

## 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) 大網亜全切除術：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：大網亜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、治療的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。

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 (%)  |      |                |
|--------------------------|------|-----|-----------|----------------|------|----------------|
|                          |      |     |           | I a            | I b  | I c            |
| 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 では初回到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。

## 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。

### 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。

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。



## 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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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）<br>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<br>試験的化学療法も含む  |



## 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(1, 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.

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><br>(GOG111) | Stage III ~ IV<br>410 例<br>残存腫瘍径 > 1cm | 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><br>(OV-10)  | Stage IIb ~ IV<br>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

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

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

|   |   |
|---|---|
| ドセタキセル＋<br>カルボプラチン<br>(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＋<br>ドキシソルピシン＋シスプラチン<br>(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>・ドキシソルピシン：30～50 mg/m<sup>2</sup>（ピラルピシン：30mg/m<sup>2</sup>，<br/>エピルピシン：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＋<br>シスプラチン<br>(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＋<br>カルボプラチン毎週投与法<br>(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，<br/>またはAUC＝2，day 1，8，15</li> </ul>   |
| シクロホスファミド＋<br>カルボプラチン<br>(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<br>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＋<br>カルボプラチン併用<br>(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＋<br>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

1. 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

2. 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> <sup>6)</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

- a. 標準的な投与に比べて骨髄抑制が有意に低い。
- b. その他の副作用では有意差はみられない。
- c. 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<sup>2</sup>).

#### 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<sup>2</sup>).

#### 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)

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

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

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

#### 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。

## 3. TJ療法時の前投薬

パクリタキセルやカルボプラチンには急性過敏反応 (hypersensitivity reaction) (表10)があるため、前投薬処置が必要である(III, A')。

表10 パクリタキセルおよびカルボプラチンによる急性過敏反応

|      | パクリタキセル  | カルボプラチン   |
|------|--|---|
| 頻度   | 約4%  | 約12%  |
| 発症時期 | 初回または2回目の投与に多い   | 長期治療後に発症する<br>中央値は8回目(範囲:6~21回)。<br>初回や2~3回目の治療では発症することは稀でカルボプラチン投与の半ばで発症することが多い(50%) |
| 症状   | 全身の紅斑, 頻脈, 胸部苦悶感, 呼吸困難, 高血圧, 低血圧など   | 全身の紅斑, 頻脈, 胸部苦悶感, 呼吸困難, 高血圧, 低血圧など  |
| 再投与  | ステロイド投与を行った上での再投与が可能である  | 再投与は不可である<br>ステロイド投与などの処置を行ったのちの再投与でも発症する   |
| 前処置  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 投与前 12~14時間および 6~7時間前にデキサメタゾン 20mg 静注, 30分前にラニチジン 50mg 静注とジフェンヒドラミン 50mg 経口投与</li> <li>または</li> <li>・ short-course premedication. 投与30分前にデキサメタゾン 20 mg 静注, ラニチジン 50mg 静注とジフェンヒドラミン 50mg 経口投与</li> </ul> |   |

(文献8)~(10)より引用)

## E. 支持療法

支持療法としては、化学療法の副作用に対応するものと卵巣癌の症状に対応するものに分けられる。卵巣癌化学療法を実施する時は、必要な場合支持療法を行う。

### 1. 骨髄抑制対策

colony stimulating factor (CSF) のルーチンの使用は推奨されない。症例を個別化した上での使用が原則である (III, A<sup>+</sup>)。G-CSF は日本癌治療学会臨床試験委員会 2001<sup>1)</sup> の G-CSF 適正使用ガイドラインにしたがって使用する (III, A<sup>+</sup>)。

