatin, あるいはpaclitaxel(175mg/m<sup>2</sup>, 3時間投与)とcarboplatin(AUC: 7.5)の併用療法を3~6コース実施することを推奨している<sup>32)33)</sup>。

## 参考文献

1. Young RC, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. JAMA 1983; 250: 3072-3076
2. Buchsbaum HJ, et al. Surgical staging of carcinoma of the ovaries. Surg Gynecol Obstet 1989; 169: 226-232
3. Knapp RC, Friedman EA. Aortic lymph node metastases in early ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1974; 119: 1013-1017
4. Delgado G, et al. Paraaortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies confined to the pelvis. Obstet Gynecol 1977; 50: 418-423
5. Piver MS, et al. Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinoma. Obstet Gynecol 1978; 52: 100-104
6. Malfetano JH, et al. The appendix and its metas-

2000年8月

報 告

1329

- tatic potential in epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 396—398
7. *Rose PG, et al.* Appendectomy in primary and secondary staging operations for ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 116—118
  8. *Fontanelli R, et al.* The role of appendectomy in surgical procedures for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 46: 42—44
  9. *Ayhan A, et al.* Is routine appendectomy beneficial in the management of ovarian cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 57: 29—31
  10. *di Re F, et al.* Pelvic and paraaortic lymphadenectomy in cancer of the ovary in *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology*, London 1989; 3: 131—142
  11. *Benedetti-Panici P, et al.* Anatomical and pathological study of retroperitoneal nodes in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 150—154
  12. *Wu PC, et al.* Lymph node metastasis and retroperitoneal lymphadenectomy in ovarian cancer, in *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology*, London, 1989; 3: 143—155
  13. *Burghardt E, et al.* Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 103—106
  14. *Petru E, et al.* Lymphadenectomy in stage I ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 656—662
  15. *Onda T, et al.* Assessment of metastases to aortic and pelvic lymph nodes in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 803—808
  16. *Tsuruchi N, et al.* Relationship between paraaortic lymph node involvement and intraperitoneal spread in patients with ovarian cancer—A multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 51—55
  17. *Chen SS, et al.* Incidence of paraaortic and pelvic lymph-node metastases in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1983; 16: 95—100
  18. *Lanza A, et al.* Pelvic and paraaortic lymph nodal positivity in the ovarian carcinoma. Its prognostic significance. *Eur J Gynecol Oncol* 1988; 1: 36—39
  19. *Zanetta G, et al.* Limited invasiveness to assess retroperitoneal spread in stage I - II ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 51: 133—140
  20. *Carnino F, et al.* Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 467—472
  21. *Rosenoff SH, et al.* Peritoneoscopy in the staging and follow-up of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1975; 2: 223
  22. *Ahmed FY, et al.* Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2968
  23. *Zanetta G, et al.* Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 1030—1035
  24. *Williams TJ, Dockerty MB.* Status of the contralateral ovary in encapsulated low grade malignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 143: 763—766
  25. *Eddy CA, et al.* Pelvic adhesions following microsurgical and macrosurgical wedge resection of the ovaries. *Fertil Steril* 1980; 33: 557—561
  26. *Young RC, et al.* Adjuvant therapy in stage I and II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trial. *N Eng J Med* 1990; 322: 1021—1027
  27. *Vergote IB, et al.* Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian carcinoma. : Importance of degree of differentiation and deoxyribonucleic acid ploid in predicting relapse. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 40—50
  28. *Bolis G, et al.* Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer. Results of two randomized clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (P32). *Ann Oncol* 1995; 6: 887—893
  29. *Thigpen JT, et al.* Management of stage I and II ovarian carcinoma. *Semin Oncol* 1991; 18: 596—602
  30. *Young RC, et al.* Randomized clinical trial of adjuvant treatment of women with early (FIGO I - II A high risk) ovarian cancer-GOG #95. *Int J Gynecol Oncol* 1997; 7: 17
  31. *McGuire WP, et al.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer. *N Eng J Med* 1996; 334: 1—6
  32. *Ozols RF.* Update of the NCCN ovarian cancer practice guideline. *Oncol* 1997; 11: 95—105
  33. *Young RC.* Gynecologic Oncology Group : Phase III randomized study of CBDCA/TAX administered for 3 vs 6 courses for selected stages Ia-c and stages IIa-c ovarian epithelial cancer, GOG-157. clinical trial, closed, 1998.

## V. 進行卵巣癌(Ⅲ期, Ⅳ期)の治療法

## 1. 手術療法

進行卵巣癌の場合でも、開腹して腫瘍をできるだけ摘出することを原則とする。これは残存腫瘍径と予後に相関があることが認められているし、また原発巣の拡がり、組織型などを確認することは正確な進行期決定のためにも、術後治療の個別化のためにも必要なことである。ただし、手術自体が危険な場合は、胸・腹水の細胞診やリンパ節の組織診などを施行後、化学療法を開始し、奏効後開腹することも考慮する。

## 1) 基本術式

基本術式に含まれる手技は、

- ・両側付属器摘出術
- ・子宮摘出術
- ・大網切除術：肉眼的転移が疑われる場合は、腫瘍縮小のために胃大網動脈を切除する大網全切除術、胃大網動脈直下で切断する大網垂全切除術が役にたつことがある。肉眼的に転移がない場合や、大網切除術によって optimal debulking とならない場合には大網部分切除術(横行結腸下)を行う。
- ・虫垂切除術：転移がある場合は腫瘍縮小術の一つとして行うことがあるが、肉眼的に正常な場合の意義は確立していない。
- ・後腹膜リンパ節(骨盤・傍大動脈)郭清術(もしくは生検)：腹腔内所見がⅢb期までの症例には、進行期決定のために必要とされるが、後腹膜リンパ節郭清術が患者の予後改善に寄与するとする臨床試験の報告はない。

## 2) 腫瘍縮小術(cytoreductive surgery)

腫瘍縮小術が予後改善のためには必要であり<sup>12)</sup>、その場合には上記の基本術式に加え転移巣の可及的摘出を行う。腹膜切除は、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する。直腸のダグラス窩部位への浸潤、S状結腸にも浸潤を認めた時には部分切除端々吻合を行う。さらに小腸に浸潤性癒着を認めた場合には積極的に切除することも考慮する。一方で、初回手術は可及的腫瘍切除にとどめ、化学療法後に辺縁臓器合併切除も含む完全摘出を計る考えもある。

## 3) 試験開腹

病変が進行し、骨盤内臓器が見えないほど腹腔全体に癌性癒着が及んでいる場合、もしくは原発巣が骨盤壁に浸潤性に固着し、その摘出には非可逆的な手術合

併症や相当量の出血が予想される場合などの手術不能例については試験切除のみを行い試験開腹に止める。この際には腹腔内を精査し原発巣や転移巣の大きさ、性状、位置さらには上腹部、腸管との関連性を確認し後療法の一助とする。

## 2. 化学療法

## 1) 標準的化学療法

進行卵巣癌においては、手術に引き続いて全身的な化学療法を施行することが、治療の基本である。卵巣癌の治療成績は、プラチナ製剤の登場によって改善しているが、それでもⅢb期、Ⅲc期、Ⅳ期症例や、また初回手術後の残存病巣が2cm以上の症例の予後は不良である<sup>3)</sup>。化学療法は、残存腫瘍径が小さいもの程有効性が高いことが知られている。

化学療法剤の選択は重要な課題である。45の異なるtrialに参加した8,139例の成績を解析した結果では、プラチナ製剤の有効性は非プラチナ製剤よりも高く、プラチナは単剤で使用するよりも他剤と併用した方が有効性が高かった。また、cisplatinとcarboplatinの有効性には差がないと報告されている<sup>4)</sup>。その後の報告では、cyclophosphamideやadriamycinと併用する場合、生存率や副作用を考慮してcisplatin 75mg/m<sup>2</sup>を3~4週ごとに6コース投与するのが基本とされ<sup>5)~7)</sup>、その奏効率は60~70%、5年生存率は20%前後という。carboplatin 300mg/m<sup>2</sup>あるいはcisplatin 75mg/m<sup>2</sup>をcyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup>と併用した場合の比較では、奏効率、生存成績には差はないが、carboplatinの方が吐気・嘔吐などの消化器症状や腎毒性、神経毒性が弱いと報告されている<sup>8)</sup>。carboplatinの方が骨髄抑制は強いので、骨髄機能に問題ない症例や敗血症の危険の低い症例を中心にcarboplatinが好まれる傾向にある。

paclitaxelは、進行卵巣癌や再発卵巣癌に単剤でも15~20%の高い奏効率が報告されている<sup>9)</sup>。paclitaxelは他の化学療法剤にはみられない急性過敏性反応(hypersensitivity reaction: HSR)を示すことがあるので、投与12~14時間前および6~7時間前にdexamethasone 20mgを静注、投与30分前にranitidine 50mgを静注、diphenhydramine 50mgを内服することによってHSRを予防する必要がある。paclitaxelの投与方法と投与量について、175mg/m<sup>2</sup>と135mg/m<sup>2</sup>をさらに2群に分け、それぞれ24時間、3時間で投与した検討では、175