### コメント

日本癌治療学会では、2001年に米国臨床腫瘍学会 ASCO の CSF 使用ガイドライン<sup>2)~4)</sup> を基準とした新たな G-CSF 適正使用ガイドラインを示している (日本癌治療学会臨床試験委員会 2001<sup>1)</sup>)。これらのガイドラインはエビデンスレベルの高い臨床研究を中心に集めて作成したものであるため、個々の文献のエビデンスレベルを取り上げた場合にはエビデンスレベルは I または II となる。しかしここでは、多くのエビデンスを集めた結果できあがったガイドラインに従う、という記述にしたために、ガイドライン自体のエビデンスの質という意味でエビデンスレベルを III とした。またガイドラインに熟知しそれに従うという姿勢を述べており、推奨の強さは A<sup>+</sup> とした。



## 付 記

発熱性好中球減少症 febrile neutropenia (FN) の頻度は化学療法の薬剤の投与量に平行して増加し相乗的であり、初回治療時より再発症例の治療時に高度かつ高頻度になる。CSF 製剤の使用は (1) 治療的使用, (2) 一次予防的使用, (3) 二次予防的使用に分けられる。

## (1) 治療的投与：

- a. 化学療法時の FN と重症感染症のリスクは絶対的好中球数に逆相関する<sup>5)</sup>。
- b. 絶対的好中球数が  $100/\mu\text{l}$  以下の状態が 2 週間持続すると、重症感染症を併発するリスクが有意に上昇する<sup>6)</sup>。
- c. 複数のランダム化比較試験 (placebo vs. CSF) の結果では、FN に対する CSF 投与は入院期間を短縮し好中球数を早期に回復 ( $> 500/\mu\text{l}$ ) させたが、無熱の症例では再現性のある成績には至っていないとされる。このことから米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の CSF 使用ガイドライン<sup>2)~4)</sup>には、FN の治療は支持療法と抗生物質の使用を優先させるべきで、好中球減少症が 10 日以上持続する場合や活動性の感染症合併時に限られるべきとある<sup>7)</sup>。
- d. わが国では保険制度による適応として、化学療法による好中球減少症で好中球  $1,000/\mu\text{l}$  未満で  $38^{\circ}\text{C}$  以上の発熱が 4~5 日続く場合や、好中球  $500/\mu\text{l}$  未満の場合を認めている。

## (2) 予防的投与：

一次予防を目的とした投与は原則的には推奨されない。重度の好中球減少症発症のリスクが 40% 以上見込まれるようなハイリスク症例には一次予防投与を考慮する<sup>7)</sup>。

二次予防 (化学療法 2 サイクル目での CSF の使用) としての CSF 投与もルーチンには推奨されない。CSF の投与により入院期間、好中球減少症の期間、抗菌薬の使用期間はいずれも短縮されるが、CSF を投与して化学療法のスケジュールをこなしても生存期間は改善しない<sup>7)~10)</sup>。

投与基準としては、以下の状況が挙げられる。

- a. すでに先行して好中球減少症がある場合
- b. 既往の化学療法 (異なる抗がん剤療法) で FN が繰り返された症例
- c. 既往の放射線治療
- d. 末期癌
- e. 栄養不良状態
- f. performance status 3 または 4
- g. 既存の感染症など

なお上記の場合に加えて先行する化学療法で FN が発生した場合は、化学療法剤の減量をまず考慮すべきである。

例外は化学療法の継続が完治につながる胚細胞腫瘍などの場合とされる<sup>7)</sup>。

## 2. 消化器症状対策

患者にとって大きな自覚的苦痛である消化器症状の緩和も重要な支持療法の一つである<sup>11)</sup> (II, A).

## コメント

各種抗がん剤により惹起される嘔気の程度と推奨される制吐剤を表11に示す。

表11 卵巣癌化学療法時の嘔気の強さとその対応例

| 抗がん剤   | 嘔気の頻度  | レベル | 薬物療法   |
|--|--------|-----|--|
| シスプラチン   | 90%以上  | 5   | デキサメタゾン, グラニセトロン, オンダンセトロン, アザセトロン, ラモセトロン                         |
| カルボプラチン  | 60～90% | 4   | デキサメタゾン, グラニセトロン, オンダンセトロン, アザセトロン, ラモセトロン, メトクロプラマイド, トロピセトロン(経口) |
| シクロホスファミド<br>ドキシソルビシン<br>エピルビシン<br>イホスファミド<br>イリノテカン | 30～60% | 3   |  |
| ドセタキセル<br>エトポシド<br>パクリタキセル                           | 10～30% | 2   | デキサメタゾン, プロクロールベラジン, メトクロプラマイド, ジフェンヒドラミン                          |
| ブレオマイシン  | 10%以下  | 1   |  |