2000年8月

報 告

1331

mg/m<sup>2</sup>の方が治療効果が大きく、また24時間投与方法の方が好中球減少が高率で発熱の危険性も有意に高かったと報告されている<sup>9)</sup>。cisplatinと併用した場合、paclitaxelの奏効率は73%、median survivalは38月であったが、cyclophosphamideではそれぞれ60%、24月であり、paclitaxelの方が有意に良好であった<sup>10)</sup>。一方重篤な副作用については両群間に差がなかったという。重篤な好中球減少を避けるためには、最初にpaclitaxel続いてcisplatinを投与すべきである<sup>11)</sup>。また、cisplatinと併用する場合は神経毒性の点から24時間投与が望ましい。近年では、paclitaxelとcarboplatinの併用に関しても多くの報告<sup>12)13)</sup>がみられるようになり、同程度の奏効率が報告されている。現在の標準的治療として、米国での第一選択抗がん剤は、paclitaxelとcarboplatinの併用である。paclitaxelはQOL上から3時間投与が主流となりつつある。paclitaxelの副作用には、上記HSRのほか、末梢神経障害、骨髄抑制(特に好中球減少)、筋肉痛・関節痛、脱毛などがある。末梢神経障害は、cisplatinとの併用でやや高くなる傾向にある。

現在本邦においても、paclitaxel+プラチナ製剤と、cisplatin+cyclophosphamideの併用療法の比較、cisplatin+cyclophosphamideと、さらにadriamycinを加えた三者併用療法との比較試験が進行中である。

その推奨投与量は、  
paclitaxel 180mg/m<sup>2</sup> iv, day 1(3時間投与)  
carboplatin AUC=5~6 iv, day 1(1~2時間投与)  
3~4週間隔で6コース  
や  
paclitaxel 135mg/m<sup>2</sup> iv, day 1(24時間投与)  
cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> iv, day 1  
3~4週間隔で6コース  
とされている。骨髄機能や腎機能の所見によって微調整する。

paclitaxelを含まない場合には、従来から使用されている治療法として、  
cyclophosphamide 900mg/m<sup>2</sup> iv, day 1  
cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> iv, day 1  
4週間隔で6コース  
や  
cyclophosphamide 500mg/m<sup>2</sup> iv, day 1  
cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> iv, day 1  
adriamycin 30mg/m<sup>2</sup> iv, day 1 (THPであれば30mg/m<sup>2</sup> iv, day 1, EPIであれば50mg/m<sup>2</sup> iv, day 1)

4週間隔で6コース

などが、効果の期待できる併用療法である。

2) 高容量化学療法(Dose intensive chemotherapy with/without G-CSF)

G-CSFなどを併用することにより、通常の化学療法よりdose intensityを高めた化学療法に関する検討がなされている。

Murphy et al.<sup>14)</sup>は、cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup>+carboplatin 300mg/m<sup>2</sup>+adriamycin 50mg/m<sup>2</sup>またはifosfamide 5g/m<sup>2</sup>の4週ごと6コース投与した群と、その半量を4週ごと12コース投与した群との無作為化比較試験(randomized control trial: RCT)を行っている。その結果、前者すなわちdose-intensive chemotherapy群で臨床的奏効率が有意に良好であったと報告している。Kaye et al.<sup>15)</sup>もcyclophosphamide 750mg/m<sup>2</sup>+cisplatin 50mg/m<sup>2</sup>または100mg/m<sup>2</sup>を6コース投与する無作為化比較試験を行い、後者が有意に良好であったと報告した。しかしその後の報告で<sup>7)</sup>、長期予後では両群間に大きな差がみられなかったことから、cisplatinの推奨投与量は75mg/m<sup>2</sup>、3週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した無作為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>6)16)~19)</sup>。Thigpen<sup>20)</sup>は、cisplatin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。つまり、G-CSF投与により化学療法の投与量を上げても治療成績を向上できるとする報告はないといっている。

3) 造血幹細胞輸血による大量化学療法(High dose chemotherapy with hematopoietic progenitor cell support)

造血機能障害が主な副作用である抗癌剤では、造血幹細胞移植を併用することで通常投与量の5~10倍まで投与量の増量が可能となる。これらを併用しての治療では高い奏効率が報告<sup>21)</sup>されている。本療法での長期予後成績の報告はまだまだ少ないが、Ⅲ・Ⅳ期症例(n=20)での4年生存率62%、4年無病生存率57%であったとの報告<sup>22)</sup>、Ⅲ期(n=46)、Ⅳ期(n=19)での5年生存率がそれぞれ58.1%、33.7%であったとの報告<sup>21)</sup>がある。しかし、本療法の真の有効性を評価するためには無作為化比較試験が必要であろう。dose intensityを一定以上に上げることにより治療効果のさらなる増強、つまり投与量の第二の閾値が存在することも否定でき



ない<sup>20)</sup>が、現時点においては研究的治療の段階とってよい<sup>23)</sup>。

#### 4) 腹腔内化学療法(IP療法)

腹腔内に播種している腫瘍に対して、抗癌剤を直接腹腔内に投与する試みの歴史は長い。近年注入装置の開発と、薬理動態の検討から卵巣癌に対する腹腔内化学療法の報告が増えている。cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup>のivと併用したcisplatin 100mg/m<sup>2</sup>のivかipの大規模な比較試験では、奏効率がそれぞれ36%, 51% (p=0.08), 中間生存期間は各41カ月, 49カ月 (p=0.01)と報告されている<sup>24)25)</sup>, 残存腫瘍系が2cm以下の症例では, cisplatinのip療法の方がiv療法よりも低い死亡率であることも報告されている<sup>25)</sup>。聴力障害, 顆粒球減少の頻度が低いのが, 腹腔内化学療法の利点である<sup>25)</sup>が, 一方注入装置のトラブル, 感染<sup>26)</sup>の発生頻度も8%前後と報告され, 管理上まだ多くの問題を残している。腹腔内投与が有効な症例では, 静注でも同等の効果が得られる可能性が高く, 第一選択の治療法としては議論がある。

なお再発症例に腹腔内化学療法を施行する場合, プラチナ製剤を含む前化学療法に感受性のあった患者では, cisplatinを含む腹腔内化学療法が良好な反応を示すことが報告されている<sup>27)</sup>。

またsecond look operationが陰性の症例に対する, consolidation therapyとしての腹腔内化学療法の意義に関しては, 現在進行中のprospective studyの成績を待つ必要がある。

#### 参考文献

- Hoskins WJ, et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 159
- Hoskins WJ, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 974
- FIGO. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *J Epidemiol Biostat* 1998; 3: 75—102
- Advanced Ovarian Cancer Trialists Group: Chemotherapy in advanced ovarian cancer. *BMJ* 1991; 303: 884—893
- Hakes T, et al. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin (CAP) in stage III and IV ovarian carcinoma. *Proceeding ASCO* 1990; 156
- McGuire WP, et al. Assessment of dose-intensified therapy in suboptimally debulked ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1589—1599
- Kaye SB, et al. Mature results of a randomized trial of two doses of cisplatin for the treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2113—2119
- Swenerton K, et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 718—726
- Eisenhauer EA, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2654—2666
- McGuire WP, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1—6
- Rowinsky EK, et al. Sequences of taxol and cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1692—1703
- Bookman MA, et al. Carboplatin and paclitaxel in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1895—1902
- Brown JV, et al. Three-hour paclitaxel infusion and carboplatin is an effective outpatient treatment for stage III epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 166—168
- Murphy D, et al. A randomised dose intensity study in ovarian carcinoma comparing chemotherapy given at four week intervals for six cycles with half dose chemotherapy given for twelve cycles. *Ann Oncol* 1993; 4: 377—383
- Kaye SB, et al. Randomised study of two doses of cisplatin with cyclophosphamide in epithelial ovarian cancer. *Lancet* 1992; 340: 329—333
- Cont PF, et al. High-dose versus low-dose cisplatin in combination with cyclophosphamide and epidoxorubicin in suboptimal ovarian cancer: A randomized study of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *J Clin Oncol* 1996; 14: 351—356
- Jakobsen A, et al. Dose-effect study of carboplatin in ovarian cancer: A Danish Ovarian Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 193—198
- Colombo N, et al. Cisplatin dose intensity in advanced ovarian cancer: A randomized study of conventional dose vs dose-intense cisplatin monotherapy. *Proc ASCO* 1993; 12: 255
- Gore ME, et al. A randomized study of high versus standard dose carboplatin in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Proc ASCO* 1996; 15: 284