(Practice Guidelines in Oncology, version 1. 2002, Ovarian Cancer Guideline, Jenkintown, 2001年出版より改変)

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

## F. 術前化学療法 neoadjuvant chemotherapy (NAC)

術前化学療法を行うことにより、IDS または SDS 施行時に腫瘍摘出率が向上し、無増悪期間 (PFS) の延長および QOL は改善するが、長期生存率の改善については意見が分かれている (III, C)。

### コメント

進行卵巣癌症例では初回手術時に maximum debulking を図った後に寛解導入化学療法が行われているが、合併症を伴っている場合や腸管切除など、手術侵襲が大きい場合には PS や QOL が低下し、化学療法への移行が遅れる場合がある。このような症例や optimal debulking が困難または不能と判断される例に対して、NAC の有用性が検討されている。多くの報告が retrospective study で、CAP 療法や CP 療法などによる NAC 後に、IDS または SDS を行うことにより PFS および QOL は改善するとしているが、全生存率の改善に寄与するとの報告は少ない<sup>1)~8)</sup>。

### 付 記

- (1) NAC が PFS, OS 改善に寄与するかどうかに関しては、現在進行中のプロスペクティブなランダム化比較試験 (EORTC55971<sup>9)</sup> で TP 療法または TJ 療法, SWOG-S0009 では TJ 療法が NAC のレジメンとして採用されている) の結果が待たれる。
- (2) NCCN のガイドラインでは、明らかな切除不能例に限り細胞診だけで化学療法 (NAC) を行うことが許容されている。問題は原発巣の診断, 組織診断, 進行期の決定などである。なお国内の JCOG study では診断的開腹や laparoscopy が必須かどうかも検討中である。

### G. 維持化学療法 (maintenance と consolidation)

1. 早期卵巣癌 (I, II 期) に対する維持化学療法の有用性は示されていない (II, C).
2. 進行癌 (III, IV 期) 症例に対する維持化学療法 (地固め療法) ではその有効性を示す報告が散見されるが, 長期生存率の改善を示すには至っていない (II, B).

#### コメント

早期癌でも再発頻度が高い high-risk 例が存在し維持化学療法が施行される場合がある。しかし一般に早期癌の再発率が低いために, 臨床試験で維持化学療法の有効性を証明するには多数の登録が必要となる。そのためにさまざまなレジメンを用いた多くの臨床試験が行われてきたが, 統計学的にその有用性を示すまでに至っていない<sup>1)~3)</sup>。

一方, 進行卵巣癌では手術で可及的に腫瘍摘出を行っても顕微鏡レベルでの病変の残存が不可避な場合が多く, 手術施行後に化学療法を併用し寛解導入を図る必要が生ずる。寛解導入化学療法によって臨時的寛解に至ったと考えられる症例で, かつ SLO において陰性であった場合でも, その 20~50%は再発に至ると報告されている。そのために寛解に至ったと判断される症例に対する維持化学療法 (地固め療法 consolidation therapy) の必要性の是非が進行卵巣癌症例について検討されてきた。

#### 付 記

##### (1) 早期卵巣癌に対する狭義の維持化学療法

GOG175<sup>4)</sup>: high risk 早期癌に対する現在進行中の trial である。完全手術後, TJ 療法 3 コース後, パクリタキセル 40mg/m<sup>2</sup> を毎週 24 週間にわたり投与する群と, 経過観察のみを行う群にランダム割付し, PFS, OS を比較する研究で, その結果が待たれる。