2000年8月

報 告

1333

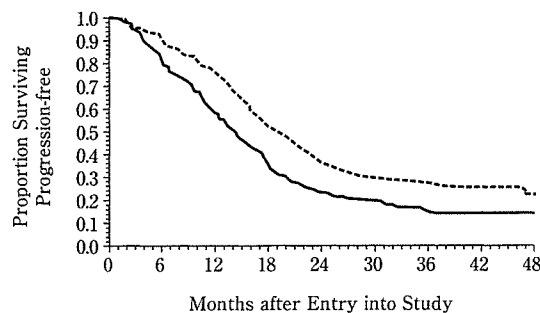
20. *Thigpen JT*. Dose-intensity in ovarian carcinoma: Hold, enough? *J Clin Oncol* 1997; 15: 1291—1293
21. *Shinozuka T, et al*. High dose chemotherapy with autologous stem cell support in the treatment of patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 1555—1564
22. *Benedetti-Panici P, et al*. High-dose chemotherapy with autologous peripheral stem cell support in advanced ovarian cancer. *Ann Med* 1995; 27: 133—138
23. *Aghajanian C, et al*. Phase II study of high-dose chemotherapy treatment with peripheral-blood progenitor-cell support as primary treatment for patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1852—1860
24. *Alberts DS, et al*. Phase III study of intraperitoneal cisplatin/intravenous cyclophosphamide vs iv cisplatin/iv cyclophosphamide in patients with optimal disease stage III ovarian cancer. *Proc ASCO* 1995; 114: 272
25. *Alberts DS, et al*. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335: 1950—1955
26. *Rubin SC, et al*. Long-term access to the peritoneal cavity in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 46—48
27. *Markman M, et al*. Salvage intraperitoneal therapy of ovarian cancer employing cisplatin and etoposide. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 191—195

#### IV. 初回治療後の適切な follow-up

卵巣癌の初回治療後の最適な follow-up の間隔については定説がない。NIH consensus statement<sup>1)</sup>では、初回治療後2年以内は3～4カ月ごと、2年以降はそれよりも長い間隔でよいとしている。NCCNのガイドライン<sup>2)</sup>でもほぼ同様である。これに対して河野ら<sup>3)</sup>は、はじめの2年間は1カ月ごと、その後は2カ月ごと、とかなり厳格な基準を設けている。Ⅲ、Ⅳ期の進行癌においては、治療後2年以内に再発することが多い。実際、再発症例の再発時期を検討すると、1年以内がおよそ50%、2年以内にはおよそ80%が再発するとされ

ている<sup>3)</sup>(図1)。これらのことを考慮すると、少なくとも治療後2年間は、intensiveなfollow-upを行い、再発の早期発見を心掛けるべきと考えられる。

表2に検診間隔の試案を示す。1年以内は1カ月ごと、1～2年は2カ月ごと、2～3年は3カ月ごと、3～5年は4カ月ごと、5年以降は半年ごととした。これらの基準は少なくともⅢ、Ⅳ期の進行癌には適用されるべきと考えられる(カテゴリー2)。再発の少ないⅠ、Ⅱ期症例ではもう少し検診間隔をあけてもよいと考えられるが、2年以降の晩期再発はむしろ進行癌より高頻度であるともいわれており<sup>4)</sup>(図2)、早期癌に対してもこの基準を採用したい(カテゴリー2)。



Treatment	No. Progression-free	No. with Treatment Failure	Total	Median Progression-free Survival (mo)
— Cisplatin+cyclophosphamide	28	174	202	13
--- Cisplatin+paclitaxel	45	139	184	18

図1 Ⅲ・Ⅳ期症例における化学療法別 Progression Free Survival (McGuire, et al. 1996)

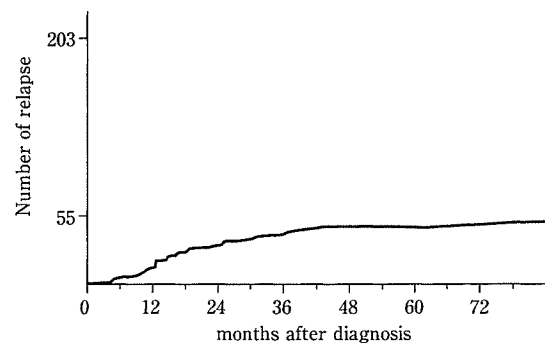


図2 Ⅰ・Ⅱ期症例における再発までの期間 203例中55例が再発。再発例の50%が診断から18カ月以内に、75%が36カ月以内に再発。(Raymond, et al. 1997)

表2 卵巣癌治療後の follow-up の基準

検診間隔	治療後	～1年	1カ月ごと
		～2年	2カ月ごと
		～3年	3カ月ごと
		～5年	4カ月ごと
		5年～	6カ月ごと
		Ⅲ, Ⅳ期: カテゴリー1	
		Ⅰ, Ⅱ期: カテゴリー2	
診察, 検査項目			
カテゴリー1	内診, 外診		毎回
	腫瘍マーカー(CA125)		毎回
	経膈あるいは経腹超音波		3～6カ月ごと
カテゴリー2	腹部CTまたはMRI	6カ月ごと(2年以後は12カ月ごと)	
	胸部X線		12カ月ごと
カテゴリー3	Gaシンチグラム, 骨シンチグラム, IVP, 腹腔鏡		適宜

診察, 検査項目に関しては, NIH や NCCN では外診, 内診を中心とした診察所見と CA125(腫瘍マーカー)測定を推奨している。この二つは最も基本的で, かつ欠かせない項目と考えられる(カテゴリー1)。しかしながら超音波検査は, 非侵襲的でかつ外来で簡便に施行できるので, とくに診察で所見がある場合には加えたい検査である(カテゴリー1)。また腹部CT, MRI, 胸部X線も半年～1年に1度はチェックしたい(カテゴリー2)。可能なら Ga シンチグラム, 骨シンチグラム, IVP, 腹腔鏡検査なども必要に応じて施行する(カテゴリー3)。表2に診察, 検査項目の試案を提示した。

CA125について付記する。CA125は非粘性上皮性卵巣癌の最も感度の高いマーカーであるが, 再発の発見にも有用である。35U/mlをカットオフ値とすると, 再発例の80%以上が陽性を示す<sup>9)～8)</sup>。しかしながら, 卵巣癌患者では原則として両側付属器摘出がなされていることが多く, 閉経後婦人と同様のカットオフ値を採用すべきとの意見が多い<sup>9)～12)</sup>。Gard and Houghton<sup>10)</sup>, Sugiyama et al.<sup>12)</sup>は各々15U/ml, 16U/ml, をカットオフ値とすべきとしている。またCA125値の経時的変化をみることにより再発の早期診断をしようとする試みもある<sup>8)13)</sup>。1カ月に25U/ml以上の値の上昇がみられる症例<sup>9)</sup>, 2回以上連続上昇のみられる症例<sup>13)</sup>で再発が強く疑われるとする報告がある。このように, 一次治療後のfollow-upにおいて, CA125値の解釈については注意が必要である。

#### 参考文献

1. NIH Consensus Statement : Ovarian cancer :

- Screening, treatment and follow up. 1994 ; 19
2. Ozols RF. Update of the NCCN ovarian cancer practice guidelines. 1997
3. 河野一郎, 他. 再発卵巣癌の診断と治療. 癌の臨床 1997 ; 43 : 1363—1369
4. Rosman M, et al. Prognostic indicators for poor risk epithelial ovarian carcinoma. Cancer 1994 ; 74 : 1323—1328
5. Raymond E, et al. Long-term follow-up after adjuvant chemotherapy in completely resected early stage ovarian carcinoma. Eur J Obstet Gynecol 1997 ; 72 : 181—190
6. Niloff JM, et al. Predictive value of CA125 antigen levels in second-look procedures for ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 151 : 981—986
7. Makar A, et al. Is serum CA125 at the time of relapse a prognostic indicator for further survival prognosis in patients with ovarian cancer? Gynecol Oncol 1993 ; 49 : 3—7
8. Meier W, et al. CA125 based diagnosis and therapy in recurrent ovarian cancer. Anticancer Res 1997 ; 17 : 3019—3020
9. 津村宣彦, 他. 原発性上皮性卵巣癌再燃における血中CA125値の正常範囲内変動の意義について. 産婦治療 1990 ; 61 : 854—859
10. Gard G, Houghton CRS. An assessment of the value of serum CA125 measurement in the management of epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1994 ; 53 : 283—289
11. 市村友季, 他. 再発の診断および予後の予知因子としてのCA125値の検討. 産婦進歩 1995 ; 47 : 591—593
12. Sugiyama T, et al. Comparison of CA125 assay with abdominopelvic computed tomography and transvaginal ultrasound in monitoring of ovarian cancer. Int J Gynecol Obstet 1996 ; 54 : 251—256
13. 三好 端, 他. 各種腫瘍マーカーのカット・オフ値. Oncol Chemother 1990 ; 5 : 301—305

2000年8月

報 告

1335

## VII. セカンドルック手術

Second-look laparotomy または operation (SLO) は、狭義には「初回手術完全摘出症例の補助化学療法打ち切りの判定を目的とした、臨床的に自他覚症状の全くないものに対する再開腹手術」と定義されているが、

ここでは初回手術の完遂度は考慮せず、臨床的に寛解の得られた症例に対する再開腹手術、という広義の SLO について述べることとする。

SLO は、初回手術後の残存腫瘍に対する化学療法の

表3 セカンドルック手術での陽性率(I/II期)

First author	Reference	Year	No. of patients		Percent positive
			Total	Positive	
Podratz	Am J Obstet Gynecol 152 : 230	1985	57	10	18
Walton	Obstet Gynecol 70 : 770	1987	95	5	5.2
Free	Gynecol Oncol 26 : 290	1987	47	11	23
Chambers	Obstet Gynecol 72 : 404	1988	30	2	6.7
Lippman	Cancer 61 : 2571	1988	10	2	20
Podratz	Gynecol Oncol 31 : 9	1988	85	15	18
Podczaski	Gynecol Oncol 36 : 43	1990	26	5	19
Potter	Gynecol Oncol 44 : 3	1992	102	19	19
Nishimura	J Jpn Soc Cancer Ther 30 : 1721	1995	183	18	9.8
Takakura	Acta Obst Gynaec Jpn 50 : 111	1998	31	1	3.2
Total			666	88	
Weighted Mean (95%CI)					13.2(10.6—15.8)

表4 セカンドルック手術での陽性率(III/IV期)

First author	Reference	Year	No. of patients		Percent positive
			Total	Positive	
Gershenson	Cancer 55 : 1129	1985	246	161	65
Podratz	Am J Obstet Gynecol 152 : 230	1985	77	48	62
Gall	Gynecol Oncol 25 : 26	1986	92	50	54
Free	Gynecol Oncol 26 : 290	1987	42	23	55
Podratz	Gynecol Oncol 29 : 274	1988	134	84	63
Chambers	Obstet Gynecol 72 : 404	1988	37	27	73
Hainsworth	Ann Int Med 108 : 165	1988	47	28	60
Lippman	Cancer 61 : 2571	1988	58	47	81
Podratz	Gynecol Oncol 31 : 9	1988	165	101	61
Krag	Gynecol Oncol 34 : 88	1989	62	30	48
Hoskins	Gynecol Oncol 34 : 365	1989	67	41	61
Podczaski	Gynecol Oncol 36 : 43	1990	76	48	63
Potter	Gynecol Oncol 44 : 3	1992	110	65	59
Gallion	Gynecol Oncol 46 : 29	1992	95	52	55
Nishimura	J Jpn Soc Cancer Ther 30 : 1721	1995	104	32	30
Tuxen	Ann Oncol 8 : 643	1997	308	183	59
Hempling	Ann Surg Oncol 4 : 349	1997	100	63	63
Williams	Gynecol Oncol 66 : 171	1997	216	153	71
Friedman	Gynecol Oncol 67 : 88	1997	78	35	45
Takakura	Acta Obst Gynaec Jpn 50 : 111	1998	25	8	32
Total			2,139	1,279	
Weighted Mean (95%CI)					59.8(57.7—61.9)